I310381
（此處由本局於收文時黏貼條碼）
840907

發明專利說明書

公告本

（本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：92113891
※申請日期：92 年 05 月 22 日
※IPC 分類：C07D 401/02 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

壹、發明名稱：

(中) 吲哚、氮雜吲哚及相關的雜環４－烯基哌啶醯胺類化合物

(外) Indole, azaindole and related heterocyclic 4-alkenyl piperidine amides

貳、申請人：(共 1 人)

1.姓　名：(中) 必治妥施貴寶公司
(外) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
代表人：(中) 1.史蒂芬　戴維斯
(外) 1.DAVIS, STEPHEN B.
地　址：(中) 美國新澤西州・普林斯頓・勞倫斯維勒／普林斯頓路
(外) Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000, U.S.A.
國籍：(中英) 美國　U.S.A.

參、發明人：(共 11 人)

1.姓　名：(中) 汪濤
(外) WANG, TAO
地　址：(中) 美國康乃狄克州中城湯布魯克一三一二號
(外) 1312 Town Brooke, Middletown, CT 06457, U. S. A.

2.姓　名：(中) 約翰　凱道
(外) KADOW, JOHN F.
地　址：(中) 美國康乃狄克州・威靈福・水源大道九號
(外) 9 Quarry Run, Wallingford, CT 06492, USA

3.姓　名：(中) 尼古拉斯　明維爾
(外) MEANWELL, NICHOLAS A.
地　址：(中) 美國康乃狄格州東漢普頓瓦利大道十五號
(外) 15 Valli Drive, East Hampton, CT 06424, U.S.A.

4.姓　名：(中) 楊革新

（外）YEUNG, KAP-SUN
地　址：（中）美國康乃狄克州麥迪遜朵賽特巷一六四號
（外）164 Dorset Lane, Madison, CT 06443, USA

5.姓　名：（中）張鐘興
（外）ZHANG, ZHONGXING
地　址：（中）美國康乃狄克州麥迪遜瑪泰珊海斯街十四號
（外）14 Martleshamheath Lane, Madison, CT 06443 U. S. A.

6.姓　名：（中）尹志偉
（外）YIN, ZHIWEI
地　址：（中）美國康乃狄格州美里登八十號公寓雪曼街二三四號
（外）234 Sherman Avenue, Apt. 80, Meriden, CT 06450, U.S.A.

7.姓　名：（中）邱志雷
（外）QIU, ZHILEI
地　址：（中）美國伊利諾州伊凡史頓奧林頓街一七二五號二二四之二號公寓
（外）1725 Orrington Ave., Apt. 224-2, Evanston, IL 60201, USA

8.姓　名：（中）丹尼爾　汀
（外）DEON, DANIEL H.
地　址：（中）加拿大奎北克肯迪克葛吉街二之九號
（外）#2-9 Grieg St., Candiac, Quebec, Canada J5R 3X3

9.姓　名：（中）科林特　詹姆斯
（外）JAMES, CLINT A.
地　址：（中）加拿大奎比克朗吉爾布爾德坤恩五〇〇號
（外）500 Boulevard Quinn, Longueuil, Quebec, Canada J4H 2N4

10.姓　名：（中）艾德華　魯迪傑
（外）RUEDIGER, EDWARD H.
地　址：（中）加拿大Ｊ４Ｖ２Ｋ３魁北克・綠田公園・聖查理路一三三號
（外）133 St. Charles Rd., Greenfield Park, Quebec, Canada J4V2K3

11.姓　名：（中）卡洛　貝肯德
（外）BACHAND, CAROL
地　址：（中）加拿大魁北克肯第亞佩斯莫丘爾一一九號
（外）119 Place Mercure, Candiac, Quebec, Canada J5R 1B1

肆、聲明事項:

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利☐主張國際優先權：
【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數　順序註記】
1.美國　；2002/05/28；60/383,509 ☑有主張優先權

（外）YEUNG, KAP-SUN

地　址：（中）美國康乃狄克州麥迪遜朵賽特巷一六四號

（外）164 Dorset Lane, Madison, CT 06443, USA

5.姓　名：（中）張鐘興

（外）ZHANG, ZHONGXING

地　址：（中）美國康乃狄克州麥迪遜瑪泰珊海斯街十四號

（外）14 Martleshamheath Lane, Madison, CT 06443 U. S. A.

6.姓　名：（中）尹志偉

（外）YIN, ZHIWEI

地　址：（中）美國康乃狄格州美里登八十號公寓雪曼街二三四號

（外）234 Sherman Avenue, Apt. 80, Meriden, CT 06450, U.S.A.

7.姓　名：（中）邱志雷

（外）QIU, ZHILEI

地　址：（中）美國伊利諾州伊凡史頓奧林頓街一七二五號二二四之二號公寓

（外）1725 Orrington Ave., Apt. 224-2, Evanston, IL 60201, USA

8.姓　名：（中）丹尼爾　汀

（外）DEON, DANIEL H.

地　址：（中）加拿大奎北克肯迪克葛吉街二之九號

（外）#2-9 Grieg St., Candiac, Quebec, Canada J5R 3X3

9.姓　名：（中）科林特　詹姆斯

（外）JAMES, CLINT A.

地　址：（中）加拿大奎比克朗吉爾布爾德坤恩五〇〇號

（外）500 Boulevard Quinn, Longueuil, Quebec, Canada J4H 2N4

10.姓　名：（中）艾德華　魯迪傑

（外）RUEDIGER, EDWARD H.

地　址：（中）加拿大Ｊ４Ｖ２Ｋ３魁北克・綠田公園・聖查理路一三三號

（外）133 St. Charles Rd., Greenfield Park, Quebec, Canada J4V2K3

11.姓　名：（中）卡洛　貝肯德

（外）BACHAND, CAROL

地　址：（中）加拿大魁北克肯第亞佩斯莫丘爾一一九號

（外）119 Place Mercure, Candiac, Quebec, Canada J5R 1B1

肆、聲明事項:

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利☐主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數　順序註記】

1.美國　；2002/05/28；60/383,509 ☑有主張優先權

玖、發明說明

相關申請案

本申請案主張在2002年5月28日提出申請之美國臨時申請序案第60/383,509號之利益。

【發明所屬之技術領域】

本發明係提供具有藥物及生物影響特性之化合物、彼等的醫藥組成物及使用方法。本發明特別關於具有獨特的抗病毒活性之新穎哌啶 4-烯基衍生物。本發明更特別關於有用於治療 HIV 及 AIDS 的化合物。

【先前技術】

HIV-1(人類免疫缺乏病毒-1)感染仍係主要的醫學問題，在2002年底全世界預估有4千2百萬人感染。HIV及AIDS(後天免疫缺乏症候群)案例數快速增加。在2002年提出~5百萬個新感染者及3百1十萬人死於AIDS。目前有效治療HIV之藥物包括9種核苷反轉錄酶(RT)抑制劑或經證實之單藥丸組合物(齊多夫定(zidovudine)或AZT(或 Retrovir®)、地丹諾辛(didanosine)(或 Videx®)、司他夫定(stavudine)(或 Zerit®)、拉密夫定(lamivudine)(或 3TC 或 Epivir®)、扎西他賓(zalcitabine)(或 DDC 或 Hivid®)、濟而剛(abacavir)琥珀酸鹽(或 Ziagen®)、替諾福韋雙異丙醯氧基甲酯(tenofovir disoproxil)富馬酸鹽(或 Viread®)、Combivir®(包括-3TC 加上 AZT)、Trizivir®(包

括濟而剛、拉密夫定及齊多夫定))、3 種非核苷反轉錄酶抑制劑：奈韋拉平(nevirapine)(或 Viramune®)、達拉維定(delavirdine)(或 Rescriptor®)及希寧(efavirenz)(或 Sustiva®))及 7 種擬肽蛋白酶抑制劑或經證實之調配物：沙奎那維(saquinavir)、印地那維(indinavir)、瑞托那維(ritonavir)、奈非那維(nelfinavir)、安普那維(amprenavir)、羅并那維(lopinavir)及 Kaletra®(羅并那維及瑞托那維)。如果單獨使用這些藥物時，則每一個只可以暫時制止病毒複製。但是，在以組合物使用時，則這些藥物對病毒血症及疾病進展具有深遠的效應。事實上已在最近有文件發表以廣泛使用組合治療法而明顯減低在 AIDS 病患之中的死亡率的結果。但是，雖然有這些印象深刻的結果，但是仍有 30 至 50%的病患最終對組合藥物治療法無效。在特定的細胞形式中不充份的藥物效力、不依從性、受限制的組織穿透性及藥物特異性限制(例如，大部份的核苷類似物不可能在靜止細胞中磷酸化)可能成爲不完全抑制敏感病毒的理由。而且，與常併入突變組合的 HIV-1 的高複製率及快速重組引起抗藥物變體的出現，並在以次佳的藥物濃度存在時，則治療無效(Larder 及 Kemp; Gulick; Kuritzkes; Morris-Jones 等人; Schinazi 等人; Vacca 及 Condra; Flexner; Berkhout 及 Ren 等人; (參考文獻 6-14))。因此，需要以展現不同的抵抗圖案及有利的藥物動力學與安全分布的新穎抗 HIV-試劑。

目前市售的 HIV-1 藥物或以核苷反轉錄酶抑制劑或擬

肽蛋白酶抑制劑支配。最近非核苷反轉錄酶抑制劑(NNRTI)在 HIV 感染的治療法中成爲逐漸增加的重要角色(Pedersen & Pedersen，參考文獻 15)。已在文件中說明至少 30 種不同的 NNRTI 類別(De Clercq，參考文獻 16)，並已在臨床試驗中評估許多 NNRTI。已證實二吡啶並二氮呯酮(奈韋拉平)、苯並噁嗪酮(希寧)及雙(雜芳基)哌咁衍生物(達拉維定)的臨床用途。但是，發展及使用 NNRTI 的主要缺點係在組織細胞培養物及在治療的個體兩者之中(特別係那些接受單獨治療法)有快速出現的抗藥物菌株的傾向。因此，非常有興趣證實 NNRTI 不易有發生抗藥性之傾向(Pedersen & Pedersen，參考文獻 15)。已以新穎治療化合物的展望及治療 HIV 感染的策略發表對非核苷反轉錄酶抑制劑最近的綜觀(Buckheit，參考文獻 99)。已發表涵蓋 NRTI 及 NNRTI 兩者的評論(De clercq，參考文獻 100)。已發表目前的 HIV 藥物現況的綜觀報導(De clercq，參考文獻 100)。

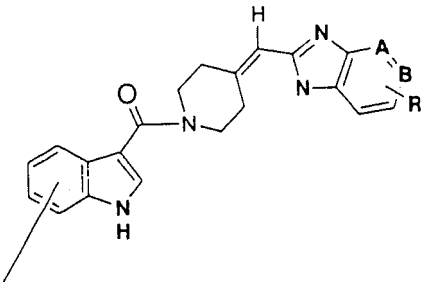
已報導以許多吲哚衍生物(包括吲哚-3-碸、哌咁並吲哚、吡咁並吲哚及 5H-吲哚並[3,2-b][1,5]苯並硫雜氮呯衍生物)作爲 HIV-1 反轉錄酶抑制劑(Greenlee 等人，參考文獻 1；Williams 等人，參考文獻 2；Romero 等人，參考文獻 3；Font 等人，參考文獻 17；Romero 等人，參考文獻 18；Young 等人，參考文獻 19；Genin 等人，參考文獻 20；Silvestri 等人，參考文獻 21)。也已說明以吲哚 2-羧醯胺作爲細胞黏著及 HIV 感染之抑制劑(Boschelli 等人，

US5,424,329，參考文獻 4)。揭述以經 3-取代之吲哚天然產物(semicochliodinol A 和 B、二脫甲基 asterriquinone 及 isocochliodinol)作爲 HIV-1 蛋白酶抑制劑(Fredenhagen 等人，參考文獻 22)。

已在先前揭述在結構上相關的氮雜吲哚醯胺衍生物(Kato 等人，參考文獻 23；Levacher 等人，參考文獻 24；Dompe Spa, WO-09504742，參考文獻 5(a)；SmithKline Beecham PLC, WO-09611929，參考文獻 5(b)；Schering 公司，US-05023265，參考文獻 5(c))。但是這些結構與本文申請的那些結構不同，其中彼等係氮雜吲哚單醯胺，而非不對稱之氮雜吲哚哌啶 4-烯基衍生物，並未說明以這些化合物治療病毒感染(特別係 HIV)的用途。已在 3 種不同的 PCT 及頒佈之美國專利申請案中揭述吲哚及氮雜吲哚哌咁(包括衍生物)(參考文獻 93-95, 106)。以那些化合物說明以氧乙醯基取代之哌咁醯胺。沒有任何一個這些申請案揭述哌啶烯基化合物，如本文所述。附接於氧乙醯基之基的選擇係化合物活性的關鍵所在，並只以特定的基提供展現有用的抗病毒效力值之化合物及類似特性之藥物。

以 PCT 申請案 WO97/24350 說明塔奇金(tachychin)拮抗劑，部份在結構上具有類似於非常小部份在該申請案中的結構：

(5)



A及B或兩者係C或一個係N

R係H, 鹵素, 羥基或C1-6烷氧基

視需要以1或2個選自鹵基, C1-4 烷基或單, 二或三鹵甲基之取代基取代2個選自鹵基, C1-4 烷基或單, 二或三鹵甲基之取代基

這些化合物不在本發明的申請專利範圍內。

可以推斷沒有任何一個這些參考文獻揭述或建議本發明的新穎化合物及以彼等抑制 HIV 感染的用途。

引用的參考文獻

專利文件

1. Greenlee, W.J. ; Srinivasan, P.C. Indole reverse transcriptase inhibitors. U.S. Patent 5,124,327.

2. Williams, T.M.; Ciccarone, T.M.; Saari, W. S.; Wai, J.S.; Greenlee, W.J.; Balani, S.K.; Goldman, M.E.; Theohrides, A.D. Indoles as inhibitors of HIV reverse transcriptase. European Patent 530907.

3. Romero, D.L.; Thomas, R.C.; Preparation of substituted indoles as anti-AIDS pharmaceuticals. PCT WO 93/01181.

4. Boschelli, D.H.; Connor, D.T.; Unangst, P.C. Indole-2-carboxamides as inhibitors of cell adhesion. U.S. Patent 5,424,329.

5. (a) Mantovanini, M.; Melillo, G.; Daffonchio, L. Tropyl 7-

azaindol-3ylcarboxyamides as antitussive agents. PCT WO 95/04742 (Dompe Spa). (b) Cassidy, F.; Hughes, I.; Rahman, S.; Hunter, D. J. Bisheteroaryl-carbonyl and carboxamide derivatives with 5HT 2C/2B antagonists activity. PCT WO 96/1 1929. (c) Scherlock, M. H.; Tom, W. C. Substituted 1 H-pyrrolopyridine-3-carboxamides. U. S. Patent 5,023,265.

其它的發表案

6. Larder, B.A.; Kemp, S.D. Multiple mutations in the HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). Science, 1989, 246,1155-1158.

7. Gulick, R.M. Current antiretroviral therapy: An overview. Quality of Life Research, 1997, 6, 471-474.

8. Kuritzkes, D.R. HIV resistance to current therapies. Antiviral Therapy, 1997, 2 (Supplement 3), 61-67.

9. Morris-Jones, S.; Moyle, G.; Easterbrook, P.J. Antiretroviral therapies in HIV-1 infection. Expert Opinion on Investigational Drugs, 1997, 6(8),1049-1061.

10. Schinazi, R.F.; Larder, B.A.; Mellors, J.W. Mutations in retroviral genes associated with drug resistance. International Antiviral News, 1997, 5,129-142.

11. Vacca, J.P.; Condra, J.H. Clinically effective HIV-1 protease inhibitors. Drug Discovery Today, 1997, 2, 261-272.

12. Flexner, D. HIV-protease inhibitors. Drug Therapy, 1998,

338,1281-1292.

13. Berkhout, B. HIV-1 evolution under pressure of protease inhibitors: Climbing the stairs of viral fitness. J. Biomed. Sci.,1999, 6, 298-305.

14. Ren, S.; Lien, E. J. Development of HIV protease inhibitors: A survey. Prog. Drug Res., 1998, 51,1-31.

15. Pedersen, O.S.; Pedersen, E.B. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: the NNRTI boom. Antiviral Chem. Chemother. 1999, 10, 285-314.

16. (a) De Clercq, E. The role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV-1 infection. Antiviral Research, 1998, 38,153-179. (b) De Clercq, E. Perspectives of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIS) in the therapy of HIV infection. IL. Farmaco,1999, 54, 26-45.

1.7. Font, M.; Monge, A.; Cuartero, A.; Elorriaga, A.; Martinet-Irujo, J.J.; Alberdi, E.; Santiago, E.; Prieto, I.; Lasarte, J.J.; Sarobe, P. and Borras, F. Indoles and pyrazino[4,5-b]indoles as nonnucleoside analog inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. Eur. J. Med. Chem., 1995, 30, 963-971.

18. Romero, D.L.; Morge, R.A.; Genin, M.J.; Biles, C.; Busso, M.„ Resnick, L.; Althaus, I.W.; Reusser, F.; Thomas, R.C and Tarpley, W.G. Bis(heteroaryl)piperazine (BHAP) reverse transcriptase inhibitors: structure-activity relationships of novel

substituted indole analogues and the identification of 1-[(5-methanesulfonamido-1H-indol-2-yl)-carbonyl]-4-[3-[1-methylethyl)amino]pyridinyl]piperazine momomethansulfonate (U-90152S), a second generation clinical candidate. J. Med. Chem., 1993, 36,1505-1508.

19. Young, S.D.; Amblard, M.C.; Britcher, S.F.; Grey, V.E.; Tran, L.O.; Lumma, W.C.; Huff, J.R.; Schleif, W.A.; Emini, E.E.; O'Brien, J.A.; Pettibone, D.J. 2Heterocyclic indole-3-sulfones as inhibitors of HIV-reverse transcriptase. Bioorg. Med. Chem. Lett.,1995, 5, 491-496.

20. Genin, M.J.; Poel, T.J.; Yagi, Y.; Biles, C.; Althaus, I.; Keiser, B.J., Kopta, L.A.; Friis, J.M.; Reusser, F.; Adams, W.J.; Olmsted, R.A.; Voorman, R.L.; Thomas, R.C. and Romero, D.L. Synthesis and bioactivity of novel bis(heteroaryl)piperazine (BHAP) reverse transcriptase inhibitors: structure-activity relationships and increased metabolic stability of novel substituted pyridine analogs. J. Med. Chem., 1996, 39, 5267-5275.

21. Silvestri, R.; Artico, M.; Bruno, B.; Massa, S.; Novellino, E.; Greco, G.; Marongiu, M.E.; Pani, A.; De Montis, A and La Colla, P. Synthesis and biological evaluation of 5H-indolo[3,2-b][1,5]benzothiazepine derivatives, designed as conformationally constrained analogues of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase inhibitor L-737,126. Antiviral Chem.

Chemother. 1998, 9, 139148.

22. Fredenhagen, A.; Petersen, F.; Tintelnot-Blomley, M.; Rosel, J.; Mett, H and Hug, P. J. Semicochliodinol A and B: Inhibitors of HIV-1 protease and EGF-R protein Tyrosine Kinase related to Asterriquinones produced by the fungus Chrysosporium nerdarium. Antibiotics, 1997, 50, 395-401.

23. Kato, M.; Ito, K.; Nishino, S.; Yamakuni, H.; Takasugi, H. New 5-HT_3 (Serotonin-3) receptor antagonists. IV. Synthesis and structure-activity relationships of azabicycloalkaneacetamide derivatives. Chem. Pharm. Bull., 1995, 43, 13511357.

24. Levacher, V.; Benoit, R.; Duflos, J; Dupas, G.; Bourguignon, J.; Queguiner, G. Broadening the scope of NADH models by using chiral and non chiral pyrrolo [2,3-b] pyridine derivatives. Tetrahedron, 1991, 47, 429-440.

25. Shadrina, L.P.; Dormidontov, Yu.P.; Ponomarev, V,G.; Lapkin, I.I. Reactions of organomagnesium derivatives of 7-aza- and benzoindoles with diethyl oxalate and the reactivity of ethoxalylindoles. Khim. Geterotsikl. Soedin.,1987,1206-1209.

26. Sycheva, T.V.; Rubtsov, N.M.; Sheinker, Yu.N.; Yakhontov, L.N. Some reactions of 5-cyano-6-chloro-7-azaindoles and lactam-lactim tautomerism in 5cyano-6-hydroxy-7-azaindolines. Khim. Geterotsikl. Soedin., 1987, 100-106.

27. (a) Desai, M.; Watthey, J.W.H.; Zuckerman, M. A convenient preparation of 1-aroylpiperazines. Org. Prep. Proced. Int., 1976,

8, 85-86. (b) Adamczyk, M.; Fino, J.R. Synthesis of procainamide metabolites. N-acetyl desethylprocainamide and desethylprocainamide. Org. Prep. Proced. Int. 1996, 28, 470-474. (c) Rossen, K.; Weissman, S.A.; Sager, J.; Reamer, R.A.; Askin, D.; Volante, R.P.; Reider, P.J. Asymmetric Hydrogenation of tetrahydropyrazines: Synthesis of (S)-piperazine 2tert-butylcarboxamide, an intermediate in the preparation of the HIV protease inhibitor Indinavir. Tetrahedron Lett., 1995, 36, 6419-6422. (d) Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N.A. Benzoylation of Dianions: Preparation of mono-Benzoylated Symmetric Secondary Diamines. J. Org. Chem., 1999, 64, 7661-7662.

28. Li, H.; Jiang, X.; Ye, Y.-H.; Fan, C.; Romoff, T.; Goodman, M. 3(Diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one (DEPBT): A new coupling reagent with remarkable resistance to racemization. Organic Lett., 1999, 1, 91-93.

29. Harada, N.; Kawaguchi, T.; Inoue, I.; Ohashi, M.; Oda, K.; Hashiyama, T.; Tsujihara, K. Synthesis and antitumor activity of quaternary salts of 2-(2'oxoalkoxy)-9-hydroxyellipticines. Chem. Pharm. Bull., 1997, 45,134-137.

30. Schneller, S. W.; Luo, J.-K. Synthesis of 4-amino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (1 ,7-Dideazaadenine) and 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ol (1,7-Dideazahypoxanthine). J. Org. Chem., 1980, 45, 4045-4048.

31. Shiotani, S.; Tanigochi, K. Furopyridines. XXII [1].

Elaboration of the Csubstitutents alpha to the heteronitrogen atom of furo[2,3-b]-, -[3.2-b]-, -[2.3-c]- and -[3,2-c]pyridine. J. Het. Chem., 1997, 34, 901-907.

32. Minakata, S.; Komatsu, M.; Ohshiro, Y. Regioselective functionalization of 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine via its N-oxide. Synthesis, 1992, 661-663.

33. Klemm, L. H.; Hartling, R. Chemistry of thienopyridines. XXIV. Two transformations of thieno[2,3-b]pyridine 7-oxide (1). J. Het. Chem., 1976, 13, 1197-1200.

34. Antonini, I.; Claudi, F.; Cristalli, G.; Franchetti, P.; Crifantini, M.; Martelli, S. Synthesis of 4-amino-l-~ β -D-ribofuranosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (1- Deazatubercidin) as a potential antitumor agent. J. Med. Chem., 1982, 25, 12581261.

35. (a) Regnouf De Vains, J.B.; Papet, A.L.; Marsura, A. New symmetric and unsymmetric polyfunctionalized 2,2'-bipyridines. J. Het. Chem., 1994, 31, 10691077. (b) Miura, Y.; Yoshida, M.; Hamana, M. Synthesis of 2,3-fused quinolines from 3-substituted quinoline 1-oxides. Part II, Heterocycles, 1993, 36, 1005-1016. (c) Profft, V.E.; Rolle, W. Uber 4-merkaptoverbindungendes 2-methylpyridins. J. Prakt. Chem., 1960, 283 (11), 22-34.

36. Nesi, R.; Giomi, D.; Turchi, S.; Tedeschi, P., Pon ticelli, F. A new one step synthetic approach to the isoxazolo[4,5-b]pyridine system. Synth. Comm., 1992, 22, 2349-2355.

37. (a) Walser, A.; Zenchoff, G., Fryer, R.I. Quinazolines and

1,4-benzodiazepines. 75. 7-Hydroxyaminobenzodiazepines and derivatives. J. Med. Chem., 1976, 19, 1378-1381. (b) Barker, G.; Ellis, G.P. Benzopyrone. Part I. 6-Amino- and 6-hydroxy-2-subtituted chromones. J. Chem. Soc., 1970, 2230-2233.

38. Ayyangar, N.R.; Lahoti, R J.; Daniel, T. An alternate synthesis of 3,4-diaminobenzophenone and mebendazole. Org. Prep. Proced. Int.,1991, 23, 627-631.

39. Mahadevan, I.; Rasmussen, M. Ambident heterocyclic reactivity: The alkylation of pyrrolopyridines (azaindoles, diazaindenes). Tetrahedron, 1993, 49, 7337-7352.

40. Chen, B.K.; Saksela, K.; Andino, R., Baltimore, D. Distinct modes of human immunodeficiency type 1 proviral latency revealed by superinfection of nonproductively infected cell lines with recombinant luciferase-encoding viruses. J. Virol.,1994, 68, 654-660.

41. Bodanszky, M.; Bodanszky, A. "The Practice of Peptide Synthesis" 2nd Ed., Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, Germany, 1994.

42. Albericio, F. et al. J. Org. Chem. 1998, 63, 9678.

43. Knorr, R. et al. Tetrahedron Lett.1989, 30, 1927.

44. (a) Jaszay Z. M. et al. Synth. Commun.,1998 28, 2761 and references cited therein; (b) Bernasconi, S. et al. Synthesis, 1980, 385.

45. (a) Jaszay Z. M. et al. Synthesis, 1989, 745 and references

cited therein; (b) Nicolaou, K. C. et al. Angew. Chem. Int. Ed. 1999, 38,1669.

46. Ooi, T. et al. Synlett.1999, 729.

47. Ford, R. E. et al. J. Med. Chem. 1986, 29, 538.

48. (a) Yeung, K.-S. et al. Bristol-Myers Squibb Unpublished Results. (b) Wang, W. et al. Tetrahedron Lett.1999, 40, 2501.

49. Brook, M. A. et al. Synthesis, 1983, 201.

50. Yamazaki, N. et al. Tetrahedron Lett.1972, 5047.

51. Barry A. Bunin "The Combinatorial Index" 1998 Academic Press, San Diego/London pages 78-82.

52. Richard C. Larock Comprehensive Organic Transormations 2nd Ed. 1999, John Wiley and Sons New York.

53. M.D. Mullican et.al. J.Med. Chem. 1991, 34, 2186-2194.

54. Protective groups in organic synthesis 3rd ed./Theodora W. Greene and Peter G.M. Wuts. New York : Wiley,1999.

55. Katritzky, Alan R. Lagowski, Jeanne M. The principles of heterocyclic Chemistry New York : Academic Press, 1968

56. Paquette, Leo A. Principles of modern heterocyclic chemistry New York Benjamin.

57. Katritzky, Alan R.; Rees, Charles W.; Comprehensive heterocyclic chemistry: the structure, reactions, synthesis, and uses of heterocyclic compounds 1st ed.Oxford (Oxfordshire) ; New York : Pergamon Press, 1984.8 v.

58. Katritzky, Alan RHandbook of heterocyclic 1st edOxford

(Oxfordshire); New York : Pergamon Press, 1985.

59. Davies, David I Aromatic Heterocyclic Oxford ; New York : Oxford University Press, 1991.

60. Ellis, G. P. Synthesis of fused Chichester [Sussex] ; New York : Wiley, c1987-c1992. Chemistry of heterocyclic compounds ; v. 47.

61. Joule, J. A Mills, K. ,Smith, G. F. Heterocyclic Chemistry , 3rd ed London; New York Chapman & Hall, 1995.

62. Katritzky, Alan R., Rees, Charles W. , Scriven, Eric F. V. Comprehensive heterocyclic chemistry II : a review of the literature 1982-1995.

63. The structure, reactions, synthesis, and uses of heterocyclic compounds 1st ed. Oxford; New York : Pergamon, 1996. 11 v. in 12 : ill. ; 28 cm.

64. Eicher, Theophil, Hauptmann, Siegfried. The chemistry of heterocycles structure, reactions, syntheses, and applications Stuttgart ; New York : G. Thieme, 1995.

65. Grimmett, M. R. Imidazole and benzimidazole Synthesis London; San Diego: Academic Press, 1997.

66. Advances in heterocyclic chemistry. Published in New York by Academic Press, starting in 1963- present.

67. Gilchrist, T. L. (Thomas Lonsdale) Heterocyclic chemistry 3rd ed. Harlow, Essex : Longman, 1997. 414 p.: ill. ; 24 cm.

68. Farina, Vittorio; Roth, Gregory P. Recent advances in the

Stille reaction; Adv. Met. -Org. Chem. 1996, 5, 1-53.

69. Farina, Vittorio; Krishnamurthy, Venkat; Scott, William J. The Stille reaction; Org. React. (N. Y.) (1997), 50,1-652.

70. Stille, J. K. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.1986, 25, 508-524.

71. Norio Miyaura and Akiro Suzuki Chem Rev. 1995, 95, 2457.

72. Home, D.A. Heterocycles 1994, 39,139.

73. Kamitori, Y. et.al. Heterocycles,1994, 37(1), 153.

74. Shawali, J. Heterocyclic Chem. 1976, 13, 989.

75. a) Kende, A.S.et al. Org. Photochem. Synth. 1972, 1, 92. b) Hankes, L.V.; Biochem. Prep. 1966, 11, 63. c) Synth. Meth. 22 837.

76. Hulton et. al. Synth. Comm. 1979, 9, 789.

77. Pattanayak, B.K. et.al. Indian J. Chem. 1978, 16, 1030.

78. Chemische Berichte 1902, 35, 1545.

79. Chemische Berichte Ibid 1911, 44, 493.

80. Moubarak, I., Vessiere, R. Synthesis 1980, Vol. 1, 52-53.

81. Ind J. Chem. 1973, 11, 1260.

82. Roomi et.al. Can J. Chem. 1970, 48, 1689.

83. Sorrel, T.N. J. Org. Chem. 1994, 59, 1589.

84. Nitz, T.J. et al. J. Org. Chem. 1994, 59, 5828-5832.

85. Bowden, K. et.al. J. Chem. Soc. 1946, 953.

86. Nitz, T.J. et. al. J. Org. Chem. 1994, 59, 5828-5832.

87. Scholkopf et. al. Angew. Int. Ed. Engl.1971, 10(5), 333.

88. (a) Behun, J. D., Levine, R. J. Org. Chem. 1961, 26, 3379.

(b) Rossen, K.; Weissman, S.A.; Sager, J.; Reamer, R.A.; Askin, D.; Volante, R.P.; Reider, P.J. Asymmetric Hydrogenation of tetrahydropyrazines: Synthesis of (S)-piperazine 2tert-butylcarboxamide, an intermediate in the preparation of the HIV protease inhibitor Indinavir. Tetrahedron Lett.,1995, 36, 6419-6422. (c) Jenneskens, . L. W.; Mahy, J.; den Berg, E. M. M. de B.-v.; Van der Hoef, I.; Lugtenburg, J. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1995, 114, 97.

89. Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N.A. Benzoylation of Dianions: Preparation of mono-Benzoylated Symmetric Secondary Diamines. J. Org. Chem., 1999, 64, 7661-7662.

90. (a) Adamczyk, M.; Fino, J.R. Synthesis of procainamide metabolites. Nacetyl desethylprocainamide and desethylprocainamide. Org. Prep. Proced. Int. 1996, 28, 470-474. (b) Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N.A. Regioselective mono-Benzoylation of Unsymmetrical Piperazines. J. Org. Chem., in press.

91. Masuzawa, K.; Kitagawa, M.; Uchida, H. Bull Chem. Soc. Jpn.1967, 40, 244-245.

92. Furber, M.; Cooper, M. E.; Donald, D. K. Tetrahedron Lett.1993, 34,13511354.

93. Blair, Wade S.; Deshpande, Milind; Fang, Haiquan; Lin, Pin-fang; Spicer, Timothy P.; Wallace, Owen B.; Wang, Hui; Wang, Tao; Zhang, Zhongxing; Yeung, Kap-sun. Preparation of

antiviral indoleoxoacetyl piperazine derivatives US patent 6,469,006. Preparation of antiviral indoleoxoacetyl piperazine derivatives. PCT Int. Appl. (PCT/USOO/14359), WO 0076521 A1, filed May 24, 2000, published December 21, 2000.

94. Wang, Tao; Wallace, Owen B.; Zhang, Zhongxing; Meanwell, Nicholas A.; Bender, John A. Antiviral azaindole derivatives. U.S. patent 6476034 and Wang, Tao; Wallace, Owen B.; Zhang, Zhongxing; Meanwell, Nicholas A.; Bender, John A. Preparation of antiviral azaindole derivatives. PCT Int. Appl. (PCT/USO1/02009), WO 0162255 Al, filed January 19, 2001, published August 30, 2001.

95. Wallace, Owen B.; Wang, Tao; Yeung, Kap-Sun; Pearce, Bradley C.; Meanwell, Nicholas A.; Qiu, Zhilei; Fang, Haiquan; Xue, Qiufen May; Yin, Zhiwei. Composition and antiviral activity of substituted indoleoxoacetic piperazine derivatives. U.S. Patent Application Serial Number 10/027,612 filed December 19, 2001, which is a continuation-in-part application of U.S. Serial Number 091888,686 filed June 25, 2001 (corresponding to PCT Int. Appl. (PCT/USOl/20300), WO 0204440 A1, filed June 26, 2001, published January 17, 2002.

96. J. L. Marco, S. T. Ingate, and P. M. Chinchon Tetrahedron 1999, 55, 76257644.

97. C. Thomas, F. Orecher, and P.Gmeiner Synthesis 1998, 1491.

98. M. P. Pavia, S. J. Lobbestael, C. P. Taylor, F. M.

Hershenson, and D. W. Miskell

99. Buckheit, Robert W., Jr. Expert Opinion on Investigational Drugs 2001, 10(8), 1423-1442.

100. Balzarini, J.; De Clercq, E.. Antiretroviral Therapy 2001, 31-62.

101. E. De clercq Journal of Clinical Virology, 2001, 22, 73-89.

102. Merour, Jean-Yves; Joseph, Benoit. Curr. Org. Chem. (2001), 5(5), 471-506.

103. T. W. von Geldern et al. J. Med. Chem 1996, 39, 968.

104. M. Abdaoui et al. Tetrahedron 2000, 56, 2427.

105. W. J. Spillane et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1982, 3, 677

106. Wang, Tao; Wallace, Owen B.; Zhang, Zhongxing; Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F. Yin, Zhiwei. Composition and Antiviral Activity of Substituted Azaindoleoxoacetic Piperazine Derivatives. U.S. Patent Application Serial Number 10/214,982 filed August 7, 2002, which is a continuation-in-part application of U.S. Serial Number 10/038,306 filed January 2, 2002 (corresponding to PCT Int. Appl. (PCT/USO2/00455), WO 02/062423 Al, filed January 2, 2002, published August 15, 2002.

【發明內容】

本發明係包含式 I 化合物、彼等的醫藥調配物及彼等

在受到或易感染病毒(如 HIV)所苦之病患中的用途。式 I 化合物(包括其在醫藥上可接受的無毒性鹽類及/或水合物)具有如以下所述之化學式及意義。本發明的每一個特殊觀點的具體實施例係依據前述的具體實施例而定，除非有其它的說明。

發明內容的說明

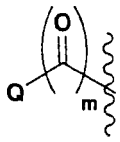
本發明係包含式 I 化合物或其在醫藥上可接受之鹽類，其係有效的抗病毒劑，特別作爲 HIV 抑制劑。

本發明的第一個具體實施例係式 I 化合物，包括其在醫藥上可接受之鹽類，

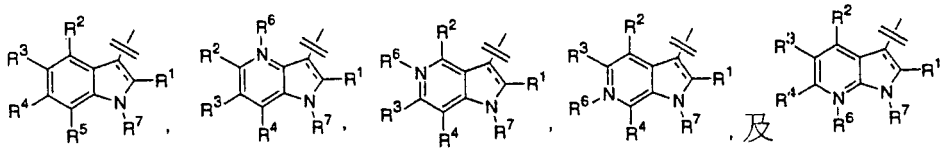
(I)

其中：

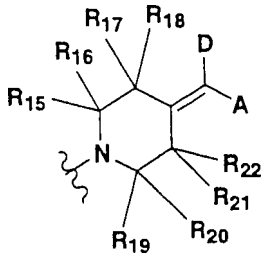
Z 係


；

Q 係選自


，及

-W- 係



R^1、R^2、R^3、R^4及R^5係獨立選自氫、鹵素、氰基、硝基、$COOR^8$、XR^9及B；

m係1或2；

R^6係O或不存在；

R^7係$(CH_2)_nR^{10}$；

n係0-6；

R^{10}係選自H、(C_{1-6})烷基、$-C(O)-(C_{1-6})$烷基、$C(O)$-苯基及$CONR^{11}R^{12}$；

R^{11}及R^{12}係各自獨立爲H、(C_{1-6})烷基或苯基；

--代表碳-碳鍵或不存在；

D係選自氫、(C_{1-6})烷基、(C_{1-6})炔基、(C_{3-6})環烷基、鹵素、氰基、$-CONR^{32}R^{33}$、$-SO_2R^{32}$、COR^{32}、$COOR^8$、四氫呋喃基、吡咯烷基、苯基及雜芳基；其中將該(C_{1-6})烷基、(C_{1-6})炔基、苯基及雜芳基各自視需要獨立以1至3個相同或不同之選自G基的取代基取代；雜芳基係選自呋喃基、噻嗯基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡唑基、四唑基、三唑基、吡啶基、吡哄基、嗒哄基及嘧啶基；

A係選自苯基及雜芳基；其中將該苯基及雜芳基各自視需要獨立以1至3個相同或不同之選自K的取代基取代；

以及雜芳基係選自吡啶基、吡咔基、嗒咔基、嘧啶基、呋喃基、噻嗯基、苯並噻嗯基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、苯並噁唑基、異噁唑基、咪唑基、苯並咪唑基、1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基、1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基、噁二唑基、噻二唑基、吡唑基、四唑基、四咔基、三咔基及三唑基；其條件係在m係1及A係苯並咪唑基、1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基或1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基時，則D不是-H；

R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}係各自獨立選自H及(C_{1-6})烷基；其中將(C_{1-6})烷基視需要以1至3個相同或不相同的鹵素、胺基、OH、CN或NO_2；

B係選自(C_{1-6})烷基、(C_{3-6})環烷基、$C(O)NR^{23}R^{24}$、苯基及雜芳基；其中將該(C_{1-6})烷基、苯基及雜芳基視需要獨立以1至3個相同或不相同的鹵素或以1至3個相同或不同之選自F的取代基取代；雜芳基係選自吡啶基、吡咔基、嗒咔基、嘧啶基、呋喃基、噻嗯基、苯並噻嗯基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、苯並噁唑基、異噁唑基、咪唑基、苯並咪唑基、1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基、1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基、噁二唑基、噻二唑基、吡唑基、四唑基、四咔基、三咔基及三唑基；

F係選自(C_{1-6})烷基、(C_{3-6})環烷基、氰基、苯基、雜芳基、雜脂環基、羥基、(C_{1-6})烷氧基、鹵素、苯甲基、$-NR^{25}C(O)-(C_{1-6})$烷基、$-NR^{26}R^{27}$、嗎啉代、硝基、$-S(C_{1-6})$烷基、-SPh、$NR^{25}S(O)_2-R^{26}$、哌咔基、N-Me哌咔

基、C(O)H、$(CH_2)_nCOOR^{28}$及$-CONR^{29}R^{30}$；其中將該(C_{1-6})烷基、雜芳基或苯基視需要1至3個相同或不相同的鹵素或以1至3個甲基取代；雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡唑基、四唑基、三唑基、吡啶基、吡咔基、嗒咔基及嘧啶基；雜脂環基係選自氮丙啶、吖丁啶、吡咯烷、哌咔、N-甲基哌咔、哌啶、四氫呋喃、四氫吡喃、氮呯及嗎啉；

G係選自(C_{1-6})烷基、(C_{3-6})環烷基、氰基、三甲基甲矽烷基、苯基、雜芳基、雜脂環基、羥基、(C_{1-6})烷氧基、鹵素、苯甲基、$-NR^{25}C(O)-(C_{1-6})$烷基、$-NR^{26}R^{27}$、$-C(O)NR^{26}R^{27}$、嗎啉代、硝基、$-S(C_{1-6})$烷基、-SPh、$NR^{25}S(O)_2-R^{26}$、哌咔基、N-Me哌咔基、$(CH_2)_nCOOR^{28}$及$-CONR^{29}R^{30}$；其中將該(C_{1-6})烷基、雜芳基或苯基視需要1至3個相同或不相同的鹵素或以1至3個甲基取代；雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡唑基、四唑基、三唑基、吡啶基、吡咔基、嗒咔基及嘧啶基；雜脂環基係選自氮丙啶、吖丁啶、吡咯烷、哌咔、N-甲基哌咔、哌啶、四氫呋喃、四氫吡喃、氮呯及嗎啉；

K係選自(C_{1-3})烷基、羥基、(C_{1-3})烷氧基、鹵素及$-NR^{26}R^{27}$；其中將該(C_{1-6})烷基視需要1至3個相同或不相同的鹵素取代；

R^8、R^9及R^{28}係選自氫及(C_{1-6})烷基；

X 係選自 NR^{31}、O 及 S；

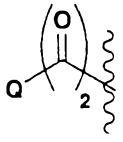
R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{29}、R^{30}、R^{31} 係獨立選自氫、(C_{1-6})烷基、(C_{1-6})烷氧基、苯基及雜芳基；其中將該(C_{1-6})烷基、苯基及雜芳基視需要獨立以 1 至 3 個相同或不相同的 J 基取代；雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡唑基、四唑基、三唑基、吡啶基、吡咔基、嗒咔基及嘧啶基；

J 係選自(C_{1-6})烷基、苯基、雜芳基、羥基、(C_{1-6})烷氧基、鹵素、苯甲基、$-NR^{32}C(O)-(C_{1-6})$烷基、$-NR^{32}R^{33}$、嗎啉代、硝基、$-S(C_{1-6})$烷基、-SPh、$NR^{32}S(O)_2-R^{33}$、哌咔基、N-Me 哌咔基、$(CH_2)_nCOOR^{28}$ 及 $-CONR^{32}R^{33}$；其中將該(C_{1-6})烷基、雜芳基或苯基視需要 1 至 3 個相同或不相同的鹵素、胺基或甲基取代；雜芳基係選自呋喃基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡唑基、四唑基、三唑基、吡啶基、吡咔基、嗒咔基及嘧啶基；及

R^{32} 及 R^{33} 係獨立選自氫及(C_{1-6})烷基；其中將該(C_{1-6})烷基視需要以 1 至 3 個相同或不相同的鹵素、甲基或 CF_3 基取代。

本發明較佳的具體實施例係式 I 化合物，其中：

Z 係



；

R^1係獨立選自氫；

--代表碳-碳鍵或不存在；

R^6不存在。

本發明更佳的具體實施例係式I化合物，其中：

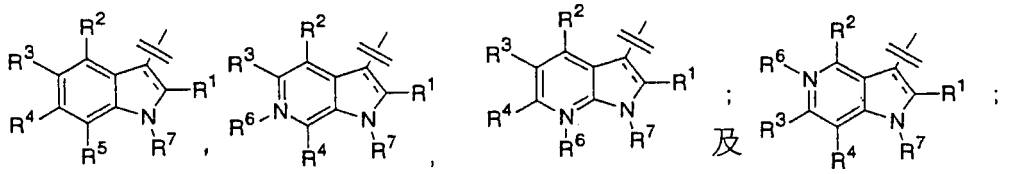
R^7係氫；及

R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}係各自獨立爲H或甲基，其條件係R^{15}-R^{21}中至多一者爲甲基。

本發明更佳的具體實施例係式I化合物，其中：

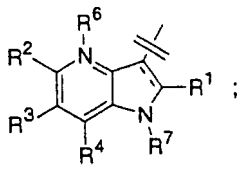
Q係選自(A)及(B)基之成員，其包含：

(A)



其條件係R^2及R^3係各自獨立爲氫、甲氧基或鹵素；及

(B)

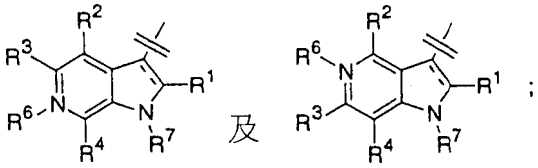


其條件係R^2係氫、甲氧基或鹵素。

另一個較佳的具體實施例係式I化合物，其中：

Q係選自(A)、(B)及(C)基之成員，其包含：

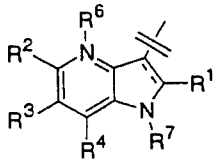
(A)



其條件係 R^2 係氫、甲氧基或鹵素；

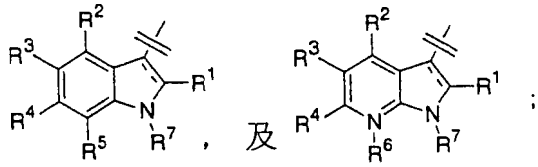
R^3 係氫；

(B)



其條件係 R^2 及 R^3 係氫；及

(C)



其條件係 R^2 係氫、甲氧基或鹵素；及

R^3 及 R^4 係氫。

另一個較佳的具體實施例係式 I 化合物，其中：

D 係選自氫、(C_{1-6})烷基、(C_{1-6})炔基、(C_{3-6})環烷基、鹵素、氰基、$-CONR^{32}R^{33}$、$-SO_2R^{32}$、COR^{32}、$COOR^8$、四氫呋喃基、吡咯烷基、苯基及雜芳基；其中將該(C_{1-6})烷基、(C_{1-6})炔基、苯基及雜芳基各自視需要獨立以 1 至 3 個

相同或不同之選自 G 的成員取代；雜芳基係(1)5 員環，選自呋喃基、噻嗯基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡唑基、四唑基及三唑基或(2)6 員環，選自吡啶基、吡哄基、嗒哄基及嘧啶基；及

A 係選自苯基及雜芳基；其中將該苯基及雜芳基各自視需要獨立以 1 個氟、羥基、甲基或胺基取代；以及雜芳基係選自吡啶基、呋喃基及噻嗯基。

本發明的另一個具體實施例係治療以病毒感染之哺乳類的方法，尤其該病毒係 HIV，該方法包含以有效的抗病毒劑量之式 I 化合物及一或多個在醫藥上可接受之載體、賦形劑或稀釋劑投予該哺乳類；可將式 I 化合物視需要與有效的抗病毒劑量之 AIDS 治療劑組合投藥，該治療劑係選自：(a) AIDS 抗病毒劑；(b)抗感染劑；(c)免疫調節劑及(d)HIV 進入抑制劑。

本發明的另一個具體實施例係醫藥組成物，其包含有效的抗病毒劑量之式 I 化合物及一或多個在醫藥上可接受之載體、賦形劑、稀釋劑及視需要與有效的抗病毒劑量之 AIDS 治療劑之組合，該治療劑係選自：(a) AIDS 抗病毒劑；(b)抗感染劑；(c)免疫調節劑及(d)HIV 進入抑制劑。

本發明的詳細說明

因爲本發明的化合物可以具有不對稱中心，故本發明包括式 I 化合物單獨的非對映異構物及對映異構物形式與

鹵素。

以"三鹵甲烷磺醯基"表示 $Z_3CS(=O)_2$-基，Z 係如本文的定義。

以"三鹵甲烷磺醯胺基"表示 $Z_3CS(=O)_2NR^x$-基，Z 及 R^x 係如本文的定義。

以"亞硫醯基"表示 -S(=O)-R"基，R"係如本文的定義及另外只作爲鍵(即 -S(O)-)。

以"磺醯基"表示 $-S(=O)_2R$"基，R"係如本文的定義及另外只作爲鍵(即 $-S(O)_2-$)。

以"S-磺醯基"表示 $-S(=O)_2NR^xR^y$ 基，R^x 及 R^y 係如本文的定義。

以"N-磺醯基"表示 R"$S(=O)_2NR_x$-基，R_x 係如本文的定義。

以"O-胺甲醯基"表示 $-OC(=O)NR^xR^y$ 基，R^x 及 R^y 係如本文的定義。

以"N-胺甲醯基"表示 $R^xOC(=O)NR^y$-基，R^x 及 R^y 係如本文的定義。

以"O-硫代胺甲醯基"表示 $-OC(=S)NR^xR^y$ 基，R^x 及 R^y 係如本文的定義。

以"N-硫代胺甲醯基"表示 $R^xOC(=S)NR^y$-基，R^x 及 R^y 係如本文的定義。

以"胺基"表示 $-NH_2$ 基。

以"C-醯胺基"表示 $-C(=O)NR^xR^y$ 基，R^x 及 R^y 係如本文的定義。

以"C-硫代醯胺基"表示-C(=S)NR^xR^y基，R^x及R^y係如本文的定義。

以"N-醯胺基"表示$R^xC(=O)NR^y$基，R^x及R^y係如本文的定義。

以"脲基"表示-$NR^xC(=O)NR^yR^{y2}$基，R^x及R^y係如本文的定義，以及R^{y2}與R^x及R^y的定義相同。

以"胍基"表示-$R^xNC(=N)NR^yR^{y2}$基，R^x、R^y及R^{y2}係如本文的定義。

以"脒基"表示$R^xR^yNC(=N)$-基，R^x及R^y係如本文的定義。

以"氰基"表示-CN基。

以"甲矽烷基"表示-$Si(R")_3$，R"係如本文的定義。

以"膦基"表示$P(=O)(OR^x)_2$，R^x係如本文的定義。

以"肼基"表示-$NR^xNR^yR^{y2}$基，R^x、R^y及R^{y2}係如本文的定義。

可將任何兩個鄰接的R基組合形成額外與最初攜帶那些R基之環稠合的芳基、環烷基、雜芳基或雜環基環。

在本技藝中已知在雜芳基系統中的氮原子可"參與雜芳基環雙鍵"，並表示在包含5-員環雜芳基的兩個互變體結構中的雙鍵形式。這說明也係本技藝的化學家所瞭解不論是否可將氮取代。本發明的揭示內容及申請專利範圍係以已知通用的化學鍵結原理爲基準。當然申請專利範圍不包含已知以文獻爲基準不穩定或不能夠存在的結構。

在本文所揭示之化合物在身體上可接受之鹽類及前體

藥物係在本發明的範圍內。希望以在本文及在申請專利範圍中所使用的"在醫藥上可接受之鹽"術語包括無毒性鹼加成鹽類。適合的鹽類包括那些衍生自有機及無機的鹽類，如(非限制)氫氯酸、氫溴酸、磷酸、硫酸、甲烷磺酸、醋酸、酒石酸、乳酸、亞磺酸、檸檬酸、馬來酸、富馬酸、抗壞血酸、烏頭酸、水楊酸、酞酸及類似物。也希望以在本文所使用的"在醫藥上可接受之鹽"術語包括酸性基的鹽類(如羧酸鹽)、如銨之類的抗衡離子、鹼金屬鹽類(特別係鈉或鉀)、鹼土金屬鹽類(特別係鈣或鎂)及具有適合的有機鹼(如低碳烷基胺(甲胺、乙胺、環己胺及類似物)或具有經取代之低碳烷基胺(例如，以羥基取代之烷基胺，如二乙醇胺、三乙醇胺或參(羥甲基)-胺基甲烷))或具有鹼(如哌啶或嗎啉)之鹼類。

在本發明的方法中，以"有效的抗病毒劑量"術語代表充份證明有意義的病患利益之方法的每一個活性組份的總劑量，即以抑制 HIV 感染爲特徵之急性病況的痊癒。在使用以各個活性成份單獨投藥時，則該術語表示單獨的成份。在使用組合物時，則該術語表示得到治療效應的活性成份的組合劑量，不論是否以組合、連續或同時投藥。以在本文及在申請專利範圍中所使用的"治療(treat)、治療(treating)、治療(treatment)"術語代表預防或改善與 HIV 感染有關連的疾病。

本發明也關於化合物與一或多種治療 AIDS 有用的試劑之組合物。例如，可將本發明的化合物與有效劑量的

AIDS 抗病毒劑、免疫調節劑、抗感染劑或疫苗(如那些在下表中的試劑)的組合有效投藥，不論是否在曝露前及/或曝露後的期間。

抗病毒劑

藥物名稱	製造商	徵兆
097	Hoechst/Bayer	HIV 感染、AIDS、ARC(非核苷反轉錄酶(RT)抑制劑)
安普那維 141W94 GW141	Glaxo Wellcome	HIV 感染、AIDS、ARC(蛋白酶抑制劑)
濟而剛(1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	HIV 感染、AIDS、ARC(RT 抑制劑)
蘆薈糖(acemannan)	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
阿昔洛維(acyclovir)	Burroughs Wellcome	HIV 感染、AIDS、ARC、合併 AZT
AD-439	Tanox Biosystems	HIV 感染、AIDS、ARC
AD-519	Tanox Biosystems	HIV 感染、AIDS、ARC
阿德福維酯(adefovir dipivoxil) AL-721	Gilead Science Ethigen (加州洛山磯)	HIV 感染、ARC、PGL 陽性 HIV、AIDS
α 干擾素	Galxo Wellcome	卡波西氏肉瘤、合併反轉錄病毒之 HIV
安莎黴素(ansamycin) LM427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
中和 pH 不穩定的 α 變體 干擾素之抗體	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	AIDS、ARC
AR177	Aronex Pharm	HIV 感染、AIDS、ARC

β-氟基-ddA	Nat'l Cancer Institute	與 AIDS 有關連的疾病
BMS-232623 (CGP-73547)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	HIV 感染、AIDS、 ARC(蛋白酶抑制劑)
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	HIV 感染、AIDS、 ARC(蛋白酶抑制劑)
CI-1012	Warner-Lambert	HIV-1 感染
西多福維(cidofovir)	Gilead Science	CMV 視網膜炎、疱疹、 乳突狀瘤病毒
硫酸熱擬多糖(curdlan sulfate)	AJI Pharma USA	HIV 感染
巨細胞病毒免疫球蛋白	MedImmune	CMV 視網膜炎
賽托維(cytovene)	Syntex	葛瑞夫茲氏眼病變
更昔洛維(ganciclovir)		CMV 末梢 CMV 視網膜炎
地拉維定 (delaviridine)	Pharmacia-Upjohn	HIV 感染、AIDS、 ARC(RT 抑制劑)
硫酸葡聚糖	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan)	AIDS、ARC、陽性無症狀 HIV
ddC 二脫氧胞苷	Hoffman-La Roche	HIV 感染、AIDS、ARC
ddI 二脫氧次黃苷	Bristol-Myers Squibb	HIV 感染、AIDS、ARC、 合併 AZT/d4T
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	HIV 感染，AIDS， ARC(蛋白酶抑制劑)
希寧(DMP 266) (-)6-氯基-4-(S)-環丙基乙炔基 -4-(S)-三氟甲基-1,4-二氫-2H-3,1-苯並噁咔-2-酮，STOCRINE	DuPont Merck	HIV 感染、AIDS、ARC (非核苷反轉錄酶 RT 抑制劑)

EL10	Elan Corp. PLC (Gainesville, GA)	HIV 感染
泛昔洛維(famciclovir)	Smith Kline	帶狀庖疹、單純庖疹
FTC	Emory University	HIV 感染、AIDS、ARC(反轉錄酶抑制劑)
GS840	Gilead	HIV 感染、AIDS、ARC(反轉錄酶抑制劑)
HBY097	Hoechst Marion Roussel	HIV 感染、AIDS、ARC(非核苷反轉錄酶抑制劑)
金絲桃素(hypericin)	VIMRx Pharm.	HIV 感染、AIDS、ARC
重組體人類干擾素 β	Triton Biosciences (Almeda, CA)	AIDS、卡波西氏肉瘤、ARC
干擾素 α -n3	Interferon Sciences	ARC、AIDS
印地那維	Merck	HIV 感染、AIDS、ARC、陽性 無症狀 HIV、也合併 AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	CMV 視網膜炎
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	與 HIV 有關連的疾病
拉密夫定，3TC	Glaxo Wellcome	HIV 感染、AIDS、ARC(反轉錄酶抑制劑)；也具有 AZT
洛布卡維(lobucavir)	Bristol-Myers Squibb	CMV 感染
奈非那維	Agouron Pharmaceuticals	HIV 感染，AIDS，ARC (RT 抑制劑)
奈韋拉平	Boeheringer Ingleheim	HIV 感染、AIDS、ARC (RT 抑制劑)
諾沃普(novapren)	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	HIV 感染

肽 T 八肽序列	Peninsula Labs (Belmont, CA)	AIDS
亞磷羧基甲酸三鈉	Astra Pharm. Products, Inc.	CMV 視網膜炎，HIV 感染，其它的 CMV 感染
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	HIV 感染，AIDS, ARC(蛋白酶抑制劑)
普羅布考(probucol)	Vyrex	HIV 感染，AIDS
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	HIV 感染，AIDS, ARC
瑞托那維	Abbott	HIV 感染，AIDS, ARC(蛋白酶抑制劑)
沙奎那維	Hoffmann-LaRoche	HIV 感染，AIDS, ARC(蛋白酶抑制劑)
司他夫定； d4T 二脫氫脫氧胸苷	Bristol-Myers Squibb	HIV 感染，AIDS, ARC
伐昔洛維 (valaciclovir)	Glaxo Wellcome	生殖性 HSV&CMV 感染
病毒唑	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	陽性無症狀 HIV，LAS, ARC
VX-478	Vertex	HIV 感染，AIDS, ARC
扎西他賓	Hoffmann-LaRoche	HIV 感染，AIDS，ARC， 具有 AZT
齊多夫定；AZT	Glaxo Wellcome	HIV 感染，AIDS，ARC， 卡西波式肉瘤，合併其它 治療法
替諾福韋雙異丙醯氧 基甲酯 富馬酸鹽(Viread®)	Gilead	HIV 感染，AIDS， (反轉錄酶抑制劑)
Combivir®	GSK	HIV 感染，AIDS， (反轉錄酶抑制劑)

濟而剛琥珀酸鹽(或 Ziagen®)	GSK	HIV 感染，AIDS，(反轉錄酶抑制劑)

免疫調節劑

藥物名稱	製造商	徵兆
AS-101	Wyeth-Ayerst	AIDS
溴匹立明(bropirimine)蘆薈糖	Pharmacia Upjohn Carrington Lab, Inc. (Irving, TX)	惡化的 AIDS，AIDS，ARC
CL246, 738	American Cyanamid Lederle Labs	AIDS，卡波西氏肉瘤
EL10	Elan Corp., PLC (Gainesville, GA)	HIV 感染
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	以 CD4+細胞阻斷 HIV 融合
γ 干擾素	Genentech	ARC，合併 TNF(腫瘤壞死因子)
巨噬顆粒球群落刺激因子	Genentech Institute Sandoz	AIDS
巨噬顆粒球群落刺激因子	Hoechst-Roussel Immunex	AIDS
巨噬顆粒球群落刺激因子	Schering-Plough	AIDS，合併 AZT
HIV 核心顆粒免疫刺激物	Rorer	血清陽性 HIV
IL-2，介白素-2	Cetus	AIDS，合併 AZT
IL-2，介白素-2	Hoffman-LaRoche Immunex	AIDS，ARC, HIV，合併 AZT
IL-2，介白素-2 醛斯路金(aldeslukin)	Chiron	AIDS，CD4 細胞數的增加
靜脈的免疫球蛋白(人類)	Cutter Biological(加州柏克萊)	兒童 AIDS，合併 AZT
IMREG-1	Imreg(路易士安那州紐奧良)	AIDS，卡西波氏肉瘤，ARC，PGL

IMREG-2	Imreg(路易士安那州紐奧良)	AIDS，卡西波氏肉瘤，ARC，PGL
依木巯(Imuthiol)二硫胺基甲酸二乙酯	Merieux Institute	AIDS，ARC
α-2 干擾素	Schering Plough	具有 AZT 之卡西波肉瘤，AIDS
甲硫胺酸-腦啡(enkephalin)	TNI Pharmaceutical (伊利諾州芝加哥)	AIDS，ARC
MTP-PE 胞壁酸二肽	Ciba-Geigy Corp.	卡西波肉瘤
顆粒細胞球群落刺激因子	Amgen	AIDS，合併 AZT
瑞妙(Remune)	Immune Response Corp.	免疫治療
rCD4 重組體可溶性人類 CD4	Genentech	AIDS，ARC
rCD4-IgG 雜種		AIDS，ARC
重組體可溶性人類 CD4	Biogen	AIDS，ARC
干擾素 α 2a	Hoffman-La Roche	卡西波肉瘤，AIDS，ARC，合併 AZT
SK&F106528 可溶性 T4	Smith Kline	HIV 感染
胸腺五肽	Immunobiology Research Institute (紐澤西州安娜戴爾(Annandale))	HIV 感染
腫瘤壞死因子(TNF)	Genentech	ARC，合併 γ 干擾素

抗感染劑

藥物名稱	製造商	徵兆
具有伯氨喹(primaquine)之克林達黴素 Clindamycin)	Pharmacia Upjohn	PCP
氟康唑(fluconazole)	Pfizer	囊球菌性腦膜炎，念珠菌病
喉片 寧斯泰定(nystatin)喉片	Squibb Corp.	預防口部念珠菌病
艾佛鳥氨酸(ornidyl eflornithine)	Merrell Dow	PCP
羥乙磺酸戊烷脒(IM&IV)	LyphoMed (伊利諾州羅斯蒙特)	PCP 的治療
三美多普寧(trimethoprim)		抗細菌
三美多普寧(trimethoprim)/硫磺(sulfa)		抗細菌
皮瑞退西姆(piritrexim)	Burroughts Wellcome	PCP 的治療
用於吸入之羥乙磺酸戊烷脒	Fisons Corporation	PCP 的預防
螺旋黴素(spiramycin)	Rhone-Poulenc diarrhea	Cryptosporidial
伊曲康唑(intraconazole)-R51211	Janssen-Pharm.	組織胞漿菌病，囊球菌性腦膜炎
三甲氧蝶呤(trimetrexate)	Warner-Lambert	PCP
柔紅黴素(daunorubicin)	NeXstar, Sequus	卡西波氏肉瘤

重組體人類紅細胞生成素	Ortho Pharm. Corp.	與 AZT 治療法有關連的嚴重貧血
重組體人類生長激素	Serono	與 AIDS 相關的損耗，血液惡病質
醋酸甲地孕酮	Bristol-Myers Suqibb	與 AIDS 有關連的血液惡病質 的治療
睾甾酮	Alza, Smith Kline	與 AIDS 相關的損耗
總腸道營養	Norwich Eaton Pharmaceuticals	與 AIDS 相關的腹瀉及吸收不良

此外，可將本發明的化合物與另一種治療 AIDS 之試劑類別(將其稱爲 HIV 進入抑制劑)組合使用。在 DURGS OF THE FUTURE 1999, 24(12), pp.1355-1362; CELL, Vol. 9, pp.243-246, Oct. 29, 1999 及 DRUG DISCOVERY TODAY, Vol. 5, No. 5, May 2000, pp. 183-194 中討論這些 HIV 進入抑制劑之實例。

當然本發明的化合物與 AIDS 抗病毒劑、免疫調節劑、抗感染劑、HIV 進入抑制劑或疫苗之組合物的範圍不限於以上表中的陳列，但是基本上包括與任何治療 AIDS 有用的醫藥組成物之組合物。

較佳的組合物係與本發明的化合物及 HIV 蛋白酶抑制劑及/或非核苷 HIV 反轉錄酶抑制劑同時或交替治療。在組合物中視需要的第四種組份係 HIV 反轉錄酶之核苷抑制劑，如 AZT、3TC、ddC 或 ddI。較佳的 HIV 蛋白酶

抑制劑係印地那維，其係 N-(2(R)-羥基-1-(S)- 滿基)-2(R)-苯基甲基-4-(S)-羥基-5-(1-(4-(3-吡啶基甲基)-2(S)-N'-(特丁基羧醯胺基)-哌啡基)-戊烷醯胺乙醇酸鹽之硫酸鹽，並根據 U.S.5,413,999 合成。通常將印地那維以每天 3 次的 800 毫克劑量投藥。其它較佳的蛋白酶抑制劑係奈非那維及瑞托那維。另一種較佳的 HIV 蛋白酶抑制劑係沙奎那維，將其以每天 3 次的 600 或 1200 毫克劑量投藥。較佳的非核苷 HIV 反轉錄酶抑制劑包括希寧。也在 EPO 0,484,071 說明 ddC、ddI 及 AZT 之製備作用。這些組合物可以具有限制 HIV 擴散及感染程度的意外效應。較佳的組合物包括那些與以下(1)印地那維及希寧和視需要之 AZT 及/或 3TC 及/或 ddI 及/或 ddC；(2)印地那維及任何 AZT 及/或 ddI 及/或 ddC 及/或 3TC，特別係印地那維及 AZT 和 3TC；(3)司他夫定及 3TC 及/或齊多夫定；(4)齊多夫定及拉密夫定和 141W94 及 1592U89；(5)齊多夫定及拉密夫定的組合物。

可將在這些組合物中的本發明化合物及其它活性劑分開或一起投藥。此外，該成份的投藥可在投予其它試劑(類)之前、同時或之後。

縮寫

在本發明的整個說明及實例之中使用以下的縮寫，大部份係那些熟悉本技藝的人所熟知慣用的縮寫。所使用的部份縮寫如下：

h = 小時(數)

rt = 室溫

mol = 莫耳(數)

mmol = 毫莫耳(數)

g = 公克(數)

mg = 毫克(數)

mL = 毫升(數)

TFA = 三氟醋酸

DCE = 1,2-二氯乙烷

CH_2Cl_2 = 二氯甲烷

TRAP = 四丙基過釕酸銨

THF = 四氫呋喃

DEPBT = 3-(二乙氧基磷醯氧基)-1,2,3-苯並三咔-4(3H)-酮

DMAP = 4-二甲基胺基吡啶

P-EDC = 以聚合物支撐之 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺

EDC = 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺

DMF = N,N-二甲基甲醯胺

胡尼格氏(Hunig's)鹼 = N,N-二異丙基乙胺

mCPBA = 間-氯基過苯甲酸

氮雜吲哚 = 1H-吡咯並吡啶

4-氮雜吲哚 = 1H-吡咯並[3,2-b]吡啶

5-氮雜吲哚 = 1H-吡咯並[3,2-c]吡啶

6-氮雜吲哚 = 1H-吡咯並[2,3-c]吡啶

7-氮雜吲哚 = 1H-吡咯並[2,3-b]吡啶

PMB = 4-甲氧基苯甲基

DDQ = 2,3-二氰基-5,6-二氯基-1,4-苯醌

OTf = 三氟甲烷磺氧基

NMM = 4-甲基嗎啉

PIP-COPh = 1-苯醯基哌啡

NaHMDS = 六甲基二矽疊氮鈉

EDAC = 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺

TMS = 三甲基甲矽烷基

DCM = 二氯甲烷

DCE = 二氯乙烷

MeOH = 甲醇

THF = 四氫呋喃

EtOAc = 醋酸乙酯

LDA = 二異丙基醯胺鋰

TMP-Li = 2,2,6,6-四甲基哌啶鋰

DME = 二甲氧基乙烷

DIBALH = 氫化二異丁基鋰

HOBT = 1-羥基苯並三唑

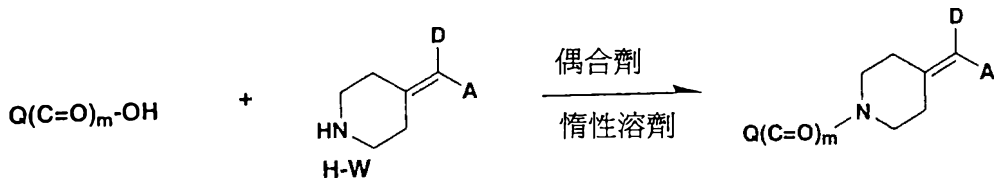
CBZ = 苯甲氧基羰基

PCC = 氯基鉻酸吡錠

以下係 4-烯基吡啶醯胺(包括類似物)之合成步驟及抗 HIV-1 活性。

本發明的化合物製備作用：

流程 A



步驟 D

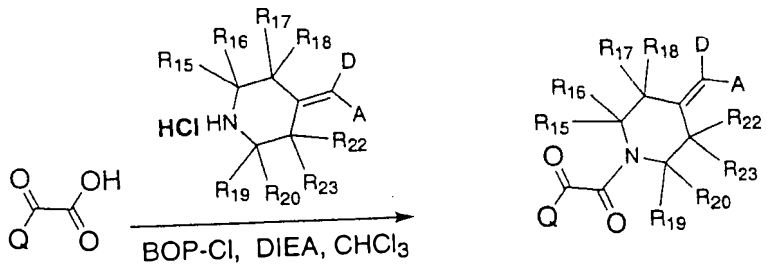
步驟 D 之說明：如流程 A 所示，可將中間物 H-W(其中 W 對應於申請專利範圍 1 及 H 係氫)與酸 QC(O)C(O)OH(也可將其以 Z-OH 描述)使用標準的醯胺鍵或肽鍵形成偶合劑偶合。最常使用 EDAC 與三乙胺在四氫呋喃或 BOPCl 中及在氯仿中的二異丙基乙胺的組合物，但是可以使用 DEPBT 或其它的偶合劑(如 PyBop)。另一種有用的偶合條件係使用 HATU(L.A.Carpino 等人之 J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1994, 201-203; A.Virgilio 等人之 J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 11580-11581)。使用該試劑之通用步驟係酸(1 當量)，並將在 DMF 中的 H-W-A 或 HCl 鹽(2 當量)在室溫下攪拌 1 小時至 2 天之間。加入一份的 HATU(2 當量)及接著加入 DMAP(3 當量)。將反應在室溫下攪拌 2 至 15 小時(以標準方法(即 TLC, LC/MS)監控反應進度)。將混合物經由濾紙過濾，收集固體。將過濾物濃縮及加入水。將混合物再過濾及將固體水清洗。將固體合併及以水清洗。熟悉本技藝的有機化學家已知許多用於醯胺鍵偶合的試劑，並且幾乎所有的這些試劑可適用於認知的偶合醯胺產物。如以上所述，DEPBT(3-(二乙氧

基磷醯氧基)-1,2,3-苯並三吡-4(3H)-酮)及一般已知係胡尼格式鹼之 N,N-二異丙基乙胺代表另一種形成醯胺鍵的有效方法(步驟 D)及提供申請專利範圍第 1 項之化合物。DEPBT 係或購自 Adrich 或根據參考文獻 28, Li, H.; Jiang, X; Ye, Y.-H.; Fan, C.; Romoff, T.; Goodman, M. Organic Lett., 1999, 1, 91-93 之步驟製備。典型係使用惰性溶劑(如 DMF 或 THF),但是可以使用其它的質子惰性溶劑。

可以使用以上所述較佳的條件、以下所述之 EDC 條件、在本申請案所述之其它偶合條件或另一選擇係使用在以下本申請書用於建構取代基 R_2-R_5 所述之醯胺鍵建構作用的條件或偶合劑進行醯胺鍵建構反應。在本申請書中提供一些特殊的非限制性實例。

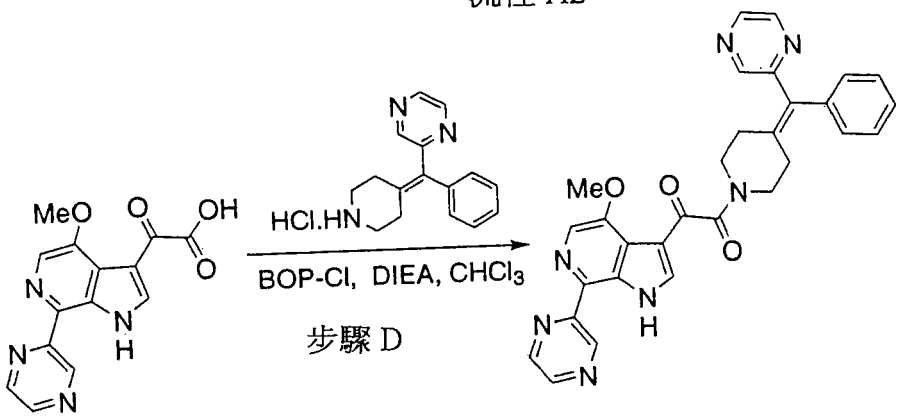
另一選擇係可將酸使用在 THF/醚中過量的重氮甲烷轉化成甲基酯。可將在無水 THF 中的甲基酯與中間物 H-W 之醯胺鋰反應。以在 THF 中的中間物 1 與雙三甲基甲矽烷基醯胺鋰在冰水冷卻浴中反應 30 分鐘,形成 H-W 之醯胺鋰 Li-W。如果希望有額外的反應性,則同樣可以形成及使用醯胺鈉或鉀。可以使用其它的酯類(如甲基、苯基或五氟苯基),並可以使用標準的方法形成。以流程 A1 描述使用 BOP-Cl 偶合法的通用偶合反應,同時以流程 A2 描述特殊的反應,其代表用於製備式 I 化合物或彼等之前驅體的偶合反應。

流程 A1



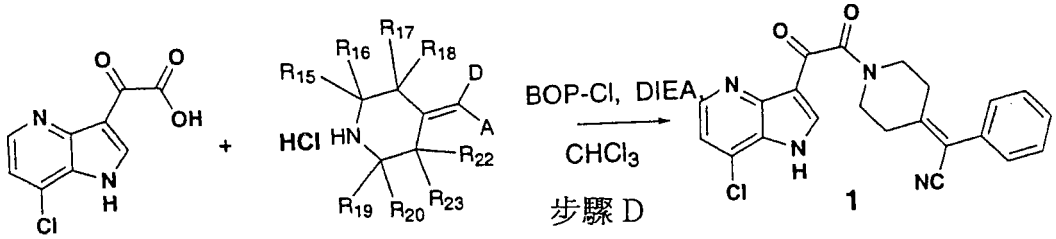
步驟 D

流程 A2



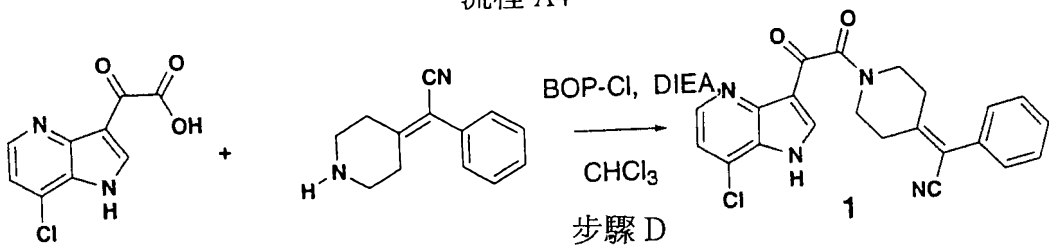
步驟 D

流程 A3



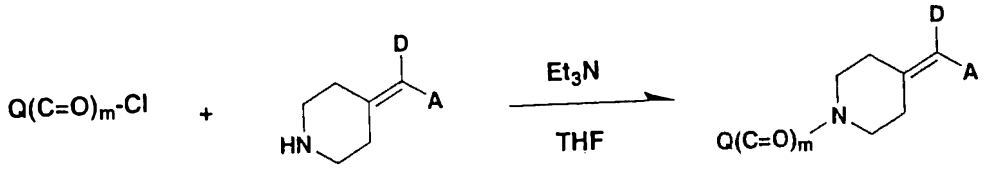
步驟 D

流程 A4



步驟 D

流程 B



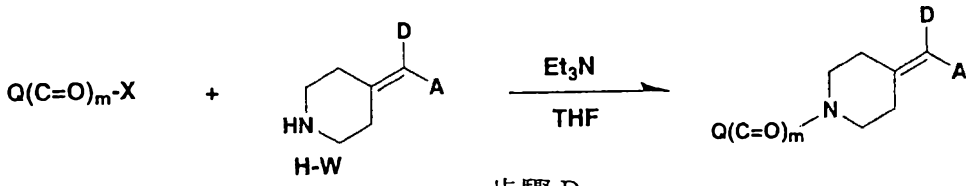
H-W

步驟 D

如流程 B 及 C 所示，也可以自胺 H-W 與醯基鹵 QC(O)C(O)-Cl(也以 Z-Cl 描述)的反應(典型係在三級胺鹼的存在下)獲得式 I 化合物，以提供預期的本發明化合物。經常在約 2℃之溫度下開始這些反應，並允許反應溫熱至室溫，但是若必要時，可以使用較低的溫度或甚至加熱。以 QC(O)C(O)Cl (Z-Cl)與適當的 H-W-A 在三級胺(3-10 當量)(如三乙胺或二異丙基乙胺)的存在下及無水質子惰性溶劑中(如二氯甲烷、二氯乙烷、二乙醚、二噁烷、THF、乙腈、DMF 或類似物)以從 0℃至回流爲範圍之溫度反應。以二氯甲烷、二氯乙烷或 THF 最佳。可以 LC/MS 監控反應。

可將酸 QC(O)C(O)OH (Z-OH)使用在或純的或包括 DMF 催化量之溶劑中(如苯或亞硫醯氯)的草醯氯轉化成醯基氯 QC(O)C(O)-Cl(Z-Cl)。可以使用介於 0℃至回流之間的溫度，其係憑基質而定。

流程 C



步驟 D

分別在 Blair, Wang, Wallace 或 Wang 之參考文獻 93-95 及 106 中說明使哌咁醯胺偶合成氧基乙醯基衍生物之步驟。將在 2002 年 10 月 22 日認可之美國專利第 6,469,006 號、在 2002 年 11 月 5 日認可之美國專利第 6,476,034 號、在 2001 年 12 月 19 日申請之美國專利序案

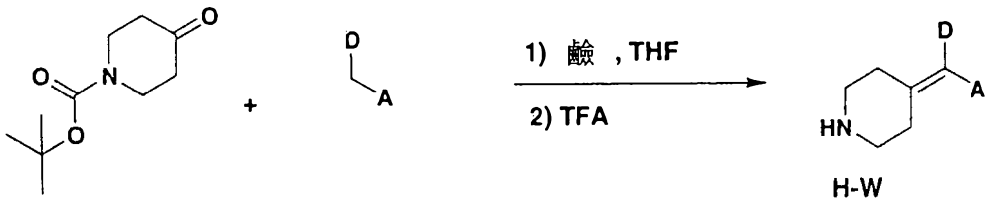
第 10/027,612 號(其係在 2001 年 6 月 25 日申請之美國專利序案第 09/888,686 號之部份接續申請案，其對應於在 2002 年 1 月 17 日發表之 PCT WO 02/04440)及在 2002 年 8 月 7 日申請之美國專利序案第 10/214,982 號(其係在 2002 年 1 月 2 日申請之美國專利序案第 10/038,306 號之部份接續申請案，其對應於在 2002 年 8 月 15 日發表之 PCT WO 02/62423)中的整個揭述內容併入本文以供參考。同樣可以使用在這些參考文獻中使吲哚或氮雜吲哚氧基醋酸偶合成哌咁醯胺所使用的步驟，以形成本發明的化合物，除了使用哌啶鏈烯代替哌咁苯醯胺之外。

通用流程：

流程 D 說明以 H-W(W 係如本發明的說明及申請專利範圍之定義)製備所述之化合物有用的方法。典型係在 D 係降低在鄰接的亞甲基部份上的氫之 PKA 的基時進行該方法最好。例如，如申請專利範圍所指定的氰基、磺醯基、醯胺基及類似物。較佳的 A 可以係如申請專利範圍 1 所述之芳基或雜芳基部份。A 也可以係如申請專利範圍 1 所述的其它基。可以使用 C1 至 C4 醇的烷醇鹼，但是也可以使用其它的鹼，如二烷基醯胺鋰、鈉或鉀或對應之雙三甲基甲矽烷基醯胺。

中間物的製備作用：

流程 D



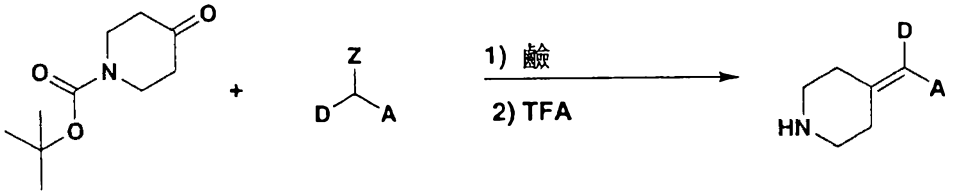
流程 E

D = 雜芳基,芳基,烷基　　中間物 1

有機金屬 = MgBr, Li, CeCl2, ZnBr

如流程 E 所述，以有機金屬試劑加入酮可以提供三級烷醇鹽中間物，以其進行質子化作用及以酸催化之消除作用，形成預期的雙鍵。許多如所示之有機金屬試劑可以滿足，但是在許多案例中，可能需要以額外的同等物(至少總共兩種)開始胺基氮的去保護作用。

流程 F

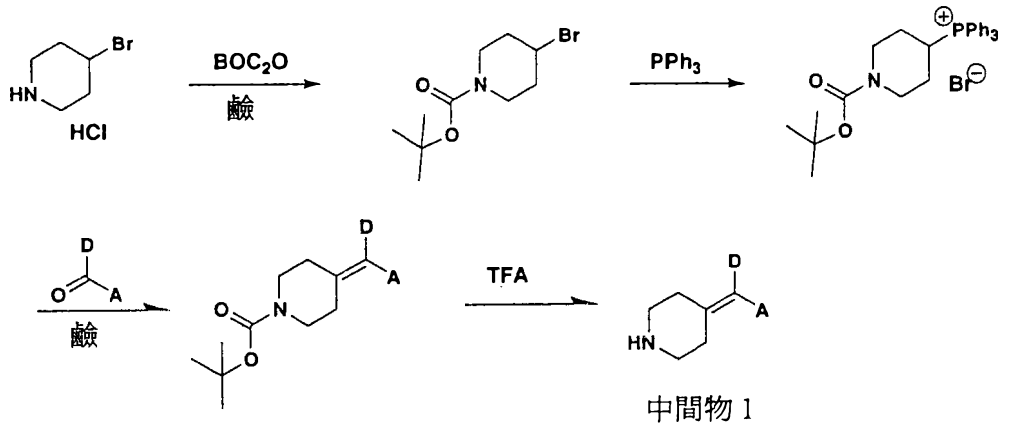


Z = PR_3, $P(O)Ph_2$, $P(O)(OR)_2$, SiR_3, AsR_3

可以使用標準的烯烴化條件(如以 Witting、Horner Emmons、Petersen 或 Arsenic 爲主之條件)使酮轉化成預期的產物。在以下的參考文獻中包括該方法的一些概括評論及使用指示：Wadsworth, W. S. Jr., in "Organic

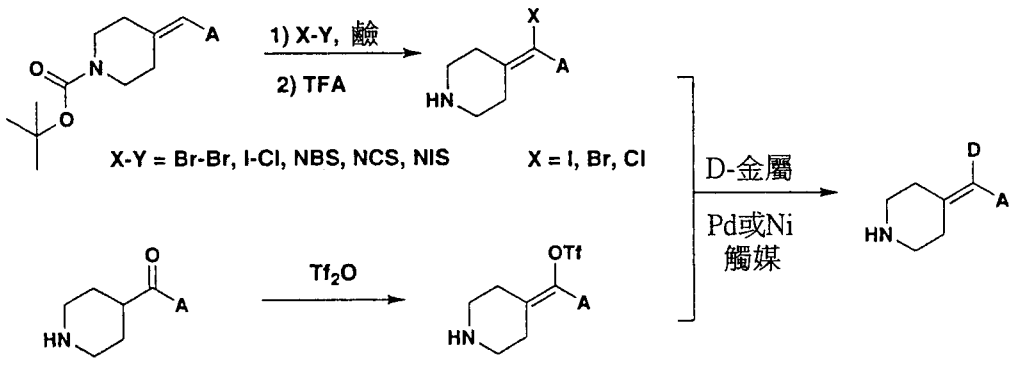
Reactions", Dauben, W. G., Ed., Wiley, New York, 1977, 25, 73；McMurry, J. E. Acct. Chem. Res. 1983, 16, 405；Cushman, M.等人之 Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 2807。當 Z=三苯膦時，則可以使用丁基鋰或 LDA 在 THF 中產生磷葉立德(ylide)，並接著將葉立德與酮反應，提供預期的產物。可以使用次膦酸鹽或膦化氧與在對應之醇溶劑中類似的鹼或甲醇鈉或鉀或乙醇鈉或鉀。

流程 G



中間物 1

流程 H



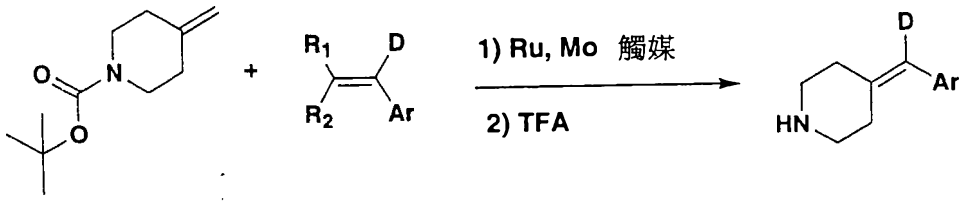
金屬 = SnR_3, $B(OH)_2$, AlR_2, MgBr, 及類似物

如以上的流程 H 所示，將經取代之氮雜吲哚(包括氯化物、溴化物、碘化物、三氟甲磺酸鹽或膦酸鹽與酮酸鹽

(Suzuki 型反應)或錫烷進行偶合反應，提供經取代之氮雜吲哚。經由標準的文獻步驟或如本申請書之實驗章節所述製備錫烷及硼酸鹽。以乙烯基溴化物、氯化物、三氟甲磺酸鹽或膦酸鹽可以進行以金屬介入之偶合，提供式 W-H 化合物。以 Stille 或 Suzuki 偶合特別有用。在以下的申請書中說明詳細討論的參考文獻及這些以金屬介入之偶合種類最好的條件，其中兼具討論與如何也可以使用這些反應類型使吲哚及氮雜吲哚官能化的說明。

當 Ar 係苯時，則原料係市售商品。

流程 J



另一選擇係經由使用高反應性銨觸媒之烯烴複分解作用可以製備化合物 W-H。可經由以文獻方法所製備的前驅體酮以簡單的 Wittig 亞甲基化作用製備亞甲基原料。以使用在以下參考文獻所述之 1%咪唑叉釕苯甲叉觸媒進行烯烴複分解作用較佳。在低溫(-40℃)或類似的溫度下開始進行反應。將亞甲基原料與過量烯烴(5 至 100 當量)混合，並將反應溫熱至~40℃。以交叉複分解作用合成對稱的經三取代之烯烴。Chatterjee, Arnab K.; Sanders, Daniel P.; Grubbs, Robert H. Organic Letters ACS ASAP.

在以下陳列額外的參考文獻，其展示可以使用該觸媒的額外條件及基質。

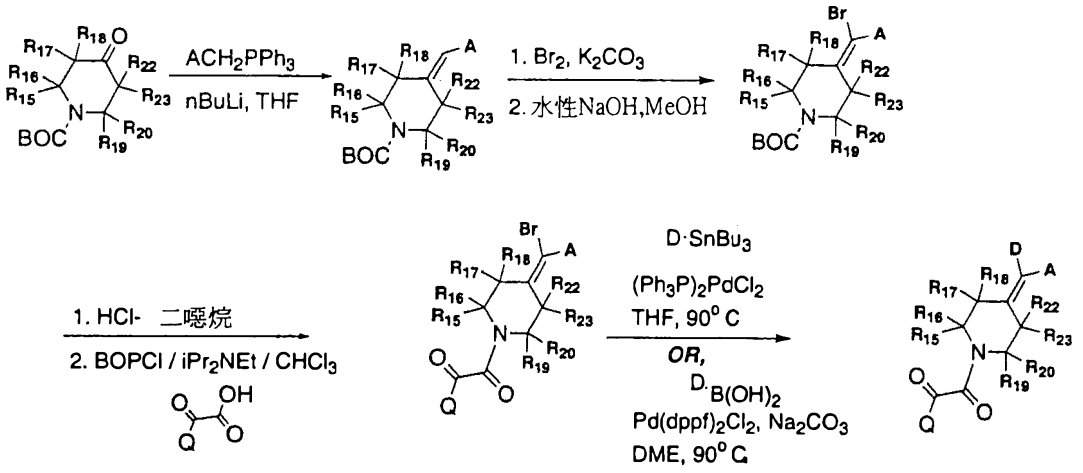
以釕催化之烯烴交叉複分解作用的官能基多樣性。Toste, F. Dean; Chatterjee, Arnab K.; Grubbs, Robert H.. The Arnold and Mabel Beckman Laboratory of Chemical Synthesis, Division of Chemistry and Chemical Engineering, California Institute of Technology, Pasadena, CA, USA. Pure and Applied Chemistry (2002), 74(1), 7-10. A Versatile Precursor for the Synthesis of New Ruthenium Olefin Metathesis Catalysts. Sanford, Melanie S.; Love, Jennifer A.; Grubbs, Robert H.. Arnold and Mabel Beckman Laboratories for Chemical Synthesis Division of Chemistry and Chemical Engineering, California Institute of Technology, Pasadena, CA, USA. Organometallics (2001), 20(25), 5314-5318。

以 1,1-二氟乙烯之烯烴複分解作用。Trnka, Tina M.; Day, Michael W.; Grubbs, Robert H.. Arnold and Mabef Beckman Lab. of Chemical Synthesis, California Institute of Technology, Pasadena, CA, USA. Angewandte Chemie, International Edition (2001), 40(18), 3441-3444。

流程 K 展示使哌啶酮經由 Wittig 烯烴化作用轉化成單官能化烯烴的順序。溴化作用及脫溴化氫作用提供多用途的乙烯基溴中間物。將該中間物與 BOPCl 偶合成 QC(O)C(O)OH 酸，提供式 I 化合物。接著將該中間物使用以鈀介入之偶合劑官能化，或成爲硼酸鹽或錫烷。在本

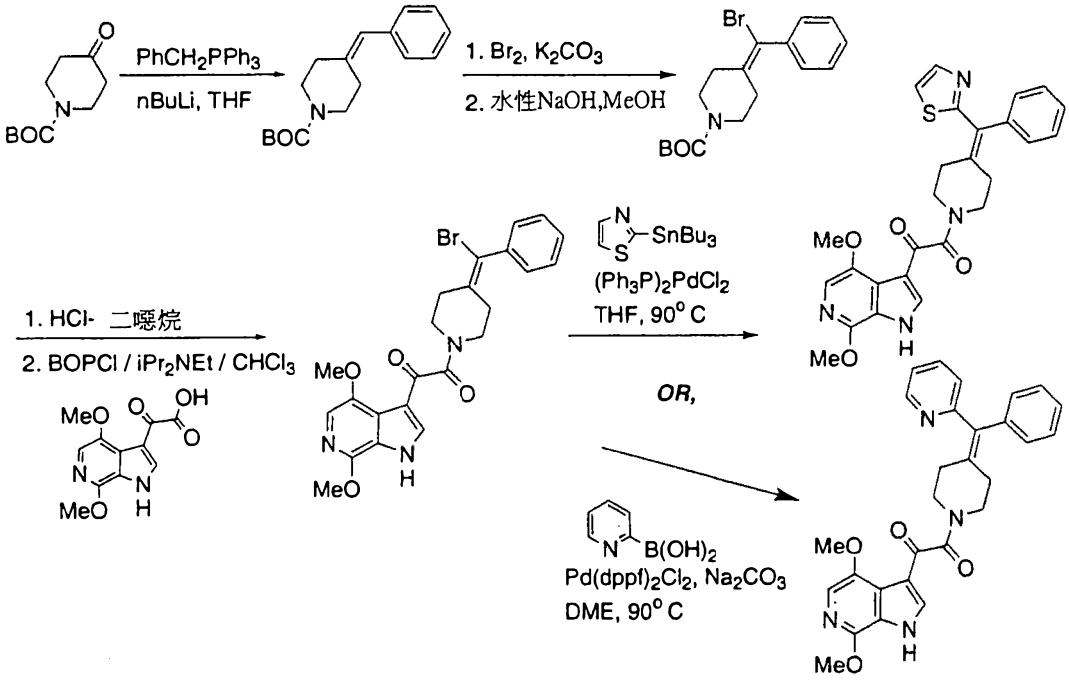
申請書中說明這些偶合條件。

流程 K



流程 L 展示通用流程 K 的特殊實例，其係一些在實驗章節中所說明的那些實例。

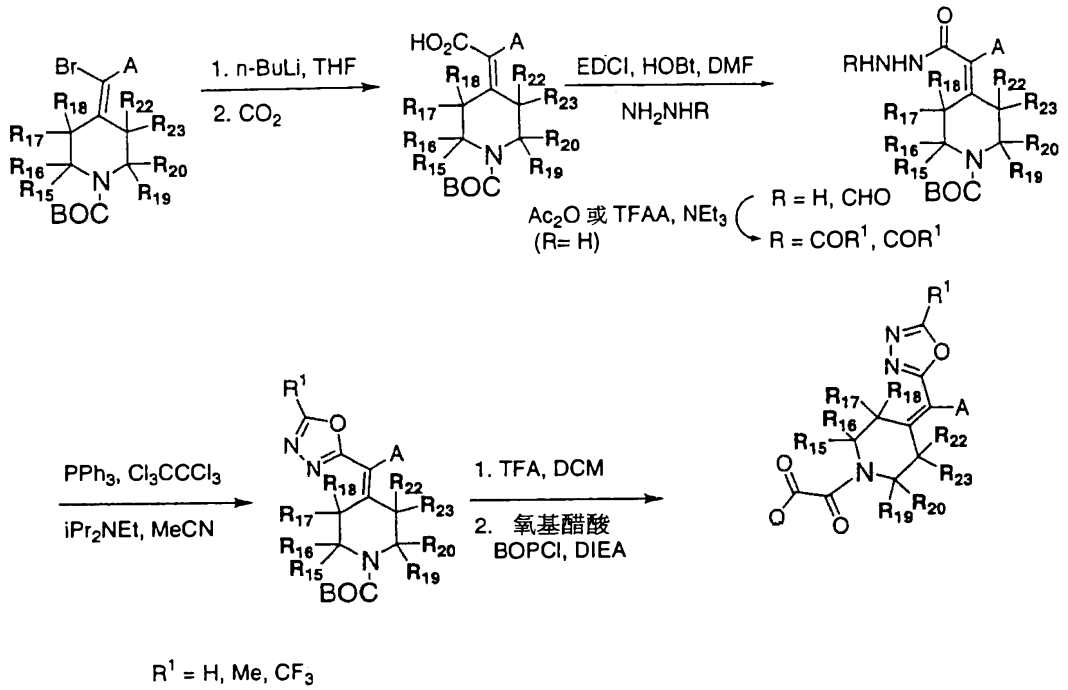
流程 L



流程 M 展示如何可使經保護之乙烯基溴經由溴化鋰交換及與二氧化碳的反應轉化成羧酸。如本申請書及併入的文獻所述，羧酸係許多雜環或醯胺極佳的前驅體。流程

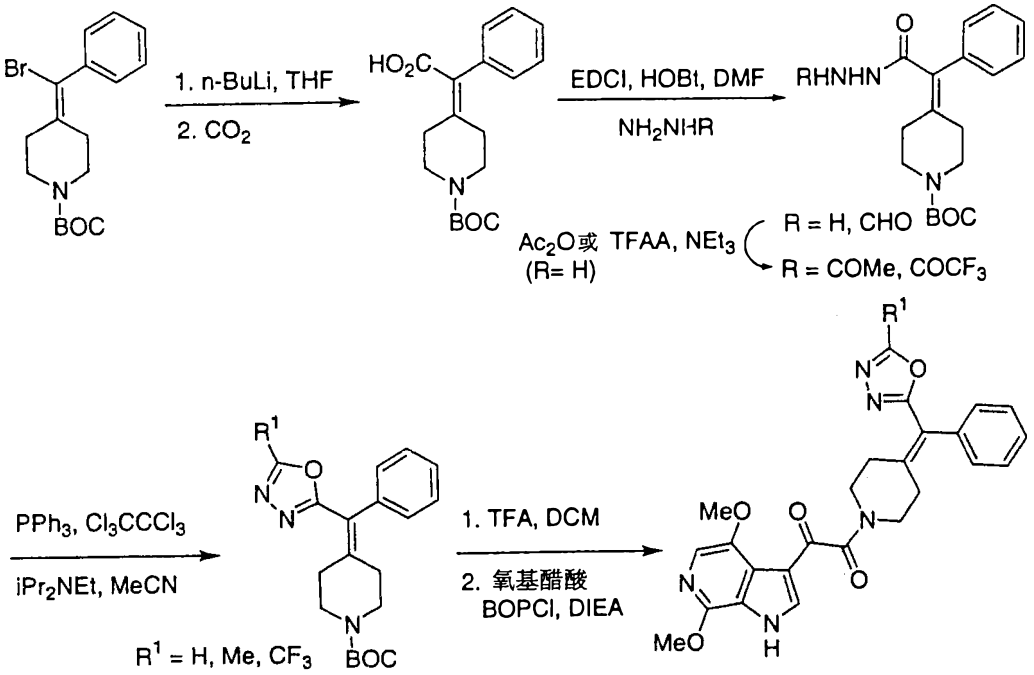
M 的其餘部份展示成爲官能化噁二唑的轉化作用。在本申請書所述的其它化學描述其它使酸轉化成本發明其它化合物群組的方法。

流程 M



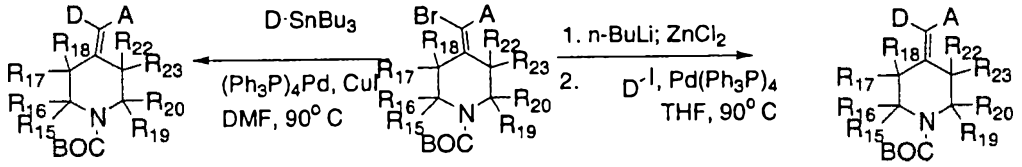
流程 N 描述流程 M 的更特殊實例。

流程 N



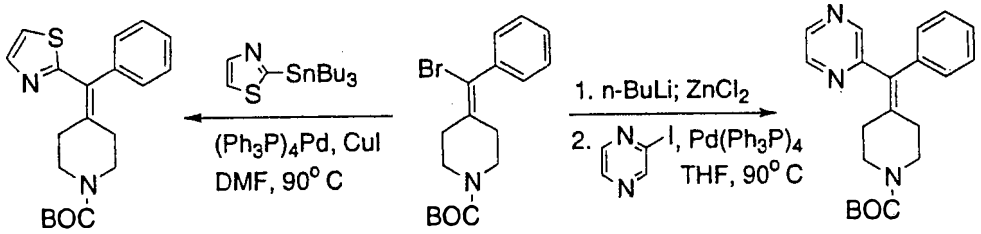
流程 P 描述使乙烯基溴官能化的方法，以設置 D(或 A)基。其描述或改良之 Stille 偶合或以鋅介入之偶合。在以下的章節中以金屬偶合劑討論這些轉變作用的細節。

流程 P



流程 Q 描述流程 P 的更特殊實例。

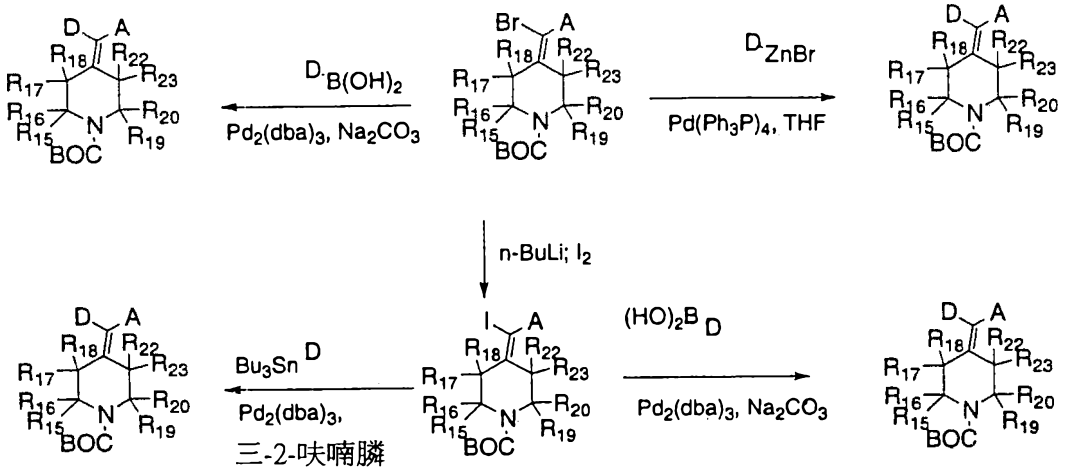
流程 Q



流程 R 描述使乙烯基溴官能化的方法，以設置 D(或

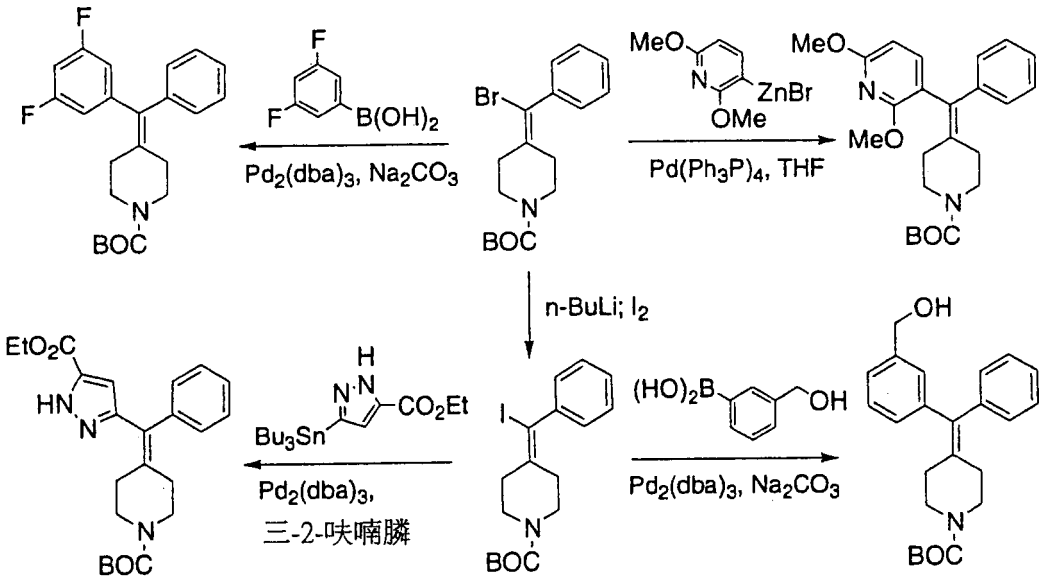
A)基。其描述或改良之 Stille 偶合、以鋅介入之偶合或 Suzuki 硼酸偶合。展示使乙烯基溴轉化成乙烯基碘的方法。如果乙烯基溴無法進行有效的反應時，則可以製備更具反應性之碘化物作爲更好的夥伴。在以下的章節中以金屬偶合劑討論這些轉變作用的細節。

流程 R



流程 S 提供流程 R 的特殊實例。

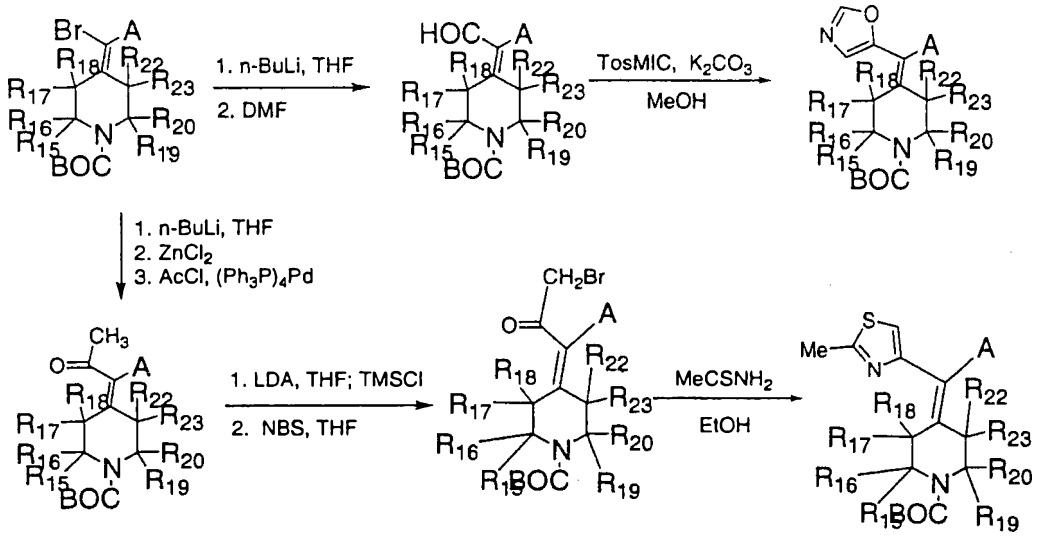
流程 S



流程 T 展示使乙烯基溴轉化成更官能化之 D(或 A)基

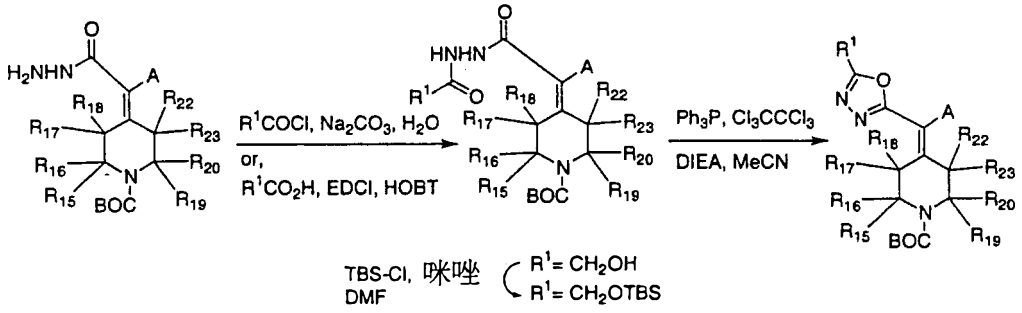
的方法。自乙烯基溴產生關鍵的醛中間物，並可以使用該醛經由與 Tosmic 的反應產生雜芳基(如噁唑)。

流程 T



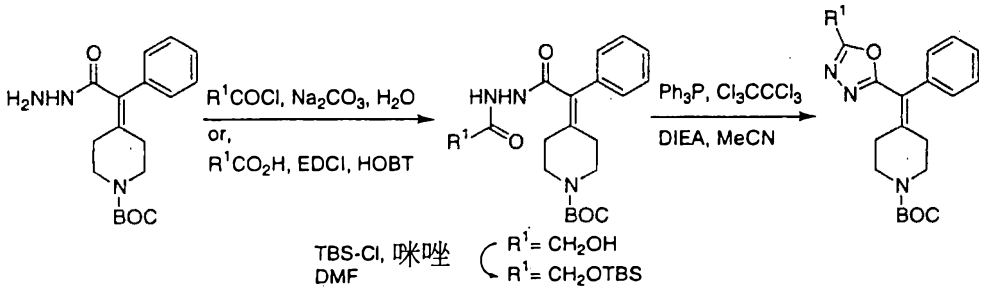
流程 U 展示如何可以使用醯肼(自酸產生的)製備具有不同的取代基之噁二唑。

流程 U



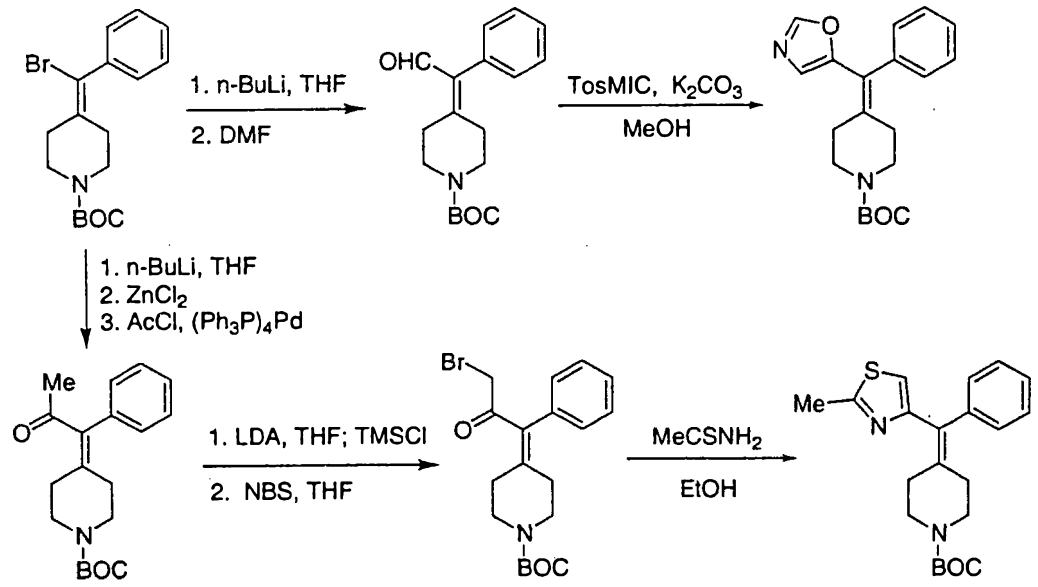
流程 V 提供流程 U 的更特殊實例。

流程 V



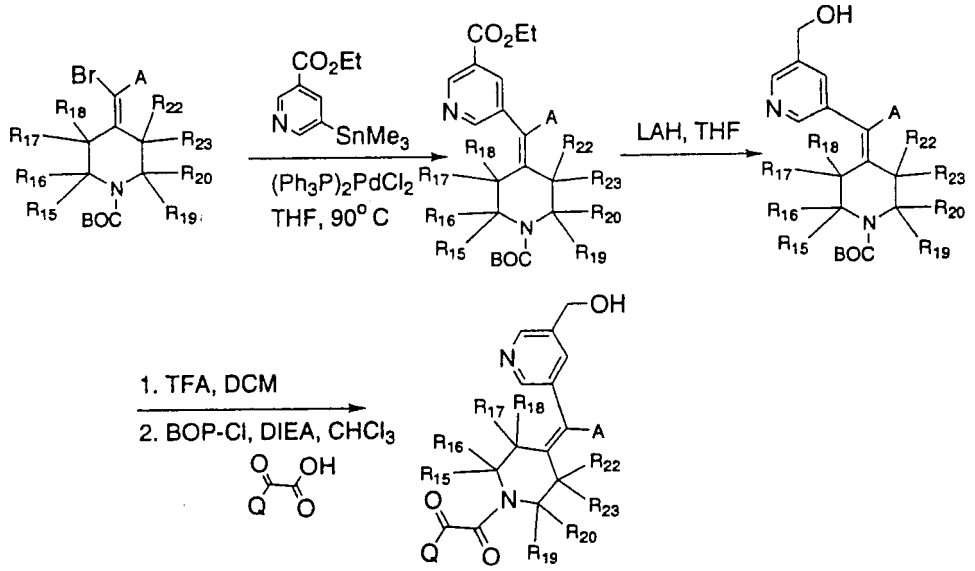
流程 W 展示一些其它用於設置 D(或 A)的方法。

流程 W



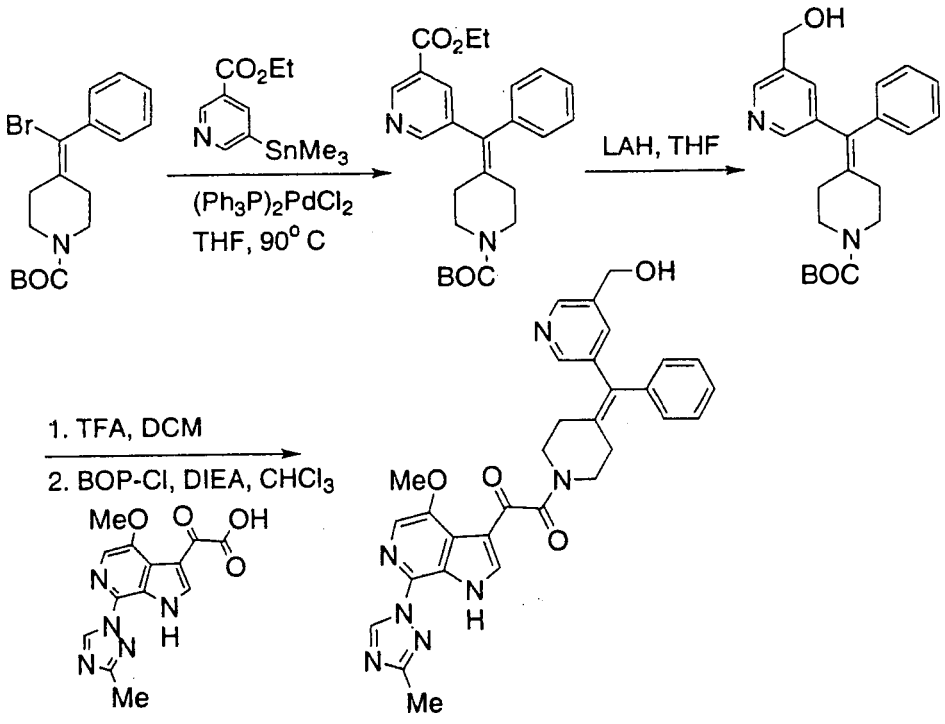
流程 X 展示一種特殊的方法，其中使官能化之雜芳基或在該案例中的芳基偶合及可以發生進一步的官能化作用(在該案例中，使酯還原成醇)。

流程 X



流程 Y 提供流程 X 的更特殊實例。

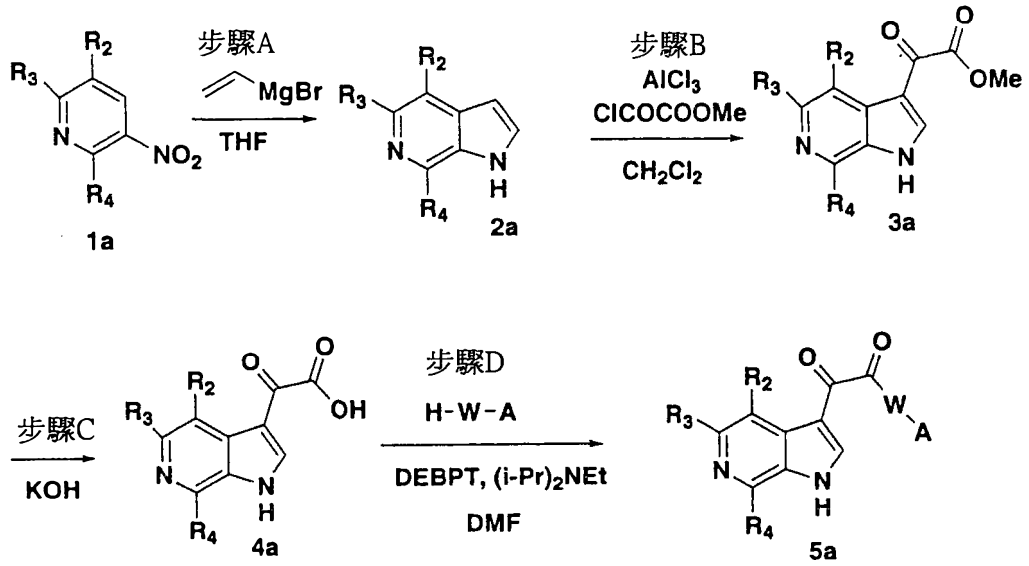
流程 Y



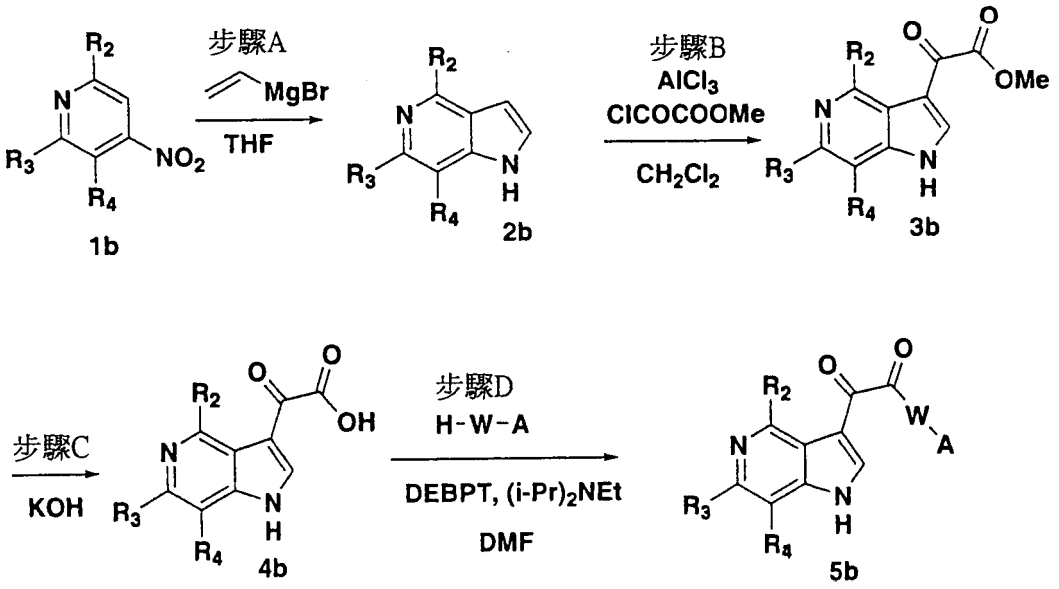
在本文及剛引證用於偶合反應的相同的參考文獻中(分別係 Blair、Wang、Wallace 或 Wang 之參考文獻 93-95 及 96)說明製備 $Q(C=O)_m$-OH 或 $Q(C=O)_m$-X(如本發明說明

的式 I 及以上的流程 A-C 之定義)之步驟。在以下的流程中說明以額外的通用步驟建構經取代之式 I 之氮雜吲哚 Q 及 Z 及合成彼等有用的中間物。以下的流程提供可用於製備 Q 或 Q(C=O)$_m$-OH 或衍生物(其中已將酸轉化成醯基鹵或酯)之方法的特殊實例。

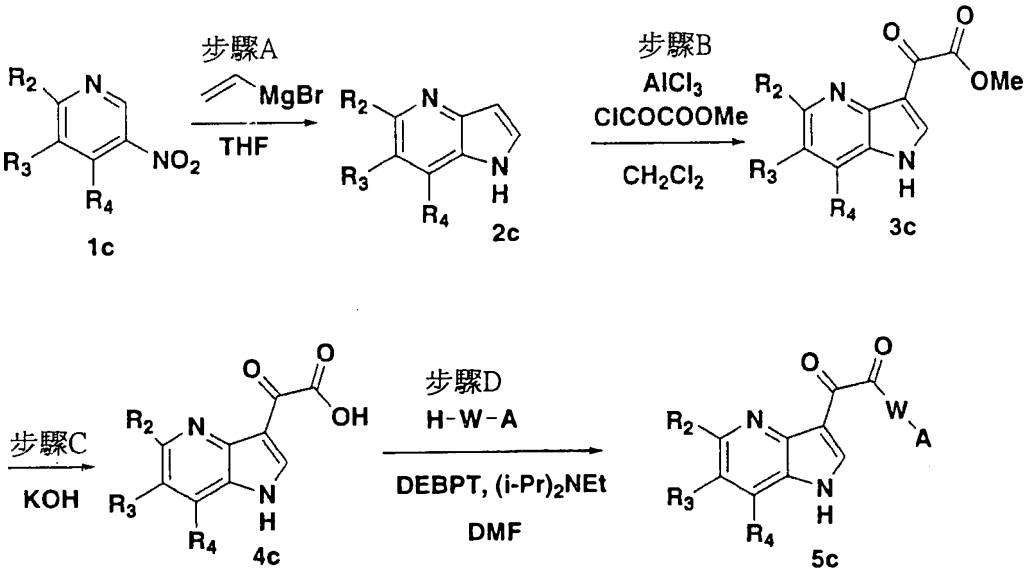
流程 1a



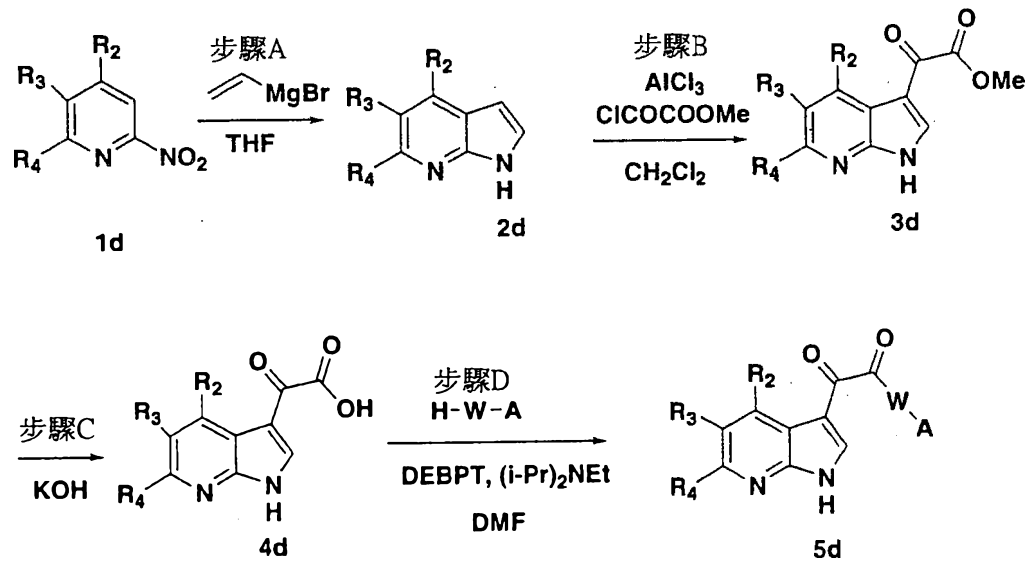
流程 1b



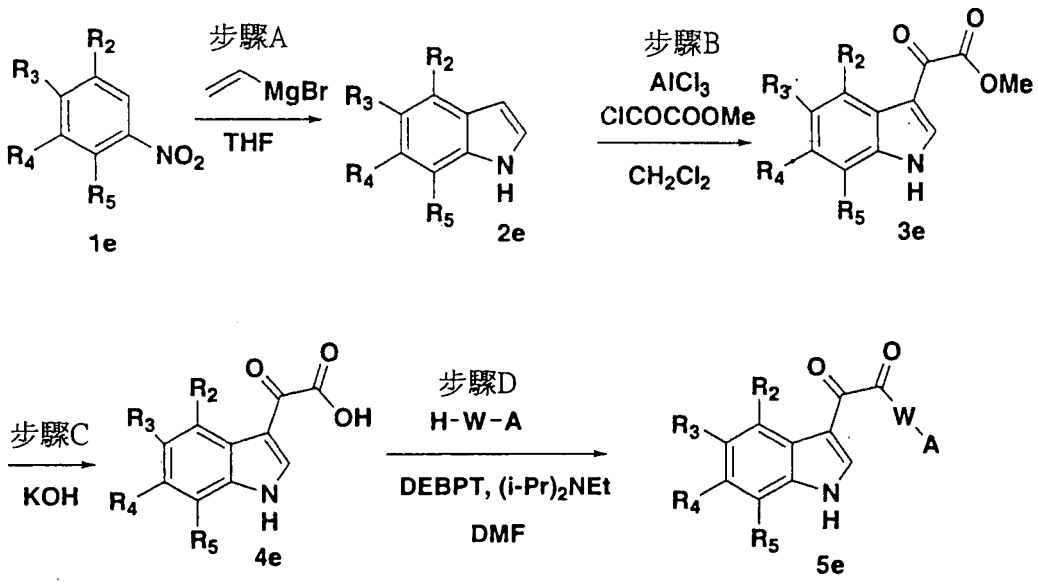
流程 1c


步驟A
MgBr
THF
步驟B
AlCl3
ClCOCOOMe
CH2Cl2
步驟C
KOH
步驟D
H-W-A
DEBPT, (i-Pr)2NEt
DMF
1c
2c
3c
4c
5c

流程 1d


步驟A
MgBr
THF
步驟B
AlCl3
ClCOCOOMe
CH2Cl2
步驟C
KOH
步驟D
H-W-A
DEBPT, (i-Pr)2NEt
DMF
1d
2d
3d
4d
5d

流程 1e



流程 1a-1e 之步驟 A 描述經由熟知的 Bartoli 反應合成氮雜吲哚或吲哚中間物 2a-2e，其中將乙烯基溴化鎂與芳基或雜芳基硝基反應，如 1a-1e，形成如所示之 5-員含氮環。一些說明如何進行轉變作用的參考文獻包括：Bartoli 等人之 a)Tetrahedron Lett. 1989, 30, 2129；b)J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1991, 2757；c)J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 1991, 657；d)Synthesis (1999), 1594；e)Zhang, Zhongxing; Yang, Zhong; Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F.; Wang, Tao. "A General Method for the Preparation of 4- and 6-Azaindoles". Journal of Organic Chemisry 2002, 67 (7), 2345-2347 WO 0262423 August 15, 2002 "Preparation and antiviral activity for HIV-1 of substituted azaindoleoxoacetylpiperazines" Wang, Tao; Zhang, Zhongxing; Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F.; Yin, Zhiwei。

在較佳的步驟中，將在 THF 中的乙烯基溴化鎂之溶液(典型係 1.0 克分子量，但是從 0.25 至 3.0 克分子量)逐滴加入在-78°及在或氮氣或氬氣之惰性氣體下在 THF 中的硝基吡啶之溶液中。在加完之後，允許反應溫度溫熱至 -20°，並接著攪拌約 12 小時，然後以 20%氯化銨水溶液中止。將反應以醋酸乙酯萃取及接著以典型的方式(使用乾燥劑，如無水硫酸鎂或硫酸鈉)處理。通常將產物使用經矽膠之色層分離法純化。通常使用新鮮製備的乙烯基溴化鎂達到最好的結果。在一些案例中，可以乙烯基氯化鎂取代乙烯基溴化鎂。在一些案例中，有時可以改良的步驟提供增加的產量。有時可以使用相反的加入步驟(將硝基吡啶溶液加入乙烯基格利雅(Grignard)溶液中)。有時可以證明溶劑(如二甲氧基乙烷或二噁烷)係有用的試劑。可以證實其中將在 THF 中的硝基化合物加入在-40℃下在 THF 中的 1 克分子量乙烯基溴化鎂溶液中的步驟係有利的步驟。在以 TLC 監控反應完成之後，將反應以氯化銨飽和水溶液中止及以標準方法純化。以 M. C. Pirrung, M. Wedel 及 Y. Zhao 等人之 Syn Lett 2002, 143-145 包括該替換步驟之參考文獻。

可以文獻所述之方法製備經取代之氮雜吲哚，或可自市售來源取得。因此有許多合成中間物 2a-2d 的方法，並有許多比陳列更多的特殊實例。分別在 Blair、Wang、Wallace 及 Wang 之參考文獻 93-95 及 103 中說明用於製備許多有利的化合物的方法。評論已發表之 7-氮雜吲哚

的合成作用(Merour 等人之參考文獻 102)。氮雜吲哚的替代合成作用及用於合成中間物 2 的通用方法包括(但不限於此)那些在以下的參考文獻(以下的 a-k)所述之方法：a)Prokopov, A. A.; Yakhontov, L. N. Khim.-Farm. Zh. 1994, 28(7), 30-51; b)Lablache-Combier, A. Heteroaromatics. Protoinduced Electron Transfer 1988, Pt. C, 134-312; c)Saify, Zafar Said. Pak. J. Pharmacol. 1986, 2(2), 43-6; d)Bisagni, E. Jerusalem Symp. Quantum Chem. Biochem. 1972, 4, 439-45; e)Yakhontov, L. N. Usp. Khim. 1968, 37(7), 1258-87; f)Willette, R. E. Advan. Heterocycl. Chem. 1968, 9, 27-105; g)Mahadevan, I.; Rasmussen, M. Tetrahedron 1993, 49(33), 7335-52; h) Mahadevan, I.; Rasmussen, M. J. Heterocycl. Chem. 1992, 29(2), 359-67; i)Spivey, A. C.; Fekner, T.; Spey, S. E.; Adams, H. J. Org. Chem. 1999, 64(26), 9430-9443; j)Spivey, A. C.; Fekner, T.; Adams, H. Teterhedron Lett. 1998, 39(48), 8919-8922; k)Advances in Heterocyclic Chemistry (Academic Press) 1991, Vol. 52, pg235-236 及其中的參考文獻。其它在以下本申請書中的參考文獻。已知或根據文獻步驟可輕易製備式 2a 之吲哚中間物原料(流程 1e)，如那些在 Gribble, G. (參考文獻 24 及 99)、Bartoli 等人(參考文獻 36)、參考文獻 37 或 Richard A. Sundberg 在參考文獻 40 之書籍所述之步驟。其它用於製備吲哚中間物的方法包括：Leimgruber-Batcho 吲哚合成

作用(參考文獻 93)；Fisher 吲哚合成作用(參考文獻 94 及 95)；以 Gassman 發展的 2,3-再重組模式(參考文獻 96)；吡咯的退火作用(參考文獻 97)；以錫介入之環化作用(參考文獻 98)及 2-炔基苯胺以 Larock 鈀介入之環化作用。已知許多其它合成吲哚的方法，並以典型熟悉本技藝的化學家可輕易查究製備吲哚之條件，可以使用其製備式 I 化合物。

步驟 B。以中間物 2 與過量 ClCOCOOMe 在 $AlCl_3$(氯化鋁)存在下的反應可以製備中間物 3a-e (Sycheva 等人之參考文獻 26, Sycheva, T. V.; Rubtsov, N. M.; Sheinker, Yu. N.; Yakhontov, L. N.)。在 a) Zhang, Zhongxing; Yang, Zhong; Wong, Henry; Zhu, Juliang; Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F.; Wang, Tao. "An Effective Procedure for the Acylation of Azaindoles at C-3" J. Org. Chem. 2002, 67(17), 6226-6227; b) 在 2002 年 11 月 5 日發表的 Tao Wang 等人之美國專利第 6,476,034B2 號之 "Antiviral Azaindole derivatives"; c)在 2000 年 12 月 21 日發表的 W. Blair 等人之 PCT 專利申請案 WO 00/76521A1; d)在 2002 年 1 月 17 日發表的 O. Wallace 等人之 PCT 申請案 WO 02/04440A1 中包括一些進行該反應的實際步驟的進一步說明。一些 5-氰基-6-氯基-7-氮雜吲哚的反應及內醯胺-內醯亞胺在 5-氰基-6-氯基-7-氮雜吲哚中的互變現象。Khim. Geterotsikl. Soedin., 1987, 100-106。典型係使用惰性溶劑，如 CH_2Cl_2，但是可以找出其

它具有適用性的溶劑，或單獨或以混合物，如 THF、Et_2O、DCE、二噁烷、苯或甲苯。其它的草酸酯(如草酸之乙基或苯甲基單酯)也可以滿足任何一個以上所示的方法。更具親脂性之酯易在水性萃取作用期間分離。酚系或經取代之酚系(如五氟酚)酯能夠在步驟 D 中直接與 H-W-A 偶合，不需要活化作用。在步驟 B 中使用路易士酸觸媒(如四氯化錫、氯化鈦 IV 及氯化鋁)，以氯化鋁最佳。另一選擇係將氮雜吲哚以格利雅試劑(如 MeMgI(甲基碘化鎂)、甲基溴化鎂或乙基碘化鎂及鹵化鋅，如 $ZnCl_2$(氯化鋅)或溴化鋅)處理，接著加入草醯氯單酯(如 ClCOCOOMe(氯氧基醋酸甲酯))或另一種如以上的酯，以供給氮雜吲哚乙醛醯酯(Shadrina 等人之參考文獻 25)。使用如草酸甲酯、草酸乙酯或如以上之類的草酸酯。可以使用單獨的質子惰性溶劑(如 CH_2Cl_2、Et_2O、苯、甲苯、DCE 或類似物)或使用該陳列之溶劑的組合物。除了草醯氯單酯之外，可將草醯氯本身與氮雜吲哚反應及接著與適當的胺(如 H-W-A)進一步反應。

步驟 C。以甲基酯(流程 1a-1e 之中間物 3a-3e)之水解作用供給中間物 4 之鉀鹽，將其與烯基哌啶 H-W-A 偶合，如流程 1a-1e 之步驟 D 所示。一些典型的條件係使用甲醇系或乙醇系氫氧化鈉，並接著以不同的克分子量之水性氫氯酸酸化，但是以 1 克分子量 HCl 較佳。在許多如以上所述較佳的條件之案例中不使用酸化作用。也可以使用氫氧化鋰或氫氧化鉀，並可將不同的水量加入醇中。也可以

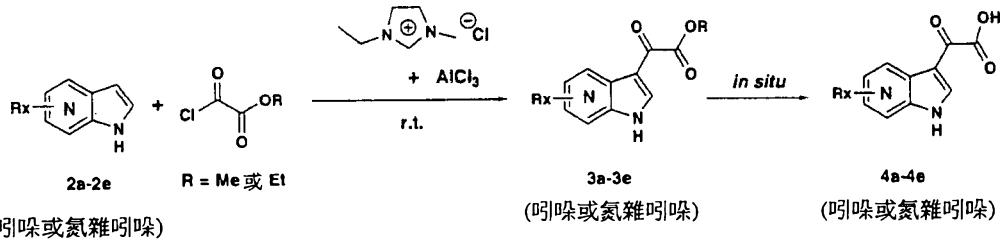
使用丙醇或丁醇作爲溶劑。如果室溫不滿足時，則可以使用高達溶劑沸點的上升溫度。另一選擇係在非極性溶劑中(如 CH_2Cl_2 或 THF)及在 Triton B 的存在下進行水解作用。可以使用-78℃至溶劑沸點的溫度，但是以-10℃較佳。將其它用於酯水解作用之條件陳列在參考文獻 41 中，並且該參考文獻及許多用於酯水解作用之條件係一般熟悉本技藝的化學家所熟知的。

步驟 B 及 C 的替換步驟：

氯基鋁酸咪唑鎓鹽：

吾等發現氯基鋁酸 1-烷基-3-烷基咪唑鎓鹽離子液體通常有用於促進吲哚及氮雜吲哚之弗瑞迪-克來福特(Friedel-Crafts)型醯化作用。以氯化 1-烷基-3-烷基咪唑鎓鹽與氯化鋁在室溫下以劇烈攪拌的方式混合，產生離子液體。以 1:2 或 1:3 之氯化 1-烷基-3-烷基咪唑鎓鹽對氯化鋁之莫耳比較佳。一種特別有用於氮雜吲哚與氯氧基醋酸甲酯或乙酯之醯化作用的氯化鋁酸咪唑鎓鹽係氯基鋁酸 1-乙基-3-甲基咪唑鎓鹽。典型係在室溫下進行反應，並可分離出氮雜吲哚乙醛醯酯。吾等發現更方便在室溫下以延長的反應時間(典型係經隔夜)可以當場水解乙醛醯酯，得到對應之乙醛醯酸(中間物 4a-4e)，用於形成醯胺(流程 2)。

流程 2



2a-2e (吲哚或氮雜吲哚)　　3a-3e (吲哚或氮雜吲哚)　　4a-4e (吲哚或氮雜吲哚)

代表性的實驗步驟如下：將氯化 1-乙基-3-甲基咪唑鎓鹽(2 當量；購自 TCI，在氮氣流下稱重)在以烘箱乾燥之圓底燒瓶中在室溫下及在氮氣下攪拌，並加入氯化鋁(6 當量，在氮氣下包裝在安瓶中的無水粉末，以購自 Aldrich 較佳，在氮氣流下稱重)。將混合物劇烈攪拌，形成液體，接著加入氮雜吲哚(1 當量)及攪拌，直到生成均勻的混合物爲止。將氯氧基醋酸甲酯或乙酯(2 當量)逐滴加入反應混合物中及接著在室溫下攪拌 16 小時。然後將混合物在冰水浴中冷卻，並將反應以小心加入的過量水中止。將沉澱物過濾，以水清洗及在高真空下乾燥，得到氮雜吲哚二羥醋酸。一些實例可能需要 3 當量之氯化 1-乙基-3-甲基咪唑鎓鹽及氯氧基醋酸酯。在 Yeung, Kap-Sun; Farkas, Michelle E.; Qiu, Zhilei; Yang, Zhong 中包括具有額外實例的更廣泛的參考文獻。在酸性氯基鋁酸咪唑鎓鹽離子液體中的吲哚在室溫下的弗瑞迪-克來福特醯化作用。Tetrahedron Letters (2002), 43(33), 5793-5795。

相關的參考文獻：(1)Welton, T. Chem. Rev. 1999, 99, 2071; (2)Surette, J. K. D.; Green, L.; Singer, R. D. Chem. Commun. 1996, 2753; (3)Saleh, R. Y. WO 0015594

。

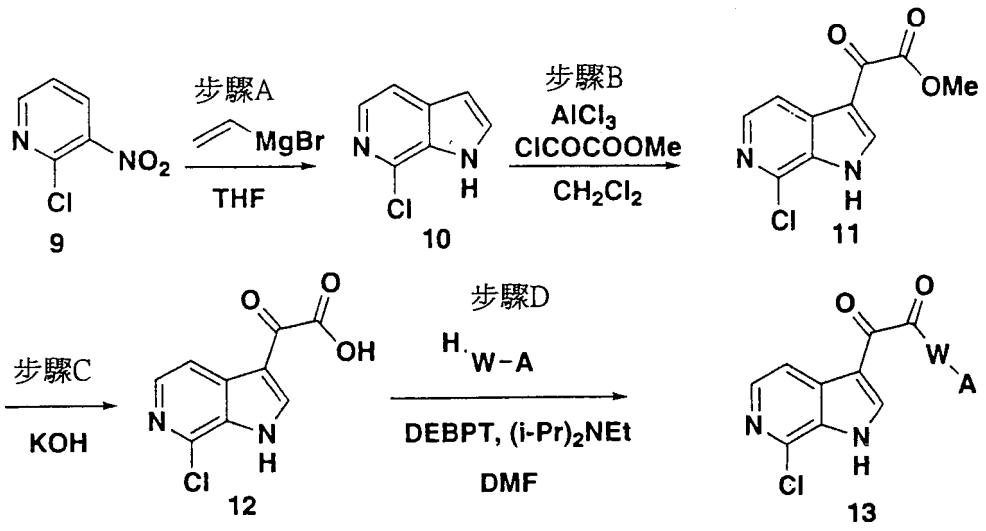
步驟 D 說明如上。

應注意的是只以中間物的一個位置描述在許多案例中的反應，例如 R^5 位置。也應瞭解的是可在任何位置上使用這些反應，如各種中間物的 R^2-R^4。以特殊實例提供的反應條件及方法可廣泛地適用於在本申請書中具有其它取代作用及其它轉變作用的化合物。流程 1 及 2 說明取得適當取代之 Q(吲哚及氮雜吲哚)及將彼等轉化成式 I 化合物之通用的反應流程。雖然這些流程非常具有通用性，但是其它的替換也在以本發明涵蓋的範圍內，如經由反應流程使前驅體或前驅體類攜帶取代基 R^2 至 R^5 及接著將其在最後的步驟中轉化成式 I 化合物。這些策略的非限制性實例效法後續的流程。

可以使用在本文所述的指定條件或另一選擇係使用以 Wallace(參考文獻 95)所述用於醯胺鍵建構之條件或偶合劑進行流程 1a-1e 之步驟 D 所描述之醯胺鍵建構反應。在本申請書提供一些特殊的非限制性實例。

在參考文獻 93-95 及 103 中包括或以下說明用於合成、改良及附接群組的額外步驟。

流程 3

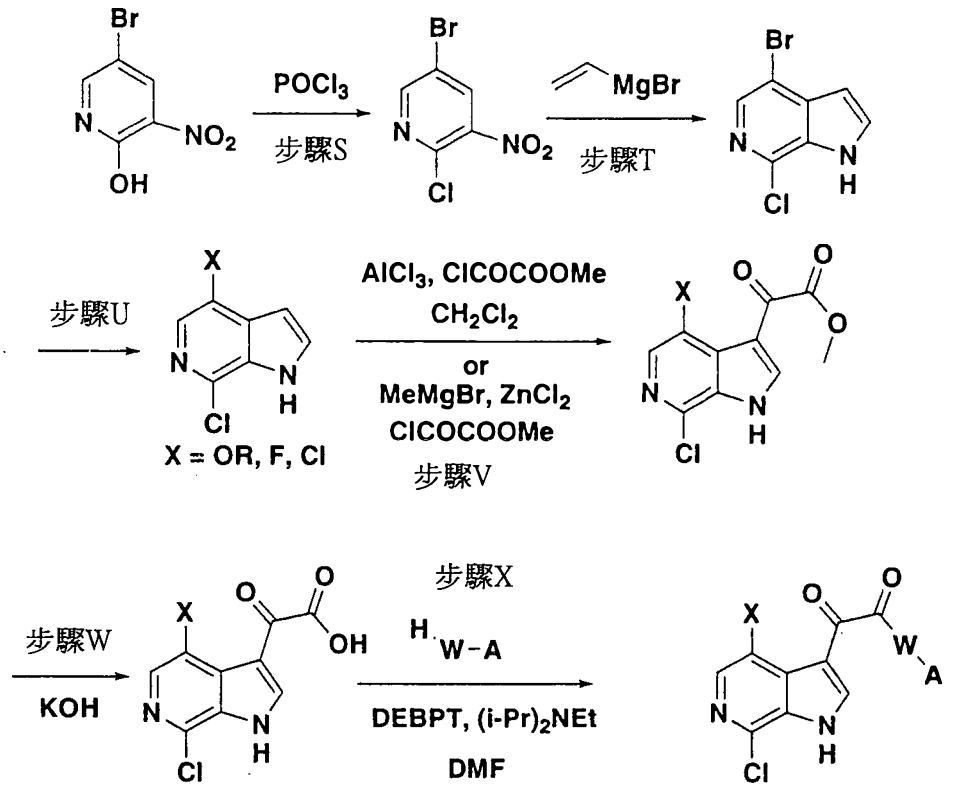


流程 3 提供先前流成 A 所述之轉變作用的更特殊實例。以如流程 1 所述用於中間物 1c-5c 之方法製備中間物 9-13。流程 4 係流程 1a-1e 及 3 所述之轉變作用的另一個具體實施例。根據 Reimann, E.; Wichmann, P.; Hoefner, G.; Sci. Pharm. 1996, 64(3), 637-646 及 Katritzky, A. R.; Rachwal, S.; Smith, T. P.; Steel, P. J.; J. Heterocycl. Chem. 1995, 32(3), 979-984 所述之步驟可以完成使酚成爲氯化物之轉化作用(步驟 S，流程 4)。如流程 1 之步驟 A 所述可以進行流程 4 之步驟 T。接著可將溴基中間物轉化成烷氧基、氯基或氟基中間物，如流程 4 之步驟 U 所示。當步驟 U 係使溴化物成爲烷氧基衍生物之轉化作用時，則以溴化物與在甲醇中過量例如甲醇鈉或甲醇鉀及亞銅鹽(如溴化亞銅 I、碘化亞銅 I 及氰化亞銅 I)的反應進行轉化作用。可在介於室溫與 175℃ 之間的溫度下進行反應，但是最可能的溫度係約 115℃ 或 100℃。可在壓力容器或密封的試管中進行反應，避免揮發物(如甲醇)散逸。另

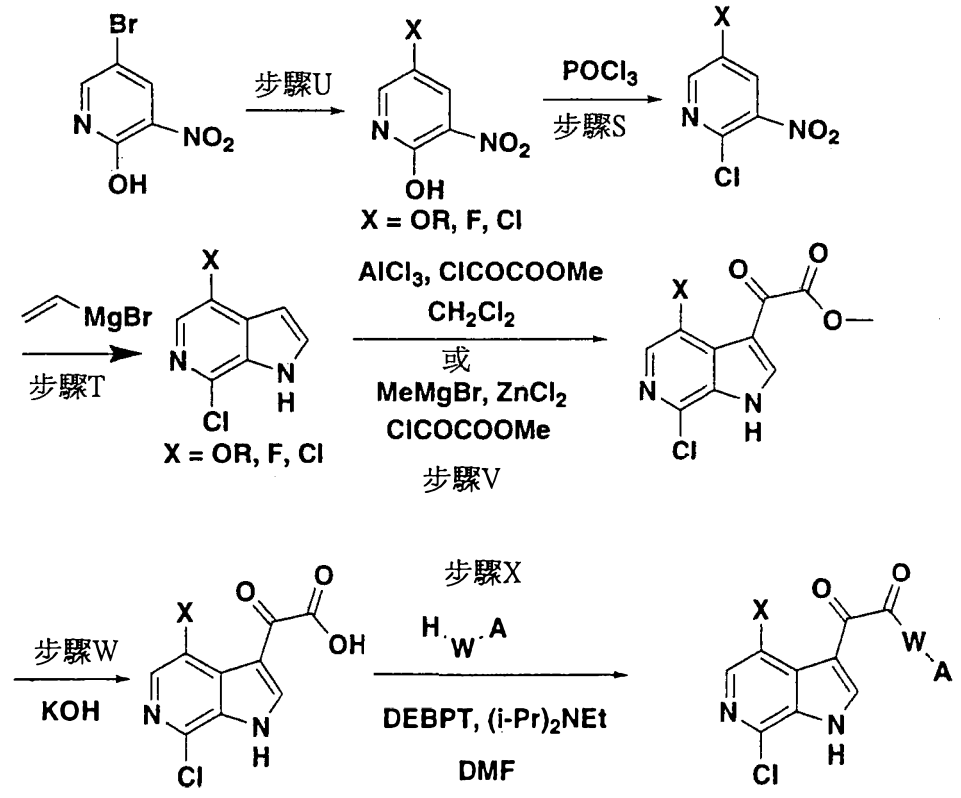
一選擇係可在溶劑中(如甲苯或二甲苯)進行反應，並以加熱及接著以加入濃縮劑達到回流的方式允許部份甲醇自反應容器散逸。以典型的實驗室規格而言，較佳的條件係使用在甲醇中的 3 當量甲醇鈉、以 CuBr 作爲反應觸媒(0.2 至 3 當量，以 1 當量或更少較佳)及 115℃之反應溫度。在密封的試管或密封的反應容器中進行反應。在 H. L. Aalten 等人之 1989, Tetrahedron 45(17) pp5565 至 5578 詳細說明以甲醇鹽進行芳基鹵以銅催化之置換反應，並也在本申請書中以氮雜吲哚使用在本文所述的這些條件。也可以根據 Palucki, M.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L.; J. Am. Chem. Soc. 1997, 119(14), 3395-3396；Yamato, T.; Komine, M.; Nagano, Y.; Org. Prep. Proc. Int. 1997, 29(3), 300-303；Rychnovsky, S. D.; Hwang, K.; J. Org. Chem. 1994, 59(18), 5414-5418 所述之步驟進行使溴化物成爲烷氧基衍生物之轉化作用。可根據 Antipin, I. S.; Vigalok, A. I.; Konovalov, A. I.; Zh. Org. Khim. 1991, 27(7), 1577-1577 及 Uchibori, Y.; Umeno, M.; Seto, H.; Qian, Z.; Yoshioka, H.; Synlett. 1992, 4, 345-346 完成使溴化物成爲氟基衍生物之轉化作用(步驟 U，流程 4)。可根據 Gilbert, E. J.; Van Vranken, D. L.; J. Am. Chem. Soc. 1996, 118(23), 5500-5501；Mongin, F.; Mongin, O.; Trecourt, F.; Godard, A.; Queguiner, G.; Tetrahedron Lett. 1996, 37(37), 6695-6698 及 O'Connor, K. J.; Burrows, C. J.; J. Org. Chem. 1991, 56(3), 1344-13468 所

述之步驟完成使溴化物成爲氟基衍生物之轉化作用(步驟U，流程5)。根據先前分別以流程1a-1e之步驟B、C及D所述之步驟進行流程4之步驟V、W及X。可以不同的次序進行流程4的步驟，如流程5及流程6所述。

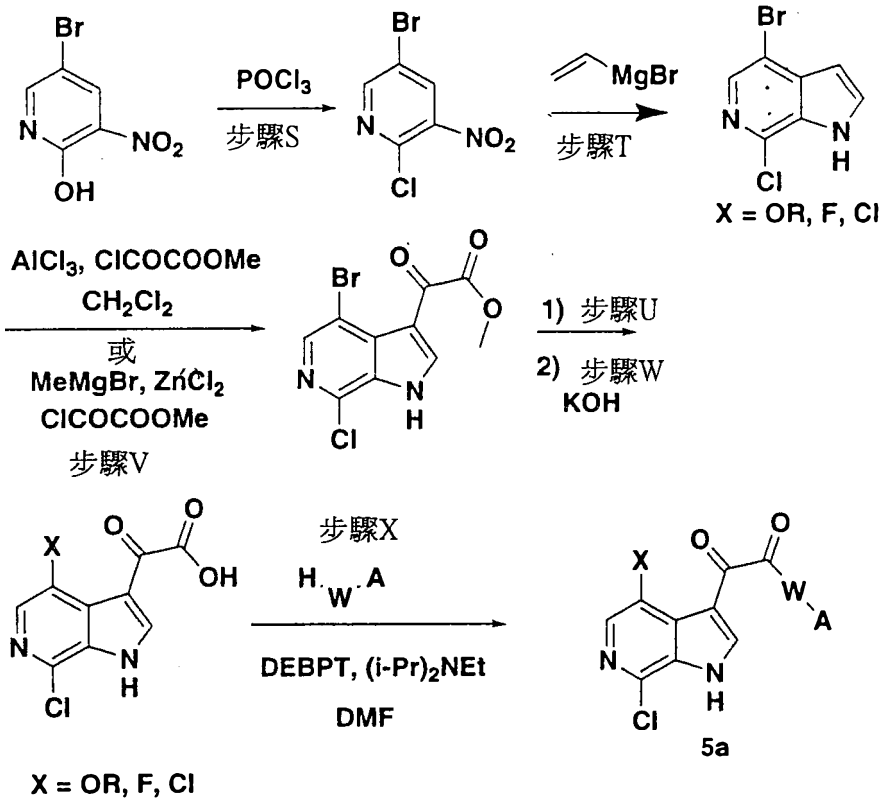
流程 4


Br
N
NO2
OH
POCl3
步驟S
Cl
MgBr
步驟T
步驟U
X = OR, F, Cl
AlCl3, ClCOCOOMe
CH2Cl2
or
MeMgBr, ZnCl2
ClCOCOOMe
步驟V
步驟W
KOH
步驟X
H W-A
DEBPT, (i-Pr)2NEt
DMF

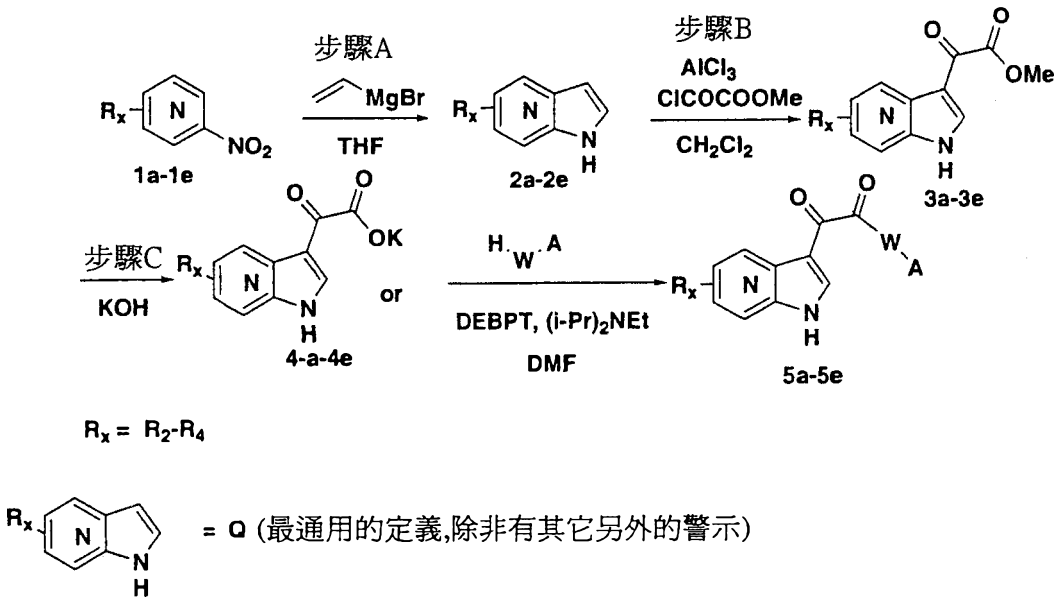
流程 5


Br
N
NO2
OH
步驟U
X = OR, F, Cl
POCl3
步驟S
Cl
MgBr
步驟T
AlCl3, ClCOCOOMe
CH2Cl2
或
MeMgBr, ZnCl2
ClCOCOOMe
步驟V
步驟W
KOH
步驟X
H W A
DEBPT, (i-Pr)2NEt
DMF

流程 6



流程 7



= Q (最通用的定義,除非有其它另外的警示)

沒有 R_6

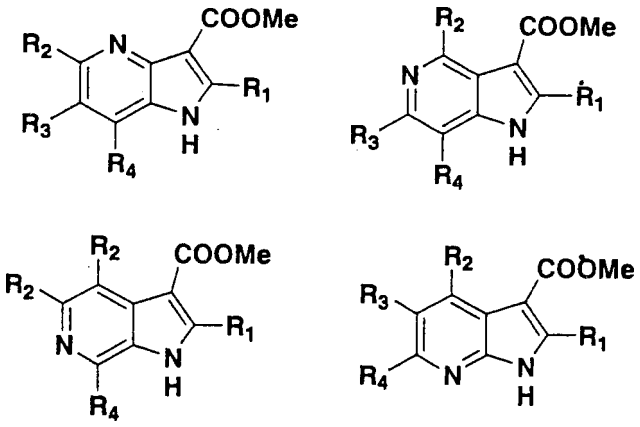
未描述 R_2(爲了方便起見),但是將其視爲氫。其它 R_2 基可在這些以熟悉本技藝的化學家的反應性限制範圍之內的

轉變作用起類似的作用。

R_7係氫。

流程 7 描述代表以流程 1a-1e 及通用 Q 反應的衡量法。以流程 7 及更多流程的目的而言，當然係使用 1b 合成 2b-5b，以 1c 提供 2c-5c 及以 1d 提供 2d-5d 等。取代基 R_x 代表氮雜吲哚 R_2-R_4 及吲哚 R_2-R_5。在以下流程的化學式中，可以描述其中一種取代基，但是當然每一個化學式可以代表適當的氮雜吲哚或吲哚總稱，以維持簡明的申請應用。

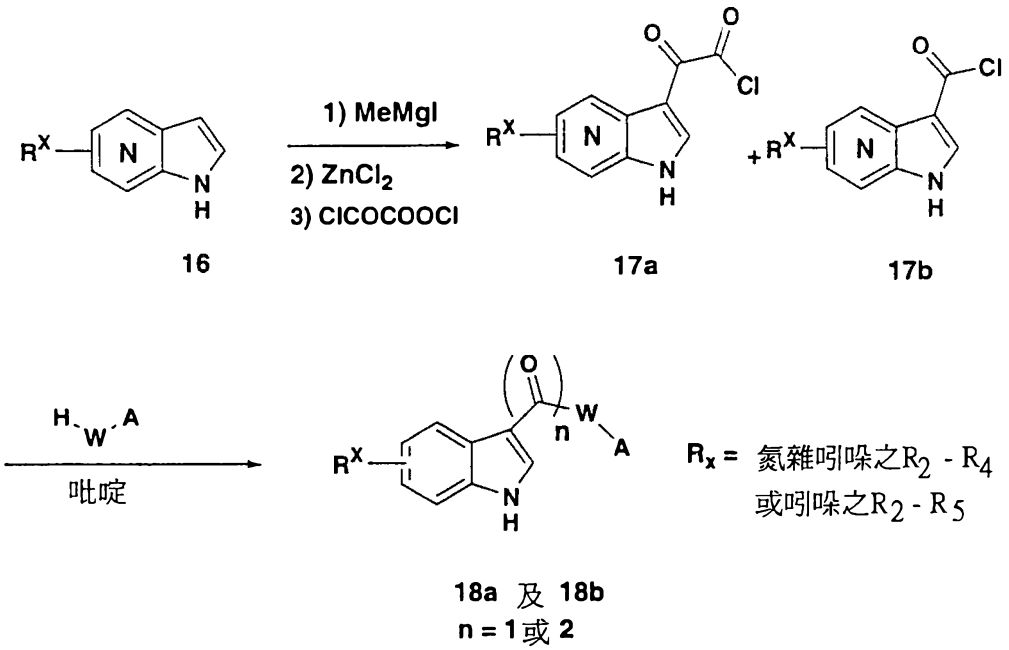
流程 8



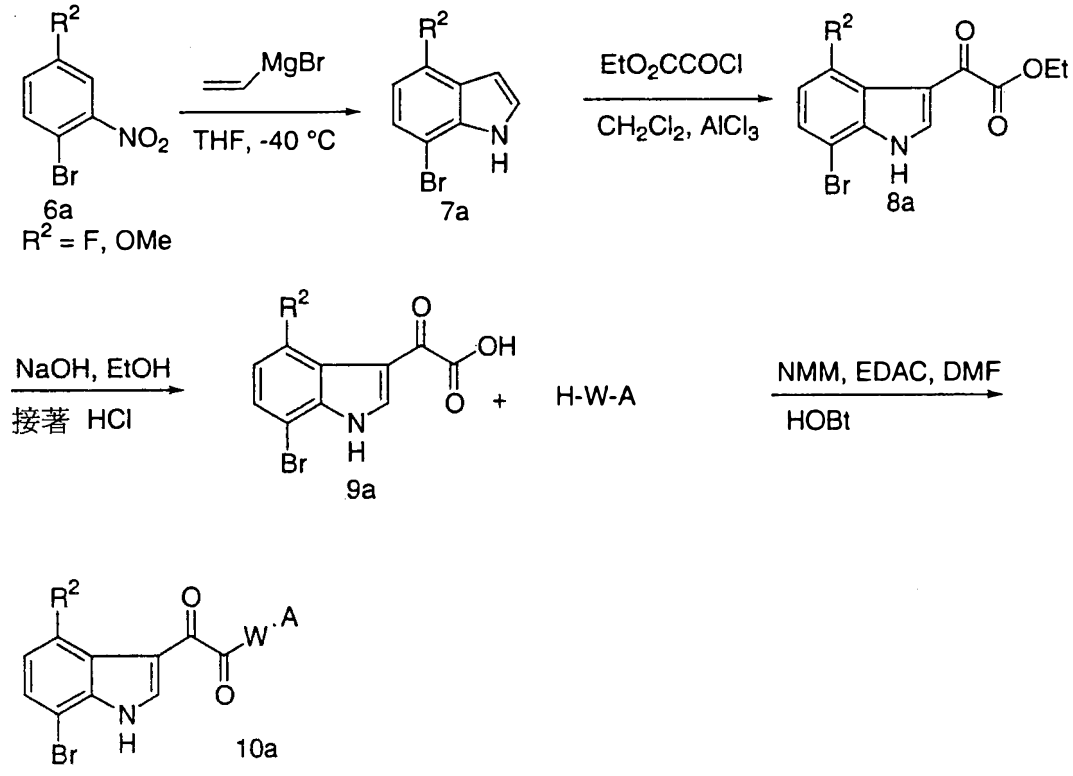
一種進行以步驟 B-D 陳述之順序(如流程 9 所示)的替換方法包含以 MeMgI 及 $ZnCl_2$ 處理以文獻所述之步驟或市售來源所獲得的氮雜吲哚(如 16)，接著加入或在 THF 或在 Et_2O 中的 ClCOCOCl(草醯氯)，以供給乙醛醯氯氮雜吲哚 17a 與乙醯氯氮雜吲哚 17b 之混合物。接著將所得乙醛醯氯氮雜吲哚與乙醯氯氮雜吲哚之混合物在鹼性條件下與 H-W-A 偶合，以供給成爲化合物 18a 與 18b 之混合物的步驟 D 之產物，其中以或一個或兩個羰基連結氮雜吲

唑及 W 基。經由本技藝熟知的色層分離法的分離作用提供純 18a 及 18b。將該順序總結在以下的流程 9 中。

流程 9



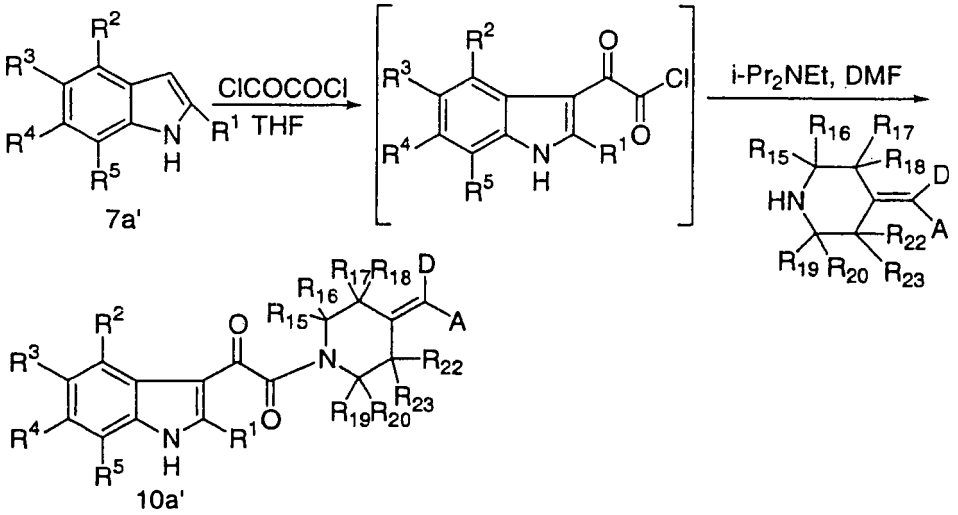
流程 10



流程 10 展示吲哚中間物 7a 之製備作用，7a 與乙基草醯氯之醯化作用，提供中間物 8a，接著以酯水解作用提供中間物 9a 及以醯胺形成作用提供中間物 10a。

另一選擇係以草醯氯及接著以鹼介入與 H-W-A 的偶合可以直接進行吲哚中間物(如 7a')之醯化作用，提供式 10a'中間物，如流程 5 所示。

流程 5



其它以醛基引入作用形成式 11 中間物的方法包括適合的溴基、三氟甲烷磺酸鹽(基)或錫烷(基)吲哚以過渡金屬催化之羰基化反應。另一選擇係以吲哚基陰離子或吲哚基格利雅試劑與甲醛反應及以 MnO_2 或 TPAP/NMO 或其它適合的氧化劑氧化，可以引入醛，以提供中間物 11。

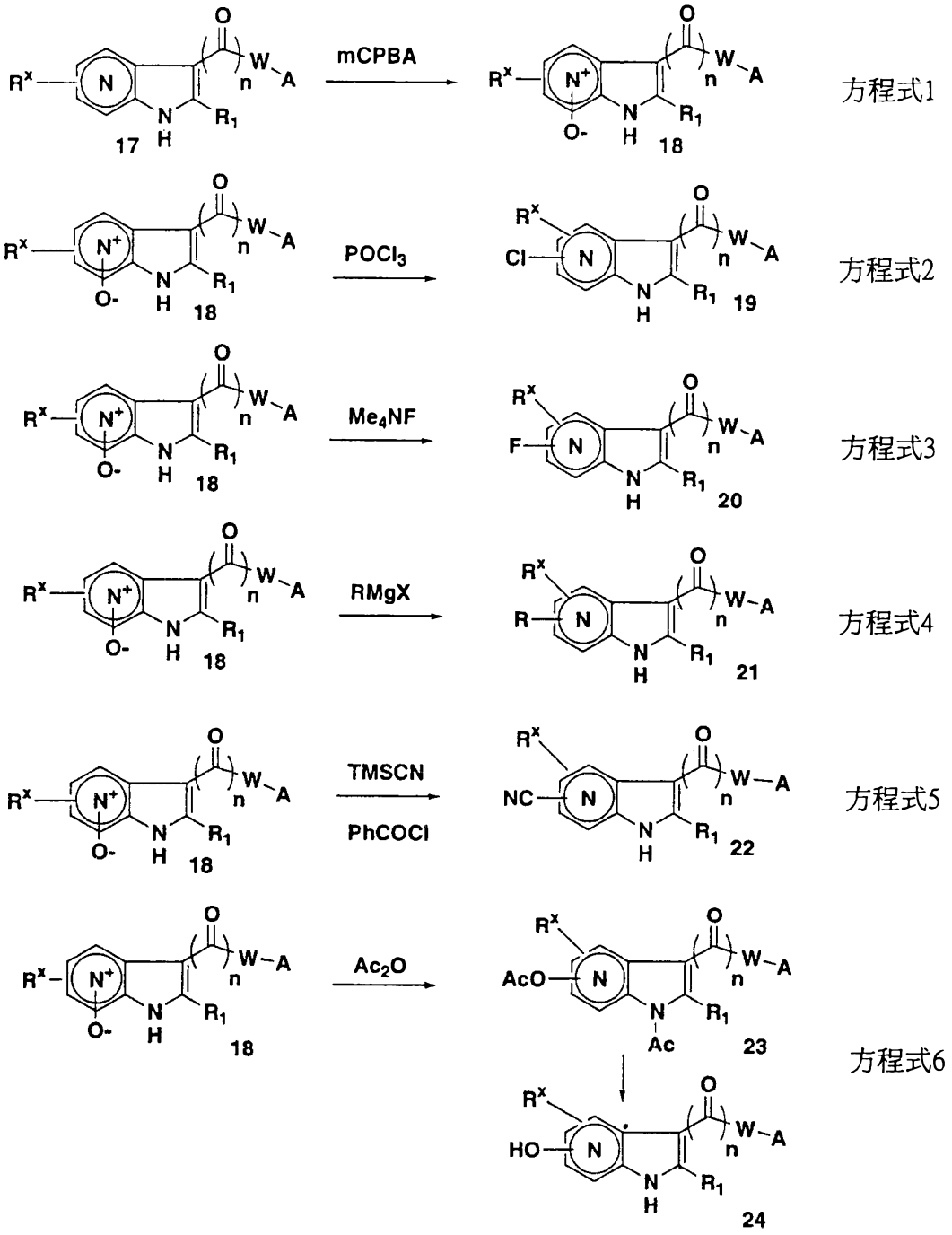
將用於製備官能化氮雜吲哚或吲哚，或用於交互轉化在氮雜吲哚或吲哚上的官能度之通用方法的一些特殊實例(以其用於製備本發明的化合物)展示在以下以例證爲目的的章節中。應瞭解的是本發明涵蓋經取代之 4、5、6 及 7 氮雜吲哚及也涵蓋吲哚，並如以下所示之方法可適用於所

有以上的系列，雖然以下所示之方法對一或多種系列具有特異性。本技藝典型有經驗的人可在未特別記述時加以區別。希望以許多方法適用於所有的系列，特別係官能基的設置或交互轉化作用。例如，用於提供本發明更進一步的官能度之通用策略係在氮雜吲哚上安置或設置鹵化物(如溴基、氯基或碘基)、醛、氰基或羧基及接著將官能度轉化成預期的化合物。特別對轉化成在環上的經取代之雜芳基、芳基及醯胺基的作用特別有興趣。

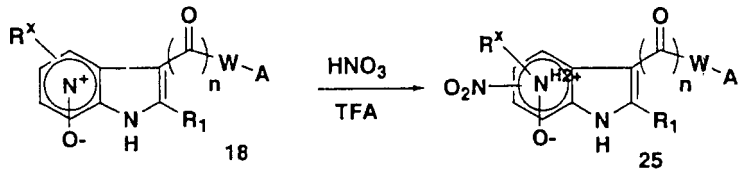
以流程 7A、8 及 9 展示將氮雜吲哚環官能化之通用途徑。如流程 7A 所描述，可將氮雜吲哚 17 使用在丙酮或 DMF 中的 mCPBA(間-氯基過苯甲酸)(方程式 1，Harada 等人之參考文獻 29 及 Antonini 等人之參考文獻 34)氧化成對應之 N-氧化物衍生物 18。可將 N-氧化物 18 使用完全以文件記載之試劑(如磷醯氯，$POCl_3$)(方程式 2，Schneller 等人之參考文獻 30)、四甲基氟化銨(Me_4NF)(方程式 3)、格利雅試劑 RMgX(R=烷基或芳基，X=Cl、Br 或 I)(方程式 4，Shiotani 等人之參考文獻 31)、三甲基甲矽烷基氰(TMSCN)(方程式 5，Minakata 等人之參考文獻 32)或 Ac_2O(方程式 6，Klemm 等人之參考文獻 33)轉化成各種經取代之氮雜吲哚衍生物。在這些條件下，可將氯(19)、氟(20)、腈(22)、烷基(21)、芳族(21)或羥基(24)引入吡啶環中。以氮雜吲哚 N-氧化物之硝化作用引起使硝基引入氮雜吲哚環的作用，如流程 8 所示(方程式 7，Antonini 等人之參考文獻 34)。接著可將硝基以完整建立的化學方

式以各種親核劑(如 OR、NR^1R^2 或 SR)置換(方程式 8，Regnouf De Vains 等人之參考文獻 35(a)、Miura 等人之參考文獻 35(b)、Profft 等人之參考文獻 35(c))。將所得 N-氧化物 26 使用三氯化磷(PCl_3)可輕易還原成對應之氮雜吲哚 27(方程式 9，Antonin 等人之參考文獻 34 及 Nesi 等人之參考文獻 36)。同樣可將以硝基取代之 N-氧化物 25 使用三氯化磷還原成氮雜吲哚 28(方程式 10)。可將化合物 28 之硝基以仔細選擇不同的還原條件還原成或羥基胺(NHOH)(如 29)(方程式 11，Walser 等人之參考文獻 37(a)及 Barker 等人之參考文獻 37(b))或胺(NH_2)基(如 30)(方程式 12，Nesi 等人之參考文獻 36 及 Ayyangar 等人之參考文獻 38)。

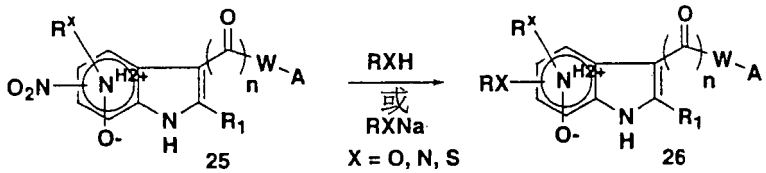
流程 7A


mCPBA
方程式1
POCl3
方程式2
Me4NF
方程式3
RMgX
方程式4
TMSCN
PhCOCl
方程式5
Ac2O
方程式6

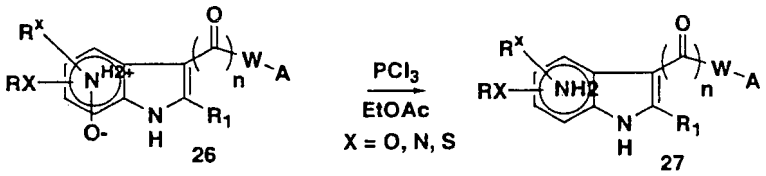
流程 8



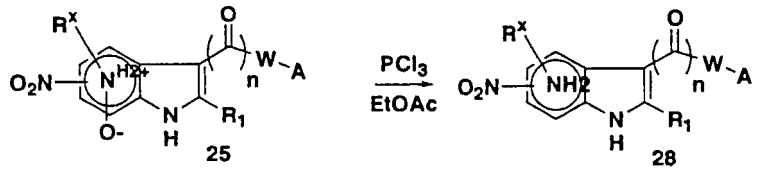
方程式7



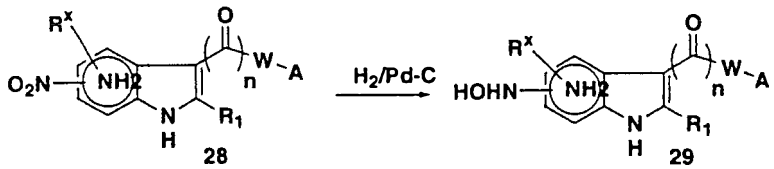
方程式8



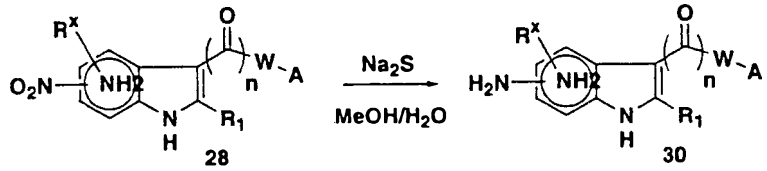
方程式9



方程式10



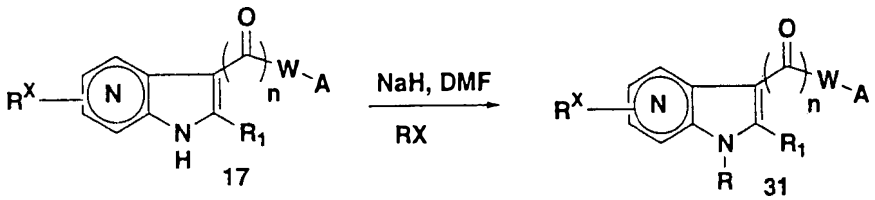
方程式11



方程式12

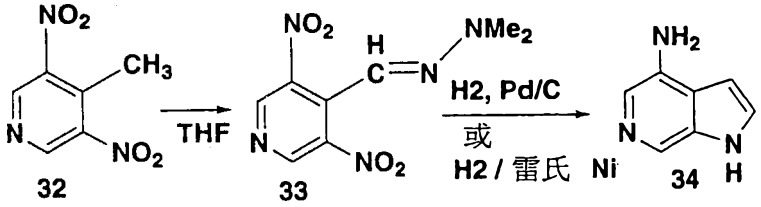
根據文獻所述之步驟(Mahadevan 等人之參考文獻39)(流程 9)，可以使用 NaH 作爲鹼、DMF 作爲溶劑及烷基鹵或磺酸鹽作爲烷基化試劑達成在氮雜吲哚衍生物之位置 1 上的氮原子之烷基化作用。

流程 9



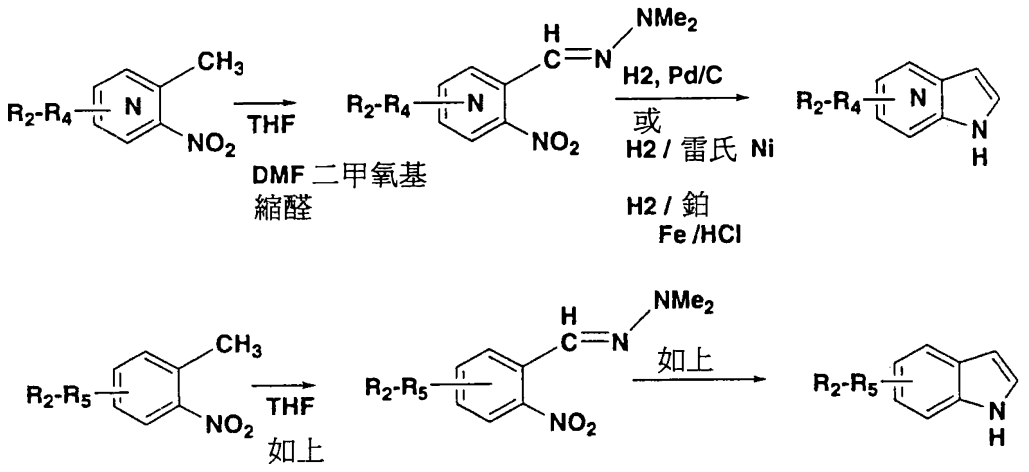
在如以上所述用於取代氮雜吲哚環之通用途徑中，可重複使用每一種順序，並允許使這些順序的組合，以便於提供併入許多取代基之氮雜吲哚。這些順序應用提供額外的式 I 化合物。

流程 10A



在以上的流程 10A 展示 4-胺基氮雜吲哚(其係經 4、5 及/或 7 取代之氮雜吲哚有用的前驅體)之合成作用。在以下 Achremowicz 等人的兩個參考文獻中說明 3,5-二硝基-4-甲基吡啶 32 之合成作用：Achremowicz, Lucjan. Pr. Nauk. Inst. Che. Org. Fiz. Politech. Wroclaw. 1982, 23, 3-128; Achremowicz, Lucjan. Synthesis 1975, 10, 653-4。在流程 10A 的第一個步驟中，以與在惰性溶劑中或純的二甲基甲醯胺二甲基縮醛在形成 Batcho-Leimgruber 前驅體之條件下的反應提供如所示之環化作用的前驅體 33。雖然以該步驟期待如所示之作用，但是可在反應之前，先將吡啶使用過酸(如 MCPBA)或更具效力之氧化劑(如間-三

氟甲基或間硝基過氧苯甲酸)氧化成 N-氧化物。在流程 10A 的第二個步驟中，使用例如在溶劑中(如 MeOH、EtOH 或 EtOAc)的 Pd/C 之氫化作用還原硝基，提供環化產物 34。另一選擇係使用二氯化錫及 HCl、經雷氏(Raney)鎳或其它觸媒之氫化作用，或使用其它使硝基還原之方法(如在本申請書另外所述之方法)可以進行還原作用。用於製備本發明的吲哚及氮雜吲哚之通用方法係使用如以下流程所示之 Leim-Gruber Batcho-反應順序。

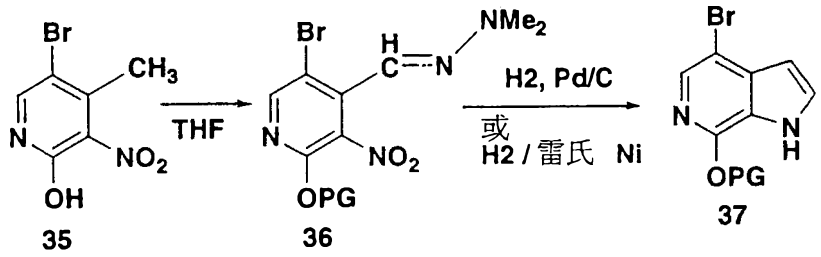


現在可將胺基吲哚轉化成式 I 化合物，其係經由例如胺基之重氮化作用及接著使重氮化鹽成爲氟化物、氯化物或烷氧基之轉化作用。參考在說明流程 17 及 18 時討論的這些轉化作用。接著在可使胺基部份轉化成預期的官能度之後，以上述的標準方法設置氧基乙醯哌啡部份。氮雜吲哚的 5 或 7-取代作用可源自於在位置 6 上的 N-氧化物形成作用，並接著經由如在氯仿中的 $POCl_3$、醋酸酐及接著在 DMF 中的 $POCl_3$ 或另一選擇係以在 DMF 中的 TsCl 之類的條件下轉化成氯基。在本申請書以下的一些流程中提

供這些及其它條件的參考文獻。在以下說明 4-溴基-7-羥基或經保護之羥基-4-氮雜吲哚之合成作用，因爲其係經 4 及/或 7 取代之 6-氮雜吲哚有用的前驅體。

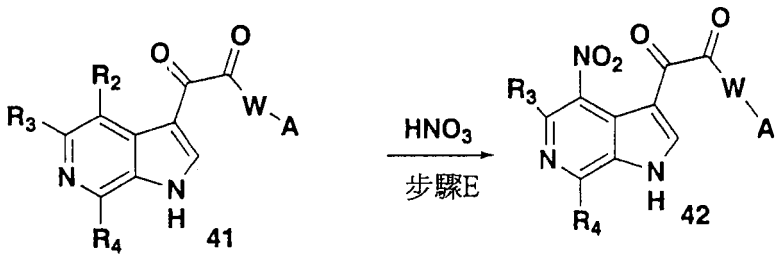
可如以下的文獻所述進行 5-溴基-2-羥基-4-甲基-3-硝基吡啶 35 之合成作用：Betageri, R.; Beaulieu, P. L.; Llinas-Brunet, M.; Ferland, J. M.; Cardozo, M.; Moss, N.; Patel, U.; Proudfoot, J. R. PCT 國際申請案 WO 9931066, 1999。根據流程 10A 之步驟 1 所述之方法，自 35 製備中間物 36。PG 係視需要之羥基保護基，如三烯丙基甲矽烷基、甲基、苯甲基或類似物。接著以在溴化物存在下的硝基選擇性還原作用及接著以環化作用，自 36 製備中間物 37，如流程 10A 的第二個步驟所述。也可以使用在 DMF 中的 $Fe(OH)_2$ 與催化性四丁基溴化銨還原硝基。接著可將溴化物使用在流程 4 之步驟 U 所使用的條件轉化成烷氧基。接著將化合物如以上轉化成式 I 化合物。可以 TMSI 除去在 C-7 位置上的保護基，源自於烯丙基標準的鈀去保護條件之氫化作用，以便於產生自由 C-7 羥基化合物，也可以將其描述成其吡啶酮互變體。如以上所述，可以使用 $POBr_3$ 或 $POCl_3$ 使羥基中間物分別轉化成 C-7 溴基或氯基中間物。

流程 11

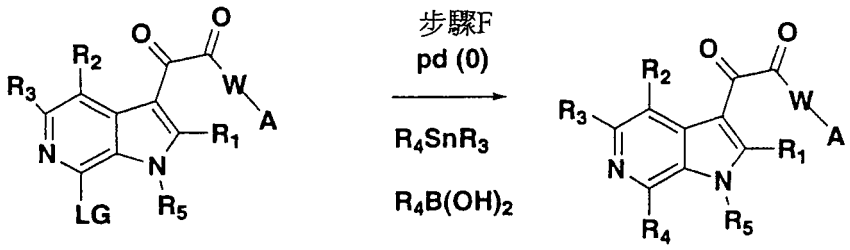


步驟 E。流程 14 描述氮雜吲哚 41(R_2=H)之硝化作用。許多可使氮雜吲哚硝化的有效條件，並已在文獻中說明。根據 Bakke, J. M.; Ranes, E.; Synthesis 1997, 3, 281-283 的方法，可以使用在硝基甲烷中的 N_2O_5 及接著以水性亞硫酸氫鈉。也可以使用在醋酸中的硝酸，如 Kimura, H.; Yotsuya, S.; Yuki, S.; Sugi, H.; Shigehara, I.; Haga, T.; Chem. Pharm. Bull. 1995, 43(10), 1696-1700 所述。可以使用硫酸及接著以硝酸，如 Ruefenacht, K.; Kristinsson, H.; Mattern, G.; Helv Chim. Acta 1976, 59, 1593 所述。Coombes, R. G.; Russell, L. W.; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1974, 1751 說明用於硝化作用的以鈦爲主之試劑系統。可在以下的參考文獻中發現用於氮雜吲哚硝化作用的其它條件：Lever, O. W. J.; Werblood, H. M.; Russell, R. K.; Syneth. Comm. 1993, 23(9), 1315-1320；Wozniak, M.; Van Der Plas, H. C.; J. Heterocycl. Chem. 1978, 15, 731。

流程 14



流程 15



LG = Cl, Br, I, OTf, OPO(烷基)2

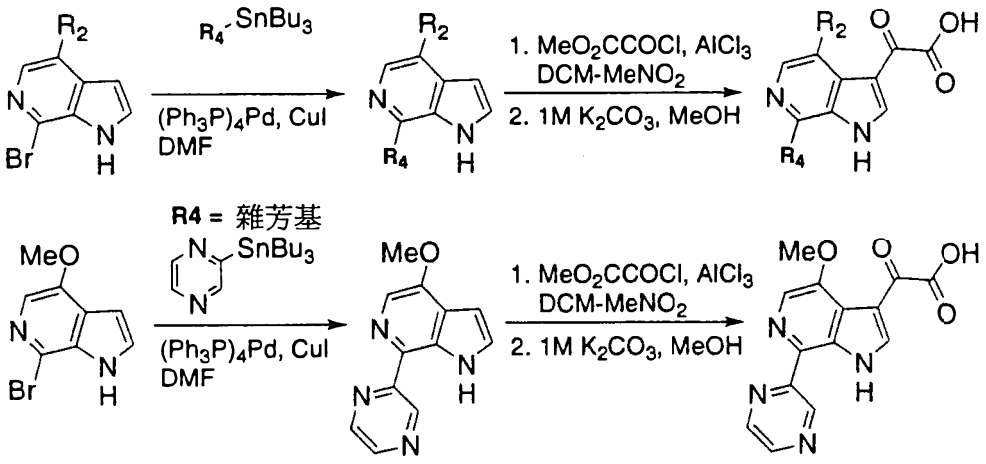
步驟F

步驟 F。如以上流程 15 之步驟 F 所示，將經取代之氮雜吲哚(包括氯化物、溴化物、碘化物、三氟甲磺酸鹽或膦酸鹽)與硼酸鹽(Suzuki 型反應)或錫烷(Stille 型偶合)進行偶合反應，提供經取代之吲哚或氮雜吲哚。也可以使用如先前所述之該偶合型式使乙烯基鹵化物、三氟甲磺酸鹽或膦酸鹽官能化，加入 D 或 A 基或前驅體。經由標準的文獻步驟或如本申請書的實驗章節所述製備錫烷及硼酸鹽。可以經取代之吲哚、氮雜吲哚或鏈烯進行以金屬介入之偶合，提供例如其中 R_4 係芳基、雜芳基或雜脂環基之式 I 化合物。可以吲哚或氮雜吲哚中間物(鹵素、三氟甲磺酸鹽、膦酸鹽)與雜芳基錫烷(如流程 15 所示)或與對應之乙烯基試劑(如以上的流程所述)進行 Stille 型偶合。在

本技藝中熟知用於該反應的條件，並有以下三種參考文獻實例：a)Farina, V.; Roth, G. P. Recent advances in the Stille reaction; Adv. Met.-Org. Chem. 1996, 5, 1-53；b)Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott. W. J. The Stille reaction; Org. React. (N. Y.) 1997, 50, 1-652 及 c)Stille, J. K. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508-524。其它通用的偶合條件之參考文獻也在 Richard C. Larock Comprehensive Organic Transformations 2nd Ed. 1999, John Wiley and Sons New York 之參考文獻中。所有的這些參考文獻提供許多隨那些熟悉本技藝的人支配的條件，除了以流程 15 及特殊的具體實施例所提供的特殊實例之外。可以完全認知的是可也將吲哚錫烷與雜環基或芳基鹵化物或三氟甲磺酸鹽偶合，建構式 I 化合物。也可以在三氟甲磺酸鹽、溴基或氯基氮雜吲哚中間物與適合的硼酸鹽之間使用 Suzuki 偶合(Norio Miyaura and Akiro Suzuki Chem Rev. 1995, 95, 2457)，並在本申請書中包括一些特殊的實例。在鹵基氮雜吲哚或吲哚中間物或乙烯基鹵化物或乙烯基三氟甲磺酸鹽或類似的乙烯基基質之間以鈀催化偶合錫烷及硼酸鹽也可行，並已廣泛地使用於本發明。使氯基或溴基氮雜吲哚或乙烯基鹵化物與錫烷偶合的較佳步驟係使用二噁烷、化學計量或過量的錫試劑(高達 5 當量)及在二噁烷中的 0.1 至 1 當量四個三苯膦鈀(0)，在 110 至 120°下加熱 5 至 15 小時。可以使用其它的溶劑，如 DMF、THF、甲苯或苯。使鹵基吲哚或氮雜吲哚與適合的三丁

基雜芳基或其它錫烷偶合的另一個有用的步驟經常係使用稍微過量(1.1 當量)，但是高達數當量之錫烷、0.1 當量 CuI 及 0.1 當量四個三苯膦鈀(0)，全部經常係溶解在無水 DMF 中(以每 25 毫升 DMF 計約 5 毫莫耳鹵化物，但是可就緩慢的反應而增加該濃度，或如果溶解度係爭論點時，則將該濃度增加)。經常將反應以約 90℃的上升溫度加熱，並經常在密封的反應容器或密封的試管中進行。在反應完成時，則經常允許其冷卻，經由以 MeOH 之甲烷磺酸 SCX 匣過濾，除去三苯膦氧化物，並接著以標準的結晶作用或色層分離法純化。在以下的流程 Z 展示使用這些條件的實例。

流程 Z



另一選擇係在錫烷(~1.1 當量)與乙烯基、雜芳基或芳基鹵化物之間的 Stille 型偶合最好使用(0.05 至 0.1 當量)bvPd2(dba)3 作爲觸媒及三-2-呋喃膦(~0.25 當量)作爲加入的配體進行。經常將反應在 THF 或二噁烷中以介於 70 至 90℃之間的溫度加熱。用於氯基氮雜吲哚與硼酸鹽之

Suzuki 偶合的較佳步驟係使用 1:1 之 DMF 水作爲溶劑、2 當量碳酸鉀作爲鹼、化學計量或過量的硼試劑(高達 5 當量)及 0.1 至 1 當量鈀(0)四個三苯膦，在 110 至 120°下加熱 5 至 15 小時。有時使用較少的水量。使雜芳基或芳基硼酸與化學計量之乙烯基氯化物或三氟甲磺酸鹽偶合的另一個有用的條件係使用 DMF 作爲溶劑(以每 3 毫升 DME 計~.33 毫莫耳鹵化物)、~4 當量之 2 克分子量碳酸鈉及 0.05 當量 Pd_2dba3，在密封的試管或密封的容器中以 90℃ 加熱~16 小時。反應時間隨基質改變。另一個有用的偶合條件包含使用與乙烯基、芳基或雜芳基鹵化物偶合之芳基、雜芳基或乙烯基溴化鋅或氯化鋅，使用四個三苯膦鈀(0)，在 THF 中加熱。在實驗章節中包括自鹵化物經由溴化鋰交換及接著以金屬轉移作用製備鋅試劑的詳細實例步驟和反應條件。如果標準條件無效，則可以使用新的指定觸媒及條件。可在"Organometallics in Organic Synthesis; A. Manual; 2002, 2nd Ed. M. Schlosser editor, John Wiley and Sons, West Sussex, England, ISBN 0471 984167 之書籍中發現進行以上所述以金屬介入之偶合的細節、條件及替換法的討論。

一些說明使芳基及雜芳基氯化物偶合有用的觸媒之參考文獻(及本文的參考文獻)係：

Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122(17), 4020-4028; Varma, R. S.; Naicker, K. P. Tetrahedron Lett.1999, 40(3), 439-442; Wallow, T. I.; Novak, B. M. J. Org.

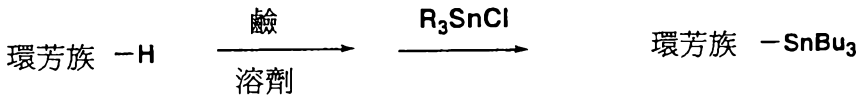
Chem. 1994, 59(17), 5034-7; Buchwald, S.; Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Palucki, M.; Kamikawa, K.; Chieffi, A.; Sadighi, J. P.; Singer, R. A.; Ahman, J PCT Int. Appl. WO 0002887 2000; Wolfe, J. P.• Buchwald, S. L. Angew. Chem., Int. Ed. 1999, 38(23), 3415; Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121(41), 9550-9561; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. Angew. Chem., Int. Ed. 1999, 38(16), 2413-2416; Bracher, F.; Hildebrand, D., Liebigs Ann. Chem. 1992, 12, 1315-1319; 及 Bracher, F.; Hildebrand, D.; Liebigs Ann. Chem. 1993, 8, 837-839。

另一選擇係經由本技藝已知的方法在氮雜吲哚上形成硼酸鹽或錫烷，並以芳基或雜芳基爲主之鹵素或三氟甲磺酸鹽以相反的方式進行偶合。

已知的硼酸鹽或錫烷試劑或購自市售來源或依照所揭述之文件製備。在實驗章節及參考文獻 93-95 及 106 中包括用於製備錫試劑或硼酸鹽試劑的額外實例。

可自其中一種以下的途徑製備新穎錫烷試劑。

流程 Tin-01

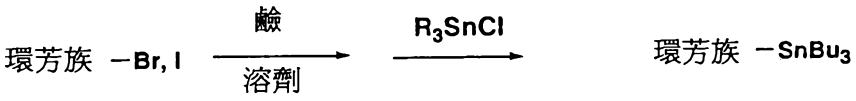


鹼 = LDA, TMP-Li, n-BuLi, S-BuLi, t-BuLi

溶劑 = THF, 醚 , DME

R = Me, Bu

流程 Tin-02

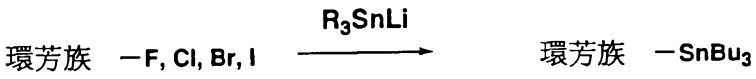


鹼 = n-BuLi, S-BuLi, t-BuLi

溶劑 = THF, 醚 , DME

R = Me, Bu

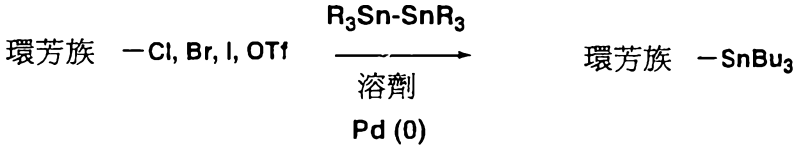
流程 Tin-03



溶劑 = THF, 醚 , DME

R = Me, Bu

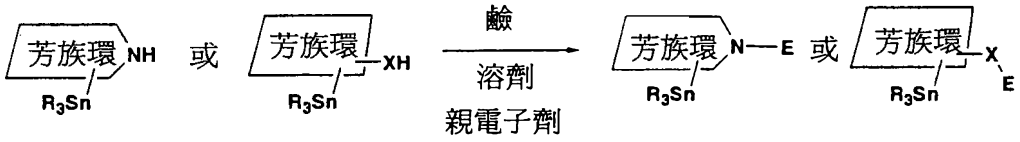
流程 Tin-04



溶劑 = 二噁烷, 甲苯

R = Me, Bu

流程 Tin-05



E = 親電子劑 = R'-鹵化物, R'COCl, R'OCOCl, R'R"NCOCl, RSO_2Cl, R'NCO, R'NSO, R'NCNR"

溶劑 = CH_2Cl_2, THF, 醚 , DMF

R = Me, Bu

鹼 = NaH, BuLi, LDA, K_2CO_3, Et_3N, DBU, DMAP, NaHMDS

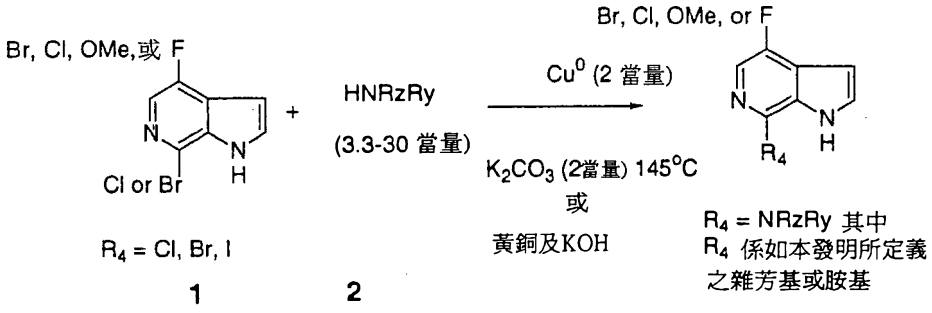
如參考文獻 71 所述製備硼酸鹽試劑。以鋰或格利雅試劑與硼酸三烷酯的反應產生硼酸鹽。另一選擇係以鈀催化偶合烷氧基二硼或烷基二硼試劑與芳基或雜芳基鹵化物，可以提供在 Suzuki 型偶合中使用的硼試劑。一些使鹵化物與(MeO)BB(OM)$_2$ 偶合的實例條件係使用 $PdCl_2$(dppf)、KOAc、DMSO 及在 80℃下，直到在以 TLC 或 HPLC 分析之後使反應完成爲止。

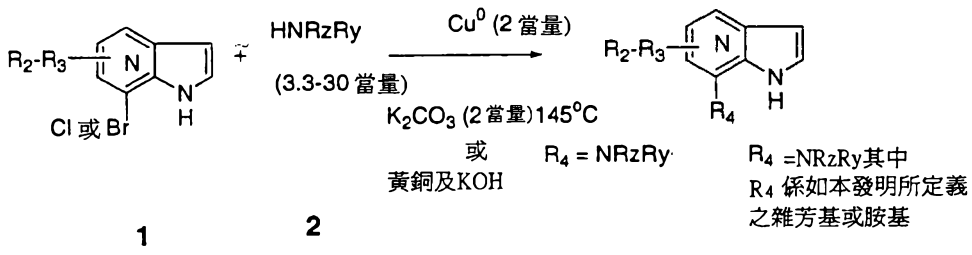
在以下的實驗章節中提供相關的實例。

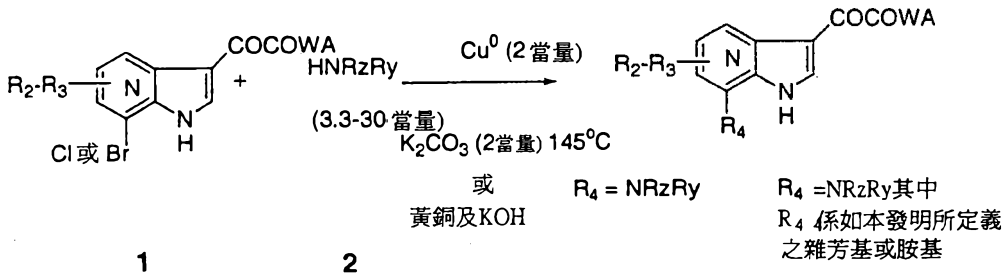
已知以芳基或雜芳基有機金屬試劑直接加入含 α 氫基氮之雜環或含氮之雜環的 N-氧化物的方法，並適用於氮雜吲哚。一些實例係 Shiotani 等人之 J. Heterocyclic

Chem. 1997, 34(3), 901-907; Fourmigue 等人之 J. Org. Chem. 1991, 56(16), 4858-4864。

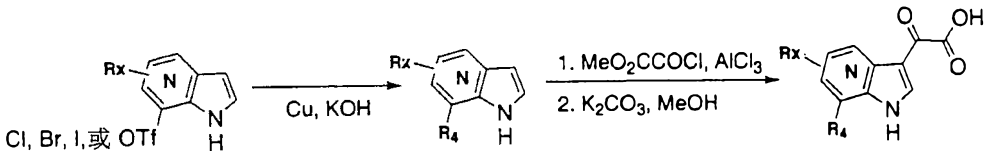
流程 12





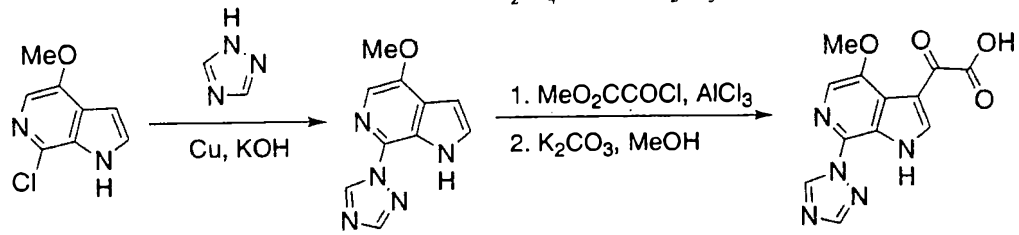


流程 13



(R_4H 係雜芳基或具有自由N-H之胺)

R_x = 氮雜吲哚之R_2 - R_4 或吲哚之R_2 - R_5

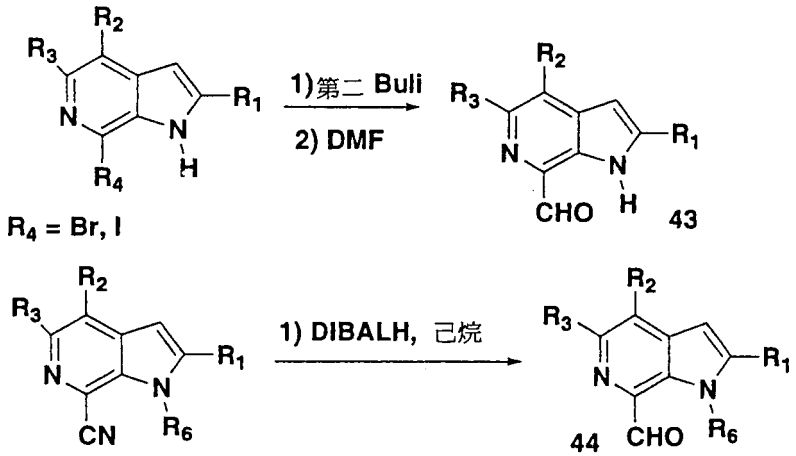


如流程 12 及 13 所示，將鹵基-吲哚或鹵基-氮雜吲哚中間物、1-2 當量銅粉(對 4-F,6-氮雜吲哚系列而言，以 1 當量較佳，以及對 4-甲氧基,6-氮雜吲哚系列而言，則以 2 當量)、1-2 當量碳酸鉀(對 4-F,6-氮雜吲哚系列而言，以 1 當量較佳，以及對 4-甲氧基,6-氮雜吲哚系列而言，則以 2 當量)與 2-30 當量對應之雜環基試劑(以 10 當量較佳)之混合物在 135-160℃ 下加熱 4 至 9 小時，對 4-F,6-氮雜吲哚系列而言，以在 160℃ 下經 5 小時較佳，以及對 4-甲氧基,6-氮雜吲哚系列而言，以在 135℃ 下經 7 小時較佳。將反應混合物冷卻至室溫及經由濾紙過濾。將過濾物以甲醇稀釋，並或以製備性 HPLC 或以矽膠純化。在許多案例中，不需要色層分離法，可以甲醇的結晶作用獲得產物。

另一選擇係以加熱 1 至 40 當量適當的胺及等量適當的氮雜吲哚氯化物、溴化物或碘化物與黃銅(從 0.1 至 10 當量，以約 2 當量較佳)及從 1 至 10 當量細粉末狀氫氧化鉀(以約 2 當量較佳)可以進行胺或以 N 連結之雜芳基的設

置作用。可以使用 120°至 200°的溫度，通常以 140-160°較佳。爲了揮發性原料，故可以使用密封的反應器。當欲置換之鹵素係在 6-氮雜或 4-氮雜吲哚的 7-位置時，則最常使用反應，但是該方法可以 5-氮雜系列起作用或當鹵素在不同的位置時(可能的 4-7 位置)。如以上所示，可在未經取代之氮雜吲哚的位置 3 上或包括二羰基或完整的二羰基哌啶鏈烯之中間物上使用反應。

流程 16



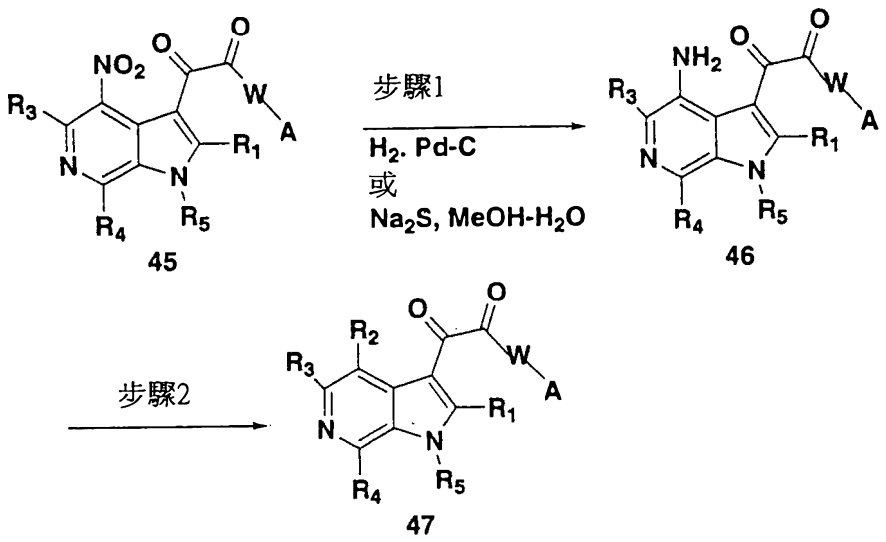
以上的流程 16 展示關鍵的醛中間物 43 之製備作用，其係使用自 Gilmore 等人之 Synlett 1992, 79-80 的方法改編的步驟。爲了清楚起見，故只展示在 R_4 位置之醛中間物，並且不應該將其視爲對該方法的限制。將溴化物或碘化物中間物以金屬-鹵素交換及接著與二甲基甲醯胺在適當的質子惰性溶劑中的反應轉化成醛中間物 43。所使用的典型的鹼包括(但不限於此)烷基鋰鹼(如正丁基鋰、第二丁基鋰或特丁基鋰)或金屬(如鋰金屬)。較佳的質子惰性溶劑係 THF。典型係在-78℃下開始金屬轉移作用。可以允許反應溫熱，允許其完成金屬轉移作用，其係憑溴化

物中間物的反應性而定。接著將反應再冷卻至-78℃及允許與二甲基甲醯胺反應(可以要求允許反應溫熱，使其能夠完成反應)，以提供醛，精心完成式 I 化合物。其它以醛的引入作用形成式 43 中間物的方法包括以過渡金屬催化適合的溴基、三氟甲烷磺醯基或錫烷基氮雜吲哚之羰基化反應。另一選擇係以吲哚基陰離子或吲哚基格利雅試劑與甲醛反應及接著以 MnO_2 或 TPAP/NMO 或其它適合的氧化劑氧化，可以引入醛，以提供中間物 43。

以 T. Fukuda 等人之 Tetrahedron 1999, 55, 9151 及 M. Iwao 等人之 Heterocycles 1992, 34(5), 1031 所述之方法提供製備在 7-位置具有取代基之吲哚的方法。Fukuda 參考文獻提供使吲哚的 C-7 位置官能化的方法，其係藉由以 2,2-二乙基丙醯基保護吲哚氮及接著以在 TMEDA 中的第二/BuLi 使 7-位置去質子化，得到陰離子。將該陰離子以 DMF、甲醛或二氧化碳中止，分別得到醛、苯甲醇或羧酸，並以水性特丁醇鹽除去保護基。使吲哚轉化成吲哚因、在 C-7 的鋰化作用及接著還原氧化成吲哚，可以達成類似的轉變作用，如以上的 Iwao 之參考文獻所述。在完整地研究過醇、醛及酸基的交互轉化作用時，則可以本技藝熟知的方法調整任何這些產物的氧化等級。也完全瞭解的是可將氰基輕易轉化成醛。以還原劑可輕易達成該轉化作用，如在 Weyerstahl, P.; Schlicht, V.; Liebigs Ann/Recl. 1997, 1, 175-177 所使用的在己烷中的 DIBALH 或另一選擇係如在 Cha, J. S.; Chang, S. W.; Kwon, O. O.;

Kim, J. M.; Synlett. 1996, 2, 165-166 所使用的在 THF 中的 catecholalane，以提供中間物，如 44(流程 16)。在以下的本申請書中展示合成腈的方法。也完全瞭解的是經保護之醇、醛或酸基可以出現在氮雜吲哚原料料中及經由合成步驟攜帶至保護形式的式 I 化合物，直到可將彼等轉化成在 R_1 至 R_4 上預期的取代基爲止。例如，可將苯甲醇保護成苯甲醚或甲矽烷醚或其它的醇保護基，可以縮醛攜帶醛及可將酸保護成酯或原酸酯，直到以文獻方法要求及進行去保護作用爲止。

流程 17



步驟 G。流程 17 之步驟 1 展示使 45 的硝基成爲 46 的胺基之還原作用。雖然展示氮雜吲哚的位置 4，但是該化學性適用於其它的硝基異構物。在 Ciurla, H.; Puszko, A.; Khim Geterotsikl Soedin 1996, 10, 1366-1371 所述之步驟係使用肼雷氏-鎳使硝基還原成胺。Robinson, R. P.; DonahueO, K. M.; Son, P. S.; Wagy, S. D.; J. Heterocycl. Chem. 1996, 33(2), 287-293 說明使用氫化作用及雷氏鎳

使硝基還原成胺。Nicolai, E.; Claude, S.; Teulon, J. M.; J. Heterocycl. Chem. 1994, 31(1), 73-75 說明以類似的條件用於相同的轉變作用。以下兩種參考文獻說明可使硝基還原成胺所使用的一些以三甲基甲矽烷基硫或氯化物爲主之試劑：Hwu, J. R.; Wong, F. F.; Shiao, M. J.; J. Org. Chem. 1992, 57(19), 5254-5255; Shiao, M. J.; Lai, L. L.; Ku, W. S.; Lin, P.Y.; Hwu, J. R.; J. Org. Chem. 1993, 58(17), 4742-4744。

流程 17 之步驟 2 說明使氮雜吲哚或吲哚上的胺基轉化成其它官能度的通用方法。流程 18 也描述使胺基氮雜吲哚成爲各種中間物及式 I 化合物的轉變作用。

可將在氮雜吲哚的任何位置上的胺基(如 46，流程 17)使用亞硝酸鈉、硫酸及水經由 Klemm, L. H.; Zell, R.; J. Heterocycl. Chem. 1968, 5, 774 的方法轉化成羥基。Bradsher, C. K.; Brown, F. C.; Porter, H. K.; J. Am. Chem. Soc. 1954, 76,2357 說明如何將羥基在標準或 Mitsonobu 條件下烷基化，形成醚。可將胺基以重氮化作用(亞硝酸鈉及酸)及以甲醇截留的方式直接轉化成甲氧基。

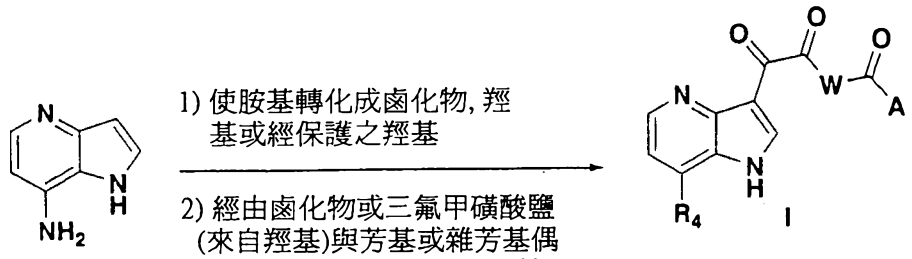
可將氮雜吲哚的胺基(如 46)經由使用 HPF_6、$NaNO_2$ 及水的 Sanchez 方法(Sanchez, J. P.; Gogliotti, R. D.; J. Heterocycl. Chem. 1994, 30(4), 855-859 的方法)轉化成氟基。在 Rocca, P.; Marsais, F.; Godard, A.; Queguiner, G.; Tetrahedron Lett. 1993, 34(18), 2937-2940 及 Sanchez, J.

P.; Rogowski, J. W.; J. Heterocycl. Chem. 1987, 24, 215 說明其它使胺基轉化成氟基的有用的方法。

也可將氮雜吲哚 46 的胺基經由如 Ciurla, H.; Puszko, A.; Khim Geterotsikl Soedein 1996, 10, 1366-1371 所述之重氮化及氯化物置換作用，或以 Raveglia, L. F.; Giardina, G. A.; Grugni, M.; Rigolio, R.; Farina, C.; J. Heterocycl. Chem. 1997, 34(2), 557-559 的方法，或以 Matsumoto, J. I.; Miyamoto, T.; Minamida, A.; Mishimura, Y.; Egawa, H.; Mishimura, H.; J. Med. Chem. 1984, 27(3), 292 的方法，或如 Lee, T. C.; Salemnick, G.; J. Org. Chem. 1975, 24, 3608 所述轉化成氯化物。

也可將氮雜吲哚 46 的胺基經由如 Raveglia, L. F.; Giardina, G. A.; Grugni, M.; Rigolio, R.; Farina, C.; J. Heterocycl. Chem. 1997, 34(2), 557-559; Talik, T.; Talik, Z.; Ban-Oganowska, H.; Synthesis 1974, 293 及 Abramovitch, R. A.; Saha, M.; Can. J. Chem. 1966, 44, 1765 所述之重氮化及氯化物置換作用轉化成溴化物。

流程 18

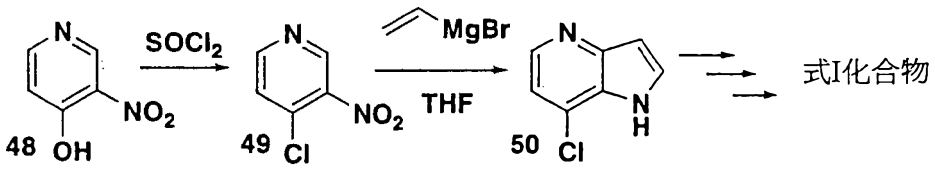


以 Mahadevan, I.; Rasmussen, M.; J. Heterocycl. Chem. 1992, 29(2), 359-67 說明 4-胺基 4-氮雜吲哚及 7-甲基-4-氮雜吲哚之製備作用。可將 4-胺基 4-氮雜吲哚之胺基如以上以 4-胺基化合物之流程 17-18 所述或以其它本技藝已知的方法轉化成鹵素、羥基、經保護之羥基、三氟甲磺酸鹽。經由乙醯化作用或其它策略保護 7-甲基-4-氮雜吲哚之吲哚氮，並接著以高錳酸鉀或鉻酸氧化 7-甲基，以提供 7-酸/4-N-氧化物。如以下所述之 N-氧化物的還原作用提供中間物，以其在 R_4 位置上設置各種取代基。另一選擇係可將如 Mahadevan, I.; Rasmussen, M. J. Heterocycl. Chem. 1992, 29(2), 359-67 所述製備的母體 4-氮雜吲哚在氮上衍生化，提供 1-(2,2-二乙基丁醯基)氮雜吲哚，接著可將其使用 TMEDA/第二 BuLi 鋰化，如 T. Fukuda 等人之 Tetrahedron 1999, 55, 9151-9162 所述，接著使鋰基物種如所述的方式轉化成 7-羧酸或 7-鹵素。以 N-醯胺使用在 THF 中的水性特丁醇鹽的水解作用產生自

由 NH 吲哚，現在可將其轉化成式 I 化合物。使位置 7 官能化所使用的化學性也可以適用於 5 及 6 吲哚系列。

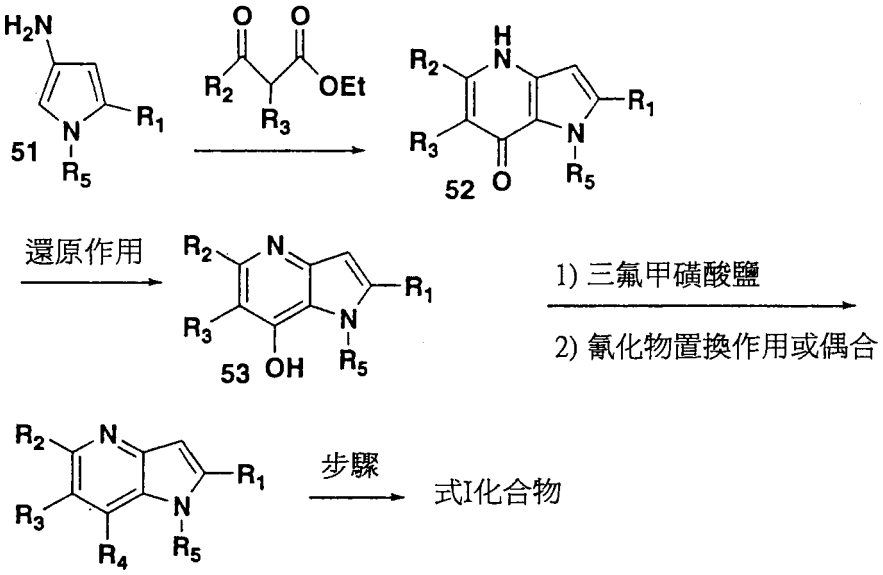
流程 19 展示 7-氯基-4-氮雜吲哚 50 之製備作用，可將其以先前所述的化學性轉化成式 I 化合物，尤其係以上述以鈀催化之錫及以硼爲主之偶合法。氯硝基吲哚 49 係市售商品，或根據 Delarge, J.; Lapiere, C. L. Pharm. Acta Helv. 1975, 50(6), 188-91 的方法可自 48 製得。

流程 19



以下的流程 20 展示經取代之 4-氮雜吲哚的另一種合成途徑。以 3-胺基吡咯 51 反應，提供吡咯並吡啶酮 52，接著將其還原，得到羥基氮雜吲哚 53。根據 Britten, A. Z.; Griffiths, G. W. G. Chem. Ind. (London) 1973, 6, 278 的方法製備所述之吡咯並[2,3-b]吡啶。接著可將羥基氮雜吲哚 53 轉化成三氟甲磺酸鹽，接著進一步反應，提供式 I 化合物。

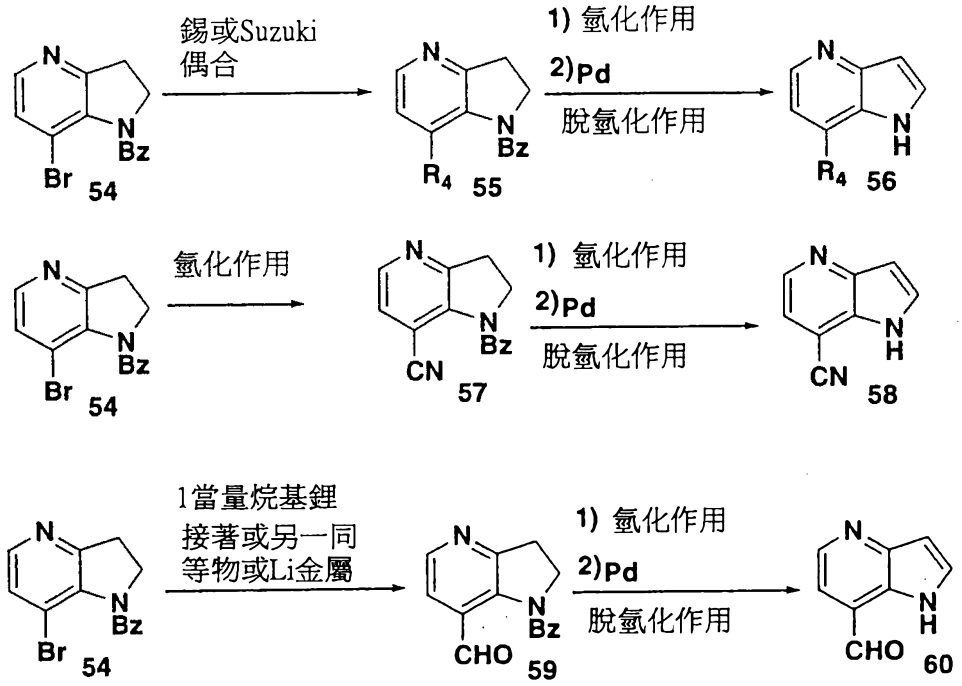
流程 20



以下的參考文獻說明 5-氮雜吲哚因之 7-鹵基或 7 羧酸或 7-醯胺基衍生物之合成作用，可以使用其建構式 I 化合物：Bychikhina, N. N.; Azimov, V. A.; Yakhontov, L. N. Khim. Geterotsikl. Soedin. 1983, 1, 58-62；Bychikhina, N. N.; Azimov, V. A.; Yakhontov, L. N. Khim. Geterotsikl. Soedin. 1982, 3, 356-60；Azimov, V. A.; Bychikhina, N. N.; Yakhontov, L. N. Khim. Geterotsikl. Soedin. 1981, 12, 1648-53；Spivey, A. C.; Fekner, T.; Spey, S. E.; Adams, H. J. Org. Chem. 1999, 64(26), 9430-9443；Spivey, A. C.; Fekner, T.; Adams, H. Tetrahedron Lett. 1998, 39(48), 8919-8922。可以使用 Spivey 等人用於製備 1-甲基-7-溴基-4-氮雜吲哚因所述之方法(先前的兩個參考文獻)製備 1-苯甲基-7-溴基-4-氮雜吲哚因 54，如以下的流程 21 所示。可在 Stille 或 Suzuki 偶合中使用，提供 55，將其去保護及脫氫化，提供 56。

接著可將其它有用的氮雜吲哚中間物(如氰基衍生物 57 及 58)及醛衍生物(59 及 60)進一步精心完成式 I 化合物。

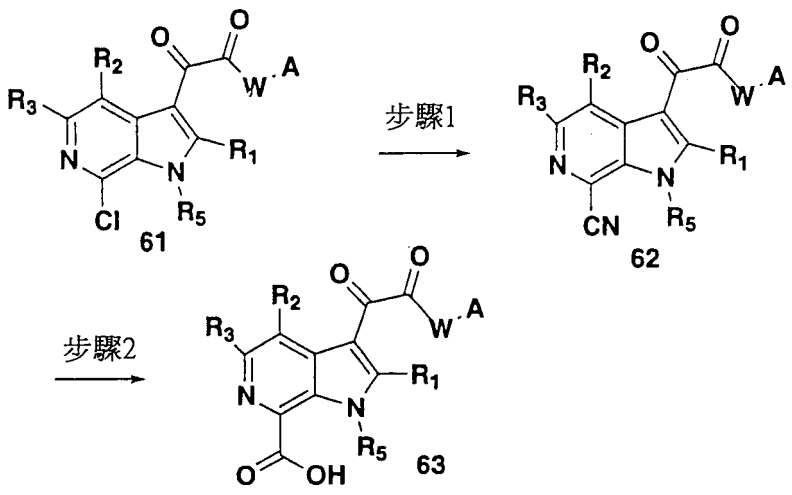
流程 21



另一選擇係使用以上用於 4 或 5 氮雜吲哚所述之 T. Fukuda 等人之 Tetrahedron 1999, 55, 9151 及 M. Iwao 等人之 Heterocycles 1992, 34(5), 1031 的官能化方法可以獲得 7-官能化 5-氮雜吲哚衍生物。可以使用氮雜吲哚 N-氧化物使 5 氮雜吲哚的位置 4 或 6 官能化。

在本技藝中熟知使吲哚成爲吲哚因之轉化作用，並可以如所示或以 Somei, M.; Saida, Y.; Funamoto, T.; Ohat, T. Chem. Pharm. Bull. 1987, 35(8), 3146-54；M. Iwao 等人之 Heterocycles 1992, 34(5)及 Akagi, M.; Ozaki, K. Heterocycles 1987, 26(1), 61-4 所述之方法進行。

流程 22



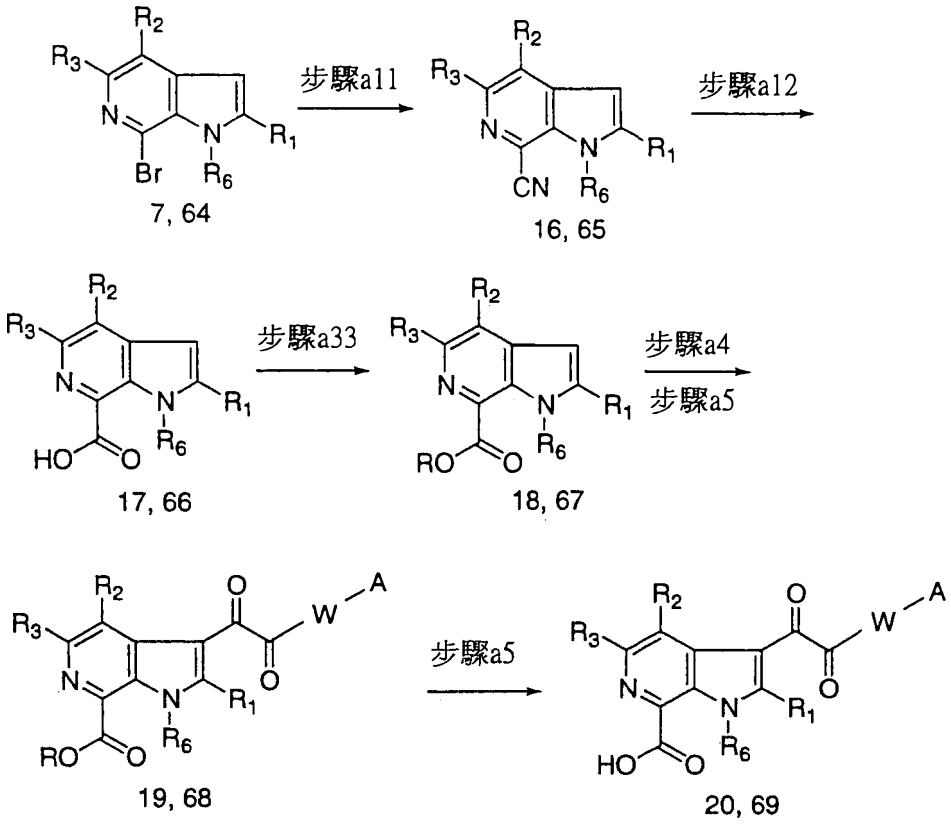
分別以腈、醛或陰離子前驅體經由水解作用、氧化作用或以 CO_2 截留可以進行以羧酸製備氮雜吲哚氧乙醯基或氧基哌啶的作用。如流程 22 之步驟 1 或以下流程之步驟 a12 所示，一種形成腈中間物 62 的方法係以氰化物置換在氮雜吲哚環中的鹵化物。所使用的氰化物試劑可以係氰化鈉，或以氰化銅或鋅更佳。可在許多本技藝熟知的溶劑中進行反應。例如，在氰化銅的案例中使用 DMF。對進行流程 24 之步驟 1 有用的額外步驟係 Yamaguchi, S.; Yoshida, M.; Miyajima, I.; Araki, T.; Hirai, Y.; J. Heterocycl. Chem. 1995, 32(5), 1517-1519(其係說明用於氰化銅之方法)；Yutilov, Y. M.; Svertilova, I. A.; Khim Geterotsikl Soedin 1994, 8, 1071-1075(其係使用氰化鉀)及 Prager, R. H.; Tsopelas, C.; Heisler, T.; Aust. J. Chem. 1991, 44(2), 277-285(其係使用在 $MeOS(O)_2F$ 存在下的氰化銅)。可以在二噁烷中的氰化鈉經由 Synlett. 1998, 3, 243-244 所述之方法置換在氮雜吲哚上的氯化物

或較佳的溴化物。另一選擇係可以使用二溴化鎳、鋅及三苯膦活化芳族及雜芳基氯化物，以 Eur. Pat. Appl., 831083, 1998 所述之方法經由在 THF 中或其它適合的溶劑中的氰化鉀置換。

以流程 22 之步驟 2 或流程 23 之步驟 a12 描述使氰基中間物 62 成爲羧酸中間物 63 的轉化作用。在本技藝中熟知及可以使用許多使腈轉化成酸的方法。適合於流程 22 之步驟 2 或在以下使中間物 65 轉化成中間物 66 的條件係使用氫氧化鉀、水及水性醇(如乙醇)。反應典型係必須在回流溫度下加熱 1 至 100 小時。其它用於水解的步驟包括那些以：Shiotani, S.; Taniguchi, K.; J. Heterocycl. Chem. 1997, 34(2), 493-499；Boogaard, A. T.; Pandit, U. K.; Koomen, G.-J.; Tetrahedron, 1994, 50(8), 2551-2560；Rivalle, C.; Bisagni, E.; Heterocycles 1994, 38(2), 391-397；Macor, J. E.; Post, R.; Ryan, K.; Heterocycl. Chem. 1992, 29(6), 1465-1467 所述之步驟。

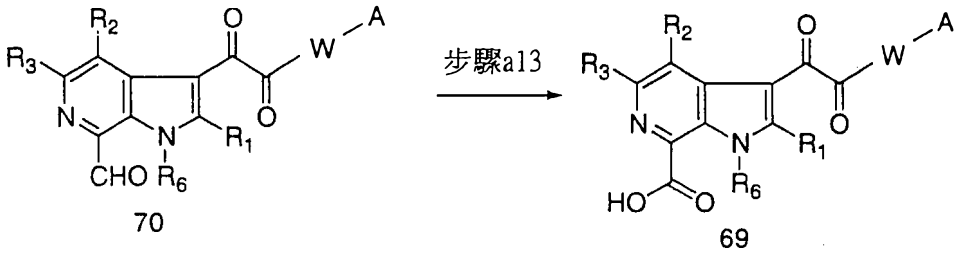
接著可將酸中間物 66(流程 23)使用本技藝熟知的條件酯化。例如，以酸與重氮甲烷在惰性溶劑中(如醚、二噁烷或 THF)的反應可以得到甲基酯。接著可將中間物 67 根據流程 2 所述之步驟轉化成中間物 68。接著可將中間物 68 水解，提供中間物 69。

流程 23



如流程 24 之步驟 a13 所示，以對應之 7-羧醛 70 之氧化作用進行吲哚氧基乙醯基鏈烯哌啶 7-羧酸 69 的另一種製備作用。許多氧化劑適用於使醛成爲酸的轉化作用，並在標準的有機化學參考書中說明許多這些氧化劑，如：Larock, Richard, C., Comprehensive organic transformations : a guids of functional group preparations 2nd ed. New York: Wiley-VCH, 1999。一種較佳的方法係使用在溶劑中(如水性或無水甲醇)的硝酸銀或氧化銀及~25℃或高達回流之溫度。該反應典型係進行 1 至 48 小時，以及典型係以 TLC 或 LC/MS 監控，直到發生使產物完全轉化成原料爲止。另一選擇係可以使用 $KMnO_4$ 或 Cr_3O/H_2SO_4。

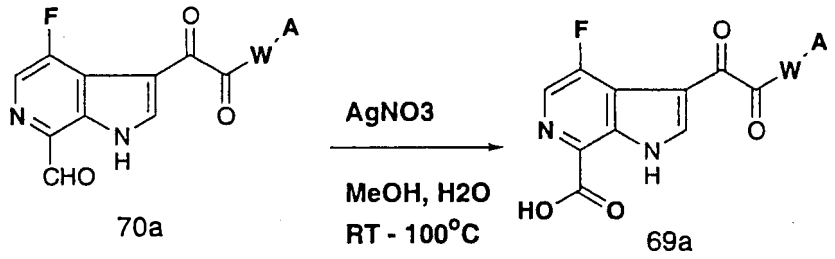
流程 24



70　　69

流程 25 提供使醛中間物 70a 氧化的特殊實例，提供羧酸中間物 69a。

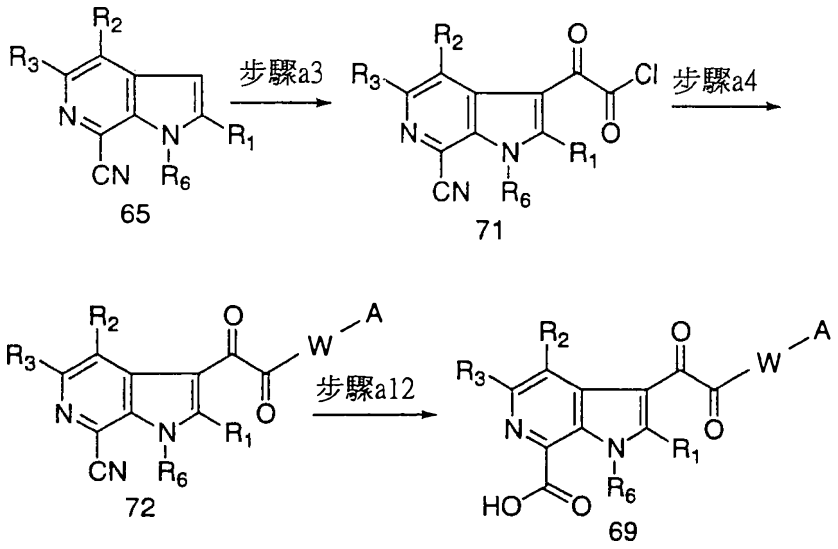
流程 25



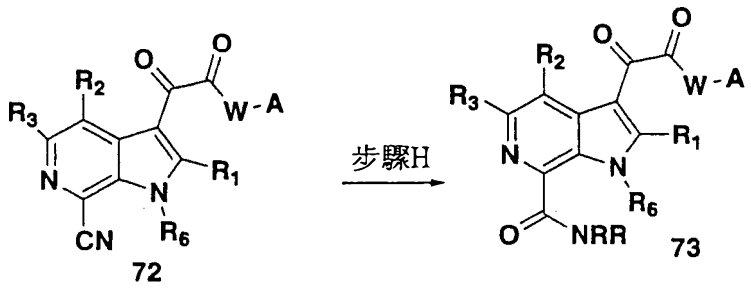
70a　　69a

另一選擇係以如流程 26 所示之替換次序進行合成腈的方法可以製備中間物 69。可將腈水解步驟延遲，並以腈貫徹合成作用，以提供腈，可將其水解，如以上提供自由酸 69。

流程 26



流程 27



步驟 H。可以使用如 Shiotani, S.; Taniguchi, K.; J. Heterocycl. Chem. 1996, 33(4), 1051-1056(其說明水性硫酸的使用)；Memoli, K. A.; Tetrahedron Lett. 1996, 37(21), 3617-3618；Adolfsson, H.; Waernmark, K.; Moberg, C.; J. Org. Chem. 1994, 59(8), 2004-2009 及 El Hadri, A.; Leclerc, G.; J. Heterocycl. Chem. 1993, 30(3), 631-635 所述之條件進行使腈(如 72)成爲醯胺(如 73)的直接轉化作用，如流程 27 之步驟 H 所示。

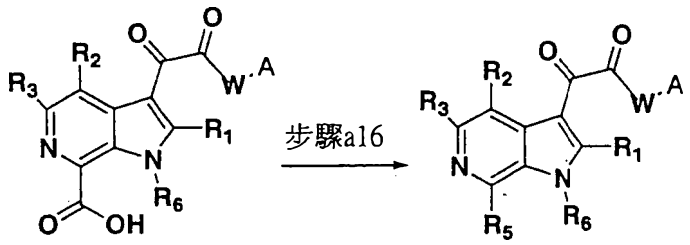
步驟 1，用於 NH_2

Shiotani, S.; Taniguchi, K.; J. Heterocycl. Chem.

1997, 34(2), 493-499 ; Boogaard, A.; Pandit, U. K.; Koomen, G-J.; Tetrahedron 1994, 50(8), 2551-2560 ; Rivalle, C.; Bisagni, E.; Heterocycles 1994, 38(2), 391-397 ; Macor, J. E.; Post, R.; Ryan, K.; J. Heterocycl. Chem. 1992, 29(6), 1465-1467。

步驟 J

流程 28

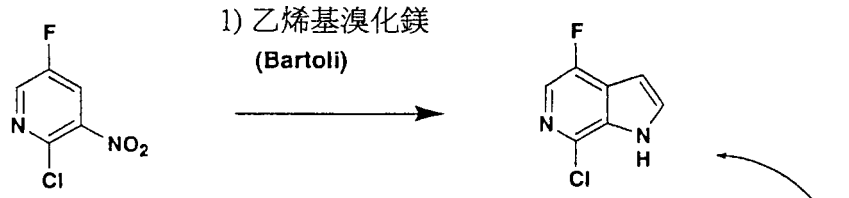


69 I

以下的流程 28(A)展示自已知的原料製備 4-氟基-經 7 取代之氮雜吲哚的實例。參考先前所述之 Bartoli 吲哚合成作用。也在該申請書中說明轉變成腈、酸、醛、雜環及醯胺的條件。

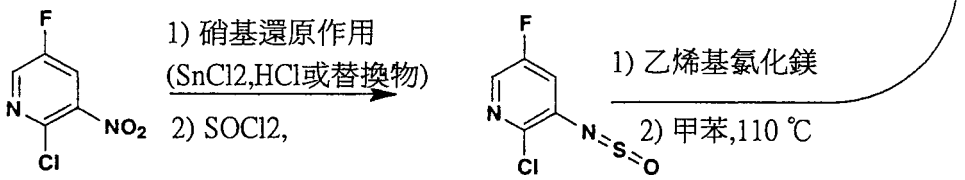
流程 28A

或：



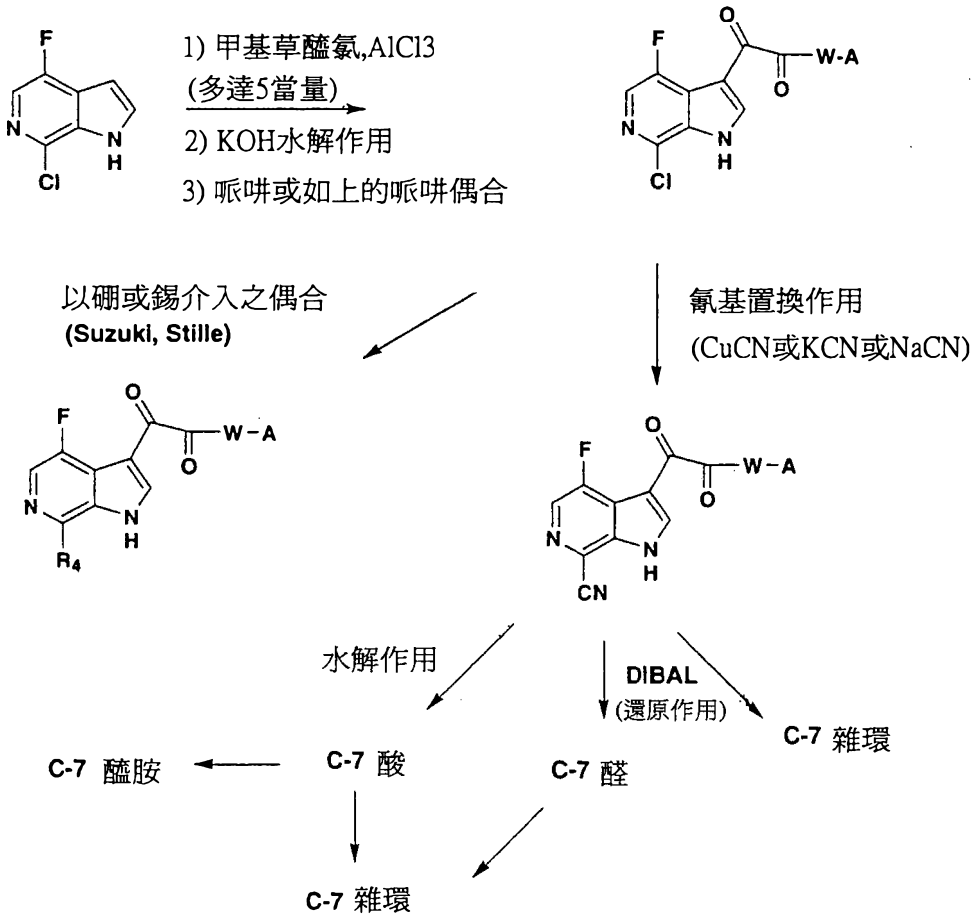
如US 5,811,432所製得的

或：

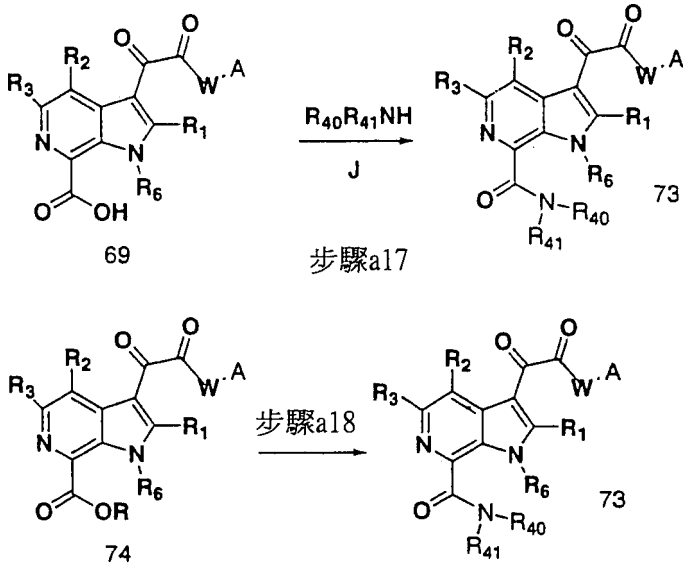


Tetrahedron Letters 1986, 27,837.

如US 5,811,432所製得的



流程 29

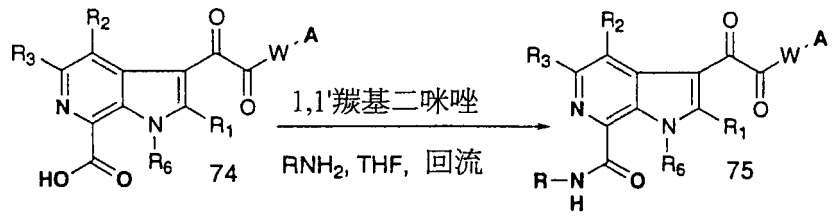


步驟 a16、a17 及 a18 包含如流程 28 及 29 所示之 1^0、2^0 及 3^0 醯胺鍵形成的反應及條件，其提供如那些式 73 之化合物。

醯胺鍵形成的反應條件包含任何會產生使羧酸活化的反應性中間物的試劑，自碳化二醯亞胺、醯基亞胺鎓鹽、對稱的酐、混合的酐(包括以膦酸/次膦酸混合的酐)、活性酯(包括甲矽烷基酯、甲基酯及硫酯)、醯基碳酸鹽、醯基疊氮化物、醯基磺酸鹽及醯氧基 N-鏻鹽形成醯胺，例如(但不限於此)醯基鹵化物。可以本技藝所述之標準的醯胺鍵形成條件介入吲哚羧酸與胺的反應，形成醯胺。在參考文獻 41-53 陳列一些醯胺鍵形成實例，但不限於該該名單。一些適用於胺偶合試劑的羧酸係 EDC、二異丙基羰化二醯亞胺或其它羰化二醯亞胺、ByBop(苯並三唑氧基參(二甲基胺基)六氟磷酸鏻)、2-(1H-苯並三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸脲鎓鹽(HBTU)。對氮雜吲哚 7-羧酸的醯胺

反應特別有用的方法係使用羰基咪唑作爲偶合劑，如參考文獻 53 所述。該反應的溫度可以比所引證之參考文獻的溫度更低，從 80℃(或可能更低)至 150℃或更高。在流程 30 描述更特殊的應用。

流程 30



以下的四種通用方法提供更詳細說明的吲哚羧醯胺製備作用，並使用這些方法合成式 I 化合物。

方法 1：

將 EDC(1 當量)加入溶解在 CH_2Cl_2(1 毫升)中的酸中間物(如 75)(1 當量)、適當的胺(4 當量)與 DMAP(1 當量)之混合物中。應該將所得混合物在室溫下搖動~12 小時及接著在真空中蒸發。將殘餘物溶解在 MeOH 中及加以製備性反相 HPLC 純化作用。

方法 2：

應該將酸中間物(如 74)及~1 當量 NMM 加入在 THF(0.5 毫升)中的適當的胺(4 當量)與 HOBT(16 毫克，0.12 毫莫耳)之混合物中，接著加入 EDC。將反應混合物在室溫下搖動 12 小時。將揮發物在真空中蒸發，並將殘餘物溶解在 MeOH 中及加以製備性反相 HPLC 純化作用。

方法 3：

將 TEA 加入在 DMF 中的酸中間物(如 74)、胺(4 當量)與 DEPBT(根據 Li, H.; Jiang, X. Ye, Y.; Fan, C.; Todd, R.; Goodman, M. Organic Letters 1999, 1, 91 所製得的)之混合物中。應該將所得混合物在室溫下搖動 12 小時及接著以 MeOH 稀釋，並以製備性反相 HPLC 純化。

方法 4：

將在無水 THF 中的酸中間物(如 74)與 1,1-羰基二咪唑之混合物在氮氣下加熱至回流。在 2.5 小時之後，加入胺及持續加熱。在回流下經另外 3~20 小時的期限之後，將反應混合物冷卻及在真空中濃縮。將殘餘物在矽膠上以色層分離法純化，提供式 I 化合物。

此外，可將羧酸使用在溶劑中(如苯、甲苯、THF 或 CH_2Cl_2)的試劑(如純的或在惰性溶劑中的亞硫醯氯，或草醯氯)轉化成醯基氯。另一選擇係以醯基氯與過量氨、在惰性溶劑中(如苯、甲苯、THF 或 CH_2Cl_2)的一級或二級胺，或與化學計量之胺在三級胺(如三乙胺)或鹼(如吡啶或 2,6-盧剔啶)存在下的反應可以形成醯胺。另一選擇係可將醯基氯與胺在鹼性條件下(經常係氫氧化鈉或鉀)及在包括水及可能互溶的共溶劑(如二噁烷或 THF)之混合物中反應。流程 25B 描述典型的醯基氯製備作用及衍化成式 I 之醯胺的作用。此外，可將羧酸轉化成酯，以甲基或乙基酯較佳，並接著與胺反應。使用本技藝熟知的標準條件與重氮甲烷或另一選擇係與三甲基甲矽烷基重氮甲烷的反應可以形成酯。可在參考文獻 52 或 54 發現使用這些或其它酯形

成反應的參考文獻及步驟。

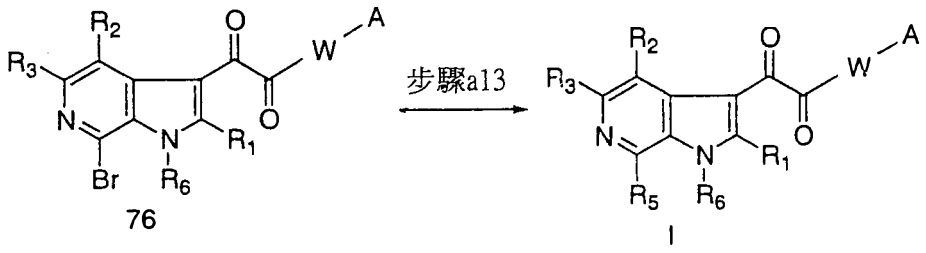
以酸形成醯胺的額外參考文獻係：Norman, M. H.; Navas, F. III; Thompson, J. B.; Rigdon, G. C.; J. Med. Chem. 1996, 39(24), 4692-4703；Hong, F.; Pang, Y.-P.; Cusack, B.; Richelson, E.; J. Chem. Soc. Perkin Trans 1 1997, 14, 2083-2088；Langry, K. C.; Org. Prep. Proc. Int. 1994, 26(4), 429-438；Romero, D. L.; Morge, R. A.; Biles, C.; Berrios-Pena, N.; May, P. D.; Palmer, J. R.; Johnson, P. D.; Smith, H. W.; Busso, M.; Tan, C.-K.; Voorman, R. L.; Reusser, F.; Althaus, I. W.; Downey, K. M.等人之 J. Med. Chem. 1994, 37(7), 999-1014；Bhattacharjee, A.; Mukhopadyay, R.; Bhattacharjya, A.; Indian J. Chem. Sect B 1994, 33(7), 679-682。

本技藝熟知可以醛、羧酸、羧酸酯、羧酸醯胺、羧酸鹵化物或氰基部份製備雜環，或將其附接在另一個以溴化物或其它的離棄基(如三氟甲磺酸鹽、甲磺醯酸鹽、氯化物、碘化物或磷酸鹽)取代的碳上。有經驗代表的化學家已知上述以羧酸中間物 69、溴基中間物 76 或醛中間物 70 爲代表的中間物製備這些中間物的方法。在化學文獻中說明可以建構雜環的方法或型式。在參考文獻 55 至 67 中包括一些發現這些雜環及建構彼等的代表性參考文獻，但是不應該以任何方式將其當作限制解釋。但是，這些參考文獻的檢視顯示許多多用途的方法有效合成經多樣取代之雜環，以及本技藝熟悉的人明白可以使用這些方法製備式 I

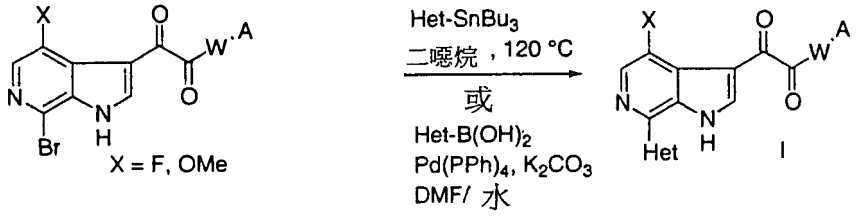
化合物。現在以完全精通於本技藝的化學家使用慣用的電子資料庫(如 Scifinder(美國化學協會)、Crossfire (Beilstein)、Theilheimer 或 Reaccs(MDS))搜尋的反應或製備作用可輕易、快速及依慣例發現許多以上述的原料製備雜環、醯胺、肟或其它取代基的反應。接著可以使用以這樣的搜尋確認的反應條件，使用在本申請書所述之基質產生以所有本發明假想及涵蓋的化合物。在醯胺的案例中，可在合成作用中使用市售的胺。另一選擇係可以使用上述的搜尋程式找出製備已知的胺之文獻或合成新胺的步驟。接著以熟悉本技藝的代表進行這些步驟，提供作爲抗病毒劑使用的式 I 化合物。

如以下的流程 32 之步驟 a13 所示，適合的經取代之氮雜吲哚(如溴基氮雜吲哚中間物 76)可與芳基、雜環或乙烯基錫烷進行以金屬介入之偶合，提供例如其中 R_5 係芳基、雜芳基或雜脂環基之式 I 化合物。溴基氮雜吲哚中間物 76(或氮雜吲哚三氟甲磺酸鹽或碘化物)可與雜芳基錫烷進行 Stille-型偶合，如流程 32 之步驟 a13 所示。在本技藝熟知該反應的條件，並以參考文獻 68-70 與參考文獻 52 提供許多條件，除了以流程 14 及在特殊的具體實施例提供的特殊實例之外。可以完全認知的是也可將吲哚錫烷與雜環基或芳基鹵化物或三氟甲磺酸鹽偶合，以建構式 I 化合物。也可以在溴基中間物 76 與適合的硼酸鹽之間使用 Suzuki 偶合(參考文獻 71)，並在本申請書中包括一些特殊的實例。

流程 32

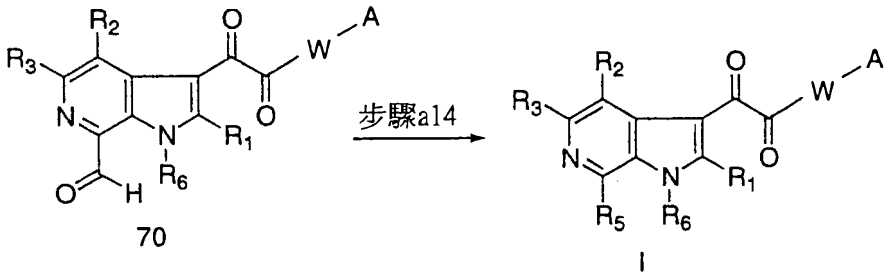


流程 33



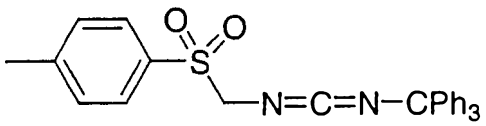
如流程 34 之步驟 a14 所示，可以使用醛中間物 70 產生許多式 I 化合物。醛基可以係任何取代基 R_1 至 R_5 之前驅體，但是爲了簡化起見，以上係描述以 R_5 之轉變作用。可以醛中間物 70 反應，使其併入環中(如申請專利範圍所述)或轉化成脂環基。

流程 34



可將醛 70 與以 Tosmic 爲主之試劑反應，產生噁唑(例如，參考文獻 42 及 43)。可將醛 70 與 Tosmic 試劑及接著與胺反應，得到咪唑(如參考文獻 72)，或者可將醛中

間物 70 與羥基胺反應，得到肟，其係如以上所述之式 I 化合物。肟與 NBS、次氯酸特丁酯或其它已知的試劑之氧化作用可以提供 N-氧化物，將其與炔或 3 烷氧基乙烯基酯反應，得到不同的取代作用的異噁唑。以醛中間物 70 與以下所示已知的試劑 77(參考文獻 70)在鹼性條件下的反應可以提供 4-胺基三苯甲基噁唑。

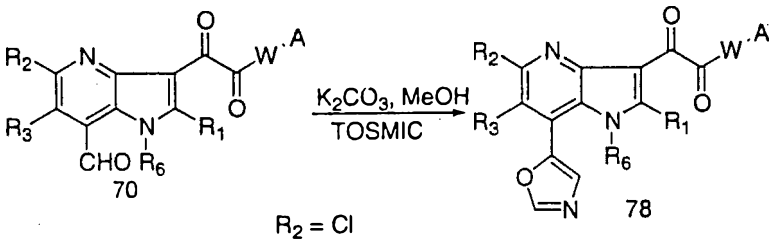


77

以除去三苯甲基可以提供 4-胺基噁唑，可將其以醯化作用、還原的烷基化作用或烷基化反應或雜環形成反應取代。可將三苯甲基以替換的保護基(如單甲氧基三苯甲基、CBZ、苯甲基或若比要時適當的甲矽烷基)置換。參考文獻 73 證明包括三氟甲烷之噁唑的製備作用，並以本文所述之條件證明附加氟化甲基之噁唑的合成作用。

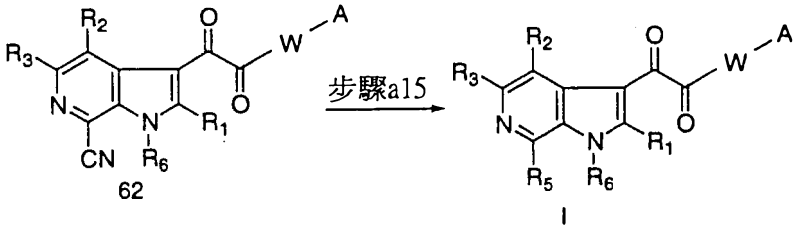
也可將醛與金屬或格利雅(烷基、芳基或雜芳基)反應，產生二級醇。這些係有效的醇，或可以例如 TPAP 或 MnO_2 或 PCC 氧化成酮，提供式 I 之酮，可以使用其處理或金屬試劑反應，得到三級醇，或另一選擇係以與在乙醇系溶劑中的羥基胺氫氯酸鹽的反應轉化成肟。另一選擇係可將醛經由還原胺基化作用轉化成苯甲基胺。在以下的流程 35 展示經由 Tosmic 試劑形成噁唑的實例。相同的反應可以醛在任何位置及也在 5 和 6 氮雜吲哚系列中起作用。

流程 35



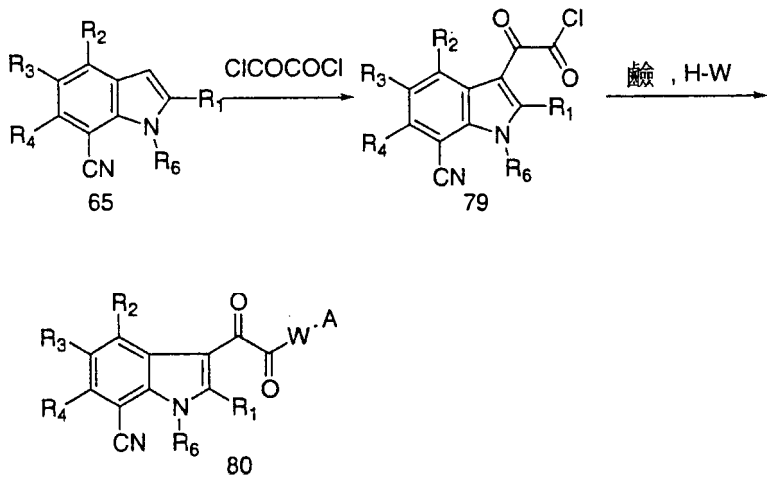
流程 36 之步驟 a15 展示可經由雜環形成作用或與有機金屬試劑的反應直接轉化成式 I 化合物之氰基中間物(如 62)。

流程 36



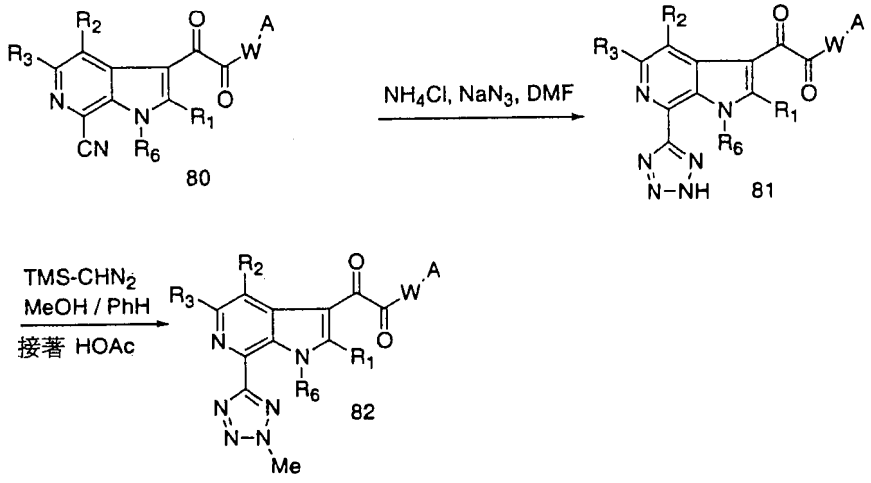
流程 37 展示使式 65 之氰基吲哚中間物與草醯氯醯化的方法，可以得到醯基氯 79，接著可將其與適當的胺在鹼的存在下偶合，提供 80。

流程 37



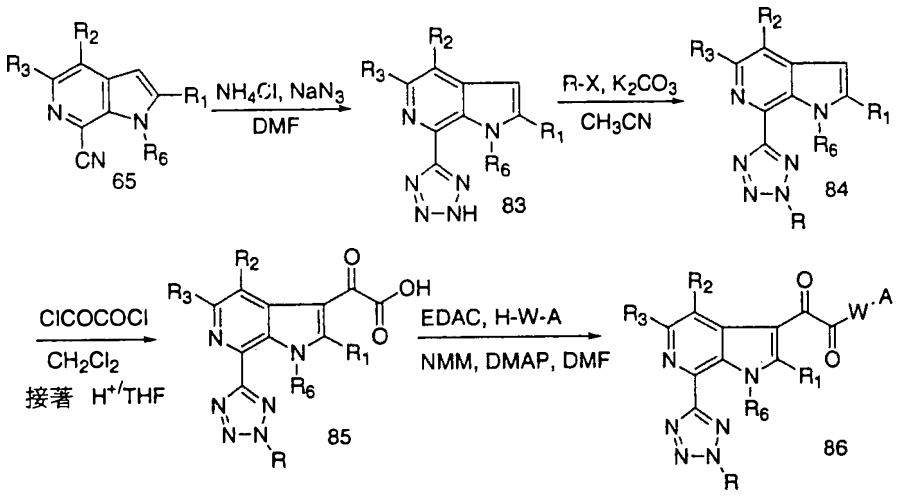
可將腈中間物 80 轉化成式 81 之四唑，接著可將其以三甲基甲矽烷基重氮甲烷烷基化，得到式 82 化合物(流程 38)。

流程 38



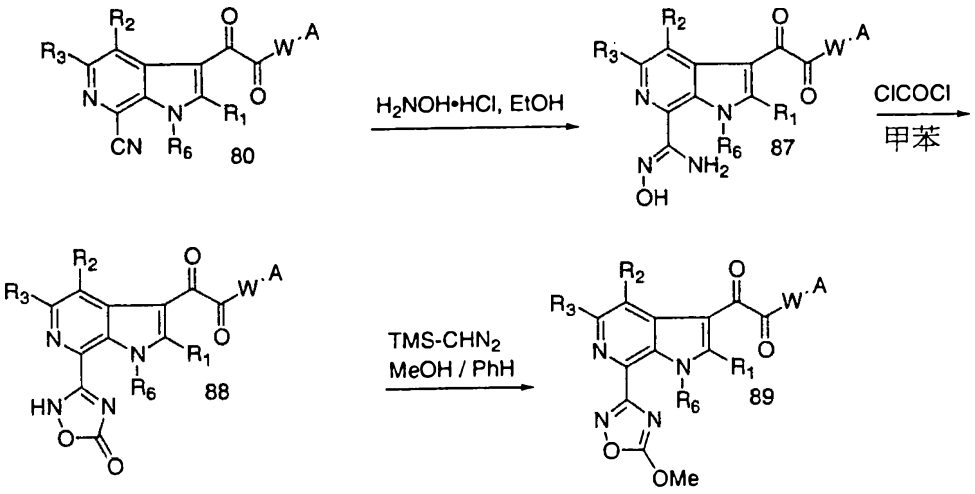
在氮雜吲哚醯化作用之前，可以先進行與烷基鹵的四唑烷基化作用，如流程 39 所示。可將中間物 65 轉化成四唑 83，可將其烷基化，提供 84。接著可將中間物 84 醯化及水解，提供 85，可將其加以醯胺形成條件，提供 86。附加於四唑的基可具有多樣性，並仍展現印象深刻的效力。

流程 39



流程 40 展示以羥基胺加入腈 80 中及以光氣使中間物經環閉合的方式可以製備噁二唑(如 88)。噁二唑 88 與三甲基甲矽烷基重氮甲烷的烷基化作用可以得到式 89 化合物。

流程 40



也可將 7-氰基吲哚(如 80)在慣用的 Pinner 條件下使用 1,4-二噁烷作爲溶劑轉化成醯亞胺酸酯。可將醯亞胺酸酯與氮、氧及硫親核劑反應，提供經 C-7 取代之吲哚，例如：咪唑啉、苯並咪唑、氮雜苯並咪唑、噁唑啉、噁二唑

、噻唑啉、三唑、嘧啶及脒等。例如，可將醯亞胺酸與乙醯基聯肼在例如未參與溶劑中(如二噁烷、THF 或苯)以加熱反應(在一些案例中，可能必須加入水性鹼或在醇系溶劑中的水性鹼，以完成最終的脫氫環化作用)，形成甲基三哄。可以使用其它的肼。也可以經由錫烷基三哄與 4,5,6 或 7-溴基或氯基氮雜吲哚的偶合設置三哄。該實例提供形成許多這些雜環的實例。

參考文獻：

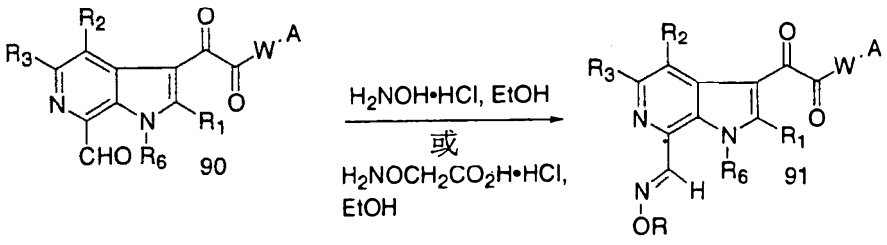
(1) Das, B. P.; Boykin, D. W. J. Med. Chem. 1977, 20, 531。

(2) Czarny, A.; Wilson, W. D.; Boykin, D. W. J. Heterocyclic Chem. 1996, 33, 1393。

(3) Francesconi, I.; Wilson, W. D.; Tanious, F. A.; Hall, J. E.; Bender, B. C.; Tidwell, R. R.; CuMurdy, D.; Boykin, D. W. J. Med. Chem. 1999, 42, 2260。

流程 41 展示以或羥基胺或羥基胺醋酸加入醛中間物 90 可以得到式 91 之肟。

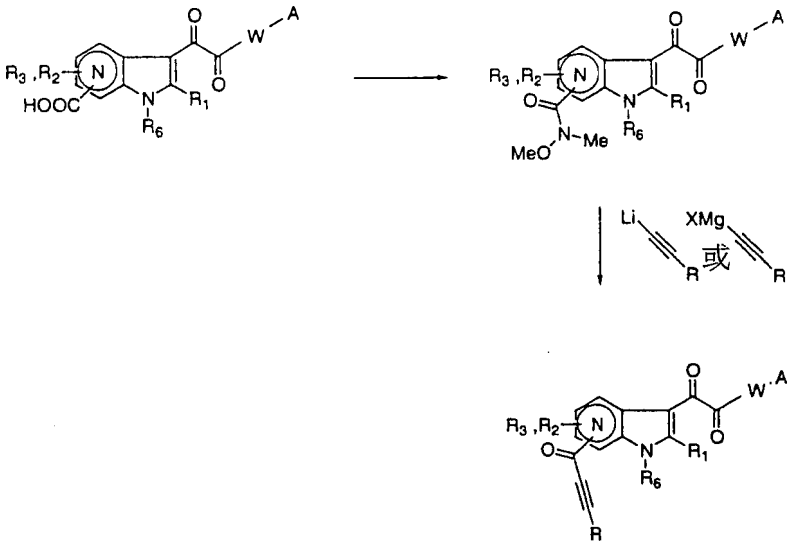
流程 41



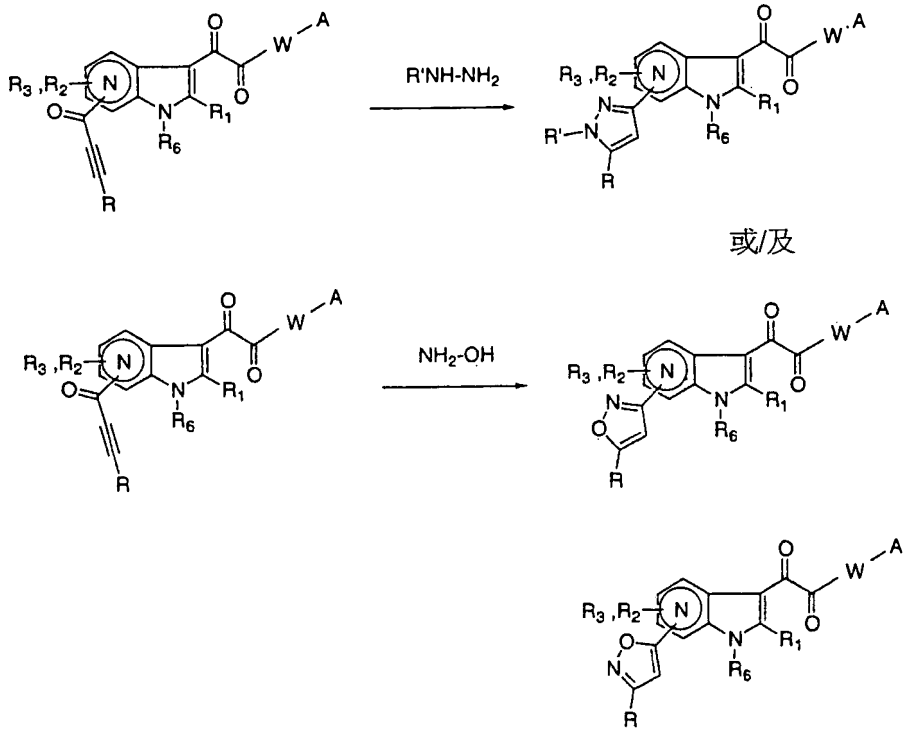
酸可以係取代基 R_1 至 R_5 之前驅體，當其佔據對應之

位置時(如 R_5)，如流程 42 所示。

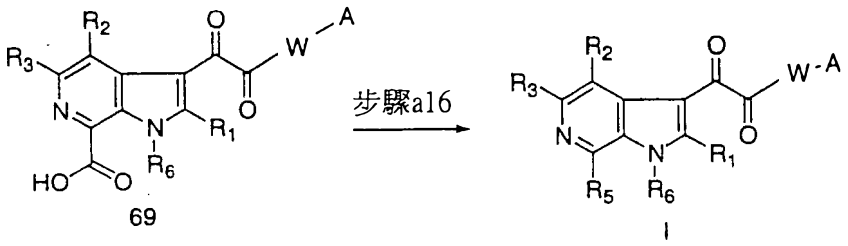
流程 41a



流程 41a(續)



流程 42



69 I

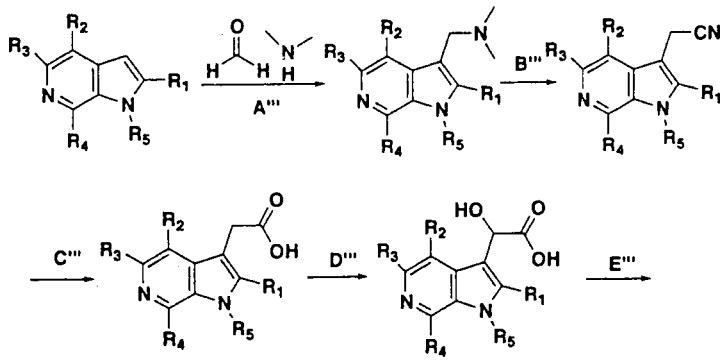
可以使用酸中間物(如 69)作爲多用途的前驅體，產生許多經取代之化合物。可將酸轉化成 基溴及接著經由參考文獻 74 轉化成吡唑。一種通用的雜環合成方法可將酸轉化成 α 溴基酮(參考文獻 75)，使用標準方法轉化成醯基氯，與重氮甲烷反應及最終與 HBr 反應。當 α 溴基酮可以轉化成許多雜環或其它的式 I 化合物時，則可以使用其製備許多不同的式 I 化合物。以胺置換溴化物可以製備 α 胺基酮。另一選擇係可以使用 α 溴基酮製備雜環，不適合直接以醛或酸。例如，使用在參考文獻 76 中的 Hulton 條件與 α 溴基酮反應，可以提供噁唑。α 溴基酮與尿素經由參考文獻 77 的方法反應，可以提供 2-胺基噁唑。也可以使用 α 溴基酮使用 β 酮基酯(參考文獻 78-80)或其它的方法產生呋喃、吡咯(以參考文獻 81 或 Hantsch 法(參考文獻 82)之 β 二羰基)，使用參考文獻產生噻唑、異噁唑及咪唑實例(參考文獻 83)。上述的醯基氯與 N-甲基-O-甲基羥基胺的偶合可以提供"Weinreb 醯胺"，可以使用其與烷基鋰或格利雅試劑反應，產生酮。以 Weinreb 陰離子與羥基胺的二陰離子的反應可以產生異噁唑(參考文獻 84)。與乙炔系鋰或其它碳陰陽離子的反應可以產生炔基吲哚酮。以該

炔基中間物與重氮甲烷或其它重氮化合物的反應可以得到吡唑(參考文獻 85)。與疊氮化物或羥基胺的反應可在消除水之後得到雜環。可將氧化腈與炔基酮反應，得到異噁唑(參考文獻 86)。以提供醯基氯的初期酸使用例如草醯氯或亞硫醯氯或三苯膦/四氯化碳的反應提供有用的中間物，如以上的註解。醯基氯與以 α 酯取代之異氰化物及鹼的反應可以得到經 2-取代之噁唑(參考文獻 87)。可將這些使用標準的 Hoffman/Curtius 型重組作用轉化成胺、醇或鹵化物。

流程 43 說明在氮雜吲哚的位置 3 上設置氧基乙醯基烯基哌啶部份的替換化學性。流程 43 之步驟 A"'描述與甲醛及二甲胺使用 Frydman, B.; Despuy, M. E.; Rapoport, H.; J. Am. Chem. Soc. 1965, 87, 3530 之條件反應，將提供所示之二甲基胺基化合物。

步驟 B"'展示以氰化鉀的置換作用可以提供氰基衍生物，其係根據 Miyashita, K.; Kondoh, K.; Tsuchiya, K.; Miyabe, H.; Imanishi, T.; Chem. Pharm. Bull. 1997, 45(5), 932-935 或 Kawase, M.; Sinhababu, A. K.; Borchardt, R. T.; Chem. Pharm. Bull. 1990, 38(11), 2939-2946 所述之方法。也可以使用 TMSCN 及四丁基氟化銨來源進行相同的轉變作用，如 Iwao, M.; Motoi, O; Tetrahedron Lett. 1995, 36(33), 5929-5932。也可以使用氰化鈉。

流程 43



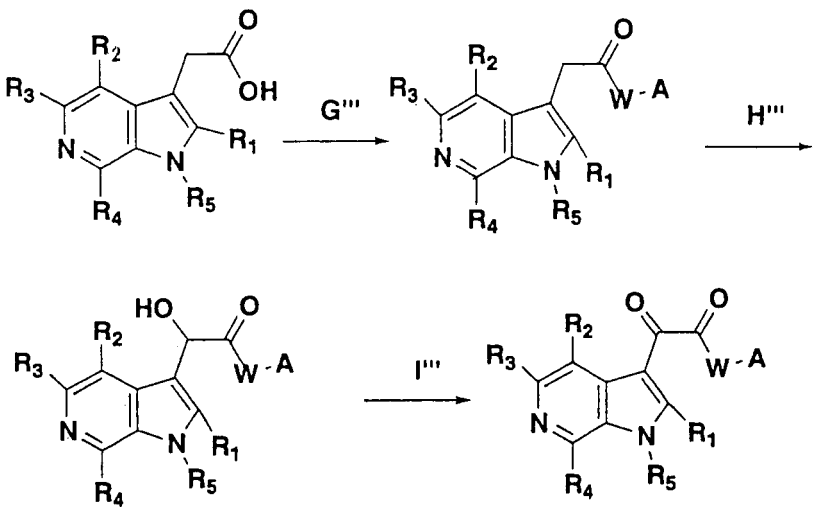
流程 43 之步驟 C"'描述經由例如 Iwao, M.; Motoi, O.; Tetrahedron Lett. 1995, 36(33), 5929-5932 所述之方法以腈與氫氧化鈉及甲醇的水解作用可以提供酸。其它的鹼性水解條件係使用或 NaOH 或 KOH，如 Thesing, J.等人之 Chem. Ber. 1955, 88, 1295 及 Geissman, T. A.; Armen, A.; J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 3916 所述。以 Klempier N, de Raadt A, Griengl H, Heinisch G, J. Heterocycl. Chem., 1992, 29, 93 說明及可以適合使用腈酯酵素達到相同的轉變作用。

流程 43 之步驟 D"'描述可以 Hanessian, S.; Wang, W.; Gai, Y.; Tetrahedron Lett. 1996, 37(42), 7477-7480；Robinson, R. A.; Clark, J. S.; Holmes, A. B.; J. Am. Chem. Soc. 1993, 115(22), 10400-10401 所述之方法 ($KN(TMS)_2$ 及接著以樟腦磺醯基氧雜氮丙啶或其它的氧雜氮丙啶)及以 Davis, F. A.; Reddy, R. T.; Reddy, R. E.; J. Org. Chem. 1992, 57(24), 6387-6389 所述之方法完成 α 羥基化作用。

流程 43 之步驟 E"'展示使 α 羥基酯氧化成酮的方法，其可以根據 Mohand, S. A.; Levina, A.; Muzart, J.; Synth. Comm. 1995, 25(14), 2051-2059 所述之方法完成。較佳的步驟 E"'的方法係 Ma, Z.; Bobbitt, J. M.; J. Org. Chem. 1991, 56(21), 6110-6114，其係使用在對甲苯磺酸的存在下在溶劑中(如 CH_2Cl_2)的 4-(NH-Ac)-TEMPO。在 Corson, B. B.; Dodge, R. A.; Harris, S. A.; Hazen, R. K.; Org. Synth. 1941, 1, 241 所述使 α 羥基酯氧化成酮的方法係使用 $KMnO_4$ 作爲氧化劑。其它使 α 羥基酯氧化成酮的方法包括那些在 Hunaeus; Zincke; Ber. Dtsch Chem. Ges. 1877, 10, 1489；Acree; Am. Chem. 1913, 50, 391 及 Claisen; Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1877, 10, 846 所述之方法。

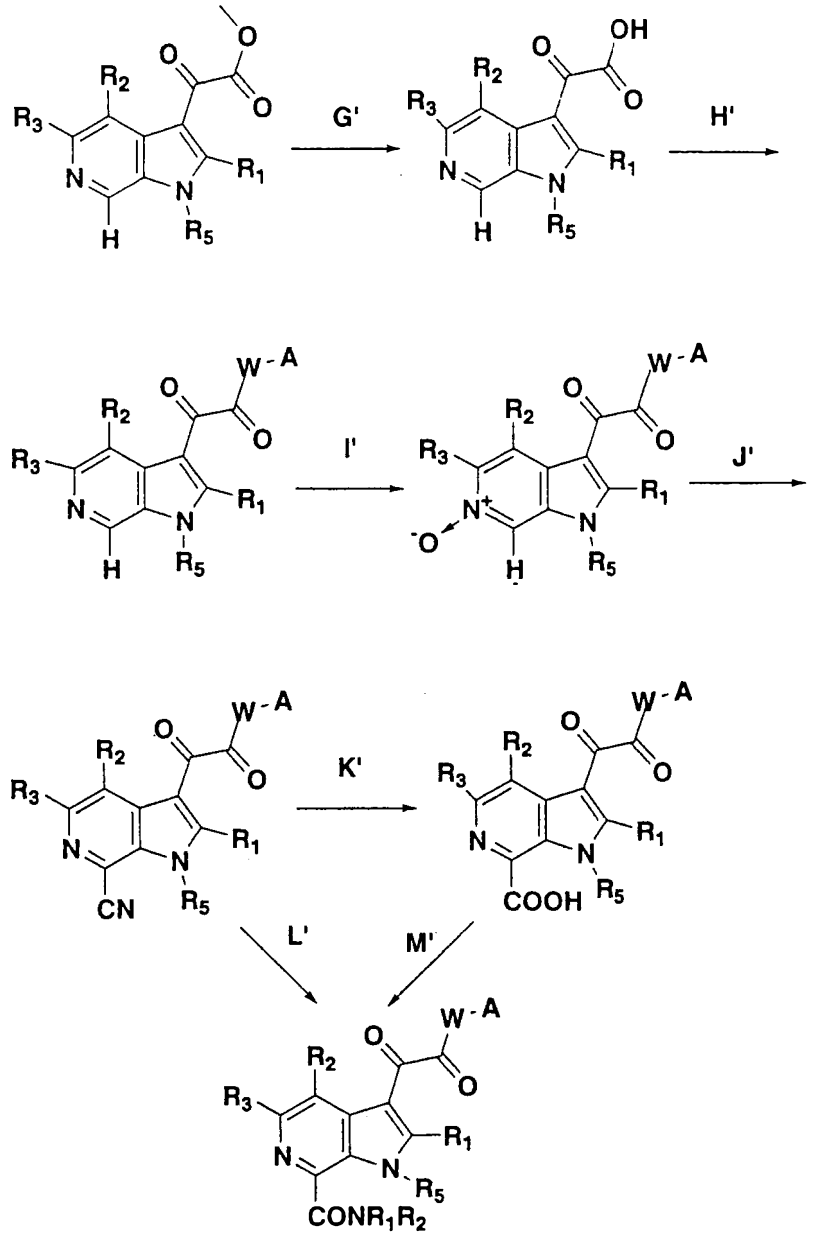
流程 43 之步驟 F"'描述可以本申請書先前所述之方式及以 Li, H.; Jiang, X.; Ye, Y.-H; Fan, C.; Romoff, T.; Goodman, M. Organic Lett., 1999, 1, 91-93 所述較佳的方法進行偶合反應，並使用 3-(二乙氧基磷酸氧基)-1,2,3-苯並三吨-4(3H)-酮(DEPBT)；該新偶合劑具有顯著的抗外消旋作用。

流程 44



流程 44 描述式 I 化合物之製備作用，其係使 HWC(O)與酸偶合(如流程 43 之步驟 F"'所述)，接著以羥基化作用(如流程 43 之步驟 D"'所述)及氧化作用(如流程 43 之步驟 E"'所述)。

流程 45

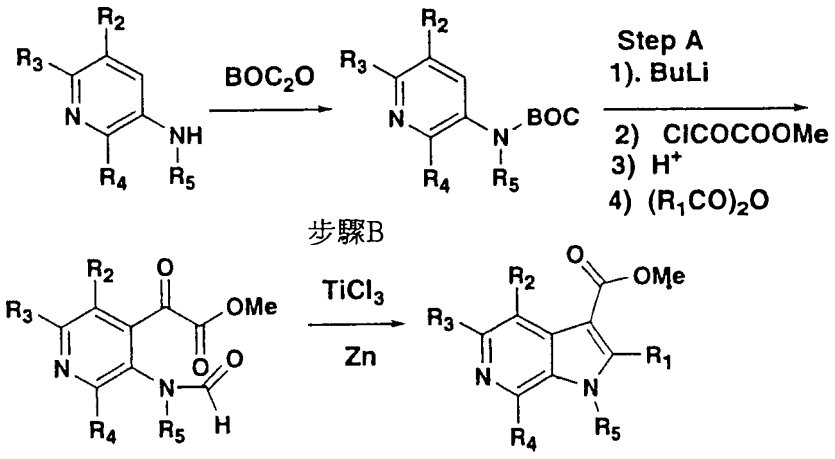


流程 45 描述爲了獲得式 I 之胺基化合物可以使用的製備方法。步驟 G'代表酯水解作用及接著以醯胺形成作用(如流程 43 之步驟 F"'所述之步驟 H')。流程 45 之步驟 I'描述可以根據 Suzuki, H.; Iwata, C.; Sakurai, K.; Tokumoto, K.; Takahashi, H.; Hanada, M.; Yokoyama, Y.; Murakami, Y.; Tetrahedron 1997, 53(5), 1593-1606 ; Suzuki, H.; Yokoyama, Y.; Miyagi, C.; Murakami, Y.;

Chem. Pharm. Bull. 1991, 39(8), 2170-2172 及 Ohmato, T.; Koike, K.; Sakamoto, Y.; Chem. Pharm. Bull. 1981, 29, 390 之步驟完成的 N-氧化物製備作用。流程 45 之步驟 J'展示 N-氧化物之氰化作用，其可以根據 Suzuki, H.; Iwata, C.; Sakurai, K.; Tokumoto, K.; Takahashi, H.; Hanada, M.; Yokoyama, Y.; Murakami, Y.; Tetrahedron 1997, 53(5), 1593-1606 及 Suzuki, H.; Yokoyama, Y.; Miyagi, C.; Murakami, Y.; Chem. Pharm. Bull. 1991, 39(8), 2170-2172 之步驟完成。流程 45 之步驟 K'描述使腈成爲酸之水解作用，其係根據 Shiotani, S; Tanigucchi, K.; J. Heterocycl. Chem. 1996, 33(4), 1051-1056 ; Memoli, K. A.; Tetrahedron Lett. 1996, 37(21), 3617-3618 ; Adolfsson, H.; Waernmark, K.; Moberg, C.; J. Org. Chem. 1994, 59(8), 2004-2009 及 El Hadri, A.; Leclerc, G.; J. Heterocycl. Chem. 1993, 30(3), 631-635 之步驟。流程 45 之步驟 L'描述可用於以氰基衍生物製備式 I 之胺基化合物的方法，其可以根據 Shiotani, S; Tanigucchi, K.; J. Heterocycl. Chem. 1997, 34(2), 493-499 ; Boogaad, A. T.; Pandit, U. K.; Koomen, G.-J.; Tetrahedron 1994, 50(8), 2551-2560 ; Rivalle, C.; Bisagni, E.; Heterocycles 1994, 38(2), 391-397 及 Macor, J. E.; Post, R.; Ryan, K.; J. Heterocycl. Chem. 1992, 29(6), 1465-1467 所述之步驟完成。流程 45 之步驟 M'展示可用於以酸衍生物製備式 I 之醯胺基化合物的方法，其可以根據 Norman, M. H.;

Navas, F. III; Thompson, J. B.; Rigdon, G. C.; J. Med. Chem. 1996, 39(24), 4692-4703；Hong, F.; Pang, Y.-P; Cusack, B.; Richelson, E.; J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 1997, 14, 2083-2088；Langry, K. C.; Org. Prep. Proced. Int. 1994, 26(4), 429-438；Romero, D. L.; Morge, R. A.; Biles, C.; Berrios-Pena, N.; May, P. D.; Palmer, J. R.; Johnson, P .D.; Smith, H. W.; Busso, M.; Tan, C.-K.; Voorman, R. L.; Reusser, F.; Althaus, I. W.; Downey, K. M.等人之 J. Med. Chem. 1994, 37(7), 999-1014 及 Bhattacharjee, A.; Mukhopadhyay, R.; Bhattacharjya, A.; Indian J. Chem., Sect B 1994, 33(7), 679-682 所述之步驟完成。

流程 46

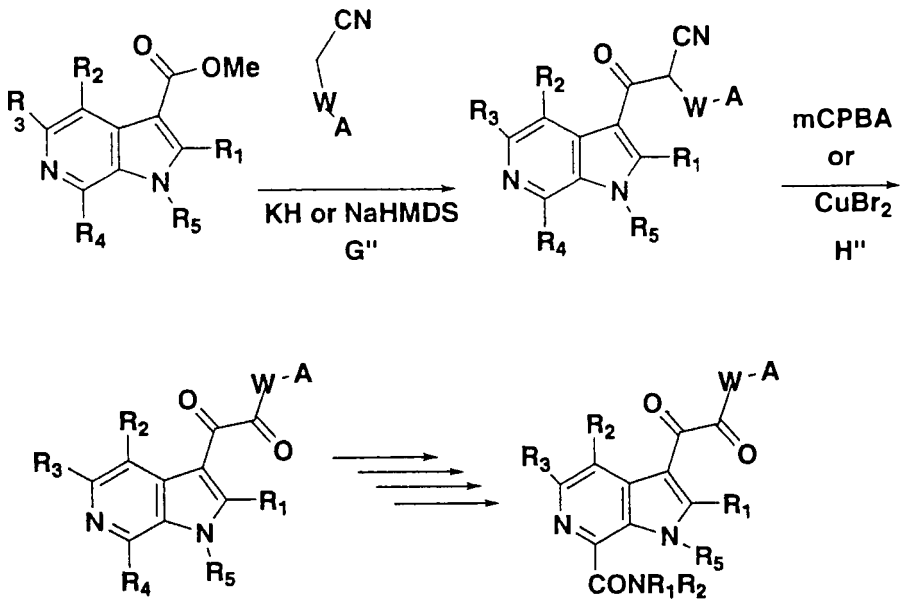


流程 46 展示可用於合成氮雜吲哚醋酸衍生物的方法。以二碳酸二特丁酯處理，引入特丁氧基羰基(BOC)，可以達成胺基的保護作用。接著以流程 46 之步驟 A 所示可以完成草酸鹽部份的引入作用，其係根據 Hewawasam, P.;

Meanwell, N. A.; Tetrahedron Lett. 1994, 35(40), 7303-7306(使用 t-Buli 或 s-buli，THF)或 Stanetty, P.; Koller, H.; Mihovilovic, M.; J. Org. Chem. 1992, 57(25), 6833-6837(使用 t-Buli)所述之步驟。接著可將因此形成的中間物環化(如流程 46 之步驟 B 所示)，形成氮雜吲哚，其係根據 Fuerstner, A.; Ernst, A.; Krause, H.; Ptock, A.; Tetrahedron 1996, 52(21), 7329-7344(使用 $TiCl_3$、Zn、DME)或 Fuerstner, A.; Hupperts, A.; J. Am. Chem. Soc. 1995, 117(16), 4468-4475(使用 Zn，過量 Tms-Cl、$TiCl_3$(觸媒)、MeCN)所述之步驟。

流程 49 提供另一種成爲氮雜吲哚中間物之途徑，接著可以其精心提供式 I 化合物，如所示之醯胺基中間物。可以根據 Takahashi, K.; Shibasaki, K; Ogura, K.; Iida, H.; Chem. Lett. 1983, 859 及 Itoh, N.; Chem. Pharm. Bull. 1962, 10, 55 所述之步驟進行流程 49 之步驟 G"及 H"。可如先前以流程 45 之步驟 I'-M'所述以中間物精心完成式 I 之醯胺基化合物。

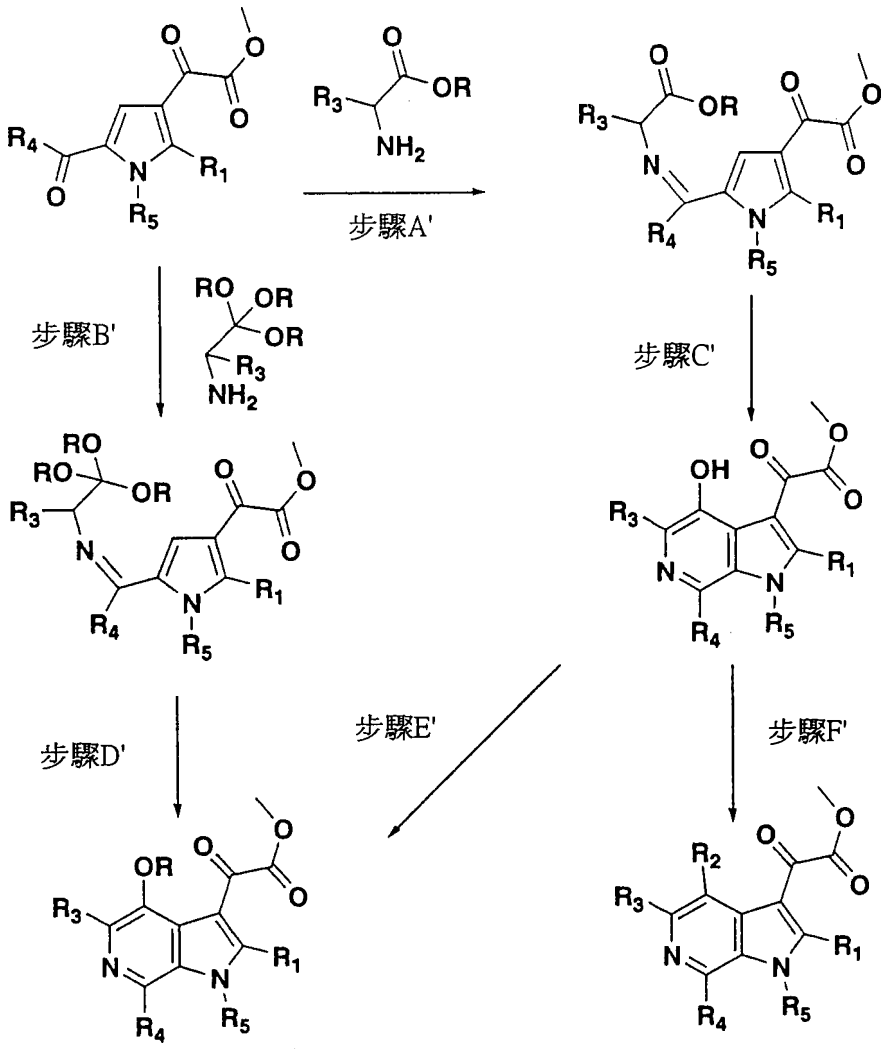
流程 49



流程 50 展示氮雜吲哚草酸衍生物之製備作用。可以根據 Tetrahedron Lett. 1995, 36, 2389-2392 製備流程 50 之原料。可以根據 Johns, R. A.; Pastor, J.; Siro, J.; Voro, T. N.; Tetrahedron 1997, 53(2), 479-486 及 Singh, S. K.; Dekhane, M.; Le Hyaric, M.; Potier, P.; Dodd, R. H.; Heterocycles 1997, 44(1), 379-391 所述之步驟進行流程 50 之步驟 A'、B'、C'及 D'。可以根據 Suzuki, H.; Iwata, C.; Sakurai, K.; Tokumoto, K.; Takahashi, H.; Hanada, M.; Yokoyama, Y.; Murakami, Y.; Tetrahedron 1997, 53(5), 1593-1606 ; Suzuki, H.; Yokoyama, Y.; Miyagi, C.; Murakami, Y.; Chem. Pharm. Bull. 1991, 39(8), 2170-2172 ; Hagen, T. J.; Narayanan, K.; Names, J.; Cook, J. M.; J. Org. Chem. 1989, 54, 2170 ; Murakami, Y.; Yokoyama, Y.; Watanabe, T.; Aoki, C. 等人之 Heterocycles 1987, 26, 875 及 Hagen, T. J.; Cook, J. M.;

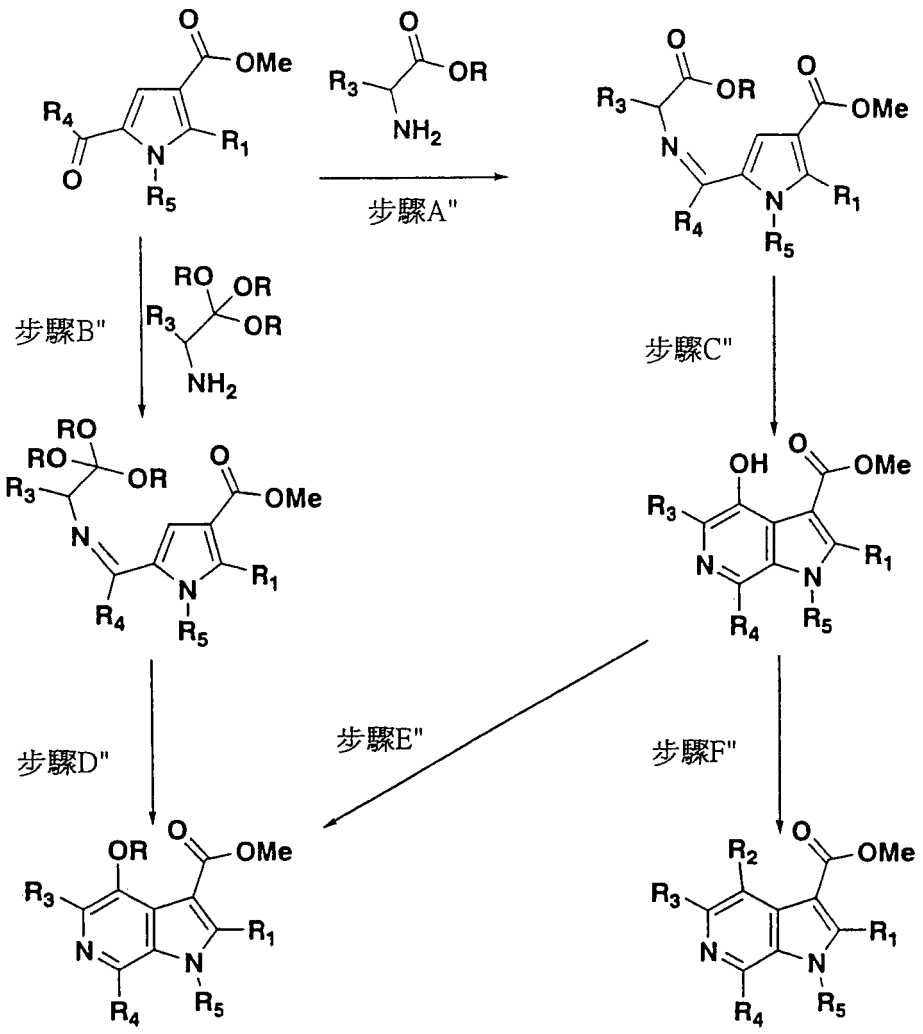
Tetrahedron Lett. 1988, 29(20), 2421 所述之步驟進行流程 50 之步驟 E'。流程 50 之步驟 F'展示使酚成爲氟基、氯基或溴基衍生物之轉化作用。可以根據 Christe, K. O.; Pavlath, A. E.; J. Org. Chem. 1965, 30, 3170；Murakami, Y.; Aoyama, Y.; Nakanishi, S.; Chem. Lett. 1976, 857；Christe, K. O.; Pavlath, A. E.; J. Org. Chem. 1965, 30, 4104 及 Christe, K. O.; Pavlath, A. E.; J. Org. Chem. 1966, 31, 559 所述之步驟進行使酚成爲氟基衍生物之轉化作用。可以根據 Wright, S. W.; Org. Prep. Prop. Int. 1997, 29(1), 128-131; Hartmann, H.; Schulze, M.; Guenther, R.; Dyes Pigm 1991, 16(2), 119-136；Bay, E.; Bak, D. A.; Timony, P. E.; Leone-Bay, A.; J. Org. Chem. 1990, 55, 3415；Hoffmann, H.等人之 Chem. Ber. 1962, 95, 523 及 Vanallan, J. A.; Reynolds, G. A.; J. Org. Chem. 1963, 28, 1022 所述之步驟進行使酚成爲氯基衍生物之轉化作用。可以根據 Katritzky, A. R.; Li, J.; Stevens, C. V.; Ager, D. J.; Org. Prep. Proc. Int. 1994, 26(4), 438-444；Judice, J. K.; Keipert, S. J.; Cram. D. J.; J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1993, 17, 1323-1325; Schaeffer, J. P.; Higgins, J.; J. Org. Chem. 1967, 32, 1607; Wiley, G. A.; Hershkowitz, R. L.; Rein, R. M.; Chung, B. C.; J. Am. Chem. Soc. 1964, 86, 946 及 Tayaka, H.; Akutagawa, S.; Noyori, R.; Org. Syn. 1988, 67, 20 所述之步驟進行使酚成爲溴基衍生物之轉化作用。

流程 50



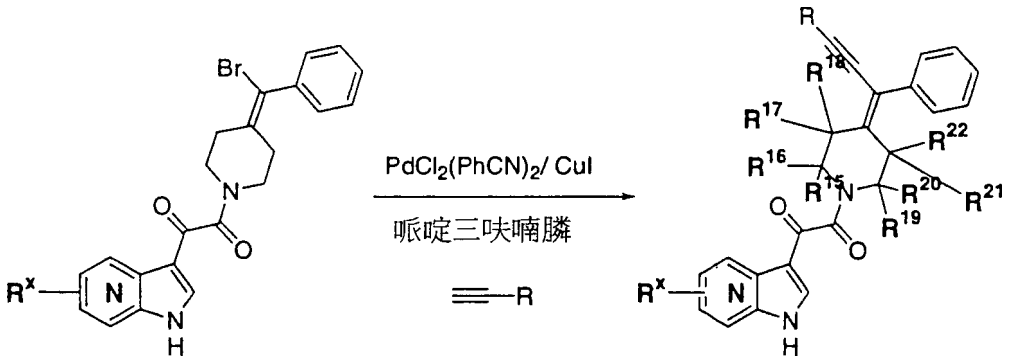
流程 51 描述以與以上的流程 50 所示及所述用於製備氮雜吲哚草酸衍生物的相同方法製備氮雜吲哚醋酸衍生物的方法。可以根據 J. Org. Chem. 1999, 64, 7788-7801 製備在流程 51 所使用的原料。與先前以流程 50 之步驟 A’、B’、C’、D’及 E’所述的相同方式進行流程 51 之步驟 A”、B”、C”、D”及 E”。

流程 51



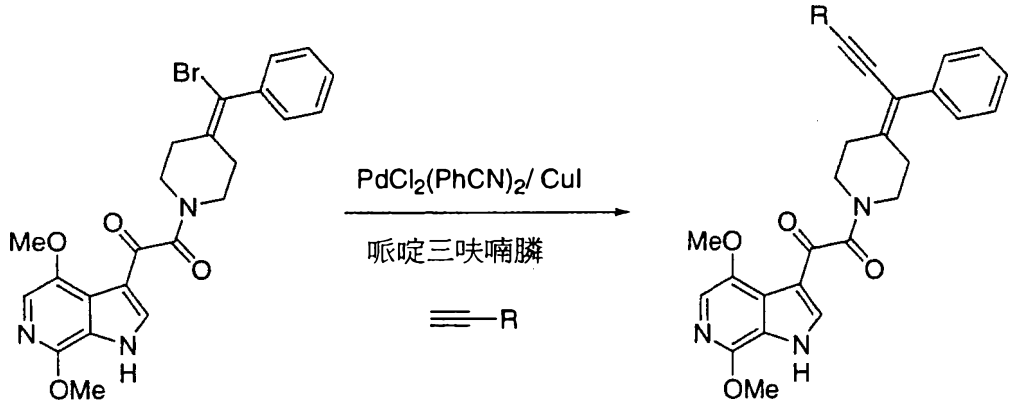
以下的流程 Z 展示可經由以金屬介入與乙烯基鹵化物或三氟甲磺酸鹽偶合的方式設置炔，形成取代基 D。經常使用過量炔(2.5 當量)，但是也可以使用化學計量或更超過的量。較佳的條件係使用約 0.05 至 0.1 當量鈀觸媒($PdCl_2(PhCN)_2$)及相對於觸媒約兩倍當量之 CuI(0.1 至 0.2 當量)。將反應在胺中(如哌啶)以約 60℃之溫度加熱數小時。進行該反應的另一選擇包括使用 Castro-Stephens 條件，其中使用在惰性溶劑中(如 THF 或二噁烷)的一級胺(例如，丁胺)與 CuI 及鈀(0)觸媒(如四個三苯膦鈀(0))。

流程 Z



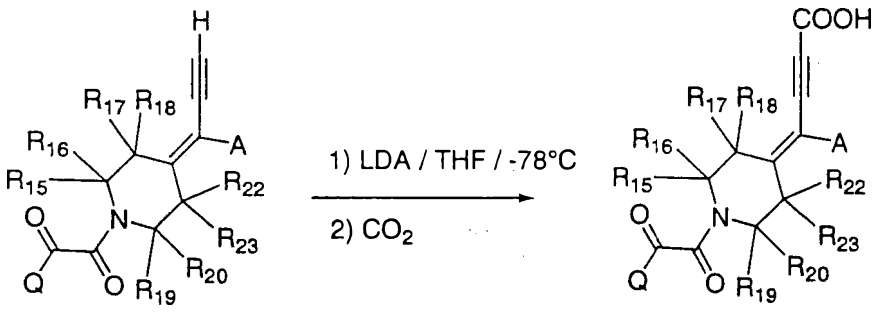
流程 ZA 提供流程 Z 的更特殊實例。

流程 ZA



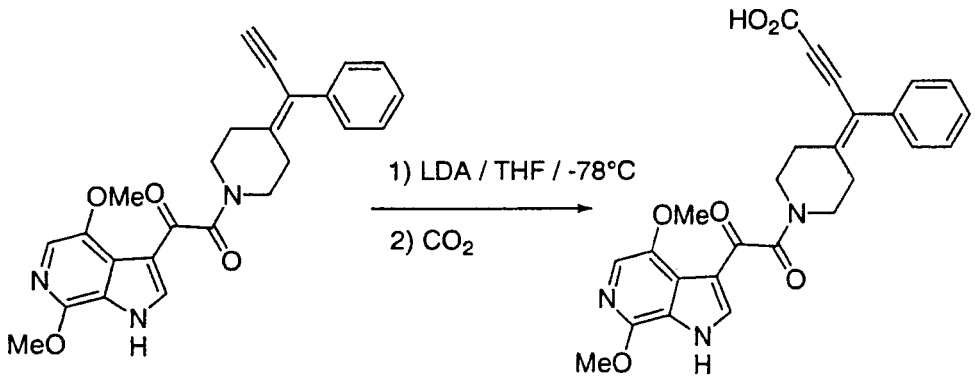
以下的流程 ZB 展示如何使爲了建構 D 所使用的炔可以官能化的實例，其係先在 THF 中及低溫下以適合的鹼(如 LDA)去質子化及接著與適合的親電子劑反應。以在以下所示之實例中的二氧化碳提供酸，但是可以使用烷基鹵化物、氰基甲酸烷基酯或異氰酸酯分別提供烷基取代作用、酯或醯胺。

流程 ZB



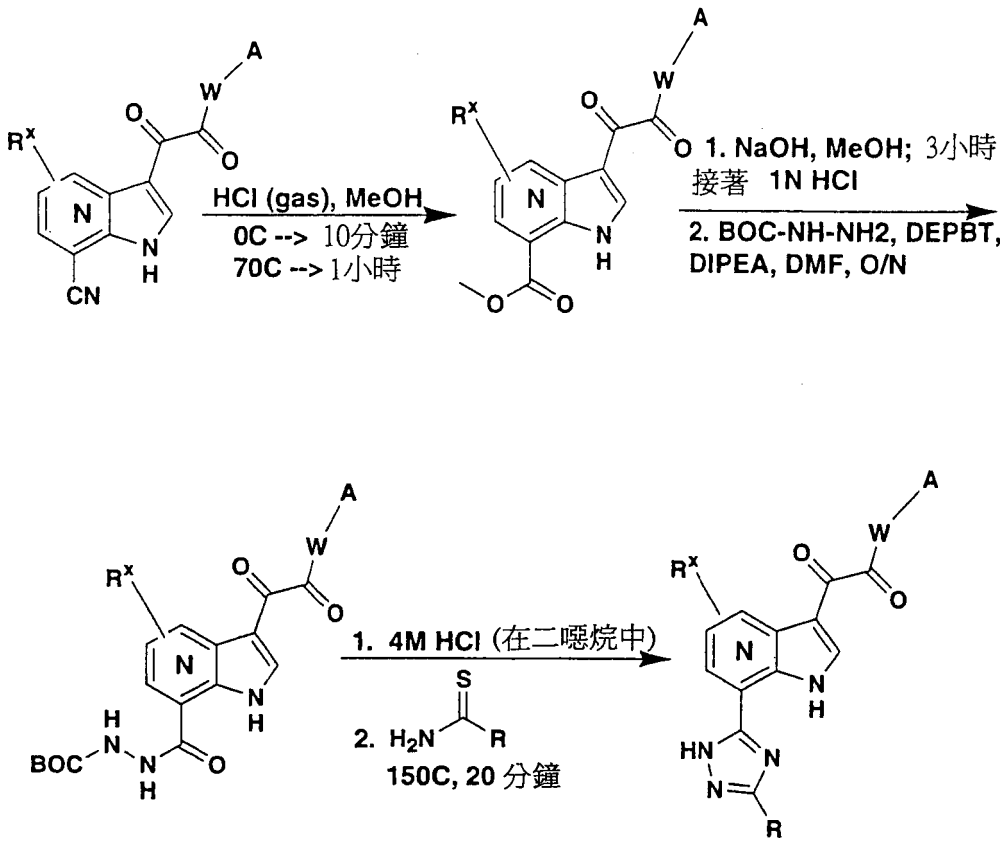
流程 ZB1 提供流程 ZB 的特殊實例。

流程 ZB1

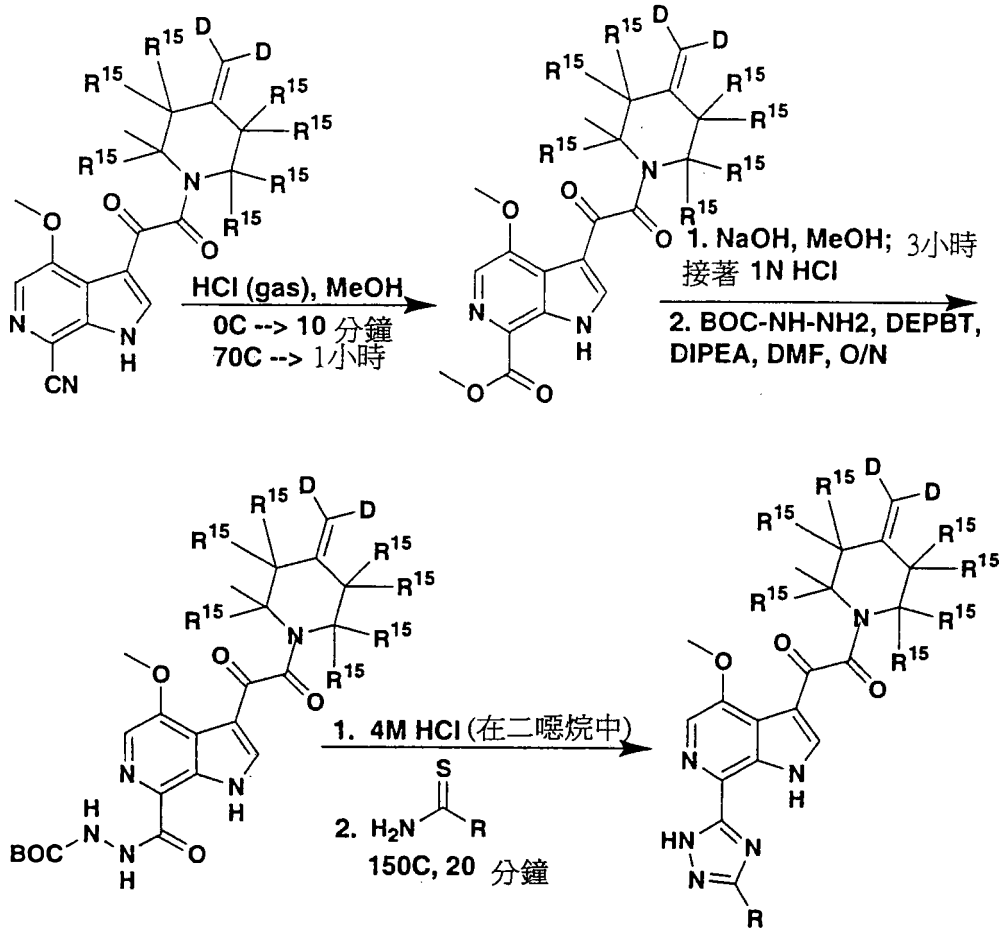


流程 ZC 展示用於合成式 I 化合物以 C 連結之三唑的通用流程。

流程 ZC

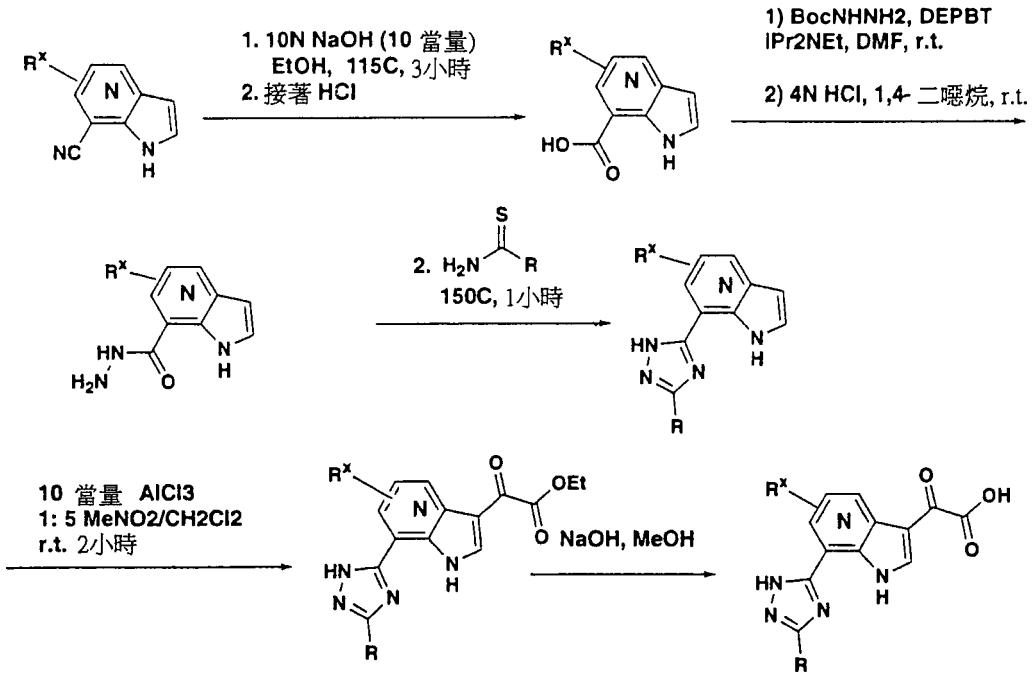


流程 ZD 描述更窄的流程 ZC 範圍，代表以其提供一種非限制用的實例。在流程 ZD 及 ZC 的兩個流程，以 R 描述如本發明的申請專利範圍所述之取代基，其係一般熟練的化學家可在反應順序中使用的取代基。簡單的烷基及類似物可以例如有很好的作用。



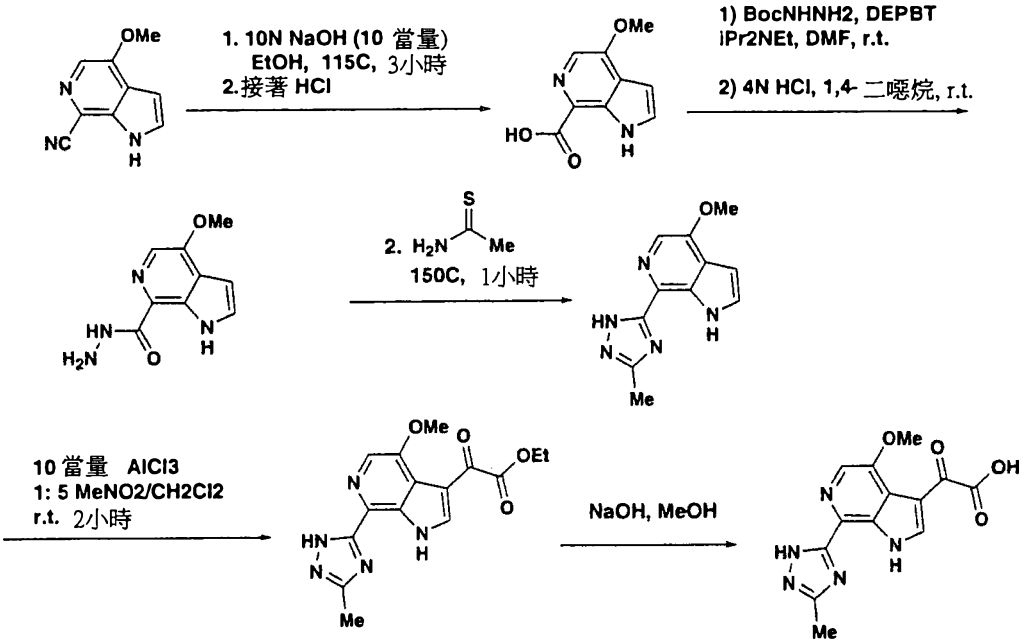
流程 ZE 描述用於製備經 C-三唑取代之吲哚及氮雜吲哚的方法，可將彼等使用標準的方法與 HWA 偶合。

流程 ZE



R 描述如本發明的申請專利範圍所述之取代作用。

流程 ZF 提供流程 ZE 的更特殊實例，做爲例證。



以不具 R6 之式 I 化合物製備其中 R6 係 O 之式 I 化合物，其係藉由與從 1 至 30 當量過氧醋酸(如間-氯基過氧苯甲酸、三氟乙醯基過氧苯甲酸、氟基醋酸過氧苯甲酸

或間-硝基過氧苯甲酸)在惰性溶劑中(如醋酸乙酯、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、THF或二噁烷)攪拌。溫度經常係室溫，但是對敏感的基質可以使用較低的溫度，並在一些案例中，可能有必要以稍微上升的溫度(高達 50°)改進反應速度。也發現可以使用以醋酸與過氧化氫當場產生的過氧醋酸。可以其中 R 係 H 之化合物或中間物經由有機化學家熟知的標準方法製備其中 R^7 不是 H 之化合物，即以烷基鹵之烷基化作用、以醯基氯或酐之醯化作用、與氯基甲酸烷基酯或與異氰酸酯或 $ClC(O)NR^{11}R^{12}$ 的反應。在一些案例中，最好可以不使用任何鹼的加入及只使用溶劑，如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、THF、二噁烷、吡啶或 DMF。在其它案例中，可以在溶劑中(如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、THF 或二噁烷)的烷基胺鹼(如三乙胺或二異丙基乙胺)提供最好的反應。在一些案例中，以 DMAP 加入以上的反應中可以得到利益。在其它的案例中，在加入用於產生 R^7 之預期的試劑之前，可能必需先以氫化鈉、氫化鉀或雙三甲基甲矽烷基乙醯胺鋰使吲哚 NH 去質子化。

實驗

化學性

在使用 SPD-10AV UV-Vis 偵測器的 Shimadzu LC-10AS 液相色層分離儀上記錄所有的液相色層分離法(LC)數據，具有使用以電噴霧模式用於 LC 之 Micromass

Platform 測定的質譜法(MS)數據。

LC/MS 法(即化合物的確認)

管柱 A： YMC ODS-A S7 3.0x50 毫米管柱

管柱 B： PHX-LUNAC18 4.6x30 毫米管柱

管柱 C： XTERRA ms C18 4.6x30 毫米管柱

管柱 D： YMC ODS-A C18 4.6x30 毫米管柱

管柱 E： YMC ODS-A C18 4.6x33 毫米管柱

管柱 F： YMC C18 S5 4.6x50 毫米管柱

管柱 G： XTERRA C18 S7 3.0x50 毫米管柱

管柱 H： YMC C18 S5 4.6x33 毫米管柱

管柱 I： YMC ODS-A C18 S7 3.0x50 毫米管柱

管柱 J： XTERRA C-18 S5 4.6x50 毫米管柱

管柱 K： YMC ODS-A C18 4.6x33 毫米管柱

管柱 L： Xterra MS C18 5uM 4.6x30 毫米管柱

管柱 M： XTERRA MS C-18 7u 4.6x50 毫米管柱

梯度： 100%溶劑 A/0%溶劑 B 至 0%溶劑 A/100%溶劑 B

梯度時間：2 分鐘

固定時間：1 分鐘

流速： 5 毫升/分鐘

偵測器波長：220 毫微米

溶劑 A： 10%MeOH/90%H_2O/0.1%三氟醋酸

溶劑 B： 10%H_2O/90%MeOH/0.1%三氟醋酸

以甲醇(1.2 毫升)稀釋以製備性 HPLC 純化之化合物，並在 Shimadzu LC-10A 自動化製備性 HPLC 系統上使用以下的方法純化。

製備性 HPLC 法(即化合物的純化)

純化方法：初梯度(40%B，60%A)經 20 分鐘至最終梯度(100%，0%A)，維持 3 分鐘(100%B，0%A)。

溶劑 A： 10%MeOH/90%H_2O/0.1%三氟醋酸

溶劑 B： 10%H_2O/90%MeOH/0.1%三氟醋酸

管柱： YMC C18 S5 20x100 毫米管柱

偵測器波長：220 毫微米

引用類似的氧基乙醯基哌啡醯胺申請書的通用及實例步驟

以參考文獻 93-95 及 106 所述之步驟適合於合成在本申請書的式 I 化合物及合成用於彼等合成作用的中間物之實例步驟。以下指導係做爲例證，但不是做爲限制。

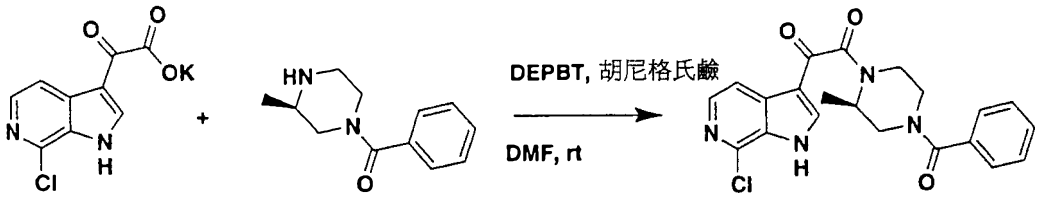
可以使用製備在本申請書所述之官能化吲哚或氮雜吲哚的通用 Bartoli(乙烯基溴化鎂)方法以適當的硝基芳族或雜芳族製備本申請書的新吲哚或氮雜吲哚。例如，在 PCT/US02/00455 中，可將以 2-氯基-3-硝基吡啶製備中間物 2a(7-氯基-6-氮雜吲哚)的通用步驟視爲例證可用於製備本申請書的氮雜吲哚之條件的通用步驟。這應該是顯而易見的，因爲這兩種發明需要相同的中間物類別。同樣以來自相同的申請書(用於製備中間物 3a，(7-氯基-6-氮雜

吲哚-3-基)氧基醋酸甲酯)的通用步驟提供用於進行本申請書的流程 1-5 之步驟 B 的實驗細節。同樣以來自相同的申請書(用於製備中間物 4a，(7-氯基-6-氮雜吲哚-3-基)氧基醋酸鉀)的通用步驟提供使氧基醋酸酯水解的通用步驟的實例。以參考文獻 93 及 95 提供在吲哚系列中進行相同步驟的通用步驟。以 PCT/US01/20300(其中說明以 2-氟基-5-溴硝基苯製備 4-氟基-7-溴基氮雜吲哚的作用)的中間物 1 製備作用提供製備官能化吲哚的 Bartoli 反應實例。以後續的中間物 2 及 3 的製備步驟說明加入氧基醋酸烷基酯及接著使酯水解的步驟，提供羧酸鹽及接著在酸化之後提供羧酸。顯然可以使用在併入先前用於製備氮雜吲哚及吲哚中間物的申請書所述之化學性，因爲預期的化合物係相同的。

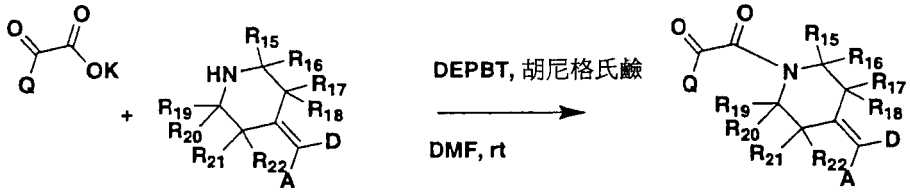
在參考文獻 93-95 及 106 說明用於進行使吲哚或氮雜吲哚氧基醋酸與哌啡醯胺偶合之步驟。也可以使用這些步驟作爲以採取實驗步驟製備本發明的哌啶鏈烯及以哌啡鏈烯取代哌啡醯胺之步驟。這是有可能的，因爲這兩種基具有活性比較相似的自由胺，以及因爲哌啡苯醯胺及烯基哌啶兩者的其它部位對許多條件比較不具反應性，故可將彼等以類似的方式設置。例如，PCT/US01/20300 之中間物 4 的製備作用及 PCT/US02/00455 之中間物 5a 的製備作用說明分別以哌啡苯醯胺或甲基哌啡苯醯胺與吲哚或氮雜吲哚氧基醋酸或羧酸鹽偶合。(可以交換使用酸或鹽。)可以直接使用這些相同的步驟用於製備本發明的化合物，其係以

預期的哌啶鏈烯取代在先前申請書所使用之哌咁醯胺。

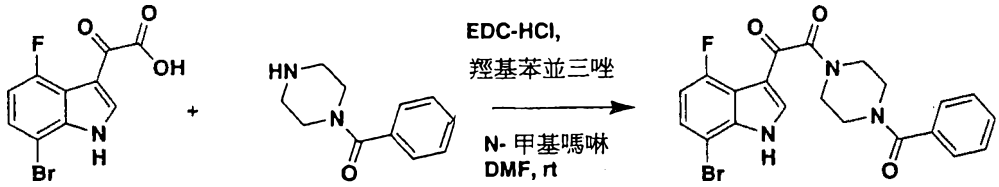
自 PCT/US02/00455 製備中間物 5a



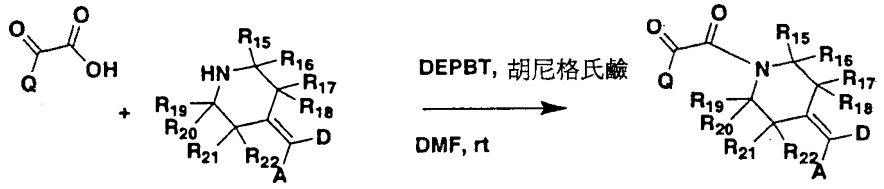
可以使用其作爲以下的步驟



自 PCT/US01/20300 製備中間物 4



可以使用其作爲以下的步驟

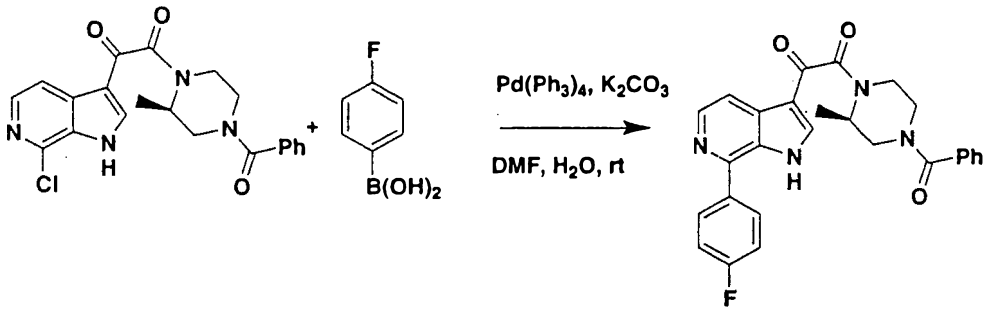


一旦經由相似的醯胺附接時，則哌咁苯醯胺及哌啶基鏈烯部份同時具有相對的惰性，並因此使吲哚或氮雜吲哚在哌咁苯醯胺的存在下所使用的反應條件有用於在哌啶鏈烯的存在下進行相同的轉變作用。因此在參考文獻 93-95 及 106 所述之方法及轉變作用(包括實驗步驟，其說明使在哌咁醯胺中的吲哚或氮雜吲哚部份官能化的方法)通常

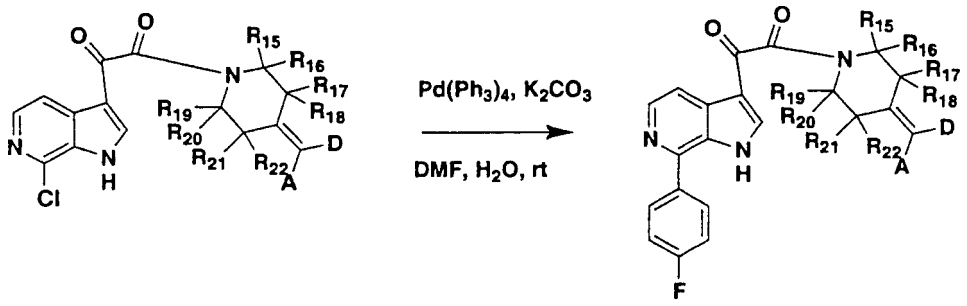
適用於本發明的哌啶鏈烯的建構作用及官能化作用。這些相同的申請書說明爲了獲得用於合成式 I 化合物之錫烷及硼酸試劑的通用方法及特殊的製備作用。

自 PCT/US02/00455 製備實例 1

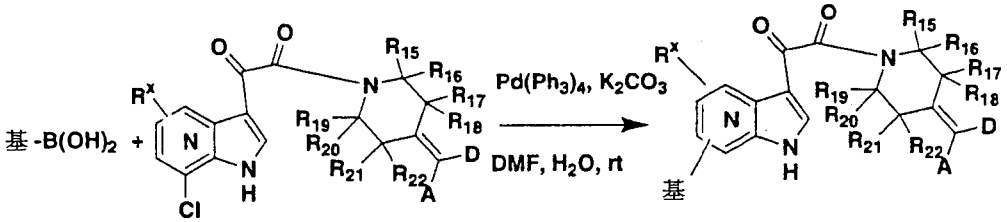
典型的硼/鈀偶合步驟



可以使用其作爲以下的步驟



或甚至作爲以下的步驟

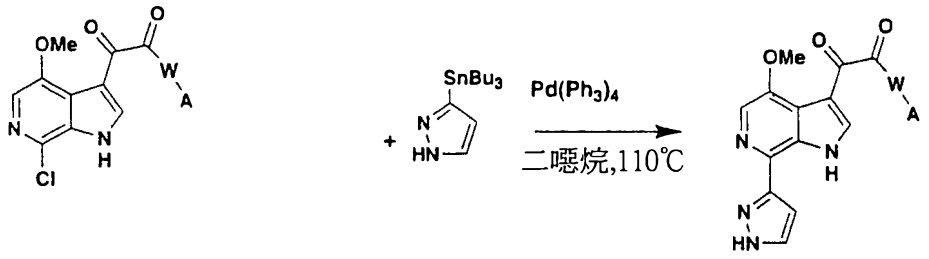


官能化吲哚或氮雜吲哚

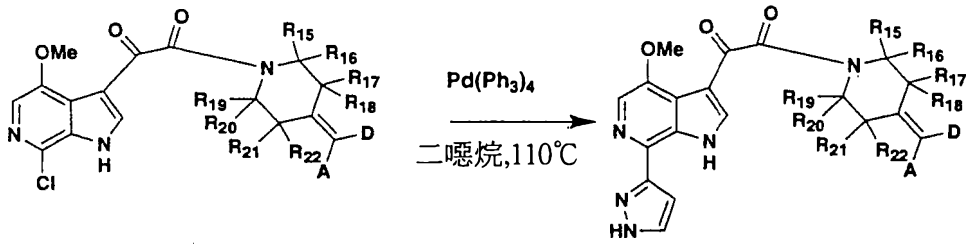
其中 R^x 係如流程7所述

自 PCT/US02/00455 製備實例 39

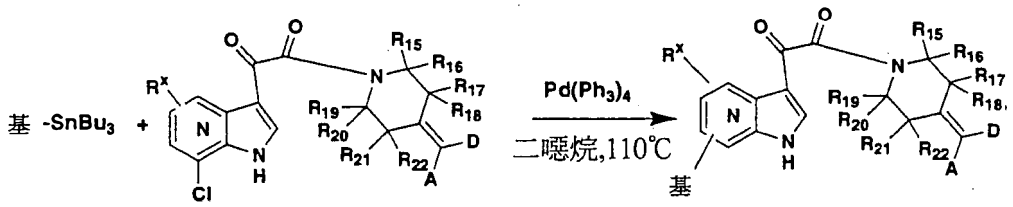
典型的錫烷/鈀偶合步驟的實例



可以使用其作爲以下的步驟



或甚至作爲以下的步驟



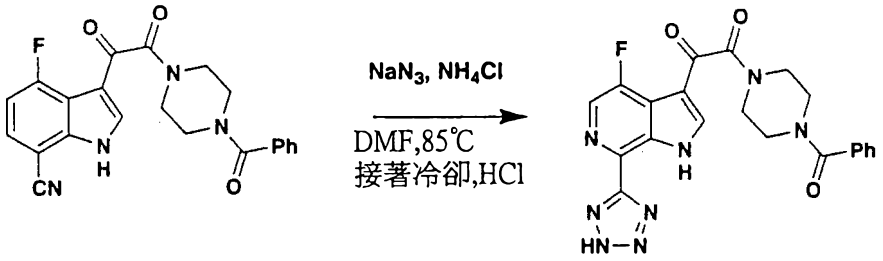
官能化吲哚或氮雜吲哚

其中 R^x 係如流程7所述

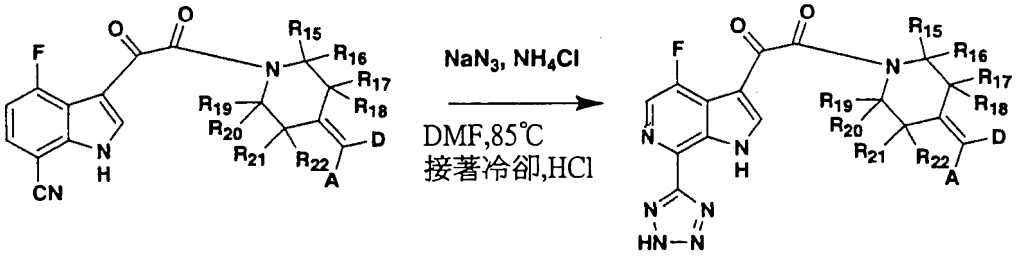
自 PCT/US01/20300 製備實例 20

展示如何可以使用氧基乙醯基哌啡苯醯胺的官能化步驟

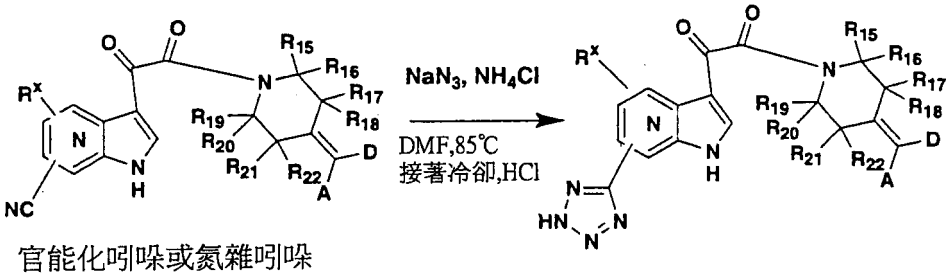
在對應之哌啶鏈烯中進行相似的轉變作用的實例



可以使用其作爲以下的步驟



或甚至作爲以下的步驟



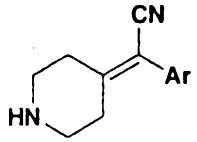
官能化吲哚或氮雜吲哚

其中 R^x 係如流程7所述

經選擇之實例的通用步驟及製備作用

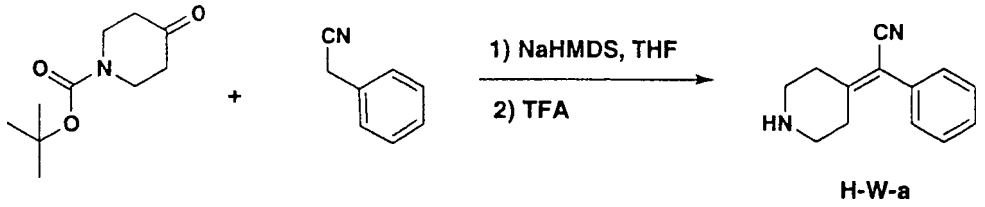
A. 用於製備經 4-取代之哌啶的通用步驟：

方法 1-A：自以下的副結構製備中間物



方法實例 1-中間物 H-W-a 的製備作用

(其中 H 係氫，W 係對應於申請專利範圍 1 及 a 係中間物的辨識物)

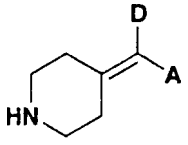


H-W-a

將 NaHMDS(3 毫升，在 THF 中的 1 克分子量)加入在室溫下在無水 THF(10 毫升)中的 1-特丁氧基羰基-4-哌啶酮(500 毫克)及苯甲氰(352 毫克)之溶液中。將反應混合物維持攪拌 12 小時，然後以 MeOH(2 毫升)中止。

在真空下除去溶劑之後，以 5 毫升 TFA 裝入殘餘物中，並將所得混合物攪拌 12 小時。接著在真空下除去 TFA，並將殘餘物分溶在飽和 $NaHCO_3$(20 毫升)與 EtOAc(10 毫升)之間。將水溶液以 EtOAc(2x10 毫升)萃取。將合併的有機層過濾及濃縮，以供給粗中間產物 H-W-a，可在進一步的反應中使用未經任何純化之該產物。

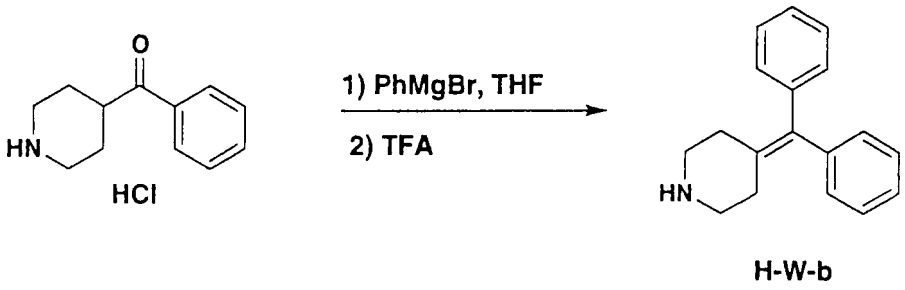
方法 1-B：自以下的副結構製備中間物



D=苯基或雜芳基

A=如式 I 化合物之定義

方法實例 2-中間物 H-W-b 的製備作用

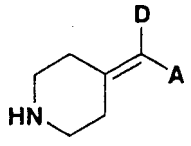


H-W-b

將 PhMgI(3 毫升，在 THF 中的 3 克分子量)加入在室溫下在無水 THF(10 毫升)中的 4-苯醯基哌啶氫氯酸鹽(200 毫克)之溶液中。將反應混合物維持攪拌 12 小時，然後以 MeOH(2 毫升)中止。

在真空下除去溶劑之後，以 5 毫升 TFA 裝入殘餘物中，並將所得混合物攪拌 12 小時。接著在真空下除去 TFA，並將殘餘物分溶在飽和 $NaHCO_3$(20 毫升)與 EtOAc(10 毫升)之間。將水溶液以 EtOAc(2x10 毫升)萃取。將合併的有機層過濾及濃縮，以供給粗產物 H-W-b，可在進一步的反應中使用未經任何純化之該產物。

方法 1-C：自以下的副結構製備中間物

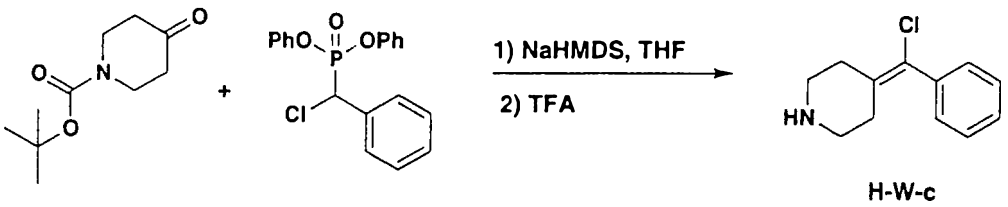


D=F、Cl、Br

A=如式 I 化合物之定義

方法實例 3-中間物 H-W-c 的製備作用

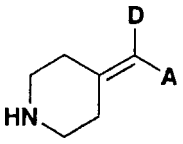
(154)



將 NaHMDS(0.84 毫升，在 THF 中的 1 克分子量)加入在室溫下在無水 THF(10 毫升)中的 1-特丁氧基羰基-4-哌啶酮(139 毫克)及(α-氯苯甲基)膦酸二苯酯(250 毫克)之溶液中。將反應混合物維持攪拌 12 小時，然後以 MeOH(2 毫升)中止。

在真空下除去溶劑之後，以 5 毫升 TFA 裝入殘餘物中，並將所得混合物攪拌 12 小時。接著在真空下除去 TFA，並將殘餘物分溶在飽和 $NaHCO_3$(20 毫升)與 EtOAc(10 毫升)之間。將水溶液以 EtOAc(2x10 毫升)萃取。將合併的有機層過濾及濃縮，以供給粗產物 H-W-c，可在進一步的反應中使用未經任何純化之該產物。

方法 1-D：自以下的副結構製備中間物

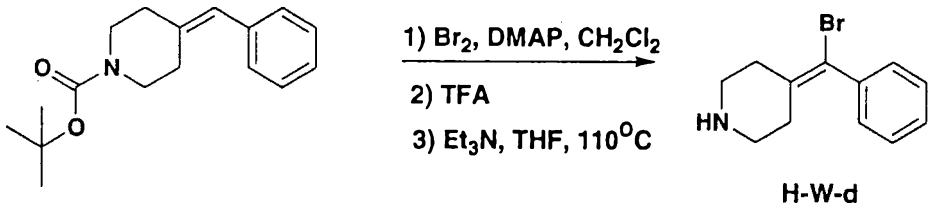


D=Cl、Br、I

A=如式 I 化合物之定義

方法實例 4-中間物 H-W-d 的製備作用

(155)



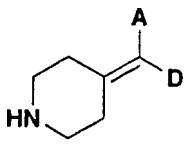
H-W-d

將溴(0.21 毫升)及 DMAP(535 毫克)加入在室溫下在無水 CH_2Cl_2(50 毫升)中的 1-特丁氧基羰基-4-哌啶酮(1 公克)之溶液中。將反應混合物維持攪拌 12 小時，然後加入 MeOH(2 毫升)。

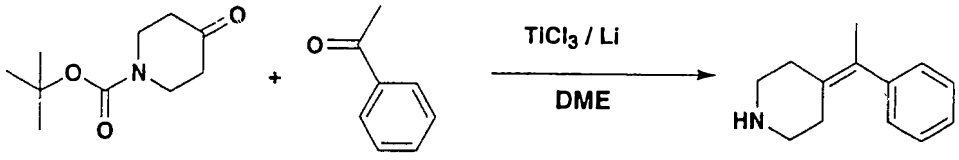
在真空下除去溶劑之後，以 20 毫升 TFA 裝入殘餘物中，並將所得混合物攪拌 12 小時。接著在真空下除去 TFA，並將殘餘物分溶在飽和 $NaHCO_3$(50 毫升)與 EtOAc(20 毫升)之間。將水溶液以 EtOAc(2x20 毫升)萃取。將合併的有機層過濾及濃縮，以供給殘餘物。

接著將殘餘物在密封的試管中溶解在 THF(20 毫升)與三乙胺(5 毫升)之混合溶液中。將混合物加熱至高達 110℃經 12 小時。在冷卻之後除去溶劑，以供給粗產物 H-W-d，可在進一步的反應中使用未經任何純化之該產物。

方法 1-E：自以下的副結構經由 McMurry 反應製備中間物



方法實例 5-中間物 H-W-003 的製備作用

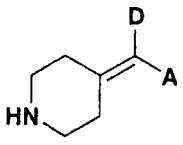


將三氯化鈦(5 公克)及 DME(60 毫升)加入以氮氣填充的燒瓶(250 毫升)中。將鋰(0.72 公克)在甲醇中浸蝕成明亮色，在石油醚中快速清洗及切成小塊直接進入攪拌的懸浮液中。將混合物回流 3 小時。

接著將黑色泥漿液冷卻至室溫，並將溶解在 DME(20 毫升)中的 N-Boc-哌啶-4-酮(755 毫克)及乙醯苯(455 毫克)加入其中。將所得混合物回流 16 小時。

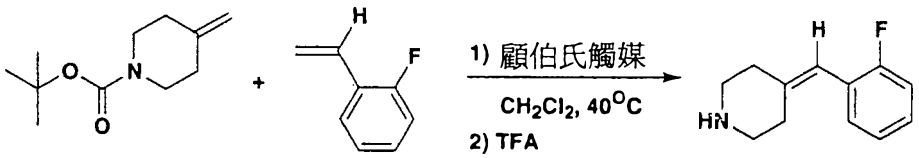
將飽和 Na_2CO_3 溶液(30 毫升)及水(20 毫升)加入反應混合物中，然後將其冷卻至室溫。將不溶解物濾除。將有機層與水層分開。接著將水層以二氯甲烷(3x50 毫升)萃取，並將合併的有機層以食鹽水清洗，經 $MgSO_4$ 乾燥。以除去溶劑得到殘餘物，將其以矽膠管柱色層分離法純化，以供給預期的產物 H-W-003(410 毫克)。

方法 1-F：自以下的副結構經由複分解作用製備中間物



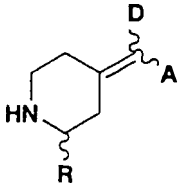
方法實例 6-中間物 H-W-k 的製備作用

(157)

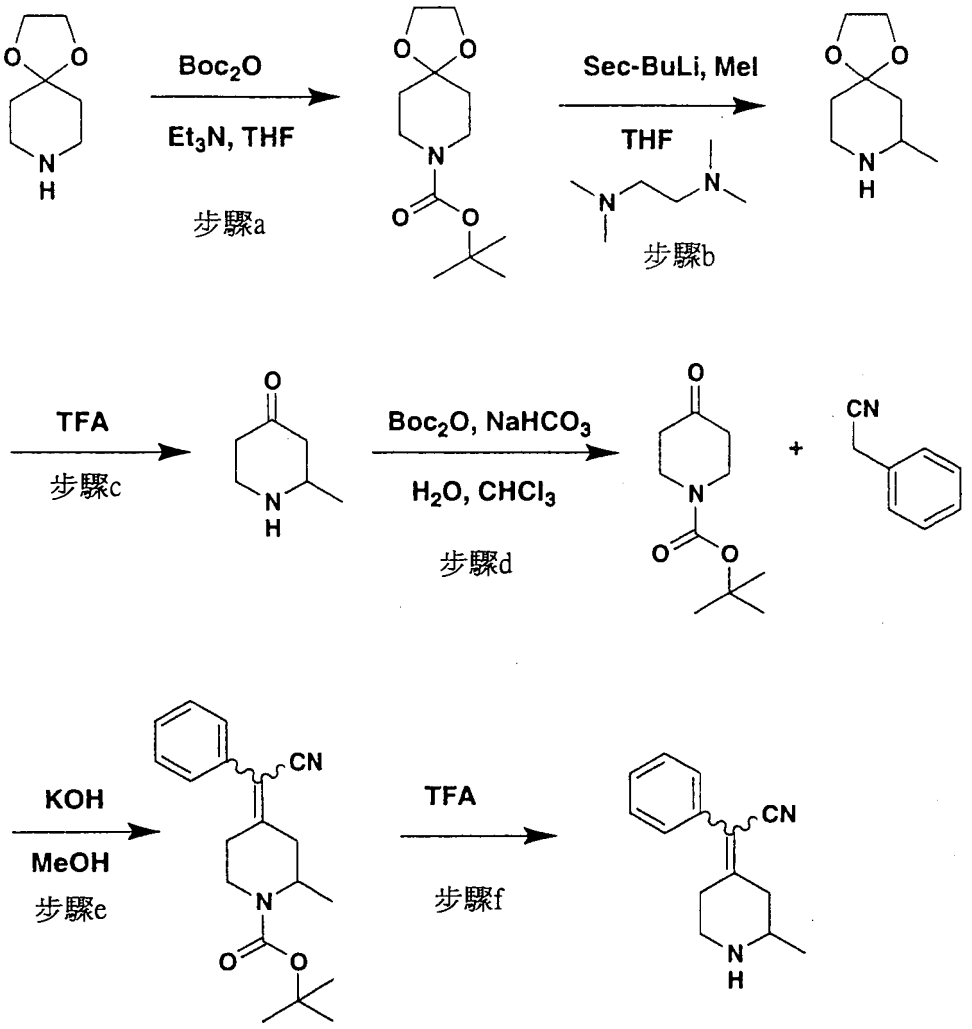


將顧伯氏(Grubb's)觸媒加入在二氯甲烷(10 毫升)中的 N-Boc-4-亞甲基哌啶(100 毫克)及 1-氟基-2-乙烯基苯(123 毫克)之溶液中。在將反應在 40℃下加熱 10 小時之後，將 TFA(2 毫升)加入在室溫下的溶液中，並將所得混合物再維持攪拌 10 小時。在減壓下除去溶劑，得到殘餘物，可將其使用 Shimadzu 自動化製備性 HPLC 系統純化。

方法 1-G：自以下的副結構製備中間物



方法實例 7-中間物 H-W-x 的製備作用



步驟 a

將在 THF(200 毫升)中的二碳酸二特丁酯(80 公克)之溶液經 1 小時逐滴加入在 THF(500 毫升)中的 1,4-二氧雜-8-氮雜螺旋[4,5]癸烷(50 公克)及三乙胺(66.8 毫升)之溶液中。接著將反應在室溫下攪拌 3 小時之後，在真空下除去溶劑。將殘餘物溶解在 EtOAc(600 毫升)中，並將所得有機溶液連續以水(300 毫升)、5%$NaHCO_3$(100 毫升)及食鹽水(300 毫升)清洗。接著將有機層經 $MgSO_4$ 乾燥及濃縮，提供粗產物(93 公克)，以未純化之該產物進行步驟 b。

步驟 b

將第二丁基鋰(在環己烷中的 1.3 克分子量，168 毫升)經 2 小時逐滴加入在-78℃下在 THF(1000 毫升)中以步驟 a 所獲得的粗產物及 N,N,N',N'-四甲基乙撐二胺(55.3 毫升)之溶液中，並在該溫度下經 4 小時之後加入 MeI(43 毫升)。在將反應經 12 小時溫熱至室溫之後，將其以水(300 毫升)中止。將水層以醚(3x500 毫升)萃取，並將合併的有機層經 $MgSO_4$ 乾燥及濃縮，提供殘餘物，將其以矽膠管柱色層分離法純化，提供預期的化合物(42 公克)。

步驟 c

將 TFA(132 毫升)加入在 0℃下以步驟 b 所獲得的產物(27 公克)中，接著加入水(3 毫升)。接著將反應混合物加熱至回流經 2.5 小時。在真空下除去溶劑之後，將殘餘物溶解在 EtOAc(30 毫升)及醚(60 毫升)中。將懸浮液留置在冷凍器中經 2 小時。並以最終的過濾作用得到 2-甲基-4-哌啶酮(16.5 公克)。

步驟 d

將在水(50 毫升)及 $CHCl_3$(125 毫升)中的 2-甲基-4-哌啶酮(16.3 公克)、$NaHCO_3$(9.5 公克)與二碳酸二特丁酯(17.4 公克)之混合物在室溫下攪拌 6 小時。接著加入 40 毫升水，並將相分開。將水層以 $CHCl_3$(4x30 毫升)萃取，並將合併的有機層經 $MgSO_4$ 乾燥及濃縮，提供殘餘物，

將其以矽膠管柱色層分離法純化，提供 N-Boc-2-甲基-4-哌啶酮(13.3 公克)。

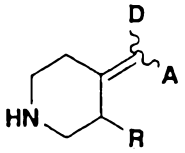
步驟 e

將苯甲氰(2.75 公克)及 N-Boc-2-甲基-4-哌啶酮(5 公克)加入在 MeOH(23 毫升)中的 KOH(3.52 公克)之溶液中，並將混合物在 65℃ 下攪拌 4.5 小時。接著在真空下除去溶劑，提供殘餘物，將其溶解在 EtOAc(200 毫升)中。將有機溶液以水清洗及濃縮，得到另一個殘餘物，將其以矽膠管柱色層分離法純化，以供給預期的產物(5.5 公克)。

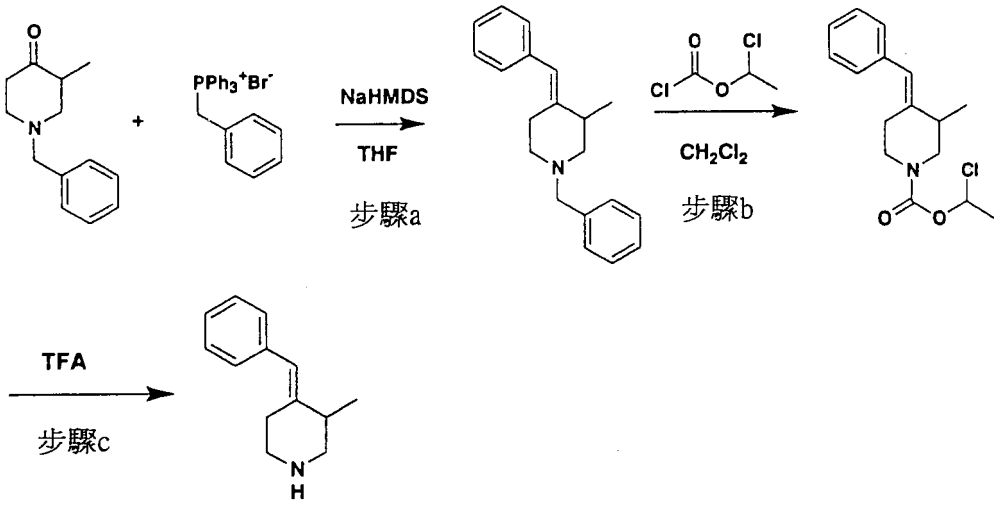
步驟 f

將 TFA(17.6 毫升)加入在二氯甲烷(40 毫升)中以步驟 e 所獲得的產物(5.5 公克)之攪拌溶液中，並將所得混合物留置在室溫下攪拌 2 小時，然後在真空下除去溶劑。將殘餘物分溶在 EtOAc(50 毫升)與水(50 毫升)之間。在將 pH 調整至 10 之後，將水層以 EtOAc(3x30 毫升)萃取。將有機層合併，以水及食鹽水清洗，經 $MgSO_4$ 乾燥及濃縮，提供預期的產物(2.7 公克)，以經純化之該產物進行下一個步驟。

方法 1-H：自以下的副結構製備中間物



方法實例 8-中間物 H-W-y 的製備作用



步驟 a

將 NaHMDS(在 THF 的 1 克分子量，6.4 毫升)加入在室溫下在 THF 中 1-苯甲基-3-甲基-4-哌啶酮(1 公克)及苯甲基三苯基溴化鏻(2.56 公克)之溶液中，並將反應加熱至回流經 12 小時。在將混合物冷卻至室溫之後，加入水(50 毫升)及 EtOAc(50 毫升)。接著將有機層與水層分開，並將水溶液以 EtOAc(3x50 毫升)萃取。將有機層合併，經 $MgSO_4$ 乾燥及濃縮，提供殘餘物，以經純化之該產物進行下一個步驟。

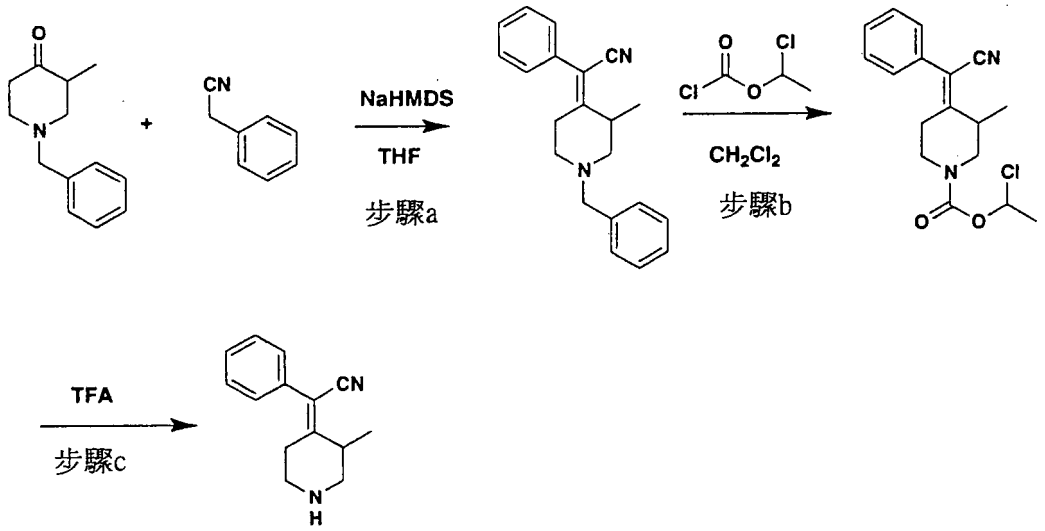
步驟 b

將先前步驟所獲得的殘餘物(200 毫克)溶解在二氯甲烷(20 毫升)中的氯基甲酸 1-氯乙酯(1 毫升)之溶液中，並將反應回流 12 小時。在真空下除去溶劑，提供殘餘物。

步驟 c

將步驟 b 所獲得的殘餘物在室溫下溶解在 TFA(2 毫升)中，並將所得混合物維持攪拌 12 小時。在真空下濃縮之後供給殘餘物，可在進一步的反應中使用未經純化之該產物。

方法實例 9-中間物 H-W-z 的製備作用



步驟 a

將 NaHMDS(在 THF 的 1 克分子量，6.4 毫升)加入 1-苯甲基-3-甲基-4-哌啶酮(1 公克)及苯甲氰(0.68 毫升)之溶液中，並將反應在室溫下攪拌 12 小時。在將混合物冷卻至室溫之後，加入水(50 毫升)及 EtOAc(50 毫升)。接著將有機層與水層分開，並將水溶液以 EtOAc(3x50 毫升)萃取。將有機層合併，經 $MgSO_4$ 乾燥及濃縮，提供殘餘物，以經純化之該產物進行下一個步驟。

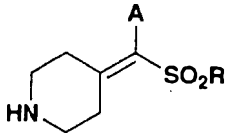
步驟 b

將先前的步驟所獲得的殘餘物(200 毫克)溶解在二氯甲烷(20 毫升)中的氯基甲酸 1-氯乙酯(1 毫升)之溶液中，並將反應回流 12 小時。在真空下除去溶劑，提供殘餘物。

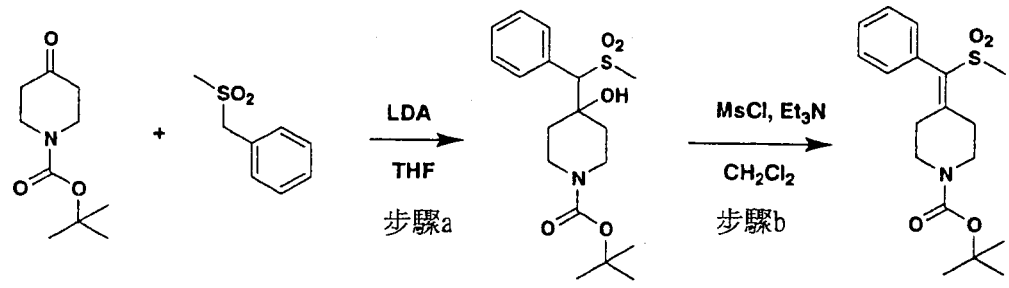
步驟 c

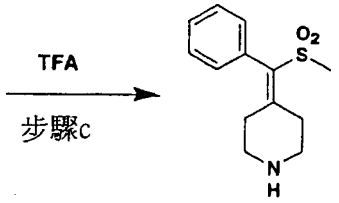
將步驟 b 所獲得的殘餘物在室溫下溶解在 TFA(2 毫升)中，並將所得混合物維持攪拌 12 小時。在真空下濃縮之後供給殘餘物，可在進一步的反應中使用未經純化之該產物。

方法 1-I：自以下的副結構製備中間物



方法實例 10-中間物 H-W-004 的製備作用





步驟 a

將在 THF(20 毫升)中的 LDA(在 THF 的 2 克分子量，13.8 毫升)之溶液逐滴加入在-30℃下在 THF(25 毫升)中的苯甲基甲碸(4.27 公克)之溶液中。將反應混合物在-30℃下攪拌 1 小時，然後逐滴加入在 THF(20 毫升)中的 N-Boc-4-哌啶酮(5 公克)。在 1.5 小時之後，將反應以 1 當量 HCl(28 毫升)中止。將反應以醚(3x100 毫升)萃取。將合併的有機層以食鹽水清洗，經 $MgSO_4$ 乾燥及濃縮，提供殘餘物，在步驟 b 中使用未經純化之該產物。

步驟 b

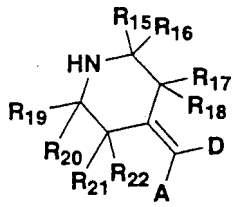
將 MsCl(8 毫升)經 15 分鐘加入在二氯甲烷(150 毫升)中以步驟 a 所獲得的殘餘物及三乙胺(20 毫升)之以冰冷卻之溶液中。接著將反應加熱至回流經 3 小時。將真空下除去溶劑之後，加入 $NaHCO_3$ 飽和溶液(150 毫升)，並將水層以 EtOAc(3x100 毫升)萃取。將合併的有機層以食鹽水清洗，經 $MgSO_4$ 乾燥及濃縮，提供殘餘物，將其以矽膠管柱色層分離法純化，以供給預期的產物(3.1 公克)。

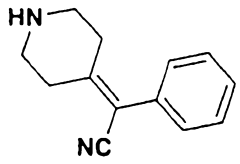
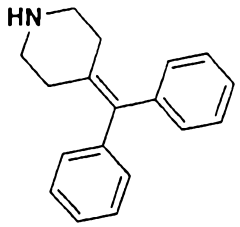
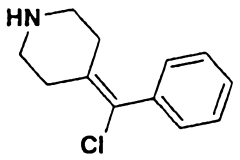
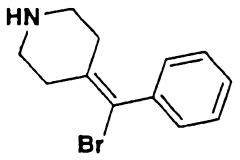
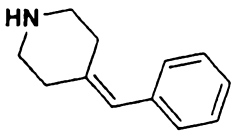
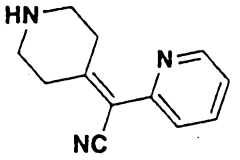
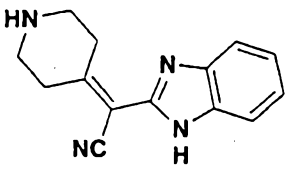
步驟 c

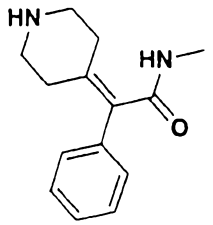
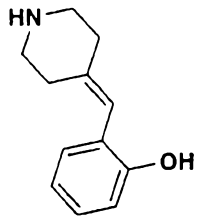
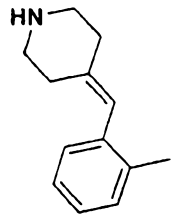
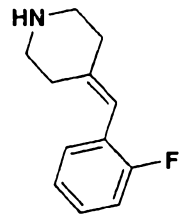
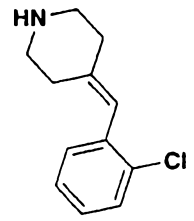
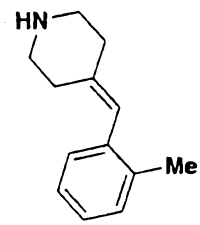
將步驟 b 所獲得的產物(2 公克)溶解在 TFA(10 毫升)中，並將混合物加熱至回流經 1 小時。在真空下除去溶劑之後，加入 $NaHCO_3$ 飽和溶液，將 pH 調整至 8。將水層以醚(3x50 毫升)萃取。在將水溶液之 pH 調整至 10 之後，將水層再以二氯甲烷(3x50 毫升)萃取。將合併的有機層

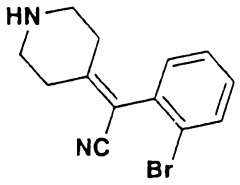
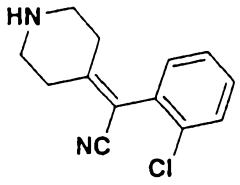
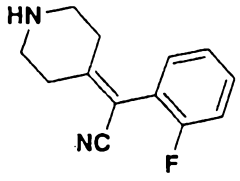
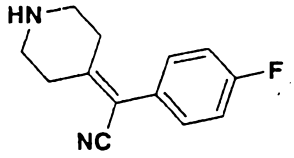
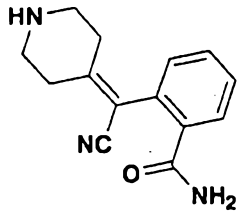
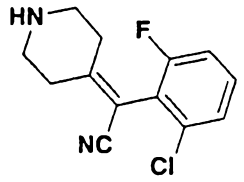
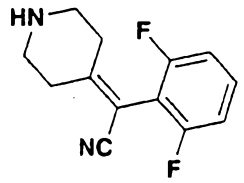
以食鹽水清洗，經 $MgSO_4$ 乾燥及濃縮，提供殘餘物(1.4公克)，在進一步的反應中使用未經純化之該產物。

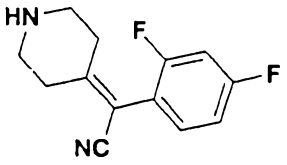
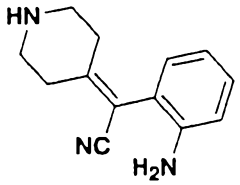
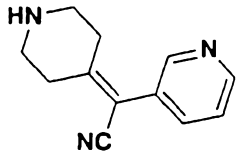
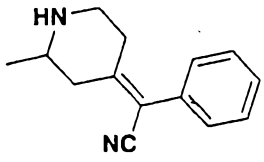
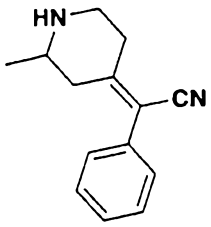
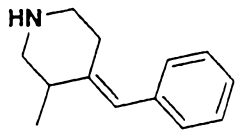
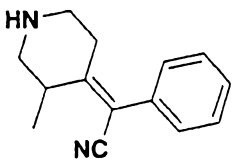
具有以下副結構之中間物的特徵：

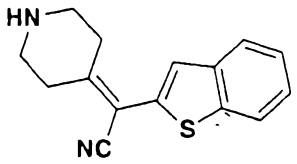
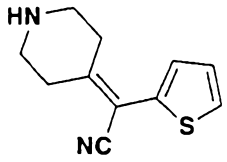
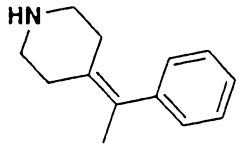
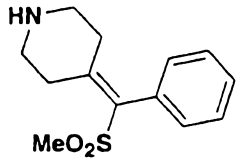


化合物編號	結構	所使用的方法	MS (M+H)$^+$ 計算值	MS (M+H)$^+$ 實驗值及逗留時間
H-W-a		I-A	199.12	199.15 Rf = 0.88 分鐘(管柱C)
H-W-b		I-B	250.16	250.27 Rf = 1.35 分鐘(管柱C)
H-W-c		I-C	208.09	208.19 Rf = 1.34 分鐘(管柱C)
H-W-d		I-D	252.04	252.15 Rf = 1.31 分鐘(管柱C)
H-W-e		*		
H-W-f		I-A	200.12	200.11 Rf = 0.41 分鐘(管柱L)
H-W-g		I-A	239.13	239.11 Rf = 0.60 分鐘(管柱L)

H-W-h		I-A (LDA used as base)	231.15	231.15 Rf = 0.71 分鐘(管柱L)
H-W-i		I-C	190.12	190.13 Rf = 0.80 分鐘(管柱L)
H-W-j		I-C or I-F	188.14	188.18 Rf = 1.18 分鐘(管柱L)
H-W-k		I-F	192.12	192.17 Rf = 1.03 分鐘(管柱L)
H-W-l		I-F	208.09	208.13 Rf = 1.18 分鐘(管柱L)
H-W-m		I-C or I-F	188.14	188.16 Rf = 1.17 分鐘(管柱L)

H-W-n		I-A	277.03	277.06 Rf = 1.01分鐘(管柱L)
H-W-o		I-A	233.08	233.10 Rf = 0.97 分鐘(管柱L)
H-W-p		I-A	217.11	217.14 Rf = 0.76 分鐘(管柱L)
H-W-q		I-A	217.11	217.14 Rf = 0.89 分鐘(管柱L)
H-W-r		I-A	242.13	242.16 Rf = 0.51 分鐘(管柱L)
H-W-s		I-A	251.08	251.07 Rf = 0.93 分鐘(管柱L)
H-W-t		I-A	235.10	235.11 Rf = 0.71分鐘(管柱L)

H-W-u		I-A	235.10	235.11 Rf = 0.91 分鐘(管柱L)
H-W-v		I-A	214.13	214.16 Rf = 0.50 分鐘(管柱L)
H-W-w		I-A	200.12	200.20 Rf = 0.38 分鐘(管柱L)
H-W-x	 and 	I-G	213.14	213.24 Rf = 0.83 分鐘(管柱M)
H-W-y		I-H	188.14	188.12 Rf = 1.15 分鐘(管柱L)
H-W-z		I-H	213.14	213.14 Rf = 0.97 分鐘(管柱L)

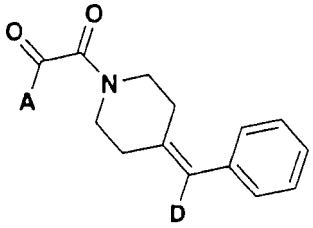
H-W-001		I-A	255.10	255.09 Rf = 1.13 分鐘(管柱L)
H-W-002		I-A	205.08	205.12 Rf = 0.74 分鐘(管柱L)
H-W-003		I-E	188.14	188.38 Rf = 1.53 分鐘(管柱L)
H-W-004		I-I	252.11	252.20 Rf = 0.53 分鐘(管柱L)

*以除去自 Arch Corporation(紐澤西州 New Brunswich)購買的市售商品 N-BOC-4-苯基亞甲基哌啶之 t-Boc 保護基製備化合物。另一選擇係已在專利文獻中說明的或自由鹼或氫氯酸鹽製備作用：

自由鹼：Fujita, Kazushi; Murata, Shinobu; Kawakami, Hajime, 1999, JP 11001481 A2

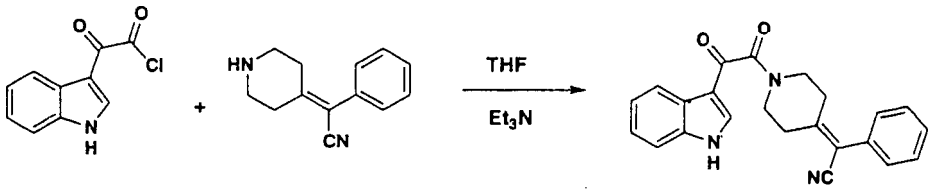
氫氯酸鹽：Kato, Kaneyoshi; Terauchi, Jun; Suzuki, Suzuki, Nobuhiro; Takekawa, Shiro; PCT Int. Appl. (2001), WO 0125228 A1。

B. 自以下的副結構製備最終產物的通用步驟：



方法 F-A：自醯基氯製備在申請專利範圍 1 中的結構

實例 1-化合物 I-a 的製備作用

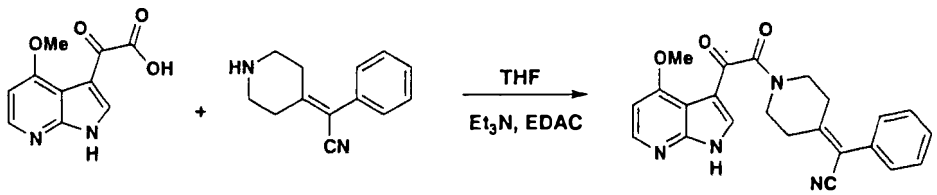


I-a

將中間物 H-W-a(160 毫克，粗)及吲哚-3-乙醛醯氯(100 毫克)溶解在 THF(10 毫升)與三乙胺(1 毫升)之混合溶液中。在將溶液攪拌 11 小時之後，在真空下除去溶劑，並將殘餘物使用 Shimadzu 自動化製備性 HPLC 系統純化，得到化合物 I-a(6.3 毫克)。

方法 F-B：自酸製備在申請專利範圍 1 中的結構

實例 2-化合物 I-b 的製備作用

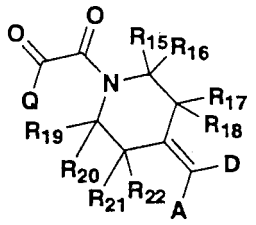


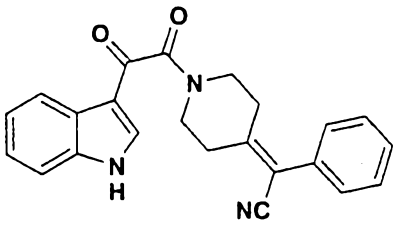
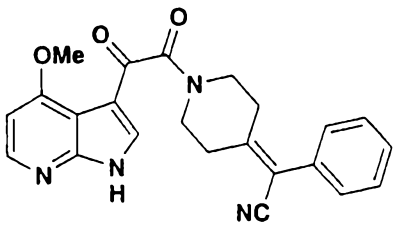
I-b

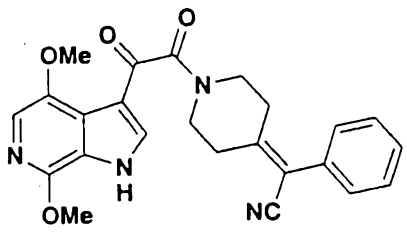
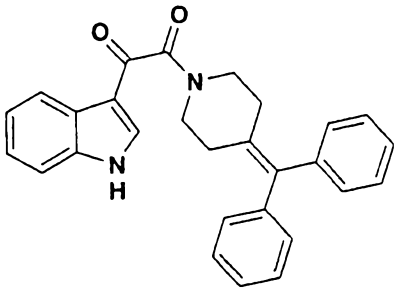
將中間物 H-W-a(235 毫克，粗)、7-氮雜吲哚-3-乙醛醯氯(200 毫克，Wang 等人之 U.S.6476034 (WO 01/62255)

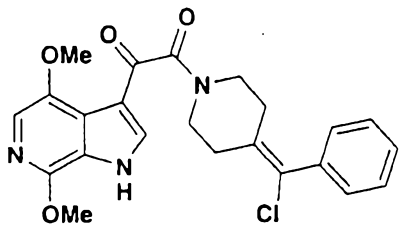
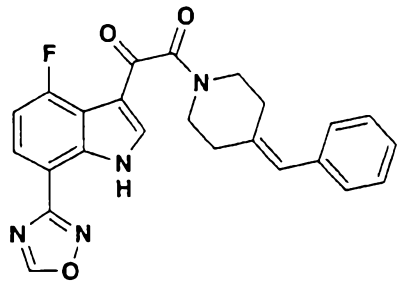
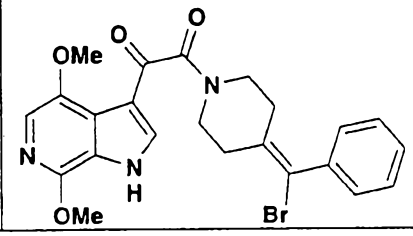
，參考文獻 94)及 EDAC(280 毫克)溶解在 THF(10 毫升)與三乙胺(1 毫升)之混合溶液中。在將溶液攪拌 11 小時之後，在真空下除去溶劑，並將殘餘物使用 Shimadzu 自動化製備性 HPLC 系統純化，得到化合物 I-b(2.9 毫克)。

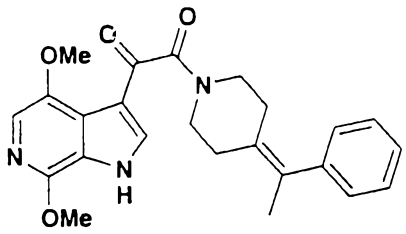
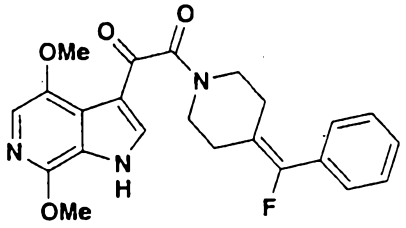
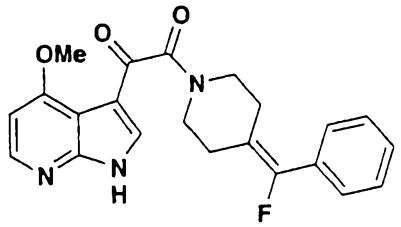
具有以下化學式的最終的式 I 化合物的特徵：

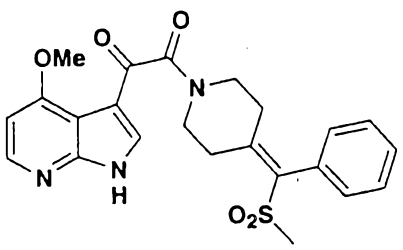
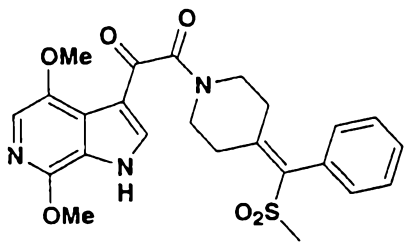
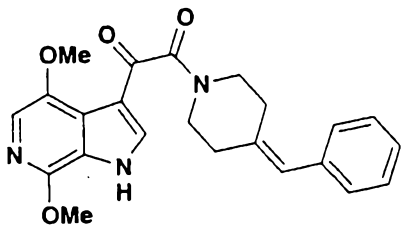
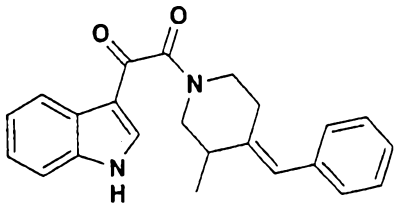


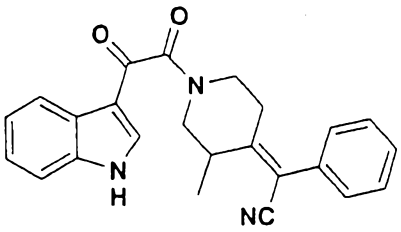
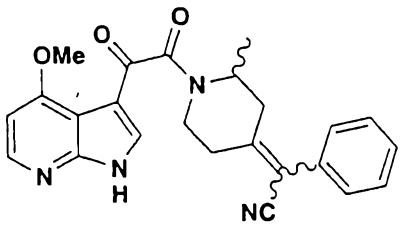
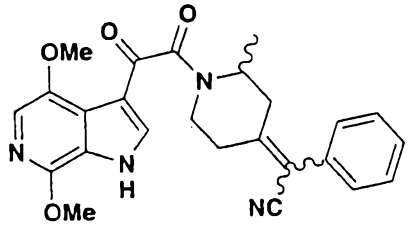
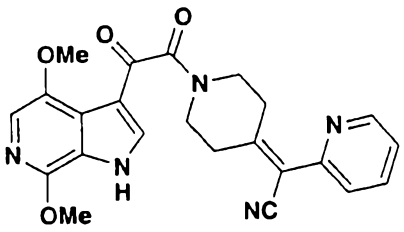
化合物編號	結構	所使用的方法	MS (M+H)⁺ 計算值	MS (M+H)⁺ 實驗值 及逗留時間 及NMR
Ia 實例1		F-A	370.16	370.33 分鐘 Rf = 1.63分鐘 (管柱C)
Ib 實例2		F-B	401.16	401.23 Rf = 1.40分鐘 (管柱K) ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ8.46 (m, 2H), 7.44 (m, 5H),

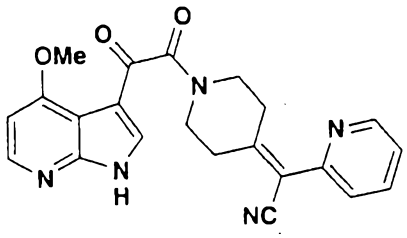
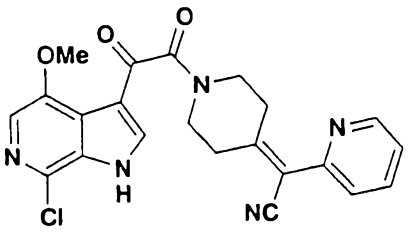
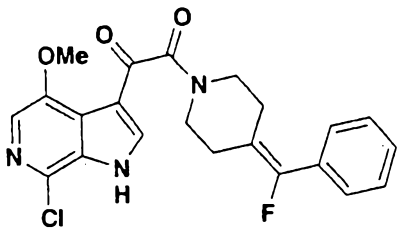
				6.90 (m, 1H), 3.95 (s, 1.5H), 3.93 (s, 1.5H), 3.81 (t, 1H, *J* = 5.5 Hz), 3.64, (t, 1H, *J* = 5.5 Hz), 3.54 (t, 1H, *J* = 5.5 Hz), 3.37 (t, 1H, *J* = 5.5 Hz), 2.87 (t, 1H, *J* = 5.5 Hz), 2.72 (t, 1H, *J* = 5.5 Hz), 2.55 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz), 2.44 (t, 1H, *J* = 5.5 Hz)
Ic 實例3		F-B	431.17	431.12 Rf = 1.57 分鐘 (管柱K)
Id 實例4		F-A	421.19	421.34 Rf = 2.17 分鐘 (管柱J) ^{1}H NMR (500 MHz,) δ8.18 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.37 – 7.08 (m, 12H), 3.68 (t, 2H, *J* = 5.5 Hz), 3.40 (t,

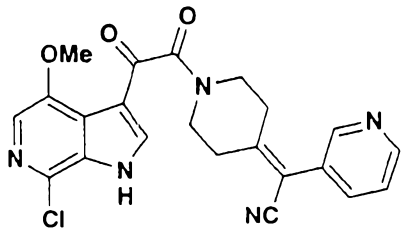
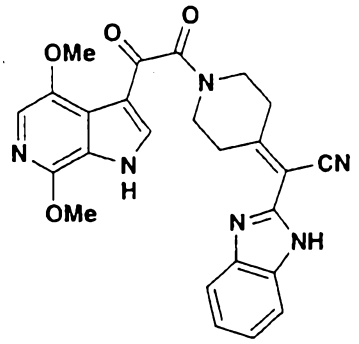
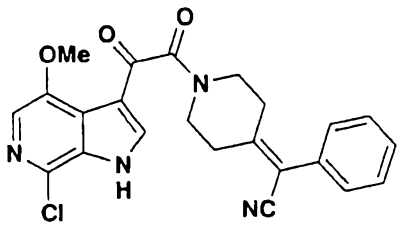
				2H, J = 5.0 Hz), 2.40 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 2.24 (t, 2H, J = 5.5 Hz)
Ie 實例5		F-B	440.14	440.10 Rf = 1.82分鐘 (管柱L)
If 實例6		F-A (使用 $^{i}Pr_2NEt$, Start% B = 20, 梯度時間 = 8 min, 流速= 40 毫升/分鐘, 管柱 Xterra MS C-18 5 uM 30 x 100 毫米)	431.44	431.09 Rf = 2.53 分鐘 (管柱G) 梯度時間 = 3 分鐘 流速 = 4 毫升/分鐘)
Ig 實例7		F-B	484.09	483.98 Rf = 1.83 分鐘 (管柱L)

Ih 實例8		F-B	420.19	420.17 Rf = 1.74 分鐘 (管柱G) ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ8.18 (ss, 1H), 7.24 (m, 6H), 4.12 (s, 3H), 3.77 - 2.14 (m, 8H), 1.98 (ss, 3H)
Ii 實例9		F-B	424.17	424.11 Rf = 1.69 分鐘 (管柱G) ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ8.42 (d, 1H, J = 10.0Hz), 7.31 (m, 6H), 4.37 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.76 - 2.38 (m, 8H)
Ij 實例10		F-B	394.16	394.12 Rf = 1.50 分鐘 (管柱G) ^{1}H NMR (500

				MHz, CD_3OD) δ8.50 (m, 1H), 8.30 (d, 1H, J = 7.5Hz), 7.39 (m, 5H), 7.30 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.80 - 2.40 (m, 8H)
Ik 實例11		F-B	454.14	454.09 Rf = 1.50 分鐘 (管柱L)
Il 實例12		F-B	484.15	454.21 Rf = 1.19 分鐘 (管柱L)
Im 實例13		F-B	406.18	406.28 Rf = 1.69 分鐘 (管柱L)
In 實例14		F-B	381.16 $(M+Na)^+$	381.47 Rf = 1.97分鐘 (管柱C)

Io 實例15		F-B	406.15 $(M+Na)^+$	406.47 Rf = 1.65 分鐘 (管柱C)
Ip 實例16		F-B	415.18	415.12 Rf = 1.38 分鐘 (管柱L)
Iq 實例17		F-B	445.19	445.54 Rf = 1.22 分鐘 (管柱L)
Is 實例18		F-B	432.17	432.10 Rf = 1.10 分鐘 (管柱G) ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.62 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 4.16 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.78 - 2.71 (m, 8H)

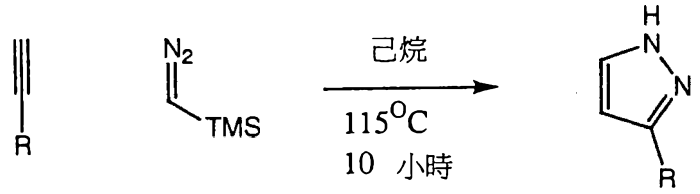
It 實例19		F-B	402.16	402.08 Rf = 0.91 分鐘 (管柱G)
Iu 實例20		F-B	436.12	436.07 Rf = 1.16 分鐘 (管柱G) ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ8.67 (d, 1/2H, J = 7.5Hz), 8.62 (d, 1/2H, J = 7.5Hz), 8.34 (s, 1/2H), 8.31 (s, 1/2H), 8.00 (m, 1H), 7.76 (d, 1H, J = 9.0Hz), 7.63 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 - 2.73 (m, 8H)
Iv 實例21		F-B	428.12	428.05 Rf = 1.72 分鐘 (管柱G)

Iw 實例22		F-B	436.12	436.13 Rf = 0.98 分鐘 (管柱L)
Ix 實例23		F-B	471.18	471.48 Rf = 1.18 分鐘 (管柱C)
Iy 實例24		F-B	435.12	435.13 Rf = 1.54 分鐘 (管柱L)

用於製備吡唑的通用步驟

可經由以下的途徑製備經 3-取代之吡唑：

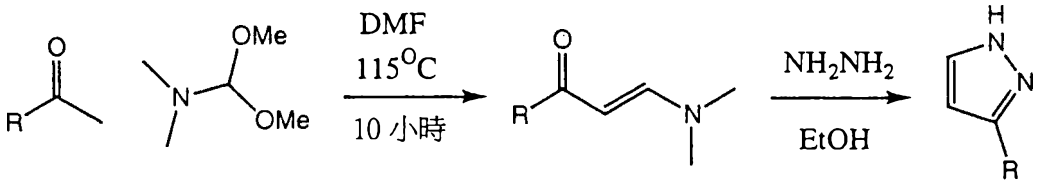
途徑 P-A



將炔(1 當量)溶解在己烷中的 2 克分子量重氮甲烷溶液(5-10 當量)中，並將所得混合物加熱至 110-115°經 12

小時。在將反應以 MeOH 中止之後，以除去溶劑提供殘餘物，在下一個步驟中使用未經任何純化之該產物。

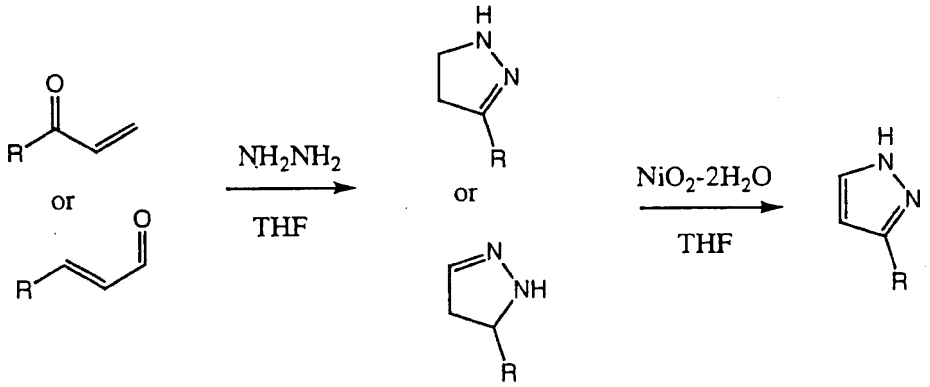
途徑 P-B



將甲酮(1 當量)加入在 DMF 中的二甲氧基-DMF 溶液(5-10 當量)中，並將所得混合物加熱至 110-115°經 12 小時。接著在真空下除去溶劑，提供殘餘物。

將以上的殘餘物與肼(5-10 當量)在乙醇中混合，並將反應在回流下維持 12 小時。在真空中除去溶劑，得到殘餘物，以未經純化之該產物進行進一步的反應。

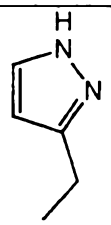
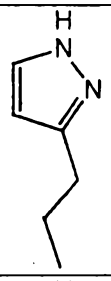
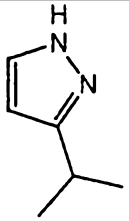
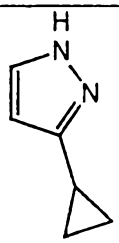
途徑 P-C

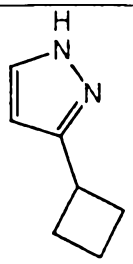
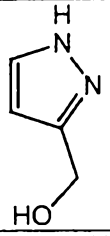
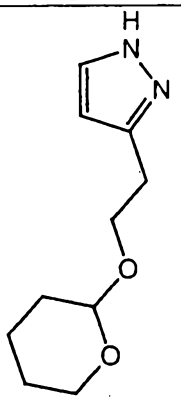
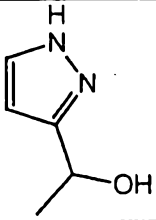
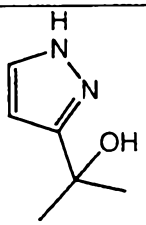


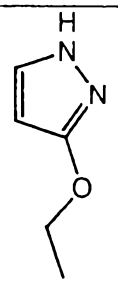
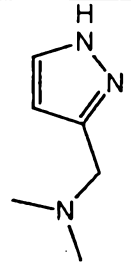
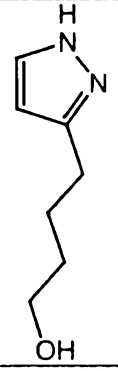
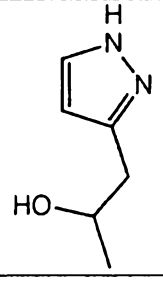
將肼(10-20 當量)加入在 THF 中的烯酮或烯醛(1 當量)之溶液中，並將所得混合物加熱至 110-115℃經 12 小時。在將混合物冷卻至室溫之後，接著將過量 NiO2-2H2O(5-10 當量)加入反應混合物中，並將反應在室溫下

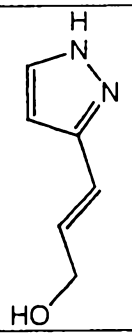
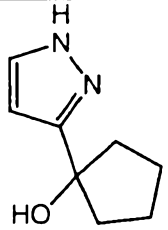
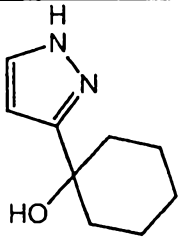
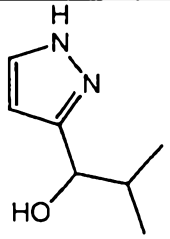
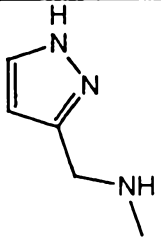
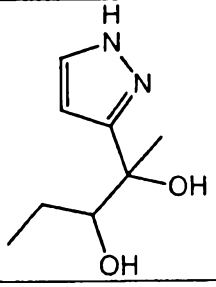
再攪拌 12 小時。接著將不溶解物濾除，並以在真空下濃縮提供殘餘物，在進一步的反應中使用未經純化之該產物。

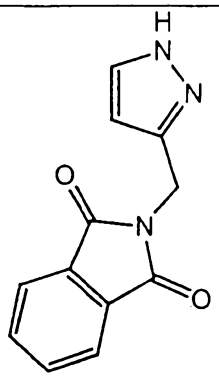
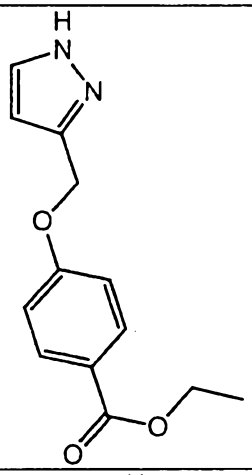
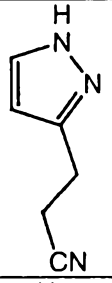
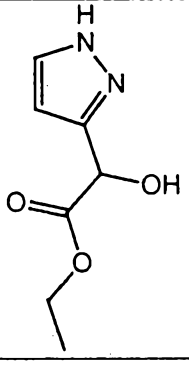
表 XX 吡唑的製備作用

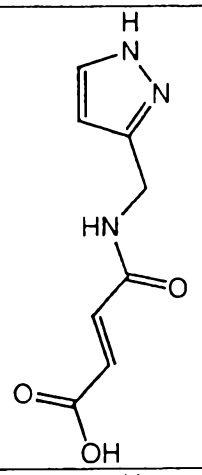
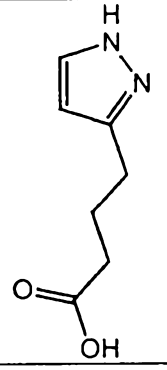
化合物 #	結構	所使用的方法	HPLC R_t (管柱) / MS $(M+H)^+$ or $(M+Na)^+$
吡唑 -001		P-A	0.35 分鐘 (管柱L)
吡唑 -002		P-A	0.59 分鐘 (管柱L)
吡唑 -003		P-A	1.07 分鐘 (管柱L) / MS $(M+H)^+$: 計算值 139.12 實驗值 139.18
吡唑 -004		P-A, P-B, P-C	0.53 分鐘 (管柱L)
吡唑 -005		P-B	0.48 分鐘 (管柱L)

吡唑 -006		P-A	0.63 分鐘 (管柱L)
吡唑 -007		P-A	0.21 分鐘 (管柱G)
吡唑 -008		P-A	0.81 分鐘 (管柱L) / MS $(M+H)^+$: 計算值 197.13 實驗值 197.18
吡唑 -009		P-A	
吡唑 -010		P-A	0.34 分鐘 (管柱L)
吡唑 -011		P-A	0.47 分鐘 (管柱L) / MS $(M+H)^+$: 計算值 155.08 實驗值 155.06

吡唑 -012		P-A	0.38 分鐘 (管柱G)
吡唑 -013		P-A	
吡唑 -014		P-A	
吡唑 -015		P-A	0.26 分鐘 (管柱L) / MS $(M+Na)^+$: 計算值 149.07 實驗值 149.11
吡唑 -016		P-A	0.31 分鐘 (管柱L) / MS $(M+H)^+$: 計算值 141.10 實驗值 141.17
吡唑 -017		P-A	0.27 分鐘 (管柱L) / MS $(M+Na)^+$: 計算值 149.07 實驗值 149.13

吡唑 -018		P-A	0.22 分鐘 (管柱L)
吡唑 -019		P-A	0.61 分鐘 (管柱L) / MS $(M+Na)^+$: 計算值 175.08 實驗值 175.14
吡唑 -020		P-A	0.79 分鐘 (管柱L) / MS $(M+Na)^+$: 計算值 189.10 實驗值 189.17
吡唑 -021		P-A	0.59 分鐘 (管柱L) / MS $(M+H)^+$: 計算值 141.10 實驗值 141.18
吡唑 -022		P-A	0.22 分鐘 (管柱L)
吡唑 -023		P-A	0.34 分鐘 (管柱L) / MS $(M+Na)^+$: 計算值 193.10 實驗值 193.14

吡唑 -024		P-A	1.05 分鐘 (管柱L) / MS $(M+H)^+$: 計算值 228.08 實驗值 228.14
吡唑 -025		P-A	1.43 分鐘 (管柱G) / MS $(M+H)^+$: 計算值 247.11 實驗值 247.18
吡唑 -026		P-A	0.25 分鐘 (管柱G)
吡唑 -027		P-A	0.36 分鐘 (管柱G) / MS $(M+H)^+$: 計算值 171.08 實驗值 171.13

吡唑 -028		P-A	0.93 分鐘 (管柱G)
吡唑 -029		P-A	0.29 分鐘 (管柱G) / MS $(M+H)^+$: 計算值 155.08 實驗值 155.14

以含氮雜環(例如，三唑、吡唑及咪唑等)之 N-氮與氮雜吲哚或吲哚鹵化物交聯的通用步驟

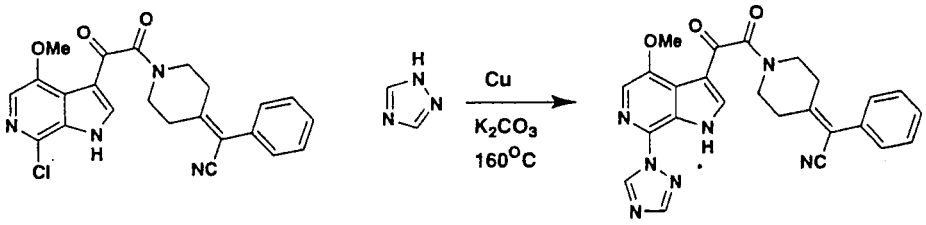
方法 G-A：具有熔點低於或等於 160℃之含 N-雜環

將吲哚或氮雜吲哚鹵化物(30 毫克，1 當量)、三唑或吡唑或咪唑(3-20 當量)、Cu(0.1-1 當量)及 K_2CO_3(2-5 當量)組合在密封之前先脫氣之密封的試管中。將混合物加熱至 160℃經 4-16 小時。在冷卻至室溫之後，以 MeOH(14 毫升)及二氯甲烷(7 毫升)加入混合物中。在過濾之後，將過濾物濃縮，得到殘餘物，將其使用 Shimadzu 自動化製備性 HPLC 系統純化，提供預期的化合物。

方法 G-B：具有熔點低於或大於或等於 160℃之含 N-雜環

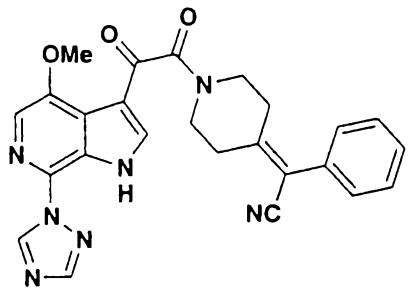
將經取代之吡唑、咪唑或三唑(>3 當量)與過量 HMDS(>或=10 當量)或 TMS-Cl(>或=10 當量)混合。在將所得混合物加熱至高達 140℃經 4-16 小時之後，在真空中除去 HMDS 或 TMS-Cl，並將殘餘物與吲哚或氮雜吲哚鹵化物在以方法 G-A 所述之條件下組合，提供預期的產物。

實例 25 產物 I-N-001 的製備作用



將化合物 Iy(100 毫克)、三唑(470 毫克)、Cu(28 毫克)及 K_2CO_3(60 毫克)組合在密封之前先脫氣之密封的試管中。將混合物加熱至 160℃經 6 小時。在冷卻至室溫之後，以 MeOH(30 毫升)及二氯甲烷(20 毫升)加入混合物中。在過濾之後，將過濾物濃縮，得到殘餘物，將其使用 Shimadzu 自動化製備性 HPLC 系統純化，提供預期的化合物 I-N-001(18 毫克)。

最終的式 I 化合物的特徵：

化合物編號	結構	所使用的方法	MS (M+H)⁺ 計算值	MS (M+H)⁺ 實驗值及逗留時間及NMR
I-N-001		G-A	468.18	468.41 Rf = 1.74 分鐘 (管柱G) ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.35 (s, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.83 (d, 1H, J = 8.00Hz), 7.42 (m, 5H), 4.03 (s, 3H), 3.95 - 2.56 (m, 8H)

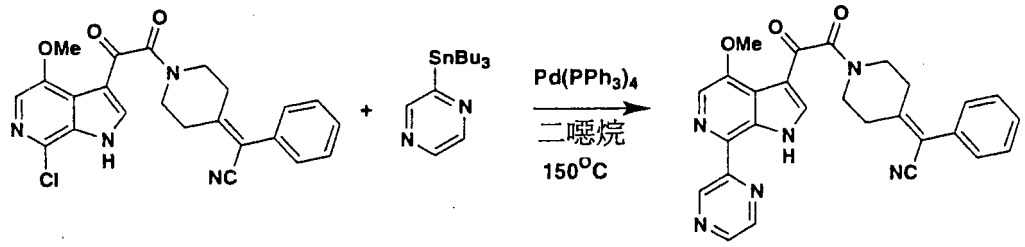
以錫或硼酸試劑與氮雜吲哚或吲哚鹵化物交聯的通用步驟(在2003年8月15日發表的WO-02/062423)

以WO-02/062423及其部份接續申請案所述的全部錫或硼酸試劑適用於建構在本申請書定義之式I。

與錫試劑的偶合：

將吲哚或氮雜吲哚鹵化物(20 毫克，1 當量)、錫烷基試劑(1-2 當量)及 $Pd(Ph_3P)_4$(0.1-1 當量)在密封的試管中與 1.5 毫升二噁烷組合。將反應在 110-170℃下加熱 4-16 小時(當反應在微波反應器中進行時，則需要更短的時間)。在將混合物冷卻至室溫之後，將其倒入 5 毫升水中。將溶液以 EtOAc (4x5 毫升)萃取。將合併的萃取物在真空中濃縮，得到殘餘物，將其使用 Shimadzu 自動化製備性 HPLC 系統純化，提供預期的化合物。

實例 26 實例 I-C-001 的製備作用



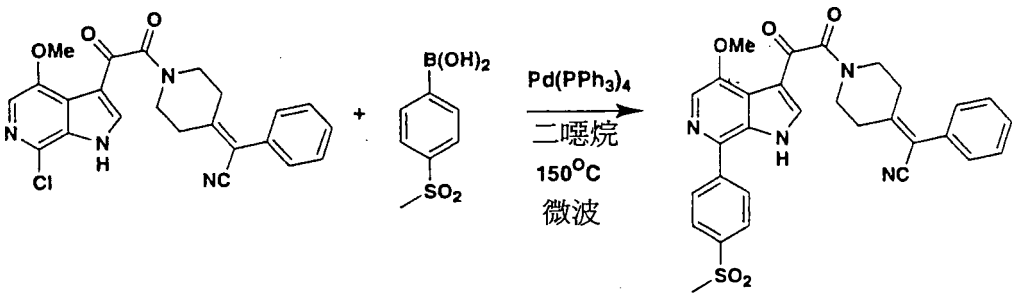
將化合物 I(41 毫克)、三丁基錫吡咔(55 毫克)、Cu(28 毫克)及 $Pd(Ph_3P)_4$(0.3 當量)在密封的試管中與 3 毫升二噁烷組合。將反應在 150℃下加熱 5 小時。在將混合物冷卻至室溫之後，將其倒入 5 毫升水中。將溶液以 EtOAc(4x5 毫升)萃取。將合併的萃取物在真空中濃縮，得到殘餘物，將其使用 Shimadzu 自動化製備性 HPLC 系統純化，提供預期的化合物 I-C-001(6 毫克)。

與硼酸的偶合

將吲哚或氮雜吲哚(20 毫克，1 當量)、硼酸(1-5 當量)、$Pd(Ph_3P)_4$(0.1-1 當量)及 K_2CO_3(2-5 當量)在密封的試

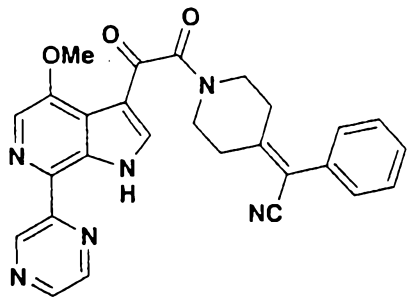
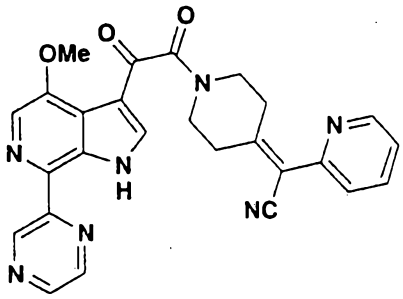
管中與具有或不具有 1.5 毫升水的 1.5 毫升 DMF 或二噁烷組合。將反應在 110-170℃下加熱 4-16 小時(當反應在微波反應器中進行時，則需要更短的時間)。在將混合物冷卻至室溫之後，將其倒入 20 毫升水中。將溶液以 EtOAc(4x20 毫升)萃取。將合併的萃取物濃縮，得到殘餘物，將其使用 Shimadzu 自動化製備性 HPLC 系統純化，得到預期的產物。

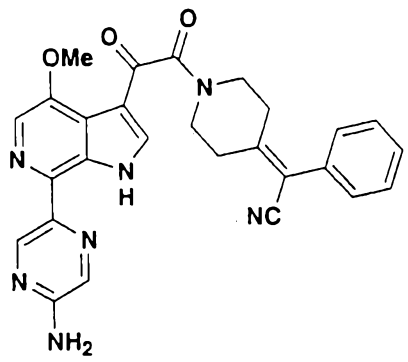
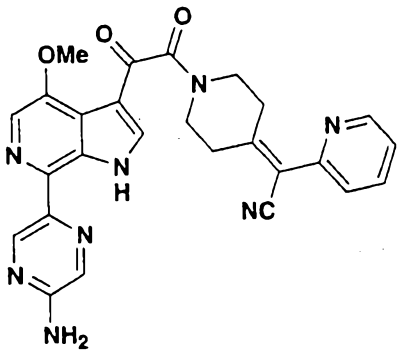
實例 32 實例 I-C-007 的製備作用

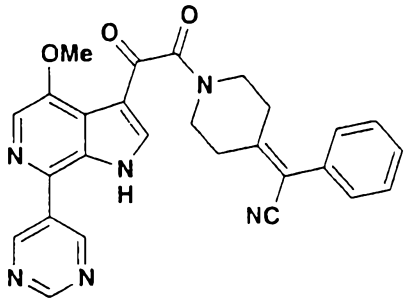
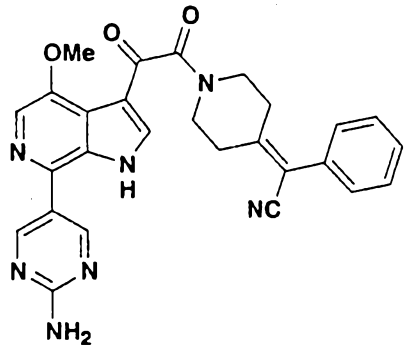
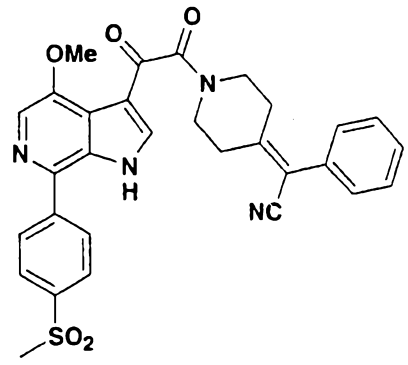


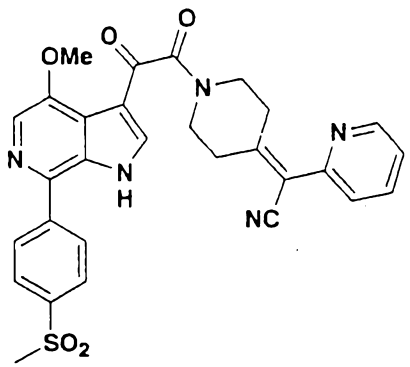
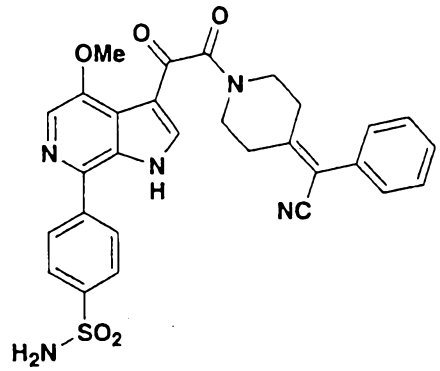
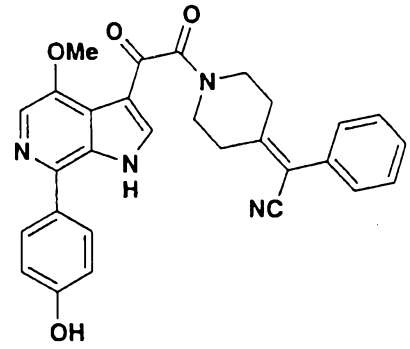
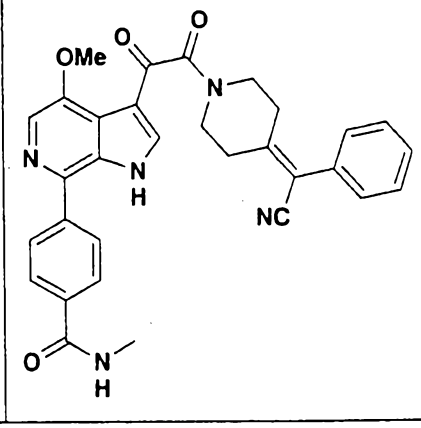
將化合物 Iy(30 毫克)、4-甲基磺醯基苯基硼酸(42 毫克)及 $Pd(Ph_3P)_4$(0.3 當量)在密封的試管中與 3 毫升二噁烷組合。將反應在微波反應器中以 150℃加熱 20 分鐘。在將混合物冷卻至室溫之後，將其倒入 20 毫升水中。將溶液以 EtOAc(4x20 毫升)萃取。將合併的萃取物濃縮，得到殘餘物，將其使用 Shimadzu 自動化製備性 HPLC 系統純化，得到預期的產物 I-C-007(5 毫克)。

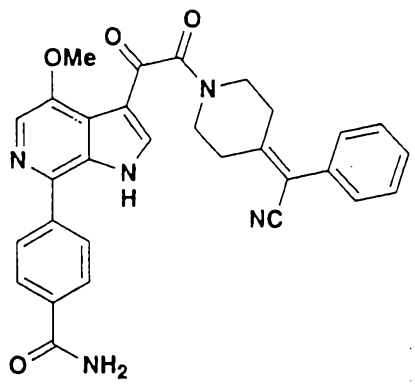
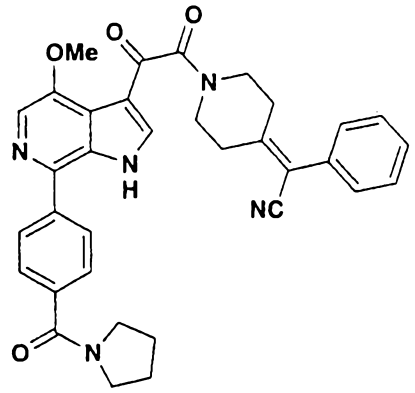
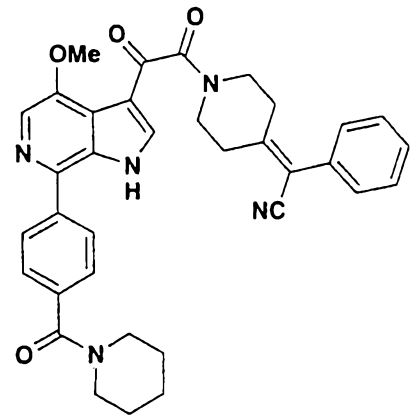
最終的式 I 化合物的特徵：

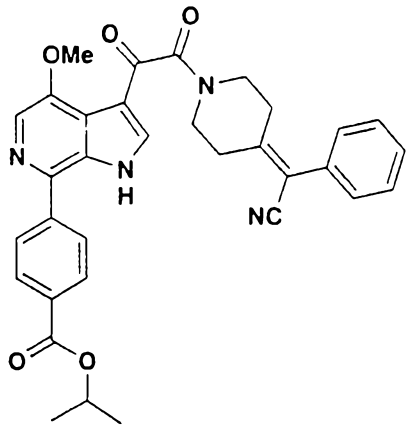
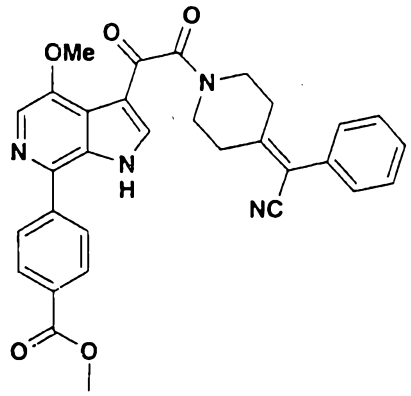
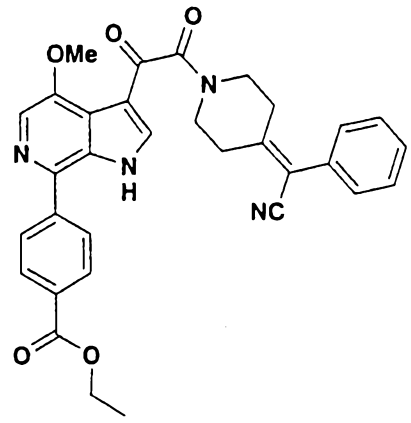
化合物編號	結構	MS (M+H)+ 計算值	MS (M+H)+ 實驗值及逗留時間及NMR
I-C-001 實例26		479.18	479.21 Rf = 1.56 分鐘 (管柱G) ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.80 (d, 1H, J = 6.5Hz), 8.58 (m, 2H),8.20 (d, 1H, J = 8.5Hz), 8.13 (d, 1H, J = 8.5Hz), 7.30 (m, 5H), 4.11 (s, 3H), 3.96 - 2.60 (m, 8H)
I-C-002 實例27		480.18	480.14 Rf = 1.25 分鐘 (管柱G) ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.63 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.60 (m, 2H), 8.39 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.56 (m, 1H),

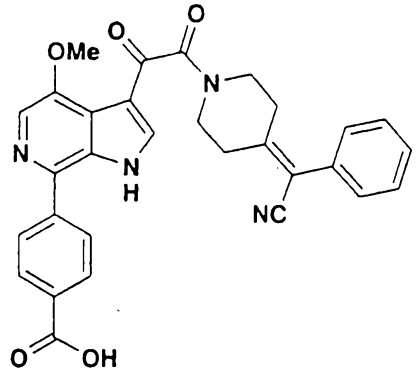
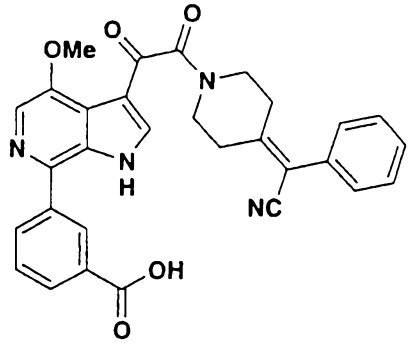
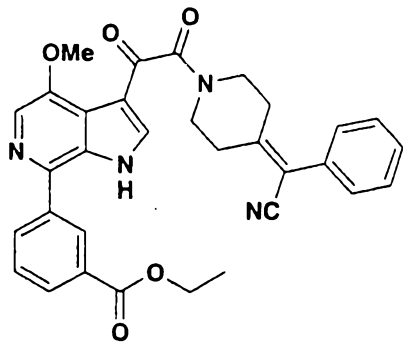
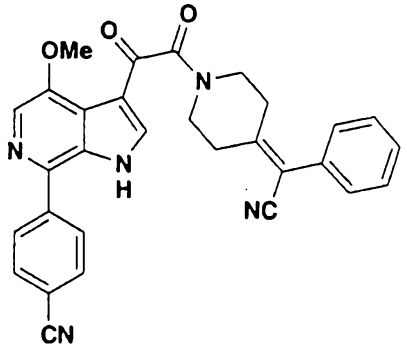
			4.10 (s, 3H), 4.10 - 2.70 (m, 8H)
I-C-003 實例28		494.19	494.50 Rf = 1.38 分鐘 (管柱C) ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.61 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.63 (m,1H), 7.60 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.98 - 2.79 (m, 8H)
I-C-004 實例29		495.18	495.41 Rf = 1.20 分鐘 (管柱J) ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.61 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.63 (m,1H), 7.60 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.98 - 2.79 (m, 8H)

I-C-005 實例30		479.18	479.49 Rf = 1.33 分鐘 (管柱C) ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.39 (s, 1H), 8.63 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.98 - 2.79 (m, 8H)
I-C-006 實例31		494.19	494.46 Rf = 1.29 分鐘 (管柱C)
I-C-007 實例32		555.17	555.21 Rf = 1.34 分鐘 (管柱C)

I-C-008 實例33		556.17	556.18 Rf = 0.99 分鐘 (管柱G)
I-C-009 實例34		556.17	556.50 Rf = 1.27 分鐘 (管柱C)
I-C-010 實例35		493.19	493.53 Rf = 1.29 分鐘 (管柱C)
I-C-011 實例36		534.12	534.57 Rf = 1.31 分鐘 (管柱C)

I-C-012 實例37		520.20	520.33 Rf = 520.33 分鐘 (管柱L)
I-C-013 實例38		574.25	574.30 Rf = 1.41 分鐘 (管柱L)
I-C-014 實例39		588.26	588.38 Rf = 1.46 分鐘 (管柱L)

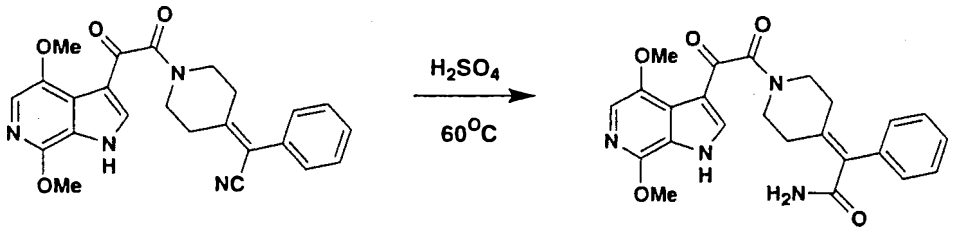
I-C-015 實例40		563.23	563.31 Rf = 1.53 分鐘 (管柱L)
I-C-016 實例41		535.20	535.58 Rf = 1.42 分鐘 (管柱C)
I-C-017 實例42		549.21	549.27 Rf = 1.51 分鐘 (管柱L)

I-C-018 實例43		521.18	521.51 Rf = 1.36 分鐘 (管柱C)
I-C-019 實例44		521.18	521.22 Rf = 1.34 分鐘 (管柱L)
I-C-020 實例45		549.21	549.48 Rf = 1.74 分鐘 (管柱C)
I-C-021 實例46		502.19	502.20 Rf = 1.37 分鐘 (管柱L)

使 CN 水解成醯胺的通用步驟

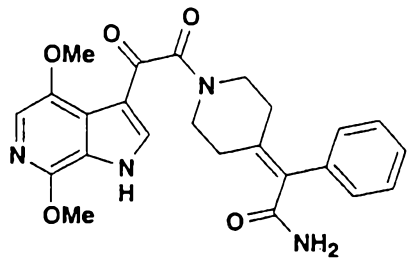
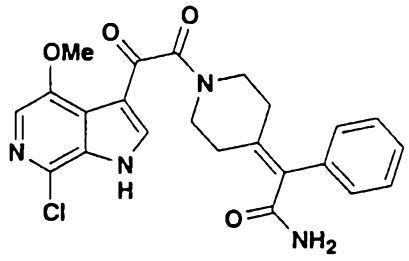
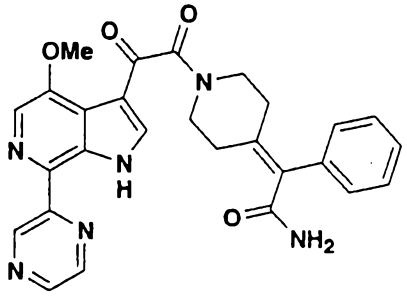
將腈衍生物(40 毫克)溶解在 0.1 毫升濃縮 H_2SO_4 中，並將反應加熱至 40-100℃ 經 1-12 小時。在將混合物冷卻至室溫之後，將其以水(10 毫升)及甲醇(10 毫升)稀釋。加入 $NaHCO_3$ 飽和溶液，將 pH 調整至 5。接著在真空下除去溶劑，得到殘餘物，將其使用 Shimadzu 自動化製備性 HPLC 系統純化，提供預期的化合物。

實例 47 實例 I-A-001 的製備作用



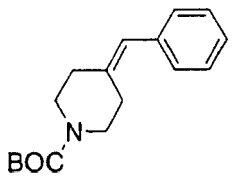
將化合物 Ic(40 毫克)溶解在 0.1 毫升濃縮 H_2SO_4 中，並將反應加熱至 60℃ 經 3 小時。在將混合物冷卻至室溫之後，將其以水(10 毫升)及甲醇(10 毫升)稀釋。加入 $NaHCO_3$ 飽和溶液，將 pH 調整至 5。接著在真空下除去溶劑，得到殘餘物，將其使用 Shimadzu 自動化製備性 HPLC 系統純化，提供預期的化合物 I-A-001(1.2 毫克)。

最終的式 I 化合物的特徵：

化合物編號	結構	MS (M+H)+ 計算值	MS (M+H)+ 實驗值及逗留時間及NMR
I-A-001 實例47		449.18	449.52 Rf = 1.31 分鐘 (管柱C)
I-A-002 實例48		453.13	453.14 Rf = 1.32 分鐘 (管柱G)
I-A-003 實例49		497.19	497.23 Rf = 1.39 分鐘 (管柱G)

額外的乙烯基哌啶中間物的合成作用：

4-(1-苯基亞甲基)-哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用

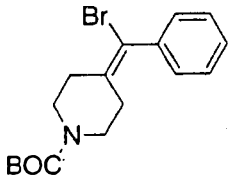


將 n-BuLi(在己烷中的 2.3 克分子量，3.0 毫升，6.9 毫莫耳)在 0℃ 下加入苯甲基三苯基氯化鏻(2.24 公克，

5.76 毫莫耳)之懸浮液中。允許混合物攪拌 30 分鐘，然後其會變成深紅色溶液。將 N-Boc-4-哌啶酮(0.748 公克，6.05 毫莫耳)加入其中，並將溶液在室溫下攪拌 48 小時。將反應以 NH_4Cl 中止及以 EtOAc(X2)萃取。將合併的有機層清洗(H_2O，食鹽水)，並乾燥(Na_2SO_4)及蒸發。將殘餘物以閃蒸色層分離法(4:1 之 SiO_2/己烷-EtOAc)純化，以供給成爲無色液體之產物(1.41 公克，90%)，其會在靜置時固化：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.29(m, 2H), 7.17-7.21(m, 3H), 6.35(s, 1H), 3.50(t, J=5.8Hz, 2H), 3.39(t, J=5.5Hz, 2H), 2.45(t, J=5.5Hz, 2H), 2.32(app t, J=5.3, 5.6Hz, 2H), 1.47(s, 9H)。

4-(1-溴基-1-苯基亞甲基)-哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用



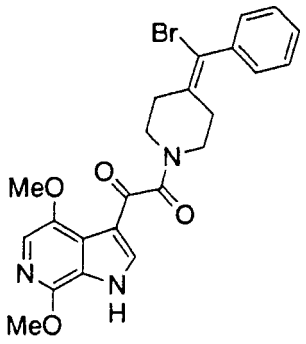
將在 $CHCl_3$(50 毫升)中的 Br_2(5.9 毫升，0.16 莫耳)之溶液在 0℃下經 1 小時加入在 $CHCl_3$(300 毫升)中包括 K_2CO_3(22.5 公克，0.16 莫耳)的 4-(1-苯基亞甲基)-哌啶-1-羧酸特丁酯(30.0 公克，0.11 莫耳)之溶液中。允許混合物在室溫下攪拌 1 小時，並接著將其以水稀釋，將層分開，並將水相以 CH_2Cl_2 萃取。將合併的有機層清洗(H_2O，食鹽水)，乾燥(Na_2SO_4)及蒸發。將殘餘物溶解在 MeOH(300 毫升)中，並緩慢加入在 H_2O(250 毫升)中的 NaOH(75 公

克，1.88 莫耳)之溶液，接著加入另外 100 毫升 NaOH，以維持均勻度。將混合物在 40℃下加熱 4 小時，並接著在真空中除去大部份的 MeOH，並將混合物以 EtOAc(X3)萃取。將合併的有機層清洗(H_2O，食鹽水)，乾燥(Na_2SO_4)及蒸發。將殘餘物以閃蒸色層分離法(4:1 之 SiO_2/己烷-EtOAc)純化，以供給成爲黃-橘色固體之產物(36.2 公克，94%)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.27(m, 5H), 3.56(app, t, J=5.9, 5.5Hz, 2H), 3.36(t, J=5.9Hz, 2H), 2.66(t, J=5.9Hz, 2H), 2.26(t, J=5.9Hz, 2H), 1.49(s, 9H)。

實例 48a

1-[4-(1-溴基-1-苯基亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(4,7-二甲氧基-6-氮雜吲哚-3-基)-乙烷-1,2-二酮的製備作用



將在 4 當量 HCl-二噁烷中的 4-(1-溴基-1-苯基亞甲基)-哌啶-1-羧酸特丁酯之溶液(10 毫升)在室溫下攪拌 2 小時。接著在真空中除去揮發物，並將殘餘物溶解在 $CHCl_3$(15 毫升)中。將 4,7-二甲氧基-6-氮雜吲哚-3-氧基醋酸(0.906 公克，3.37 毫莫耳)及胡尼格氏鹼(2.40 毫升，

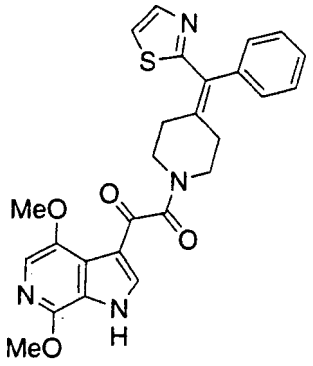
13.8 毫莫耳)加入該溶液中。在 5 分鐘之後，加入成爲固體之 BOPCl(0.950 公克，3.73 毫莫耳)，並允許混合物在室溫下攪拌 48 小時。接著將反應混合物直接吸附在矽膠上，並以閃蒸色層分離法(SiO_2/EtOAc)純化，得到成爲黃色固體之標題化合物(1.101 公克，71%)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 12.98(d, J=14.2Hz, 1H), 8.13(dd, J=12.4, 3.0Hz, 1H), 7.46-7.28(m, 6H), 3.97(d, J=6.6Hz, 3H), 3.82(s, 3H), 3.71(m, 1H), 3.54(m, 1H), 3.45(m, 1H), 3.27(m, 1H), 2.71(m, 1H), 2.56(m, 1H), 2.34(m, 1H), 2.20(m, 1H)。

LCMS m/e 484, 486 $(M+H)^+$。

實例 49a

1-[4-(1-苯基-1-(噻唑-2-基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(4,7-二甲氧基-6-氮雜吲哚-3-基)-乙烷-1,2-二酮的製備作用



將在 THF(4 毫升)中的 1-[4-(1-溴基-1-苯基亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(4,7-二甲氧基-6-氮雜吲哚-3-基)-乙烷-1,2-二酮(0.032 公克，0.066 毫莫耳)、2-(三正丁基錫烷基)噻唑(0.025 公克，0.066 毫莫耳)與雙三苯膦二氯化鈀(0.001

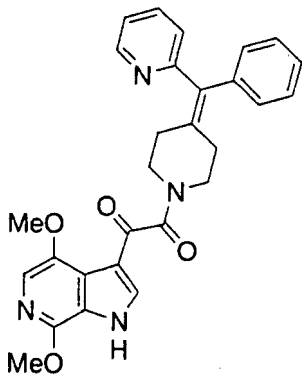
公克，1 莫耳%)之混合物在密封的試管中在 90℃及 Ar 下加熱 15 小時。接著將冷卻的混合物以 EtOAc 稀釋，清洗(1 克分子量 KF，食鹽水)，乾燥(Na_2SO_4)及蒸發，得到澄清的黃色油。以製備性 HPLC 的純化作用供給成爲白色固體之產物(0.011 公克，34%)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 9.38(d, J=11.6Hz, 1H), 7.98(dd, J=3.5, 4.5Hz, 1H), 7.84(d, J=3.0Hz, 0.5H), 7.76(d, J=3.1Hz, 0.5H), 7.44-7.19(m, 7H), 4.02(d, J=4.6Hz, 3H), 3.92(s, 3H), 3.87(app t, 1H), 3.73(app t, 1H), 3.60(app t, 1H), 3.47(app t, 1H), 3.12(app t, 1H), 3.03(app t, 1H), 2.41(app t, 1H), 2.32(app t, 1H)。

LCMS: m/e 489 $(M+H)^+$。

實例 50

1-[4-(1-苯基-1-(吡啶-2-基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(4,7-二甲氧基-6-氮雜吲哚-3-基)-乙烷-1,2-二酮的製備作用



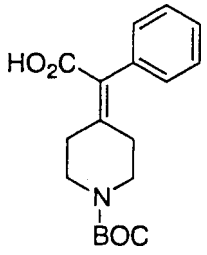
將 2 克分子量碳酸鈉(0.12 毫升，0.24 毫莫耳)及 EtOH(1 毫升)加入在 4 毫升 DME 中的 1-[4-(1-溴基-1-苯基亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(4,7-二甲氧基-6-氮雜吲哚-3-基)-

乙烷-1,2-二酮(0.030 公克，0.062 毫莫耳)、吡啶-3-硼酸(0.011 公克，0.093 毫莫耳)之溶液中，並將所得混合物以 Ar 氣泡流經 10 分鐘脫氣。將 $Pd(dppf)_2Cl_2$(0.003 公克，5 莫耳%)加入該混合物中，並將反應混合物在 90℃下以攪拌加熱 18 小時。接著將冷卻的混合物過濾(C-18 匣及 0.45 微升濾紙)，將殘餘物以 MeOH 清洗及將過濾物蒸發。以製備性 HPLC 的殘餘物純化作用供給成爲淺灰色固體之標題化合物(0.011 公克，37%)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 9.38(s, 1H), 8.50-8.40(m, 2H), 8.00(d, J=3.0Hz, 1H), 7.46-7.18(m, 6H), 7.12-7.06(m, 2H), 4.03(s, 3H), 3.93(s, 3H), 3.77(q, J=5.1, 5.5Hz, 2H), 3.49(m, 2H), 2.50(m, 2H), 2.43(m, 2H)。

LCMS: m/e 483 $(M+H)^+$。

4-(1-苯基亞甲基-1-羧酸)-哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用



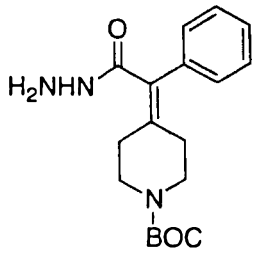
將 n-BuLi(在己烷中的 1.8 克分子量，13.0 毫升，23.4 毫莫耳)在-78℃及 Ar 下加入在 50 毫升無水 THF 中的 4-(1-溴基-1-苯基亞甲基)-哌啶-1-羧酸特丁酯(6.85 公克，19.4 毫莫耳)之溶液中。允許混合物攪拌 20 分鐘，然後將 CO_2 氣體(事先以通過 $CaCl_2$ 乾燥試管乾燥)以起泡經過溶液 30 分鐘，並接著加入大量過量的固體 CO_2。允許

混合物經 12 小時溫熱至室溫，並接著以飽和水性 NH_4Cl 中止及將水相以 EtOAc 清洗。將水相的 pH 以 10%HCl 調整至約 2，接著以 EtOAc(X3)萃取，並將合併的有機相清洗(H_2O，食鹽水)，乾燥(Na_2SO_4)及蒸發。將殘餘物以閃蒸色層分離法(4:1 之 SiO_2/己烷-EtOAc)純化，以供給成爲無色液體之產物(2.49 公克，40%)，其會在靜置時固化：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 10.54(br s, 1H), 7.38-7.34(m, 3H), 7.18-7.15(m, 2H), 3.55(t, J=5.8Hz, 2H), 3.40-3.37(m, 2H), 2.88(t, J=5.8Hz, 2H), 2.18(m, 2H), 1.45(s, 9H)。

LCMS: m/e 316 $(M-H)^-$。

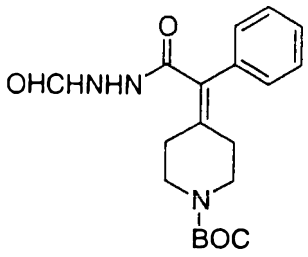
4-(1-苯基亞甲基-1-羧基醯肼)-哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用



將在 DMF(3 毫升)中的 4-(1-苯基亞甲基-1-羧酸)-哌啶-1-羧酸特丁酯(0.153 公克，0.481 毫莫耳)、EDCI(0.113 公克，0.590 毫莫耳)與 HOBt(公克，0.602 毫莫耳)之混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，並加入水合肼(1.0 毫升)。持續攪拌 12 小時，並將混合物倒入水中及以 EtOAc(X3)萃取。將合併的有機層清洗(H_2OX5，食鹽水)及乾燥(Na_2SO_4)。在真空中除去溶劑，並將殘餘物以製備性 HPLC 純化，得到無色油(147 毫克，92%)。

LCMS: m/e 330 $(M-H)^-$。

4-(1-苯基亞甲基-1-(N'-甲醯基)羧基醯肼)-哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用

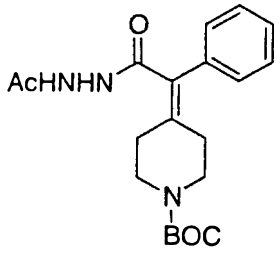


根據先前的實例製備該化合物，得到成爲無色泡沫之標題化合物(52%產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, CD_3OD) δ 10.09(s, 1H), 9.95(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.41-7.35(m, 2H), 7.32-7.25(m, 3H), 3.46(br m, 2H), 3.32(br m, 2H), 2.50(m, 2H), 2.16(dd, J=5.3, 6.1Hz, 2H), 1.41(s, 9H)。

LCMS: m/e 358 $(M-H)^-$。

4-(1-苯基亞甲基-1-(N'-乙醯基)羧基醯肼)-哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用



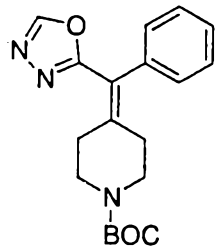
根據先前的實例製備該化合物，得到成爲無色油之標題化合物(45%產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.19-8.12(m, 1H, br), 7.40-7.21(m, 5H), 3.93(s, 1H, br), 3.54(dd, J=5.3, 5.6Hz, 2H),

3.39(dd, J=5.3, 6.1Hz, 2H), 2.81(dd, J=5.3, 6.1Hz, 1H), 2.17(dd, J=5.3, 6.1Hz, 1H), 2.08(s, 1H), 2.02, 2.01(s, 3H), 1.45, 1.44(s, 9H)。

LCMS: m/e 372 $(M-H)^-$。

4-[1-苯基亞甲基-1-(1,3,4-噁二唑-2-基)-哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用

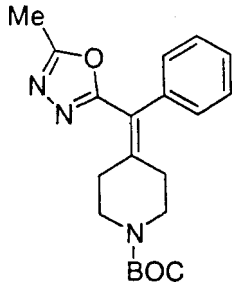


方法 A：將 iPr_2NEt(0.30 毫升，1.7 毫莫耳)及 PPh_3(0.137 公克，0.523 毫莫耳)加入在 CH_3CN(2 毫升)中的 4-(1-苯基亞甲基-1-(N'-甲醯基)羧基醯肼)-哌啶-1-羧酸特丁酯(0.106 公克，0.294 毫莫耳)之懸浮液中，在 5 分鐘之後，加入六氯乙烷(0.162 公克，0.685 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌 4 小時及接著在真空中除去溶劑，並將殘餘物以 EtOAc-H_2O 分溶。將有機相分開及將水相再以 EtOAc 萃取。將合併的有機相清洗(H_2O，食鹽水)，乾燥(Na_2SO_4)及蒸發。將殘餘物以製備性 HPLC 純化，得到成爲無色固體之標題化合物(0.050 公克，50%)：

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.28(s, 1H), 7.41-7.36(m, 3H), 7.18-7.16(m, 2H), 3.59(dd, J=5.6, 5.8Hz, 2H), 3.43(dd, J=5.5, 5.9Hz, 2H), 2.91(dd, J=6.1, 5.5Hz, 2H), 2.31(dd, J=5.8, 5.5Hz, 2H), 1.45(s, 9H)。

LCMS: m/e 342 $(M+H)^+$。

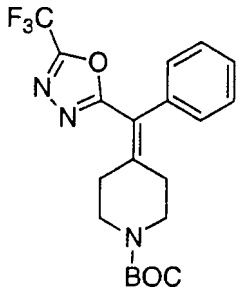
4-[1-苯基亞甲基-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用



方法 B：將醋酸酐(0.02 毫升，0.212 毫莫耳)加入在 CH_3CN(1 毫升)中的 4-(1-苯基亞甲基-1-羧基醯肼)-哌啶-1-羧酸特丁酯(0.056 公克，0.169 毫莫耳)及 iPr_2NEt(0.20 毫升，116 毫莫耳)之溶液中，並允許混合物在室溫下攪拌 1 小時。接著將 PPh_3(0.182 公克，0.694 毫莫耳)加入該混合物中，接著加入六氯乙烷(0.093 公克，0.394 毫莫耳)。允許混合物攪拌 12 小時，接著將其以如以上的方法 A 整理及純化，得到成爲無色固體之標題化合物(0.040 公克，64%)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.34(m, 3H), 7.39-7.23(m, 2H), 3.56(m, 3H), 3.40(m, 3H), 2.85(br m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.20(m, 2H)。

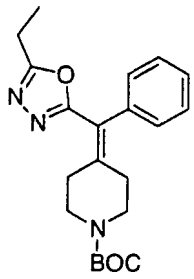
4-[1-苯基亞甲基-1-(5-三氟甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)]-哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用



根據方法B製備該化合物，得到成爲無色固體之標題化合物(77%產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.37(m, 3H), 7.18-7.16(m, 2H), 3.61(t, J=5.8Hz, 2H), 3.45(t, J=5.8Hz, 2H), 2.92(dd, J=6.1, 5.5Hz, 2H), 2.33(t, J=5.8Hz, 2H), 9.42(s, 9H)。

4-[1-苯基亞甲基-1-(5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基)]哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用



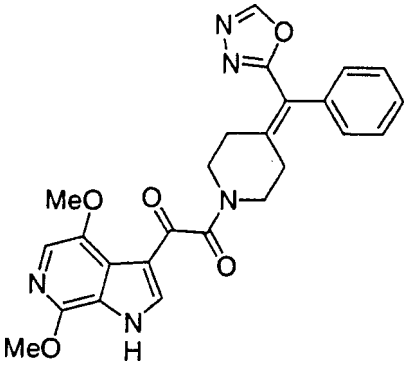
根據方法B製備該化合物及以閃蒸色層分離法(1:1之SiO_2/EtOAc-己烷)純化，得到成爲無色固體之標題化合物(68%產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.36(m, 3H), 7.21-7.19(m, 2H), 3.61(t, J=5.8Hz, 2H), 3.46(t, J=5.8Hz, 2H), 2.88 (dd, J=5.6, 6.0Hz, 2H), 2.81(q, J=7.6Hz, 2H), 2.33(dd, J=5.5, 6.1Hz, 2H), 1.49(s, 9H), 1.33(t, J=7.6Hz, 3H)。

LCMS: m/e 370 $(M+H)^+$。

實例 51

1-[4-(1-苯基-1-(1,3,4-噁二唑-2-基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(4,7-二甲氧基-6-氮雜吲哚-3-基)-乙烷-1,2-二酮的製備作用



通用方法 A：將在無水 CH_2Cl_2(1 毫升)中的 4-[1-苯基亞甲基-1-(1,3,4-噁二唑-2-基)]哌啶-1-羧酸特丁酯(0.050 公克，0.148 毫莫耳)之溶液以 TFA(0.25 毫升)處理。在將混合物攪拌 1 小時之後，將溶劑在真空中蒸發，並將殘餘物溶解在 $CHCl_3$ 中。將 4,7-二甲氧基-6-氮雜吲哚-3-基氧基醋酸(0.044 公克，0.163 毫莫耳)、iPr_2NEt(0.10 毫升，0.57 毫莫耳)及接著將 BOPCl(0.049 公克，0.193 毫莫耳)加入該混合物中。允許混合物在室溫下攪拌 6 小時及接著在真空中除去溶劑。將殘餘物以 EtOAc-H_2O 分溶，將有機相分開及將水相再以 EtOAc(2x)萃取。將合併的有機層清洗(H_2O，食鹽水)，乾燥(Na_2SO_4)及蒸發。將殘餘物以製備性 HPLC 純化，得到成爲無色固體之標題化合物(0.015 公克，21%)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 9.96(br s, 1H), 8.32, 8.23(s,

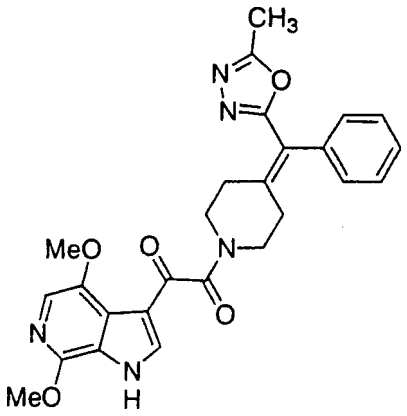
1H), 7.96, 7.93(s, 1H), 7.45-7.32(m, 4H), 7.21-7.14(m, 2H), 3.99, 3.98(s, 2H), 3.93-3.90(m, 1H), 3.90(s, 3H), 3.74(t, J=5.8Hz, 1H), 3.64(dd, J=5.2, 5.9Hz, 1H), 3.47(dd, J=5.3, 5.8Hz, 1H), 3.09(t, J=5.9Hz, 1H), 3.02(dd, J=5.6, 5.8Hz, 1H), 2.50(dd, J=6.1, 5.8Hz, 2H), 2.41(dd, J=5.9, 5.5Hz, 2H)。

LCMS: m/e 474 $(M+H)^+$。

以類似於實例 51 的步驟製備實例 52-68 的化合物。

實例 52

1-[4-(1-苯基-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(4,7-二甲氧基-6-氮雜吲哚-3-基)-乙烷-1,2-二酮的製備作用



製備成爲無色固體的化合物(33%產量):

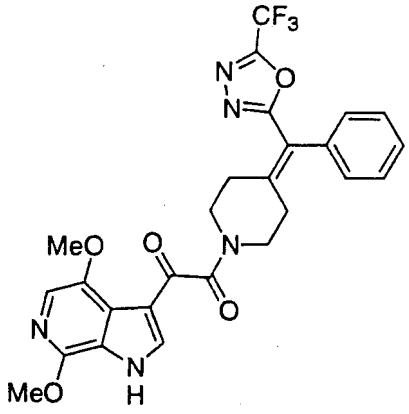
^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 10.5(br s, 1H), 7.94, 7.91(s, 1H), 7.40-7.30(m, 4H), 7.20-7.13(m, 2H), 3.96, 3.95(s, 3H), 3.90-3.88(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.72(dd, J=5.9, 6.0Hz, 1H), 3.61(dd, J=5.6, 5.8Hz, 1H), 3.44(t, J=5.8Hz, 1H), 3.02(t, J=5.8Hz, 1H), (dd, J=5.8, 5.6Hz, 1H), 2.45-

2.48(m, 1H), 2.46, 2.43(s, 3H), 2.38(dd, J=5.6, 5.8Hz, 1H)。

LCMS: m/e 488 $(M+H)^+$。

實例 53

1-[4-(1-苯基-1-(5-三氟甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(4,7-二甲氧基-6-氮雜吲哚-3-基)-乙烷-1,2-二酮的製備作用

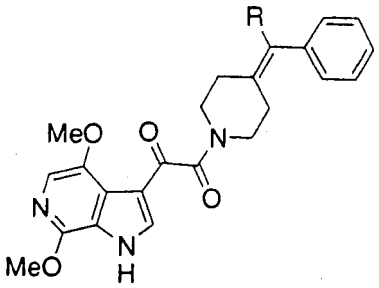


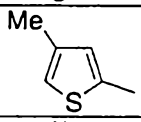
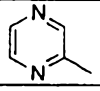
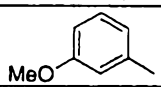
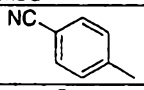
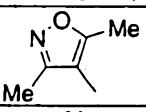
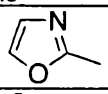
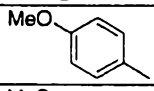
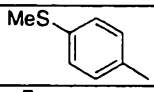
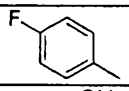
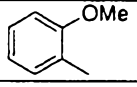
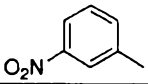
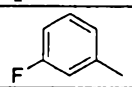
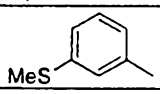
根據通用方法製備成爲淺黃色固體的化合物(77%產量):

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 9.23(br s, 1H), 8.03, 8.02(s, 1H), 7.47-7.34(m, 4H), 7.21-7.14(m, 2H), 4.04, 4.03(s, 3H), 3.93-3.91(m, 1H), 3.92(s, 3H), 3.75(dd, J=5.8, 6.1Hz, 1H), 3.66(t, J=5.8Hz, 1H), 3.50(t, J=5.8Hz, 1H), 3.10 (dd, J=5.6, 6.3Hz, 1H), 3.04(dd, J=5.6, 6.0Hz, 1H), 2.51(t, J=6.1Hz, 1H), 2.44(dd, J=5.8, 5.6Hz, 1H)。

LCMS: m/e 542 $(M+H)^+$。

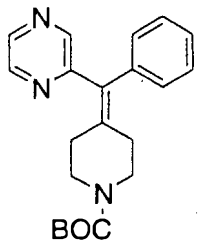
表 1：代表性 4,7-二甲氧基-6-氮雜吲哚衍生物



實例	R	LCMS: m/e $(M+H)^+$
54		472
55		502
56		484
57		482
58		512
59		507
60		501
61		473
62		512
63		528
64		500
65		512
66		529
67		500
68		528

(214)

4-(1-苯基-1-(吡咁-2-基)-亞甲基)-哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用

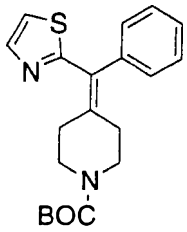


將正丁基鋰溶液(在己烷中的 1.6 克分子量，0.75 毫升，1.2 毫莫耳)逐滴加入在-78℃及 Ar 下在 4 毫升無水 THF 中的 4-(1-溴基-1-苯基亞甲基)-哌啶-1-羧酸特丁酯(0.352 公克，1.0 毫莫耳)之溶液中。在 15 分鐘之後，逐滴加入在 1.2 毫升無水 THF 中的新鮮融合之 $ZnCl_2$ 之溶液，接著移開冷卻浴及允許反應混合物溫熱至室溫。接著將 2-碘基吡咁(0.119 毫升，1.2 毫莫耳)及 $(Ph_3P)_4Pd$(0.058 公克，5 莫耳%)加入該混合物中，並將反應容器密封及接著在 90℃下加熱 16 小時。將冷卻的混合物以飽和水性 NH_4Cl 中止，並接著將其以 EtOAc-水分溶。將有機相清洗(食鹽水)，乾燥(Na_2SO_4)及蒸發，得到深棕色膠。以該物質的閃蒸色層分離法[在 CH_2Cl_2 中的 SiO_2/1-2%MeOH-NH_4OH(9:1)]供給成爲淺黃色固體之標題化合物(0.237 公克，68%)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.58(m, 1H), 8.42(d, J=2.5Hz, 1H), 8.40(d, J=1.5Hz, 1H), 7.37-7.16(m, 5H), 3.51(m, 4H), 2.44(app t, 2H), 2.40(app t, 2H), 1.49(s, 9H)。

LCMS: m/e 352 $(M+H)^+$。

4-(1-苯基-1-(噻唑-2-基)-亞甲基)-哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用



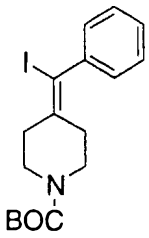
將在 6 毫升無水 DMF 中的 4-(1-溴基-1-苯基亞甲基)-哌啶-1-羧酸特丁酯(0.205 公克，0.58 毫莫耳)及 2-(三正丁基錫烷基)噻唑(0.239 公克，0.64 毫莫耳)之溶液以 Ar 氣泡流經 10 分鐘脫氣。將$(Ph_3P)_4Pd$(0.067 公克，10 莫耳%)及 CuI(0.011 公克，10 莫耳%)加入該溶液中，並接著將反應容器密封及在 90℃下加熱 18 小時。將冷卻的混合物濃縮，並接著將其以 EtOAc-水分溶。將有機相清洗(食鹽水)，乾燥($MgSO_4$)及蒸發。以殘餘物的閃蒸色層分離法(3:2 之 SiO_2/己烷-EtOAc)供給成爲黃色固體之標題化合物(0.195 公克，94%)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.93-7.84(m, 1H), 7.49-7.25(m, 6H), 3.61(app t, 2H), 3.47(app t, 2H), 2.94(app t, 2H), 2.28(app t, 2H), 1.48(s, 9H)。

LCMS: m/e 357 $(M+H)^+$。

4-(1-苯基-1-碘基亞甲基)-哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用

(216)



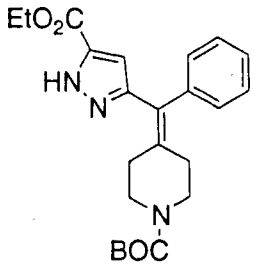
將 n-BuLi(在己烷中的 1.7 克分子量，1.6 毫升，2.72 毫莫耳)經約 5 分鐘逐滴加入在-78℃下在無水 THF(15 毫升)中的 4-(1-溴基-1-苯基亞甲基)-哌啶-1-羧酸特丁酯(0.742 公克，2.11 毫莫耳)之溶液中。在將混合物在-78℃下攪拌 20 分鐘之後，加入固體 I_2(0.729 公克，2.87 毫莫耳)，並允許反應混合物緩慢溫熱至室溫。接著將混合物以飽和 NH_4Cl 及飽和 $Na_2S_2O_3$ 中止，以水稀釋及以 EtOAc(X3)萃取。將合併的有機相清洗(H_2O，食鹽水)，乾燥(Na_2SO_4)及濃縮，得到成爲黃橘色固體之標題化合物(0.800 公克)，在後續的步驟中使用未進一步純化之該產物。自己烷的再結晶作用(5℃)獲得分析樣品，以供給成爲乳白色粉末之純碘化物：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.30(m, 3H), 7.21-7.19(m, 2H), 3.52(t, J=5.8Hz, 2H), 3.27(t, J=5.8Hz, 2H), 2.61 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.24(t, J=5.8Hz, 2H), 1.45(s, 9H)。

LCMS: m/e 385 $(M-CH_3)^+$。

4-(1-苯基-1-(5-羧乙基吡唑-3-基)-亞甲基)-哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用

(217)

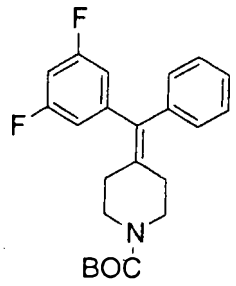


將在 THF(2 毫升)中的 4-(1-碘基-1-苯基亞甲基)-哌啶-1-羧酸特丁酯(0.094 公克，0.235 毫莫耳)、Pd_2dba_3(0.008 公克，0.0086 毫莫耳)、三-2-呋喃膦(0.014 公克，0.062 毫莫耳)與 3-(三正丁基錫烷基)-5-碳乙氧基吡唑(0.107 公克，0.249 毫莫耳)之混合物在 70℃下加熱 18 小時。接著將反應以 H_2O-EtOAc 分溶，將層分開及將水相再以 EtOAc(X2)萃取。將合併的有機相清洗(H_2O，食鹽水)，乾燥(Na_2SO_4)及蒸發，並將殘餘物以製備性 HPLC 純化，以供給成爲淺黃色固體之標題化合物(0.054 公克，55%)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.29(m, 3H), 7.13-7.11(m, 2H), 6.68(s, 1H), 4.36(q, J=7.1Hz, 2H), 3.52(dd, J=5.3, 5.6Hz, 2H), 3.42(t, J=5.6Hz, 2H), 2.60(dd, J=5.3, 5.6Hz, 2H), 2.29(t, J=5.6Hz, 2H), 1.45(s, 9H), 1.36(t, J=7.1Hz, 2H)。

LCMS: m/e 412 $(M+H)^+$。

4-(1-苯基-1-(3,5-二氟苯基)-亞甲基)-哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用

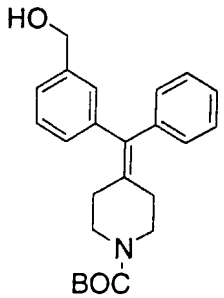


將 2 克分子量碳酸鈉(0.65 毫升，1.30 毫莫耳)加入在 DME(3 毫升)中的 4-(1-溴基-1-苯基亞甲基)-哌啶-1-羧酸特丁酯(0.115 公克，0.33 毫莫耳)與 3,5-二氟苯基硼酸(0.052 公克，0.33 毫莫耳)之混合物中。接著將反應容器以 Ar 沖洗 10 分鐘，加入 Pd_2dba_3(0.015 公克，0.016 毫莫耳)，將容器密封及將混合物在 90℃下加熱 16 小時。將冷卻的混合物過濾(0.45 微米針筒過濾器)，並將過濾物蒸發。將殘餘物以製備性 HPLC 純化，得到成爲白色固體之標題化合物(0.080 公克，64%)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.27(m, 3H), 7.08(m, 2H), 6.64(m, 3H), 3.45(m, 4H), 2.30(m, 4H), 1.45(s, 9H)。

LCMS: m/e 386 $(M+H)^+$。

4-(1-苯基-1-(3-羥甲基苯基)-亞甲基)-哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用

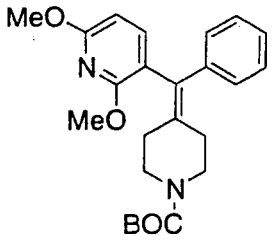


將 2 克分子量碳酸鈉(0.65 毫升，1.30 毫莫耳)加入在

DME(3 毫升)中的 4-(1-碘基-1-苯基亞甲基)-哌啶-1-羧酸特丁酯(0.132 公克，0.33 毫莫耳)與 3-羥甲基苯基硼酸(0.050 公克，0.33 毫莫耳)之混合物中。接著將反應容器以 Ar 沖洗 10 分鐘，加入 Pd_2dba_3(0.015 公克，0.016 毫莫耳)，將容器密封及將混合物在 90℃下加熱 16 小時。將冷卻的混合物過濾(0.45 微米針筒過濾器)，並將過濾物蒸發。將殘餘物以製備性 HPLC 純化，得到成爲白色固體之標題化合物(0.037 公克，71%)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.70-7.26(m, 3H), 7.22-7.20(m, 2H), 7.11-7.04(m, 4H), 4.64(s, 2H), 3.44(m, 4H), 2.30(m, 4H), 1.57(br s, 1H), 1.44(s, 9H)。

4-(1-苯基-1-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)-亞甲基)-哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用



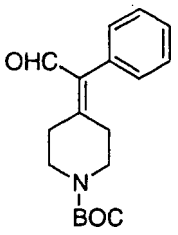
將 n-BuLi(在己烷中的 1.53 克分子量，1.18 毫升，1.81 毫莫耳)逐滴加入在-78℃及 Ar 下在無水 THF(7 毫升)中的 2,6-二甲氧基吡啶(0.211 公克，1.51 毫莫耳)之溶液中。在加完之後。將混合物在 10℃下攪拌 30 分鐘及接著再冷卻至-78℃。將在 THF(2 毫升)中的溴化鋅(事先在真空中融合)(0.407 公克，1.81 毫莫耳)之溶液加入混合物中，並允許反應混合物溫熱至室溫。將所得混合物接管至在

Ar 下以火燄乾燥之燒瓶中，其中包括 4-(1-溴基-1-苯基亞甲基)-哌啶-1-羧酸特丁酯(0.532 公克，1.51 毫莫耳)及 $Pd(PPh_3)_4$。將容器密封，並將混合物在 90℃下(油浴溫度)加熱 4 小時。接著將冷卻的混合物以飽和 NH_4Cl 中止及以 EtOAc 萃取。將有機相乾燥($MgSO_4$)，過濾及濃縮至乾燥。接著將殘餘物以閃蒸色層分離法(7:3 之 SiO_2/CH_2Cl_2-己烷)純化，以供給成爲黃色膠之標題化合物(0.295 公克，48%)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.19(m, 6H), 6.24(d, J=8.1Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.44(m, 4H), 2.32(br s, 2H), 2.13(br s, 2H), 1.45(s, 9H)。

LCMS: m/e 411 $(M+H)^+$。

4-(1-苯基亞甲基-1-甲醯基)-哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用



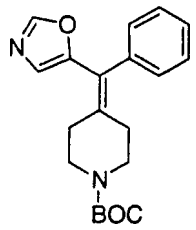
將 n-BuLi(在己烷中的 1.8 克分子量，2.15 毫升，3.87 毫莫耳)在-78℃及 Ar 下加入在無水 THF (100 毫升)中的 4-(1-溴基-1-苯基亞甲基)-哌啶-1-羧酸特丁酯(1.078 公克，3.06 毫莫耳)之溶液中。允許混合物攪拌 20 分鐘，並接著加入 DMF(0.36 毫升，4.65 毫莫耳)。在-78℃下攪拌 1.5 小時之後，移開冷卻浴，並允許溶液經 2 小時溫熱

至室溫。接著將反應混合物以飽和水性 NH_4Cl 中止，將層分開及將水相以 EtOAc(2x)萃取。將合併的有機層清洗(H_2O，食鹽水)，乾燥(Na_2SO_4)及蒸發。將殘餘物以閃蒸色層分離法(4:1 之 SiO_2/己烷-EtOAc)純化，得到成爲無色油之標題化合物(0.568 公克，62%)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 10.29(s, 1H), 7.46-7.37(m, 3H), 7.07-7.05(m, 2H), 3.67(dd, J=5.8, 5.3Hz, 2H), 3.48(t, J=5.8, 2H), 3.01(t, J=5.8Hz, 2H), 2.33(t, J=5.5Hz, 2H), 1.49(s, 9H)。

LCMS: m/e 300 $(M-H)^-$。

4-(1-苯基亞甲基-1-噁唑-5-基)-哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用

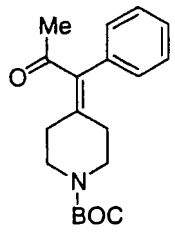


將 K_2CO_3(0.034 公克，0.247 毫莫耳)加入在 MeOH(5 毫升)中的 4-(1-苯基亞甲基-1-甲醯基)-哌啶-1-羧酸特丁酯(0.060 公克，0.199 毫莫耳)及甲苯磺醯基甲基異氰化物(0.046 公克，0.236 毫莫耳)之溶液中。將反應混合物在回流下加熱 3 小時，並接著將其冷卻至室溫及以飽和水性 NH_4Cl 中止。接著在真空中除去乙醇，並將水性混合物以 EtOAc 稀釋。將有機相分開及將水相再以 EtOAc 萃取。將合併的有機層清洗(H_2O，食鹽水)，乾燥(Na_2SO_4)及在

真空中除去溶劑。將殘餘物以閃蒸色層分離法純化，得到成爲乳白色固體之標題化合物(0.060 公克，89%)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.80(s, 1H), 7.38-7.29(m, 3H), 7.14-7.12(m, 2H), 6.65(s, 1H), 3.55(dd, J=5.5, 5.1Hz, 2H), 3.40(dd, J=5.8, 5.3Hz, 2H), 2.73(br s, 2H), 2.22(dd, J=5.6, 5.3Hz, 2H), 1.45(s, 9H)。

4-(1-苯基亞甲基-1-乙醯基)-哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用

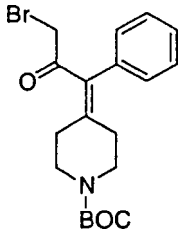


將 n-BuLi(在己烷中的 1.8 克分子量，1.13 毫升，2.034 毫莫耳)在-78℃及 Ar 下加入在 THF(30 毫升)中的 4-(1-苯基亞甲基-1-甲醯基)-哌啶-1-羧酸特丁酯(0.518 公克，1.471 毫莫耳)之溶液中，並允許溶液攪拌 20 分鐘。加入在 THF(5 毫升)中的 $ZnCl_2$(0.211 公克，1.548 毫莫耳)之溶液，並允許混合物再攪拌 30 分鐘，然後溫熱至室溫。接著將混合物冷卻至 0℃，並加入 $Pd(PPh_3)_4$(0.085 公克，0.734 毫莫耳)，接著加入乙醯氯(0.21 毫升，2.95 毫莫耳)。允許溶液經 16 小時溫熱至室溫及接著以飽和水性 NH_4Cl 中止。將層分開及將水相以 EtOAc 萃取兩次。將合併的有機層清洗(H_2O，食鹽水)，乾燥(Na_2SO_4)及蒸發，並將殘餘物以製備性 HPLC 純化，得到成爲橘色液體之標題化合物(0.237 公克，51%)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.31(m, 3H), 7.15-7.13(m, 2H), 3.51(dd, J=5.8, 5.6Hz, 2H), 3.38(dd, J=5.9, 5.6Hz, 1H), 2.62(t, J=5.8Hz, 2H), 2.13(m, 2H), 2.02(s, 3H), 1.44(s, 9H)。

LCMS: m/e 316 $(M+H)^+$。

4-(1-苯基亞甲基-1-(2'-溴基乙醯基)-哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用

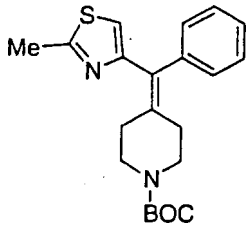


將在 THF(2 毫升)中的 4-(1-苯基亞甲基-1-乙醯基)-哌啶-1-羧酸特丁酯(0.074 公克，0.234 毫莫耳)之溶液加入在-78℃下的 LDA[以 iPr_2NH(0.04 毫升，0.285 毫莫耳)及 n-BuLi(在己烷中的 1.8 克分子量，0.15 毫升，0.270 毫莫耳)製得的]之溶液中，並將溶液攪拌 30 分鐘，然後加入 TMSCl(0.04 毫升，0.326 毫莫耳)。允許混合物攪拌 1 小時，並接著移開冷卻浴及允許溶液溫熱至室溫。接著將反應以飽和水性 NH_4Cl 中止及以 EtOAc 稀釋。將有機相分開及將水相再以 EtOAc(2x)萃取。將合併的有機層清洗(H_2O，食鹽水)，乾燥(Na_2SO_4)及蒸發，並將粗產物(0.093 公克)溶解在無水 THF(1 毫升)中，並加入 $NaHCO_3$。將該混合物冷卻至 0℃及加入 NBS(0.046 公克，0.256 毫莫耳)。在 2 小時之後，允許溶液溫熱至室溫，並加入飽和

$NaHCO_3$(2 毫升)。接著將混合物以 Et_2O(2x)萃取，並將合併的有機層清洗(H_2O，食鹽水)及乾燥(Na_2SO_4)。在真空中除去溶劑，並將殘餘物以製備性 HPLC 純化，得到成爲橘色液體之標題化合物(0.045 公克，47%)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.35(m, 3H), 7.18-7.16(m, 2H), 3.74(s, 2H), 3.54(dd, J=5.8, 5.6Hz, 2H), 3.41(t, J=5.8Hz, 2H), 2.61(dd, J=5.8, 5.6Hz, 2H), 2.18(dd, J=6.0, 5.6Hz, 2H), 1.44(s, 9H)。

4-(1-苯基亞甲基-1-(2-甲基噻唑-4-基)-哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用



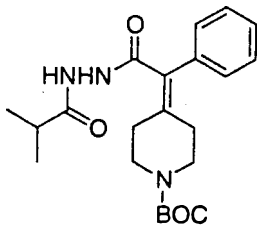
將硫代乙醯胺(0.009 公克，0.118 毫莫耳)加入在 EtOH(1 毫升)中的 4-(1-苯基亞甲基-1-(2'-溴基乙醯基)-哌啶-1-羧酸特丁酯(0.045 公克，0.113 毫莫耳)之溶液中，並將反應在回流下加熱。在 2 小時之後，將溶液冷卻至室溫及在真空中除去溶劑。將殘餘物溶解在 EtOAc 中，並將溶液清洗(飽和水性 $NaHCO_3$，H_2O，食鹽水)，乾燥(Na_2SO_4)及在真空中除去溶劑。將殘餘物以製備性 HPLC 純化，得到成爲橘色液體之標題化合物(0.033 公克，78%)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 9.42(br s, 1H), 7.36-7.30(m, 3H), 7.17-7.15(m, 2H), 6.95(s, 1H), 3.54-3.56(m, 4H),

2.84(s, 3H), 2.43(dd, J=5.8, 5.6Hz, 2H), 2.35(dd, J=5.8, 5.6Hz, 2H), 1.48(s, 9H)。

LCMS: m/e 371 $(M+H)^+$。

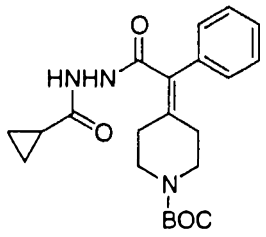
4-(1-苯基亞甲基-1-(N'-異丁炔基)羧基醯肼)-哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用



通用方法：將異丁炔氯(0.089 毫升，0.85 毫莫耳)加入在 0℃下在 H_2O(5 毫升)中包括 Na_2CO_3 (0.085 公克，0.85 毫莫耳)的 4-(1-苯基亞甲基-1-羧基醯肼)-哌啶-1-羧酸特丁酯(0.280 公克，0.85 毫莫耳)之懸浮液中。在室溫下 48 小時之後，再加入 0.089 毫升異丁炔氯(0.85 毫莫耳)及持續攪拌 4 小時。接著將混合物以飽和 NH_4Cl 中止及以 EtOAc(X3)萃取。將合併的有機層清洗(H_2O，食鹽水)，乾燥(Na_2SO_4)及蒸發，得到成爲無色泡沫之標題化合物(0.163 公克，48%)。未進一步純化之該物質具有充份直接在下一個步驟中使用的純度：

LCMS: m/e 400 $(M-H)^-$。

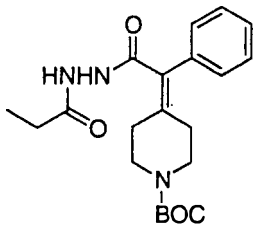
4-(1-苯基亞甲基-1-(N'-環丙基羰基)羧基醯肼)-哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用



根據以上的通用方法製備該化合物，得到成爲無色泡沫之標題化合物(59%產量)：

LCMS: m/e 400 $(M+H)^+$。

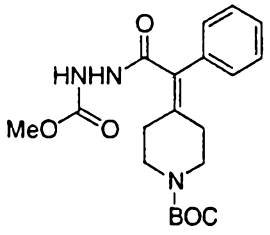
4-(1-苯基亞甲基-1-(N'-丙醯基)羧基醯肼)-哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用



根據以上的通用方法製備該化合物，得到成爲無色泡沫之標題化合物(20%產量)：

LCMS: m/e 388 $(M+H)^+$。

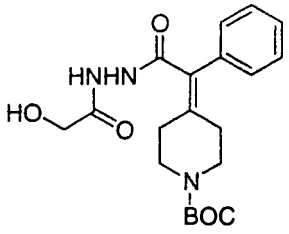
4-(1-苯基亞甲基-1-(N'-甲氧基羰基)羧基醯肼)-哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用



根據以上的通用方法製備該化合物，得到成爲無色泡沫之標題化合物(40%產量)：

LCMS: m/e 388 $(M-H)^-$。

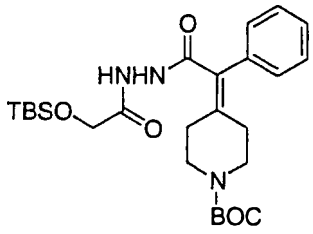
4-(1-苯基亞甲基-1-(N'-羥甲基羰基)羧基醯肼)-哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用



將在 CH_2Cl_2 中的 4-(1-苯基亞甲基-1-羧基醯肼)-哌啶-1-羧酸特丁酯(0.250 公克，0.75 毫莫耳)、EDCI(0.202 公克，1.06 毫莫耳)及 HOBt(0.143 公克，1.06 毫莫耳)之溶液在室溫下攪拌 30 分鐘，並接著加入乙醇酸(0.060 公克，0.75 毫莫耳)。將溶液攪拌 48 小時，並接著以水稀釋及將層分開。將水相以 CH_2Cl_2(X2)萃取，並將合併的有機層乾燥(Na_2SO_4)。在真空中除去溶劑之後，將殘餘物以閃蒸色層分離法(SiO_2/15%MeOH-CH_2Cl_2)純化，得到成爲無色泡沫之標題化合物(0.058 公克，20%)。

LCMS: m/e 388 $(M-H)^-$。

4-(1-苯基亞甲基-1-(N'-特丁基二甲基甲矽烷氧基甲基羰基)羧基醯肼)-哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用

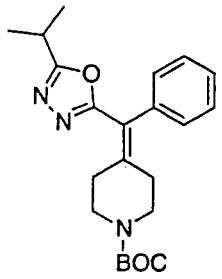


將在 DMF(3 毫升)中的 4-(1-苯基亞甲基-1-(N'-羥甲基羰基)羧基醯肼)-哌啶-1-羧酸特丁酯(0.058 公克，0.15

毫莫耳)及特丁基二甲基甲矽烷基氯(TBS-Cl)(0.027 公克，0.18 毫莫耳)之溶液在 0℃下以咪唑(0.022 公克，0.33 毫莫耳)處理，並接著允許混合物溫熱至室溫及維持攪拌 48 小時。接著將反應倒入水中及以 EtOAc(X3)萃取。將合併的有機層清洗(H_2OX3，食鹽水)，乾燥(Na_2SO_4)及蒸發。將殘餘物以閃蒸色層分離法(7:3 之 SiO_2/己烷-EtOAc)純化，以供給標題化合物(0.022 公克，29%)。

LCMS: m/e 502 $(M-H)^-$。

4-[1-苯基亞甲基-1-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)]哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用



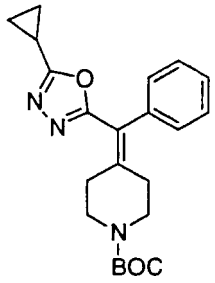
方法 A：將 iPr_2NEt(0.49 毫升，2.8 毫莫耳)及 PPh_3(0.435 公克，1.66 毫莫耳)加入在 CH_3CN(5 毫升)中的 4-(1-苯基亞甲基-1-(N'-異丁炔基)羧基醯肼)-哌啶-1-羧酸特丁酯(0.163 公克，0.41 毫莫耳)之懸浮液中，在 5 分鐘之後，加入六氯乙烷(0.221 公克，0.93 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌 4 小時及接著在真空中除去溶劑，並將殘餘物以 EtOAc-H_2O 分溶。將有機相分開及將水相再以 EtOAc 萃取。將合併的有機相清洗(H_2O，食鹽水)，乾燥(Na_2SO_4)及蒸發。將殘餘物以閃蒸色層分離法(1:1 之 SiO_2/己烷-EtOAc)純化，得到成爲無色固體之標題化合物

(0.077 公克，49%)：。

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.35(m, 3H), 7.21-7.19(m, 2H), 3.61(dd, J=5.5, 6.1Hz, 2H), 3.46(dd, J=5.8, 6.1Hz, 2H), 2.88(t, J=5.8Hz, 2H), 2.34(t, J=5.8Hz, 2H), 1.49(s, 9H), 1.33(d, J=7Hz, 6H)。

LCMS: m/e 384 $(M+H)^+$。

4-[1-苯基亞甲基-1-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)]哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用



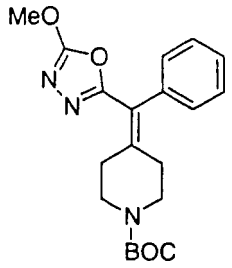
根據以上的方法 A 製備該化合物，得到成爲無色固體之標題化合物(57%產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.35(m, 3H), 7.20-7.17(m, 2H), 3.60(t, J=5.8Hz, 2H), 3.45(t, J=5.8Hz, 2H), 2.86(dd, J=5.5, 6.1Hz, 2H), 2.32(dd, J=5.5, 6.1Hz, 2H), 2.11-2.05(m, 1H), 1.48(s, 9H), 1.12-1.02(m, 4H)。

LCMS: m/e 382 $(M+H)^+$。

4-[1-苯基亞甲基-1-(5-甲氧基-1,3,4-噁二唑-2-基)]哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用

(230)

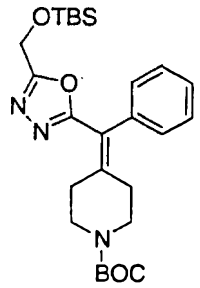


根據以上的方法 A 製備該化合物，得到成爲無色固體之標題化合物(85%產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.35(m, 3H), 7.21-7.19(m, 2H), 4.16(s, 3H), 3.60(dd, J=5.5, 6.1Hz, 2H), 3.45(dd, J=5.8, 6.1Hz, 2H), 2.87(t, J=5.8Hz, 2H), 2.30(t, J=5.8Hz, 2H), 1.48(s, 9H)。

LCMS: m/e 372 $(M+H)^+$。

4-[1-苯基亞甲基-1-(5-特丁基二甲基甲矽烷氧基甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)]哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用

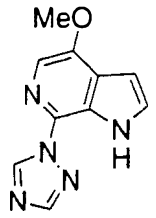


根據以上的方法 A 製備及以閃蒸色層分離法(65:35之 SiO_2/己烷-EtOAc)純化該化合物，得到成爲無色固體之標題化合物(74%產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.35(m, 3H), 7.18-7.21(m, 2H), 4.80(s, 2H), 5.8(t, J=5.8Hz, 2H), 3.46(t, J=5.8Hz, 2H), 2.93(t, J=5.8Hz, 2H), 2.33(t, J=5.8Hz, 2H), 1.49(s, 9H), 0.84(s, 9H), 0.03(s, 6H)。

LCMS: m/e 486 $(M+H)^+$。

4-甲氧基-7-(1,2,4-三唑-1-基)-6-氮雜吲哚的製備作用



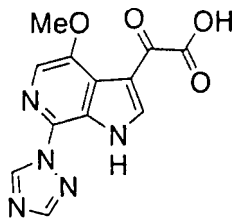
通用方法：將 7-氯基-4-甲氧基-6-氮雜吲哚(1.029 公克，5.62 毫莫耳)、1,2,4-三唑(11.6 公克，30 當量)、黃銅(0.72 公克，11.2mgatom)與細粉碎狀 KOH(0.63 公克，11.2 毫莫耳)之混合物在密封的試管中以 160℃(油浴溫度)加熱 18 小時。將冷卻的混合物以 MeOH 處理及將所得泥漿液經由 C 鹽墊過濾。將過濾物蒸發，並將殘餘物以 EtOAc 處理及將所得懸浮液過濾。重複該過程，接著將所得溶液吸附在矽膠上及在真空中除去揮發物。將固體施加在矽膠色層分離管柱的頂端上，將其以 10-50%EtOAc-CH_2Cl_2 溶離，得到成爲灰白色固體之標題化合物(0.697 公克，58%)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 10.23(s, 1H), 9.23(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.40(dd, J=2.2, 3.1, 1H), 6.74(dd, J=2.2, 3.1, 1H), 4.06(s, 3H)。

LCMS: m/e 216 $(M+H)^+$。

4-甲氧基-7-(1,2,4-三唑-1-基)-6-氮雜吲哚-3-基氧基醋酸的製備作用

(232)



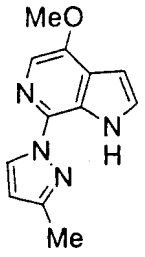
通用方法：將成爲固體之 4-甲氧基-7-(1,2,4-三唑-1-基)-6-氮雜吲哚(0.108 公克，0.50 毫莫耳)加入在 4 毫升 CH_2Cl_2-$MeNO_2$(4:1)中的 $AlCl_3$(0.665 公克，5.0 毫莫耳)之混合物中。將甲基草醯氯(0.185 毫升，2.0 毫莫耳)逐滴加入所得溶液中，並接著將混合物在室溫下攪拌 16 小時。接著將反應混合物小心倒入 20%水性醋酸銨中，並加入 EtOAc。將所得乳液過濾及將殘餘物以額外的 EtOAc 清洗。將有機相清洗(食鹽水)，乾燥(Na_2SO_4)及蒸發，並將殘餘物以 MeOH 濕磨，得到成爲黃色固體之 4-甲氧基-7-(1,2,4-三唑-1-基)-6-氮雜吲哚-3-基氧基醋酸甲酯(0.069 公克，46%)：MS m/e 300 $(M-H)^-$。將該物質(0.069 公克，0.229 毫莫耳)以 3 毫升 MeOH 處理，加入 1 克分子量 K_2CO_3(0.9 毫升，0.9 毫莫耳)，並將混合物在室溫下攪拌 20 小時。接著將溶液以等體積的水稀釋及在真空中濃縮。將所得水溶液在 0℃下冷卻及以 6 當量 HCl 酸化成 pH1-2。得到鮮黃色沉澱物，將其過濾，以 0.1 當量冷 HCl 及接著以醚清洗。將濕固體懸浮在以超聲波之醚中，並接著過濾及在真空中乾燥，得到成爲黃色粉末之標題化合物(0.049 公克，75%)：

^{1}Hnmr(400MHz, DMSO) δ 12.53(s, 1H), 9.42(s, 1H),

8.47(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.91(s, 1H), 3.99(s, 3H)。

LCMS: m/e 286 $(M-H)^-$。

4-甲氧基-7-(3-甲基吡唑-1-基)-6-氮雜吲哚的製備作用

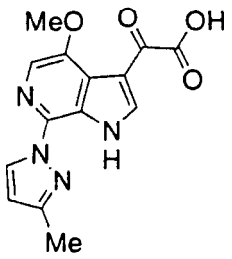


根據以上的通用方法製備該化合物，得到乳白色固體(46%產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 10.66(br s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.41(dd, J=3.2, 2.3Hz, 1H), 6.71(dd, J=3.2, 2.3Hz, 1H), 6.30(d, J=2.5Hz, 1H), 4.06(s, 3H), 2.45(s, 3H)。

LCMS: m/e 229 $(M+H)^+$。

4-甲氧基-7-(3-甲基吡唑-1-基)-6-氮雜吲哚-3-基氧基醋酸的製備作用



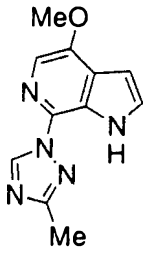
根據以上的通用方法製備該化合物，得到乳白色固體(25%總產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, DMSO) δ 12.33(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.85(s, 1H), 6.47(s, 1H), 3.98(s,

3H), 2.54(s, 3H)。

LCMS: m/e 301 $(M+H)^+$。

4-甲氧基-7-(3-甲基-1,2,4-三唑-1-基)-6-氮雜吲哚的製備作用

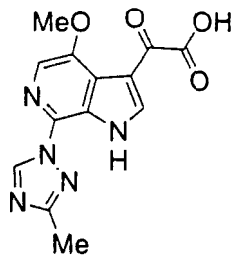


根據以上的通用方法製備及以 HPLC(YMC-Pack C-18, 30x100 毫米；10-90%MeCN-H_2O/0.05%NH_4OAc)純化該化合物，得到成爲乳白色固體之標題化合物(30%產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 10.26(br s, 1H), 9.27(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.45(dd, J=2.5, 3.1Hz, 1H), 6.77(dd, J=3.2, 2.5Hz), 4.09(s, 3H), 2.61(s, 3H)。

LCMS: m/e 230 $(M+H)^+$。

4-甲氧基-7-(3-甲基-1,2,4-三唑-1-基)-6-氮雜吲哚-3-基氧基醋酸的製備作用

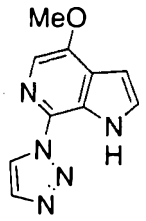


根據以上的通用方法製備該化合物，得到成爲固體之標題化合物(%產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, DMSO) δ 12.4(br s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.28(d, J=3.5Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 3.96(s, 3H), 2.48(s, 3H)。

LCMS: m/e 302 $(M+H)^+$。

4-甲氧基-7-(1,2,3-三唑-1-基)-6-氮雜吲哚的製備作用

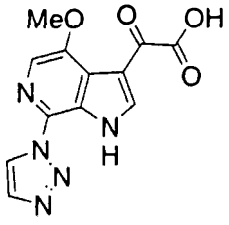


根據以上的通用方法製備該化合物，得到成爲白色固體之標題化合物(32%產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 10.36(br s, 1H), 8.80(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.48(br s, 1H), 6.81(br s, 1H), 4.11(s, 3H)。

LCMS: m/e 216 $(M+H)^+$。

4-甲氧基-7-(1,2,3-三唑-1-基)-6-氮雜吲哚-3-基氧基醋酸的製備作用



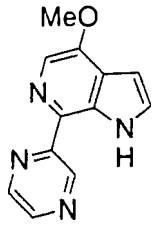
根據以上的通用方法製備該化合物，得到成爲米黃色固體之標題化合物(26%總產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, DMSO) δ 12.75(br s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.28(d, J=3.5Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.96(s, 1H), 3.99(s,

3H)。

LCMS: m/e 288 $(M+H)^+$。

4-甲氧基-7-吡咔基-6-氮雜吲哚的製備作用

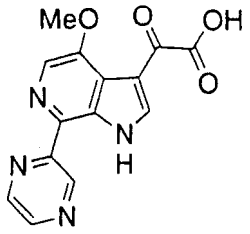


將在 25 毫升無水 DMF 中的 7-溴基-4-甲氧基-6-氮雜吲哚(1.160 公克，5.11 毫莫耳)與 2-(三正丁基錫烷基)吡咔(2.07 公克，5.62 毫莫耳)之混合物以 Ar 氣泡流經 10 分鐘脫氣。將四個(三苯膦)鈀(0.590 公克，0.511 毫莫耳)及 CuI(0.097 公克，0.511 毫莫耳)加入該溶液中，並將混合物在密封的試管中以 90℃ 加熱 4 小時。將冷卻的混合物經由甲烷磺酸 SCX 匣(7x3 公克)以 MeOH 過濾，除去三苯膦氧化物。將過濾物蒸發及將殘餘物以 MeOH 濕磨，得到成爲淺黃色固體之標題化合物(0.612 公克，53%)：

^{1}Hnmr(400MHz, DMSO-d_6) δ 11.79(br s, 1H), 9.63(d, J=1.5Hz, 1H), 8.75(m, 1H), 8.64(d, J=2.6Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.56(dd, J=3.0, 2.6Hz, 1H), 6.64(dd, J=3.0, 2.0Hz, 1H), 4.08(s, 3H)。

LCMS: m/e 227 $(M+H)^+$。

4-甲氧基-7-吡咔基-6-氮雜吲哚-3-基氧基醋酸的製備作用



將成爲固體之 4-甲氧基-7-吡咁基-6-氮雜吲哚(0.525 公克，2.32 毫莫耳)加入在 20 毫升 CH_2Cl_2-$MeNO_2$(4:1)中的 $AlCl_3$(3.09 公克，23.2 毫莫耳)之混合物中。將甲基草醯氯(0.853 毫升，9.28 毫莫耳)逐滴加入所得葡萄酒色溶液中，並接著將混合物在室溫下攪拌 1.5 小時。接著將反應混合物小心倒入 20%水性冷醋酸銨中，並加入 EtOAc。將所得乳液過濾及將殘餘物以額外的 EtOAc 清洗。將有機相分開，並將水相再以 EtOAc 萃取。將合併的有機相乾燥($MgSO_4$)及蒸發，得到成爲棕色固體之 4-甲氧基-7-吡咁基-6-氮雜吲哚-3-基氧基醋酸甲酯(0.494 公克，68%)：LCMS m/e 313 $(M+H)^+$。將該物質(0.456 公克，1.46 毫莫耳)以 20 毫升 MeOH 處理，加入 1 克分子量 K_2CO_3(5.84 毫升，5.84 毫莫耳)，並將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。接著將溶液以水(4 毫升)稀釋及在真空中濃縮。將所得水溶液在 0℃下冷卻及以 6 當量 HCl 酸化成 pH1-2。得到鮮黃色沉澱物，將其過濾，以 0.1 當量冷 HCl 及醚清洗，並在真空中乾燥，得到成爲黃色固體之標題化合物(0.309 公克，71%)：。

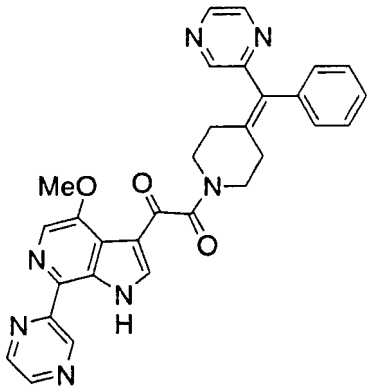
^{1}Hnmr(400MHz, DMSO-d_6) δ 12.72(br s, 1H), 9.62(d, J=1.5Hz, 1H), 8.78(m, 1H), 8.71(d, J=2.5Hz, 1H), 8.33(d,

J=3.0Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 4.05(s, 3H)。

LCMS: m/e 299 $(M+H)^+$。

實例 70

1-[4-(1-苯基-1-(吡咁基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(4-甲氧基-7-吡咁基-6-氮雜吲哚-3-基)-乙烷-1,2-二酮的製備作用



通用方法：將在無水 CH_2Cl_2(2 毫升)中的 4-(1-苯基-1-(吡咁-2-基)-亞甲基)-哌啶-1-羧酸特丁酯(0.028 公克，0.080 毫莫耳)之溶液以 TFA(0.40 毫升)處理。在將混合物攪拌 1 小時之後，將揮發物蒸發，並將殘餘物溶解在 $CHCl_3$(4 毫升)中。將 4-甲氧基-7-吡咁基-6-氮雜吲哚-3-基氧基醋酸(0.027 公克，0.080 毫莫耳)、iPr_2NEt(0.14 毫升，0.80 毫莫耳)及接著將 BOPCl(0.020 公克，0.080 毫莫耳)加入該混合物中。允許混合物在室溫下攪拌 1 小時及接著在真空中除去溶劑。將殘餘物以 EtOAc-H_2O 分溶，將有機相分開及將水相再以 EtOAc 萃取。將合併的有機層乾燥($MgSO_4$)及蒸發。將殘餘物以製備性 HPLC 純化，得到成爲黃色固體之標題化合物(0.014 公克，37%)：

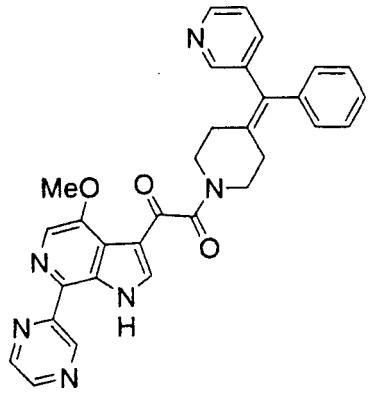
^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 11.72(s, br, 1H), 9.84(s, 1H), 8.60(s, 2H), 8.51(dd, J=2.5, 1.5Hz, 1H), 8.43(d, J=2.5Hz, 1H), 8.38(dd, J=2.5, 1.5Hz, 1H), 8.34(d, J=1.5Hz, 1H), 8.23(d, J=3.1Hz, 1H), 8.16(d, J=1.3Hz, 1H), 7.40-7.30(m, 2H), 7.20-7.13(m, 2H), 4.12(s, 3H), 3.86(dd, J=5.8, 6.0Hz, 1H), 3.81(dd, J=5.8, 6.0Hz, 1H), 3.59 (dd, J=5.8, 5.3Hz, 1H), 3.55(dd, J=5.8, 5.6Hz, 1H), 2.61(t, J=5.8Hz, 1H), 2.55(m, 2H), 2.49(dd, J=5.8, 5.6Hz, 1H)。

LCMS: m/e 532 $(M+H)^+$。

根據實例 70 所述之步驟製備實例 71-100 之化合物。

實例 71

1-[4-(1-苯基-1-(吡啶-3-基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(4-甲氧基-7-吡咯基-6-氮雜吲哚-3-基)-乙烷-1,2-二酮的製備作用



根據以上的通用方法製備該化合物，得到成爲米黃色固體之標題化合物(45%產量)：

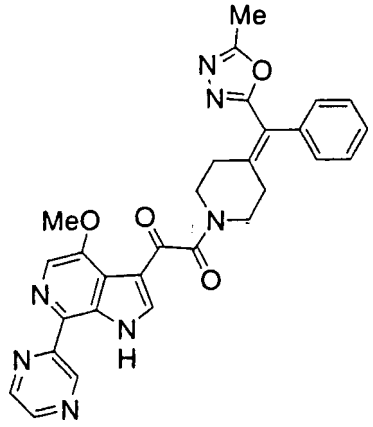
^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 11.72(s, 1H), 9.82(s, 1H), 8.52-8.42(m, 2H), 8.22(d, J=3.0Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 7.51-

7.45(m, 1H), 7.37-7.22(m, 4H), 7.09(m, 2H), 4.12(s, 3H), 3.80(m, 2H), 3.54(m, 2H), 2.49(m, 4H)。

LCMS: m/e 531 $(M+H)^+$。

實例 72

1-[4-(1-苯基-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(4-甲氧基-7-吡咯基-6-氮雜吲哚-3-基)-乙烷-1,2-二酮的製備作用



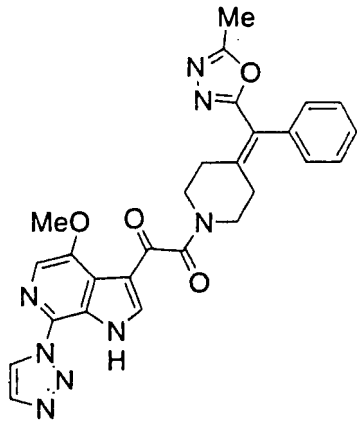
根據以上的通用方法製備該化合物，得到成爲淺黃色固體之標題化合物(35%產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 11.72(s, 1H), 9.83(s, 0.5H), 9.81(s, 0.5H), 8.59(d, J=3.1Hz, 1H), 8.23(dd, J=5.3, 3.1Hz, 1H), 8.15(d, J=5.3Hz, 1H), 7.44-7.32(m, 3H), 7.21-7.15(m, 3H), 4.11(s, 1.5H), 4.10(s, 1.5H), 3.93(dd, J=6.1, 5.8Hz, 1H), 3.75(dd, J=5.8, 5.6Hz, 1H), 3.67(t, J=5.8Hz, 1H), 3.06(dd, J=6.0, 5.6Hz, 1H), 2.49(dd, J=6.0, 5.6Hz, 1H), 2.40(dd, J=6.0, 5.8Hz, 1H), 2.47(s, 1.5H), 2.42(s, 1.5H)。

LCMS: m/e 536 $(M+H)^+$。

實例 73

1-[4-(1-苯基-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-[4-甲氧基-7-(1,2,3-三唑-1-基)-6-氮雜吲哚-3-基]-乙烷-1,2-二酮的製備作用



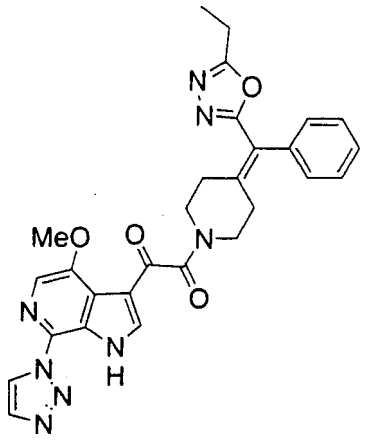
根據以上的通用方法製備該化合物，得到成爲白色固體之標題化合物(50%產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 11.07(br s, 1H), 8.80(br s, 1H), 8.30(t, J=3.5Hz, 1H), 7.94(br s, 1H), 7.86(d, J=5.6Hz, 1H), 7.41(m, 3H), 7.23(d, J=8.1Hz, 1H), 7.20(d, J=8.1Hz, 1H), 4.1(3H, 2s), 3.96(t, J=5.6Hz, 1H), 3.78(t, J=5.6Hz, 1H), 3.71(t, J=5.6Hz, 1H), 3.53(t, J=5.6Hz, 1H), 3.09(t, J=6.1Hz, 1H), 3.05(t, J=6.1Hz, 1H), 2.52(t, J=6.1Hz, 1H), 2.50(s, 1.5H), 2.47(s, 1.5H), 2.46(t, J=6.1Hz, 1H)。

LCMS: m/e 525 $(M+H)^+$。

實例 74

1-[4-(1-苯基-1-(5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-[4-甲氧基-7-(1,2,3-三唑-1-基)-6-氮雜吲哚-3-基]-乙烷-1,2-二酮的製備作用



根據以上的通用方法製備該化合物，得到成爲白色固體之標題化合物(38%產量)：

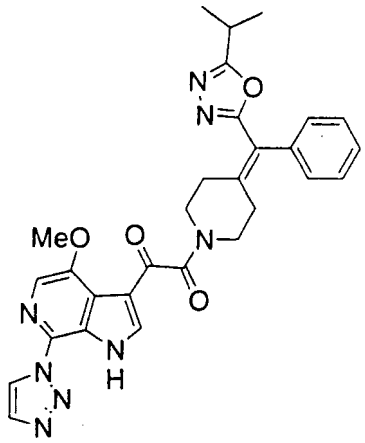
^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 11.07(m, 1H), 8.85(m, 1H), 8.30(br s, 1H), 7.95(br s, 1H), 7.86(d, J=6.1Hz, 1H), 7.41(m, 3H), 7.24(d, J=6.1Hz, 1H), 7.20(d, J=6.1Hz, 1H), 4.13(s, 1.5H), 4.08(s, 1.5H), 3.96(t, J=5.6Hz, 1H), 3.78(t, J=5.6Hz, 1H), 3.71(t, J=5.6Hz, 1H), 3.54(t, J=5.6Hz, 1H), 3.09(t, J=6.1Hz, 1H), 3.04(t, J=6.1Hz, 1H), 2.81(q, J=7.58Hz, 2H), 2.53(t, J=6.1Hz, 1H), 2.47(t, J=6.1Hz, 1H), 1.35(t, J=7.6Hz, 1.5H), 1.31(t, J=7.6Hz, 1.5H)。

LCMS: m/e 539 $(M+H)^+$。

實例 75

1-[4-(1-苯基-1-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-[4-甲氧基-7-(1,2,3-三唑-1-基)-6-氮雜吲哚-3-

基]-乙烷-1,2-二酮的製備作用



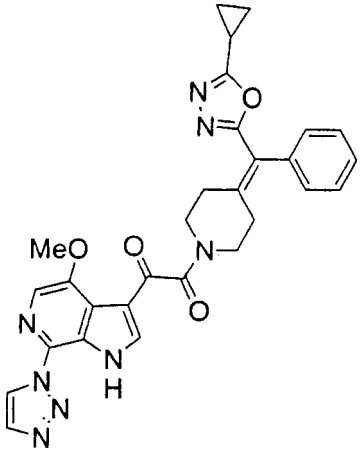
根據以上的通用方法製備該化合物，得到成爲白色固體之標題化合物(50%產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 11.08(m, 1H), 8.80(m, 1H), 8.30(t, J=3.0Hz, 1H), 7.94(br s, 1H), 7.86(d, J=6.1Hz, 1H), 7.41(m, 3H), 7.24(d, J=6.1Hz, 1H), 7.20(d, J=6.1Hz, 1H), 4.14(s, 1.5H), 4.10(s, 1.5H), 3.96(t, J=6.1Hz, 1H), 3.78(t, J=5.6Hz, 1H), 3.71(t, J=6.1Hz, 1H), 3.54(t, J=5.6Hz, 1H), 3.10(m, 1H), 3.08(t, J=5.6Hz, 1H), 3.03(t, J=6.1Hz, 1H), 2.54(t, J=6.1Hz, 1H), 2.48(t, J=6.1Hz, 1H), 1.35(d, J=7.1Hz, 3H), 1.32(d, J=7.1Hz, 3H)。

LCMS: m/e 553 $(M+H)^+$。

實例 76

1-[4-(1-苯基-1-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-[4-甲氧基-7-(1,2,3-三唑-1-基)-6-氮雜吲哚-3-基]-乙烷-1,2-二酮的製備作用



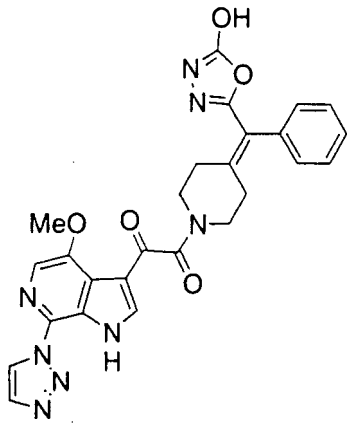
根據以上的通用方法製備該化合物，得到成爲白色固體之標題化合物(45%產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 11.07(m, 1H), 8.80(m, 1H), 8.30(t, J=3.0Hz, 1H), 7.93(br s, 1H), 7.86(d, J=5.5Hz, 1H), 7.40(m, 3H), 7.22(d, J=6.6Hz, 1H), 7.18(d, J=6.6Hz, 1H), 4.11(s, 1.5H), 4.10(s, 1.5H), 3.95(t, J=6.1Hz, 1H), 3.77(t, J=5.5Hz, 1H), 3.70(t, J=5.5Hz, 1H), 3.53(t, J=5.5Hz, 1H), 3.07(t, J=5.6Hz, 1H), 3.02(t, J=5.5Hz, 1H), 2.52(t, J=5.5Hz, 1H), 2.46(t, J=5.5Hz, 1H), 2.08(m, 1H), 1.07(m, 4H)。

LCMS: m/e 551 $(M+H)^+$。

實例 77

1-[4-(1-苯基-1-(5-羥基-1,3,4-噁二唑-2-基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-[4-甲氧基-7-(1,2,3-三唑-1-基)-6-氮雜吲哚-3-基]-乙烷-1,2-二酮的製備作用



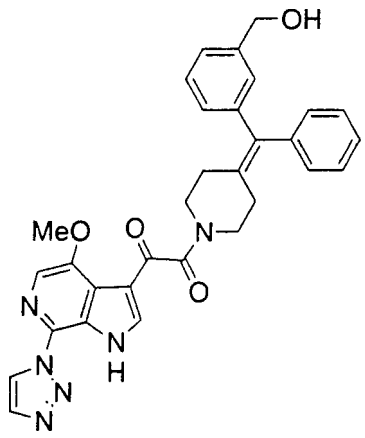
根據以上的通用方法製備該化合物，得到成爲白色固體之標題化合物(6%產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 11.08(m, 1H, m), 8.74(m, 1H), 8.29(t, J=3.0Hz, 1H), 7.92(br s, 1H), 7.86(d, J=8.6Hz, 1H), 7.42(m, 3H), 7.23(d, J=6.1Hz, 1H), 7.19(d, J=6.1Hz, 1H), 4.14(s, 1.5H), 4.09(s, 1.5H), 3.94(t, J=6.1Hz, 1H), 3.76(t, J=6.1Hz, 1H), 3.69(t, J=5.6Hz, 1H), 3.52(t, J=5.6Hz, 1H), 3.04(t, J=6.1Hz, 1H), 2.99(t, J=6.1Hz, 1H), 2.46(t, J=6.1Hz, 1H), 2.40(t, J=6.1Hz, 1H)。

LCMS: m/e 527 $(M+H)^+$。

實例 78

1-[4-(1-苯基-1-(3-羥甲基苯基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-[4-甲氧基-7-(1,2,3-三唑-1-基)-6-氮雜吲哚-3-基]-乙烷-1,2-二酮的製備作用



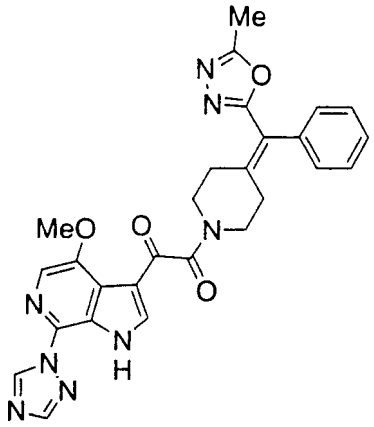
根據以上的通用方法製備該化合物，得到成爲白色固體之標題化合物(46%產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 11.02(m, 1H), 8.75(br s, 1H), 8.26(t, J=3.0Hz, 1H), 7.92(br s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.32(m, 4H), 7.15(m, 5H), 4.71(s, 1H), 4.66(s, 1H), 4.12(s, 3H), 3.81(t, J=5.5Hz, 2H), 3.54(t, J=5.5Hz, 2H), 2.54(t, J=5.5Hz, 2H), 2.46(t, J=5.5Hz, 2H)。

LCMS: m/e 549 $(M+H)^+$。

實例 79

1-[4-(1-苯基-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-[4-甲氧基-7-(1,2,4-三唑-1-基)-6-氮雜吲哚-3-基]-乙烷-1,2-二酮的製備作用



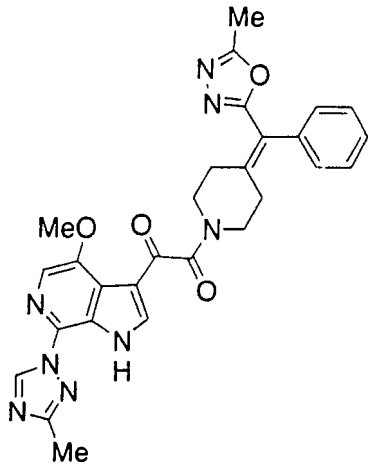
根據以上的通用方法製備該化合物，得到成爲白色固體之標題化合物(50%產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 10.98(m, 1H), 8.27(d, J=3.5Hz, 1H), 8.26(d, J=3.5Hz, 1H), 7.80(d, J=5.0Hz, 1H), 7.42(m, 3H), 7.24(d, J=8.1Hz, 1H), 7.20(d, J=8.1Hz, 1H), 4.08(s, 3H), 3.95(t, J=6.1Hz, 1H), 3.77(t, J=5.5Hz, 1H), 3.70(t, J=5.5Hz, 1H), 3.53(t, J=5.5Hz, 1H), 3.09(t, J=6.1Hz, 1H), 3.04(t, J=6.1Hz, 1H), 2.52(t, J=5.5Hz, 1H), 2.50(s, 1.5H), 2.46(s, 1.5H), 2.46(t, J=5.5Hz, 1H)。

LCMS: m/e 525 $(M+H)^+$。

實例 80

1-[4-(1-苯基-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-[4-甲氧基-7-(3-甲基-1,2,4-三唑-1-基)-6-氮雜吲哚-3-基]-乙烷-1,2-二酮的製備作用



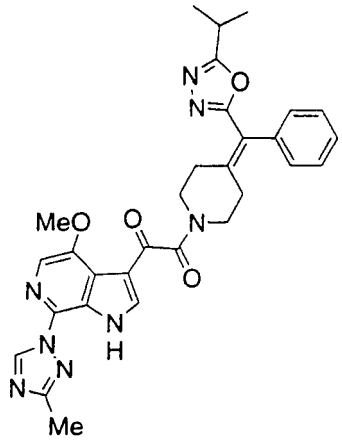
根據以上的通用方法製備該化合物，得到成爲白色固體之標題化合物(73%產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 11.01(s, 0.5H), 11.00(s, 0.5H), 9.10(s, 0.5H), 9.09(s, 0.5H), 8.21(m, 1H), 7.74(s, 0.5H), 7.73(s, 0.5H), 7.39(m, 3H), 7.19(m, 2H), 4.04(s, 3H), 3.92(t, J=6.1Hz, 1H), 3.74(t, J=6.1Hz, 1H), 3.67(dd, J=5.6, 6.1Hz, 1H), 3.49(dd, J=5.6, 6.1Hz, 1H), 3.06(t, J=6.1Hz, 1H), 3.00(dd, J=5.6, 6.1Hz, 1H), 2.56(s, 1.5H), 2.55(s, 1.5H), 2.49(m, 1H), 2.47(s, 1.5H), 2.43(s, 1.5H), 2.42(m, 1H)。

LCMS: m/e 539 $(M+H)^+$。

實例 81

1-[4-(1-苯基-1-(5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-[4-甲氧基-7-(3-甲基-1,2,4-三唑-1-基)-6-氮雜吲哚-3-基]-乙烷-1,2-二酮的製備作用



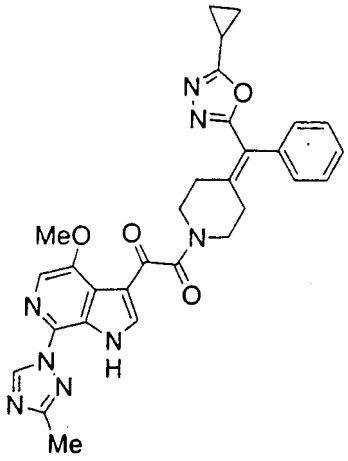
根據以上的通用方法製備該化合物，得到成爲白色固體之標題化合物(54%產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 11.02(s, 0.5H), 11.00(s, 0.5H), 9.11(s, 0.5H), 9.10(s, 0.5H), 8.21(dd, J=3.0, 5.6Hz, 1H), 7.74(s, 0.5H), 7.73(s, 0.5H), 7.37(m, 3H), 7.18(m, 2H), 4.03(s, 3H), 3.92(t, J=6.1Hz, 1H), 3.75(dd, J=5.6, 6.1Hz, 1H), 3.66(dd, J=5.6, 6.1Hz, 1H), 3.49(dd, J=5.6, 6.1Hz, 1H), 3.08(m, 1H), 3.05(m, 1H), 2.99(t, J=5.6, 1H), 2.56(s, 1.5H), 2.55(s, 1.5H), 2.50(dd, J=5.6, 6.1Hz, 1H), 2.44(t, J=5.6Hz, 1H), 1.30(m, 6H)。

LCMS: m/e 567 $(M+H)^+$。

實例 82

1-[4-(1-苯基-1-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-[4-甲氧基-7-(3-甲基-1,2,4-三唑-1-基)-6-氮雜吲哚-3-基]-乙烷-1,2-二酮的製備作用



根據以上的通用方法製備該化合物，得到成爲白色固體之標題化合物(51%產量)：

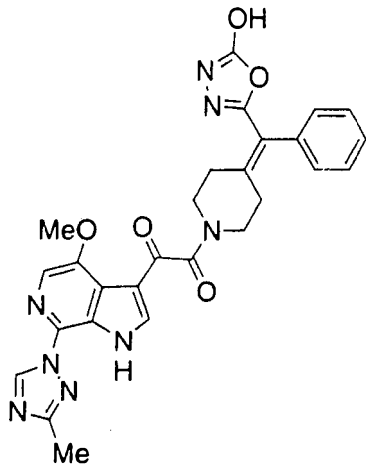
^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 11.02(s, 0.5H), 11.01(s, 0.5H), 9.10(s, 0.5H), 9.09(s, 0.5H), 8.21(d, J=3.0Hz, 0.5H), 8.19(d, J=3.0Hz, 0.5H), 7.73(s, 0.5H), 7.72(s, 0.5H), 7.43-7.29(m, 3H), 7.19-7.14(m, 2H), 4.03(s, 3H), 3.91(dd, J=5.6, 6.1Hz, 1H), 3.74(m, 1H), 3.65(m, 1H), 3.48(t, J=5.6Hz, 1H), 3.03(t, J=6.1Hz, 1H), 2.98(dd, J=5.6, 6.1Hz, 1H), 2.55(s, 1.5H), 2.54(s, 1.5H), 2.48(t, J=6.1Hz, 1H), 2.42(dd, J=5.6, 6.1Hz, 1H), 2.05(m, 1H), 1.03(m, 4H)。

LCMS: m/e 565 $(M+H)^+$。

實例 83

1-[4-(1-苯基-1-(5-羥基-1,3,4-噁二唑-2-基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-[4-甲氧基-7-(3-甲基-1,2,4-三唑-1-基)-6-氮雜吲哚-3-基]-乙烷-1,2-二酮的製備作用

(251)



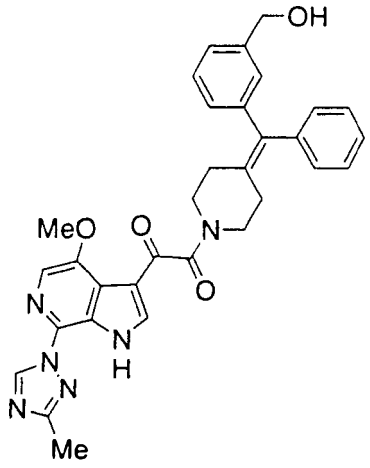
根據以上的通用方法製備該化合物，得到成爲白色固體之標題化合物(52%產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 11.03(s, 0.5H), 11.01(s, 0.5H), 9.10(s, 0.5H), 9.09(s, 0.5H), 8.23(d, J=3.0Hz, 0.5H), 8.21(d, J=3.0Hz, 0.5H), 7.76(s, 0.5H), 7.74(s, 0.5H), 7.45-7.30(m, 3H), 7.20-7.14(m, 2H), 4.04(s, 3H), 3.90(dd, J=5.6, 6.1Hz, 1H), 3.72(m, 1H), 3.64(m, 1H), 3.47(m, 1H), 3.00(dd, J=5.6, 6.1Hz, 1H), 2.95(dd, J=5.6 6.1Hz, 1H), 2.56(s, 1.5H), 2.55(s, 1.5H), 2.42(t, J=6.1Hz, 1H), 2.36(t, J=5.6Hz, 1H), 1.68(br s, 1H)。

LCMS: m/e 541 $(M+H)^+$。

實例 84

1-[4-(1-苯基-1-(3-羥甲基苯基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-[4-甲氧基-7-(3-甲基-1,2,4-三唑-1-基)-6-氮雜吲哚-3-基]-乙烷-1,2-二酮的製備作用



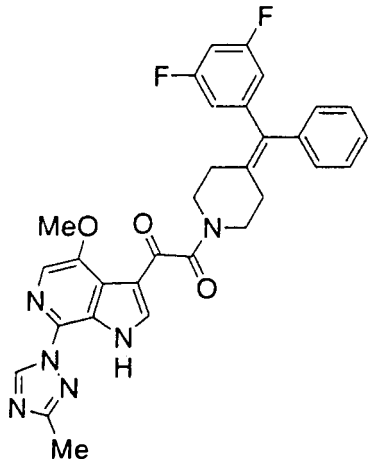
根據以上的通用方法製備該化合物，得到成爲白色固體之標題化合物(36%產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 10.99(s, 1H), 9.09(s, 1H), 8.20(d, J=3.0Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.35-7.03(m, 9H), 4.67(s, 1H), 4.62(s, 1H), 4.05(s, 3H), 3.77(t, J=5.6Hz, 2H), 3.50(m, 2H), 2.55(s, 3H), 2.50(m, 2H), 2.42(m, 2H), 1.55(br s, 1H)。

LCMS: m/e 563 $(M+H)^+$。

實例 85

1-[4-(1-苯基-1-(3,5-二氟苯基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-[4-甲氧基-7-(3-甲基-1,2,4-三唑-1-基)-6-氮雜吲哚-3-基]-乙烷-1,2-二酮的製備作用



根據以上的通用方法製備該化合物，得到成爲白色固體之標題化合物(57%產量)：

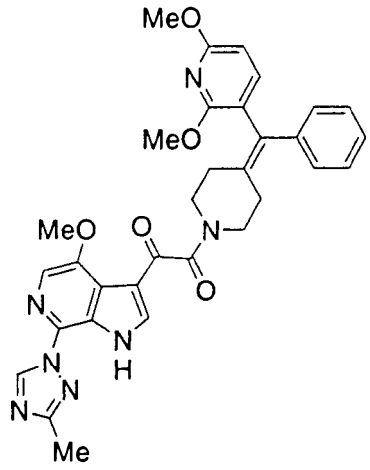
^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 11.00(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.21(m, 1H), 7.74(s, 1H), 7.37-7.20(m, 3H), 7.09(m, 2H), 6.73-6.60(m, 3H), 4.05(s, 3H), 3.78(m, 2H), 3.51(m, 2H), 2.55(s, 3H), 2.50(m, 2H), 2.42(m, 2H)。

LCMS: m/e 569 $(M+H)^+$。

實例 86

1-[4-(1-苯基-1-(2,5-二甲氧基吡啶-3-基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-[4-甲氧基-7-(3-甲基-1,2,4-三唑-1-基)-6-氮雜吲哚-3-基]-乙烷-1,2-二酮的製備作用

(254)



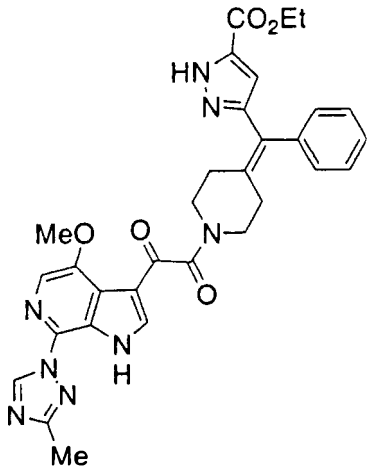
根據以上的通用方法製備該化合物，得到成爲白色固體之標題化合物(24%產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 10.99(s, 1H), 9.09(s, 1H), 8.19(dd, J=2.0, 3.5Hz, 1H), 7.74(d, J=1.5Hz, 1H), 7.31-7.08(m, 6H), 6.27(d, J=8.1Hz, 0.5H), 6.22(d, J=8.1Hz, 0.5H), 4.05(s, 3H), 3.91(s, 1.5H), 3.90(s, 1.5H), 3.87(s, 1.5H), 3.85(s, 1.5H), 3.78(m, 2H), 3.51(m, 2H), 2.55(s, 3H), 2.51(br s, 1H), 2.44(br s, 1H), 2.32(br s, 1H), 2.24(m, 1H)。

LCMS: m/e 594 $(M+H)^+$。

實例 87

1-[4-(1-苯基-1-(5-羧乙基吡咔-3-基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-[4-甲氧基-7-(3-甲基-1,2,4-三唑-1-基)-6-氮雜吲哚-3-基]-乙烷-1,2-二酮的製備作用

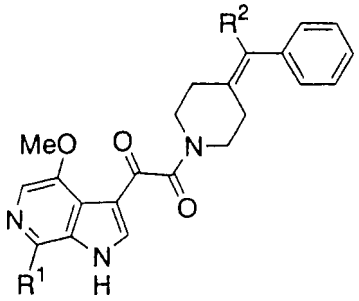


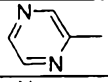
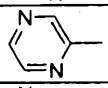
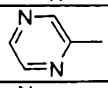
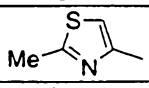
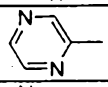
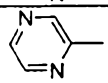
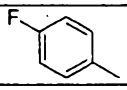
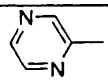
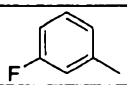
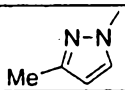
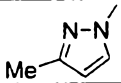
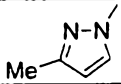
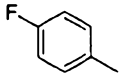
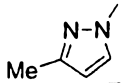
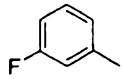
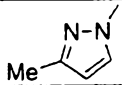
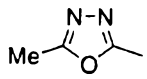
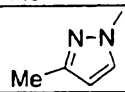
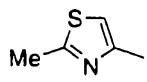
根據以上的通用方法製備該化合物，得到成爲米黃色固體之標題化合物(56%產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 11.02(s, 0.5H), 11.01(s, 0.5H), 9.09(s, 0.5H), 9.08(s, 0.5H), 8.21(m, 1H), 7.74(s, 0.5H), 7.73(s, 0.5H), 7.41-7.24(m, 3H), 7.14(m, 2H), 6.68(s, 0.5H), 6.63(s, 0.5H), 4.36(m, 2H), 4.04(s, 3H), 3.85(t, J=6.1Hz, 1H), 3.75(dd, J=5.6, 6.1Hz, 1H), 3.60(t, J=5.6Hz, 1H), 3.50(dd, J=5.6, 6.1Hz, 1H), 2.81(dd, J=5.6, 6.1Hz, 1H), 2.75(dd, J=5.6, 6.1Hz, 1H), 2.55(s, 1.5H), 2.54(s, 1.5H), 2.48(dd, J=5.6, 6.1Hz, 1H), 2.41(t, J=5.6Hz, 1H), 1.60(br s, 1H), 1.36(m, 3H)。

LCMS: m/e 595 $(M+H)^+$。

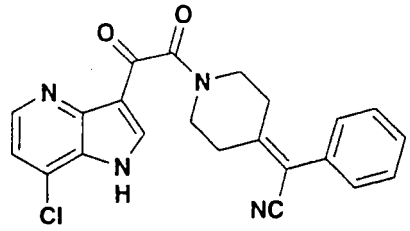
表 2：代表性 4-甲氧基-經 7 取代之-6-氮雜吲哚衍生物



實例	R^1	R^2	LCMS: m/e $(M+H)^+$
88		Br	522
89		Br	533
90			537
91			551
92			521
93			548
94			548
95			539
96			534
97			550
98			550
99			538
100			553

實例 101

{1-[2-(7-氯基-1H-吡咯並[3,2-b]吡啶-3-基)-2-氧基乙醯基]-哌啶-4-叉}-苯基乙腈



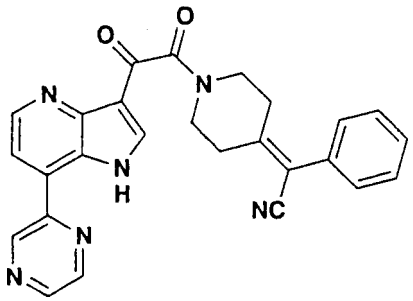
將 DEPBT(3.15 公克，10.5 毫莫耳)及乙基二異丙胺(6.1 毫升，35 毫莫耳)加入在 DMF(50 毫升)中的(7-氯基-1H-吡咯並[3,2-b]吡啶-3-基)-2-氧基醋酸(1.5 公克，6.7 毫莫耳)及苯基哌啶-4-叉乙腈(1.3 公克，6.7 毫莫耳)之溶液中。將溶液攪拌 20 小時，在真空下濃縮，並分溶在 5%Na_2CO_3(水性)(80 毫升)與 EtOAc(5x100 毫升)之間。將合併的有機層乾燥($MgSO_4$)，過濾及濃縮。將殘餘物以 Biotage 色層分離法(SiO_2，30%EtOAc/己烷至 100%EtOAc)及以製備性 HPLC 純化，得到成爲黃色固體之標題化合物(300 毫克，0.74 毫莫耳，11%)：

^{1}HNMR(500MHz, CD_3OD) δ 8.80(s, 0.5H), 8.80(s, 0.5H), 8.64(d, J=6.4Hz, 0.5H), 8.61(d, J=6.4Hz, 0.5H), 7.90 (d, J=6.4Hz, 0.5H), 7.87(d, J=6.4Hz, 0.5H), 7.49-7.30(m, 5H), 3.96(dd, J=6.1, 5.8Hz, 1H), 3.79(t, J=5.8Hz, 1H), 3.77(dd, J=6.1, 5.8Hz, 1H), 3.60(dd, J=6.1, 5.8Hz, 1H), 2.97(dd, J=6.1, 5.8Hz, 1H), 2.88(dd, J=6.1, 5.8Hz, 1H), 2.65(dd, J=6.1, 5.8Hz, 1H), 2.56(dd, J=6.1, 5.8Hz, 1H)。

LCMS: m/e 405 $(M+H)^+$。

實例 102

{1-[2-氧基-2-(7-吡咁-2-基-1H-吡咯並[3,2-b]吡啶-3-基)-乙醯基]-哌啶-4-叉}-苯基乙腈



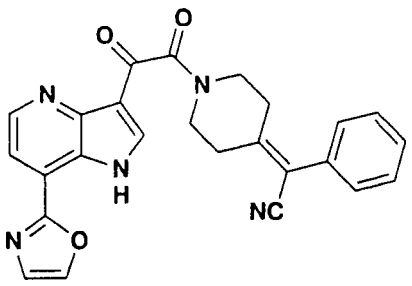
將實例 101 之化合物(30 毫克，0.074 毫莫耳)、2-三丁基錫烷基吡咁(82 毫克，0.22 毫莫耳)、$Pd(PPh_3)_4$(88 毫克，0.076 毫莫耳)與二噁烷(1 毫升)之混合物在密封的試管中以 140℃ 加熱 15 小時。將反應混合物以 MeOH 稀釋，經由 C 鹽過濾及濃縮。將殘餘物以製備性 HPLC 純化，得到成爲黃色油之標題化合物(2.6 毫克，0.0058 毫莫耳，9%)：

^{1}HNMR(500MHz, CD_3OD) δ 9.65(s, 0.5H), 9.64(s, 0.5H), 8.98(br s, 1H), 8.87(br s, 1H), 8.81(d, J=6.1Hz, 0.5H), 8.78(d, J=6.1Hz, 0.5H), 9.77(s, 0.5H), 8.76(s, 0.5H), 8.50(d, J=6.1Hz, 0.5H), 8.47(d, J=6.1Hz, 0.5H), 7.52-7.31(m, 5H), 3.99(t, J=6.1Hz, 1H), 3.83(t, J=6.1Hz, 1H), 3.80(t, J=6.1Hz, 1H), 3.64(t, J=6.1Hz, 1H), 2.99(t, J=6.1Hz, 1H), 2.91(t, J=6.1Hz, 1H), 2.67(t, J=6.1Hz, 1H), 2.59(t, J=6.1Hz, 1H)。

LCMS: m/e 449 $(M+H)^+$。

實例 103

{1-[2-(7-噁唑-2-基-1H-吡咯並[3,2-b]吡啶-3-基)-2-氧基乙醯基]-哌啶-4-叉}-苯基乙腈



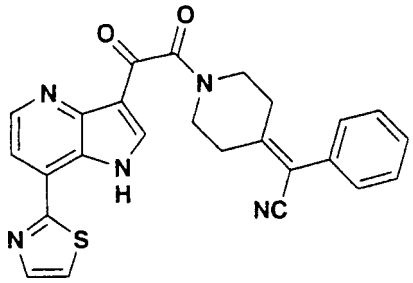
將實例 101 之化合物(30 毫克，0.074 毫莫耳)、2-三丁基錫烷基噁唑(106 毫克，0.30 毫莫耳)、$Pd(PPh_3)_4$(129 毫克，0.112 毫莫耳)與二噁烷(1 毫升)之混合物在密封的試管中以 120℃加熱 15 小時。將反應混合物以 MeOH 稀釋，經由 C 鹽過濾及濃縮。將殘餘物以製備性 HPLC 純化，得到成爲黃色油之標題化合物(11.3 毫克，0.026 毫莫耳，39%)：

^{1}HNMR(500MHz, CD_3OD) δ 8.80(d, J=6.1Hz, 0.5H), 8.78(s, 0.5H), 8.78(s, 0.5H), 8.77(d, J=6.1Hz, 0.5H), 8.38(br s, 1H), 8.36(br s, 1H), 8.32(d, J=5.8Hz, 0.5H), 8.29(d, J=6.1Hz, 0.5H), 7.73(br s, 0.5H), 7.72(br s, 0.5H), 7.50-7.32(m, 5H), 3.98(t, J=6.1Hz, 1H), 3.83(dd, J=6.1, 5.5Hz, 1H), 3.79(dd, J=6.1, 5.8Hz, 1H), 3.64(t, J=5.8Hz, 1H), 2.98(dd, J=6.1, 5.8Hz, 1H), 2.91(t, J=5.8Hz, 1H), 2.66(dd, J=6.1, 5.8Hz, 1H), 2.58(t, J=5.8Hz, 1H)。

LCMS: m/e 438 $(M+H)^+$。

實例 104

{1-[2-氧基-2-(7-噻唑-2-基-1H-吡咯並[3,2-b]吡啶-3-基)-乙醯基]-哌啶-4-叉}-苯基乙腈

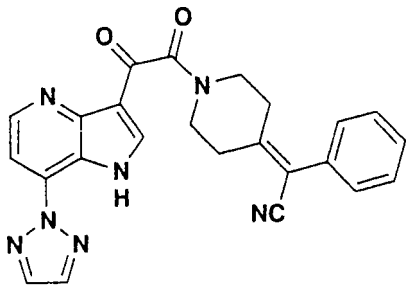


將實例 101(30 毫克，0.074 毫莫耳)、2-三丁基錫烷基噻唑(111 毫克，0.30 毫莫耳)、$Pd(PPh_3)_4$ (172 毫克，0.149 毫莫耳)與二噁烷(1 毫升)之混合物在密封的試管中以 120℃加熱 15 小時。將反應混合物以 MeOH 稀釋，經由 C 鹽過濾及濃縮。將殘餘物以製備性 HPLC 純化，得到成爲橘色固體之標題化合物(5.6 毫克，0.012 毫莫耳，19%)。

LCMS: m/e 454 $(M+H)^+$。

實例 105

{1-[2-氧基-2-(7-[1,2,3]三唑-2-基-1H-吡咯並[3,2-b]吡啶-3-基)-乙醯基]-哌啶-4-叉}-苯基乙腈



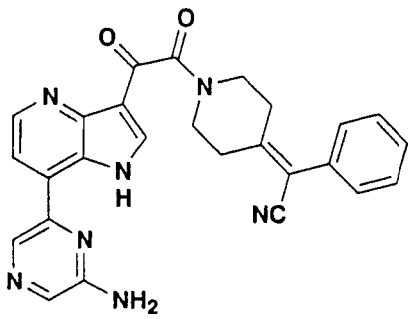
將實例 101 之化合物(34 毫克，0.084 毫莫耳)、1,2,3-三唑(0.40 毫升，6.9 毫莫耳)、銅金屬(5.4 毫克，0.084 毫莫耳)與 K_2CO_3(11.5 毫克，0.083 毫莫耳)之混合物在密封的試管中以 160℃ 加熱 5 小時。將反應混合物以 MeOH(2 毫升)稀釋，經由 C 鹽過濾及濃縮。將殘餘物以製備性 HPLC 純化，得到成爲黃色固體之標題化合物(3.1 毫克，0.026 毫莫耳，39%)：

^{1}HNMR(500MHz, CD_3OD) δ 8.80-8.67(m, 3H), 8.45-8.35(m, 3H), 7.52-7.30(m, 5H), 3.98(dd, J=6.1, 5.8Hz, 1H), 3.84(dd, J=6.1, 5.5Hz, 1H), 3.80(dd, J=6.1, 5.8Hz, 1H), 3.65(dd, J=6.1, 5.8Hz, 1H), 2.99(dd, J=6.7, 5.2Hz, 1H), 2.92(dd, J=6.1, 5.8Hz, 1H), 2.67(dd, J=6.1, 5.8Hz, 1H), 2.59(dd, J=6.1, 5.5Hz, 1H)。

LCMS: m/e 438 $(M+H)^+$。

實例 106

(1-{2-[7-(6-胺基吡呾-2-基)-1H-吡咯並[3,2-b]吡啶-3-基]-2-氧基乙醯基}-哌啶-4-叉)-苯基乙腈



將實例 101 之化合物(35 毫克，0.087 毫莫耳)、5-三正丁基錫烷基吡咔-2-基胺(135 毫克，0.35 毫莫耳)、$Pd(PPh_3)_4$(202 毫克，0.174 毫莫耳)與二噁烷(1 毫升)之混合物在密封的試管中以 160℃之微波加熱 0.5 小時。將反應混合物以 MeOH 稀釋，經由 C 鹽過濾及濃縮。將殘餘物以製備性 HPLC 純化，得到成爲橘色固體之標題化合物(9.2 毫克，0.020 毫莫耳，23%)：

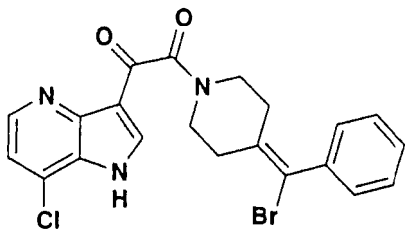
^{1}HNMR(500MHz, CD_3OD) δ 8.80(s, 0.5H), 8.79(s, 0.5H), 8.77(s, 0.5H), 8.77(s, 0.5H), 8.72(d, J=6.4Hz, 0.5H), 8.69(d, J=6.4Hz, 0.5H), 8.45(d, J=6.4Hz, 0.5H), 8.45(d, J=6.1Hz, 0.5H), 8.16(s, 0.5H), 8.15(s, 0.5H), 7.50-7.32(m, 5H), 3.99(dd, J=6.1, 5.8Hz, 1H), 3.85(t, J=6.1Hz, 1H), 3.80(dd, J=6.1, 5.8Hz, 1H), 3.66(dd, J=6.1, 5.5Hz, 1H), 2.98(dd, J=6.1, 5.8Hz, 1H), 2.93(t, J=5.8Hz, 1H), 2.66(dd, J=6.1, 5.8Hz, 1H), 2.60(t, J=5.8Hz, 1H)。

LCMS: m/e 464 $(M+H)^+$。

實例 107

1-[4-(溴苯基亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(7-氯基-1H-吡咯並[3,2-b]吡啶-3-基)-乙烷-1,2-二酮

(263)



將 BOPCl(261 毫克，1.02 毫莫耳)加入在氯仿(10 毫升)中的(7-氯基-1H-吡咯並[3,2-b]吡啶-3-基)-氧基醋酸(191 毫克，0.87 毫莫耳)、4-(溴苯基亞甲基)-哌啶氫氯酸鹽(245 毫克，0.85 毫莫耳)及二異丙基乙胺(440 毫克，3.4 毫莫耳)之溶液中。將反應溶液攪拌 2 天，以額外的二異丙基乙胺(440 毫克，3.4 毫莫耳)及 BOPCl(130 毫克，0.50 毫莫耳)處理，並攪拌 3 天。將反應混合物濃縮，溶解在 MeOH 中及以製備性 HPLC 純化，得到成爲白色固體之標題化合物(293 毫克，0.64 毫莫耳，75%)。

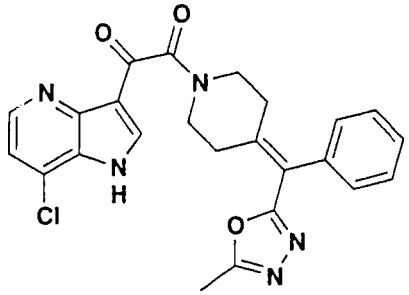
^{1}HNMR(500MHz, $CDCl_3$) δ 8.77(d, J=5.5Hz, 0.5H), 8.75-8.72(m, 0.5H), 8.72(s, 0.5H), 8.71(s, 0.5H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.38-7.20(m, 5H), 3.80(t, J=5.5Hz, 1H), 3.67(br s, 1H), 3.58(t, J=5.5Hz, 1H), 3.48(br s, 1H), 2.78(t, J=5.5Hz, 1H), 2.68(br s, 1H), 2.39(t, J=5.5Hz, 1H), 2.32(br s, 1H)。

LCMS: m/e 458 $(M+H)^+$。

實例 108

1-(7-氯基-1H-吡咯並[3,2-b]吡啶-3-基)-2-{4-[(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-苯基亞甲基]-哌啶-1-基}-乙烷-1,2-二

酮



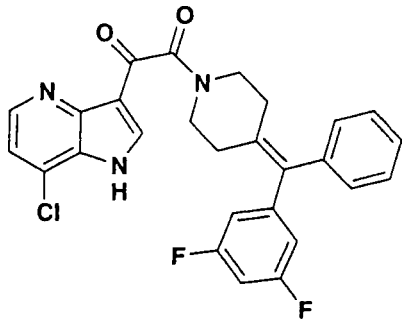
將 4-[(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-苯基亞甲基]-哌啶-1-羧酸特丁酯(30 毫克，0.085 毫莫耳)與在二噁烷中的 4.0 克分子量 HCl(2.0 毫升)攪拌 2 小時及接著在減壓下濃縮。將所得殘餘物(7-氯基-1H-吡咯並[3,2-b]吡啶-3-基)-氧基醋酸)(27 毫克，0.12 毫莫耳)與二異丙基乙胺(0.5 毫升，2.9 毫莫耳)溶解在氯仿(2 毫升)中，並以加入的 BOPCl(34 毫克，0.13 毫莫耳)處理。將反應溶液攪拌 3 天，濃縮，溶解在 MeOH 中及以製備性 HPLC 純化，得到成爲灰白色固體之所示標題化合物的 TFA 鹽(43 毫克，0.075 毫莫耳，89%)：

^{1}HNMR(500MHz, CD_3OD) δ 8.78(s, 0.5H), 8.77(s, 0.5H), 8.61(d, J=6.1Hz, 0.5H), 8.59(d, J=6.1Hz, 0.5H), 7.86(d, J=6.1Hz, 0.5H), 7.84(d, J=6.1Hz, 0.5H), 7.46-7.18(m, 5H), 3.92(dd, J=6.1, 5.8Hz, 1H), 3.79(t, J=6.1Hz, 1H), 3.75(dd, J=6.1, 5.8Hz, 1H), 3.62(t, J=5.8Hz, 1H), 3.03(dd, J=6.1, 5.8Hz, 1H), 2.94(t, J=5.8Hz, 1H), 2.54(dd, J=6.1, 5.8Hz, 1H), 2.48(s, 1.5H), 2.43(s, 1.5H), 2.48-2.42(m, 1H)。

LCMS: m/e 462 $(M+H)^+$。

實例 109

1-(7-氯基-1H-吡咯並[3,2-b]吡啶-3-基)-2-{4-[(3,5-二氟苯基)-苯基亞甲基]-哌啶-1-基}-乙烷-1,2-二酮



將 4-[(3,5-二氟苯基)-苯基亞甲基]-哌啶-1-羧酸特丁酯(29 毫克，0.074 毫莫耳)與在二噁烷中的 4.0 克分子量 HCl(2.0 毫升)攪拌 2 小時及接著在真空下濃縮。將所得殘餘物(7-氯基-1H-吡咯並[3,2-b]吡啶-3-基)-氧基醋酸(27 毫克，0.12 毫莫耳)與二異丙基乙胺(0.5 毫升，2.9 毫莫耳)溶解在氯仿(2 毫升)中，並以加入的 BOPCl(34 毫克，0.13 毫莫耳)處理。將反應溶液攪拌 3 天，濃縮，溶解在 MeOH 中及以製備性 HPLC 純化，得到成爲白色固體之所示標題化合物的 TFA 鹽(37 毫克，0.061 毫莫耳，83%)：

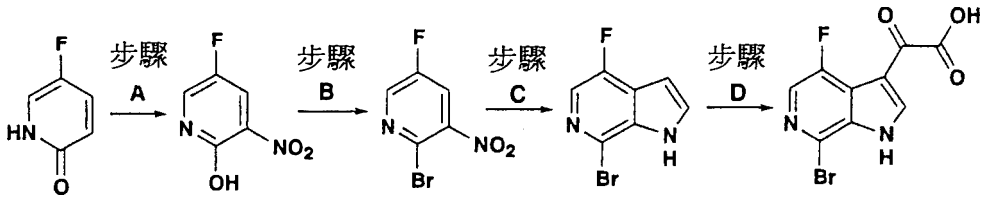
^{1}HNMR(500MHz, CD_3OD) δ 8.71(s, 0.5H), 8.70(s, 0.5H), 8.59(d, J=6.1Hz, 0.5H), 8.58(d, J=6.1Hz, 0.5H), 7.80(d, J=6.1Hz, 0.5H), 7.79(d, J=6.1Hz, 0.5H), 7.39-7.12(m, 5H), 6.87-6.71(m, 3H), 3.81(p, J=5.8Hz, 1H), 3.60(p, J=5.6Hz, 1H), 2.52(p, J=5.8Hz, 1H), 3.41(p, J=6.0Hz, 1H)

。

LCMS: m/e 492 $(M+H)^+$。

中間物 1zz

根據以下的流程製備中間物 1zz：



中間物 1zz

A）發煙之 HNO_3，H_2SO_4；

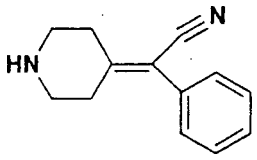
B）$POBr_3$/DMF，110℃

C）乙烯基溴化鎂，THF，-78℃ ~-20℃

D）$AlCl_3$，甲乙基咪唑鎓鹽氯化物，$ClCOCO_2Me$

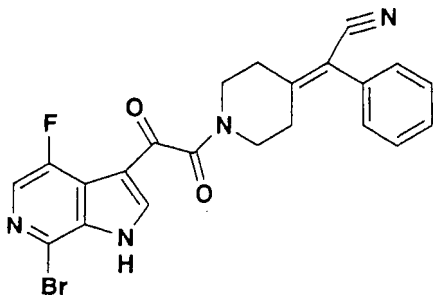
分離出成爲白色固體之中間物 1zz。LC/MS: (ES^+) m/z $(M+H)^+$=289。Rt=0.85 分鐘。

中間物 2zz



根據以上所述的通用步驟製備標題化合物。

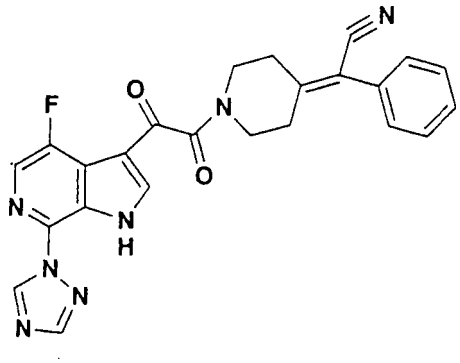
中間物 3zz



將在 DMF(5.0 毫升)中的中間物 1zz(760 毫克，2.65 毫莫耳)、中間物 2zz(577 毫克，2.92 毫莫耳)、HOBT(811 毫克，5.30 毫莫耳)、EDAC(1.0 公克，5.30 毫莫耳)與 NMM(1.80 毫升，15.90 毫莫耳)之混合物在室溫下攪拌 20 小時。將所得溶液以醋酸乙酯(30 毫升)稀釋，接著以水(25 毫升 x2)及食鹽水(20 毫升)清洗。將有機層經硫酸鎂乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物在甲醇中結晶。在過濾之後，將固體在空氣中乾燥，以供給標題化合物(385 毫克，31%)。^{1}HNMR(500MHz, $CDCl_3$) δ 9.41(bs, 1H), 8.27-8.26(m, 1H), 8.12-8.10(m, 1H), 7.44-7.25(m, 5H), 3.95-2.59(m, 8H)。LC/MS: (ES^+) m/z $(M+H)^+$=469。Rt=1.52 分鐘。

實例 110

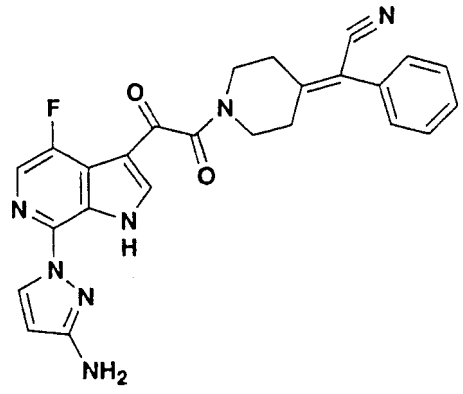
{1-[2-(4-氟基-7-[1,2,4]三唑-1-基-1H-吡咯並[3,2-c]吡啶-3-基)-2-氧基乙醯基]-哌啶-4-叉)-苯基乙腈



依照以上所述之步驟(Cu 偶合)，使用以下的試劑及量自中間物 3zz(300 毫克，0.64 毫莫耳)製備標題化合物：1,2,3-三唑(1.3 公克，19.2 毫莫耳)、碳酸鉀(88 毫克，0.64 毫莫耳)、銅(41 毫克，0.64 毫莫耳)。獲得成爲棕色固體之標題化合物(78 毫克，27%)。^{1}HNMR(500MHz, $CDCl_3$) δ 11.09(bs, 1H), 9.28-9.27(m, 1H), 8.32-8.31(m, 1H), 8.22(m, 1H), 8.09-8.08(m, 1H), 7.49-7.25(m, 5H), 3.96-2.61(m, 8H)。LC/MS: (ES^+) m/z $(m+H)^+$=456。Rt=1.56 分鐘。

實例 111

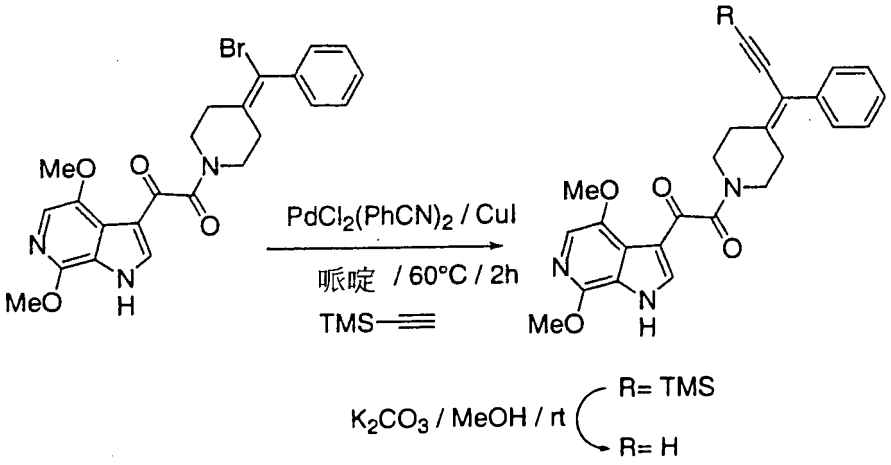
(1-{2-[7-(3-胺基吡唑-1-基)-4-氟基-1H-吡咯並[3,2-c]吡啶-3-基]-2-氧基乙醯基}-哌啶-4-叉)-苯基乙腈



根據以上所述之通用步驟(Cu-偶合)，使用以下的試

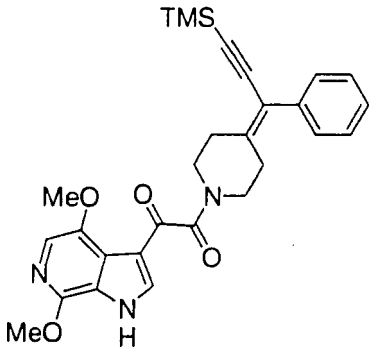
劑及量自中間物 3zz(105 毫克，0.22 毫莫耳)製備標題化合物：3-胺基吡唑(450 毫克，5.41 毫莫耳)、碳酸鉀(30 毫克，0.22 毫莫耳)、銅(16 毫克，0.25 毫莫耳)。獲得成爲黃色固體之標題化合物(13.6 毫克，3.5%)。^{1}HNMR(300MHz, DMSO): 12.40(bs, 1H), 8.37-8.29(m, 2H), 8.08-8.02(m, 1H), 7.55-7.35(m, 5H), 5.93-5.90(m, 1H), 3.85-2.49(m, 8H)。LC/MS: (ES^+) m/z $(m+H)^+$=470。Rt=1.57 分鐘。

流程 31



實例 112

1-[4-(1-苯基-1-(2-三甲基甲矽烷基乙炔-1-基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(4,7-二甲氧基-6-氮雜吲哚-3-基)-乙烷-1,2-二酮的製備作用



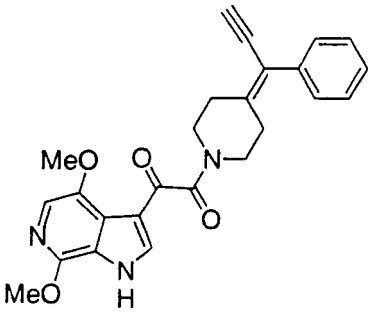
如流程 31 所示，將三甲基甲矽烷基乙炔(0.070 毫升，0.495 毫莫耳)加入在哌啶(1.5 毫升)中的 1-[4-(1-溴基-1-苯基亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(4,7-二甲氧基-6-氮雜吲哚-3-基)-乙烷-1,2-二酮(0.094 公克，0.195 毫莫耳)、$PdCl_2(PhCN)_2$(0.005 公克，0.0117 毫莫耳)及 CuI(0.005 公克，0.0252 毫莫耳)之溶液中。將混合物在 60℃下加熱 2 小時，並在真空中除去溶劑。將殘餘物以 EtOAc 及 H_2O 稀釋，將有機相分開，並將水相再以 EtOAc(x2)萃取。將合併的有機層清洗(H_2O，食鹽水)，乾燥(Na_2SO_4)及蒸發，並將殘餘物以製備性 HPLC 純化，得到成爲無色固體之標題化合物(0.038 公克，39%)：

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 10.32(s, br, 1H), 7.81(d, J=9.9Hz, 1H), 7.33-7.15(m, 6H), 3.89 及 3.87(s, 3H), 3.82 及 3.81(s, 3H), 3.59(t, J=6.0Hz, 1H), 3.59(dd, J=5.3, 6.1Hz, 1H), 3.50(t, J=5.8Hz, 1H), 2.82(t, J=5.8Hz, 1H), 2.75(t, J=5.8Hz, 1H), 2.43(t, J=5.8Hz, 1H), 2.35(t, J=5.8Hz, 1H), 0.12 及 0.06(s, 9H)。

LCMS: m/e 502 $(M+H)^+$。

實例 113

1-[4-(1-苯基-1-乙炔基亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(4,7-二甲氧基-6-氮雜吲哚-3-基)-乙烷-1,2-二酮的製備作用

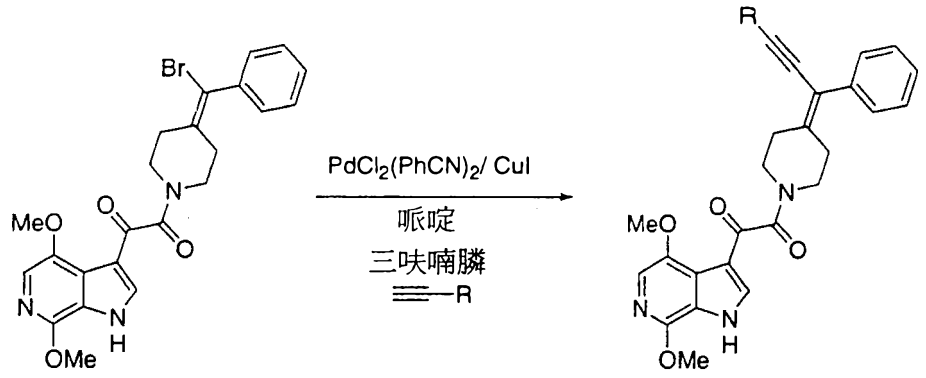


將 K_2CO_3(0.010 公克，0.0724 毫莫耳)加入在 MeOH(1 毫升)中的 1-[4-(1-苯基-1-(2-三甲基甲矽烷基乙炔-1-基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(4,7-二甲氧基-6-氮雜吲哚-3-基)-乙烷-1,2-二酮(0.035 公克，0.0699 毫莫耳)之溶液中，並允許混合物在室溫下攪拌 6 小時。接著將混合物蒸發及殘餘物以製備性 HPLC 純化，得到無色固體之標題化合物(0.027 公克，91%)：

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 10.10(d, J=5.3Hz, 1H), 7.84(dd, J=3.0, 9.1Hz, 1H), 7.35-7.18(m, 6H), 3.92 及 3.91(s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.82(t, J=5.8Hz, 1H), 3.61(t, J=5.8Hz, 1H), 3.52(dd, J=5.5, 6.1Hz, 1H), 3.32(t, J=5.8Hz, 1H), 2.84(dd, J=5.8, 6.1Hz, 1H), 2.76(dd, J=5.8, 6.1Hz, 1H), 2.45(dd, J=5.8, 6.1Hz, 1H), 2.37(dd, J=5.8, 6.1Hz, 1H), 1.85(br s, 1H)。

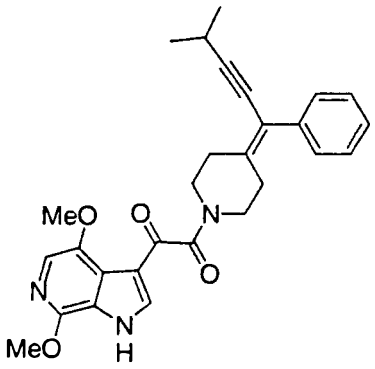
LCMS: m/e 430 $(M+H)^+$。

流程 47



實例 114

1-[4-(1-苯基-1-(2-異丙基乙炔-1-基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(4,7-二甲氧基-6-氮雜吲哚-3-基)-乙烷-1,2-二酮的製備作用



通用方法：如流程 47 所示，將哌啶(2 毫升)及接著將異丙基乙炔(0.11 毫升，1.07 毫莫耳)加入 1-[4-(1-溴基-1-苯基亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(4,7-二甲氧基-6-氮雜吲哚-3-基)-乙烷-1,2-二酮(0.101 公克，0.208 毫莫耳)、$PdCl_2(PhCN)_2$(0.004 公克，0.0107 毫莫耳)、三-2-呋喃膦(0.010 公克，0.045 毫莫耳)與 CuI(0.004 公克，0.023 毫莫耳)之混合物中。將混合物在密封的試管中以 100℃下加熱 3 小時，並接著在真空中除去溶劑。將殘餘物以製備

性 HPLC 純化，以供給成爲淺黃色固體之標題化合物(0.212 公克，22%)：

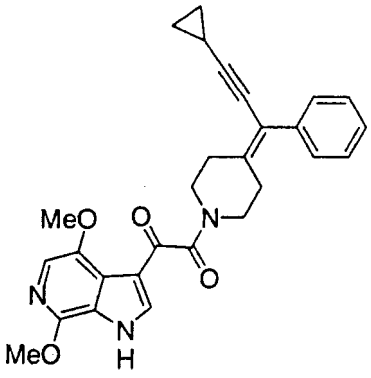
^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (1:1 之外消旋物混合物)8.02 及 7.99(s, 1H), 7.45 及 7.43(s, 1H), 7.37-7.23(m, 6H), 4.04 及 4.03(s, 3H), 3.93 及 3.92(s, 3H), 3.84(t, J=5.8Hz, 1H), 3.64(dd, J=5.8, 6.0Hz, 1H), 3.57(dd, J=5.5, 5.8Hz, 1H), 3.36(dd, J=5.3, 6.1Hz, 1H), 2.85(dd, J=5.8, 6.1Hz, 1H), 2.78(dd, J=5.6Hz, 1H), 2.49(t, J=5.8Hz, 1H), 2.73 及 2.67(pent, J=6.8Hz, 1H), 2.49(t, J=5.8Hz, 1H), 2.41(t, J=5.6Hz, 1H), 1.21 及 1.14(d, J=6.8Hz, 6H)。

LCMS: m/e 472 $(M+H)^+$。

根據實例 114 的方法製備實例 115-118 之化合物。

實例 115

1-[4-(1-苯基-1-(2-環丙基乙炔-1-基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(4,7-二甲氧基-6-氮雜吲哚-3-基)-乙烷-1,2-二酮的製備作用



根據通用方法製備該化合物，得到成爲固體之標題化

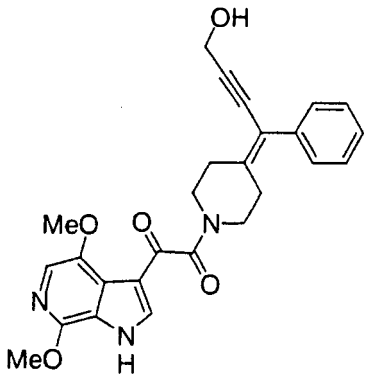
合物(21%產量)：

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 及 9.16(s, 1H), 8.02 及 8.01(d, J=3.3Hz, 1H), 7.46 及 7.43(s, 1H), 7.37-7.20 (m, 5H), 4.05 及 4.03(s, 3H), 3.93 及 3.92(s, 3H), 3.83(dd, J=5.8, 6.0Hz, 1H), 3.63(dd, J=5.5, 6.1Hz, 1H), 3.56 (dd, J=5.6, 6.0Hz, 1H), 3.35(dd, J=5.5, 5.8Hz, 1H), 2.83(dd, J=5.8, 6.1Hz, 1H), 2.75(t, J=5.8Hz, 1H), 2.46(dd, J=5.8, 6.0Hz, 1H), 2.38(t, J=5.8Hz, 1H), 1.43-1.32(m, 1H), 0.85-0.63(m, 4H)。

LCMS: m/e 468 $(M+H)^+$。

實例 116

1-[4-(1-苯基-1-(2-羥甲基乙炔-1-基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(4,7-二甲氧基-6-氮雜吲哚-3-基)-乙烷-1,2-二酮的製備作用



根據通用方法製備該化合物，在自 MeOH 結晶之後得到成爲固體之標題化合物(22%產量)：

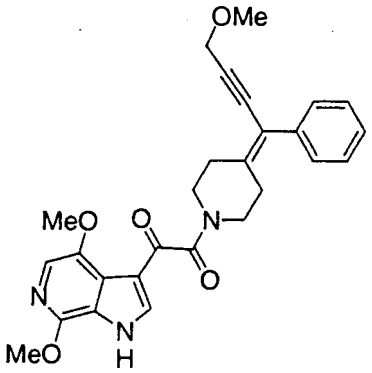
^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 及 8.05(d, J=3.3Hz, 1H),

8.02(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.39-7.36(m, 1H), 7.33-7.23(m, 5H), 4.44 及 4.38(s, 2H), 4.05 及 4.04(s, 3H), 3.95 及 3.94(s, 3H), 3.85(dd, J=5.8, 6.0Hz, 1H), 3.66(t, J=5.8Hz, 1H), 3.56(t, J=5.8Hz, 1H), 3.38(dd, J=5.5, 5.8Hz, 1H), 2.89(dd, J=6.3, 5.6Hz, 1H), 2.79(dd, J=5.8, 6.1Hz, 1H), 2.50(t, J=5.8Hz, 1H), 2.41(t, J=5.8Hz, 1H)。

LCMS: m/e 460 $(M+H)^+$。

實例 117

1-[4-(1-苯基-1-(2-甲氧基甲基乙炔-1-基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(4,7-二甲氧基-6-氮雜吲哚-3-基)-乙烷-1,2-二酮的製備作用



根據通用方法製備該化合物，得到成爲固體之標題化合物(59%產量)：

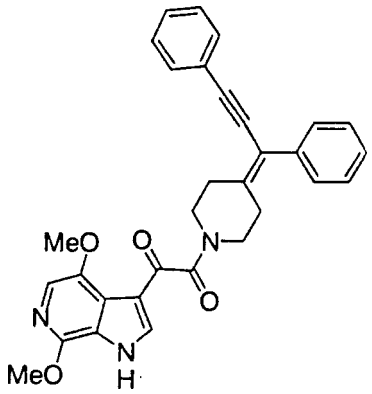
^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 及 9.14(br s, 1H), 8.02 及 8.01(d, J=3.3Hz, 1H), 7.46 及 7.44(s, 1H), 7.39-7.23(m, 5H), 4.28 及 4.22(s, 1H), 4.05 及 4.04(s, 3H), 3.93 及 3.92(s, 3H), 3.90(m, 1H), 3.85(dd, J=5.8, 6.1Hz, 1H), 3.66(dd, J=5.8, 6.1Hz, 1H), 3.58(dd, J=5.8, 5.6Hz, 1H),

3.39 及 3.34(s, 3H), 2.88(dd, J=5.8, 6.1Hz, 1H), 2.81(dd, J=5.8, 5.6Hz, 1H), 2.50(dd, J=5.8, 6.3Hz, 1H), 2.43(dd, J=5.8, 5.6Hz, 1H)。

LCMS: m/e 474 $(M+H)^+$。

實例 118

1-[4-(1-苯基-1-(2-苯基乙炔-1-基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(4,7-二甲氧基-6-氮雜吲哚-3-基)-乙烷-1,2-二酮的製備作用



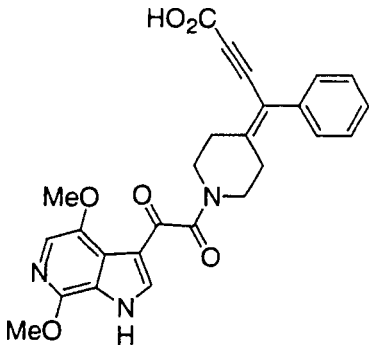
根據通用方法製備該化合物，得到成爲固體之標題化合物(29%產量)：

^{1}HNMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 9.10(s, 1H), 8.04 及 8.02(d, J=3.3Hz, 1H), 7.46-7.27(m, 11H), 4.05 及 4.04(s, 3H), 3.94 及 3.93(s, 3H), 3.89(m, 1H), 3.69(t, J=5.8Hz, 1H), 3.62(dd, J=5.5, 5.8Hz, 1H), 3.41(dd, J=5.1, 6.0Hz, 1H), 2.97(dd, J=5.8, 6.0Hz, 1H), 2.90(dd, J=5.8, 5.5Hz, 1H), 2.56(t, J=5.8Hz, 1H), 2.49(t, J=5.8Hz, 1H)。

LCMS: m/e 506 $(M+H)^+$。

實例 119

1-[4-(1-苯基-1-(2-羧基乙炔-1-基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(4,7-二甲氧基-6-氮雜吲哚-3-基)-乙烷-1,2-二酮的製備作用



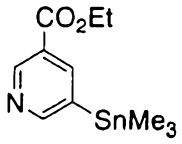
將 1-[4-(1-苯基-1-乙炔基亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(4,7-二甲氧基-6-氮雜吲哚-3-基)-乙烷-1,2-二酮(0.160 公克，0.373 毫莫耳)加入在-78℃及 Ar 下在 THF(3 毫升)中的 LDA[以 iPr_2NH(0.15 毫升，1.070 毫莫耳)及 n-BuLi(0.52 毫升，0.936 毫莫耳)所製備的]之溶液中。允許溶液攪拌 30 分鐘，並接著將大量過量的粉末狀乾冰直接加入燒瓶中。允許混合物溫熱至室溫隔夜及接著以 10%水性 HCl 中止。將混合物以 EtOAc(x3)萃取，並將合併的有機層清洗(H_2O，食鹽水)，乾燥(Na_2SO_4)及濃縮。將殘餘物以製備性 HPLC 純化，以供給成爲無色固體之標題化合物(0.026 公克，15%)：

^{1}HNMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.15 及 8.12(s, 1H), 7.42-7.26(m, 6H), 4.04 及 4.03(s, 3H), 3.90(s, 3H), 3.86-3.88(m, 1H), 3.69(dd, J=5.3, 6.3Hz, 1H), 3.59(m, 1H), 3.42(m,

1H), 3.13-3.11(m, 1H), 2.97(dd, J=5.3, 6.1Hz, 1H), 2.85(dd, J=5.1, 6.3Hz, 1H), 2.54(dd, J=5.5, 6.4Hz, 1H), 2.44(dd, J=5.1, 6.3Hz, 1H)。

LCMS: m/e 474 $(M+H)^+$。

3-三甲基錫烷基-5-羧乙基吡啶的製備作用

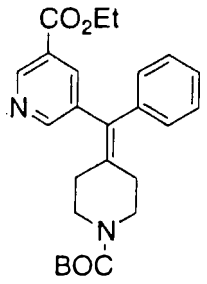


將在無水 THF(2 毫升)中的 3-溴基-5-羧乙基吡啶(0.108 公克，0.469 毫莫耳)、六甲基二錫(0.088 毫升，0.422 毫莫耳)與四個(三苯膦)鈀(0.010 公克，0.008 毫莫耳)之混合物以 Ar 氣泡流經 10 分鐘脫氣。接著將反應容器密封及將混合物在 80℃下(油浴溫度)加熱 16 小時。接著將冷卻的混合物蒸發至乾燥，並將殘餘物經色層分離(1:1 之 SiO_2/己烷-EtOAc)，得到成爲澄清的黃色油之標題化合物(0.113 公克，77%)：

LCMS: m/e 316 $(M+H)^+$。

4-(1-苯基-1-(5-羧乙基吡啶-3-基)-亞甲基)-哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用

(279)

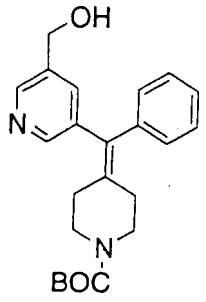


將在無水 THF(5 毫升)中的 3-三甲基錫烷基-5-羧乙基吡啶(0.298 公克，0.949 毫莫耳)與 4-(1-溴基-1-苯基亞甲基)-哌啶-1-羧酸特丁酯(0.334 公克，0.949 毫莫耳)之混合物以 Ar 氣泡流經 10 分鐘脫氣。將雙(三苯膦)二氯化鈀(0.033 公克，0.047 毫莫耳)加入該溶液中，並接著將反應容器密封及將混合物在 90℃ 下(油浴溫度)加熱 16 小時。接著將冷卻的混合物蒸發至乾燥，並將殘餘物經色層分離(7:3 之 SiO_2/己烷-EtOAc)，得到成爲澄清的黃色油之標題化合物(0.294 公克，73%)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 9.07(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.34-7.23(m, 3H), 7.10(m, 2H), 4.38(m, 2H), 3.48(s, 4H), 2.36(s, 2H), 2.30(s, 2H), 1.46(s, 9H), 1.38(m, 3H)。

LCMS: m/e 423 $(M+H)^+$。

4-(1-苯基-1-(5-羥甲基吡啶-3-基)-亞甲基)-哌啶-1-羧酸特丁酯的製備作用

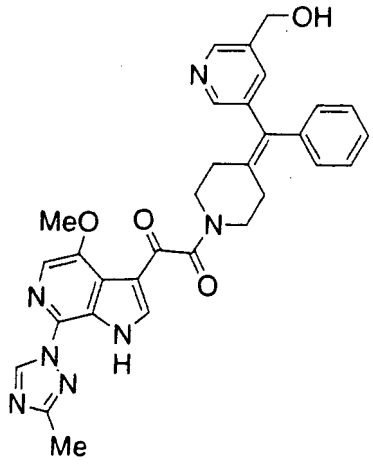


將 LAH(0.334 毫升，0.949 毫莫耳)經 10 分鐘分批加入在無水 THF(2 毫升)中的 4-(1-苯基-1-(5-羧乙基吡啶-3-基)-亞甲基)-哌啶-1-羧酸特丁酯(0.058 公克，0.137 毫莫耳)之溶液中。將混合物在室溫下再攪拌 30 分鐘，並接著以 Rochelle's 鹽飽和水溶液(5 毫升)中止。將所得混合物過濾及將過濾物濃縮至乾燥，得到成爲澄清的棕色油之標題化合物(0.046 公克，87%)：

LCMS: m/e 381 $(M+H)^+$。

實例 120

1-[4-(1-苯基-1-(5-羥甲基吡啶-3-基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(4-甲氧基-7-(3-甲基-1,2,4-三唑-1-基)-6-氮雜吲哚-3-基)-乙烷-1,2-二酮的製備作用



(281)

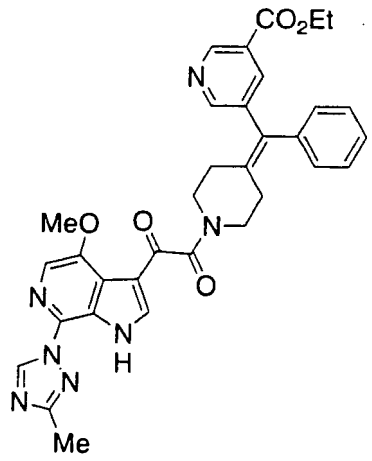
以類似於實例 70 之通用方法製備該化合物，得到成爲白色固體之標題化合物(8%產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 11.00(s, 1H), 9.09(s, 1H), 8.49-8.41(m, 2H), 8.34(s, 1H), 8.21(s, 0.5H), 8.20(s, 0.5H), 7.75(s, 1H), 7.43-7.22(m, 3H), 7.13-7.07(m, 2H), 4.71(s, 1H), 4.67(s, 1H), 4.05(s, 3H), 3.78(m, 2H), 3.51(m, 2H), 2.55(s, 3H), 2.51-2.41(m, 4H), 1.60(br s, 1H)。

LCMS: m/e 564 $(M+H)^+$。

實例 121

1-[4-(1-苯基-1-(5-羧乙基吡啶-3-基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-[4-甲氧基-7-(3-甲基-1,2,4-三唑-1-基)-6-氮雜吲哚-3-基]-乙烷-1,2-二酮的製備作用



以類似於實例 70 之通用方法製備該化合物，得到成爲白色固體之標題化合物(12%產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 11.00(s, 1H), 9.09(s, 1H), 8.56(m, 1H), 8.21(s, 1H), 8.01(m, 1H), 7.75(s, 1H), 7.37-

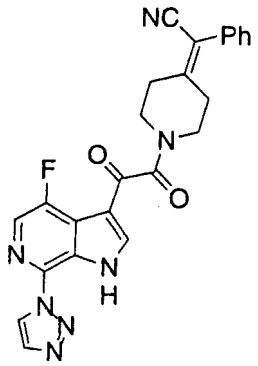
7.07(m, 6H), 4.38(q, J=7.1Hz, 2H), 4.05(s, 3H), 3.79(m, 2H), 3.53(m, 2H), 2.65-2.40(m, 4H), 2.55(s, 3H), 1.38(t, J=7.1Hz, 3H)。

LCMS: m/e 606 $(M+H)^+$。

額外的實驗步驟

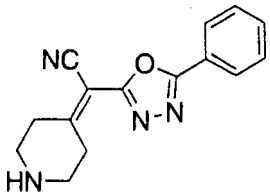
實例 129a

{1-[2-(4-氟基-7-[1,2,3]三唑-1-基-1H-吡咯並[2,3-c]吡啶-3-基)-2-氧基乙醯基}-哌啶-4-叉)-苯基乙腈



以類似於實例 110 製備實例 129a。

4-[1-氰基-1-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-亞甲基]-哌啶的製備作用

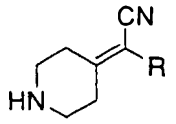


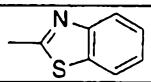
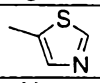
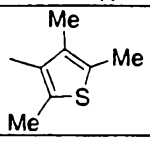
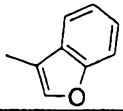
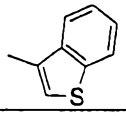
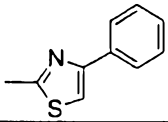
將 NaHMDS 溶液(在 THF 中的 1 克分子量，1.1 毫升，1.1 毫莫耳)加入在 5℃ 及 Ar 下在無水 THF(5 毫升)中的

N-Boc-4-哌啶酮(0.200 公克，1.00 毫莫耳)與 2-(氯甲基)-5-苯基-1,3,4-噁二唑之混合物中，並接著將混合物在室溫下攪拌 16 小時。將反應以 MeOH(1 毫升)中止及接著將混合物蒸發至乾燥。將殘餘物以 HCl-二噁烷(4 克分子量，2 毫升)處理，並將反應混合物維持在室溫下 20 小時，然後再蒸發至乾燥。將殘餘物以 EtOAc 處理，清洗(飽和 $NaHCO_3$x2，食鹽水)，乾燥($MgSO_4$)及蒸發，得到成爲暗紅色半固體之標題化合物(0.212 公克，80%)，以其原樣以在下一個步驟中使用：

LCMS: m/e $(M+H)^+$。

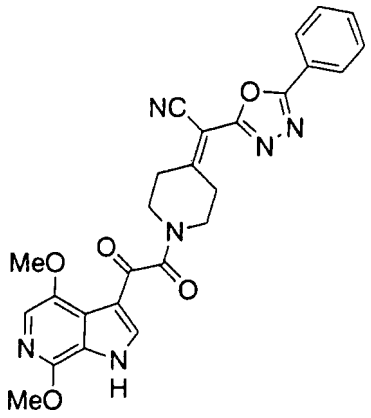
表 X：代表性氰基乙烯基哌啶中間物



實例	R	產量(%)	LCMS: m/e $(M+H)^+$
1		70	256
2		50	206
3		83	247
4		100	205
5		100	239
6		91	255
7		82	282

實例 122

1-[4-(1-氰基-1-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(4,7-二甲氧基-6-氮雜吲哚-3-基)-乙烷-1,2-二酮的製備作用



通用方法：將 DMF(0.02 毫升)加入在 5℃ 及 Ar 下在 DCM(4 毫升)中的草醯氯(0.030 毫升，0.34 毫莫耳)之溶液中，並在相同的溫度下持續攪拌 10 分鐘。接著將混合物在-20℃下冷卻，逐滴加入在 NMP-DCM(1:2，1.5 毫升)的 4,7-二甲氧基-6-氮雜吲哚-3-氧基醋酸(0.060 公克，0.24 毫莫耳)之溶液，並在-20℃下持續攪拌 1 小時。將在 DCM(1.5 毫升)中的 4-[1-氰基-1-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-亞甲基]-哌啶(0.064 公克，0.24 毫莫耳)與胡尼格氏鹼(0.080 毫升，0.48 毫莫耳)之混合物加入該混合物中。將混合物在 5℃ 下攪拌 1 小時及接著將其蒸發至乾燥。將殘餘物以製備性 HPLC 純化，得到成爲米黃色固體之標題化合物(0.037 公克，31%)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 9.34(m, 1H), 8.02(m, 3H), 7.50(m, 3H), 7.40(m, 1H), 4.04(s, 3H), 3.97(m, 2H),

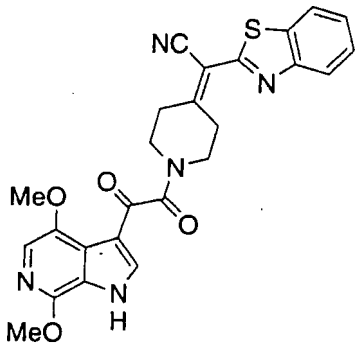
3.87(s, 3H), 3.64(m, 2H), 3.34(m, 2H), 2.99(m, 2H)。

LCMS m/e 499 $(M+H)^+$。

以類似於實例 122 製備實例 123-129 之化合物。

實例 123

1-[4-(1-氰基-1-苯並噻唑-2-基亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(4,7-二甲氧基-6-氮雜吲哚-3-基)-乙烷-1,2-二酮的製備作用



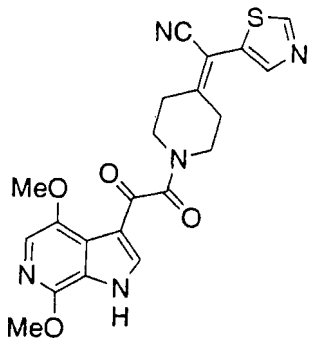
根據以上的通用方法製備該化合物，得到成爲米黃色固體之標題化合物(20%產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 9.50(m, 1H), 8.02(m, 2H), 7.87(m, 1H), 7.47(m, 2H), 7.38(m, 2H), 4.04(s, 3H), 3.87(m, 2H), 3.85(s, 3H), 3.62(m, 2H), 3.33(m, 2H), 2.95(m, 2H)。

LCMS: m/e 488 $(M+H)^+$。

實例 124

1-[4-(1-氰基-1-噻唑-5-基亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(4,7-二甲氧基-6-氮雜吲哚-3-基)-乙烷-1,2-二酮的製備作用



根據以上的通用方法製備該化合物，得到成爲白色固體之標題化合物(51%產量)：

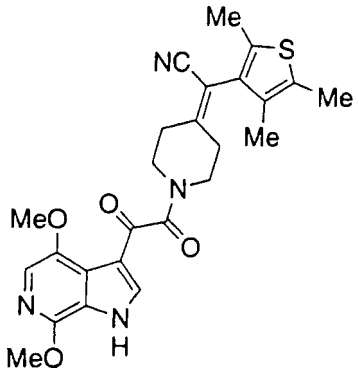
^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 9.56(br s, 1H), 8.79(s, 0.5H), 8.72(s, 0.5H), 7.96(m, 1H), 7.50(m, 1H), 7.37(s, 0.5H), 7.36(s, 0.5H), 3.99(s, 3H), 3.86(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.76(dd, J=6.1, 5.5Hz, 1H), 3.60(dd, J=6.1, 5.5Hz, 1H), 3.50(dd, J=6.1, 5.6Hz, 1H), 3.14(dd, J=6.1, 6.0Hz, 1H), 3.08(dd, J=6.1, 5.5Hz, 1H), 2.90(dd, J=6.1, 6.0Hz, 1H), 2.84(dd, J=5.6, 3.9Hz, 1H)。

LCMS: m/e 438 $(M+H)^+$。

實例 125

1-[4-(1-氰基-1-(2,3,5-三甲基噻嗯-4-基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(4,7-二甲氧基-6-氮雜吲哚-3-基)-乙烷-1,2-二酮的製備作用

(287)

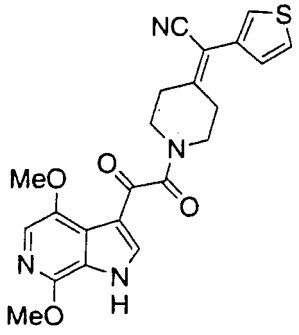


根據以上的通用方法製備該化合物，得到成爲黃色固體之標題化合物(2%產量)：

LCMS: m/e 479 $(M+H)^+$。

實例 126

1-[4-(1-氰基-1-噻嗯-3-基亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(4,7-二甲氧基-6-氮雜吲哚-3-基)-乙烷-1,2-二酮的製備作用



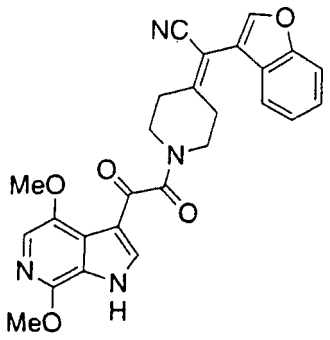
根據以上的通用方法製備該化合物，得到成爲白色固體之標題化合物(7%產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 9.79(br s, 1H), 8.07(m, 1H), 7.3-7.4(m, 3H), 7.01(m, 1H), 4.19(s, 1.5H), 4.17(s, 1.5H), 3.86(s, 3H), 3.67(m, 2H), 3.58(m, 1H), 3.42(m, 1H), 2.83(m, 2H), 2.61(m, 2H)。

LCMS: m/e 437 $(M+H)^+$。

實例 127

1-[4-(1-氰基-1-苯並呋喃-3-基亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(4,7-二甲氧基-6-氮雜吲哚-3-基)-乙烷-1,2-二酮的製備作用



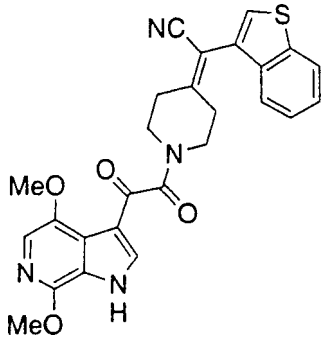
根據以上的通用方法製備該化合物，得到成爲白色固體之標題化合物(5%產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 9.09(br s, 1H), 8.01(m, 1H), 7.60(m, 1H), 7.5-7.2(m, 5H), 4.03(s, 1.5H), 4.01(s, 1.5H), 3.89(m, 2H), 3.85(s, 1.5H), 3.83(s, 1.5H), 3.63(m, 1H), 3.39(m, 1H), 2.91(m, 2H), 2.56(m, 2H)。

LCMS: m/e 471 $(M+H)^+$。

實例 128

1-[4-(1-氰基-1-苯並噻喃-3-基亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(4,7-二甲氧基-6-氮雜吲哚-3-基)-乙烷-1,2-二酮的製備作用



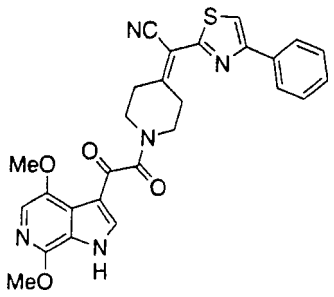
根據以上的通用方法製備該化合物，得到成爲白色固體之標題化合物(20%產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 9.46(br s, 1H), 8.00(s, 0.5H), 7.97(s, 0.5H), 7.83(m, 1H), 7.62(m, 1H), 7.36(m, 5H), 4.05(s, 1.5H), 4.02(s, 1.5H), 3.90(t, J=6.1Hz, 2H), 3.86(s, 1.5H), 3.85(s, 1.5H), 3.63(m, 3H), 3.35(dd, J=6.1, 5.5Hz, 1H), 2.96(dd, J=6.1, 5.5Hz, 1H), 2.92(dd, J=6.1, 5.5Hz, 1H), 2.42(dd, J=6.1, 5.5Hz, 1H), 2.38(dd, J=5.6, 5.5Hz, 1H)。

LCMS: m/e 487 $(M+H)^+$。

實例 129

1-[4-(1-氰基-1-(4-苯基噻唑-2-基)-亞甲基)-哌啶-1-基]-2-(4,7-二甲氧基-6-氮雜吲哚-3-基)-乙烷-1,2-二酮的製備作用



根據以上的通用方法製備該化合物，得到成爲白色固體之標題化合物(15%產量)：

^{1}Hnmr(400MHz, $CDCl_3$) δ 9.46(br s, 1H), 8.0-7.75(m, 3H), 7.55-7.49(m, 1H), 7.41-7.27(m, 4H), 4.02(s, 1.5H), 4.01(s, 1.5H), 3.91(dd, J=6.0, 6.1Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.85(m, 1H), 3.64(m, 2H), 3.42(dd, J=6.0, 5.6Hz, 1H), 3.39(dd, J=5.6, 5.5Hz, 1H), 2.96(dd, J=6.0, 5.6Hz, 1H), 2.90(dd, J=6.1, 5.6Hz, 1H)。

LCMS: m/e 514 $(M+H)^+$。

生物

- "μM"代表微克分子量；
- "mL"代表毫升；
- "μl"代表微升；
- "mg"代表毫克；

在以下說明爲獲得在表 1-2 所報告的結果所使用的物質及實驗步驟。

細胞：

- 病毒生產-將人類胚腎細胞株 293T 在包括 10%胎牛血清(FBS, Sigma, St. Louis, MO)之 Dulbecco's 改良細胞培養液(Invitrogen, Carlsbad, CA)中繁殖。
- 病毒感染-將表現 HIV-1 受體 CD4 之人類上皮細胞株 HeLa 在包括 10%胎牛血清(FBS, Sigma, St. Louis, MO)及補充 0.2 毫克/毫升 Geneticin(Invitrogen, Carlsbad, CA)之 Dulbecco's 改良細胞培養液(Invitrogen, Carlsbad, CA)中繁殖。

以包括外鞘去除突變之 HIV-1 外鞘 DNA 表現載體及前病毒 cDNA 與插入 HIV-1 nef 序列位置之蟲螢光素酶受體基因共感染人類胚腎 293 細胞，以產生病毒單程感染之受體病毒(Chen 等人之參考文獻 41)。如製造商(Invitrogen, Carlsbad, CA)所述，使用 lipofectAMINE PLUS 試劑進行轉染。

實驗

1. 將 HeLa CD4 細胞以每一個井計 $1x10^4$ 個細胞之密度覆蓋在包括 10%胎牛血清之 100 微升 Dulbecco's 改良細胞培養液中的在 96 井平盤中。
2. 將化合物加入 2 微升二甲基亞碸溶液中，所以最終的檢定濃度可以≦10 微克分子量。
3. 接著將在 Dulbecco's 改良細胞培養液中的 100 微升單程感程之受體病毒加入覆蓋的細胞及約 0.01 之感染倍數(MOI)之化合物中，得到以每一個井計 200 微升的

最終體積。

4. 將以病毒感染之細胞在 CO_2 培育器中以 37℃ 培育及在感染之後 72 小時收成。

5. 如製造商(Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN)所述，使用蟲螢光素酶受體基因檢定套組測量在感染的細胞中來自病毒 DNA 的蟲螢光素酶表現，以監控病毒感染。取出感染的細胞上層清液，並以每一個井加入 50 微升新鮮重組的蟲螢光素酶檢定試劑。接著使用 Wallac 微 β 閃爍計數器測量發光，以定量蟲螢光素酶活性。

6. 將在每一種化合物存在下感染的細胞中的蟲螢光素酶表現值定量成在沒有化合物存在下感染的細胞發現的表現值之百分比，並自 100 減掉這種測定值，以計算每一種化合物的抑制百分比。

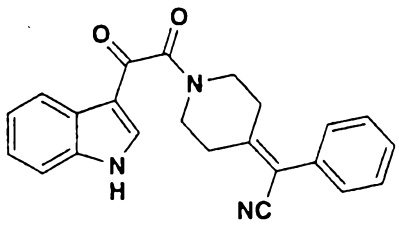
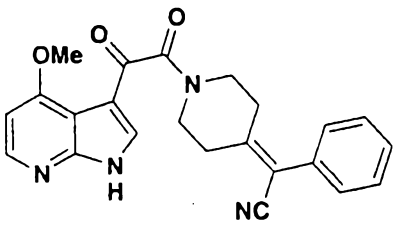
7. EC_{50} 提供一種比較本發明化合物的抗病毒效力。以 Microsoft Excel Xlfit 曲線選配軟體計算抑制 50%(EC_{50})之有效濃度。就每一種化合物而言，使用 4 個參數對數形模式(模式 205)自 10 種不同的濃度計算的抑制百分比產生每一種化合物的曲線。將化合物的 EC_{50} 數據展示在表 2 中。表 1 係表 2 數據的索引表。

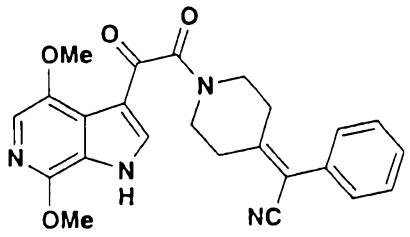
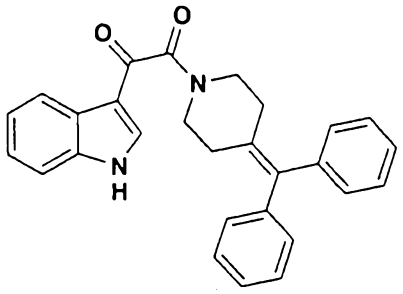
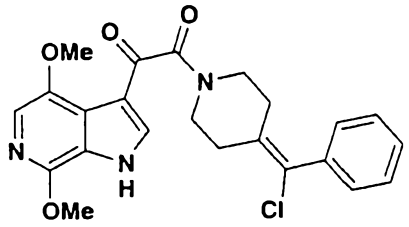
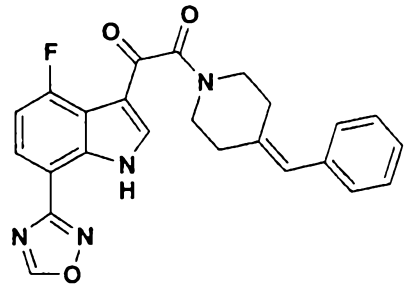
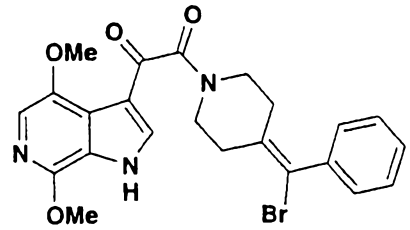
結果

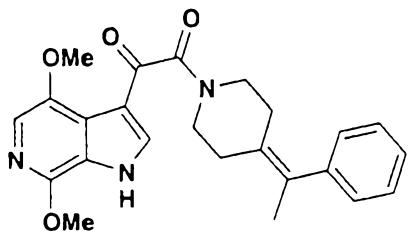
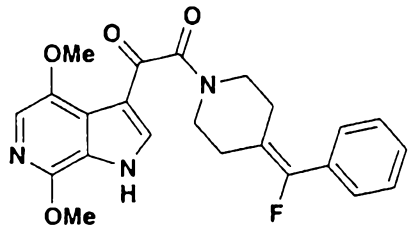
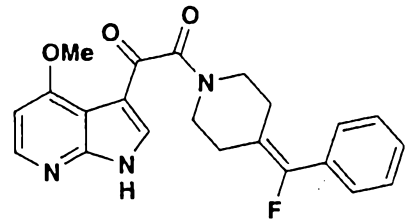
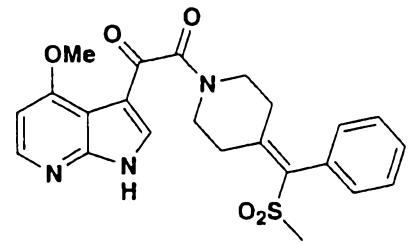
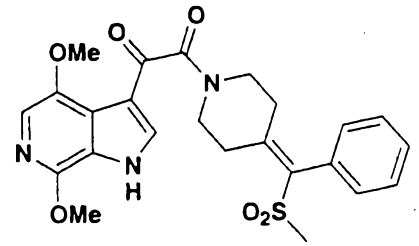
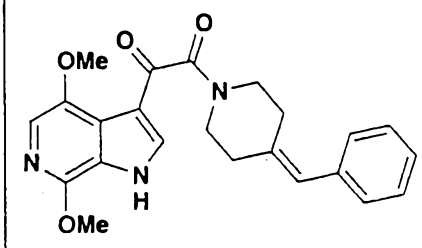
表 1. EC_{50} 之生物數據索引表

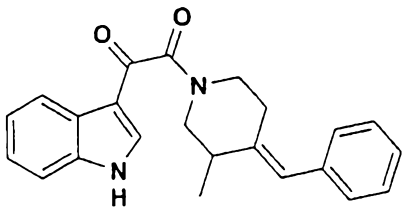
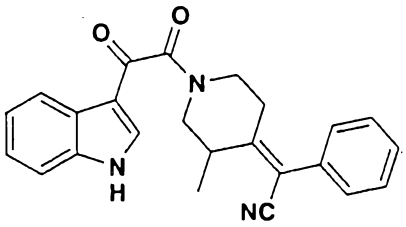
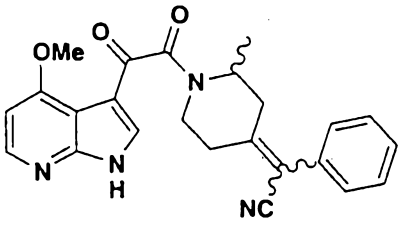
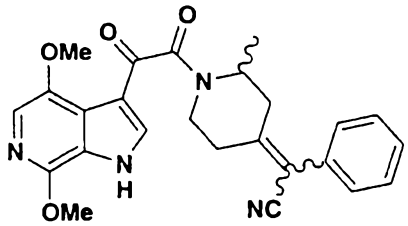
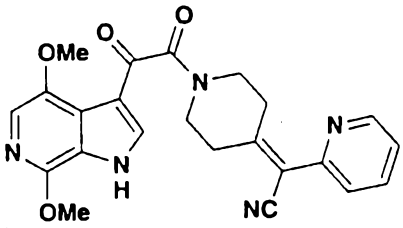
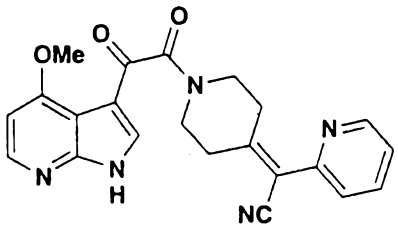
具有 EC_{50}>5 微克分子之化合物	具有 EC_{50}>1 微克分子，但是<5 微克分子量之化合物	具有 EC_{50}<1 微克分子之化合物
群組 C	群組 B	群組 A

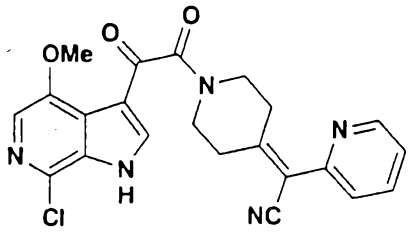
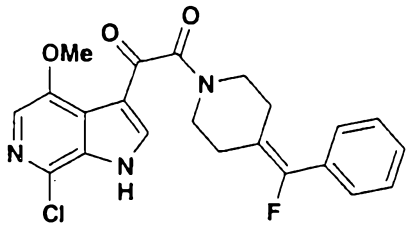
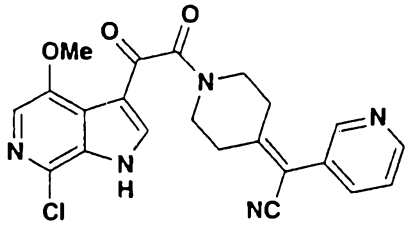
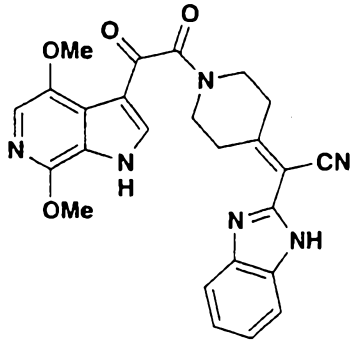
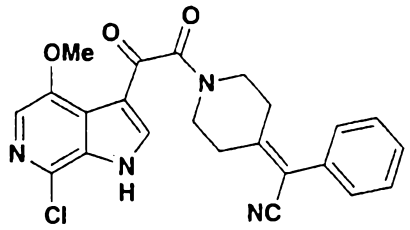
表 2

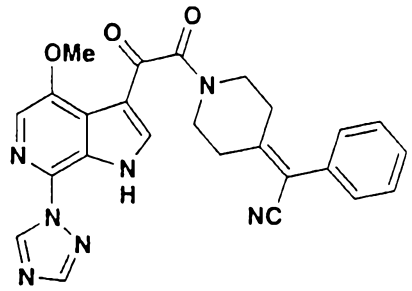
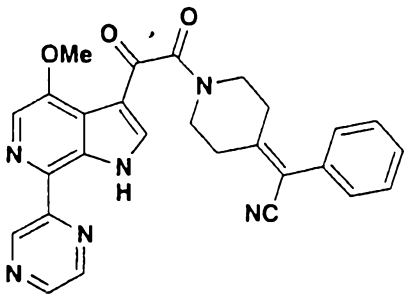
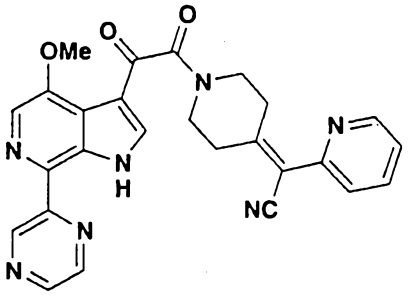
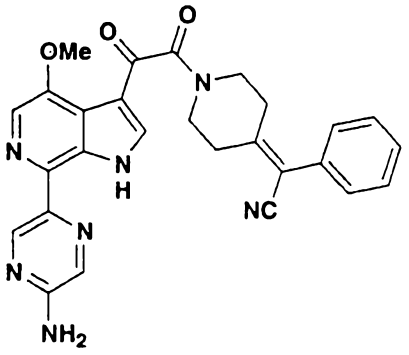
化合物編號	結構	EC_{50} 表1的群組
Ia 實例1		B
Ib 實例2		A

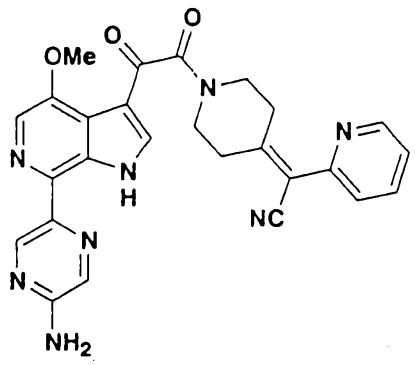
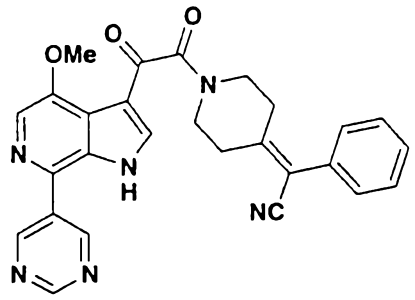
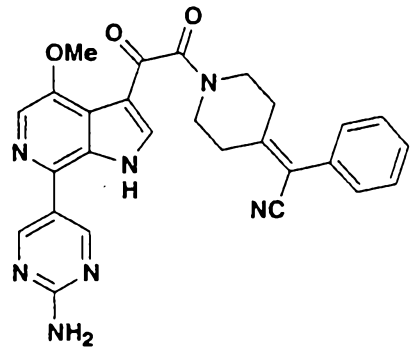
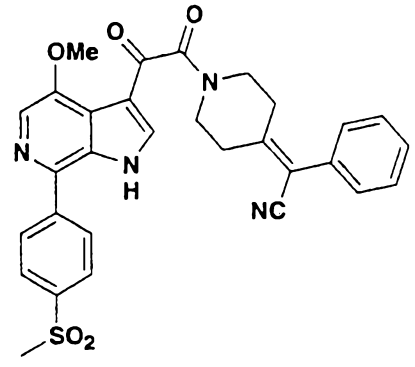
Ic 實例3		A
Id 實例4		B
Ie 實例5		A
If 實例6		A
Ig 實例7		A

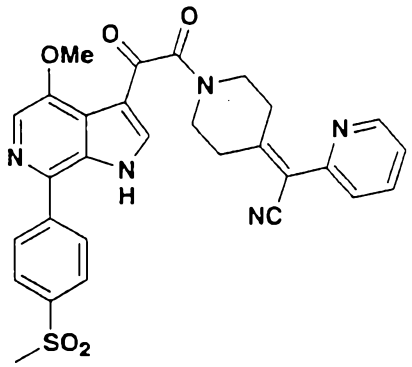
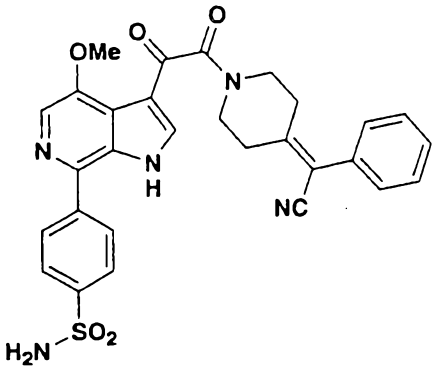
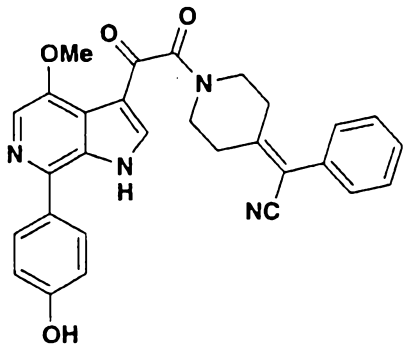
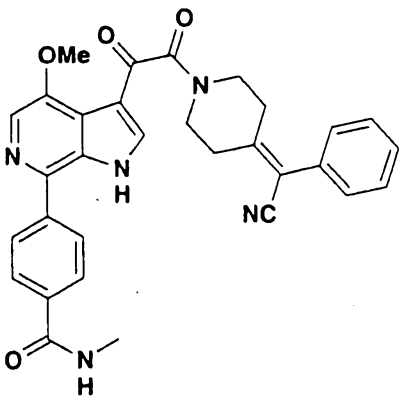
Ih 實例8		A
Ii 實例9		A
Ij 實例10		A
Ik 實例11		
Il 實例12		B
Im 實例13		C

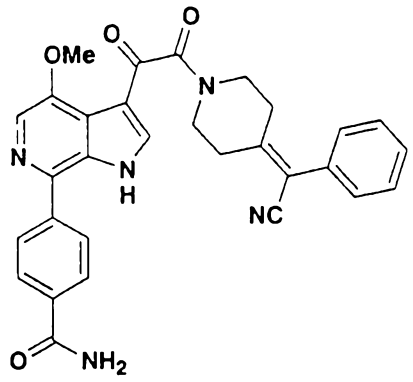
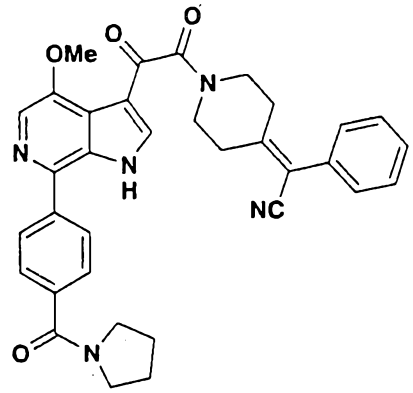
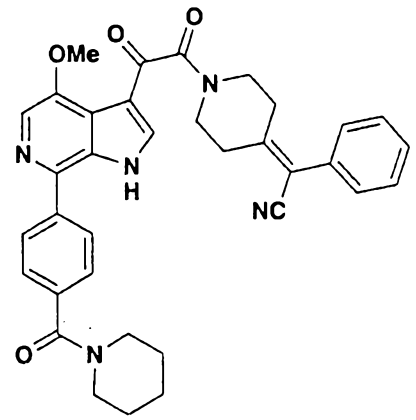
In 實例14		B
Io 實例15		A
Ip 實例16		A
Iq 實例17		A
Is 實例18		A
It 實例19		A

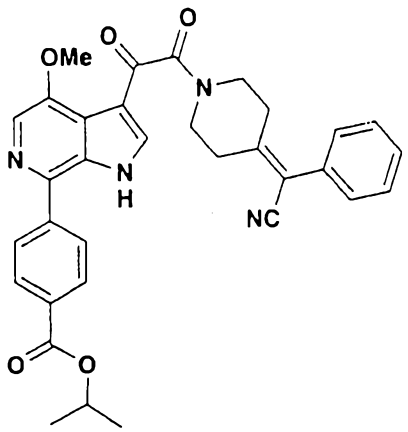
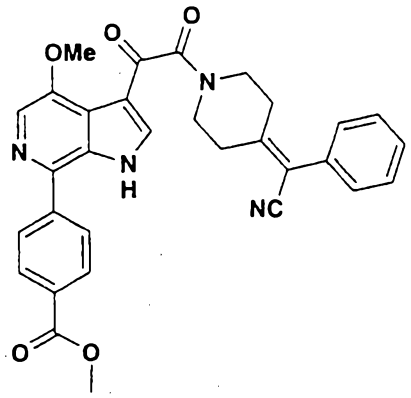
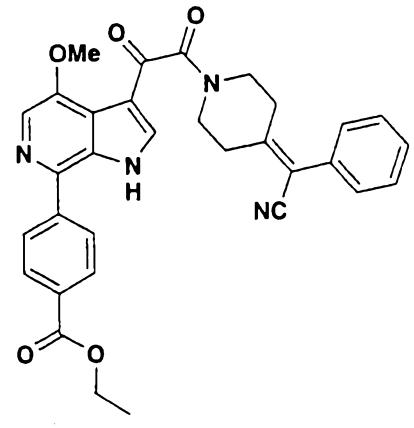
Iu 實例20		A
Iv 實例21		A
Iw 實例22		A
Ix 實例23		A
Iy 實例24		A

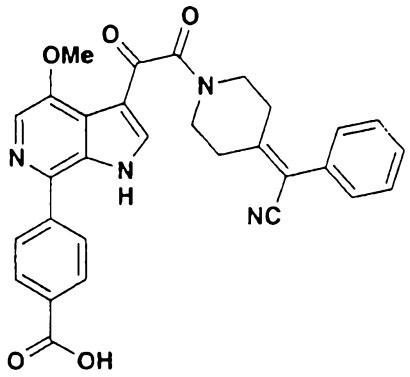
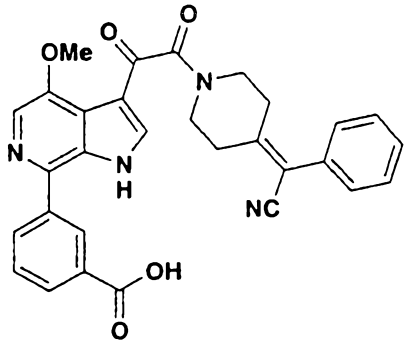
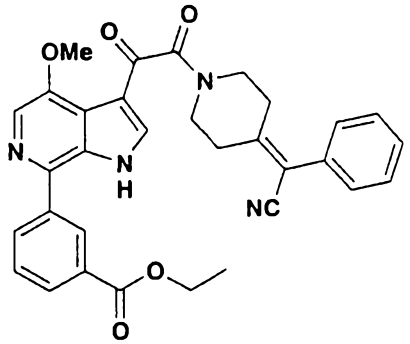
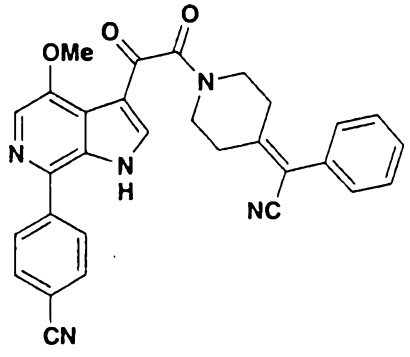
實例25		A
I-C-001 實例26		A
I-C-002 實例27		A
I-C-003 實例28		A

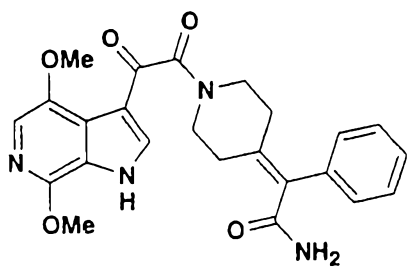
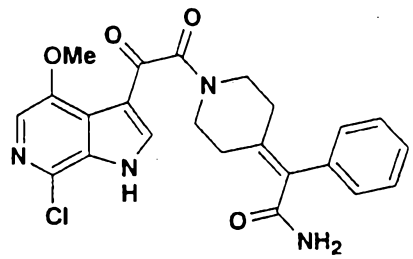
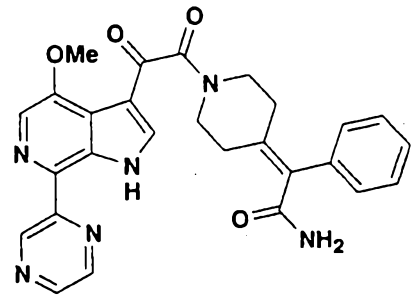
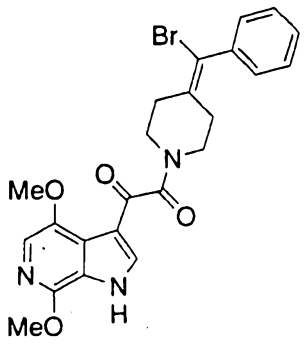
I-C-004 實例29		A
I-C-005 實例30		A
I-C-006 實例31		A
I-C-007 實例32		A

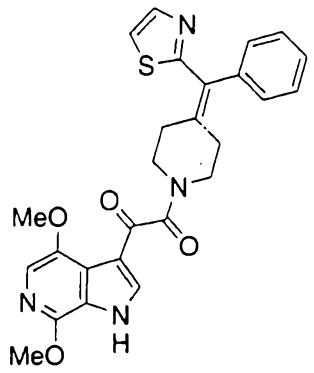
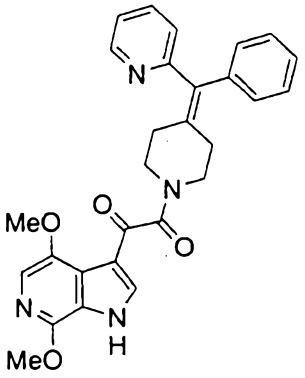
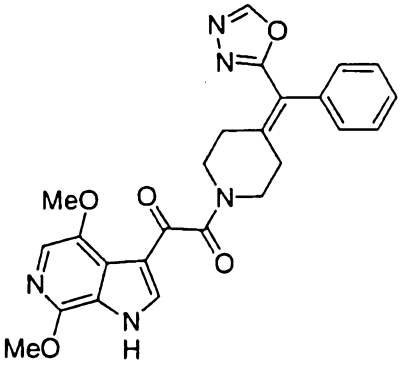
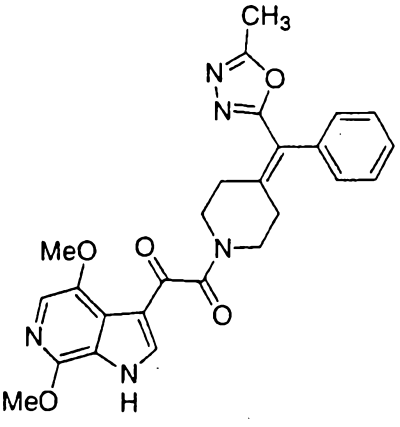
I-C-008 實例33		A
I-C-009 實例34		A
I-C-010 實例35		A
I-C-011 實例36		A

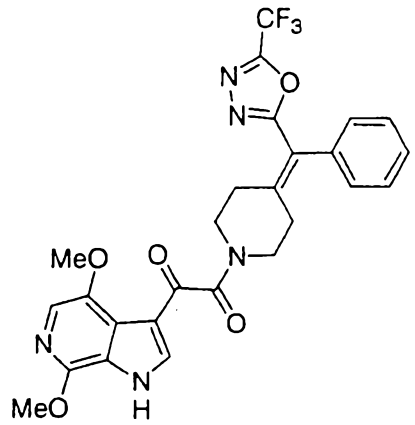
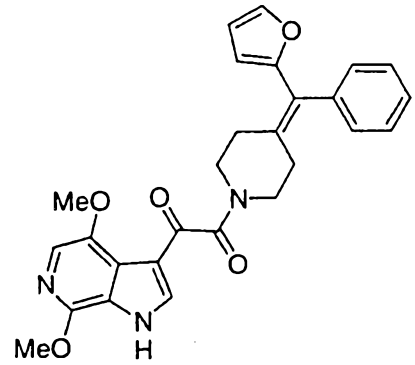
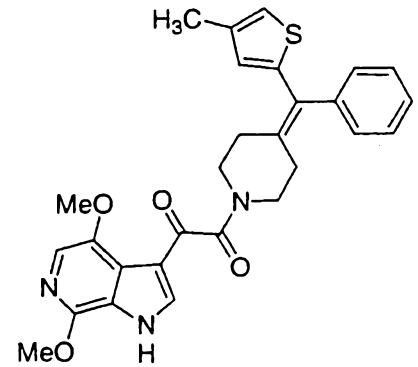
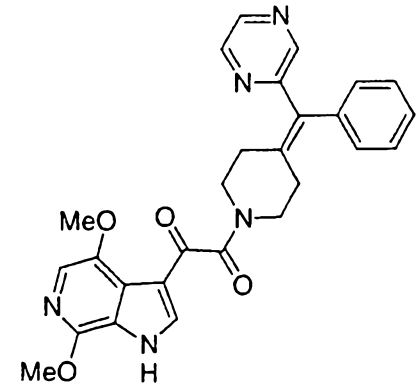
I-C-012 實例37		A
I-C-013 實例38		A
I-C-014 實例39		A

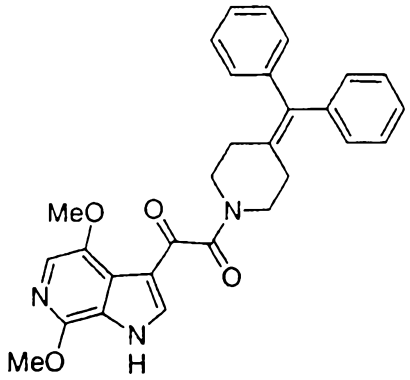
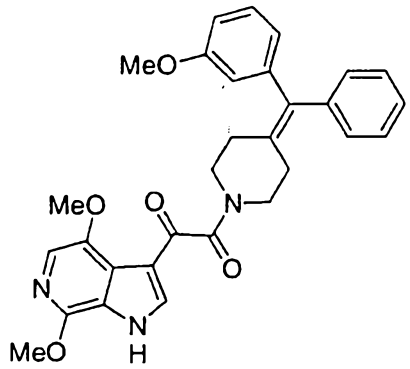
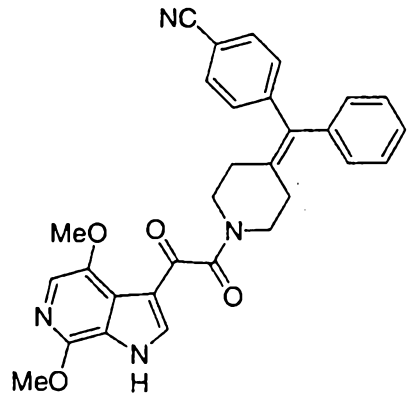
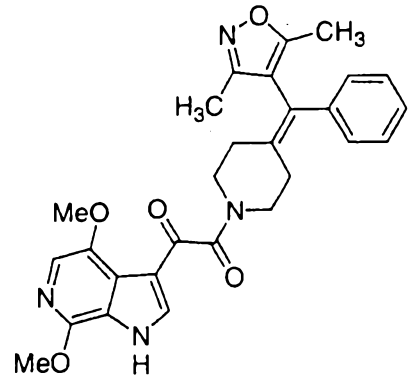
I-C-015 實例40		A
I-C-016 實例41		A
I-C-017 實例42		A

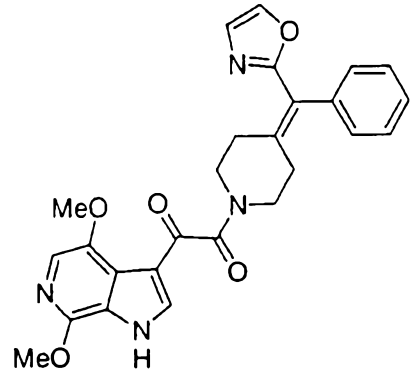
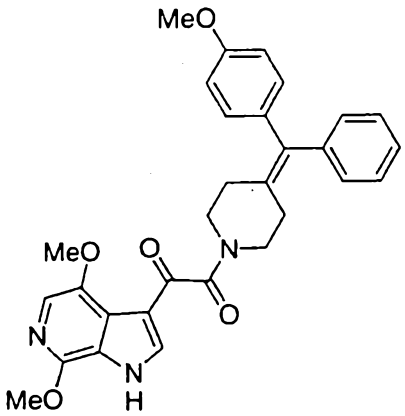
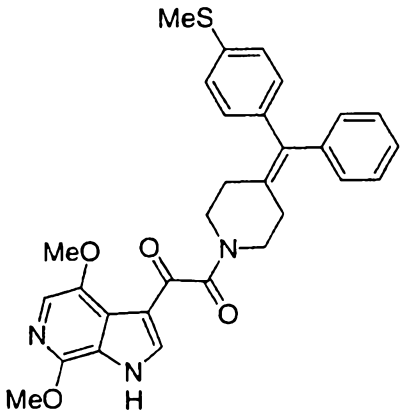
I-C-018 實例43		A
I-C-019 實例44		A
I-C-020 實例45		A
I-C-021 實例46		A

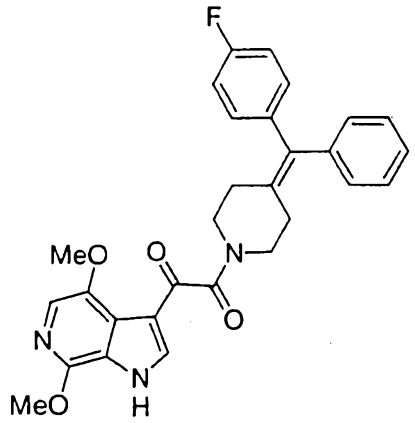
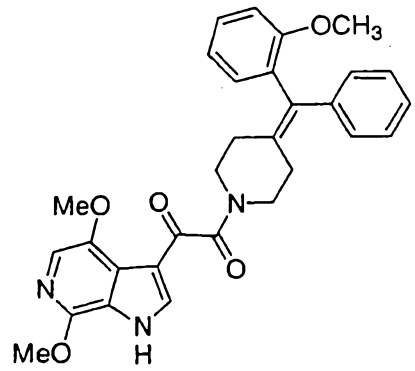
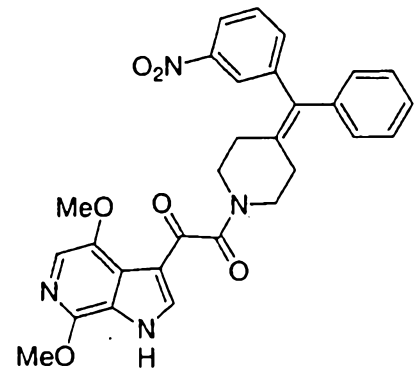
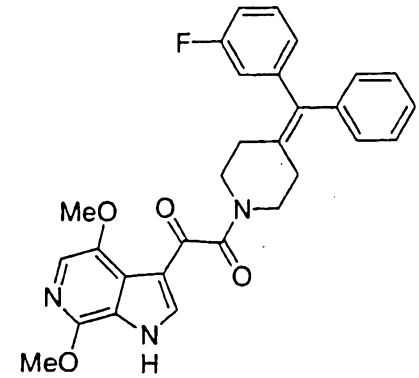
I-A-001 實例47		A
I-A-002 實例48		B
I-A-003 實例49		A
實例48a		A

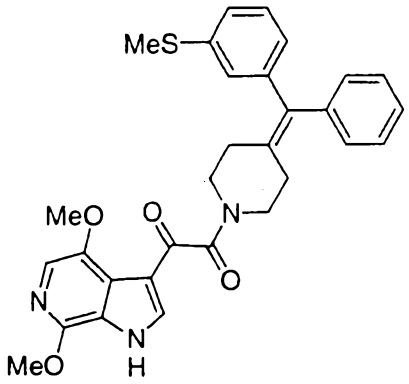
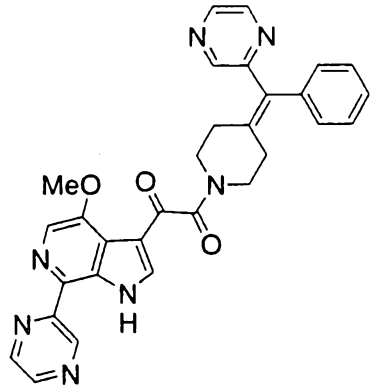
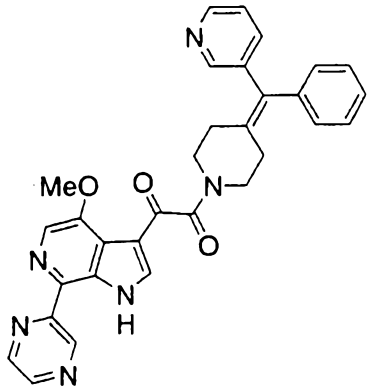
實例49a		A
實例50		A
實例51		A
實例52		A

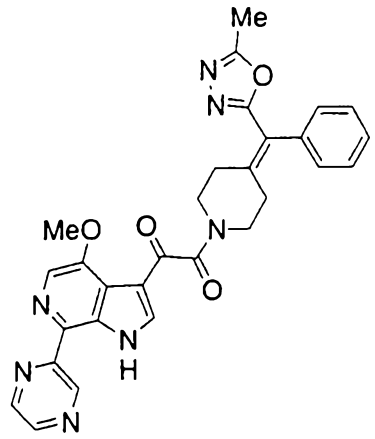
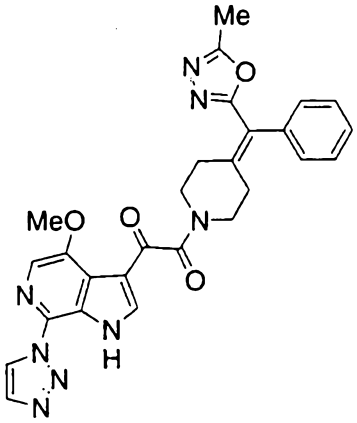
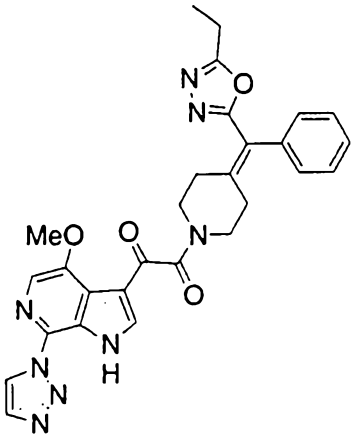
實例53		A
實例54		A
實例55		A
實例56		A

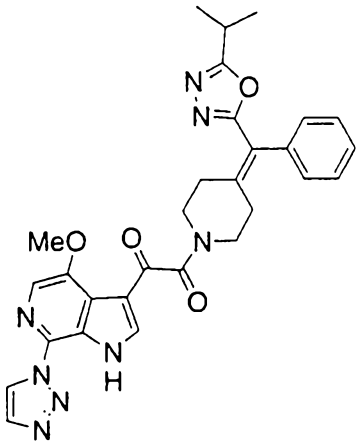
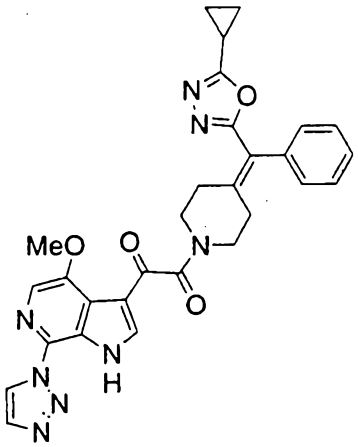
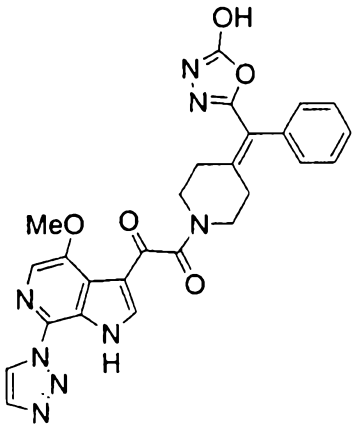
實例57		A
實例58		A
實例59		A
實例60		A

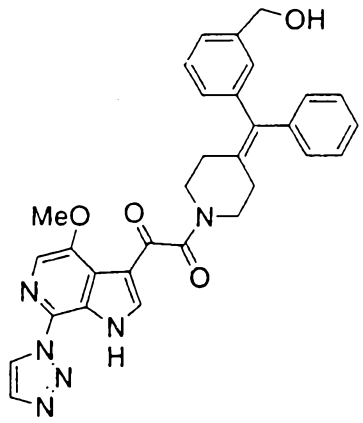
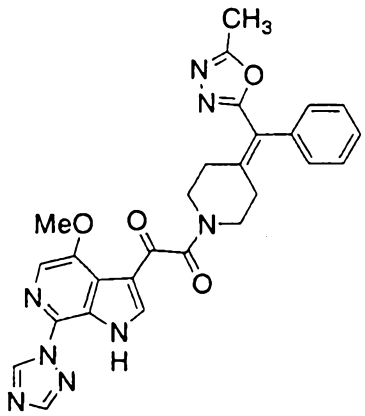
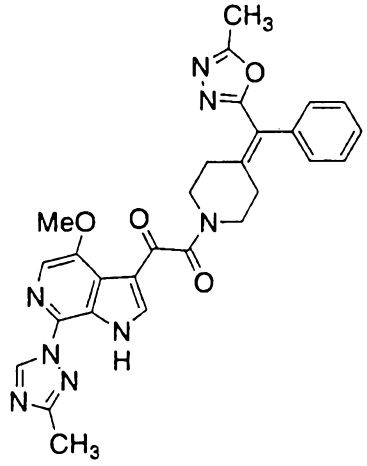
實例61		A
實例62		A
實例63		A

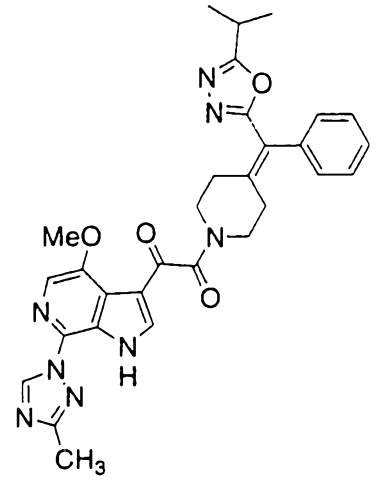
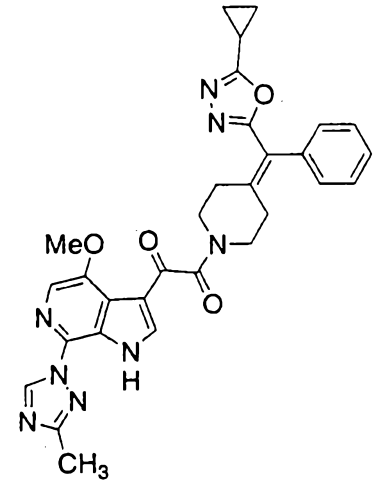
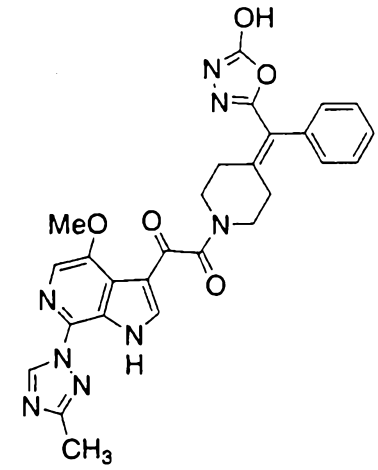
實例64		A
實例65		A
實例66		A
實例67		A

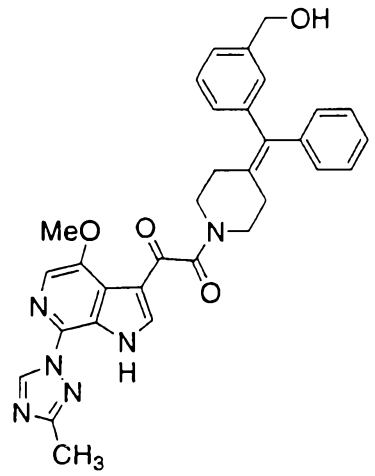
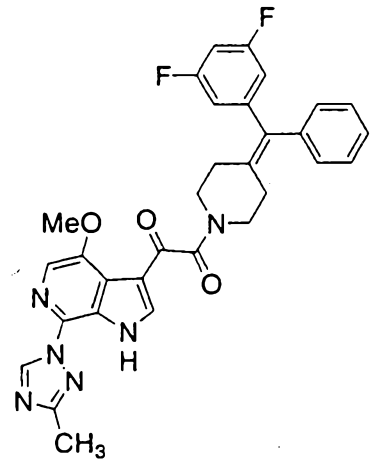
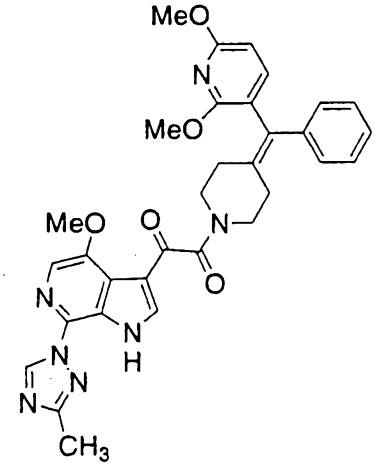
實例68		A
實例70		A
實例71		A

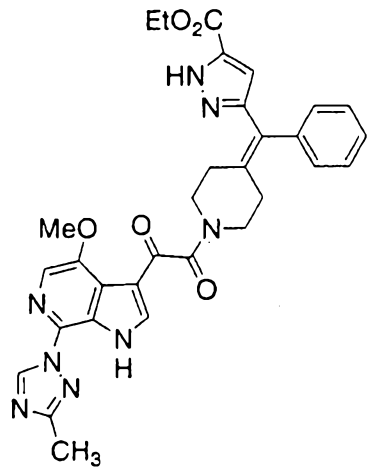
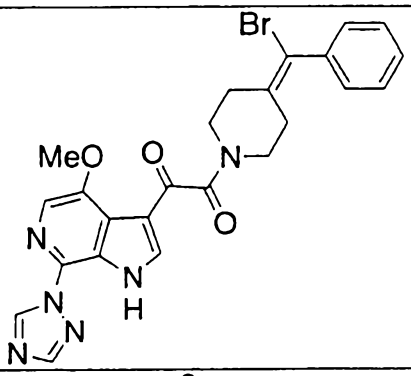
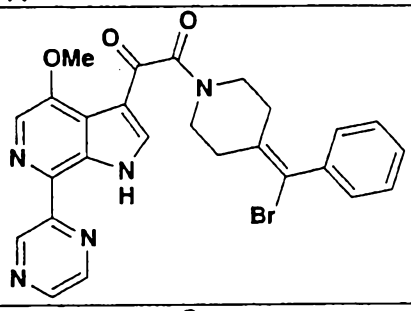
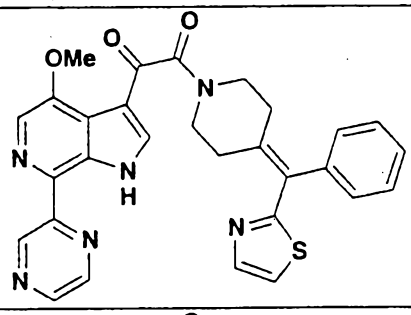
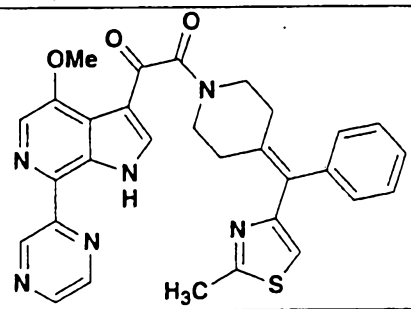
實例72		A
實例73		A
實例74		A

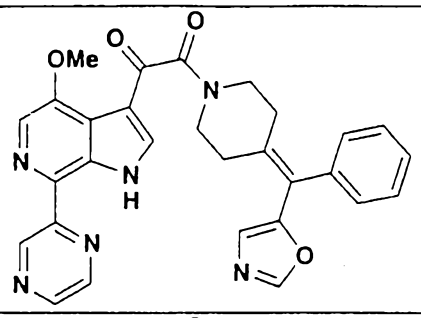
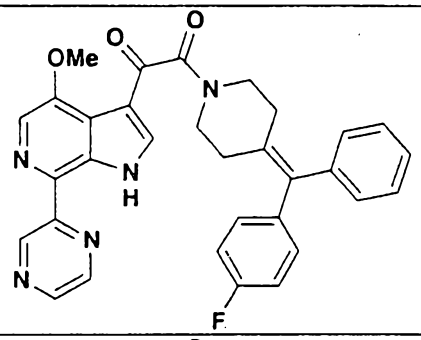
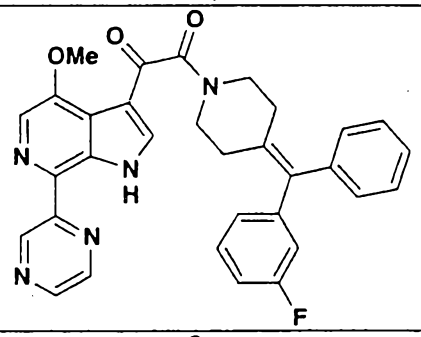
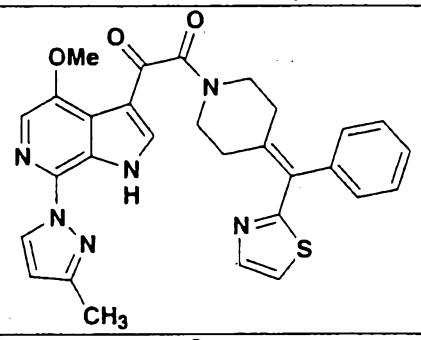
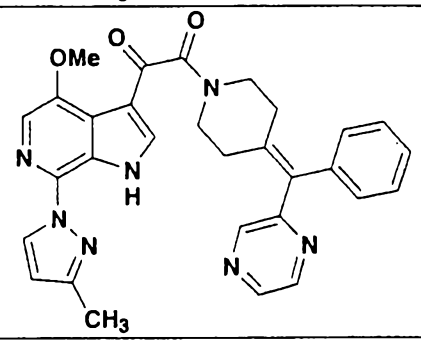
實例75		A
實例76		A
實例77		A

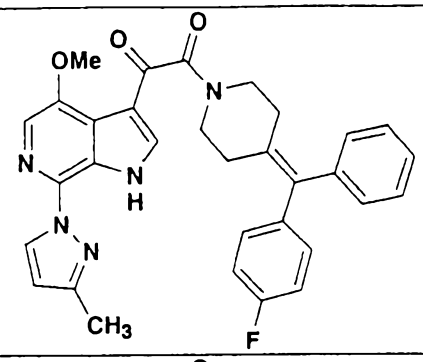
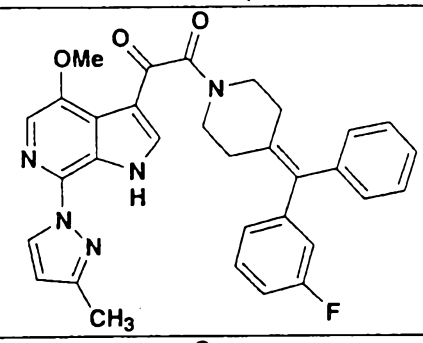
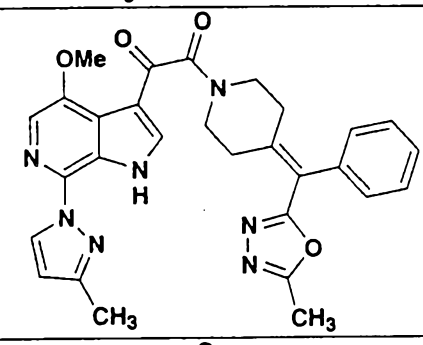
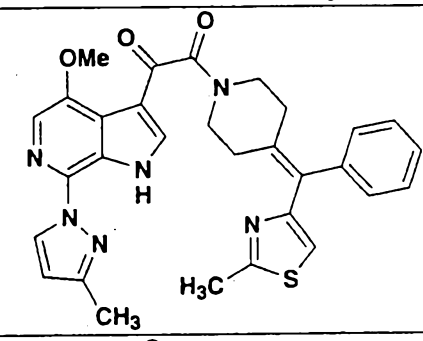
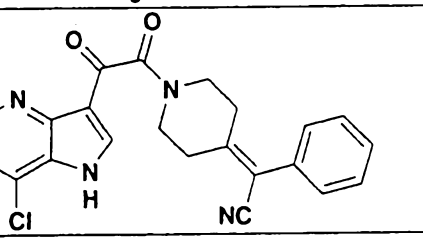
實例78		A
實例79		A
實例80		A

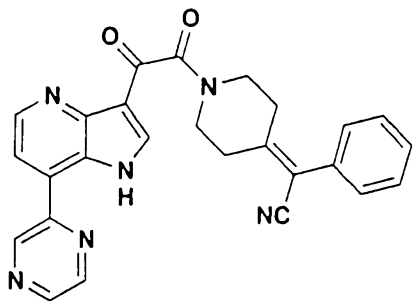
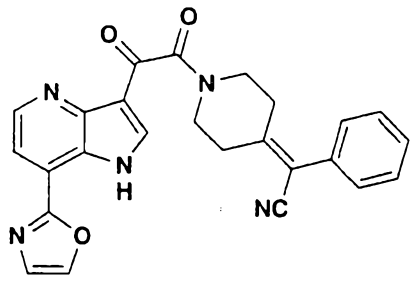
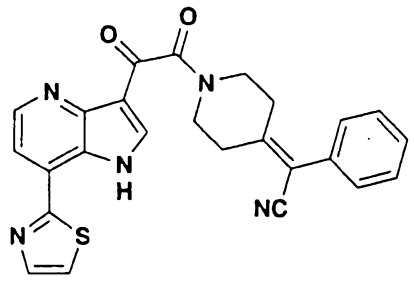
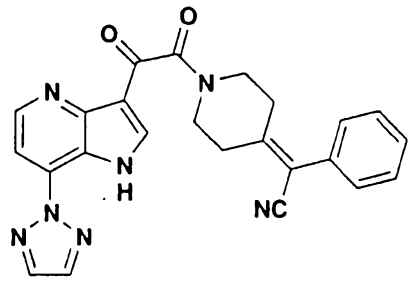
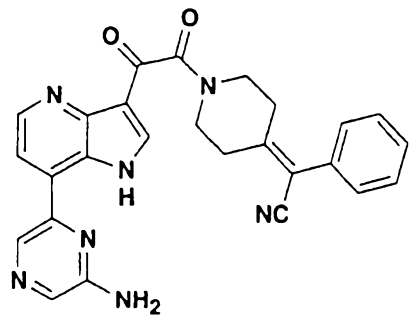
實例81		A
實例82		A
實例83		A

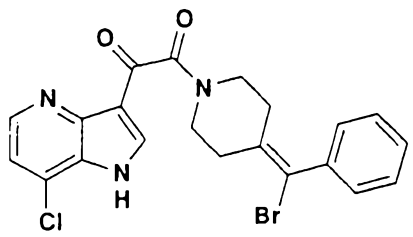
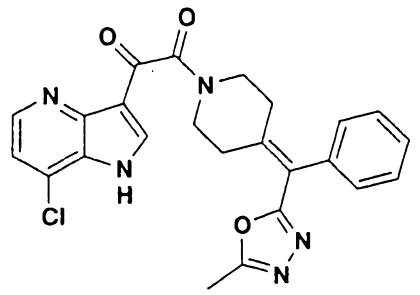
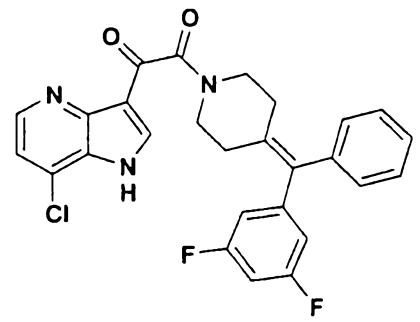
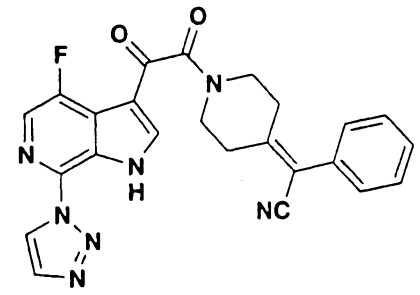
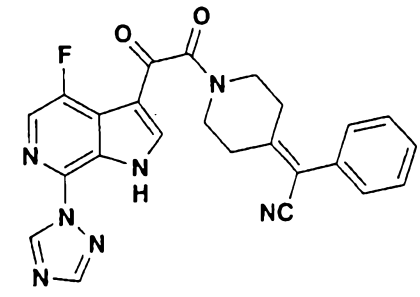
實例84		A
實例85		A
實例86		

實例87		A
實例88		A
實例89		A
實例90		A
實例91		A

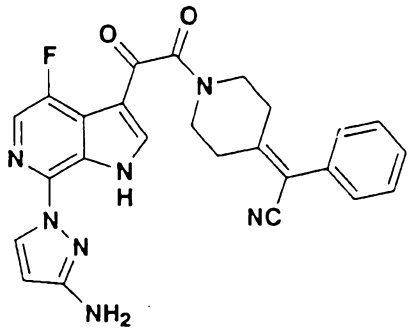
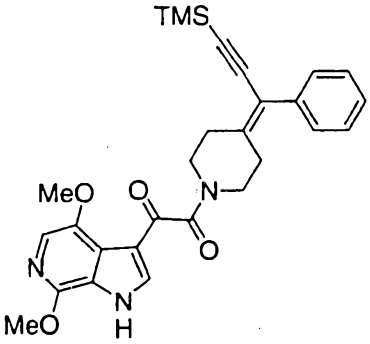
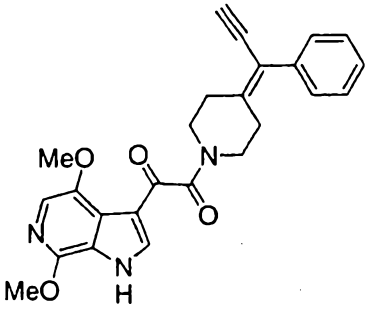
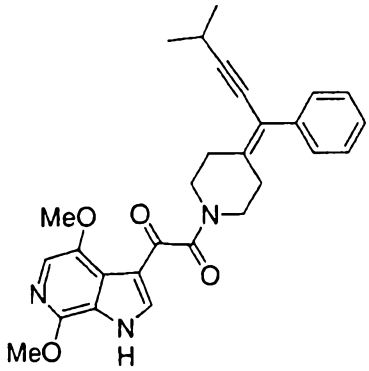
實例92		A
實例93		A
實例94		A
實例95		A
實例96		A

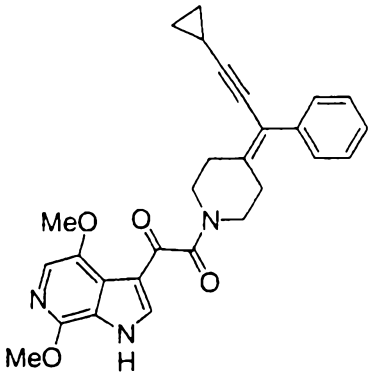
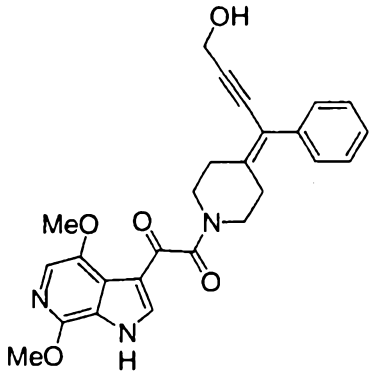
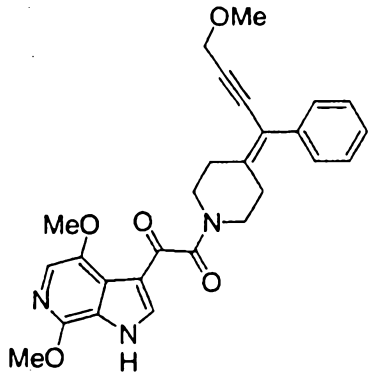
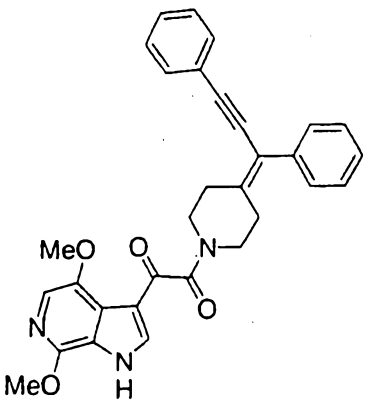
實例97		A
實例98		A
實例99		A
實例100		A
實例101		A

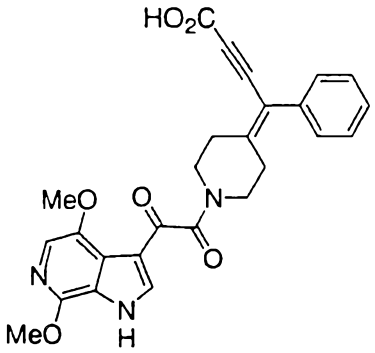
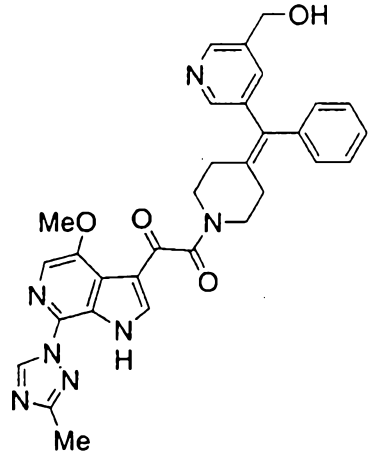
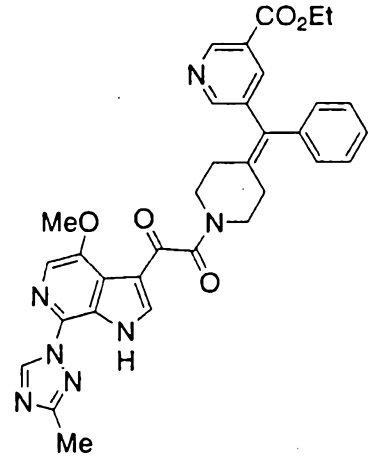
實例102		A
實例103		A
實例104		A
實例105		A
實例106		A

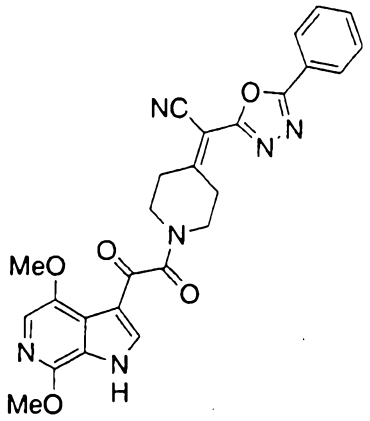
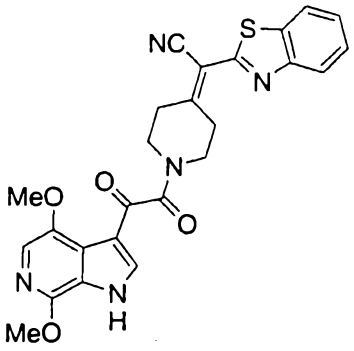
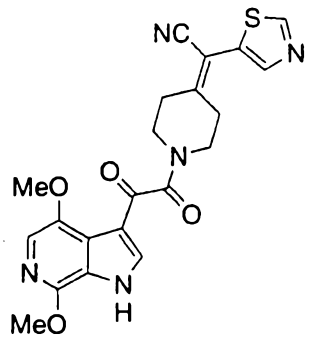
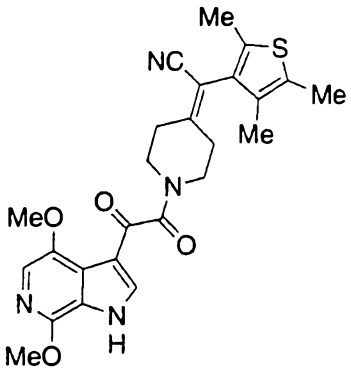
實例107		A
實例108		A
實例109		A
實例109A		A
實例110		A

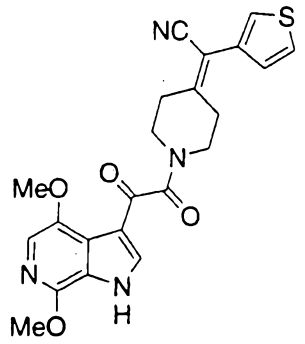
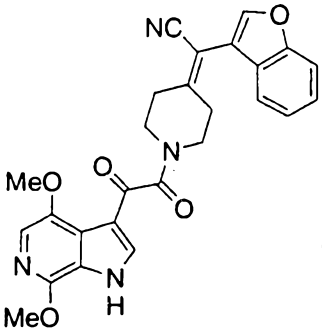
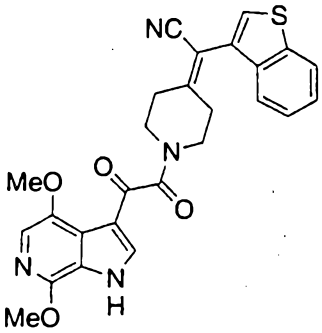
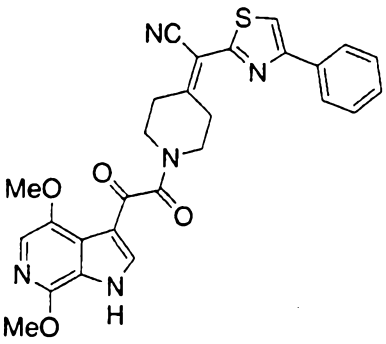
(321)

實例111		A
實例112		A
實例113		A
實例114		A

實例115		A
實例116		A
實例117		A
實例118		A

實例119		A
實例120		A
實例121		AA

實例122		C
實例123		C
實例124		A
實例125		C

實例126		A
實例127		A
實例128		A
實例129		C

可將本發明的化合物以包括慣用的在醫藥上可接受的無毒性載體、佐劑及稀釋劑之劑量型調配物經口、非經腸(包括皮下注射、靜脈內、肌肉內、胸骨內注射或灌入技術)、經吸入噴霧或經直腸投藥。

因此，根據本發明，其進一步提供治療病毒感染的方法及醫藥組成物，如 HIV 感染及 AIDS。治療包含以醫藥組成物(其包含醫藥載體及有效的治療劑量之本發明化合物)投予需要這種治療的病患。

醫藥組成物可以具有可經口投藥之懸浮液或藥片、鼻噴劑、無菌的注射製劑(例如，成爲無菌的注射水性或油性懸浮液或栓劑)形式。

在以懸浮液經口投藥時，則可以根據醫藥調配技藝中熟知的技術製備這些組成物，並可以包括提供鬆散度之微結晶纖維素、作爲懸浮劑之藻酸或藻酸鈉、作爲黏度增強劑之甲基纖維素及本技藝已知的甜味劑/調味劑。當成立即釋放型藥片時，則這些組成物可以包括微結晶纖維素、磷酸二鈣、澱粉、硬脂酸鎂及乳酸及/或其它本技藝已知的賦形劑、結合劑、增長劑、崩散劑、稀釋劑及潤滑劑。

可以根據已知的技藝，使用適合的非經腸可接受的無毒性稀釋劑或溶劑(如甘露醇、1,3-丁二醇、水、林格式(Ringer's)溶液或等滲性氯化鈉溶液)或適合的分散或濕潤及懸浮劑(如無菌的無刺激性固定油(包括合成的單-或二甘油酯)及脂肪酸(包括油酸))調配可注射溶液或懸浮液。

可將本發明的化合物以每公斤體重計 1 至 100 毫克之

劑量範圍分多次經口投藥。一種較佳的劑量範圍係以每公斤體重計 1 至 10 毫克之劑量範圍分多次經口投藥。另一種較佳的劑量範圍係以每公斤體重計 1 至 20 毫克之劑量範圍分多次經口投藥。但是，當然可以對任何特殊的病患改變特殊的劑量值及劑量頻率，並依據不同的因素而定，包括所使用的特殊的化合物活性、該化合物的代謝活性及作用時效、年齡、體重、一般的健康狀態、性別、飲食、投藥模式及時間、分泌速度、藥物組合、特殊病況的嚴重性及宿主經歷的治療。

伍、中文發明摘要

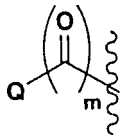
發明之名稱：吲哚、氮雜吲哚及相關的雜環 4-烯基哌啶醯胺類化合物

本發明係提供具有藥物及生物影響特性之化合物、彼等的醫藥組成物及使用方法。本發明特別關於具有獨特的抗病毒活性之新穎哌啶 4-烯基衍生物。本發明更特別關於有用於治療 HIV 及 AIDS 的化合物。本發明的通式 I 化合物：

(I)

其中：

Z 係



；

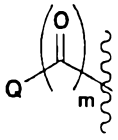
陸、英文發明摘要

發明之名稱：Indole, azaindole and related heterocyclic 4-alkenyl piperidine amides

This invention provides compounds having drug and bio-affecting properties, their pharmaceutical compositions and method of use. In particular, the invention is concerned with new piperidine 4-alkenyl derivatives that possess unique antiviral activity. More particularly, the present invention relates to compounds useful for the treatment of HIV and AIDS. The compounds of the invention for the general Formula I:

(I)

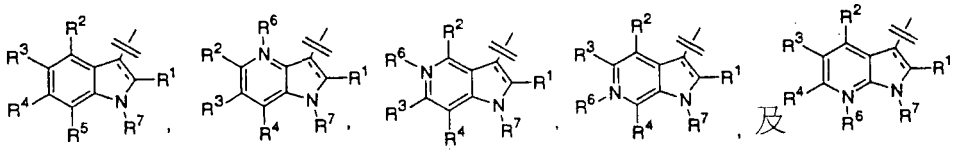
wherein:

Z is 

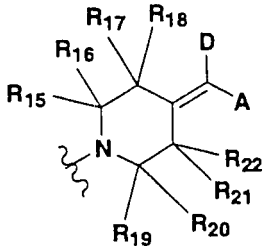
；

伍、中文發明摘要

Q 係選自



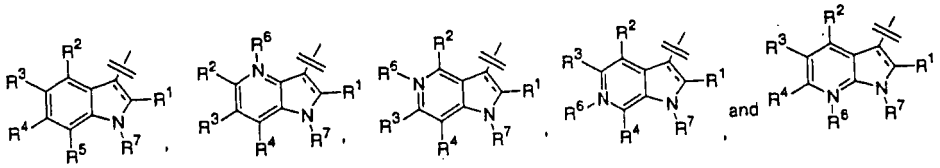
- W - 係



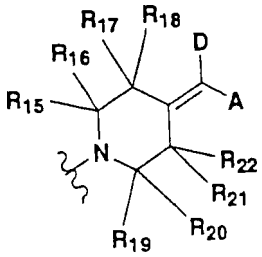
陸、英文發明摘要

發明之名稱：

Q is selected from the group consisting of:



-W- is



柒、（一）、本案指定代表圖為：第_____圖

（二）、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

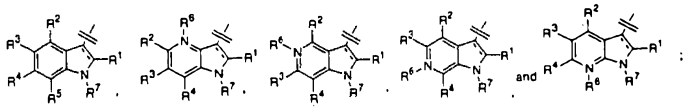
捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(I)

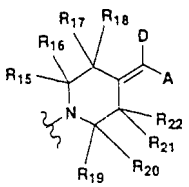
wherein:

Z is ;

Q is selected from the group consisting of:

 ;

-W- is

 .

其混合物。

定義

如本文及申請專利範圍所使用的"C_{1-6}烷基"術語(除非有其它的指定)代表直鏈或支鏈烷基，如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、特丁基、戊基、己基及類似物。

以"鹵素"表示氯、溴、碘或氟。

以"芳基"術語表示具有完全共軛的π-電子系統的全部碳單環或稠合環多環基(即共享鄰接的碳原子對之環)。芳基實例(非限制)係苯基、萘基及蒽基。可將芳基取代或未經取代。當取代時，則取代基(類)係以一或多個選自烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜脂環基、羥基、烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、雜脂環氧基、巯基、芳硫基、雜芳硫基、雜脂環硫基、氰基、鹵素、硝基、羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、C-羧基、O-羧基、亞硫醯基、磺醯基、磺醯胺基、三鹵甲基、脲基、胺基及-NR^xR^y之基較佳，其中R^x及R^y係獨立選自氫、烷基、環烷基、芳基、羰基、C-羧基、磺醯基、三鹵甲基及以5-或6-員雜脂環組成的。

如本文所使用的"雜芳基"術語表示在環(類)中具有一或多個選自氮、氧及硫之原子及另外具有完全共軛的π-電子系統的單環或稠合環基(即共享鄰接的原子對之環)。可將雜芳基附接在雜芳基內的或碳或氮原子上，除非有其

它另外的指示。應注意希望以雜芳基術語包含母體雜芳基的 N-氧化物，假設這種 N-氧化物具有如本技藝已知的化學適當性。雜芳基實例(非限制)係呋喃基、噻嗯基、苯並噻嗯基、噻唑基、咪唑基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、苯並噻唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡咯基、吡喃基、四氫吡喃基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、嘌呤基、咔唑基、苯並噁唑基、苯並咪唑基、吲哚基、異吲哚基、吡咁基、二咁基、吡咁、三咁基三咁、四咁基及四唑基。當取代時，則取代基(類)係以一或多個選自烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜脂環基、羥基、烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、雜脂環氧基、烷硫基、巯基、芳硫基、雜芳硫基、雜脂環硫基、氰基、鹵素、硝基、羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、C-羧基、O-羧基、亞硫醯基、磺醯基、磺醯胺基、三鹵甲基、脲基、胺基及-NR^xR^y之基較佳，其中 R^x 及 R^y 係如以上之定義。

如本文所使用的"雜脂環基"術語表示在一或多個環中具有一或多個選自氮、氧及硫之原子單環或稠合環。環係選自那些提供穩定的鍵排列及不希望涵蓋不可能存在的系統之環。環也可以具有一或多個雙鍵。但是，環不具有完全共軛的 π-電子系統。雜脂環基實例(非限制)吖丁啶基、哌啶基、哌咁基、咪唑啉基、噻唑烷基、3-吡咯烷-1-基、嗎啉基、硫代嗎啉基及四氫吡喃基。當取代時，則取代基(類)係以一或多個選自烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜脂環基、羥基、

烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、雜脂環氧基、甾基、烷硫基、芳硫基、雜芳硫基、雜脂環硫基、氰基、鹵素、硝基、羰基、硫羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-硫代胺甲醯基、N-硫代胺甲醯基、C-醯胺基、C-硫代醯胺基、N-醯胺基、C-羧基、O-羧基、亞硫醯基、磺醯基、磺醯胺基、三鹵甲烷磺醯胺基、三鹵甲烷磺醯基、甲矽烷基、脒基、胍基、脲基、膦基、胺基及-NR^xR^y之基較佳，其中 R^x 及 R^y 係如以上之定義。

以"烷基"表示包括直鏈或支鏈基之飽和脂肪族烴。烷基以具有 1 至 20 個碳原子較佳(任何時候在本文敘述數字範圍時(例如，"1-20")，則在該情況中的烷基可以包括 1 個碳原子、2 個碳原子、3 個碳原子等多達及包括 20 個碳原子)。以具有 1 至 10 個碳原子之中等長度之烷基更佳。以具有 1 至 4 個碳原子之低碳烷基最佳。可將烷基取代或未經取代。當取代時，則取代基(類)係以一或多個單獨選自三鹵烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜脂環基、羥基、烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、雜脂環氧基、甾基、烷硫基、芳硫基、雜芳硫基、雜脂環硫基、氰基、鹵基、硝基、羰基、硫羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-硫代胺甲醯基、N-硫代胺甲醯基、C-醯胺基、C-硫代醯胺基、N-醯胺基、C-羧基、O-羧基、亞硫醯基、磺醯基、磺醯胺基、三鹵甲烷磺醯胺基、三鹵甲烷磺醯基及 5-或 6-員雜脂環基環之組合基之基較佳。

以"環烷基"表示全部碳單環或稠合環(即共享鄰接的

碳原子對之環)，其中一或多個環不具有完全共軛的 π-電子系統。環烷基實例(非限制)係環丙烷、環丁烷、環戊烷、環戊烯、環己烷、環己二烯、環庚烷、環庚三烯及金鋼烷。可將環烷基取代或未經取代。當取代時，則取代基(類)係以一或多個單獨選自烷基、芳基、雜芳基、雜脂環基、羥基、烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、雜脂環氧基、巯基、烷硫基、芳硫基、雜芳硫基、雜脂環硫基、氰基、鹵基、硝基、羰基、硫羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-硫代胺甲醯基、N-硫代胺甲醯基、C-醯胺基、C-硫代醯胺基、N-醯胺基、C-羧基、O-羧基、亞硫醯基、磺醯基、磺醯胺基、三鹵甲烷磺醯胺基、三鹵甲烷磺醯基、甲矽烷基、脒基、胍基、脲基、膦基、胺基及-NR^xR^y之基較佳，其中 R^x 及 R^y 係如以上之定義。

以"烯基"表示由至少 2 個碳原子及至少 1 個碳-碳雙鍵所組成如以上定義之烷基。

以"炔基"表示由至少 2 個碳原子及至少 1 個碳-碳參鍵所組成如以上定義之烷基。

以"羥基"表示-OH 基。

以"烷氧基"表示如以上定義之-O-烷基及-O-環烷基兩者。

以"芳氧基"表示如以上定義之-O-芳基及-O-雜芳基兩者。

以"雜芳氧基"表示具有如以上定義之雜芳基的雜芳基-O-。

年 月 日修正替換頁

以”雜脂環氧基”表示具有如以上定義之雜脂環基的雜脂環基-O-。

以”巯基”-SH 基。

以”烷硫基”表示如以上定義之-S-烷基及-S-環烷基兩者。

以”芳硫基”表示如以上定義之-S-芳基及-S-雜芳基兩者。

以”雜芳硫基”表示具有如以上定義之雜芳基的雜芳基-S-。

以”雜脂環硫基”表示具有如以上定義之雜脂環基的雜脂環基-S-。

以”羰基”表示-C(=O)-R”基，其中 R”係選自每一個如以上定義之氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜芳基(經由環碳鍵結)及雜脂環基(經由環碳鍵結)。

以”醛”表示其中 R”係氫之羰基。

以”硫羰基”表示-C(=S)-R”基，R”係如本文的定義。

以”酮基”表示-CC(=O)C-基，其中在 C=O 或一邊或兩邊的碳可以係烷基、環烷基、芳基或雜芳基的碳或雜脂環基的碳。

以”三鹵甲烷羰基”表示 $Z_3CC(=O)$-基，該 Z 係鹵素。

以”C-羧基”表示-C(=O)O-R”基，R”係如本文的定義。

以”O-羧基”表示 R”C(-O)O-基，R”係如本文的定義。

以”羧酸”表示其中 R”係氫之 C-羧基。

以”三鹵甲基”表示-CZ_3 基，其中 Z 係如以上定義之

[S]

公告本

拾、申請專利範圍

年 月 日修正本
98.1.20

附件4A：第92113891號專利申請案

中文申請專利範圍替換本

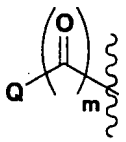
民國 98 年 1 月 20 日修正

1. 一種式I化合物，其包括其醫藥上可接受之鹽類

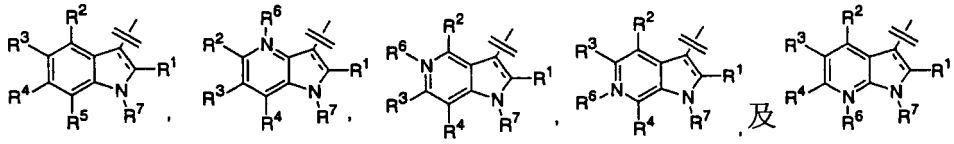
(I)

其中：

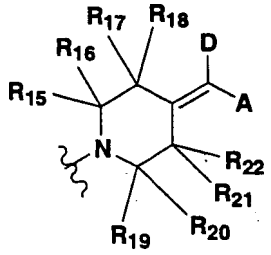
Z係


;

Q係選自


;

-W-係



R^1、R^2、R^3、R^4及R^5係獨立選自氫、鹵素、氰基、硝基、$COOR^8$、XR^9及B；

m 係 2；

R^6 係 O 或不存在；

R^7 係 $(CH_2)_nR^{10}$；

n 係 0-6；

R^{10} 係選自 H、(C_{1-6})烷基、-C(O)-(C_{1-6})烷基、C(O)-苯基及 $CONR^{11}R^{12}$；

R^{11} 及 R^{12} 係各自獨立爲 H、(C_{1-6})烷基或苯基；

--代表碳-碳鍵或不存在；

D 係選自氫、(C_{1-6})烷基、(C_{1-6})炔基、(C_{3-6})環烷基、鹵素、氰基、$-CONR^{32}R^{33}$、$-SO_2R^{32}$、COR^{32}、$COOR^8$、四氫呋喃基、吡咯烷基、苯基及雜芳基；其中該(C_{1-6})烷基、(C_{1-6})炔基、苯基及雜芳基任意且各自獨立地經 1 至 3 個相同或不同之選自 G 群的取代基取代；雜芳基係選自呋喃基、噻嗯基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡唑基、四唑基、三唑基、吡啶基、吡咔基、嗒咔基及嘧啶基；

A 係選自苯基及雜芳基；其中該苯基及雜芳基任意且各自獨立地經 1 至 3 個相同或不同之選自 K 群的取代基取代；以及雜芳基係選自吡啶基、吡咔基、嗒咔基、嘧啶基、呋喃基、噻嗯基、苯並噻嗯基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、苯並噁唑基、異噁唑基、咪唑基、苯並咪唑基、1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基、1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基、噁二唑基、噻二唑基、吡唑基、四唑基、四咔基、三咔基及三唑基；其條件係當 A 係苯並咪唑基、1H-咪唑並

[4,5-b]吡啶-2-基或 1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基時，則 D 不是-H；

R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}係各自獨立選自 H 及(C_{1-6})烷基；其中(C_{1-6})烷基任意地經 1 至 3 個相同或不相同的鹵素、胺基、OH、CN 或 NO_2取代；

B 係選自(C_{1-6})烷基、(C_{3-6})環烷基、$C(O)NR^{23}R^{24}$、苯基及雜芳基；其中該(C_{1-6})烷基、苯基及雜芳基任意且獨立地經 1 至 3 個相同或不相同的鹵素或 1 至 3 個相同或不同之選自 F 群的取代基取代；雜芳基係選自吡啶基、吡咔基、嗒咔基、嘧啶基、呋喃基、噻嗯基、苯並噻嗯基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、苯並噁唑基、異噁唑基、咪唑基、苯並咪唑基、1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基、1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-基、噁二唑基、噻二唑基、吡唑基、四唑基、四咔基、三咔基及三唑基；

F 係選自(C_{1-6})烷基、(C_{3-6})環烷基、氰基、苯基、雜芳基、雜脂環基、羥基、(C_{1-6})烷氧基、鹵素、苯甲基、$-NR^{25}C(O)-(C_{1-6})$烷基、$-NR^{26}R^{27}$、嗎啉基、硝基、$-S(C_{1-6})$烷基、-SPh、$NR^{25}S(O)_2-R^{26}$、哌咔基、N-Me 哌咔基、C(O)H、$(CH_2)_nCOOR^{28}$及$-CONR^{29}R^{30}$；其中該(C_{1-6})烷基、雜芳基或苯基任意地經 1 至 3 個相同或不相同的鹵素或 1 至 3 個甲基取代；雜芳基係選自呋喃基、噻嗯基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡唑基、四唑基、三唑基、吡啶基、吡咔基、嗒咔基及嘧啶基；雜脂環基係選自氮丙啶、吖丁啶、吡咯

烷、哌咔、N-甲基哌咔、哌啶、四氫呋喃、四氫吡喃、氮呼及嗎啉；

G 係選自(C_{1-6})烷基、(C_{3-6})環烷基、氰基、三甲基甲矽烷基、苯基、雜芳基、雜脂環基、羥基、(C_{1-6})烷氧基、鹵素、苯甲基、$-NR^{25}C(O)-(C_{1-6})$烷基、$-NR^{26}R^{27}$、$-C(O)NR^{26}N^{27}$、嗎啉基、硝基、$-S(C_{1-6})$烷基、-SPh、$NR^{25}S(O)_2-R^{26}$、哌咔基、N-Me 哌咔基、$(CH_2)_nCOOR^{28}$及$-CONR^{29}R^{30}$；其中該(C_{1-6})烷基、雜芳基或苯基任意地經 1 至 3 個相同或不相同的鹵素或 1 至 3 個甲基或 1 至 3 個羥基所取代；雜芳基係選自呋喃基、噻嗯基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡唑基、四唑基、三唑基、吡啶基、吡咔基、嗒咔基及嘧啶基；雜脂環基係選自氮丙啶、吖丁啶、吡咯烷、哌咔、N-甲基哌咔、哌啶、四氫呋喃、四氫吡喃、氮呼及嗎啉；

K 係選自(C_{1-3})烷基、羥基、(C_{1-3})烷氧基、鹵素及$-NR^{26}R^{27}$；其中該(C_{1-6})烷基任意地經 1 至 3 個相同或不相同的鹵素取代；

R^8、R^9及R^{28}係選自氫及(C_{1-6})烷基；

X 係選自 NR^{31}、O 及 S；

R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{29}、R^{30}、R^{31}係獨立選自氫、(C_{1-6})烷基、(C_{1-6})烷氧基、苯基及雜芳基；其中該(C_{1-6})烷基、苯基及雜芳基任意且獨立地經 1 至 3 個相同或不相同的 J 群基團取代；雜芳基係選自呋喃基、噻嗯基

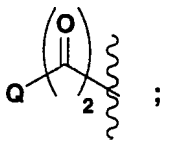
、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡唑基、四唑基、三唑基、吡啶基、吡哄基、嗒哄基及嘧啶基；

J係選自(C_{1-6})烷基、苯基、雜芳基、羥基、(C_{1-6})烷氧基、鹵素、苯甲基、$-NR^{32}C(O)-(C_{1-6})$烷基、$-NR^{32}R^{33}$、嗎啉基、硝基、$-S(C_{1-6})$烷基、-SPh、$NR^{32}S(O)_2-R^{33}$、哌哄基、N-Me哌哄基、$(CH_2)_nCOOR^{28}$及$-CONR^{32}R^{33}$；其中該(C_{1-6})烷基、雜芳基或苯基任意地經1至3個相同或不相同的鹵素、胺基或甲基取代；雜芳基係選自呋喃基、噻嗯基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡唑基、四唑基、三唑基、吡啶基、吡哄基、嗒哄基及嘧啶基；及

R^{32}及R^{33}係獨立選自氫及(C_{1-6})烷基；其中該(C_{1-6})烷基任意地經1至3個相同或不相同的鹵素、甲基或CF_3基取代。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中：

Z係



；

R^1係氫；

--代表碳-碳鍵；及

R^6不存在。

3. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中：

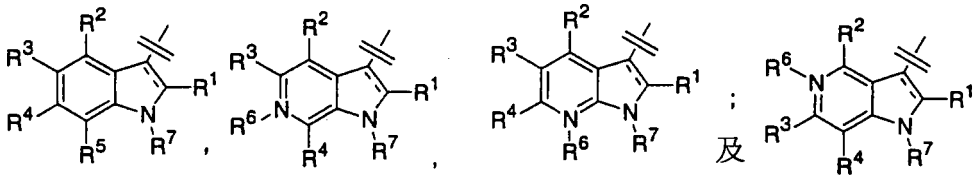
R^7係氫；及

R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}係各自獨立爲H或甲基，其條件係R^{15}-R^{22}中至多一者爲甲基。

4. 如申請專利範圍第3項之化合物，其中：

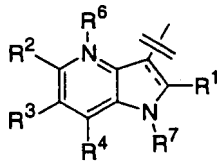
Q係選自下列(A)及(B)群基團之成員，其包含：

(A)



其條件係R^2及R^3係各自獨立爲氫、甲氧基或鹵素；及

(B)

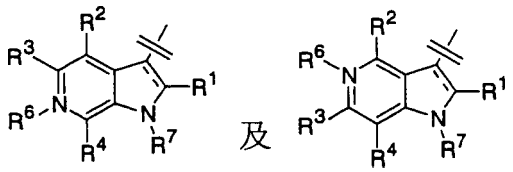


其條件係R^2係氫、甲氧基或鹵素。

5. 如申請專利範圍第4項之化合物，其中：

Q係選自下列(A)、(B)及(C)群基團之成員，其包含：

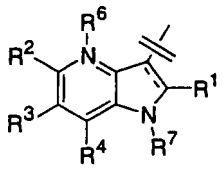
(A)



其條件係 R^2 係氫、甲氧基或鹵素；

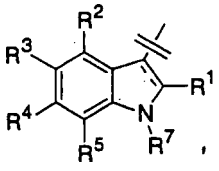
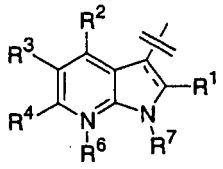
R^3 係氫；

(B)



其條件係 R^2 及 R^3 係氫；及

(C)

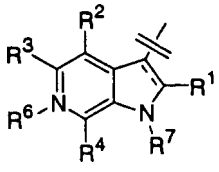

，及

；

其條件係 R^2 係氫、甲氧基或鹵素；及

R^3 及 R^4 係氫。

6. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中：

Q 係


；

其條件係 R^2 係氫、甲氧基或鹵素；

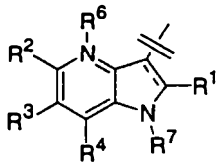
R^3 係氫；及

A 係選自苯基及雜芳基，其中該苯基及雜芳基任意且各自獨立地經 1 個氟、羥基、甲基或胺基取代；以及雜芳

基係選自吡啶基、呋喃基及噻嗯基。

7. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中：

Q 係



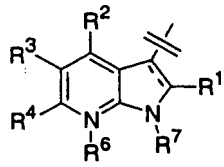
；

R^2 及 R^3 係氫；及

A 係選自苯基及雜芳基，其中該苯基及雜芳基任意且各自獨立地經 1 個氟、羥基、甲基或胺基取代；以及雜芳基係選自吡啶基、呋喃基及噻嗯基。

8. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中：

Q 係



；

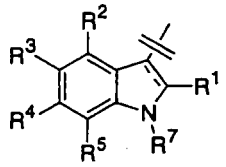
R^2 係氫、甲氧基或鹵素；

R^3 及 R^4 係氫；及

A 係選自苯基及雜芳基，其中該苯基及雜芳基任意且各自獨立地經 1 個氟、羥基、甲基或胺基取代；以及雜芳基係選自吡啶基、呋喃基及噻嗯基。

9. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中：

Q 係



R^2係氫、甲氧基或鹵素；

R^3及R^4係氫；及

A係選自苯基及雜芳基，其中該苯基及雜芳基任意且各自獨立地經1個氟、羥基、甲基或胺基取代；以及雜芳基係選自吡啶基、呋喃基及噻嗯基。

10. 如申請專利範圍第3項之化合物，其中：

B係選自-C(O)$NR^{23}R^{24}$、苯基及雜芳基，其中該苯基及雜芳基任意地經1至3個相同或不相同的鹵素或1至2個相同或不相同之選自F群的取代基取代。

11. 如申請專利範圍第5項之化合物，其中：

B係選自-C(O)$NR^{23}R^{24}$、苯基及雜芳基，其中該苯基及雜芳基任意地經1至3個相同或不相同的鹵素或1至2個相同或不相同之選自F群的取代基取代。

12. 如申請專利範圍第6項之化合物，其中：

B係選自-C(O)$NR^{23}R^{24}$、苯基及雜芳基，其中該苯基及雜芳基任意地經1至3個相同或不相同的鹵素或1至2個相同或不相同之選自F群的取代基取代。

13. 如申請專利範圍第7項之化合物，其中：

B係選自-C(O)$NR^{23}R^{24}$、苯基及雜芳基，其中該苯基及雜芳基任意地經1至3個相同或不相同的鹵素或1至2個相同或不相同之選自F群的取代基取代。

14. 如申請專利範圍第 9 項之化合物，其中：

B 係選自 $-C(O)NR^{23}R^{24}$、苯基及雜芳基，其中該苯基及雜芳基任意地經 1 至 3 個相同或不相同的鹵素或 1 至 2 個相同或不相同選自 F 群的取代基取代。

15. 如申請專利範圍第 10 項之化合物，其中：

B 係 $-C(O)NR^{23}R^{24}$。

16. 如申請專利範圍第 10 項之化合物，其中：

B 係雜芳基，其中該雜芳基任意地經 1 至 3 個相同或不相同的鹵素或 1 至 2 個相同或不同之選自 F 群的取代基取代。

17. 如申請專利範圍第 11 項之化合物，其中：

B 係 $-C(O)NR^{23}R^{24}$。

18. 如申請專利範圍第 11 項之化合物，其中：

B 係雜芳基，其中該雜芳基任意地經 1 至 3 個相同或不相同的鹵素或 1 至 2 個相同或不同之選自 F 群的取代基取代。

19. 如申請專利範圍第 12 項之化合物，其中：

B 係 $-C(O)NR^{23}R^{24}$。

20. 如申請專利範圍第 12 項之化合物，其中：

B 係雜芳基，其中該雜芳基任意地經 1 至 3 個相同或不相同的鹵素或 1 至 2 個相同或不同之選自 F 群的取代基取代。

21. 如申請專利範圍第 13 項之化合物，其中：

B 係 $-C(O)NR^{23}R^{24}$。

22. 如申請專利範圍第 13 項之化合物，其中：

B 係雜芳基，其中該雜芳基任意地經 1 至 3 個相同或不相同的鹵素或 1 至 2 個相同或不同之選自 F 群的取代基取代。

23. 如申請專利範圍第 14 項之化合物，其中：

B 係 $-C(O)NR^{23}R^{24}$。

24. 如申請專利範圍第 14 項之化合物，其中：

B 係雜芳基，其中該雜芳基任意地經 1 至 3 個相同或不相同的鹵素或 1 至 2 個相同或不同之選自 F 群的取代基取代。

25. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中：

D 係選自氫、(C_{1-6})烷基、(C_{1-6})炔基、(C_{3-6})環烷基、鹵素、氰基、$-CONR^{32}R^{33}$、$-SO_2R^{32}$、COR^{32}、$COOR^{8}$、四氫呋喃基、吡咯烷基、苯基及雜芳基；其中該(C_{1-6})烷基、(C_{1-6})炔基、苯基及雜芳基任意且各自獨立地經 1 至 3 個相同或不同之選自 G 群的取代基取代；雜芳基係(1) 5 員環，選自呋喃基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡唑基、四唑基及三唑基；或(2) 6 員環，選自吡啶基、吡哢基、嗒哢基及嘧啶基；及

A 係選自苯基及雜芳基；其中該苯基及雜芳基任意且各自獨立地經 1 個氟、羥基、甲基或胺基取代；以及雜芳基係選自吡啶基、呋喃基及噻吩基。

26. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中：

D 係選自氫、(C_{1-6})烷基、(C_{1-6})炔基、(C_{3-6})環烷基、鹵素、氰基、$-CONR^{32}R^{33}$、$-SO_2R^{32}$、COR^{32}、$COOR^{8}$、四氫呋喃基、吡咯烷基、苯基及雜芳基；其中該(C_{1-6})烷基、(C_{1-6})炔基、苯基及雜芳基任意且各自獨立地經 1 至 3 個相同或不同之選自 G 群的取代基取代；雜芳基係(1) 5 員環，選自呋喃基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡唑基、四唑基及三唑基；或(2) 6 員環，選自吡啶基、吡哄基、嗒哄基及嘧啶基；及

A 係選自苯基及雜芳基；其中該苯基及雜芳基任意且各自獨立地經 1 個氟、羥基、甲基或胺基取代；以及雜芳基係選自吡啶基、呋喃基及噻吩基。

27. 如申請專利範圍第 25 項之化合物，其中：

D 係(C_{1-6})烷基，其中將該(C_{1-6})烷基任意地經 1 至 3 個相同或不同之選自 G 群的取代基取代。

28. 如申請專利範圍第 26 項之化合物，其中：

D 係(C_{1-6})烷基，其中該(C_{1-6})烷基任意地經 1 至 3 個相同或不同之選自 G 群的取代基取代。

29. 如申請專利範圍第 25 項之化合物，其中：

D 係(C_{1-6})炔基，其中該(C_{1-6})炔基任意地經一個 G 群基團取代。

30. 如申請專利範圍第 26 項之化合物，其中：

D 係(C_{1-6})炔基，其中該(C_{1-6})炔基任意地經一個 G 群基團取代。

31. 如申請專利範圍第 26 項之化合物，其中：

D 係 (C_{3-6})環烷基。

32. 如申請專利範圍第 26 項之化合物，其中：

D 係 $-CONR^{32}R^{33}$。

33. 如申請專利範圍第 26 項之化合物，其中：

D 係 $-SO_2R^{32}$。

34. 如申請專利範圍第 26 項之化合物，其中：

D 係鹵素。

35. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中：

D 係苯基，其中該苯基任意地經 1 至 3 個相同或不同之選自 G 群的取代基取代。

36. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中：

D 係苯基，其中該苯基任意地經 1 至 3 個相同或不同之選自 G 群的取代基取代。

37. 如申請專利範圍第 26 項之化合物，其中：

D 係苯基，其中該苯基任意地經 1 至 3 個相同或不同之選自 G 群的取代基取代。

38. 如申請專利範圍第 37 項之化合物，其中：

D 係苯基，其中該苯基任意地經 1 至 3 個相同或不同之選自 G 群的取代基取代；及

A 係苯基或吡啶基。

39. 如申請專利範圍第 38 項之化合物，其中：

D 係 3,5-二氟苯基。

40. 如申請專利範圍第 38 項之化合物，其中：

D 係 3-羥甲基苯基。

41. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中：

D 係任意地經 1 至 3 個相同或不同之選自 G 群的取代基取代之雜芳基。

42. 如申請專利範圍第 26 項之化合物，其中：

D 係任意地經 1 至 3 個相同或不同之選自 G 群的取代基取代之雜芳基。

43. 如申請專利範圍第 42 項之化合物，其中：

A 係苯基或吡啶基。

44. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中：

D 係任意地經 1 至 3 個相同或不同之選自 G 群的取代基取代之雜芳基。

45. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中：

D 係任意地經 1 至 3 個相同或不同之選自 G 群的取代基取代之雜芳基；及

A 係苯基或吡啶基。

46. 如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中：

D 係任意地經 1 至 3 個相同或不同之選自 G 群的取代基取代之雜芳基。

47. 如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中：

A 係苯基或吡啶基。

48. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中：

D 係任意地經 1 至 3 個相同或不同之選自 G 群的取代基取代之雜芳基。

49. 如申請專利範圍第 42 項之化合物，其中：

雜芳基係任意地經 1 至 3 個相同或不相同之選自 G 群的取代基取代之吡啶基。

50. 如申請專利範圍第 9 項之化合物，其中：

D 係任意地經 1 至 3 個相同或不同之選自 G 群的取代基取代之雜芳基。

51. 如申請專利範圍第 9 項之化合物，其中：

A 係苯基或吡啶基。

52. 如申請專利範圍第 42 項之化合物，其中：

D 係任意且獨立地經 1 至 2 個相同或不同之選自 G 群的取代基取代之噁二唑基。

53. 如申請專利範圍第 43 項之化合物，其中：

D 係任意且獨立地經 1 至 2 個相同或不同之選自 G 群的取代基取代之噁二唑基。

54. 如申請專利範圍第 42 項之化合物，其中：

D 係任意且獨立地經 1 至 2 個相同或不同之選自 G 群的取代基取代之噁唑基。

55. 如申請專利範圍第 43 項之化合物，其中：

D 係任意且獨立地經 1 至 2 個相同或不同之選自 G 群的取代基取代之噁唑基。

56. 如申請專利範圍第 42 項之化合物，其中：

D 係任意且獨立地經 1 至 2 個相同或不同之選自 G 群的取代基取代之吡唑基。

57. 如申請專利範圍第 43 項之化合物，其中：

D 係任意且獨立地經 1 至 2 個相同或不同之選自 G 群的取代基取代之吡唑基。

58. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中：

D 係任意且獨立地經 1 個鹵素或甲基取代之噁二唑基；

A 係吡啶基或苯基；及

B 係任意地以 1 或 2 個 F 基取代之雜芳基。

59. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中：

D 係任意且獨立地經 1 個鹵素或甲基取代之噁二唑基；

A 係吡啶基或苯基；及

B 係咪唑基、三唑基、吡唑基或四唑基，而其任意且各自獨立地經 1 或 2 個 F 基取代。

60. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中：

B 係-C(O)NH-雜芳基，其中該雜芳基任意地經 1 至 2 個選自鹵素、(C_1-C_6 烷基)、胺基、-NHC(O)-(C_1-C_6 烷基)、-甲氧基、-COOH、$-CH_2COOH$、$-CH_2CH_2COOH$、-NH(C_1-C_6 烷基)及-N(C_1-C_6 烷基)$_2$ 的取代基取代。

61. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中：

B 係-C(O)NH-雜芳基，其中該雜芳基任意地經 1 至 2 個選自鹵素、(C_1-C_6 烷基)、胺基、-NHC(O)-(C_1-C_6 烷基)、-甲氧基、-COOH、$-CH_2COOH$、$-CH_2CH_2COOH$、-NH(C_1-C_6 烷基)及-N(C_1-C_6 烷基)$_2$ 的取代基取代。

62. 如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中：

B 係 -C(O)NH-雜芳基，其中該雜芳基任意地經 1 至 2 個選自鹵素、(C_1-C_6 烷基)、胺基、-NHC(O)-(C_1-C_6 烷基)、-甲氧基、-COOH、-CH_2COOH、-CH_2CH_2COOH、-NH(C_1-C_6 烷基)及-N(C_1-C_6 烷基)$_2$的取代基取代。

63. 如申請專利範圍第 9 項之化合物，其中：

B 係 -C(O)NH-雜芳基，其中該雜芳基任意地經 1 至 2 個選自鹵素、(C_1-C_6 烷基)、胺基、-NHC(O)-(C_1-C_6 烷基)、-甲氧基、-COOH、-CH_2COOH、-CH_2CH_2COOH、-NH(C_1-C_6 烷基)及-N(C_1-C_6 烷基)$_2$的取代基取代。

64. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中：

B 係 -C(O)NH_2-或 -C(O)$NHCH_3$。

65. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中：

B 係 -C(O)NH_2-或 -C(O)$NHCH_3$。

66. 如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中：

B 係 -C(O)NH_2-或 -C(O)$NHCH_3$。

67. 如申請專利範圍第 9 項之化合物，其中：

B 係 -C(O)NH_2-或 -C(O)$NHCH_3$。

68. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中：

B 係雜芳基，而其任意地經 1 至 2 個相同或不同之選自鹵素、羥基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_3 烷硫基、胺基、-C(O)H、-COOH、-COOC_1-C_6 烷基、-NHC(O)-(C_1-C_6 烷基)、-NHS(O)$_2$-(C_1-C_6 烷基)、-C(O)-NH_2、C(O)NHMe、C(O)NMe_2、三氟甲基、-$NR^{26}R^{27}$、C(O)$NR^{29}R^{30}$、噻唑基、吡咯基、哌啉基、吡咯烷基、-

CH_2COOH、$-CH_2CH_2COOH$、$-NH(C_1-C_6$ 烷基)及 $-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$ 的取代基取代。

69. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中：

B 係雜芳基，而其任意地經 1 至 2 個相同或不同之選自鹵素、羥基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_3 烷硫基、胺基、$-C(O)H$、$-COOH$、$-COOC_1-C_6$ 烷基、$-NHC(O)-(C_1-C_6$ 烷基)、$-NHS(O)_2-(C_1-C_6$ 烷基)、$-C(O)-NH_2$、$C(O)NHMe$、$C(O)NMe_2$、三氟甲基、$-NR^{26}R^{27}$、$C(O)NR^{29}R^{30}$、噻唑基、吡咯基、哌啉基、吡咯烷基、$-CH_2COOH$、$-CH_2CH_2COOH$、$-NH(C_1-C_6$ 烷基)及 $-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$ 的取代基取代。

70. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中：

B 係雜芳基，而其任意地經 1 至 2 個相同或不同之選自鹵素、羥基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_3 烷硫基、胺基、$-C(O)H$、$-COOH$、$-COOC_1-C_6$ 烷基、$-NHC(O)-(C_1-C_6$ 烷基)、$-NHS(O)_2-(C_1-C_6$ 烷基)、$-C(O)-NH_2$、$C(O)NHMe$、$C(O)NMe_2$、三氟甲基、$-NR^{26}R^{27}$、$C(O)NR^{29}R^{30}$、噻唑基、吡咯基、哌啉基、吡咯烷基、$-CH_2COOH$、$-CH_2CH_2COOH$、$-NH(C_1-C_6$ 烷基)及 $-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$ 的取代基取代。

71. 如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中：

B 係雜芳基，而其任意地經 1 至 2 個相同或不同之選自鹵素、羥基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_3 烷硫基、胺基、$-C(O)H$、$-COOH$、$-COOC_1-C_6$ 烷基、$-NHC(O)-$

(C_1-C_6 烷基)、-$NHS(O)_2$-(C_1-C_6 烷基)、-C(O)-NH_2、C(O)NHMe、C(O)NMe_2、三氟甲基、-$NR^{26}R^{27}$、C(O)$NR^{29}R^{30}$、噻唑基、吡咯基、哌啉基、吡咯烷基、-CH_2COOH、-CH_2CH_2COOH、-NH(C_1-C_6 烷基)及-N(C_1-C_6 烷基)$_2$的取代基取代。

72. 如申請專利範圍第 9 項之化合物，其中：

B 係雜芳基，而其任意地經 1 至 2 個相同或不同之選自鹵素、羥基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_3 烷硫基、胺基、-C(O)H、-COOH、-$COOC_1$-C_6 烷基、-NHC(O)-(C_1-C_6 烷基)、-$NHS(O)_2$-(C_1-C_6 烷基)、-C(O)-NH_2、C(O)NHMe、C(O)NMe_2、三氟甲基、-$NR^{26}R^{27}$、C(O)$NR^{29}R^{30}$、噻唑基、吡咯基、哌啉基、吡咯烷基、-CH_2COOH、-CH_2CH_2COOH、-NH(C_1-C_6 烷基)及-N(C_1-C_6 烷基)$_2$的取代基取代。

73. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中：

B 係雜芳基，選自噻唑基、嗒啉基、吡啉基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、呋喃基、噻嗯基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、嘧啶基、三啉基、三唑基、四唑基及吡啶基；其中該雜芳基任意地經 1 至 2 個相同或不同之選自由羥基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_3 烷硫基、胺基、-C(O)H、-COOH、-$COOC_1$-C_6 烷基、-NHC(O)-(C_1-C_6 烷基)、-$NHS(O)_2$-(C_1-C_6 烷基)、-C(O)-NH_2、C(O)NHMe、C(O)NMe_2、-C(O)$NR^{29}R^{30}$、-$NR^{26}R^{27}$、-CH_2COOH、-CH_2CH_2COOH、-NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6

烷基)$_2$、雜芳基、哌啡基、吡咯烷基、及三氟甲基所組成之F群的取代基所取代。

74. 如申請專利範圍第4項之化合物，其中：

B係雜芳基，選自噻唑基、嗒啡基、吡啡基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、呋喃基、噻嗯基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、嘧啶基、三啡基、三唑基、四唑基及吡啶基；其中該雜芳基任意地經1至2個相同或不同之選自由羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_3烷硫基、胺基、-C(O)H、-COOH、-COOC_1-C_6烷基、-NHC(O)-(C_1-C_6烷基)、-NHS(O)$_2$-(C_1-C_6烷基)、-C(O)-NH_2、C(O)NHMe、C(O)NMe_2、-C(O)$NR^{29}R^{30}$、-$NR^{26}R^{27}$、-CH_2COOH、-CH_2CH_2COOH、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、雜芳基、哌啡基、吡咯烷基、及三氟甲基所組成之F群的取代基所取代。

75. 如申請專利範圍第5項之化合物，其中：

B係雜芳基，選自噻唑基、嗒啡基、吡啡基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、呋喃基、噻嗯基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、嘧啶基、三啡基、三唑基、四唑基及吡啶基；其中該雜芳基任意地經1至2個相同或不同之選自由羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_3烷硫基、胺基、-C(O)H、-COOH、-COOC_1-C_6烷基、-NHC(O)-(C_1-C_6烷基)、-NHS(O)$_2$-(C_1-C_6烷基)、-C(O)-NH_2、C(O)NHMe、C(O)NMe_2、-C(O)$NR^{29}R^{30}$、-$NR^{26}R^{27}$、-CH_2COOH、-CH_2CH_2COOH、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6

烷基)$_2$、雜芳基、哌咁基、吡咯烷基、及三氟甲基所組成之F群的取代基所取代。

76. 如申請專利範圍第6項之化合物，其中：

B係雜芳基，選自噻唑基、嗒咁基、吡咁基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、呋喃基、噻嗯基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、嘧啶基、三咁基、三唑基、四唑基及吡啶基；其中該雜芳基任意地經1至2個相同或不同之選自由羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_3烷硫基、胺基、-C(O)H、-COOH、-COOC_1-C_6烷基、-NHC(O)-(C_1-C_6烷基)、-NHS(O)$_2$-(C_1-C_6烷基)、-C(O)-NH_2、C(O)NHMe、C(O)NMe_2、-C(O)$NR^{29}R^{30}$、-$NR^{26}R^{27}$、-CH_2COOH、-CH_2CH_2COOH、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、雜芳基、哌咁基、吡咯烷基、及三氟甲基所組成之F群的取代基所取代。

77. 如申請專利範圍第7項之化合物，其中：

B係雜芳基，選自噻唑基、嗒咁基、吡咁基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、呋喃基、噻嗯基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、嘧啶基、三咁基、三唑基、四唑基及吡啶基；其中該雜芳基任意地經1至2個相同或不同之選自由羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_3烷硫基、胺基、-C(O)H、-COOH、-COOC_1-C_6烷基、-NHC(O)-(C_1-C_6烷基)、-NHS(O)$_2$-(C_1-C_6烷基)、-C(O)-NH_2、C(O)NHMe、C(O)NMe_2、-C(O)$NR^{29}R^{30}$、-$NR^{26}R^{27}$、-CH_2COOH、-CH_2CH_2COOH、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6

烷基)$_2$、雜芳基、哌啡基、吡咯烷基、及三氟甲基所組成之F群的取代基所取代。

78. 如申請專利範圍第9項之化合物，其中：

B係雜芳基，選自噻唑基、嗒啡基、吡啡基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、呋喃基、噻嗯基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、嘧啶基、三啡基、三唑基、四唑基及吡啶基；其中該雜芳基任意地經1至2個相同或不同之選自由羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_3烷硫基、胺基、-C(O)H、-COOH、-COOC_1-C_6烷基、-NHC(O)-(C_1-C_6烷基)、-NHS(O)$_2$-(C_1-C_6烷基)、-C(O)-NH_2、C(O)NHMe、C(O)NMe_2、-C(O)$NR^{29}R^{30}$、-$NR^{26}R^{27}$、-CH_2COOH、-CH_2CH_2COOH、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、雜芳基、哌啡基、吡咯烷基、及三氟甲基所組成之F群的取代基所取代。

79. 如申請專利範圍第5項之化合物，其中：

B係雜芳基，選自噻唑基、嗒啡基、吡啡基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、咪唑基、呋喃基、噻嗯基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、嘧啶基、三啡基、三唑基、四唑基及吡啶基；其中該雜芳基任意地經1至2個相同或不同之選自鹵素、羥基、C_1-C_6烷基、胺基、甲氧基、-NHC(O)-(C_1-C_6烷基)、-COOH、-CH_2COOH、-CH_2CH_2COOH、-C(O)-NH_2、C(O)NHMe、C(O)NMe_2及-$NR^{26}R^{27}$的取代基取代。

80. 如申請專利範圍第79項之化合物，其中：

B 係選自嘧啶基、吡咔基、吡唑基、三唑基、四唑基及吡啶基之雜芳基；其中該雜芳基任意地經 1 至 2 個相同或不同之選自鹵素、羥基、C_1-C_6 烷基、胺基、甲氧基、-NHC(O)-(C_1-C_6 烷基)、-COOH、$-CH_2COOH$、$-CH_2CH_2COOH$、$-C(O)-NH_2$、C(O)NHMe、$C(O)NMe_2$ 及 $-NR^{26}R^{27}$ 的取代基取代。

81. 如申請專利範圍第 80 項之化合物，其中：

B 係選自吡唑基、三唑基及四唑基之雜芳基；其中該雜芳基任意地經 1 至 2 個相同或不同之選自鹵素、羥基、C_1-C_6 烷基、胺基、甲氧基、-NHC(O)-(C_1-C_6 烷基)、-COOH、$-CH_2COOH$、$-CH_2CH_2COOH$、$-C(O)-NH_2$、C(O)NHMe、$C(O)NMe_2$ 及 $-NR^{26}R^{27}$ 的取代基取代。

82. 如申請專利範圍第 81 項之化合物，其中：

B 係選自吡唑基之雜芳基；其中該雜芳基任意地經 1 至 2 個相同或不同之選自鹵素、羥基、C_1-C_6 烷基、胺基、甲氧基、-NHC(O)-(C_1-C_6 烷基)、-COOH、$-CH_2COOH$、$-CH_2CH_2COOH$、$-C(O)-NH_2$、C(O)NHMe、$C(O)NMe_2$ 及 $-NR^{26}R^{27}$ 的取代基取代。

83. 如申請專利範圍第 81 項之化合物，其中：

B 係選自三唑基之雜芳基；其中該雜芳基任意地經 1 至 2 個相同或不同之選自鹵素、羥基、C_1-C_6 烷基、胺基、甲氧基、-NHC(O)-(C_1-C_6 烷基)、-COOH、$-CH_2COOH$、$-CH_2CH_2COOH$、$-C(O)-NH_2$、C(O)NHMe、$C(O)NMe_2$ 及 $-NR^{26}R^{27}$ 的取代基取代。

84. 如申請專利範圍第 81 項之化合物，其中：

B 係選自四唑基之雜芳基；其中該雜芳基任意地經 1 至 2 個相同或不同之選自鹵素、羥基、C_1-C_6 烷基、胺基、甲氧基、-NHC(O)-(C_1-C_6 烷基)、-COOH、-CH_2COOH、-CH_2CH_2COOH、-C(O)-NH_2、C(O)NHMe、C(O)NMe_2及-$NR^{26}R^{27}$的取代基取代。

85. 一種用於治療 HIV 感染之醫藥調配物，其包含抗病毒有效量之如申請專利範圍第 1-84 項中任一項的式 I 化合物(包括其醫藥上可接受之鹽類)及醫藥上可接受之載體。

86. 如申請專利範圍第 85 項之醫藥調配物，其額外包含抗病毒有效量之 AIDS 治療劑，其係選自：

（a）AIDS 抗病毒劑；

（b）抗感染劑；

（c）免疫調節劑；及

（d）HIV 進入抑制劑。

87. 一種使用如申請專利範圍第 1-84 項中任一項之化合物(包括其醫藥上可接受之鹽類)於製備供治療 HIV 感染的藥物之用途。

88. 如申請專利範圍第 87 項之用途，其中抗病毒有效量之式 I 化合物與抗病毒有效量之 AIDS 治療劑(選自：AIDS 抗病毒劑、抗感染劑、免疫調節劑及 HIV 進入抑制劑)混合投服。