



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201206946 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：100124501

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 11 日

(51)Int. Cl. : C07D498/04 (2006.01)

C07D498/14 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2010/07/15 美國

61/364,425

(71)申請人：必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國

(72)發明人：鮑伊 肯尼斯 M BOY, KENNETH M. (US)；高爾儂 傑森 M GUERNON, JASON M. (US)；馬可 約翰 E MACOR, JOHN E. (US)；湯普森 羅林 A 三世 THOMPSON, LORIN A. III (US)；吳永珍 WU, YONG-JIN (CA)；張永惠 ZHANG, YUNHUI (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 287 頁

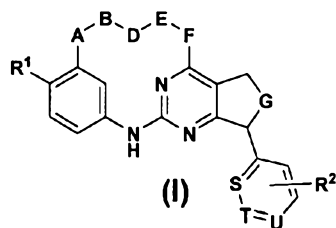
(54)名稱

用於減少 β -類澱粉蛋白產生之化合物

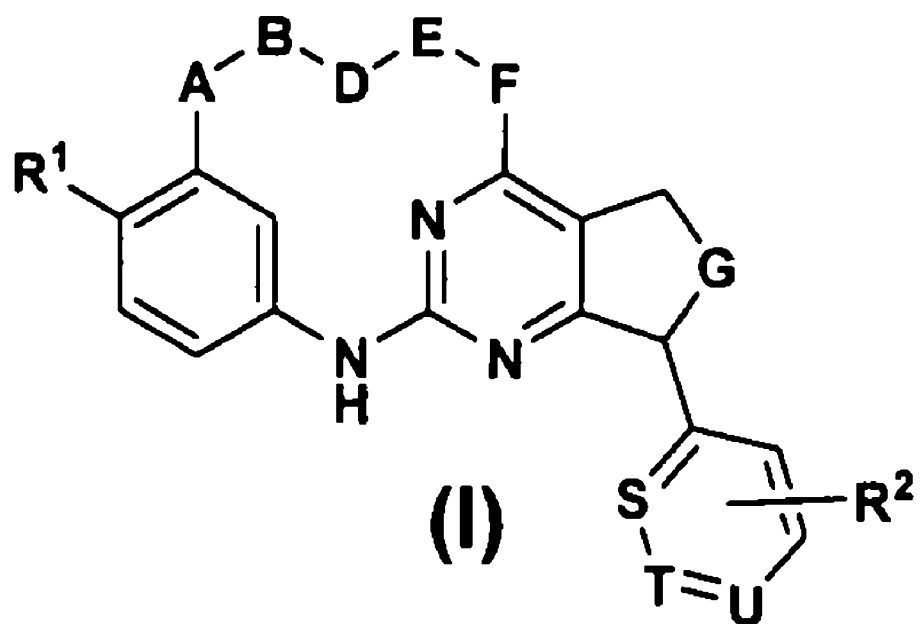
COMPOUNDS FOR THE REDUCTION OF BETA-AMYLOID PRODUCTION

(57)摘要

本發明提供式(I)化合物，包括其醫藥學上可接受之鹽：



其調節 β -類澱粉蛋白肽(β -AP)產生，且適用於治療阿茲海默氏症(Alzheimer's Disease)及其他受 β -類澱粉蛋白肽(β -AP)產生影響之病狀。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201206946 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：100124501

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 11 日

(51)Int. Cl. : C07D498/04 (2006.01)

C07D498/14 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2010/07/15 美國

61/364,425

(71)申請人：必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國

(72)發明人：鮑伊 肯尼斯 M BOY, KENNETH M. (US) ; 高爾儂 傑森 M GUERNON, JASON M. (US) ; 馬可 約翰 E MACOR, JOHN E. (US) ; 湯普森 羅林 A 三世 THOMPSON, LORIN A. III (US) ; 吳永珍 WU, YONG-JIN (CA) ; 張永惠 ZHANG, YUNHUI (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 287 頁

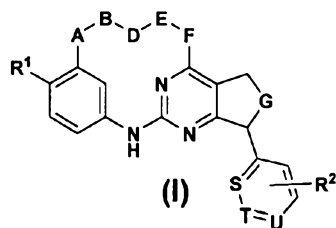
(54)名稱

用於減少 β -類澱粉蛋白產生之化合物

COMPOUNDS FOR THE REDUCTION OF BETA-AMYLOID PRODUCTION

(57)摘要

本發明提供式(I)化合物，包括其醫藥學上可接受之鹽：



其調節 β -類澱粉蛋白肽(β -AP)產生，且適用於治療阿茲海默氏症(Alzheimer's Disease)及其他受 β -類澱粉蛋白肽(β -AP)產生影響之病狀。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於作為 β -類澱粉蛋白肽($A\beta$)產生抑制劑之化合物，以及使用該等化合物治療阿茲海默氏症(AD)及其他與 β -類澱粉蛋白產生有關之病狀的方法。此外本發明係關於包含該等化合物之醫藥組合物。

【先前技術】

阿茲海默氏症(AD)為進行性神經退化性疾病，其以記憶力喪失開始且進行至包括嚴重認知障礙、行為改變及運動功能降低(Grundman, M.等人, *Arch Neurol.* (2004) 61: 59-66; Walsh, D.M.等人, *Neuron* (2004) 44: 181-193)。其為最普遍的癡呆形式且代表繼心血管病症及癌症後的第三大死因。AD之代價巨大且包括患者及家屬受苦以及患者及護理者之生產力損失。現尚無可有效預防AD或逆轉臨床症狀及潛在病理生理學之療法。

癡呆患者之AD的確定診斷需要剖檢後神經炎斑塊及神經原纖維纏結之數目及定位之組織病理學評估(Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* (1997) 18: S1-2)。在第21對染色體三體症(唐氏症候群(Down syndrome))患者中觀測到類似變化。斑塊主要由 β -類澱粉蛋白($A\beta$)肽構成， β -類澱粉蛋白肽係由 β -位點APP裂解酶(BACE)(產生N端)及 γ -分泌酶(產生C端)對類澱粉前驅蛋白質(APP)之逐步蛋白水解分裂而形成(Selkoe, D.J., *Physiol Rev.* (2001) 81: 741-766)。 γ -

分泌酶為跨膜蛋白質複合物，其包括呆蛋白(Nicastrin)、Aph-1、PEN-2及早老素-1(Presenilin-1; PS-1)或早老素-2(PS-2)(Wolfe, M.S.等人, *Science* (2004) 305: 1119-1123)。咸信PS-1及PS-2含有 γ -分泌酶之催化位點。

A β 40為最豐富之合成A β 形式(80-90%)，而A β 42與AD發病機制最緊密相關。詳言之，產生AD之稀有、家族形式的APP、PS-1及PS-2基因之突變暗示A β 42聚集體為主要有毒物質(Selkoe, D.J., *Physiol Rev.*, (2001) 81: 741-766)。當前證據表明寡聚、原纖維體及細胞內A β 42在疾病進程中起顯著作用(Cleary, J.P.等人, *Nat Neurosci.* (2005) 8: 79-84)。形成A β 42之酶(γ -分泌酶)之抑制劑代表治療AD之有可能改善疾病的治療劑。

有證據表明藉由抑制 γ -分泌酶使腦部A β 含量減少可預防AD之發病及進程(Selkoe, D. *Physiol. Rev.* (2001) 81: 741-766; Wolfe, M., *J. Med. Chem.* (2001) 44: 2039-2060)。有新近資料顯示A β 在其他疾病中之作用，該等疾病包括輕度認知障礙(MCI)、唐氏症候群、腦類澱粉血管病(CAA)、路易體癡呆(dementia with Lewy body, DLB)、肌萎縮性側索硬化(ALS-D)、包涵體肌炎(IBM)及年齡相關之黃斑變性。有利的是，抑制 γ -分泌酶及減少A β 產生之化合物可用於治療該等或其他A β 依賴性疾病。

A β 之過量產生及/或清除率降低引起CAA(Thal, D.等人, *J. Neuropath. Exp. Neuro.* (2002) 61: 282-293)。在該等患者中，血管類澱粉蛋白沈積物引起血管壁退化及動脈

瘤，其可能為10-15%老年患者出血性中風之起因。與AD中相同，編碼A β 之基因之突變引起CAA之早期發病形式，稱為伴有荷蘭型(Dutch type)類澱粉變性之腦出血，且表現該突變蛋白質之小鼠顯現與患者類似的CAA。降低A β 含量之化合物可減少或預防CAA。

DLB表現有視幻覺、妄想及帕金森氏病(parkinsonism)。有趣的是，產生A β 沈積物之家族性AD突變亦會引起路易體及DLB症狀(Yokota, O.等人，*Acta Neuropathol (Berl)* (2002) 104: 637-648)。此外，偶發性DLB患者具有與AD中類似之A β 沈積物(Deramecourt, V.等人，*J Neuropathol Exp Neurol* (2006) 65: 278-288)。基於該資料，A β 可能促進DLB中之路易體病變，且因此降低A β 含量之化合物可減少或預防DLB。

約25% ALS患者患有明顯癡呆或失語症(Hamilton, R.L.等人，*Acta Neuropathol (Berl)* (2004) 107: 515-522)。多數(約60%)該等患者(稱為ALS-D)含有泛素陽性包涵物，其主要包含TDP-43蛋白質(Neumann, M.等人，*Science* (2006) 314: 130-133)。約30% ALS-D患者具有與引起其癡呆之A β 一致的類澱粉蛋白斑塊(Hamilton, R.L.等人，*Acta Neuropathol (Berl)* (2004) 107: 515-522)。該等患者應可用類澱粉蛋白顯影劑識別且可能可用降低A β 含量之化合物治療。

IBM為罕見的、與年齡相關之骨骼肌退化疾病。在IBM肌肉中出現A β 沈積物及在轉殖基因小鼠中藉由將APP過表

現引向肌肉而重演該疾病之數個態樣可證明A β 在IBM中之作用(綜述於Murphy, M.P.等人, *Neurology* (2006) 66: S65-68中)。降低A β 含量之化合物可減少或預防IBM。

在年齡相關之黃斑變性中, A β 經識別為脈絡膜小疣(即視網膜色素上皮(RPE)之下的細胞外沈積物)之數個組分之一(Anderson, D.H.等人, *Exp Eye Res* (2004) 78: 243-256)。一項新近研究已顯示在小鼠中A β 與黃斑變性之間有潛在關聯(Yoshida, T.等人, *J Clin Invest* (2005) 115: 2793-2800)。已在AD患者中發現A β 沈積增加及核上白內障(Goldstein, L.E.等人, *Lancet* (2003) 361: 1258-1265)。降低A β 含量之化合物可減少或預防年齡相關之黃斑變性。

抑制 γ 分泌酶之化合物亦可適用於治療與髓鞘形成損失相關之病狀, 例如多發性硬化(Watkins, T.A.等人, *Neuron* (2008) 60: 555-569)。

佐治敦大學醫療中心(Georgetown University Medical Center)研究人員之新近研究表明 γ 分泌酶抑制劑可防止來自創傷性腦損傷之長期損害(Loane, D. J.等人, *Nature Medicine* (2009): 1-3)。

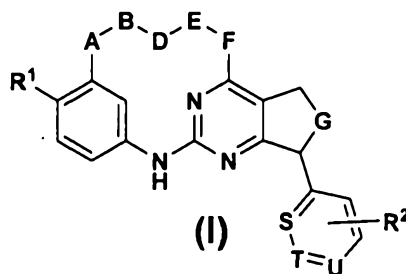
降低A β 含量之邏輯方法為阻斷分泌酶之作用。一種補充方法為藉由用於引導 γ -分泌酶介導之APP裂解的某些化合物之作用來選擇性降低A β 1-42之產生以代替產生A β 之較短形式。該等較短形式似乎不易聚集且A β 之較短形式之溶液與A β 1-42之溶液相比神經毒性較低(參見Barten, Donna M.; Meredith, Jere E., Jr.; Zaczek, Robert; Houston, John G.;

Albright, Charles F. *Drugs in R&D* (2006), 7(2), 87-97)。因此，選擇性減少 A β 1-42 產生之化合物及其醫藥組合物為有益藥劑，其將防止來自 A β 過度產生之損害且適用於治療阿茲海默氏症、唐氏症候群、CAA 及包涵體肌炎、DLB 及其他過度產生 A β 之病症。

因此，此項技術中需要新穎的可抑制 β -類澱粉蛋白肽 (A β) 產生之化合物以及含有該等化合物之組合物，及利用該等化合物之治療方法。

【發明內容】

在第一態樣中，本發明提供式 (I) 化合物，包括其醫藥學上可接受之鹽：



其中 R¹ 為腈基或含有 1 至 3 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的 5 員或 6 員雜芳環；其中該雜芳環視情況經一或兩個選自鹵基、鹵基 C₁₋₆ 烷基、羥基、胺基、C₁₋₆ 烷氧基及 C₁₋₆ 烷基之基團取代；

A 係選自 O 及 CH₂，或為一鍵；

B 係選自 -(CH₂)_n-、-CH=CH-(順式)、-CH=CH-(反式) 及 -(CH₂)_nCH(R³)-；

D 係選自 O、NR³、-CH(OH)-、-CH(OR³)- 及 -CH(N[R³]₂)-

，或為一鍵；

E係選自 $-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ (順式)、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ (反式)及 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{R}^3)-$ ；

F係選自 O 及 NR^3 ，或為一鍵；

G係選自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 NR^3 及 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{CH}_2-$ ；

S、T及U係獨立地選自碳及氮，限制條件為S、T及U中不超過一者為氮；

R^2 視情況為以下中之一者、兩者或三者：鹵素、 C_{1-4} 烷基、 OCF_3 、 C_{1-4} 烷基及CN；

R^3 獨立地為 C_{1-4} 烷基或氮；且

n 為0-3。

在第一態樣之第一實施例中，本發明提供式(I)化合物，包括其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為含有兩個氮原子之5員雜芳環，其中該環經鹵基取代。

在第一態樣之第二實施例中，本發明提供式(I)化合物，包括其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為含有三個氮原子之5員雜芳環，其中該環經烷基取代。

在第一態樣之第三實施例中，本發明提供式(I)化合物，包括其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為CN。

在第一態樣之第四實施例中，本發明提供式(I)化合物，包括其醫藥學上可接受之鹽，其中A為氧。

在第一態樣之第五實施例中，本發明提供式(I)化合物，包括其醫藥學上可接受之鹽，其中B-D-E為 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ $(\text{CH}_2)_n-$ ，其中該烯烴為順式或反式。

在第一態樣之第六實施例中，本發明提供式(I)化合物，包括其醫藥學上可接受之鹽，其中B-D-E為 $-(CH_2)_n-$ 。

在第一態樣之第七實施例中，本發明提供式(I)化合物，包括其醫藥學上可接受之鹽，其中F為NH、NMe或NEt。

在第二態樣中，本發明提供一種用於治療對減少 β -類澱粉蛋白肽產生起反應之病症的醫藥組合物，其包含治療有效量之式(I)化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)以及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

在第三態樣中，本發明提供一種治療有需要之哺乳動物的對減少 β -類澱粉蛋白肽產生起反應之病症的方法，其包含投與該哺乳動物治療有效量之式(I)化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)。在第三態樣之第一實施例中，該病症係選自阿茲海默氏症(AD)、唐氏症候群、輕度認知障礙(MCI)、腦類澱粉血管病(CAA)、路易體癡呆(DLB)、肌萎縮性側索硬化(ALS-D)、包涵體肌炎(IBM)、年齡相關之黃斑變性及癌症。在第三態樣之第二實施例中，該病症係選自阿茲海默氏症及唐氏症候群。在第三態樣之第三實施例中，該病症為阿茲海默氏症。

本發明之其他態樣可包括本文中揭示之實施例之適當組合。

其他態樣及實施例可見於本文中所提供之描述中。

【實施方式】

本文中，本發明之描述應依照化學鍵結之規律及原理加以解釋。在一些情況下，可能需要移除氫原子以便在任何

既定位置處容納取代基。

應瞭解，本發明所涵蓋之化合物為可適當地穩定用作藥劑之化合物。

在某一分子中之特定位置處之任何取代基或變數的定義意欲與其在該分子中之其他位置處之定義無關。

本說明書中所引用之所有專利、專利申請案及參考文獻均以全文引用的方式併入本文中。在不一致之情況下，以本發明(包括定義)為準。

在一些情況下，任何特定基團中之碳原子數係在敘述該基團之前表示。舉例而言，術語「鹵基C₁₋₆烷氧基」表示含有1至6個碳原子之鹵烷氧基且術語「C₁₋₄烷氧基C₁₋₂烷基」表示含有1至4個經由一或兩個碳原子之烷基連接至母體分子部分之烷氧基的烷基。當該等名稱存在時，其代替本文中所含之所有其他定義。

除非上下文另外清楚地規定，否則如本文中所用之單數形式「一」及「該」包括複數個指示物。

除非本文中另外明確說明，否則以下術語應具有以下含義：

如本文中所用之術語「烷氧基」係指經由氧原子連接至母體分子部分之烷基。

如本文中所用之術語「烷氧基烷基」係指經一個、兩個或三個烷氧基取代之烷基。

如本文中所用之術語「烷氧基羰基」係指經由羰基連接至母體分子部分之烷氧基。

如本文中所用之術語「烷基」係指自含有1至10個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴衍生之基團。

如本文中所用之術語「烷基胺基」係指 -NHR^x ，其中 R^x 為烷基。

如本文中所用之術語「烷基胺基烷氧基」係指經由烷氧基連接至母體分子部分之烷基胺基。

如本文中所用之術語「烷基羰基」係指經由羰基連接至母體分子部分之烷基。

如本文中所用之術語「烷基磺醯基」係指經由磺醯基連接至母體分子部分之烷基。

如本文中所用之術語「烷基磺醯基醯胺基」係指 $\text{-C(O)NHS(O)}_2\text{R}^x$ ，其中 R^x 為烷基。

如本文中所用之術語「胺基」係指 -NH_2 。

如本文中所用之術語「氰基」係指 -CN 。

如本文中所用之術語「環烷基」係指具有3至14個碳原子及零個雜原子之飽和單環烴環系統。

如本文中所用之術語「環烷基胺基」係指 -NHR^x ，其中 R^x 為環烷基。

如本文中所用之術語「二烷基胺基」係指 $\text{-NR}^x\text{R}^y$ ，其中 R^x 及 R^y 各為烷基。

如本文中所用之術語「二烷基胺基烷氧基」係指經由烷氧基連接至母體分子部分之二烷基胺基。

如本文中所用之術語「二甲基胺基」係指 $\text{-N(CH}_3)_2$ 。

如本文中所用之術語「鹵基」及「鹵素」係指 F、Cl、

Br及I。

如本文中所用之術語「鹵烷氧基」係指經一個、兩個、三個或四個鹵素原子取代之烷氧基。

如本文中所用之術語「鹵烷基」係指經一個、兩個、三個或四個鹵素原子取代之烷基。

如本文中所用之術語「氫」或「H」係指氫，包括其同位素。

如本文中所用之術語「羥基」係指-OH。

如本文中所用之術語「甲基胺基」係指-NHCH₃。

如本文中所用之術語「磺醯基」係指-SO₂-。

應瞭解，本發明涵蓋所有立體化學形式或其混合物，其具有減少β-類澱粉蛋白肽產生之能力。

本發明之某些化合物亦可以可分離之不同穩定構形形式存在。由環繞不對稱單鍵之受限旋轉(例如由於位阻或環應力)產生之扭轉不對稱性可允許分離不同構象異構體。本發明包括該等化合物之每一構象異構體及其混合物。

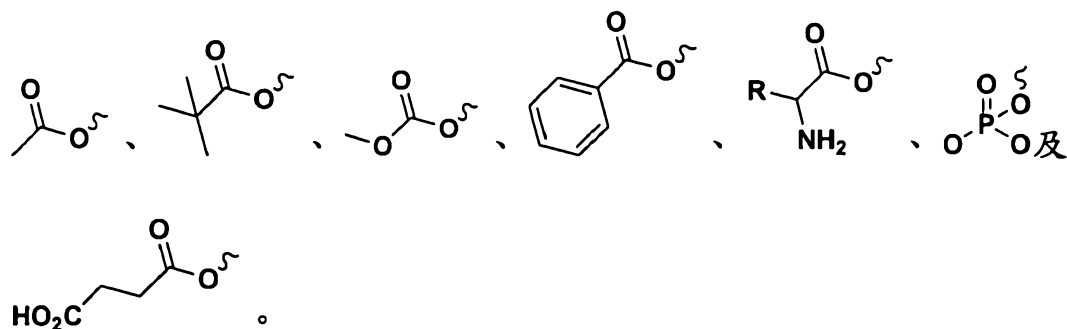
本發明之某些化合物可以兩性離子形式存在且本發明包括該等化合物之每一兩性離子形式及其混合物。

本文中揭示之化合物的醫藥學上可接受之鹽及前藥屬於本發明之範疇內。如本文中及申請專利範圍中所用之術語「醫藥學上可接受之鹽」意欲包括無毒鹼加成鹽。合適鹽包括自有機酸及無機酸(諸如(但不限於)鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸、甲烷磺酸、乙酸、酒石酸、乳酸、亞磺酸、檸檬酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、山梨酸、烏頭酸、水楊

酸、鄰苯二甲酸及其類似物)獲得之鹽。如本文中所用之術語「醫藥學上可接受之鹽」亦意欲包括酸基(諸如羧酸基)與相對離子(諸如銨)形成之鹽、鹼金屬鹽(尤其鈉鹽或鉀鹽)、鹼土金屬鹽(尤其鈣鹽或鎂)及與合適有機鹼(諸如低碳烷基胺(甲胺、乙胺、環己胺及其類似物))或與經取代之低碳烷基胺(例如經羥基取代之烷基胺, 諸如二乙醇胺、三乙醇胺或參(羥基甲基)-胺基甲烷)或與諸如吡啶或嗎啉之鹼形成的鹽。

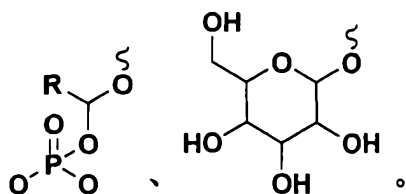
如上所述, 本發明化合物亦包括「前藥」。如本文中所用之術語「前藥」涵蓋術語「前藥酯」及術語「前藥醚」兩者。如本文中所用之術語「前藥酯」包括藉由使用熟習此項技術者已知之程序使式I化合物之一或多個羥基與經烷基、烷氧基或芳基取代之醯化劑或磷醯化劑反應以產生乙酸酯、特戊酸酯、甲基碳酸酯、苯甲酸酯、胺基酸酯、磷酸酯、半酸酯(諸如丙二酸酯、丁二酸酯或者戊二酸酯)及其類似物而形成的酯及碳酸酯。在某些實施例中, 胺基酸酯可為尤其較佳。

該等前藥酯之實例包括

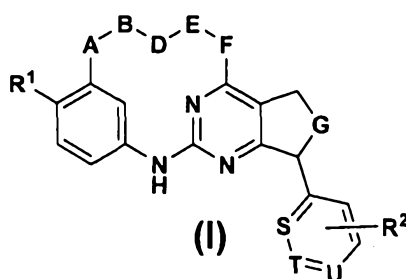


術語「前藥醚」包括磷酸酯縮醛及O-葡萄糖苷。該等前

藥醚之代表性實例包括



如上所述，本發明提供式(I)化合物，包括其醫藥學上可接受之鹽：



其中R¹為腈基或含有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員或6員雜芳環；其中該雜芳環視情況經一或兩個選自鹵基、鹵基C₁₋₆烷基、羥基、胺基、C₁₋₆烷氧基及C₁₋₆烷基之基團取代；

A係選自O及CH₂，或為一鍵；

B係選自-(CH₂)_n-、-CH=CH-(順式)、-CH=CH-(反式)及-(CH₂)_nCH(R³)-；

D係選自O、NR³、-CH(OH)-、-CH(OR³)-及-CH(N[R³]₂)-，或為一鍵；

E係選自-(CH₂)_n-、-CH=CH-(順式)、-CH=CH-(反式)及-(CH₂)_nCH(R³)-；

F係選自O及NR³，或為一鍵；

G係選自-CH₂-、-CH₂-CH₂-、NR³及-N(R³)-CH₂-；

S、T及U係獨立地選自碳及氮，限制條件為S、T及U中不超過一者為氮；

R^2 視情況為以下中之一者、兩者或三者：鹵素、 C_{1-4} 烷基、 OCF_3 、 C_{1-4} 烷基、CN；

R^3 獨立地為 C_{1-4} 烷基或氮；且

n為0-3。

R^1 較佳為含有兩個氮原子之5員雜芳環，其中該環經鹵基取代。

在另一實施例中， R^1 為含有三個氮原子之5員雜芳環，其中該環經烷基，更佳為甲基取代。

亦較佳為 R^1 為-CN。

在式(I)化合物之又一實施例中，A為氧。

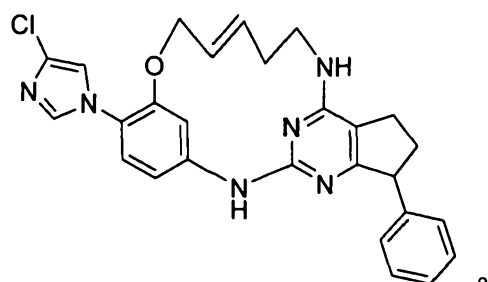
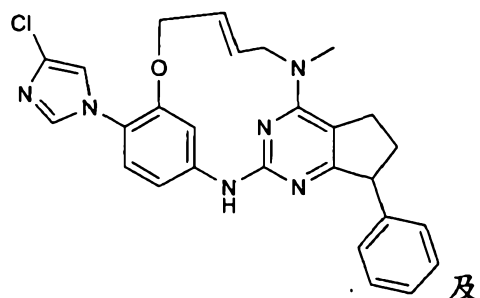
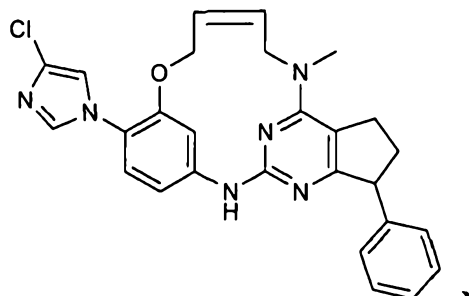
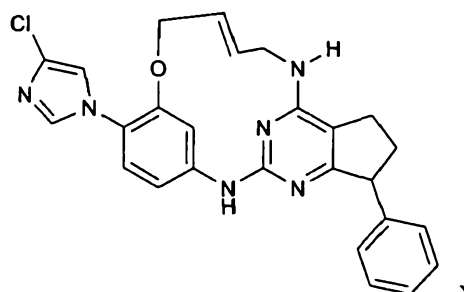
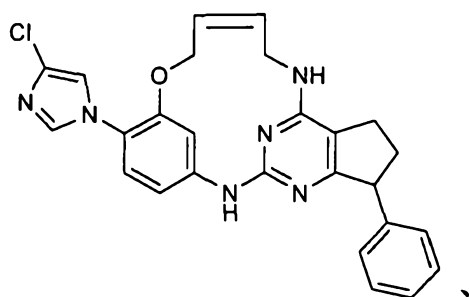
在另一實施例中，B-D-E為 $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_n-$ ，其中烯烴為順式或反式。在又一實施例中，B-D-E為 $-(CH_2)_n-$ ，其中n為3或4。亦較佳為B-D-E為 $-CH_2-CH(OH)-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH(OH)-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-N(R^3)-CH_2-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ 。

在另一實施例中，B-D-E-F為 $-(CH_2)_n-CH(R^3)-NR^3-$ 或 $-(CH_2)_n-NR^3-(CH_2)_n-$ 。

亦較佳為F為NH、NMe或NEt，其中「Me」表示甲基且「Et」表示乙基。

此外，G較佳為 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 或 $-N(R^3)-CH_2-$ 。

在本文中，一些較佳化合物包括以下：



此外，以下化合物亦為較佳：

(11*Z*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

(11*E*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

(11*Z*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-14-甲基-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

(11*E*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-14-甲基-18-苯基-10,13,

14,16,17,18-六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并
[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

(11*E*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-19-苯基-3,10,13,14,15,
17,18,19-八氫-2,16-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并
[j][1,7,9,13]氧雜三氮雜環十八烯；

(11*Z*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-14-甲基-19-苯基-3,10,
13,14,15,17,18,19-八氫-2,16-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并
[j][1,7,9,13]氧雜三氮雜環十八烯；

(11*E*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-14-甲基-19-苯基-3,10,
13,14,15,17,18,19-八氫-2,16-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并
[j][1,7,9,13]氧雜三氮雜環十八烯；

7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-19-苯基-10,11,13,14,15,17,18,19-
八氫-16,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[i][1,4,7,11,13]二
氧雜三氮雜環十八烯；

7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-17-苯基-11,12,13,15,16,17-六
氫-10*H*-14,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[g][1,5,9,11]氧
雜三氮雜環十六烯；

7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-13-甲基-17-苯基-11,12,13,
15,16,17-六氫-10*H*-14,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并
[g][1,5,9,11]氧雜三氮雜環十六烯；

7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-19-苯基-3,10,11,12,13,14,
15,17,18,19-十氫-2,16-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并
[j][1,7,9,13]氧雜三氮雜環十八烯；

7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-18-苯基-10,11,12,13,14,16,17,18-

八氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-14-甲基-18-苯基-10,11,12,13,14,16,17,18-八氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

(11*Z*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-18-(2,4-二氟苯基)-10,13,14,16,17,18-六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

(11*E*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-18-(2,4-二氟苯基)-10,13,14,16,17,18-六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

(11*Z*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,10,12]氧雜二氮雜環十七烯；

(11*E*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,10,12]氧雜二氮雜環十七烯；

(11*Z*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-18-(2,4-二氟苯基)-14-甲基-10,13,14,16,17,18-六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-18-(2,4-二氟苯基)-14-甲基-10,11,12,13,14,16,17,18-八氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-17-(2,4-二氟苯基)-13-甲基-11,

12,13,15,16,17-六氫-10*H*-14,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[g][1,5,9,11]氧雜三氮雜環十六烯；

(11*Z*)-7-氟基-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

(11*E*)-7-氟基-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

7-氟基-18-苯基-10,11,12,13,14,16,17,18-八氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

(11*Z*)-7-氟基-18-(2,4-二氟苯基)-10,13,14,16,17,18-六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

(11*E*)-7-氟基-18-(2,4-二氟苯基)-10,13,14,16,17,18-六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

7-氟基-19-(4-氟苯基)-11,12,13,14,15,17,18,19-八氫-10*H*-16,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[i][1,4,7,11,13]氧雜四氮雜環十八烯；

7-氟基-19-(4-氟苯基)-12-甲基-11,12,13,14,15,17,18,19-八氫-10*H*-16,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[i][1,4,7,11,13]氧雜四氮雜環十八烯；

(11*Z*)-7-氟基-18-(2,4-二氟苯基)-14-甲基-10,13,14,16,17,

18-六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6, 10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

(11*Z*)-7- 氟基 -14- 甲基 -18- 苯基 -10,13,14,16,17,18- 六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

(11*E*)-7- 氟基 -14- 甲基 -18- 苯基 -10,13,14,16,17,18- 六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

7- 氟基 -13- 甲基 -17- 苯基 -11,12,13,15,16,17- 六氫-10*H*-14,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[g][1,5,9,11]氧雜三氮雜環十六烯；

7- 氟基 -18-(2,4- 二氟苯基)-14- 甲基 -10,11,12,13,14, 16,17,18- 八氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

7- 氟基 -17-(2,4- 二氟苯基)-11,12,13,15,16,17- 六氫-10*H*-14,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[g][1,5,9,11]氧雜三氮雜環十六烯；

7- 氟基 -14- 甲基 -18- 苯基 -10,11,12,13,14,16,17,18- 八氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

7- 氟基 -17-(2,4- 二氟苯基)-13- 甲基 -11,12,13,15,16,17- 六氫-10*H*-14,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[g][1,5,9,11]氧雜三氮雜環十六烯；

(11*Z*)-7- 氟基 -18- 苯基 -10,13,14,16,17,18- 六氫-15,2-(氮

烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,10,12]氧雜二氮雜環十七烯；

(11*E*)-7-氟基-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,10,12]氧雜二氮雜環十七烯；

7-氟基-18-苯基-10,11,12,13,14,16,17,18-八氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,10,12]氧雜二氮雜環十七烯；

(11*Z*)-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

(11*E*)-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

(11*Z*)-14-甲基-7-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

(11*Z*)-7-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

(11*E*)-7-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

(11*Z*)-14-甲基-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯

基-10,13,14,16,17,18-六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

(11Z)-18-(4-氟苯基)-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-10,13,14,16,17,18-六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

(11E)-18-(4-氟苯基)-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-10,13,14,16,17,18-六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

7-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,11,12,13,14,16,17,18-八氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

14-甲基-7-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,11,12,13,14,16,17,18-八氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,11,12,13,14,16,17,18-八氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

14-甲基-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,11,12,13,14,16,17,18-八氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

(11Z)-18-(2,4-二氟苯基)-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-10,13,14,16,17,18-六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

(11E)-18-(2,4-二氟苯基)-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-

基)-10,13,14,16,17,18-六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

(11Z)-18-(2,4-二氟苯基)-7-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-10,13,14,16,17,18-六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

(11E)-18-(2,4-二氟苯基)-7-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-10,13,14,16,17,18-六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

19-(4-氟苯基)-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-11,12,13,14,15,17,18,19-八氫-10*H*-16,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[i][1,4,7,11,13]氧雜四氮雜環十八烯；

19-(4-氟苯基)-12-甲基-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-11,12,13,14,15,17,18,19-八氫-10*H*-16,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[i][1,4,7,11,13]氧雜四氮雜環十八烯；

(11Z)-18-(2,4-二氟苯基)-14-甲基-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-10,13,14,16,17,18-六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

(11Z)-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,10,12]氧雜二氮雜環十七烯；

(11E)-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,10,12]氧雜二氮雜環十七烯；

13-甲基-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-17-苯基-11,

12,13,15,16,17-六氫-10*H*-14,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[g][1,5,9,11]氧雜三氮雜環十六烯；

18-(2,4-二氟苯基)-14-甲基-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-10,11,12,13,14,16,17,18-八氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,11,12,13,14,16,17,18-八氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,10,12]氧雜二氮雜環十七烯；

17-(2,4-二氟苯基)-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-11,12,13,15,16,17-六氫-10*H*-14,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[g][1,5,9,11]氧雜三氮雜環十六烯；

18-(2,4-二氟苯基)-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-10,11,12,13,14,16,17,18-八氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

13-甲基-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-17-(4-氟苯基)-11,12,13,15,16,17-六氫-10*H*-14,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[g][1,5,9,11]氧雜三氮雜環十六烯；

18-(2,4-二氟苯基)-13-甲基-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-10,11,12,13,14,16,17,18-八氫-3*H*-15,2-(氮烯基)-4,8-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

18-(4-氟苯基)-3,11,12,13,14,16,17,18-八氫-10*H*-2,15-(氮烯基)-4,8-(亞甲橋)環戊并[h][1,4,10,12]氧雜三氮雜環十七烯-7-甲腈；

(11*E*)-7-氟基-18-(4-氟苯基)-18-甲基-10,13,14,16,17,18-

六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

(11Z)-7-氟基-18-(4-氟苯基)-18-甲基-10,13,14,16,17,18-六氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

19-(4-氟苯基)-17-甲基-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-11,12,13,14,16,17,18,19-八氫-10*H*-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)吡啶并[3,4-*h*][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

7-氟基-19-(4-氟苯基)-17-甲基-11,12,13,14,16,17,18,19-八氫-10*H*-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)吡啶并[3,4-*h*][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；

18-(4-氟苯基)-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-10,11,12,13,14,16,17,18-八氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯-11(3*H*)-醇；

7-氟基-18-(4-氟苯基)-10,11,12,13,14,16,17,18-八氫-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)環戊并[h][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯-11(3*H*)-醇，及

(11Z)-14,17-二甲基-7-氟基-19-(4-氟苯基)-13,14,16,17,18,19-六氫-10*H*-15,2-(氮烯基)-8,4-(亞甲橋)吡啶并[3,4-*h*][1,6,10,12]氧雜三氮雜環十七烯；或其醫藥學上可接受之鹽。

當治療有效量之式(I)化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)可以粗化學物形式投與以用於療法中時，可以醫藥組合物形式呈現活性成分。因此，本發明進一步提供包括治

療有效量之式(I)化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑的醫藥組合物。式(I)化合物，包括其醫藥學上可接受之鹽係如上文所描述。載劑、稀釋劑或賦形劑必須在與調配物之其他成分相容且對其接受者無害的意義上為可接受的。根據本發明之另一態樣，亦提供一種製備醫藥調配物之方法，其包括混合式(I)化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)與一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

達成治療效果之式I化合物之劑量將不僅視諸如患者年齡、體重及性別及投藥模式之因素而定，而且視所需 β -AP降低程度及正用於相關疾病之特定病症的特定化合物之效能而定。亦預期可以單位劑型投與特定化合物之療法及劑量且可由熟習此項技術者相應地調節單位劑型以反映相對活性水準。關於所用特定劑量(及每天投藥次數)之決策屬於醫師之判斷範疇內且可藉由針對本發明之特定情況進行劑量滴定而變化以產生所需治療效果。

當非經腸投與時，用於罹患或可能罹患本文所描述之任何與 β -AP產生有關病狀的哺乳動物(包括人)之式I化合物或其醫藥組合物之適合每日劑量將為約0.05 mg/kg至約10 mg/kg，且較佳為約0.1 mg/kg至2 mg/kg。對於經口投與，劑量可在約0.1 mg/kg至約75 mg/kg且較佳0.1 mg/kg至10 mg/kg體重範圍內。較佳每天以1至4次相等劑量投與活性成分。然而，通常投與小劑量，且逐漸增加劑量直至確定接受治療之宿主之最佳劑量為止。根據良好臨床實踐，較

佳以將產生有效抗類澱粉作用而不引起任何有害或不良副作用之濃度投與本發明化合物。然而，應瞭解，實際上投與化合物的量將由醫師根據相關情況確定，該等相關情況包括所治療之病狀、所投與化合物之選擇、所選投藥途徑，個別患者之年齡、體重及反應，以及患者症狀之嚴重性。

醫藥調配物可適於藉由任何適合途徑投與，例如藉由經口(包括頰內或舌下)、直腸、經鼻、局部(包括頰內、舌下或經皮)、陰道或非經腸(包括皮下、皮內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、病竈內、靜脈內或皮內注射或輸注)途徑投藥。該等調配物可藉由藥劑學技術中已知之任何方法，例如藉由使活性成分與載劑或賦形劑締合製備。

適於經口投與之醫藥調配物可呈現為個別單位，諸如膠囊或錠劑；粉末或顆粒；水性或非水性液體中之溶液或懸浮液；可食用泡沫或發泡體(whips)；或水包油型液體乳液或油包水型乳液。

舉例而言，對於以錠劑或膠囊形式經口投與，可使活性藥物組分與經口、無毒、醫藥學上可接受之惰性載劑(諸如乙醇、甘油、水及其類似物)組合。粉末係由化合物粉碎至適合細微尺寸及與類似粉碎之醫藥載劑(諸如可食用碳水化合物，例如澱粉或甘露糖醇)混合製備。亦可存在調味劑、防腐劑、分散劑及著色劑。

膠囊係由製備如上所述之粉末混合物及填充入成形明膠

外殼中製造。在填充操作之前，滑動劑及潤滑劑，諸如膠態二氧化矽、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或固體聚乙二醇，可添加至粉末混合物中。亦可添加崩解劑或增溶劑，諸如瓊脂、碳酸鈣或碳酸鈉，以改良攝取膠囊時藥物之可用性。

此外，在有需要或有必要時，適合黏合劑、潤滑劑、崩解劑及著色劑亦可併入混合物中。適合黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖(諸如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米甜味劑、天然及合成膠(諸如阿拉伯膠、黃蓍膠或海藻酸鈉)、羧甲基纖維素、聚乙二醇及其類似物。用於該等劑型中之潤滑劑包括油酸鈉、氯化鈉及其類似物。崩解劑包括(但不限於)澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、三仙膠及其類似物。舉例而言，錠劑係由製備粉末混合物、粒化或結塊(slugging)、添加潤滑劑及崩解劑，及壓成錠劑來調配。粉末混合物係由經適當粉碎之化合物與上述稀釋劑或基劑，及視情況與諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠或聚乙烯吡咯啉酮等之黏合劑、諸如石蠟之阻溶劑、諸如四級鹽之再吸收促進劑及/或諸如膨潤土、高嶺土或磷酸二鈣之吸收劑混合製備。粉末混合物可以黏合劑(諸如糖漿、澱粉糊、阿拉伯膠漿(acacia mucilage)，或纖維素或聚合物質溶液)潤濕及強迫通過篩網粒化。作為粒化之替代法，可使粉末混合物通過壓錠機，結果為不完全成形之塊(slugs)破碎成顆粒。可以添加硬脂酸、硬脂酸鹽、滑石或礦物油潤滑顆粒以防止黏著至錠劑形成模具。接著，將經

潤滑之混合物壓成錠劑。亦可使本發明之化合物與自由流動的惰性載劑組合，及在不進行粒化或結塊步驟下直接壓製成錠劑。可提供由蟲膠之密封塗層、糖或聚合物質之塗層及蠟之拋光塗層組成的透明或不透明保護塗層。可將染料添加至該等塗層中以區分不同單位劑量。

可以單位劑量形式製備諸如溶液、糖漿及酏劑之口服液體以使得既定量含有預定量化合物。糖漿可藉由使化合物溶解於經適當調味之水溶液中來製備，而酏劑係經由使用無毒媒劑來製備。亦可添加增溶劑及乳化劑(諸如乙氧基化異十八醇及聚氧化乙烯山梨糖醇醚)、防腐劑、調味添加劑(諸如薄荷油或天然甜味劑，或糖精或其他人工甜味劑)及其類似物。

適當時，用於經口投與之劑量單位調配物可經微囊封。亦可(例如)藉由塗佈或包埋顆粒物質於聚合物、蠟或其類似物中來製備調配物以延長或持續釋放。

式(I)化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)亦可以脂質體傳遞系統(諸如單層小微脂粒、單層大微脂粒及多層微脂粒)形式投與。脂質體可由諸如膽固醇、硬脂醯胺或磷脂醯膽鹼之多種磷脂形成。

式(I)化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)亦可藉由使用單株抗體作為與化合物分子偶合之個別載劑來傳遞。該等化合物亦可與作為可靶向藥物載劑之可溶性聚合物偶合。該等聚合物可包括聚乙烯吡咯啉酮、哌喃共聚物、聚羥基丙基甲基丙烯醯胺、聚羥基乙基天冬醯胺或經棕櫚醯

基殘基取代之聚氧化乙烯聚離胺酸。此外，該等化合物可與一類適用於達成藥物受控釋放之生物可降解聚合物偶合，該等聚合物為例如聚乳酸、聚 ϵ -己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫吡喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝膠之交聯或兩性嵌段共聚物。

適於經皮投與之醫藥調配物可以意欲保持與接受者表皮緊密接觸較長時段之個別貼片形式呈現。舉例而言，活性成分可藉由如通常描述於 *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986) 中之離子導入療法自貼片傳遞。

適於局部投藥之醫藥調配物可經調配為軟膏劑、乳膏、懸浮液、洗劑、粉末、溶液、糊劑、凝膠、噴霧劑、氣霧劑或油劑。

對於治療眼或其他外部組織(例如口腔及皮膚)，調配物較佳以局部軟膏劑或乳膏形式施用。當經調配為軟膏劑時，活性成分可與石蠟或水混溶性軟膏基質一起使用。或者，活性成分可與水包油型乳膏基質或油包水型基質一起調配於乳膏中。

適於局部投與眼睛之醫藥調配物包括滴眼劑，其中活性成分溶解或懸浮於合適載劑，尤其水溶劑中。

適於局部投與口腔中之醫藥調配物包括口含劑、片劑及漱口劑。

適於經直腸投與之醫藥調配物可以栓劑或灌腸劑形式呈現。

適於經鼻投與之醫藥調配物(其中載劑為固體)包括粗

粉，其係以獲取鼻粉之方式投與，亦即藉由自緊挨鼻端固定之粉末容器經鼻部通道快速吸入。用於以經鼻噴霧劑或滴鼻劑形式投與之合適調配物(其中載劑為液體)包括活性成分之水溶液或油溶液。

適於藉由吸入投與之醫藥調配物包括細粒粉劑或霧狀物，其可藉助於多種類型之定劑量加壓氣霧劑、霧化器或吹入器產生。

適於經陰道投與之醫藥調配物可以子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫或噴霧調配物形式呈現。

適於非經腸投與之醫藥調配物包括可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使得調配物與預定接受者之血液等滲之溶質的水性及非水性無菌注射溶液；及可包括懸浮劑及增稠劑之水性及非水性無菌懸浮液。調配物可呈現於單位劑量或多劑量容器(例如密封安瓿及小瓶)中，且可儲存於冷凍乾燥(凍乾)條件下，僅需要在臨用前添加無菌液體載劑(例如注射用水)。臨時注射溶液及懸浮液可自無菌粉末、顆粒及錠劑製備。

應瞭解，除以上特定提及之成分以外，考慮到所討論調配物之類型，調配物亦可包括此項技術中習知之其他藥劑，例如適於經口投與之調配物可包括調味劑。

現將結合某些實施例描述本發明，該等實施例不意欲限制本發明之範疇。相反地，本發明涵蓋申請專利範圍之範疇內可包括的所有替代物、修改及等效形式。因此，包括特定實施例之下列實例將說明本發明之一種實踐方式，應

瞭解該等實例係用於達成說明特定實施例之目的且經呈現以提供咸信對其程序及概念態樣最適用且最易於理解之描述。

如熟習此項技術者所瞭解，本申請案之化合物可使用下文描述之方法以及合成有機化學技術中已知之合成方法或其變體合成。較佳方法包括(但不限於)下文描述之方法。本文中所引用之所有參考文獻據此均以全文引用的方式併入本文中。

可使用本章節中所述之反應及技術製備化合物。反應係在適於所用試劑及物質之溶劑中執行且適於所實施之轉化。又，在下文所述合成方法之描述中，應瞭解，所有所提出之反應條件(包括溶劑、反應氛圍、反應溫度、實驗持續時間及處理程序之選擇)均選為該反應之標準條件，其應由熟習此項技術者容易地識別。熟習有機合成技術者應瞭解，分子之各部分上之官能基必須與所提出之試劑及反應相容。該等對與反應條件相容之取代基之限制對熟習此項技術者而言將顯而易知且因而須使用替代方法。

適用於合成本發明化合物之起始物質為熟習此項技術者所知且可易於製造或可購得。

下文闡述之以下方法係為達成說明性目的而提供且不意欲限制申請專利範圍之範疇。應認識到，可能需要製備使用習知保護基來保護官能基之化合物，接著移除保護基以提供本發明化合物。與本發明之保護基之使用有關的細節為熟習此項技術者所知。

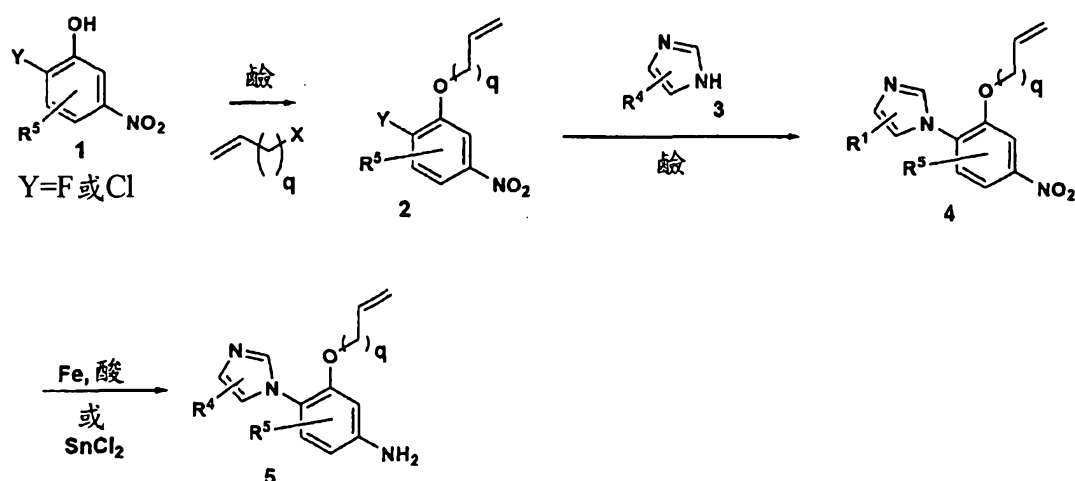
用於本申請案中(尤其包括在以下說明性流程及實例中)之縮寫為熟習此項技術者所熟知。一些縮寫如下使用：

本說明書及實例中所用之化學縮寫如下定義：「dba」表示二苯亞甲基丙酮；「t-Bu」表示第三丁基；「DCM」表示二氯甲烷；「LDA」表示二異丙胺基鋰；「Ph」表示苯基；「TFA」表示三氟乙酸；「Et」表示乙基；「DMF」表示N,N-二甲基甲醯胺；「OAc」表示乙酸酯；「h」表示小時；「min」表示分鐘；且「THF」表示四氫呋喃。

一般流程：

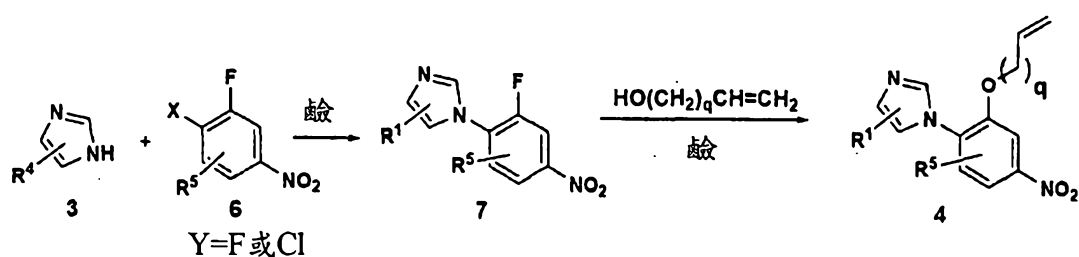
適用於製備本發明化合物之方法的實例說明於流程1-15中。流程1-3概述合成用於製備標題化合物之經取代之苯胺片段的不同途徑。如流程1中所說明，多種末端烯醇可添加至氯-硝基酚或氯-硝基酚1中以產生氯-烯氧基硝基苯或氯-烯氧基硝基苯2。在鹼性條件下，多種雜環3(包括(但不限於)1H-咪唑、4-甲基-1H-咪唑、4-氯-1H-咪唑及4-(二氟甲基)-1H-咪唑)可添加至該中間物2中以提供經雜芳基取代之硝基芳烴4。使用不與烯烴官能基反應之試劑(包括含鐵酸性介質或 SnCl_2)或熟習此項技術者已知之其他條件還原化合物4得到經取代之苯胺5。儘管流程1說明4-(1H-咪唑-1-基)苯胺4之製備，但熟習此項技術者應認識到該方法廣泛適用於合成其他4-雜芳基苯胺，包括(但不限於)經不同取代之4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯胺及4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯胺。此外，可使用經取代之硝基吡啶酚代替式1之硝基酚以最終產生經胺基取代之吡啶。

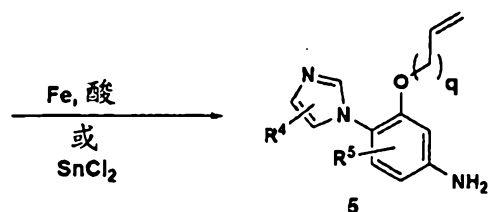
流程 1



如流程2中所說明，多種雜環3(包括(但不限於)1H-咪唑、4-甲基-1H-咪唑、4-氯-1H-咪唑、4-(二氟甲基)-1H-咪唑)可添加至二氟-硝基芳烴或氯-氟-硝基芳烴6中以產生氯-雜芳基硝基苯7。末端烯醇與中間物7在鹼性條件下反應產生經雜芳基取代之硝基芳烴4。使用不與烯烴官能基反應之試劑(包括含鐵酸性介質或SnCl₂)或熟習此項技術者已知之其他條件還原化合物4得到經取代之苯胺5。儘管流程1說明4-(1H-咪唑-1-基)苯胺4之製備，但熟習此項技術者應認識到該方法廣泛適用於合成其他4-雜芳基苯胺，包括(但不限於)經不同取代之4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯胺及4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯胺。

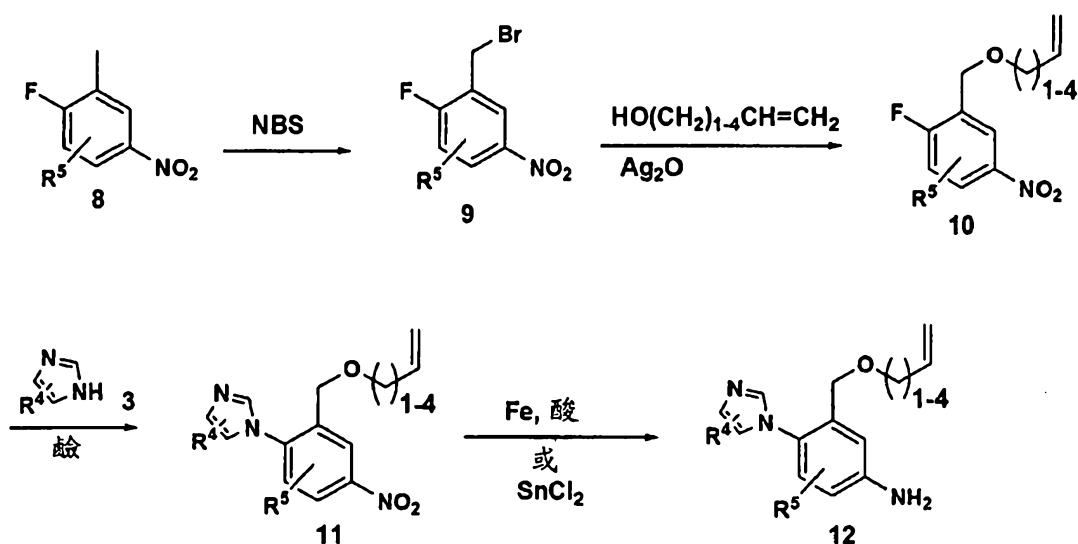
流程 2





流程 3

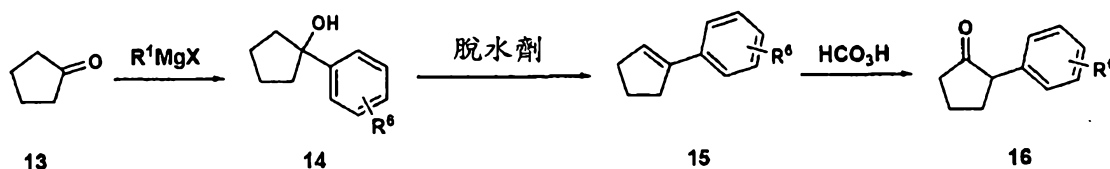
另一種製備技術方案1之類似物之方法描述於流程3中。可用NBS在光化學條件下溴化已知2-氟-5-硝基甲苯8得到9。如WO200815569中所描述，可用多種醇置換其中之溴化物。廣義而言，此可應用於合適的所述末端烯醇以得到氟-硝基芳烴10。接著用雜環在鹼性條件下置換氟取代基得到11。如上所述，針對烯烴以正交方式進行硝基還原得到苯胺12。



以下流程概述合成用於製備標題化合物之2,4-二氯-7-芳基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘓啶之不同途徑。如流程4中說明，環戊酮13可與多種芳基鹵化鎂反應產生三級醇14。在脫水劑(諸如無機酸或亞硫醯氯)存在下，該等三級醇可經脫水而產生烯烴15。在用過氧化劑(諸如過甲酸)處理後，

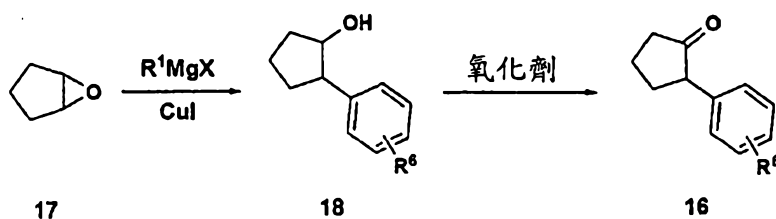
烯烴**15**可轉化為2-芳基環戊酮**16**。Abu Thaher, B.; Koch, P.; Del Amo, V.; Knochel, P.; Laufer, S. *Synthesis* **2008**, 2, 225-228。

流程4



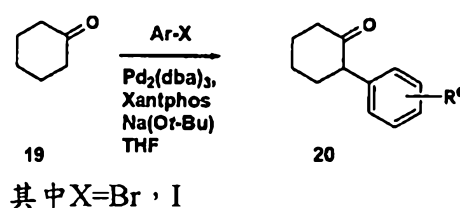
或者，如流程5中所指示，可藉由用多種芳基鹵化鎂在銅鹽(諸如碘化亞銅)存在下處理氧化環戊烯**17**，接著氧化所得醇**18**來製備2-芳基環戊酮**16**。該氧化可用熟習此項技術者已知之許多氧化劑進行，使用戴斯-馬丁(Dess-Martin)高碘烷獲得較佳結果。Dess, D. B.; Martin, J.C. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155-4156。

流程5



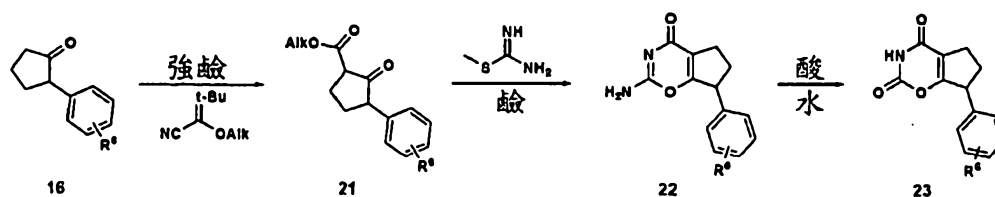
適用於製備技術方案1之化合物之其他酮可使用O. Dirat等人，*Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 1295中描述之方法製備。該方法(描述於流程6中)依賴於可用酮**19**之 α -芳化作用(Fox等人，*Journal of the American Chemical Society*, **2000**, 122, 1360)。

流程 6



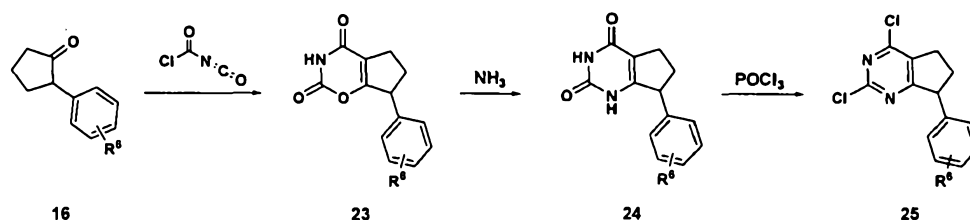
如流程7中所指示，可用強鹼(諸如LDA)對2-芳基環戊酮23進行去質子化且用氰基甲酸烷基酯處理得到酮酯21，其在與2-甲基-2-硫代假脲(thiopseudourea)反應後產生2-氨基-7-芳基-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-4(5H)-酮22。2-氨基-7-芳基-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-4(5H)-酮22經歷酸催化之水解而形成7-芳基-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮23。Larsen, J. S.; Christensen, L.; Ludvig, G.; Jørgensen, P. T.; Pedersen, E. B.; Nielsen, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 2000, 3035-3038。

流程 7



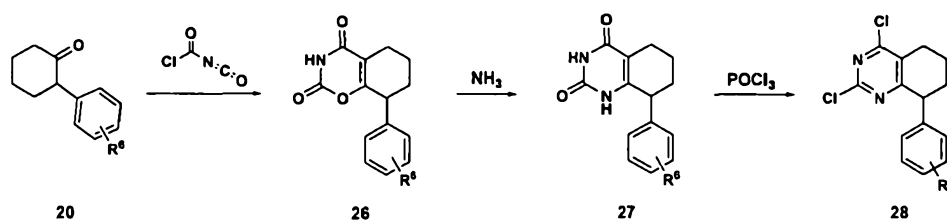
或者，可藉由2-芳基環戊酮16與N-(氯羰基)異氰酸酯之反應獲得7-芳基-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4 (3H,5H)-二酮23(流程8)。隨後用氨水處理7-芳基-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮23，接著用氧氯化磷氯化得到2,4-二氯-7-芳基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶25。

流程 8



以與流程8中所描述之合成類似之方式，其他的酮可與N-(氯羰基)異氰酸酯反應而得到其他的噁嗪二酮**26**，其可與氨反應而得到嘧啶二酮**27**(流程9)。接著進行氯化得到中間物二氯化物**28**。

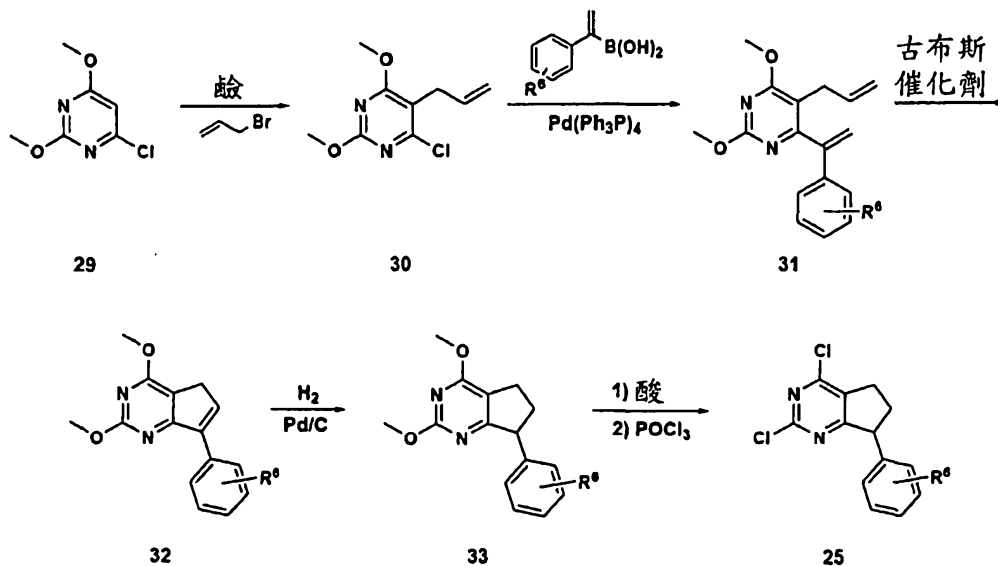
流程9



亦可根據流程10中所描述之途徑合成2,4-二氯-7-芳基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶**25**。4-氯-2,6-二甲氧基嘧啶**29**可用強鹼(諸如正丁基鋰或2,2,6,6-四甲基哌啶)去質子化且用溴丙烯淬滅得到5-烯丙基-4-氯-2,6-二甲氧基嘧啶**30**。Nencka, R.; Votruba, I.; Hřebabecký, H.; Jansa, P.; Tloušťová, E.; Horská, K.; Masojídková, M.; Holý, A. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6016-6023。5-烯丙基-4-氯-2,6-二甲氧基嘧啶**30**可與 α -苯乙烯基次硼酸(borinic acid)在鈀催化劑(諸如肆(三苯基膦)鈀)存在下反應而得到式**31**之化合物，其可在古布斯條件(Grubbs conditions)下經歷閉環烯烴複分解以形成2,4-二甲氧基-7-芳基-5H-環戊二烯并[d]嘧啶**32**。Grubbs, R. H. *Handbook of Metathesis*, **2003**，第一

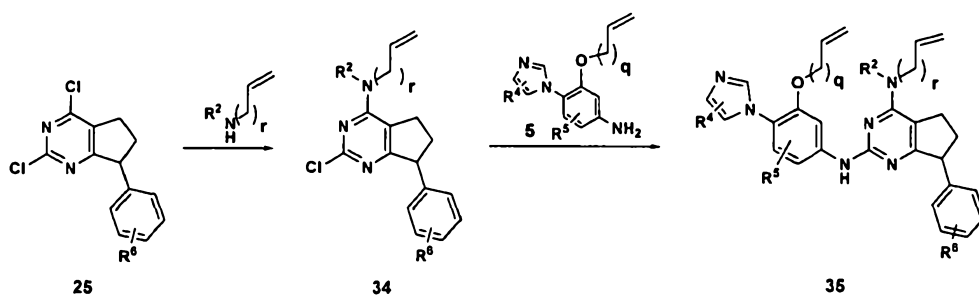
版，Wiley-VCH。可使化合物 **32** 中之雙鍵還原而得到 2,4-二甲氧基-7-芳基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘓啶 **33**，其在酸催化水解接著用氧氯化磷氯化後得到中間物 **25**。

流程 10



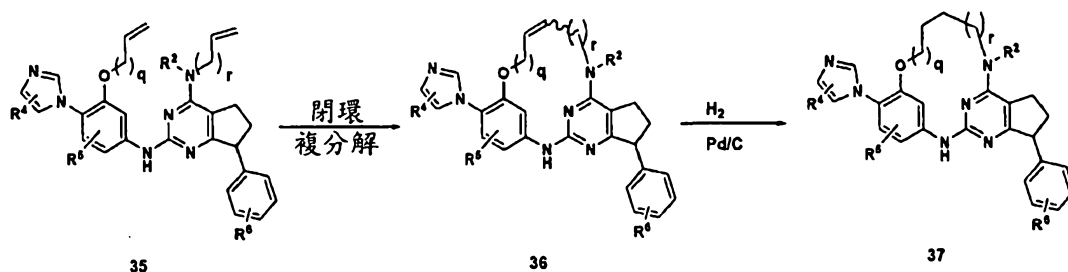
2,4-二氯-7-芳基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘓啶 **25** 選擇性地與含有末端烯烴之一級胺及二級胺反應而得到 4-胺基衍生物 **34**，其可在加熱下與苯胺 **5** 偶合而形成閉環複分解基質 **35** (流程 11)。該偶合可在酸性條件下 (例如使用乙酸) 或在鹼性條件下 (例如使用氫化鈉) 進行。或者，該偶合可在文獻中已知之條件下在金屬催化下完成，例如於水性共溶劑混合物 (通常為 THF/水或二噁烷/水) 中在強鹼 (NaOt-Bu) 或 Na₂CO₃ 存在下使用 Pd(dba)₂ 及 Xantphos 催化劑。

流程 11



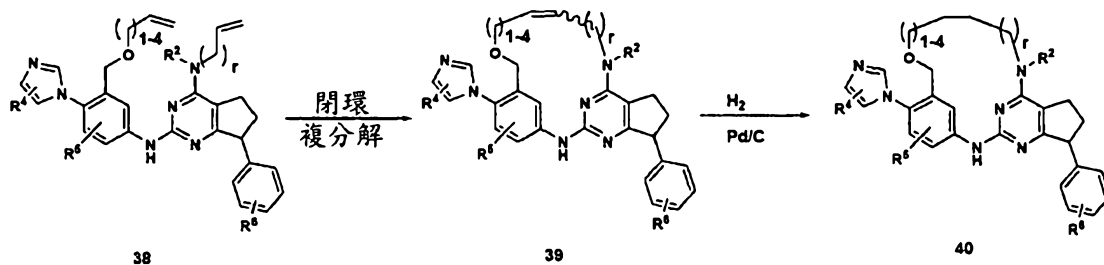
如流程12所示，雙烯烴35可在稀釋條件下經由閉環複分解進行反應(Grubbs, R. H. *Handbook of Metathesis*, 2003, 第一版, Wiley-VCH.)以形成順式及反式烯烴36。可使用Pd/C及H₂或類似條件使該等化合物進一步反應以還原烯烴從而得到大環37。

流程 12



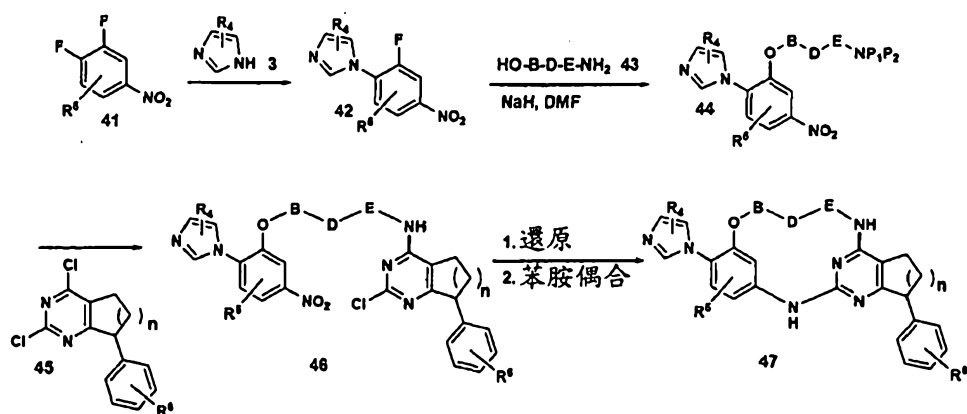
利用類似化學過程，適當的經取代之苯胺可包含關鍵化合物之結構，諸如39-順式、39-反式及40。原理描述於流程13中。該一般流程之其他變化為熟習此項技術者所顯而易知。

流程 13



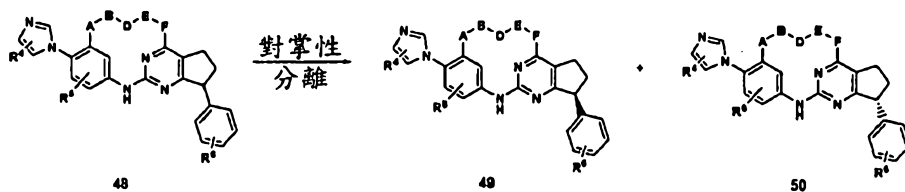
另一種製備技術方案1之類似物之方法描述於流程14中。用適當雜環3置換已知3,4-二氟-硝基苯41。用經適當官能化且視情況受保護之胺基醇43在鹼性條件下置換另一氟基團。利用熟習此項技術者已知之條件(Green, T.W., Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 1999, 第三版, John Wiley & Sons)移除任何存在之保護基, 接著進行適當嘓啶二氯化物45之4位之置換產生結構46之化合物。在與氯基團正交之條件下還原硝基得到苯胺, 接著利用流程11中描述之條件置換2-氯取代基得到標題大環47。

流程14



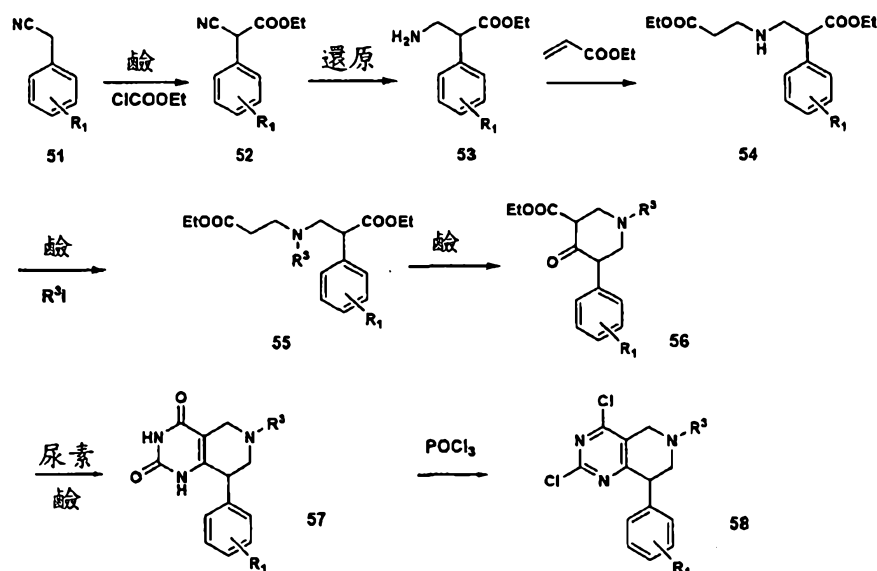
可藉由熟習此項技術者已知之對掌性方法分離外消旋標題化合物得到個別對映異構體(流程15)。此說明於以下環戊并[d]嘓啶系列中, 但同樣適用於本文中所描述之其他外消旋化合物。

流程15



可如流程16中所示製備技術方案1之化合物類別之其他成員。對苯甲腈進行羧化，接著使用金屬催化(披鈹碳或類似方法)進行簡單還原得到經取代之 β -胺基酯53。與丙烯酸酯進行縮合得到中間物54，其可在氮上經烷基化以直接經 R^3 取代基取代。接著在鹼(通常為KOt-Bu)存在下對中間物55進行環化得到 β -酮酯56。 β -酮酯56與尿素在鹼性條件下縮合而得到嘧啶二酮中間物57，接著其可在標準條件下經氯化而得到二氯化物58。該二氯化物可以常用方式(參見下文)轉化為技術方案1之化合物。

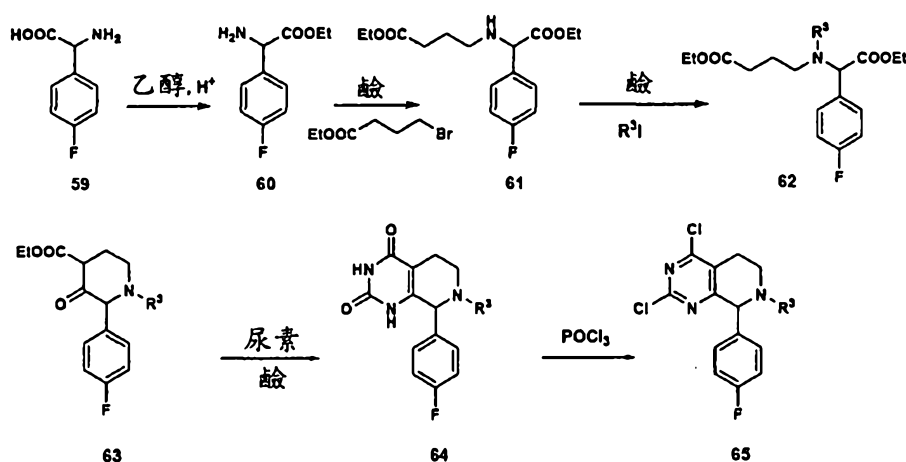
流程16



可如流程17中所示製備技術方案1之化合物類別之其他成員。對胺基酸進行酯化，接著用4-溴丁酸乙酯進行烷基化得到中間物61，其可在氮上經烷基化以直接經 R^3 取代基取代。接著中間物62在鹼(通常為KOt-Bu)存在下經環化而得到 β -酮酯63。 β -酮酯63與尿素在鹼性條件下縮合而得到嘧啶二酮中間物64，接著其可在標準條件下經氯化而得到

二氯化物 65。該二氯化物可以常用方式(參見下文)轉化為技術方案 1 之化合物。

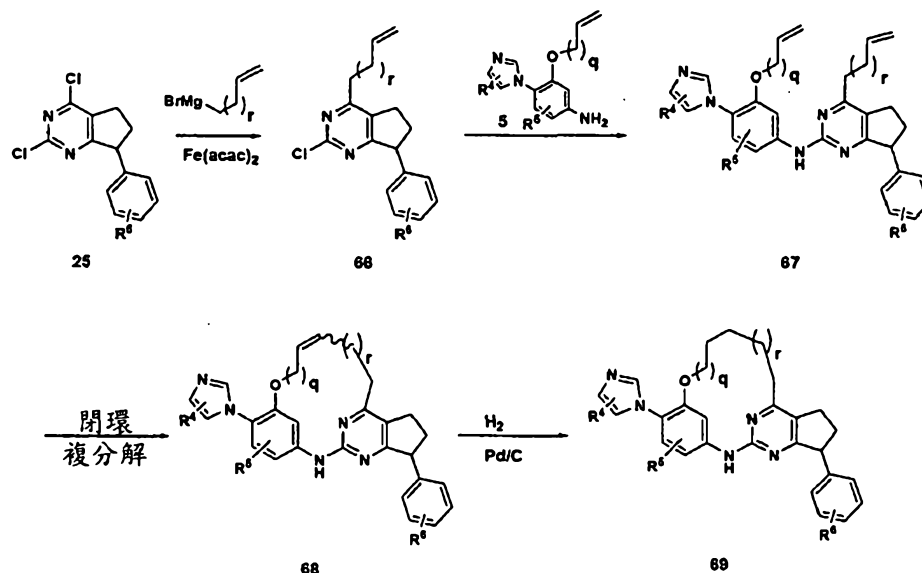
流程 17



可如流程 18 中所示製備技術方案 1 之化合物類別之其他成員。當 F 為一鍵時，嘧啶 C(4) 直接連接至碳。此係藉由在催化劑(通常為 $\text{Fe}(\text{acac})_2$)存在下與格林納試劑(Grignard reagent)交叉偶合而實現。2,4-二氯-7-芳基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶 25 選擇性地與有機金屬化合物反應而形成經取代之嘧啶 66，其可在加熱下與苯胺 5 偶合而形成閉環複分解基質 67。該偶合可在酸性條件下(例如使用乙酸)或在鹼性條件下(例如使用氫化鈉)進行。或者，該偶合可在文獻中已知之條件下在金屬催化下完成，例如於水性共溶劑混合物(通常為 THF/水或二噁烷/水)中在強鹼(NaOt-Bu)或 Na_2CO_3 存在下使用 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 及 Xantphos 催化劑。雙烯烴 67 可在稀釋條件下經由閉環複分解進行反應(Grubbs, R. H. *Handbook of Metathesis*, 2003, 第一版, Wiley-VCH.)以形成順式及反式烯烴 68。可使用 Pd/C 及 H_2 或類似條件使該等

化合物進一步反應以還原烯烴從而得到大環 **69**。如熟習此項技術者將顯而易知，可使用替代性嘓啶二氯化物代替二氯化物 **25**。

流程 18



「HPLC」為本文中用於高壓液相層析之縮寫。「LC-MS」係指藉由質譜分析偵測器根據HPLC之定義進行之高壓液相層析。HPLC溶劑條件：當描述為在「標準條件」下進行時，將樣品溶解於甲醇(1 mg/mL)中且使用梯度程式在1 mL/min之溶劑流動速率下進行。逆相製備型HPLC：當描述為在「標準條件」下進行時，將樣品(約20 mg)溶解於甲醇(10 mg/mL)中且在40毫升/分鐘下使用含0%至100%緩衝液B之緩衝液A(緩衝液A=10% CH_3OH /90%水/0.1% TFA且緩衝液B=90% MeOH /10%水/0.1% TFA)的10分鐘梯度分離在30 mm×100 mm Waters-Atlantis S5管柱上純化。

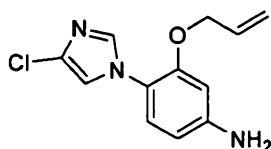
用Bruker 400或500光譜儀獲得質子NMR光譜。資料涉及到所選用之溶劑(lock solvent)。

所提供之實例意欲有助於進一步理解本發明。所用特定材料、物質及條件意欲進一步說明本發明之特定實施例且不限其合理範疇。

化合物之合成

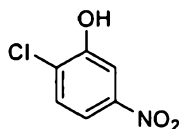
製備 A

4-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-3-烯丙氧基苯胺



中間物 A(1)

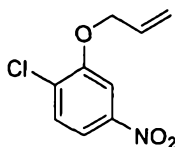
2-氯-5-硝基苯酚



在 -78°C 下於氮氣流下向經攪拌之 1-氯-2-甲氧基-4-硝基苯 (20 g, 106.6 mmol) 於二氯甲烷 (500 mL) 中之溶液中逐滴添加 BBr_3 (747 mmol) 於二氯甲烷中之溶液。在 -20°C 下攪拌反應物隔夜，接著在 4°C 下攪拌 1 小時。向反應物中逐滴添加 10 mL MeOH 及 100 mL 水。用 10% NaOH 溶液使所得混合物呈鹼性。接著使水層呈酸性且用氯仿萃取。合併之有機層用 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮得到黃色固體 2-氯-5-硝基苯酚 (12.5 g, 68%)。

中間物 A(2)

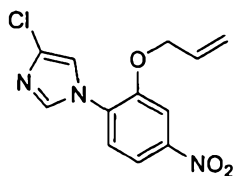
2-(烯丙氧基)-1-氯-4-硝基苯



向經攪拌之2-氯-5-硝基苯酚(13.0 g, 75.1 mmol)於DMF(150 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (15.5 g, 113 mmol)。使混合物冷卻至0℃且逐滴添加溴丙烯(9.60 mL, 113 mmol)。接著在氮氣下在室溫下攪拌反應物隔夜。濃縮反應物以移除DMF，接著將EtOAc添加至殘餘物中。混合物用水及鹽水洗滌。乾燥(Na_2SO_4)有機層且在真空中濃縮得到明顯黃色的固體2-(烯丙氧基)-1-氯-4-硝基苯(11.5 g, 產率 72%)。LC-MS $(M+H)^+$ 212.2。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.81-7.77 (2H, m), 7.52 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.12-6.02 (1H, m), 5.54-5.37 (2H, m), 4.72-4.70 (2H, m)。

中間物 A(3)

1-(2-(烯丙氧基)-4-硝基苯基)-4-氯-1H-咪唑

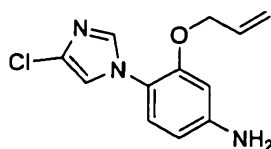


在90℃下於氮氣下加熱4-氯-1H-咪唑(3.31 g, 32.0 mmol)、2-(烯丙氧基)-1-氯-4-硝基苯(6.50 g, 30.8 mmol)及氫氧化鉀薄片(1.90 g, 33.9 mmol)於無水DMSO(50 mL)中之混合物20小時。冷卻反應混合物至室溫且添加冰冷的水。藉由真空過濾收集所得沈澱。乾燥產物且藉由管柱層析(5% EtOAc/己烷)純化得到黃色固體1-(2-(烯丙氧基)-4-

硝基苯基)-4-氯-1H-咪唑 (3.48 g, 產率 40%)。LC-MS (M+H)⁺ 280.2。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97-7.93 (2H, m), 7.77 (1H, s), 7.44 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 6.05-5.98 (1H, m), 5.45-5.37 (2H, m), 4.70-4.65 (2H, m)。

製備 A

4-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-3-烯丙氧基苯胺

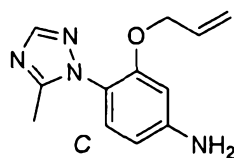
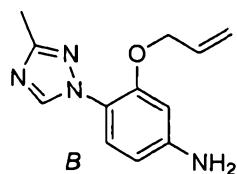


將 325 目鐵粉 (737 mg, 12.5 mmol) 添加至裝有 1-(2-(烯丙氧基)-4-硝基苯基)-4-氯-1H-咪唑 (500 mg, 1.8 mmol)、絕對甲醇 (10 mL) 及氯化銨 (768 mg, 14 mmol) 之混合物的圓底燒瓶中。將水冷卻回流冷凝器連接至燒瓶且在劇烈攪拌下加熱非均質混合物至 65°C 維持 30 分鐘。過濾反應混合物且用甲醇洗滌。在真空中移除溶劑。將 EtOAc 添加至殘餘物中且用水及鹽水洗滌。有機層經 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮得到 4-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-3-烯丙氧基苯胺 (380 mg, 產率 83%)。LC-MS (M+H)⁺ 250.0。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.48 (d, *J*=1.22 Hz, 1 H), 6.97-7.02 (m, 2 H), 6.26-6.32 (m, 2 H), 5.87-5.98 (m, 1 H), 5.20-5.34 (m, 2 H), 4.48 (d, *J*=5.19 Hz, 2 H), 3.86 (br s, 2H)。

製備 B 及 C

B: 3-(烯丙氧基)-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯胺

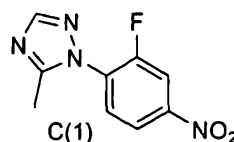
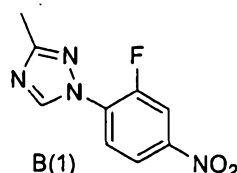
C: 3-(烯丙氧基)-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯胺



中間物 B(1) 及 C(1)

B(1): 1-(2-氟-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑

C(1): 1-(2-氟-4-硝基苯基)-5-甲基-1H-1,2,4-三唑

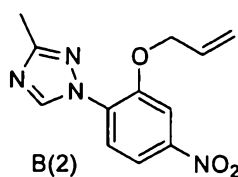


在 80℃ 下加熱 3-甲基-1H-1,2,4-三唑 (15.0 g, 181 mmol)、1,2-二氟-4-硝基苯 (28.7 g, 181 mmol) 及碳酸氫鈉 (15.2 g, 181 mmol) 於 DMSO (100 mL) 中之混合物 48 小時。冷卻反應混合物至室溫且傾入水 (800 mL) 中。水性混合物用 EtOAc (3×200 mL) 萃取。合併之有機萃取物相繼用水 (500 mL) 及鹽水溶液 (100 mL) 洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。使用矽膠層析 (30-80% EtOAc/己烷，線性梯度) 純化粗反應混合物得到兩種區位異構產物。合併極性較低之區位異構體之純溶離份且濃縮得到呈灰白色固體狀之 1-(2-氟-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑 (7.2 g, 30.8 mmol, 產率 17%)。1-(2-氟-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑 [B1] 之資料：LC-MS (M+H)⁺=223.1。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.73 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 8.15-8.26 (m, 3 H), 2.53 (s, 3 H)。合併極性較高之區位異構體之純溶離份且濃縮得到呈灰白色固體狀之 1-(2-氟-4-

硝基苯基)-5-甲基-1H-1,2,4-三唑(6.23 g, 產率 15%)。1-(2-氟-4-硝基苯基)-5-甲基-1H-1,2,4-三唑[C1]之資料：LC-MS (M+H)⁺=223.1。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.18-8.24 (m, 2 H), 8.04 (s, 1 H), 7.69-7.78 (m, 1 H), 2.47-2.53 (m, 3 H)。

中間物 B(2)

1-(2-(烯丙氧基)-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑

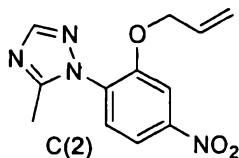


在 0°C 下冷卻 NaH(2.295 g, 57.4 mmol, 於礦物油中之 60%分散液)於 DMF(85 mL)中之懸浮液且逐滴添加 1-(2-氟-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑(8.50 g, 38.3 mmol)溶液。經 10 分鐘經注射器添加烯丙醇(2.67 g, 49.9 mmol)。使反應混合物溫至室溫。30 分鐘後，TLC 顯示反應完成。反應混合物用水(20 mL)緩慢淬滅，用 200 mL 鹽水處理且用 EtOAc(3×200 mL)萃取。合併之有機萃取物用水(3×200 mL)及鹽水溶液(100 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。使用矽膠層析(20-80% EtOAc/己烷，線性梯度)純化粗反應混合物。在減壓下濃縮純溶離份得到呈黃色固體狀之 1-(2-(烯丙氧基)-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑(5 g, 19.21 mmol, 產率 50%)。LC-MS (M+H)⁺=261.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.906 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.99-7.94 (m, 2H),

6.13-6.03 (m, 1H), 5.50-5.54 (m, 2H), 4.80-4.79 (m, 2H), 2.497 (s, 3H)。

中間物 C(2)

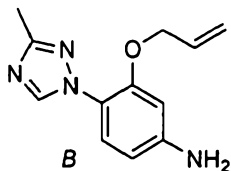
1-(2-(烯丙氧基)-4-硝基苯基)-5-甲基-1H-1,2,4-三唑



冷卻 NaH(0.675 g, 16.88 mmol, 於礦物油中之60%分散液)於 DMF(25 mL)中之懸浮液至 0°C。逐滴添加 1-(2-氟-4-硝基苯基)-5-甲基-1H-1,2,4-三唑(2.50 g, 11.25 mmol)溶液。經5分鐘經注射器添加烯丙醇(0.784 g, 13.5 mmol)。使反應混合物溫至室溫。30分鐘後，TLC顯示反應完成。用水(10 mL)緩慢淬滅，用鹽水(100 mL)稀釋且用 EtOAc (3×50 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。使用矽膠層析(20-80% EtOAc/己烷，線性梯度)純化粗反應混合物。在減壓下濃縮純溶離份得到呈黃棕色固體狀之 1-(2-(烯丙氧基)-4-硝基苯基)-5-甲基-1H-1,2,4-三唑(1.5 g, 產率 51%)。LC-MS (M+H)⁺=261.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.02-7.94 (m, 3 H), 7.58 (d, 1 H, J=8.4 Hz), 5.98-5.89 (m, 1 H), 5.37-5.32 (m, 2 H), 4.69-4.70 (m, 2 H), 2.403 (s, 3 H)。

製備 B

3-(烯丙氧基)-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯胺



將325目鐵粉(565 mg, 9.6 mmol)添加至裝有1-(2-(烯丙氧基)-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑(500 mg, 1.921 mmol)、絕對甲醇(5 ml)、水(1 mL)及氯化銨(517 mg, 9.61 mmol)之混合物的圓底燒瓶中。將水冷卻回流冷凝器連接至燒瓶且在劇烈攪拌下加熱非均質混合物至65°C維持50分鐘。過濾反應混合物且用甲醇洗滌。在真空中移除溶劑。將EtOAc添加至殘餘物中且用水及鹽水洗滌。有機層經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮得到3-(烯丙氧基)-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯胺(270 mg, 產率61%)。LC-MS (M+H)⁺=231.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.434 (s, 1 H), 7.11 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 6.34 (s, 1 H), 6.21 (d, 1H, *J*=8.4 Hz), 5.99-5.93 (m, 1H), 5.42 (s, 2 H), 5.29-5.18 (m, 2H), 4.50-4.48 (m, 2H), 2.28 (s, 3H)。

製備C

3-(烯丙氧基)-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯胺

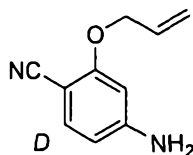


將325目鐵粉(4.52 g, 76.86 mmol)添加至裝有1-(2-(烯丙氧基)-4-硝基苯基)-5-甲基-1H-1,2,4-三唑(4 g, 15.37 mmol)、絕對甲醇(40 mL)、水(8 mL)及氯化銨(4.11 g,

76.86 mmol)之混合物的圓底燒瓶中。將水冷卻回流冷凝器連接至燒瓶且在劇烈攪拌下加熱非均質混合物至65°C維持50分鐘。過濾反應混合物且用甲醇洗滌。在真空中移除溶劑。將EtOAc添加至殘餘物中且用水及鹽水洗滌。有機層經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮得到呈暗褐色固體狀之3-(烯丙氧基)-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯胺(1.5 g，產率42%)。LC-MS (M+H)⁺=231.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.880 (s, 1 H), 6.96 (d, 1H, *J*=8.4 Hz), 6.35 (s, 1H), 6.24 (d, 1H, *J*=8.4 Hz), 5.95-5.89 (m, 1 H), 5.88 (s, 2 H), 5.19-5.16 (dd, 2H, *J*=1.6, 13 Hz), 4.47 (d, 2H, *J*=4.8 Hz), 2.20 (s, 3H)。

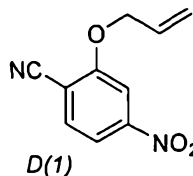
製備D

2-(烯丙氧基)-4-胺基苯甲腈



中間物D(1)

2-(烯丙氧基)-4-硝基苯甲腈

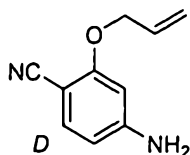


向經攪拌之2-羥基-4-硝基苯甲腈(5.0 g，30.48 mmol)於DMF(50 mL)中之溶液中添加Cs₂CO₃(19.9 g，60.97 mmol)。

使混合物冷卻至 0°C 且逐滴添加溴丙烯 (4.39 g, 36.58 mmol)。在 90°C 下在氮氣下攪拌反應混合物 12 小時。使反應混合物冷卻至室溫且濃縮以移除 DMF，接著添加 EtOAc (50 mL) 至殘餘物中。混合物用水 (2×30 mL) 及鹽水 (30 mL) 洗滌。有機層用 Na₂SO₄ 乾燥且在真空中濃縮得到呈黃色固體狀之 2-(烯丙氧基)-4-硝基苯甲腈 (4 g, 產率 65%)。LC-MS (M+H)⁺=205.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.87-7.86 (m, 1 H), 7.811 (s, 1 H), 7.76 (d, 1H, *J*=8.4 Hz), 6.11-6.01 (m, 1H), 5.56-5.55 (dd, 1 H, *J*=1.6, 3.2 Hz), 5.52 (d, 1 H, *J*=1.6 Hz), 4.79 (d, 2H, *J*=4.8 Hz)。

製備 D

2-(烯丙氧基)-4-胺基苯甲腈

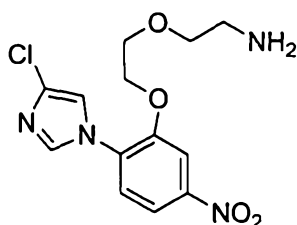


將 325 目鐵粉 (5.7 g, 98.0 mmol) 添加至裝有 2-(烯丙氧基)-4-硝基苯甲腈 (4.0 g, 19.6 mmol)、絕對甲醇 (40 mL)、水 (8 mL) 及氯化銨 (5.2 g, 98 mmol) 之混合物的圓底燒瓶中。將水冷卻回流冷凝器連接至燒瓶且在劇烈攪拌下加熱非均質混合物至 65°C 維持 50 分鐘。過濾反應混合物且用甲醇洗滌。在真空中移除溶劑。將 EtOAc 添加至殘餘物中且溶液用水及鹽水洗滌。有機層經 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮得到呈淺棕色固體狀之 2-(烯丙氧基)-4-胺基苯甲腈 (3.2 g, 產率 94%)。LC-MS (M+H)⁺=175.2。¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ ppm 7.29 (d, 1 H, $J=8.4$ Hz), 6.22 (dd, 1 H, $J=2.0$, 8.4 Hz), 6.14 (s, 1 H), 6.07-5.98 (m, 1H), 5.48 (dd, 1 H, $J=1.6$, 3.2 Hz), 5.44 (dd, 1H, $J=1.6$, 3.2 Hz), 4.59 (d, 2H, $J=1.6$ Hz)。

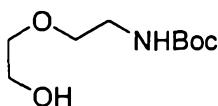
製備 E

2-(2-(2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)乙氧基)乙胺



中間物 E(1)

(2-(2-羥基)乙氧基)乙基胺基甲酸第三丁酯

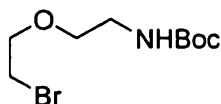


在 0°C 下向冰冷的 2-(2-胺基乙氧基乙醇)(10 g, 95.23 mmol)於二氯甲烷(500 mL)中之溶液中添加三乙胺(19.23 g, 190.47 mmol)，接著經 15 分鐘逐滴添加 Boc 酸酐(22.62 g, 104.76 mmol)。使反應混合物溫至室溫且攪拌 18 小時同時藉由 TLC 進行監測。在減壓下移除溶劑且殘餘物溶解於乙酸乙酯(400 mL)中並用飽和氯化銨溶液(2×250 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮得到呈無色液體狀之(2-(2-羥基)乙氧基)乙基胺基甲酸第三丁酯(10.9 g, 55.8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.76 (1H, s),

4.56 (1H, t, $J=5.2$ Hz), 3.50-3.46 (2H, m), 3.41-3.36 (4H, m), 3.10-3.05 (2H, m), 1.38 (9H, s)。

中間物 E(2)

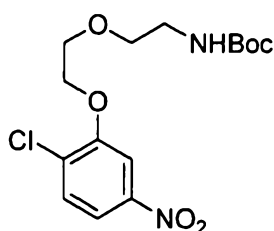
(2-(2-溴)乙氧基)乙基胺基甲酸第三丁酯



在 0°C 下向冰冷的 (2-(2-羥基)乙氧基)乙基胺基甲酸第三丁酯 (5 g, 24.5 mmol) 於二氯甲烷 (200 mL) 中之溶液中相繼添加三苯基膦 (9.63 g, 36.7 mmol) 及四溴化碳 (12.18 g, 36.7 mmol)。反應混合物溫至室溫且攪拌 18 小時。在減壓下移除溶劑且使用含 5-10% 乙酸乙酯之石油醚藉由矽膠管柱層析 (60-120 目二氧化矽) 純化殘餘物得到呈淺棕色液體狀之 3-溴丙基胺基甲酸第三丁酯 (4.9 g, 70.73%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.90 (1H, s), 3.77 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.55 (2H, t, $J=5.2$ Hz), 3.46 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.32 (2H, q, $J=5.2$ Hz), 1.44 (9H, s)。

中間物 E(3)

2-(2-(2-氯-5-硝基苯氧基)乙氧基)乙基胺基甲酸第三丁酯

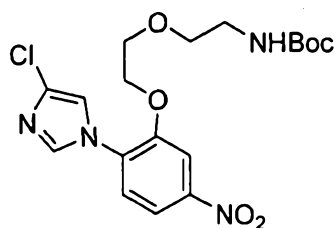


在室溫下向 2-氯-5-硝基苯酚 (2 g, 11.62 mmol)、碳酸鉀

(5.66 g, 17.44 mmol)於DMF(20 mL)中之混合物中相繼添加中間物E(2)(4.95 g, 17.44 mmol)及碘化四丁銨(0.214 g, 0.581 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物溶解於乙酸乙酯(200 mL)中並用鹽水(2×100 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮得到呈淺棕色固體狀之2-(2-(2-氯-5-硝基苯氧基)乙氧基)乙基胺基甲酸第三丁酯(2.1 g, 50%)。LC-MS (M-100)⁺=260.7。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.87-7.81 (2H, m), 7.54-7.52 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 4.95 (1H, s), 4.31-4.29 (2H, m), 3.92-3.90 (2H, m), 3.66-3.64 (2H, t, *J*=6.0 Hz), 3.37-3.33 (2H, m), 1.44 (9H, s)。

中間物E(4)

2-(2-(2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)乙氧基)乙基胺基甲酸第三丁酯

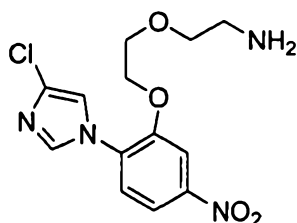


在室溫下向經攪拌之中間物E(3)(4.0 g, 11.1 mmol)、KOH(0.93 g, 16.6 mmol)於DMSO(30 mL)中之混合物中添加氯咪唑(1.69 g, 16.6 mmol)。在90℃下攪拌反應混合物18小時同時藉由LC-MS及TLC進行監測。反應混合物傾入碎冰(50 g)中且用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。使用含

60-70% 乙酸乙酯之石油醚藉由管柱層析(60-120目二氧化矽)純化粗化合物得到呈黃色固體狀之2-(2-(2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)乙氧基)乙基胺基甲酸第三丁酯(3.0 g, 63.29%)。LC-MS (M-100)⁺=326.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.01-7.97 (2H, m), 7.88 (1H, s), 7.46-7.44 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.28-7.27 (1H, m), 4.92 (1H, s), 4.34-4.33 (2H, m), 3.86-3.83 (2H, m), 3.59-3.57 (2H, t, *J*=5.2 Hz), 3.37-3.34 (2H, m), 1.43 (9H, s)。

製備 E

2-(2-(2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)乙氧基)乙胺

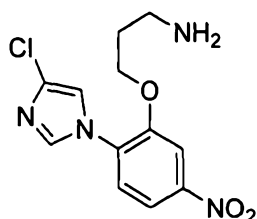


向冰冷的中間物E(4)(1 g, 2.34 mmol)於THF(20 mL)中之溶液中添加含HCl之二噁烷(20 mL)。在室溫下攪拌反應混合物3小時同時藉由TLC及LC-MS進行監測。在減壓下濃縮反應混合物且置於冰冷的水(100 mL)中。用飽和碳酸氫鈉溶液(100 mL)調節pH值且用二氯甲烷(2×100 mL)萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮得到呈淺黃色液體狀之製劑E(0.72 g, 94.11%)。LC-MS (M+H)⁺=327.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.17 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.97 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.81-7.78 (2H, m), 4.42-4.40 (2H, m), 3.78-3.76 (2H, m), 3.42 (2H, t, *J*=6.0

Hz) 2.69-2.66 (2H, m)。

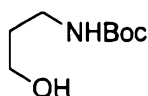
製備 F

3-(2-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙-1-胺



中間物 F(1)

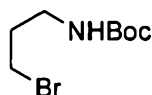
3-羥基丙基胺基甲酸第三丁酯



在 0℃ 下向 3-胺基丙-1-醇 (10 g, 133.3 mmol) 於二氯甲烷 (500 mL) 中之溶液中添加三乙胺 (26.9 g, 266.6 mmol)，接著經 15 分鐘逐滴添加 Boc 酸酐 (31.82 g, 146.6 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 18 小時同時藉由 TLC 進行監測。在減壓下移除溶劑且殘餘物溶解於乙酸乙酯 (400 mL) 中，用飽和氯化銨溶液 (2×250 mL) 洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮得到呈無色液體狀之 3-羥基丙基胺基甲酸第三丁酯 (9.8 g, 42.06%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.72 (1H, s), 4.36 (1H, t, *J*=5.2 Hz), 3.41-3.37 (2H, q, *J*=6.4 Hz), 2.99-2.94 (2H, q, *J*=6.4 Hz), 1.55-1.50 (2H, m), 1.38 (9H, s)。

中間物 F(2)

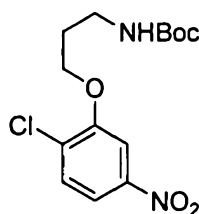
3-溴丙基胺基甲酸第三丁酯



在 0℃ 下向 3-羥基丙基胺基甲酸第三丁酯 (5 g, 28.57 mmol) 於二氯甲烷 (200 mL) 中之溶液中相繼添加三苯基膦 (11.52 g, 42.85 mmol) 及四溴化碳 (14.22 g, 42.85 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 18 小時同時藉由 TLC 進行監測。在減壓下移除溶劑且使用含 5-10% 乙酸乙酯之石油醚藉由矽膠管柱層析 (60-120 目矽膠) 純化殘餘物得到呈淺棕色液體狀之 3-溴丙基胺基甲酸第三丁酯 (4.5 g, 66.46%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.63 (1H, s), 3.45-3.42 (2H, t, *J*=6.4 Hz), 3.29-3.24 (2H, q, *J*=6.4 Hz), 2.08-2.01 (2H, m), 1.44 (9H, s)。

中間物 F(3)

3-(2-氯-5-硝基苯氧基)丙基胺基甲酸第三丁酯

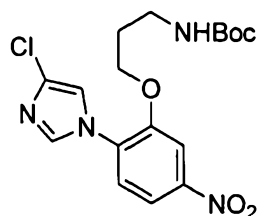


在室溫下向經攪拌之 2-氯-5-硝基苯酚 (2 g, 11.62 mmol)、碳酸鉀 (5.66 g, 17.44 mmol) 於 DMF (20 mL) 中之溶液中相繼添加 3-溴丙基胺基甲酸第三丁酯 (4.13 g, 17.44 mmol) 及碘化四丁銨 (0.214 g, 0.581 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 18 小時同時藉由 TLC 及 LC-MS 進行監測。在減壓下移除溶劑且殘餘物溶解於乙酸乙酯 (200 mL) 中並用

鹽水(2×100 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮得到呈淺棕色固體狀之3-(2-氯-5-硝基苯氧基)丙基胺基甲酸第三丁酯(2.2 g, 57.4%)。LC-MS (M-100)⁺=230.7。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.82-7.76 (2H, m), 7.52 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 4.99 (1H, s), 4.20 (2H, t, *J*=5.6 Hz), 3.41-3.37 (2H, q, *J*=6.0 Hz), 2.12-2.01 (2H, m), 1.43 (9H, s)。

中間物F(4)

3-(2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基胺基甲酸第三丁酯

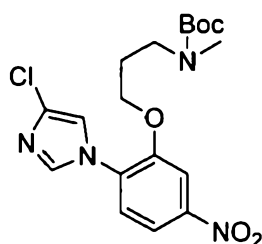


在室溫下向經攪拌之3-(2-氯-5-硝基苯氧基)丙基胺基甲酸第三丁酯(4.0 g, 12.12 mmol)及KOH(1.018 g, 18.1 mmol)於DMSO(30 mL)中之混合物中添加氯咪唑(1.84 g, 18.1 mmol)。在90℃下攪拌反應混合物18小時。反應混合物傾至碎冰(50 g)中，用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取且用鹽水(2×100 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。使用含60-70%乙酸乙酯之石油醚藉由管柱層析(60-120目二氧化矽)純化粗化合物得到呈黃色固體狀之3-(2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基胺基甲酸第三丁酯(3.2 g, 66.6%)。LC-MS (M-100)⁺=296.8。¹H NMR

(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.98-7.93 (2H, m), 7.79 (1H, s), 7.44 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.22 (1H, s), 4.61 (1H, s), 4.22 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.31-3.26 (2H, m), 2.06-2.00 (2H, m), 1.42 (9H, s)。

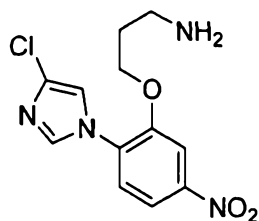
中間物 F(5)

3-(2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基(甲基)胺基甲酸第三丁酯



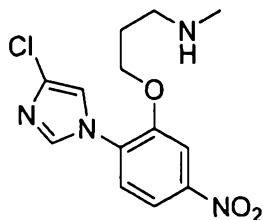
向冰冷的中間物 F(4) (1.2 g, 3.030 mmol) 於 THF (40 mL) 中之溶液中添加氫化鈉 (60% 於油中, 1.2 g, 30.3 mmol) 且在室溫下攪拌混合物 10 分鐘。接著在室溫下添加碘甲烷 (4.3 g, 30.30 mmol)。在 70°C 下加熱反應混合物 2 小時。將粗混合物傾入碎冰 (250 g) 中, 用乙酸乙酯 (2×100 mL) 萃取且用鹽水 (150 mL) 洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮得到呈黃色固體狀之 3-(2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基(甲基)胺基甲酸第三丁酯 (1.0 g, 80.64%)。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+=411.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.98-7.93 (2H, m), 7.79 (1H, s), 7.44 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.22 (1H, s), 4.19-4.16 (2H, m), 3.38-3.24 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.06-2.00 (2H, m), 1.42 (9H, s)。

製備 F

3-(2-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙-1-胺

向冰冷的中間物F(4)(1 g, 2.5 mmol)於THF(20 mL)中之溶液中添加含HCl之二噁烷(20 mL)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。在減壓下濃縮且用50 mL飽和碳酸氫鈉溶液(100 mL)處理。混合物用二氯甲烷(2×100 mL)萃取且用鹽水(2×50 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮得到淺黃色液體(0.62 g, 83.78%)。LC-MS (M+H)⁺=297.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.08 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.96 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.77-7.73 (2H, m), 4.30 (2H, t, *J*=6.4 Hz), 2.68 (2H, t, *J*=6.8 Hz), 1.89-1.81 (2H, m)。

製備G

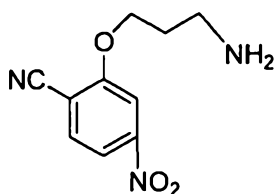
3-(2-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)-*N*-甲基丙-1-胺

向冰冷的中間物F(5)(1 g, 2.439 mmol)於THF(15 mL)中之溶液中添加含HCl之二噁烷(15 mL, 4.0 M)。在室溫下攪拌反應混合物3小時同時藉由LC-MS及TLC進行監測。

在減壓下移除溶劑。粗混合物用飽和碳酸氫鈉溶液(100 mL)處理且用二氯甲烷(2×100 mL)萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮得到淺黃色液體(0.6 g, 75%)。LC-MS $(M+H)^+ = 311.0$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.08 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.77-7.73 (2H, m), 4.28 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.57-2.50 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.87 (2H, t, $J=6.8$ Hz)。

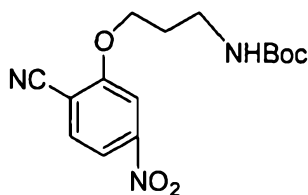
製備H

3-(2-氰基-5-硝基苯氧基)丙基胺基甲酸第三丁酯



中間物H(1)

3-(2-氰基-5-硝基苯氧基)丙基胺基甲酸第三丁酯

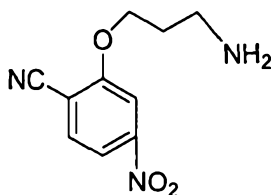


在室溫下向經攪拌之2-羥基-4-硝基苯甲腈(4 g, 24.37 mmol)及碳酸鉀(11.91 g, 36.6 mmol)於DMF(40 mL)中之混合物中添加3-溴丙基胺基甲酸第三丁酯(8.71 g, 36.6 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物溶解於乙酸乙酯(250 mL)中，用鹽水(2×100 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮得到

呈黃色固體狀之3-(2-氰基-5-硝基苯氧基)丙基胺基甲酸第三丁酯(5 g, 63.8%)。LC-MS $(M+H)^+=321.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.89-7.87 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 4.76 (1H, br s), 4.27-4.24 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.40-3.36 (2H, q, $J=6.4, 12.8$ Hz), 2.15-2.09 (2H, m), 1.43 (9H, s)。

製備H

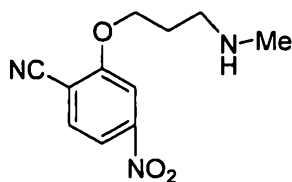
3-(2-氰基-5-硝基苯氧基)丙基胺基甲酸第三丁酯



向冰冷的中間物H(1)(3 g, 9.34 mmol)於DCM(60 mL)中之溶液中添加TFA(15 mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。在減壓下移除溶劑且用飽和碳酸氫鈉溶液(150 mL)處理且用乙酸乙酯(2×150 mL)萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮獲得呈淺棕色固體狀之3-(2-氰基-5-硝基苯氧基)丙基胺基甲酸第三丁酯(1.3 g, 62.9%)。LC-MS $(M+H)^+=222.0$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.10 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.97-7.93 (1H, m), 7.70 (1H, s), 4.40 (2H, t, $J=6$ Hz), 3.00 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.12-2.05 (2H, m)。

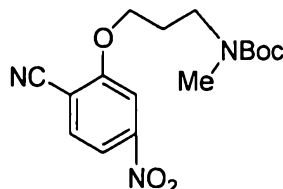
製備I

2-(3-(甲胺基)丙氧基)-4-硝基苯甲腈



中間物 I(1)

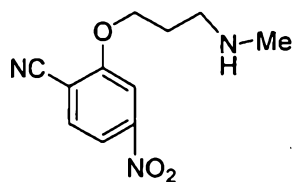
3-(2-氰基-5-硝基苯氧基)丙基(甲基)胺基甲酸第三丁酯



向冰冷的製劑 H(1) (2 g, 6.22 mmol) 於 THF (40 mL) 中之溶液中添加氫化鈉 (2.48 g, 62.2 mmol, 於礦物油中之 60% 懸浮液) 且在室溫下攪拌混合物 10 分鐘。逐滴添加碘甲烷 (8.83 g, 62.2 mmol) 且在室溫下持續攪拌 3 小時。粗混合物傾於碎冰 (350 g) 上, 用乙酸乙酯 (2×150 mL) 萃取且經無水硫酸鈉乾燥。濃縮乙酸乙酯層後獲得之粗化合物使用含 12% 乙酸乙酯之石油醚藉由管柱層析 (60-120 目二氧化矽) 純化得到呈固體狀之 3-(2-氰基-5-硝基苯氧基) 丙基 (甲基) 胺基甲酸第三丁酯 (1.0 g, 52.7%)。LC-MS (M-56)⁺ = 279.9。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.88 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.80 (1H, s), 7.75 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 4.23 (2H, t, *J*=4 Hz), 3.48 (2H, t, *J*=6.8 Hz), 2.91 (3H, s), 2.17-2.11 (2H, m), 1.46 (9H, s)。

製備 I

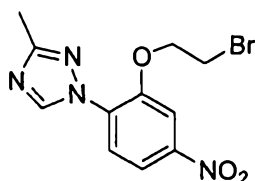
2-(3-(甲胺基)丙氧基)-4-硝基苯甲腈



向冰冷的中間物I(1)(2.1 g, 2.439 mmol)於DCM(40 mL)中之溶液中添加TFA(10 mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。在減壓下移除溶劑且用飽和碳酸氫鈉溶液(150 mL)處理且用乙酸乙酯(2×150 mL)萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮得到淺黃色液體(1.1 g, 74.4%)。LC-MS $(M+H)^+ = 236.0$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.09 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.99 (1H, s), 7.94-7.91 (1H, m), 4.38 (2H, t, $J=6$ Hz), 2.84 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.43 (3H, s), 2.05-1.98 (2H, m)。

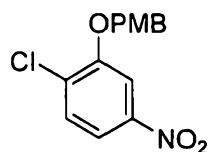
製備J

1-(2-(2-溴乙氧基)-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑



中間物J(1)

1-氯-2-(4-甲氧基苯甲氧基)-4-硝基苯



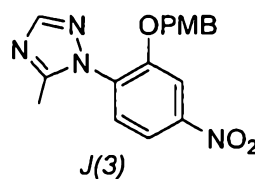
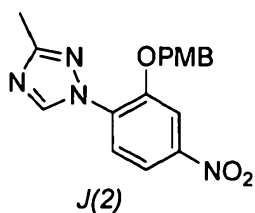
在室溫下向2-氯-5-硝基苯酚(10 g, 57.6 mmol)於乙腈(100 mL)中之溶液中相繼添加碳酸鉀(11.7 g, 86 mmol)及

4-甲氧基苄基溴(13.9 g, 69.1 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時同時藉由TLC進行監測。接著過濾且用乙酸乙酯(100 mL)洗滌固體。在減壓下移除溶劑且使用含2% MeOH之CHCl₃藉由管柱層析(60-120目矽膠)純化殘餘物得到呈黃色固體狀之1-氯-2-(4-甲氧基苄甲氧基)-4-硝基苯(15 g, 89%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.85 (1H, s), 7.79 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.53-7.51 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.41-7.39 (2H, m), 6.95-6.87 (2H, m), 5.17 (2H, s), 3.82 (3H, s)。

中間物J(2)及J(3)

J(2)：1-(2-(4-甲氧基苄甲氧基)-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑

J(3)：1-(2-(4-甲氧基苄甲氧基)-4-硝基苯基)-5-甲基-1H-1,2,4-三唑



在室溫下向1-氯-2-(4-甲氧基苄甲氧基)-4-硝基苯(15 g, 51.1 mmol)於DMSO(45 mL)中之溶液中相繼添加氫氧化鉀(4.3 g, 77 mmol)及甲基三唑(6.39 g, 77 mmol)。在95℃下加熱反應混合物18小時。反應混合物傾於碎冰(1.5 Kg)上且用乙酸乙酯(3×250 mL)萃取。接著用鹽水(3×250 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑且殘餘物溶解於

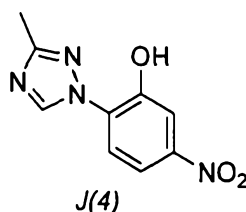
二氯甲烷(25 mL)中且吸附於二氧化矽(25 g)上。二氧化矽上所得化合物之漿料經急驟層析(使用 Teledyne Isco 儀器(120 g RediSep 二氧化矽管柱，用含 50% 乙酸乙酯之石油醚))獲得呈黃色固體狀之中間物 J(2)(6 g, 34.5%)及呈暗褐色固體狀之中間物 J(3)(4.5 g, 24.9%)。

J(2)之分析資料：LC-MS $(M+H)^+ = 341.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.83 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.06 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.35 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.94 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 5.29 (2H, s), 3.83 (3H, s), 2.47 (3H, s)。

J(3)之分析資料：LC-MS $(M+H)^+ = 341.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.03-7.96 (3H, m), 7.57 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.20 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.89 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 5.13 (2H, s), 3.80 (3H, s), 2.32 (3H, s)。

製備 J(4)

2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯酚

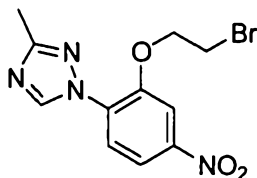


在室溫下向中間物 J(2)(6 g, 17.63 mmol)於 DCM(30 mL)中之溶液中添加 TFA(6 mL)且攪拌溶液 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物，用乙酸乙酯(100 mL)稀釋且用飽和碳酸氫鈉(2×50 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮

得到呈黃色固體狀之中間物 J(4)(3 g, 77%)。LC-MS $(M+H)^+ = 221.0$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.61 (1H, s), 9.11 (1H, s), 7.97-7.82 (3H, m), 2.38 (3H, s)。

製備 J

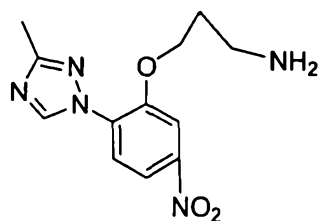
1-(2-(2-溴乙氧基)-4-硝基苯基)-3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑



在室溫下向經攪拌之 2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯酚 (3 g, 13.63 mmol) 及 K_2CO_3 (2.4 g, 17.79 mmol) 於 MeCN (30 mL) 中之混合物中添加 1,2-二溴乙烷 (3.3 g, 17.71 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 18 小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物溶解於乙酸乙酯 (100 mL) 中且用鹽水 (2×25 mL) 洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮得到呈淺橙色固體狀之 1-(2-(2-溴乙氧基)-4-硝基苯基)-3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑 (2.2 g, 49.5%)。LC-MS $(M+H)^+ = 327.13$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.15 (1H, s), 8.09-8.04 (3H, m), 4.70-4.69 (2H, m), 3.99-3.97 (2H, m), 2.40 (3H, s)。

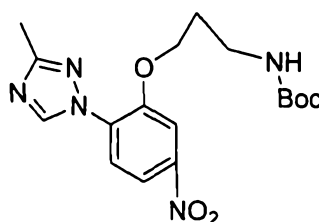
製備 K

3-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙-1-胺



製備 K(1)

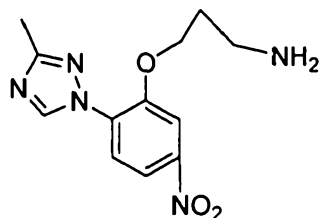
3-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基胺基
甲酸第三丁酯



在室溫下向中間物 J(4) (2 g, 9.08 mmol) 於 DMF (2.5 mL) 中之溶液中相繼添加碳酸銨 (4.44 g, 13.62 mmol) 及 (3-溴丙基) 胺基甲酸第三丁酯 (3.24 g, 13.62 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 18 小時。在減壓下移除溶劑且使用含 2% MeOH 之 CHCl₃ 藉由管柱層析 (60-120 目二氧化矽) 純化殘餘物得到呈黃色固體狀之 3-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基胺基甲酸第三丁酯 (1.4 g, 40.8%)。LC-MS (M+H)⁺=378.2。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.89 (1H, s), 8.06 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.99-7.94 (1H, m), 7.94 (1H, d, *J*=2.4 Hz), 4.66 (1H, br s), 4.28 (1H, t, *J*=6.4 Hz), 3.32 (2H, q, *J*=6 Hz), 2.50 (3H, s), 2.10 (2H, t, *J*=6.4 Hz), 9.45 (9H, s)。

製備 K

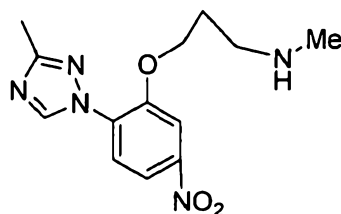
3-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙-1-胺



向冰冷的中間物K(1)(1 g, 2.65 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液中添加TFA(1 mL)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。在減壓下移除溶劑且粗混合物用飽和碳酸氫鈉溶液(50 mL)處理。將其用(2×50 mL)萃取且用鹽水(2×20 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮得到淺黃色液體(600 mg, 82%)。LC-MS $(M+H)^+ = 278.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.90 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 7.98-7.97 (2H, m), 4.35 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.95-2.92 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.07-2.03 (2H, m)。

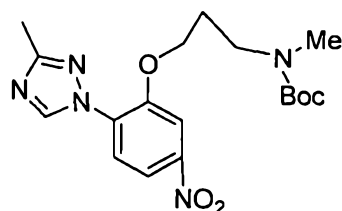
製備L

N-甲基-3-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙-1-胺



中間物L(1)

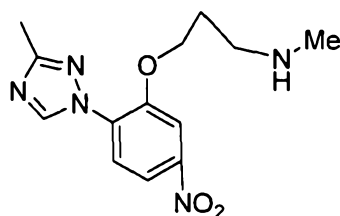
甲基(3-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基)胺基甲酸第三丁酯



向冰冷的中間物K(1)(1.4 g, 3.71 mmol)於THF(30 mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.742 g, 18.5 mmol, 60%分散於礦物油中)且在室溫下攪拌10分鐘, 接著添加碘甲烷(5.27 g, 37.1 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。粗混合物傾於碎冰(250 g)上, 用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取, 用鹽水(150 mL)洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑。粗化合物經急驟層析(使用Teledyne Isco儀器(40 g RediSep二氧化矽管柱, 含15% EtOAc之己烷))得到呈黃色固體狀之甲基(3-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(1.4 g, 96%)。LC-MS (M+H)⁺=392.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.96-8.87 (1H, m), 8.07 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.97 (1H, d, *J*=9.2 Hz), 7.93 (1H, d, *J*=3.2 Hz), 4.25 (2H, t, *J*=5.2 Hz), 3.43 (2H, t, *J*=6.4 Hz), 2.86 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.61-2.09 (1H, m), 1.4 (9H, s)。

製備L

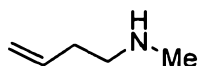
N-甲基-3-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙-1-胺



向冰冷的中間物L(1)(1.4 g, 3.58 mmol)於DCM(50 mL)中之溶液中添加TFA(20.22 g, 195 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。在減壓下移除溶劑且粗混合物用飽和碳酸氫鈉溶液(100 mL)處理。將其用(2×100 mL)萃取且用鹽水(2×50 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮得到淺黃色液體(1 g, 100%)。LC-MS (M+H)⁺=292.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.92 (1H, s), 8.07 (1H, d, *J*=9.6 Hz), 7.98 (1H, s), 7.96 (1H, d, *J*=2 Hz), 4.34 (2H, t, *J*=6.4 Hz), 2.79 (2H, t, *J*=6.8 Hz), 2.50 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.09 (2H, t, *J*=6.4 Hz)。

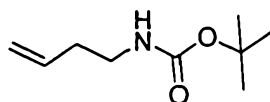
製備M

N-甲基丁-3-烯-1-胺



製備M(1)

N-Boc-丁-3-烯-1-胺

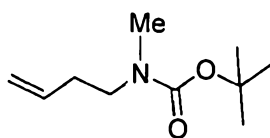


向冰冷的丁-3-烯-1-胺(5 g, 69.4 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中添加三乙胺(8.41 g, 83.3 mmol)，接著經15分鐘逐滴添加Boc酸酐(15.12 g, 69.4 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物溶解於乙酸乙酯(200 mL)中，用飽和氯化銨溶液(2×150 mL)及

鹽水(100 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮得到呈無色液體狀之 *N*-Boc-丁-3-烯-1-胺 (7.2 g, 60.5%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.78-5.68 (1H, m), 5.09-5.03 (2H, m), 4.57 (1H, s), 3.16 (2H, d, *J*=6.4 Hz), 2.224-2.189 (2H, m), 1.416 (9H, s)。

製備 M(2)

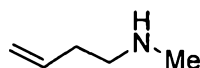
N-Boc-*N*-甲基-丁-3-烯-1-胺



向冰冷的中間物 M(1) (5 g, 29.2 mmol) 於 THF (100 mL) 中之溶液中添加氫化鈉 (9.35 g, 23.39 mmol, 於礦物油中之 60% 懸浮液) 且在室溫下攪拌 1 小時, 接著在室溫下逐滴添加碘甲烷 (41.22 g, 290 mmol)。使反應混合物回流 18 小時。粗物質用冰 (500 g) 處理且用乙酸乙酯 (2×200 mL) 萃取。有機層用鹽水 (150 mL) 洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑得到呈黃色液體狀之 *N*-Boc-*N*-甲基-丁-3-烯-1-胺 (5.4 g, 87.4%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.82-5.71 (1H, m), 5.09-5.00 (2H, m), 3.26 (2H, s), 2.84 (3H, s), 2.29-2.23 (2H, q, *J*=21.2 Hz), 1.467 (9H, s)。

製備 M

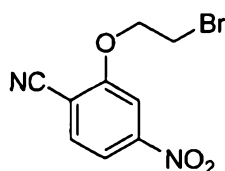
N-甲基丁-3-烯-1-胺



向冰冷的中間物M(2)(4.6 g, 24.8 mmol)於DCM(50 mL)中之溶液中添加含HCl之二噁烷(20 mL, 4.0 M)。在室溫下攪拌反應混合物4小時。在減壓下移除溶劑得到呈淺棕色吸濕性鹽酸鹽形式之*N*-甲基丁-3-烯-1-胺(2.69 g, 89.39%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.048 (2H, s), 5.86-5.75 (1H, m), 5.18-5.09 (2H, m), 2.92 (2H, s), 2.51 (3H, s), 2.43-2.38 (2H, q, *J*=21.2 Hz)。

製備 *N*

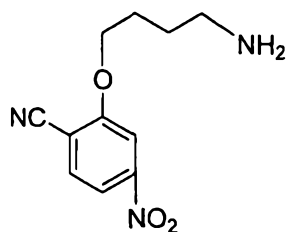
2-(2-溴乙氧基)-4-硝基苯甲腈



在室溫下向2-羥基-4-硝基-苯甲腈(2 g, 12.19 mmol)及K₂CO₃(3.36 g, 24.39 mmol)於MeCN(20 mL)中之混合物中添加1,2-二溴乙烷(3.4 g, 18.29 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時同時藉由TLC進行監測。在減壓下移除溶劑且殘餘物溶解於乙酸乙酯(100 mL)中且用鹽水(2×25 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮得到呈淺紅色固體狀之2-(2-溴乙氧基)-4-硝基苯甲腈(1.6 g, 49%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.94-7.92 (1H, m), 7.82-7.78 (2H, m), 4.52 (2H, t, *J*=6.4 Hz), 3.73 (2H, t, *J*=6.4 Hz)。

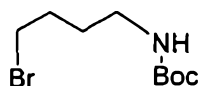
製備 *O*

2-(4-氨基丁氧基)-4-硝基苯甲腈



中間物 O(1)

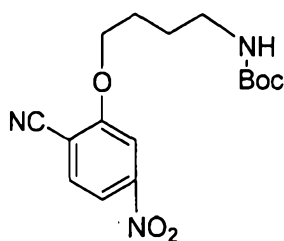
4-溴丁基胺基甲酸第三丁酯



在 0°C 下向冰冷的 4-羥基丁基胺基甲酸第三丁酯 (5 g, 26.41 mmol) 於二氯甲烷 (200 mL) 中之溶液中相繼添加三苯基磷 (10.38 g, 39.61 mmol) 及四溴化碳 (13.15 g, 39.61 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 18 小時。在減壓下移除溶劑且使用含 10% 乙酸乙酯之石油醚藉由矽膠管柱層析 (60-120 目矽膠) 純化殘餘物得到呈淺綠色液體狀之 4-溴丁基胺基甲酸第三丁酯 (4.2 g, 63.3%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.53 (1H, s), 3.45-3.41 (2H, m), 3.18-3.13 (2H, m), 1.93-1.83 (2H, m), 1.68-1.61 (2H, m), 1.47 (9H, s)。

中間物 O(2)

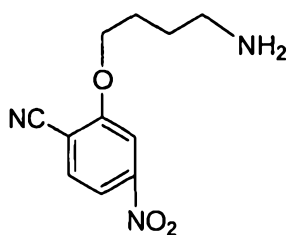
4-(2-氰基-5-硝基苯氧基)丁基胺基甲酸第三丁酯



向經攪拌之2-羥基-4-硝基苯甲腈(2 g, 12.19 mmol)、碳酸鉍(6 g, 18.29 mmol)及DMF(20 mL)之混合物中添加4-溴丁基胺基甲酸第三丁酯(4.59 g, 18.29 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物溶解於乙酸乙酯(100 mL)中, 且用鹽水(2×50 mL)洗滌。有機層用無水硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮得到呈淺黃色固體狀之4-(2-氰基-5-硝基苯氧基)丁基胺基甲酸第三丁酯(2.1 g, 52%)。LC-MS (M+H)⁺=335.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.07 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.96 (1H, s), 7.90 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.84 (1H, br s), 4.30 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.53 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.98-2.89 (2H, m), 1.81-1.76 (2H, m), 1.48 (9H, s)。

製備O

2-(4-胺基丁氧基)-4-硝基苯甲腈

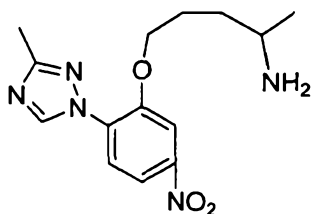


向冰冷的中間物O(2)(2.1 g, 6.26 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液中添加含HCl之二噁烷(10 mL, 4 M)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物用飽和碳酸氫鈉溶液(25 mL)處理且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮得到淺黃色液體(1.2 g, 81.6%)。LC-MS (M+H)⁺=236.0。¹H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.07 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.96 (1H, s), 7.90 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 4.30 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.62 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 1.90-1.80 (2H, m), 1.58-1.48 (2H, m)。

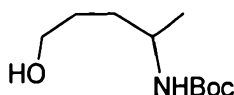
製備P

5-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)戊-2-胺



中間物P(1)

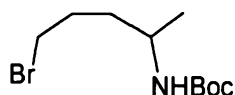
5-羥基戊-2-基胺基甲酸第三丁酯



向冰冷的4-胺基戊-1-醇(1.0 g, 9.69 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中添加三乙胺(4.05 g, 29.1 mmol)，接著經10分鐘逐滴添加Boc酸酐(6.75 g, 29.1 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時同時藉由TLC進行監測。反應混合物用飽和氯化銨溶液(200 mL)處理，分離有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空中蒸發得到(5-羥基戊-2-基)胺基甲酸第三丁酯(1.2 g, 60.9%)。 ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.35 (1H, br s), 3.68-3.65 (3H, m), 1.57-1.43 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.13 (3H, d, $J=6.4$ Hz)。

中間物P(2)

5-溴戊-2-基胺基甲酸第三丁酯

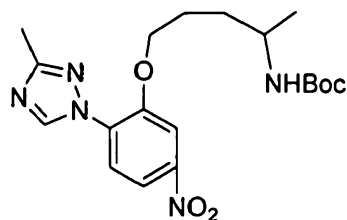


向冰冷的(5-羥基戊-2-基)胺基甲酸第三丁酯(3.6 g, 17.71 mmol)於二氯甲烷(150 mL)中之溶液中相繼添加三苯基膦(6.97 g, 26.6 mmol)及四溴化碳(8.81 g, 26.6 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時同時藉由TLC進行監測。在減壓下移除溶劑且使用含2-5%乙酸乙酯之石油醚藉由矽膠管柱層析(60-120目矽膠)純化殘餘物得到呈淺棕色液體狀之(5-溴戊-2-基)胺基甲酸第三丁酯(2.5 g, 53%)。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.29 (1H, br s), 3.68 (1H, br s), 3.42 (2H, t, *J*=6.8 Hz), 1.94-1.86 (2H, m), 1.59-1.46 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.13 (3H, d, *J*=6.4 Hz)。

中間物 P(3)

(5-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)戊-2-基)

胺基甲酸第三丁酯

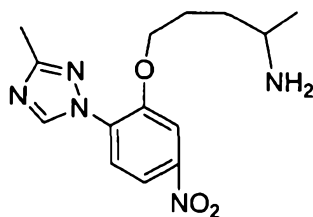


在室溫下向經攪拌之2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯酚(1.1 g, 5.00 mmol)、碳酸鉍(2.44 g, 7.49 mmol)於DMF(20 mL)中之溶液中添加(5-溴戊-2-基)胺基甲酸第三丁酯(2.45 g, 9.25 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小

時同時藉由TLC及LC-MS進行監測。在減壓下移除溶劑且殘餘物溶解於乙酸乙酯(250 mL)中且用鹽水(2×100 mL)洗滌。有機層在減壓下濃縮且使用Teledyne ISCO儀器(40 g 二氧化矽管柱，含2-3%甲醇之氣仿)藉由急驟層析純化得到呈淺棕色固體狀之(5-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)戊-2-基)胺基甲酸第三丁酯(1.5 g, 74.1%)。LC-MS (M+H)⁺=406.2。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.86 (1H, s), 8.09-8.07 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.99-7.93 (2H, m), 4.33 (1H, br s), 4.27-4.24 (2H, t, *J*=6.4 Hz), 3.73 (1H, br s), 2.50 (3H, s), 1.98-1.95 (2H, m), 1.61-1.57 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.17-1.15 (3H, d, *J*=8 Hz)。

製備P

5-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)戊-2-胺

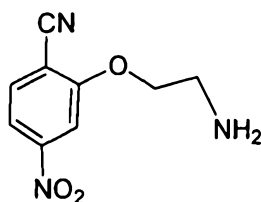


向冰冷的(5-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)戊-2-基)胺基甲酸第三丁酯(1.5 g, 3.70 mmol)於DCM(50 mL)中之溶液中添加TFA(5 mL)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。在減壓下移除溶劑且用飽和碳酸氫鈉溶液(150 mL)處理且用乙酸乙酯(2×150 mL)萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發得到5-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)戊-2-胺(920 mg, 81%)。

LC-MS (M+H)⁺=306.2。 ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm
 8.97 (1H, s), 8.08 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 8.00-7.91 (2H, m),
 4.29-4.23 (2H, m), 3.27-3.25 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.16-
 2.03 (4H, m), 1.32-1.27 (3H, m)。

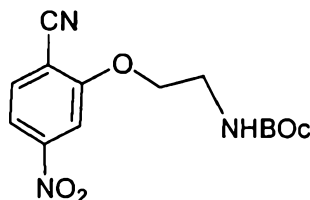
製備 Q

2-(2-氨基乙氧基)-4-硝基苯甲腈



中間物 Q(1)

(2-(2-氰基-5-硝基苯氧基)乙基)氨基甲酸第三丁酯

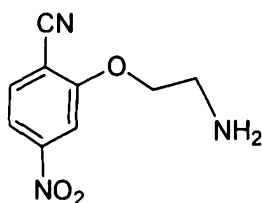


向經攪拌之2-羥基-4-硝基苯甲腈(5.0 g, 30.48 mmol)於DMF(25 mL)中之溶液中添加Cs₂CO₃(14.89 g, 45.7 mmol)。冷卻混合物至0℃且在室溫下添加(2-溴乙基)氨基甲酸第三丁酯(7.17 g, 32 mmol)。在90℃下在氮氣下攪拌反應混合物12小時。冷卻反應混合物至室溫且在真空中移除DMF。殘餘物用乙酸乙酯(50 mL)處理且用鹽水(30 mL)洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。殘餘物溶解於二氯甲烷(10 mL)及二氧化矽(5 g)中。二氧化矽上

所得化合物之漿料經急驟層析(使用 Teledyne Isco 儀器 (40 g RediSep 二氧化矽管柱, 含 50% 乙酸乙酯之石油醚)) 獲得呈黃色固體狀之 (2-(2-氰基-5-硝基苯氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯 (4 g, 42.7%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.90 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.82 (1H, s), 7.76 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 5.04 (1H, br s), 4.27-4.24 (2H, m), 3.66-3.60 (2H, m), 1.45 (9H, s)。

製備 Q

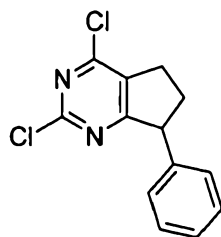
2-(2-胺基乙氧基)-4-硝基苯甲腈



向冰冷的 (2-(2-氰基-5-硝基苯氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯 (4 g, 13.02 mmol) 於 DCM (20 mL) 中之溶液中添加 TFA (10 mL)。在室溫下攪拌反應混合物 60 分鐘。在減壓下移除溶劑且用飽和碳酸氫鈉溶液 (10 mL) 處理且用乙酸乙酯 (2×25 mL) 萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮得到呈黃色固體狀之 2-(2-胺基乙氧基)-4-硝基苯甲腈 (2.4 g, 89%)。LC-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) = 208.0。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.89 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.76 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 4.23 (2H, t, $J=5.2$ Hz), 3.22 (2H, t, $J=5.2$ Hz)。

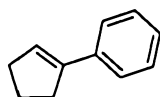
製備 R

2,4-二氯-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



中間物 R(1)

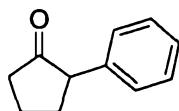
環戊烯基苯



向 3.0 M 苯基溴化鎂之乙醚溶液 (49.7 mL, 149 mmol) 中添加 THF (300 mL)。冷卻該溶液至 0°C，添加環戊酮 (13.23 mL, 149 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 30 分鐘，接著在回流下攪拌 2 小時。相繼添加冰 (20 g) 及 6 N HCl 直至沈澱溶解。產物用乙醚萃取。合併之乙醚層用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且過濾。在真空中移除溶劑且在矽膠上藉由管柱層析純化殘餘物得到呈無色油狀之環戊烯基苯 (21.49 g, 149 mmol, 產率 100%)。LC-MS (M+H)⁺=145.1。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.48 (2H, d, J=7.3 Hz), 7.35 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.22-7.27 (1H, m), 6.22 (1H, t, J=2.1 Hz), 2.70-2.80 (2H, m), 2.52-2.64 (2H, m), 2.01-2.12 (2H, m)。

中間物 R(2)

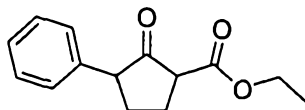
2-苯基環戊酮



在 40°C 下加熱 30% 過氧化氫 (23 mL, 149 mmol) 與 85% 甲酸 (100 mL, 2619 mmol) 之混合物 15 分鐘。混合物小心添加至環戊烯基苯 (21.49 g, 149 mmol) 中且在室溫下有力攪拌所得二相系統 4 小時。開始時觀測到放熱反應。攪拌結束時，溶液變為均質。反應混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液小心淬滅。產物用乙醚萃取。合併之乙醚層經無水硫酸鎂乾燥且過濾。在真空中移除溶劑且在矽膠上藉由管柱層析純化產物得到呈棕色油狀之 2-苯基環戊酮 (19.995 g, 125 mmol, 產率 84%)。LC-MS (M+H)⁺=161.0。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.38 (1H, t, *J*=7.3 Hz), 7.30-7.35 (2H, m), 7.19 (2H, d, *J*=7.3 Hz), 3.28-3.37 (1H, m), 2.71 (1H, td, *J*=4.6, 2.7 Hz), 2.58-2.63 (1H, m), 2.43-2.55 (1H, m), 2.29 (1H, ddd, *J*=19.0, 10.5, 9.0 Hz), 2.07-2.21 (1H, m), 1.88-1.99 (1H, m)。

中間物 R(3)

2-側氧基-3-苯基環戊烷甲酸乙酯

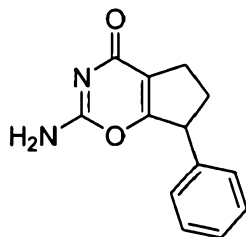


在 -78°C 下向二異丙胺 (6.62 mL, 46.8 mmol) 於 THF (200 mL) 中之溶液中添加 1.6 M 正丁基鋰之己烷溶液 (29.3 mL, 46.8 mmol)。在 -78°C 下攪拌溶液 30 分鐘且用 2-苯基環戊酮

(5 g, 31.2 mmol)於50 mL無水THF中之溶液處理。在-78℃下攪拌30分鐘後，將氰基甲酸乙酯(3.36 mL, 34.3 mmol)添加至反應混合物中。在攪拌下經3小時使所得溶液溫至25℃。反應混合物用10 mL水淬滅，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮。殘餘物在矽膠上藉由管柱層析純化得到呈無色油狀之2-側氧基-3-苯基環戊烷甲酸乙酯(5.3 g, 22.82 mmol, 產率73%)。LC-MS (M+K)⁺=273.2。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.32-7.39 (2H, m), 7.25-7.31 (1H, m), 7.19-7.25 (2H, m), 4.18-4.32 (2H, m), 3.29-3.55 (2H, m), 1.87-2.62 (4H, m), 1.28-1.39 (3H, m)。

中間物R(4)

2-胺基-7-苯基-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-4(5H)-酮

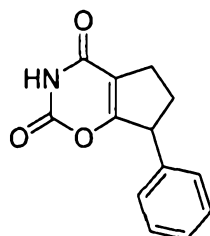


使2-甲基-2-硫代假脲硫酸鹽(1.336 g, 9.61 mmol)溶解於水(10 mL)中且添加KOH(1.128 g, 20.10 mmol)。在攪拌下添加2-側氧基-3-苯基環戊烷甲酸乙酯(2.03 g, 8.74 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。過濾反應混合物，用水及乙醚洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥得到呈白色固體狀之2-胺基-7-苯基-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-4(5H)-酮(1.22 g, 5.35 mmol, 產率61.2%)。LC-MS (M+H)⁺=229.1。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.57-

7.85 (2H, m), 7.08-7.47 (5H, m), 4.25-4.38 (1H, m), 1.72-2.73 (3H, m), 1.09-1.31 (1H, m)。

中間物 R(5)

7-苯基-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮



在攪拌下使2-胺基-7-苯基-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-4(5H)-酮(900 mg, 3.94 mmol)溶解於3 M氯化氫水溶液(32 mL, 96 mmol)中。在回流下加熱混合物1小時。冷卻反應混合物且用乙酸乙酯萃取。有機層用碳酸氫鈉飽和水溶液及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。在矽膠上藉由管柱層析純化得到7-苯基-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮(350 mg, 1.527 mmol, 產率38.7%)。LC-MS (M+H)⁺=230.0。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.34 (1H, br s), 7.35 (2H, t, *J*=7.3 Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.18 (2H, d, *J*=7.3 Hz), 4.20 (1H, t, *J*=7.6 Hz), 2.82-2.91 (1H, m), 2.61-2.79 (2H, m), 2.11-2.21 (1H, m)。

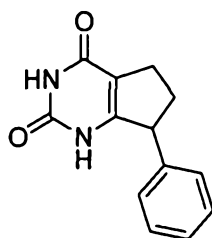
或

在58℃下攪拌2-苯基環戊酮(19.995 g, 125 mmol)及異氰酸酯羰基氯(carbonisocyanatidic chloride)(23.70 g, 225 mmol)之溶液1小時且在130℃下攪拌45分鐘。所得焦油溶解於乙酸乙酯中且用飽和碳酸氫鈉水溶液中中和。有機層經

無水硫酸鎂乾燥且過濾。產物在矽膠上藉由管柱層析純化得到呈淡褐色固體狀之7-苯基-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮(3.751 g, 16.36 mmol, 產率13%)。LC-MS (M+H)⁺=230.0。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.34 (1H, br s), 7.35 (2H, t, *J*=7.3 Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.18 (2H, d, *J*=7.3 Hz), 4.20 (1H, t, *J*=7.6 Hz), 2.82-2.91 (1H, m), 2.61-2.79 (2H, m), 2.11-2.21 (1H, m)。

中間物 R(6)

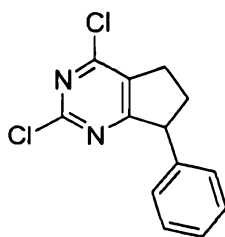
7-苯基-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-2,4(3*H*,5*H*)-二酮



在350 mL高壓燒瓶中加熱7-苯基-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮(3.751 g, 16.36 mmol)於濃氨水(80 mL, 16.36 mmol)中之溶液5小時。在真空中移除溶劑得到呈棕色固體狀之7-苯基-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-2,4(3*H*,5*H*)-二酮(3.73 g, 16.34 mmol, 產率100%)。LC-MS (M+H)⁺=229.1。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.34 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 7.26 (1H, t, *J*=7.3 Hz), 7.18 (2H, d, *J*=7.3 Hz), 5.39 (1H, br s), 4.14 (1H, d, *J*=7.3 Hz), 2.43-2.68 (2H, m), 1.80-1.88 (2H, m)。

製備 R

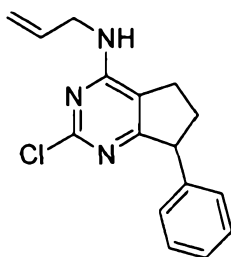
2,4-二氫-7-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶



在微波中於 110°C 下加熱 7-苯基-6,7-二氫-1H-環戊并[d]嘧啶-2,4(3H,5H)-二酮(1.241 g, 5.44 mmol)於三氯化磷醯(14.93 mL, 163 mmol)中之溶液 1 小時。添加所得物質至冰中。冰融化後，產物用二氯甲烷萃取。合併之有機萃取物經無水硫酸鎂乾燥且過濾。在真空中移除溶劑且殘餘物在矽膠上藉由管柱層析純化得到呈淺棕色固體狀之 2,4-二氯-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(3.132 g, 72%)。LC-MS (M+H)⁺=265.0。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.31-7.37 (2H, m), 7.27 (1H, d, *J*=7.0 Hz), 7.15 (2H, d, *J*=7.9 Hz), 4.44 (1H, t, *J*=8.2 Hz), 3.09-3.18 (1H, m), 2.97-3.06 (1H, m), 2.73 (1H, ddd, *J*=9.0, 4.7, 4.6 Hz), 2.26 (1H, ddd, *J*=8.5, 7.0, 6.7 Hz)。

製備 Ra

N-烯丙基-2-氯-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺

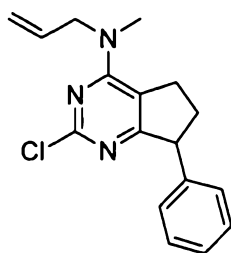


在室溫下向製劑 R(1 g, 3.80 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中相繼添加二異丙基乙基胺(0.973 g, 7.54 mmol)及烯

丙胺 (0.29 g, 4.12 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 18 小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物使用含 30% 乙酸乙酯之石油醚藉由管柱層析 (60-120 目二氧化矽) 純化得到呈灰白色固體狀之 *N*-烯丙基-2-氯-7-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-胺 (0.7 g, 70%)。LC-MS $(M+H)^+ = 286.1$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.75-7.72 (1H, m), 7.32-7.28 (3H, m), 7.24-7.13 (2H, m), 5.96-5.91 (1H, m), 5.22-5.11 (2H, m), 4.22-4.20 (1H, t, $J=7.20$ Hz), 4.02 (2H, t, $J=4.00$ Hz), 2.82-2.80 (1H, m), 2.79-2.55 (2H, m), 1.99-1.97 (1H, m)。

製備 Rb

N-烯丙基-2-氯-*N*-甲基-7-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-胺



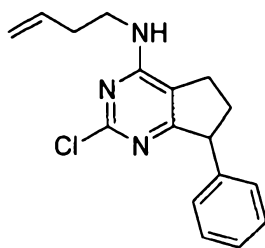
在室溫下向製劑 R (0.5 g, 1.88 mmol) 於乙腈 (5 mL) 中之溶液中相繼添加二異丙基乙基胺 (0.48 g, 2.28 mmol) 及甲基烯丙胺 (0.22 g, 3.75 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 18 小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物使用含 30% 乙酸乙酯之石油醚藉由管柱層析 (60-120 目二氧化矽) 純化得到呈灰白色固體狀之 *N*-烯丙基-2-氯-7-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-胺 (0.36 g, 63.6%)。LC-MS $(M+H)^+ = 300.2$ 。 ^1H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.31-7.29 (2H, m), 7.27-7.26 (1H, m), 7.19-7.12 (2H, m), 5.89-5.83 (1H, m), 5.26-5.17 (2H, m), 4.20-4.16 (3H, m), 3.20-3.16 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.09-3.07 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.07-2.03 (1H, m)。

製備 Rc

N-丁-(3-烯基)-2-氯-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]

嘧啶-4-胺

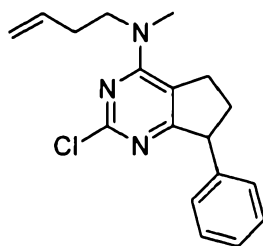


在室溫下向製劑R(1 g, 3.71 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中相繼添加二異丙基乙基胺(0.86 g, 7.51 mmol)及3-丁烯-1-胺(0.29 g, 4.13 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物使用含30%乙酸乙酯之石油醚藉由管柱層析(60-120目二氧化矽)純化得到呈白色固體狀之N-丁-(3-烯基)-2-氯-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺(0.71 g, 63.3%)。LC-MS (M+H)⁺ = 300.1。
¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.61 (1H, s), 7.53-7.52 (2H, m), 7.51-7.32 (1H, m), 7.29-7.13 (2H, m), 5.88-5.82 (1H, m), 5.13-5.039 (2H, m), 4.18 (1H, t, J =8.4 Hz), 3.45-3.40 (2H, m), 2.77 (1H, t, J =4.8 Hz), 2.66-2.58 (1H, m), 2.36-2.31 (2H, m), 2.00-1.98 (1H, m)。

製備 *Rd*

N-(丁-3-烯基)-2-氯-N-甲基-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]

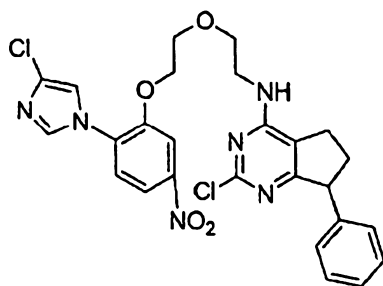
嘧啶-4-胺



在室溫下向製劑R(2 g, 7.5 mmol)於乙腈(50 mL)中之溶液中相繼添加二異丙基乙基胺(1.95 g, 15.1 mmol)及N-甲基丁烯-1-胺(製劑M, 1.064 g, 8.25 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物使用含20%乙酸乙酯之石油醚藉由管柱層析(60-120目二氧化矽)純化得到呈棕色固體狀之N-(丁-3-烯基)-2-氯-N-甲基-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺(1.1 g, 46.4%)。LC-MS (M+H)⁺=314.2。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.30-7.12 (5H, m), 5.81-5.77 (1H, m), 5.15-5.06 (2H, m), 4.2-4.163 (1H, m), 3.68-3.63 (2H, m), 3.2 (3H, s) 3.19-3.15 (1H, m), 3.09-3.06 (1H, m), 2.57-2.52 (1H, m), 2.42-2.40 (2H, m), 2.09-2.06 (1H, m)。

製備 *Re*

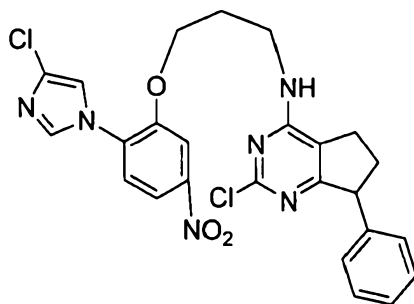
2-氯-N-(2-(2-(2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)乙氧基)乙基)-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺



在室溫下向製劑R(0.58 g, 2.208 mmol)於乙腈(20 mL)中之溶液中相繼添加二異丙基乙基胺(0.56 g, 4.417 mmol)及製劑E(0.72 g, 2.208 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物使用含30%至40%乙酸乙酯之石油醚藉由管柱層析(60-120目二氧化矽)純化得到2-氯-N-(2-(2-(2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)乙氧基)乙基)-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺(0.5 g, 40.98%)。LC-MS $(M+H)^+=555.2$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.08 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.00-7.45 (1H, m), 7.44 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.30-7.12 (6H, m), 5.50 (1H, s), 4.36-4.26 (2H, m), 4.24-4.22 (1H, m), 3.90-3.88 (2H, m), 3.77-3.75 (4H, m), 2.84-2.62 (3H, m), 2.15-2.04 (1H, m)。

製備 Rf

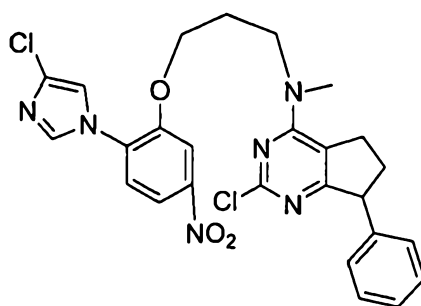
2-氯-N-(3-(2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基)-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺



在室溫下向製劑R(0.552 g, 2.11 mmol)於乙腈(20 mL)中之溶液中相繼添加二異丙基乙基胺(0.54 g, 4.189 mmol)及製劑F(0.62 g, 2.11 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物使用含30%至40%乙酸乙酯之石油醚藉由管柱層析(60-120目二氧化矽)純化得到2-氯-N-(3-(2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基)-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺(0.45 g, 36.2%)。LC-MS (M+H)⁺=527.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.16 (1H, s), 7.99-7.94 (2H, m), 7.80-7.76 (2H, m), 7.58-7.56 (1H, m), 7.31-7.11 (5H, m), 4.30 (2H, t, *J*=6 Hz), 4.19-4.15 (1H, m), 3.54-3.48 (2H, m), 2.78-2.52 (3H, m), 2.05-2.02 (2H, m), 1.99-1.94 (1H, m)。

製備 Rg

2-氯-N-(3-(2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基)-N-甲基-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺

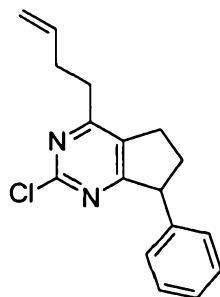


在室溫下向製劑R(0.553 g, 2.09 mmol)於乙腈(20 mL)中之溶液中相繼添加二異丙基乙基胺(0.54 g, 4.19 mmol)及製劑G(0.62 g, 2.09 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物使用含50%至60%乙酸

乙酯之石油醚藉由管柱層析(60-120目二氧化矽)純化得到2-氯-N-(3-(2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基)-N-甲基-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺(0.55 g, 49.1%)。LC-MS (M+H)⁺=539.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.13 (1H, s), 8.00-7.98 (2H, m), 7.78-7.76 (2H, m), 7.31-7.11 (5H, m), 4.32 (2H, t, *J*=5.6 Hz), 4.11 (1H, t, *J*=7.2 Hz), 3.70-3.65 (2H, m), 3.17 (3H, s), 3.13-3.08 (3H, m), 2.52-2.50 (1H, m), 2.12-2.10 (2H, m), 1.99-1.90 (1H, m)。

製備 Rh

4-(丁-3-烯基)-2-氯-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶

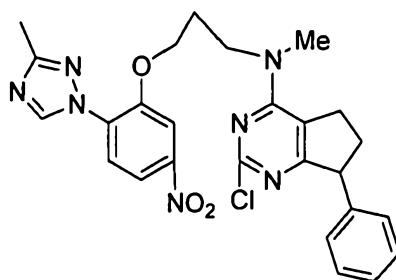


將2,4-二氯-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(2 g, 7.54 mmol)、Fe(acac)₂(0.400 g, 1.131 mmol)、THF(84 mL)及NMP(6.4 mL)裝入配備有回流冷凝器及氮氣入口之250 mL三頸圓底燒瓶中。冷卻所得溶液至-78℃且經20分鐘逐滴添加丁-3-烯基溴化鎂(20 mL)。在添加期間，反應混合物之顏色自深紅色變為棕色。在-78℃下攪拌1小時後，添加另一份20 mL丁-3-烯基溴化鎂且再攪拌1小時。

使反應混合物溫至 0°C 且用飽和氯化銨溶液 (250 mL) 淬滅。接著用 MTBE (2×200 mL) 萃取，用鹽水 (25 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮得到粗棕色油。使用 40 g 二氧化矽管柱及含 4-7% 乙酸乙酯之石油醚藉由 Teledyne Isco 儀器純化該油得到 4-(丁-3-烯基)-2-氯-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶 (1.1 g, 51.2%)。LC-MS (M+H)⁺ = 285.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.33-7.24 (3H, m), 7.14-7.12 (2H, m), 5.89-5.83 (1H, m), 5.09-5.00 (2H, m), 4.37 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.04-3.01 (1H, m), 2.94-2.92 (1H, m), 2.85-2.81 (2H, m), 2.71-2.66 (1H, m), 2.55-2.51 (2H, m), 2.23-2.19 (1H, m)。

製備 Ri

2-氯-N-甲基-N-(3-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基)-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺

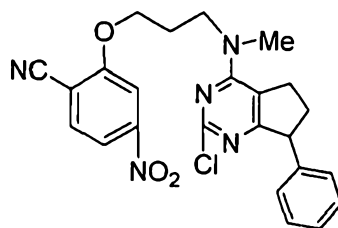


在室溫下向 N-甲基-3-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙-1-胺 (製劑 L, 1.20 g, 4.15 mmol) 於乙腈 (50 mL) 中之溶液中相繼添加二異丙基乙基胺 (0.731 g, 5.66 mmol) 及 2,4-二氯-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶 (製劑 R, 1 g, 3.77 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 18 小時。

在減壓下移除溶劑且殘餘物溶解於二氯甲烷(10 mL)及二氧化矽(2 g)中。二氧化矽上所得化合物之漿料經急驟層析(使用 Teledyne Isco 儀器(12 g RediSep 二氧化矽管柱, 含 50% 乙酸乙酯之石油醚))得到呈淺黃色固體狀之 2-氯-N-甲基-N-(3-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基)-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺(1.2 g, 61.2%)。LC-MS $(M+H)^+=518.2$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.95 (1H, s), 8.05-7.93 (3H, m), 7.30-7.11 (5H, m), 4.35-4.31 (2H, m), 4.18-4.14 (1H, m), 3.87-3.70 (2H, s), 3.28 (3H, s), 3.21-3.07 (2H, m), 2.54-2.50 (1H, m), 2.27-2.24 (2H, m), 2.01-1.98 (1H, m)。

製備 Rj

2-(3-((2-氯-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)丙氧基)-4-硝基苯甲腈

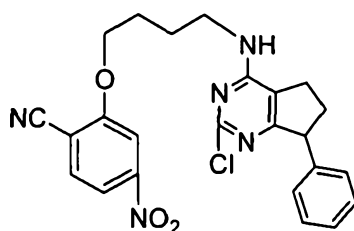


在室溫下向製劑 R(1.24 g, 4.68 mmol)於乙腈(250 mL)中之溶液中相繼添加二異丙基乙基胺(1.20 g, 9.35 mmol)及製劑 I(1.10 g, 4.68 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 18 小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物使用含 60-80% 乙酸乙酯之石油醚藉由管柱層析(60-120 目二氧化矽)純化得到 2-(3-((2-氯-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)(甲基)胺

基)丙氧基)-4-硝基苯甲腈(0.8 g, 36.9%)。LC-MS (M+H)⁺=464.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.82-7.78 (2H, m), 7.55 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.54-7.13 (5H, m), 4.37-4.32 (2H, m), 4.15-4.11 (1H, m), 3.93-3.85 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.32-3.30 (1H, m), 3.20-3.17 (1H, m), 2.60-2.50 (1H, m), 2.28-2.23 (2H, m), 2.13-2.04 (1H, m)。

製備 Rk

2-(4-(2-氯-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基氨基)丁氧基)-4-硝基苯甲腈

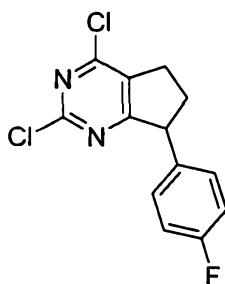


在室溫下向2,4-二氯-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(製劑R, 1.1 g, 4.163 mmol)於乙腈(40 mL)中之溶液中相繼添加二異丙基乙基胺(0.807 g, 6.245 mmol)及2-(4-氨基丁氧基)-4-硝基苯甲腈(製劑O, 1.174 g, 4.99 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物溶解於二氯甲烷(10 mL)及二氧化矽(2 g)中。二氧化矽上所得化合物之漿料經急驟層析(使用Teledyne Isco儀器(12 g RediSep二氧化矽管柱, 含50%乙酸乙酯之石油醚))得到呈淺黃色固體狀之2-(4-(2-氯-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基氨基)丁氧基)-4-硝基苯甲腈(0.9 g, 47%)。LC-MS (M+H)⁺=464.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 8.08 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.98 (1H, s), 7.91 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.57 (1H, m), 7.32-7.13 (5H, m), 4.39-4.35 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 4.19-4.15 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 3.46-3.33 (2H, m), 2.85-2.75 (1H, m), 2.60-2.50 (2H, m), 1.99-1.00 (1H, m), 1.88-1.75 (4H, m)。

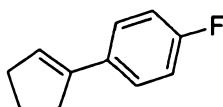
製備S

2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



中間物 S(1)

1-環戊烯基-4-氟苯

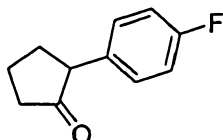


在0℃下向0.5 M 4-氟苯基溴化鎂(298 mL, 149 mmol)之THF溶液中小心添加環戊酮(13.23 mL, 149 mmol)。添加結束後，在回流下加熱反應混合物2小時。添加冰(10 g)及6 N鹽酸水溶液。反應混合物用乙醚萃取。合併之有機萃取物用飽和亞硫酸氫鈉水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及水洗滌。有機層經無水硫酸鎂乾燥且過濾。在真空中移除溶劑且在矽膠上藉由管柱層析純化殘餘物得到呈無色油狀之1-環戊烯基-4-氟苯(24.155 g, 149 mmol, 產率100%)。

LC-MS $(M+H)^+ = 163.0$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.35-7.42 (2H, m), 6.95-7.02 (2H, m), 6.06-6.13 (1H, m), 2.63-2.71 (2H, m), 2.47-2.56 (2H, m), 1.96-2.06 (2H, m)。

中間物 S(2)

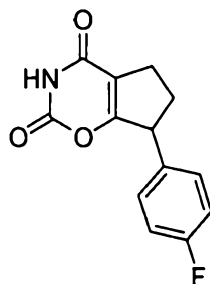
2-(4-氟苯基)環戊酮



在 40°C 下溫熱 80% 甲酸 (100 mL, 2618 mmol) 與 30% 過氧化氫 (23 mL, 149 mmol) 之混合物 10 分鐘。在攪拌下小心地添加所得溶液至 1-環戊烯基-4-氟苯 (24.155 g, 149 mmol) 中。起初在室溫下攪拌二相系統。一段時間後，發生自發性放熱反應且溫度升至約 50°C 。在室溫下攪拌反應混合物 1 小時。藉由小心添加飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應混合物。添加乙醚且有力振動分液漏斗內含物。分離有機層且用乙醚萃取水層。合併之有機萃取物經無水硫酸鎂乾燥且過濾。在真空中移除溶劑且在矽膠上藉由管柱層析純化殘餘物得到呈無色油狀之 2-(4-氟苯基)環戊酮 (18.557 g, 104 mmol, 產率 69.9%)。LC-MS $(M+H)^+ = 177.2$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.12-7.18 (2H, m), 6.98-7.04 (2H, m), 3.29 (1H, dd, $J=11.6, 8.5$ Hz), 2.42-2.54 (2H, m), 2.27 (1H, ddd, $J=19.1, 10.5, 8.9$ Hz), 2.12-2.20 (1H, m), 2.01-2.12 (1H, m), 1.87-1.99 (1H, m)。

中間物 S(3)

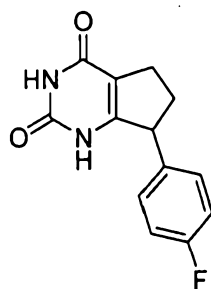
7-(4-氟苯基)-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮



在 58℃ 下加熱 2-(4-氟苯基)環戊酮 (18.557 g, 104 mmol) 與異氰酸酯羰基氯 (19.77 g, 187 mmol) 之混合物 1 小時且在 130℃ 下加熱 2 小時。冷卻至室溫後，所得焦油溶解於乙酸乙酯中且用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。分離有機層且用乙酸乙酯萃取水層。合併之有機萃取物經無水硫酸鎂乾燥且過濾。在真空中移除溶劑且在矽膠上藉由管柱層析純化殘餘物得到呈棕色固體狀之 7-(4-氟苯基)-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮 (13.527 g, 54.7 mmol, 產率 52.5%)。LC-MS (M+H)⁺=248.1。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.80 (1H, br s), 7.31-7.39 (2H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 4.30-4.38 (1H, m), 2.63-2.73 (1H, m), 2.53-2.63 (2H, m), 1.84-1.95 (1H, m)。

中間物 S(4)

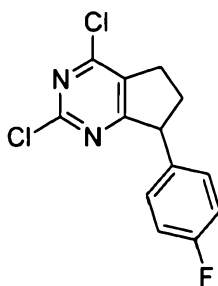
7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-1H-環戊并[d]嘧啶-2,4(3H,5H)-二酮



在高壓(350 mL)容器中於100°C下加熱7-(4-氟苯基)-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮(13.527 g, 54.7 mmol)於濃氫氧化銨(150 mL, 3852 mmol)中之溶液隔夜。冷卻反應混合物至0°C且過濾。沈澱用水連續洗滌且藉由使空氣通過過濾器進行乾燥且隨後在真空中乾燥得到7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-1H-環戊并[d]嘧啶-2,4(3H,5H)-二酮(4.670 g, 18.97 mmol, 產率 34.7%)。LC-MS (M+H)⁺=247.3。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.70-11.81 (2H, br s), 7.31-7.39 (2H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 4.30-4.38 (1H, m), 2.63-2.73 (1H, m), 2.53-2.63 (2H, m), 1.84-1.95 (1H, m)。

製備S

2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



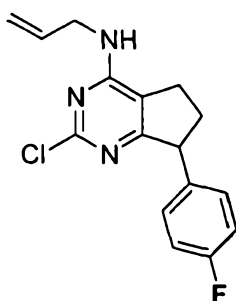
在110°C下攪拌7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-1H-環戊并[d]嘧啶-2,4(3H,5H)-二酮(1 g, 4.06 mmol)於氧氯化磷(11.81 mL, 127 mmol)及N,N-二甲基苯胺(3.94 mL, 31.1 mmol)中之溶液隔夜。反應混合物小心傾於冰上。冰融化後，水層用二氯甲烷萃取。合併之有機萃取物經無水硫酸鎂乾燥且過濾。在真空中移除溶劑且殘餘物在矽膠上藉由管柱層

析純化得到呈深酒紅色固體狀之2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(700.0 mg, 2.472 mmol, 產率60.9%)。LC-MS $(M+H)^+=283.1$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.09-7.15 (2H, m), 7.03 (2H, t, $J=8.5$ Hz), 4.42 (1H, t, $J=8.4$ Hz), 3.10 (1H, dd, $J=9.2, 4.6$ Hz), 3.01 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 2.73 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 2.15-2.27 (1H, m)。

製備 Sa

N-烯丙基-2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]

嘧啶-4-胺

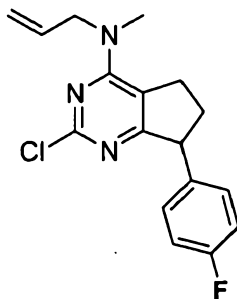


在室溫下向製劑S(1.2 g, 4.25 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中相繼添加二異丙基乙基胺(0.824 g, 6.38 mmol)及丙-2-烯-1-胺(0.393 g, 5.52 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物使用含30%乙酸乙酯之石油醚藉由管柱層析(60-120目二氧化矽)純化得到呈淺棕色固體狀之N-烯丙基-2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺(1 g, 78%)。LC-MS $(M+H)^+=304.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.25-7.07 (2H, m), 7.00-6.95 (2 H, m), 5.99-5.93 (1H, m), 5.30-5.20 (2H,

m), 4.67 (1H, br s), 4.26-4.17 (3H, m), 2.78-2.64 (3H, m), 2.11-2.05 (1H, m)。

製備 Sb

N-烯丙基-2-氯-7-(4-氟苯基)-*N*-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺

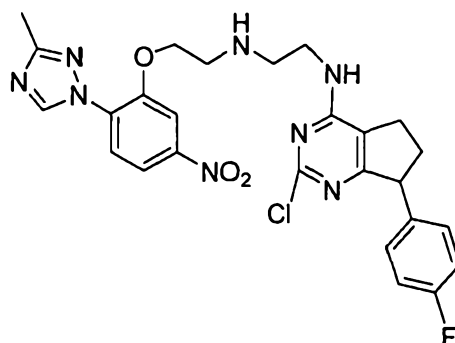


在室溫下向製劑 S (5 g, 17.66 mmol) 於乙腈 (100 mL) 中之溶液中相繼添加二異丙基乙基胺 (3.42 g, 26.5 mmol) 及 *N*-甲基丙-2-烯-1-胺 (1.507 g, 21.19 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 18 小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物使用含 50% 乙酸乙酯之石油醚藉由管柱層析 (60-120 目二氧化矽) 純化得到呈白色固體狀之 *N*-烯丙基-2-氯-7-(4-氟苯基)-*N*-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺 (4.5 g, 80%)。LC-MS (M+H)⁺=318.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.11-7.07 (2H, m), 6.99-6.95 (2 H, m), 5.89-5.82 (1H, m), 5.29-5.17 (2H, m), 4.2-4.14 (3H, m), 3.19 (3H, s), 3.16-3.05 (2H, m), 2.56-2.51 (1H, m), 1.99-1.97 (1H, m)。

製備 Sc

*N*1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-*N*2-(2-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)乙基)

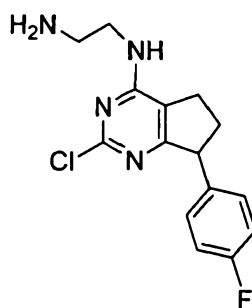
乙烷-1,2-二胺



製備Sc步驟(1)

N1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)

乙烷-1,2-二胺

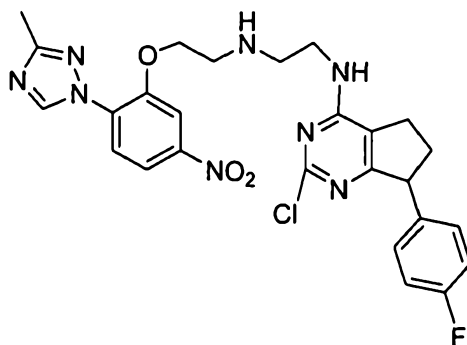


在室溫下向 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H 環戊并[d]嘧啶(0.5 g, 1.77 mmol)於乙腈(5 mL)中之溶液中相繼添加二異丙基乙基胺(0.343 g, 2.659 mmol)及乙烷-1,2-二胺(0.138 g, 2.30 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物溶解於二氯甲烷(5 mL)及二氧化矽(1 g)中。二氧化矽上所得化合物之漿料經急驟層析(使用Teledyne Isco儀器(12 g RediSep二氧化矽管柱, 含10%甲醇之氯仿))得到呈暗褐色固體狀之標題化合物N1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)乙

烷-1,2-二胺 (0.35 g, 64.5%)。LC-MS (M+H)⁺=307.2。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.11-7.08 (2H, m), 6.99-6.95 (2H, m), 5.40 (1H, br s), 4.25-4.22 (1H, m), 3.61-3.57 (2H, m), 2.99-2.98 (2H, m), 2.78-2.62 (3H, m), 2.10-2.09 (1H, m)。

製備 Sc

N1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-N2-(2-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)乙基)乙烷-1,2-二胺

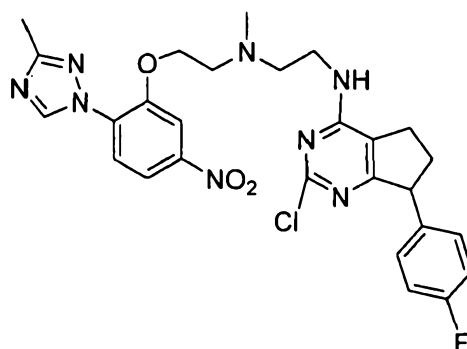


在室溫下向 N1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)乙烷-1,2-二胺 (0.5 g, 1.63 mmol) 於 DMF (3 mL) 中之溶液中相繼添加 TEA (0.247 g, 2.44 mmol) 及 1-(2-(2-溴乙氧基)-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑 (0.798 g, 2.44 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 18 小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物溶解於二氯甲烷 (5 mL) 及二氧化矽 (1 g) 中。二氧化矽中所得化合物之漿料經急驟層析 (使用 Teledyne Isco 儀器 (12 g RediSep 二氧化矽管柱, 含 10% 甲醇之氯仿)) 得到呈棕色固體狀之 N1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-N2-(2-(2-(3-甲

基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)乙基)乙烷-1,2-二胺
(0.25 g, 27.7%)。LC-MS $(M+H)^+ = 553.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.25 (1H, s), 7.14-7.08 (3H, m), 6.99-6.95 (2H, m), 6.41 (1H, s), 6.33-6.31 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 4.39 (1H, br s), 4.16-4.12 (1H, t, $J=8.8$ Hz), 3.93-3.88 (4H, m), 3.22-3.09 (6H, m), 2.55-2.54 (1H, m), 2.46 (3H, s), 1.99-1.98 (1H, m)。

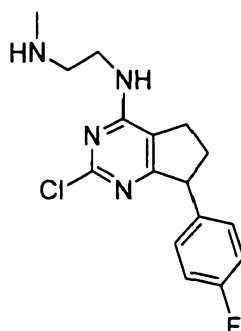
製備 Sd

*N*1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)-
*N*2-甲基-*N*2-(2-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯
氧基)乙基)乙烷-1,2-二胺



製備 Sd 步驟 (1)

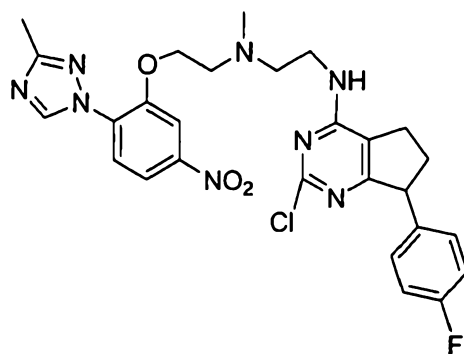
*N*1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)-
*N*2-甲基乙烷-1,2-二胺



在室溫下向 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H 環戊并[d]嘧啶(2.0 g, 7.06 mmol)於乙腈(50 mL)中之溶液中相繼添加二異丙基乙基胺(1.369 g, 10.60 mmol)及 N-1-甲基乙烷-1,2-二胺(0.628 g, 8.48 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 18 小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物溶解於二氯甲烷(10 mL)及二氧化矽(2 g)中。二氧化矽上所得化合物之漿料經急驟層析(使用 Teledyne Isco 儀器(12 g RediSep 二氧化矽管柱, 含 10% 甲醇之氯仿))得到呈淺棕色固體狀之 N1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-N2-甲基乙烷-1,2-二胺(1.6 g, 70.6%)。LC-MS (M+H)⁺=321.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.13 (2H, br s), 7.22-7.11 (4H, m), 4.21-4.17 (1H, t, J=8.0 Hz), 3.82-3.79 (2H, m), 3.27 (3H, s), 3.19-3.04 (4H, m), 2.55-2.54 (1H, m), 1.99-1.98 (1H, m)。

製備 Sd

N1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-N2-甲基-N2-(2-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)乙基)乙烷-1,2-二胺



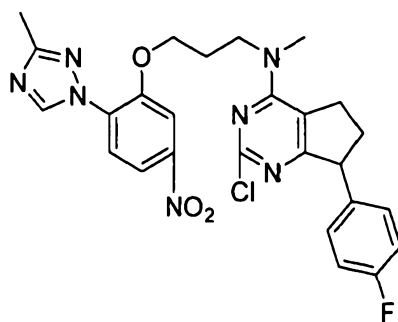
在室溫下向 N1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并

[d]嘧啶-4-基)-*N*2-甲基乙烷-1,2-二胺(0.2 g, 0.623 mmol)於DMF(3 mL)中之溶液中相繼添加TEA(0.095 g, 0.935 mmol)及1-(2-(2-溴乙氧基)-4-硝基苯基)-3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑(製劑J, 0.245 g, 0.233 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物溶解於二氯甲烷(5 mL)及二氧化矽(1 g)中。二氧化矽中所得化合物之漿料經急驟層析(使用Teledyne Isco儀器(12 g RediSep二氧化矽管柱, 含10%甲醇之氯仿))得到呈暗褐色固體狀之*N*1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)-*N*2-甲基-*N*2-(2-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)乙基)乙烷-1,2-二胺(0.04 g, 13.12%)。

LC-MS ($M+H$)⁺=567.2。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.25 (1*H*, s), 7.14-7.08 (3*H*, m), 6.99-6.95 (2*H*, m), 6.41 (1*H*, s), 6.32 (1*H*, d, *J*=8.4 Hz), 4.39 (2*H*, br s), 4.14 (1*H*, t, *J*=8.8 Hz), 3.93-3.88 (4*H*, m), 3.22-3.09 (6*H*, m), 2.55-2.54 (1*H*, m), 2.46 (3*H*, s), 1.99-1.98 (1*H*, m)。

製備Se

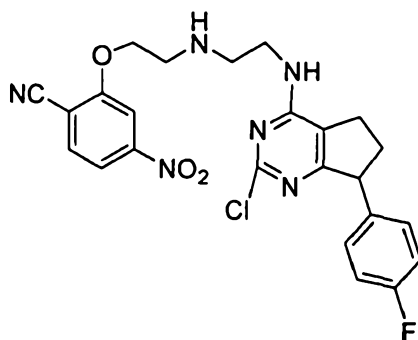
2-氯-7-(4-氟苯基)-*N*-甲基-*N*-(3-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-胺



在室溫下向製劑L(1.1 g, 3.78 mmol)於乙腈(50 mL)中之溶液中相繼添加二異丙基乙基胺(0.976 g, 7.55 mmol)及製劑S(1.28 g, 4.53 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物使用含20%至30%乙酸乙酯之石油醚藉由管柱層析(60-120目二氧化矽)純化得到2-氯-7-(4-氟苯基)-N-甲基-N-(3-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺(1.2 g, 59.2%)。LC-MS (M+H)⁺=539.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.91 (1H, s), 8.04 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.99-7.92 (2H, m), 7.09-7.06 (2H, m), 6.97 (1H, t, *J*=8.8 Hz), 4.33 (2H, t, *J*=6 Hz), 4.13 (2H, t, *J*=8 Hz), 3.88-3.76 (2H, m), 3.27 (3H, s), 3.18-3.05 (2H, m), 2.55 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.25 (2H, q, *J*=6.4 Hz), 2.00-1.96 (1H, m)。

製備 Sf

2-(2-(2-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基胺基)乙基胺基)乙氧基)-4-硝基苯甲腈

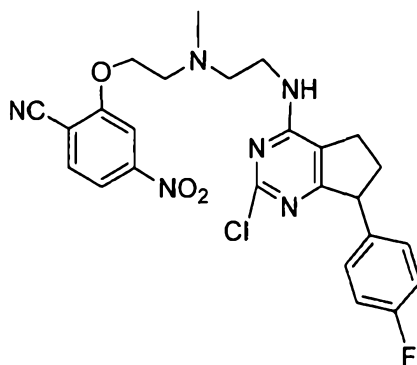


在室溫下向 N1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并

[d]嘧啶-4-基)乙烷-1,2-二胺{製備Sc步驟(1), 1.0 g, 3.265 mmol}於DMF(5 mL)中之溶液中相繼添加TEA(0.495 g, 4.89 mmol)及2-(2-溴乙氧基)-4-硝基苯甲腈(製劑N, 1.05 g, 3.91 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物溶解於二氯甲烷(5 mL)及二氧化矽(1 g)中。二氧化矽中所得化合物之漿料經急驟層析(使用Teledyne Isco儀器(12 g RediSep二氧化矽管柱, 含10%甲醇之氯仿))得到呈淺黃色固體狀之2-(2-(2-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基胺基)乙基胺基)乙氧基)-4-硝基苯甲腈(0.35 g, 21.7%)。LC-MS (M+H)⁺=497.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.93-7.91 (1H, d, *J*=6.8 Hz), 7.90 (1H, s), 7.86-7.85 (1H, m), 7.12-7.00 (2H, m), 6.98-6.96 (2H, m), 5.30 (1H, br s), 4.34-4.32 (2H, m), 4.26-4.24 (1H, m), 3.70-3.66 (2H, m), 3.21-3.19 (2H, m), 3.04-3.02 (2H, m), 2.78-2.63 (3H, m), 1.99-1.98 (1H, m)。

製備Sg

2-(2-((2-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基胺基)乙基)(甲基)胺基)乙氧基)-4-硝基苯甲腈

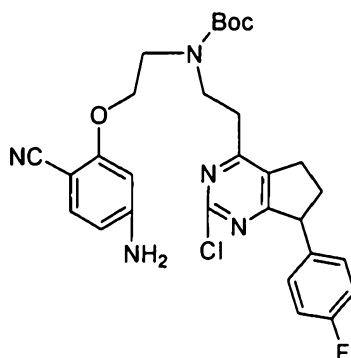


在室溫下向N1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并

[d]嘧啶-4-基)-N2-甲基乙烷-1,2-二胺{製備Sd步驟(1)，0.5 g，1.56 mmol}於DMF(5 mL)中之溶液中相繼添加TEA(0.234 g，2.34 mmol)及2-(2-溴乙氧基)-4-硝基苯甲腈(0.423 g，1.56 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物溶解於二氯甲烷(5 mL)及二氧化矽(1 g)中。二氧化矽中所得化合物之漿料經急驟層析(使用Teledyne Isco儀器(12 g RediSep二氧化矽管柱，含10%甲醇之氯仿))得到呈暗褐色固體狀之2-(2-((2-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基胺基)乙基)(甲基)胺基)乙氧基)-4-硝基苯甲腈(0.3 g，37.68%)。LC-MS (M+H)⁺=511.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.91-7.89 (1H, m), 7.85 (1H, s), 7.72-7.70 (1H, m), 7.14-7.10 (2H, m), 6.98-6.96 (2H, m), 4.42-4.39 (2H, m), 4.17-4.15 (1H, m), 3.66-3.56 (2H, m), 3.49 (3H, s), 3.35-3.26 (2H, m), 3.18-3.12 (4H, m), 2.78-2.63 (1H, m), 1.99-1.98 (1H, m)。

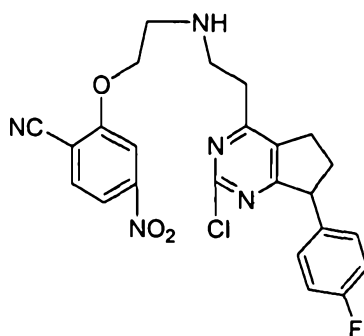
製備Sh

2-(5-胺基-2-氟基苯氧基)乙基(2-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯



製備 Sh 步驟 (1)

2-(2-(2-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)乙基胺基)乙氧基)-4-硝基苯甲腈

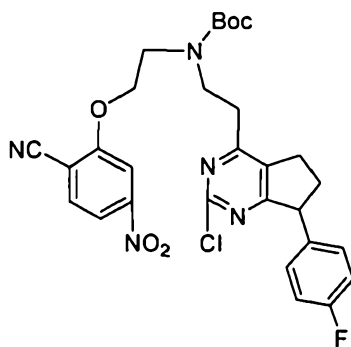


在氮氣下於 110°C 下使 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶 (0.1 g, 0.353 mmol)、三丁基乙烯基錫烷 (0.118 g, 0.371 mmol)、肆(三苯基膦)鈀 (0.0081 g, 0.0070 mmol) 於甲苯 (20 mL) 中之混合物回流 2 小時。在減壓下 (高真空) 移除溶劑且殘餘物溶解於 4 mL THF/MeOH (3:1) 中。添加 2-(2-胺基乙氧基)-4-硝基苯甲腈 (0.088 g, 0.424 mmol) 且在 75°C 下使混合物回流 18 小時同時藉由 LC-MS 進行監測。在減壓下移除溶劑且殘餘物溶解於二氯甲烷 (5 mL) 及二氧化矽 (1 g) 中。二氧化矽上所得化合物之漿料經急驟層析 (使用 Teledyne Isco 儀器 (4 g RediSep 二氧化矽管柱, 含 10% 甲醇之氯仿)) 得到呈暗褐色膠黏液體狀之 2-(2-((2-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)乙基)胺基)乙氧基)-4-硝基苯甲腈 (0.035 g, 20.56%)。LC-MS (M+H)⁺ = 482.0。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.93 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.87 (1H, s), 7.74 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.13-7.10 (2H, m), 7.02-6.98 (2H, m),

4.45-4.44 (2H, m), 4.36 (1H, t, $J=8.4$ Hz), 3.44-3.41 (4H, m), 3.11-3.09 (2H, m), 2.97-2.88 (2H, m), 2.74-2.66 (1H, m), 2.21-2.12 (1H, m)。

製備 Sh 步驟 (2)

2-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)乙基(2-(2-氯基-5-硝基苯氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯

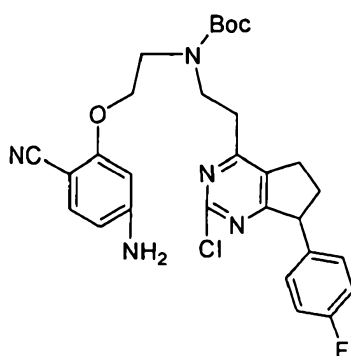


向冰冷的 2-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)乙基(2-(2-氯基-5-硝基苯氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯 (0.025 g, 0.052 mmol)、TEA (0.0052 g, 0.052 mmol) 於 DCM (3 mL) 中之溶液中添加二碳酸二-第三丁酯 (0.011 g, 0.052 mmol) 且在室溫下攪拌混合物 60 分鐘。在減壓下移除溶劑且殘餘物溶解於二氯甲烷 (3 mL) 及二氧化矽 (0.5 g) 中。二氧化矽上所得化合物之漿料經急驟層析 (使用 Teledyne Isco 儀器 (4 g RediSep 二氧化矽管柱, 含 10% 甲醇之氯仿)) 得到呈淺棕色固體狀之 2-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)乙基(2-(2-氯基-5-硝基苯氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯 (0.02 g, 66.2%)。LC-MS $(M+H)^+=582.2$ 。 1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.92

(1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.87 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.16-7.13 (2H, m), 7.03-7.01 (2H, m), 4.38-4.34 (3H, m), 3.87-3.77 (4H, m), 3.10-2.90 (4H, m), 2.73-2.69 (1H, m), 2.25-2.19 (1H, m), 1.42 (9H, s)。

製備 Sh

2-(5-胺基-2-氰基苯氧基)乙基(2-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯

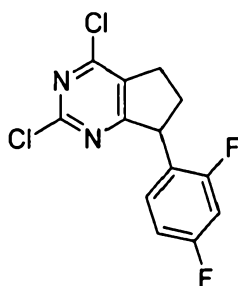


將325目鐵粉(0.0095 g, 0.172 mmol)添加至裝有(2-(5-胺基-2-氰基苯氧基)乙基)-(2-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(0.02 g, 0.034 mmol)、3 mL 甲醇:水(2:1)及氯化銨(0.0091 g, 0.172 mmol)之混合物的圓底燒瓶中。將水冷卻回流冷凝器連接至燒瓶且在劇烈攪拌下加熱非均質混合物至65℃維持150分鐘。過濾反應混合物且用甲醇洗滌。在真空中移除溶劑。將EtOAc添加至殘餘物中且用鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物經急驟層析(使用Teledyne Isco儀器(4 g RediSep二氧化矽管柱，含10% MeOH之CHCl₃))得到呈灰白色固體狀之標題化合物(0.01

g, 52.7%)。LC-MS $(M+H)^+ = 552.2$ 。 ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.29-7.25 (1H, m), 7.13-6.99 (4H, m), 6.23-6.11 (2H, m), 4.31 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 4.15-4.06 (4H, m), 3.87-3.83 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.15-2.95 (4H, m), 2.72-2.63 (1H, m), 2.17-2.12 (1H, m), 1.56 (9H, s)。

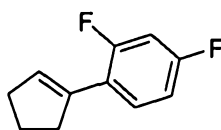
製備 T

2,4-二氯-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



中間物 T(1)

1-環戊烯基-2,4-二氟苯

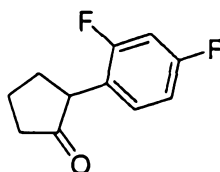


在 0°C 下向 0.497 M (2,4-二氟苯基)溴化鎂 (32.4 g, 149 mmol) 之 THF 溶液中小心添加環戊酮 (13.23 mL, 149 mmol)。添加結束後，在回流下加熱反應混合物 2 小時。添加冰 (10 g) 及 6 N 鹽酸水溶液。反應混合物用乙醚萃取。合併之有機萃取物用飽和亞硫酸氫鈉水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及水洗滌。有機層經無水硫酸鎂乾燥且過濾。在真空中移除溶劑且在矽膠上藉由管柱層析純化殘餘物得到呈

無色油狀之1-環戊烯基-2,4-二氟苯(7.064 g, 39.2 mmol, 產率 26.3%)。LC-MS (M+H)⁺=181.0。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.22-7.31 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.26-6.31 (1H, m), 2.68-2.74 (2H, m), 2.51-2.58 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m)。

中間物 T(2)

2-(2,4-二氟苯基)環戊酮

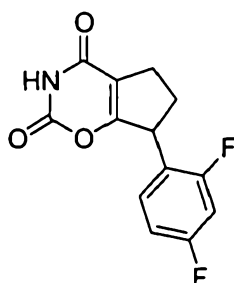


在 40°C 下溫熱 90% 甲酸 (26.4 mL, 689 mmol) 與 30% 過氧化氫 (6.0 mL, 39.2 mmol) 之混合物 10 分鐘。在攪拌下小心地添加所得溶液至 1-環戊烯基-2,4-二氟苯 (7.064 g, 39.2 mmol) 中。起初在室溫下攪拌二相系統。一段時間後，發生自發性放熱反應且溫度升至約 50°C。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。藉由小心添加飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應混合物。添加乙醚且有力振動分液漏斗內含物。分離有機層且用乙醚萃取水層。合併之有機萃取物經無水硫酸鎂乾燥且過濾。在真空中移除溶劑且在矽膠上藉由管柱層析純化殘餘物得到呈無色油狀之 2-(2,4-二氟苯基)環戊酮 (3.503 g, 17.85 mmol, 產率 45.5%)。LC-MS (M+H)⁺=195.2。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.08 (1H, td, J=8.4, 6.4 Hz), 6.76-6.86 (2H, m), 3.42 (1H, dd, J=12.2, 8.9 Hz), 2.42-2.53 (2H, m), 2.28-2.39 (1H, m), 2.13-2.23 (1H, m), 1.86-2.10

(2H, m)。

中間物 T(3)

7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮

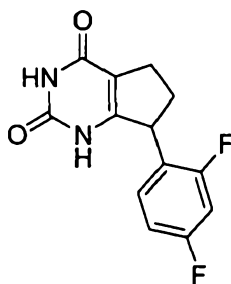


在 58℃ 下加熱 2-(2,4-二氟苯基)環戊酮 (1.014 g, 5.17 mmol) 與 50 重量 % 異氰酸酯羰基氯之甲苯溶液 (1.963 g, 9.30 mmol) 之混合物 1 小時且在 120℃ 下加熱 3 小時。反應混合物溶解於乙酸乙酯中且用碳酸氫鈉水溶液洗滌。分離有機層且用乙酸乙酯萃取水層。合併之有機萃取物經無水硫酸鎂乾燥且過濾。在真空中移除溶劑且在矽膠上藉由管柱層析純化殘餘物得到呈棕色固體狀之 7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮 (499.3 mg, 1.883 mmol, 產率 36.4%)。LC-MS (M+H)⁺=266.2。
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.19-8.64 (1H, m), 7.10 (1H, td, *J*=8.5, 6.3 Hz), 6.78-6.92 (2H, m), 4.36-4.49 (1H, m), 2.79-2.92 (1H, m), 2.59-2.78 (2H, m), 2.08 (1H, ddd, *J*=9.3, 6.9, 6.7 Hz)。

中間物 T(4)

7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氫-1H-環戊并[d]嘧啶-2,4(3H,5H)-

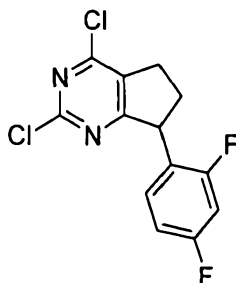
二 酮



以與關於製備中間物 S(4)所描述之條件類似之方式使中間物 T(3)轉化為 7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氫-1H-環戊并[d]嘧啶-2,4(3H,5H)-二酮。LC-MS (M+H)⁺=265.1。

製 備 T

2,4-二氯-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶

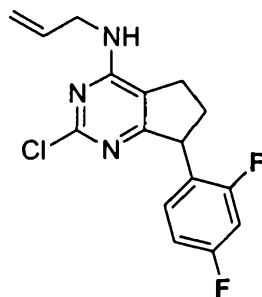


在微波中於 130°C 下加熱 7-苯基-6,7-二氫-1H-環戊并[d]嘧啶-2,4(3H,5H)-二酮 (248.5 mg, 0.940 mmol) 於三氯化磷醯 (10 mL) 中之溶液 2 小時。反應混合物傾入裝有冰之燒杯中。冰融化後，產物用二氯甲烷萃取。合併之有機萃取物經無水硫酸鎂乾燥且過濾。在真空中移除溶劑且殘餘物在矽膠上藉由管柱層析純化得到呈淺棕色固體狀之 2,4-二氯-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶 (267.9 mg, 95%)。LC-MS (M-H)⁺=299.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.08-7.01 (1H, m), 6.88-6.80 (2H, m), 4.60 (1H, t, J=8.8

Hz), 3.17-3.09 (1H, m), 3.05-2.97 (1H, m), 2.78-2.69 (1H, m), 2.22-2.15 (1H, m)。

製備 Ta

N-烯丙基-2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-胺

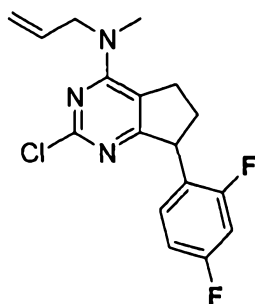


在室溫下向製劑 T (2 g, 7.5 mmol) 於乙腈 (25 mL) 中之溶液中相繼添加二異丙基乙基胺 (2.58 g, 19.9 mmol) 及丙-2-烯-1-胺 (0.569 g, 9.9 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 18 小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物使用含 25% 乙酸乙酯之石油醚藉由管柱層析 (60-120 目二氧化矽) 純化得到呈灰白色固體狀之 *N*-烯丙基-2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-胺 (1.6 g, 75.7%)。LC-MS ($M+H$)⁺ = 321.5。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.97-6.93 (1H, m), 6.81-6.76 (2H, m), 6.00-5.93 (1H, m), 5.31-5.30 (2H, m), 4.67 (1H, m), 4.83 (1H, m), 4.20-4.17 (2H, m), 2.75-2.66 (3H, m), 2.03 (1H, m)。

製備 Tb

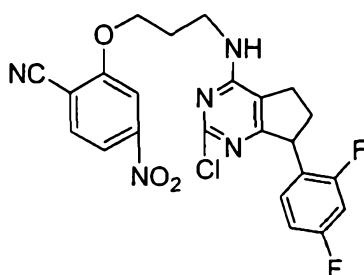
N-烯丙基-2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-*N*-甲基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-胺



在室溫下向製劑T(1.4 g, 4.65 mmol)於乙腈(25 mL)中之溶液中相繼添加二異丙基乙基胺(1.8 g, 13.9 mmol)及N-甲基丙-2-烯-1-胺(0.397 g, 5.58 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物使用含25%乙酸乙酯之石油醚藉由管柱層析(60-120目二氧化矽)純化得到呈灰白色固體狀之N-烯丙基-2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-N-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺(0.9 g, 57%)。LC-MS (M+H)⁺=336.0。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.94-6.91(1H, m), 6.81-6.76 (2H, m), 5.89-5.83 (1H, m), 5.27-5.17 (2H, m), 4.40 (1H, t, J=8.4 Hz), 3.20 (3H, s), 3.15-3.10 (2H, m), 2.56 (1H, t, J=4.4 Hz)。

製備 Tc

2-(3-(2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基胺基)丙氧基)-4-硝基苯甲腈

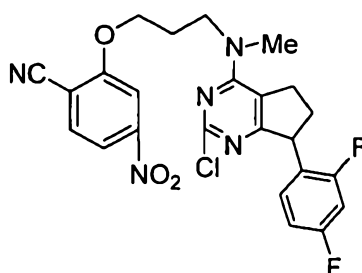


在室溫下向製劑T(1.77 g, 5.88 mmol)於乙腈(250 mL)中

之溶液中相繼添加二異丙基乙基胺(1.51 g, 11.75 mmol)及製劑H(1.30 g, 5.88 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物使用含10%乙酸乙酯之氯仿藉由管柱層析(60-120目二氧化矽)純化得到2-(3-(2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基胺基)丙氧基)-4-硝基苯甲腈(1.3 g, 45.5%)。LC-MS $(M+H)^+=486.0$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.91-7.89 (1H, m), 7.83 (1H, s), 7.76-7.74 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.97-6.93 (1H, m), 6.80-6.75 (2H, m), 4.37-4.99 (1H, br s), 4.47-4.45 (1H, m), 3.38-3.35 (2H, m), 3.86-3.82 (2H, m), 2.78-2.67 (3H, m), 2.32-2.29 (2H, m), 2.04-2.03 (1H, m)。

製備Td

2-(3-((2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)丙氧基)-4-硝基苯甲腈

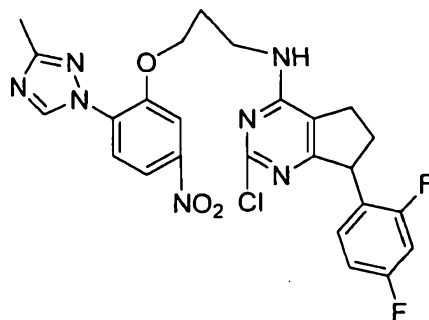


在室溫下向製劑T(1.997 g, 6.63 mmol)於乙腈(250 mL)中之溶液中相繼添加二異丙基乙基胺(1.071 g, 8.29 mmol)及製劑I(1.30 g, 5.53 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物使用含5%至10%乙酸乙酯之氯仿藉由管柱層析(60-120目二氧化矽)純化得到2-(3-

((2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)丙氧基)-4-硝基苯甲腈(1.1 g, 39.8%)。LC-MS (M+H)⁺=500.0。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.87-7.85 (1H, m), 7.80 (1H, s), 7.71-7.69 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 6.94-6.90 (1H, m), 6.80-6.75 (2H, m), 4.37-4.33 (3H, m), 3.98-3.94 (1H, m), 3.86-3.82 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.26-3.18 (2H, m), 2.59-2.57 (1H, m), 2.29-2.25 (2H, m), 1.95-1.85 (1H, m)。

製備 Te

2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-N-(3-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺

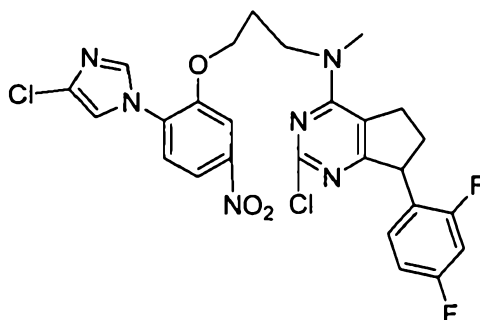


在室溫下向2,4-二氯-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(製劑T, 0.717 g, 2.38 mmol)於乙腈(40 mL)中之溶液中相繼添加二異丙基乙基胺(0.420 g, 3.25 mmol)及3-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙-1-胺(製劑K, 0.60 g, 2.164 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物溶解於二氯甲烷(10 mL)及二氧化矽(2 g)中。二氧化矽上所得化合物之漿料經急驟層析(使用Teledyne Isco儀器(12 g RediSep二氧化矽管

柱，含50%乙酸乙酯之石油醚))得到呈淺黃色固體狀之2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-N-(3-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺(0.65 g, 55.4%)。LC-MS (M+H)⁺=542.0。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.95 (1H, s), 8.05-7.93 (3H, m), 6.95-6.77 (3H, m), 4.86 (1H, br s), 4.86-4.85 (1H, m), 4.37-4.34 (2H, m), 3.75-3.75 (2H, s), 2.69-2.50 (3H, m), 2.50 (3H, s), 2.29-2.26 (2H, m), 2.01-1.98 (1H, m)。

製備 Tf

2-氯-N-(3-(2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基)-7-(2,4-二氟苯基)-N-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺

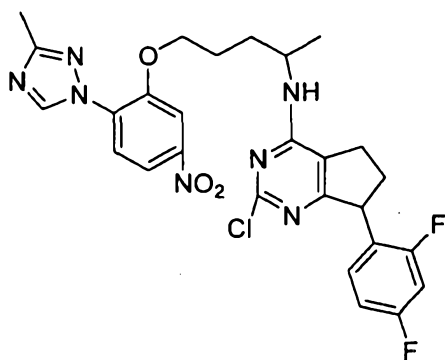


在室溫下向製劑R(1.31 g, 4.38 mmol)於乙腈(300 mL)中之溶液中相繼添加二異丙基乙基胺(1.13 g, 8.75 mmol)及製劑G(1.36 g, 4.38 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物使用含15-20%乙酸乙酯之石油醚藉由管柱層析(60-120目二氧化矽)純化得到2-氯-N-(3-(2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基)-7-(2,4-二氟苯基)-N-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺(1.6 g, 63.5%)。LC-MS (M+H)⁺=576.0。 ¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ ppm 7.96-7.93 (1H, m), 7.91 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.21 (1H, s), 6.94-6.90 (1H, m), 6.80-6.75 (2H, m), 4.37 (1H, t, $J=8.4$ Hz), 4.29-4.26 (2H, m), 3.88-3.84 (1H, m), 3.67-3.64 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.15-3.06 (2H, m), 2.58-2.56 (1H, m), 2.19-2.04 (2H, m), 1.95-1.85 (1H, m)。

製備 Tg

2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-N-(5-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)戊-2-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺

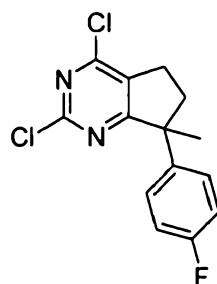


在室溫下向 2,4-二氯-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(907 mg, 3.01 mmol)於乙腈(150 mL)中之溶液中相繼添加二異丙基乙基胺(1.05 g, 6.03 mmol)及 5-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)戊-2-胺(920 mg, 3.01 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 18 小時同時藉由 LC-MS 進行監測。在減壓下移除溶劑且殘餘物使用含 2-3% 甲醇之氯仿藉由管柱層析(60-120 目二氧化矽)純化得到呈黃色固體狀之 2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-N-(5-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)戊-2-基)-6,7-二氫-5H-環戊

并 [d] 嘧啶 -4- 胺 (650 mg, 1.140 mmol, 產率 37.8%)。
 LC-MS (M+H)⁺=570.0。 ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm
 8.85 (1H, s), 8.07 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 8.00-7.96 (2H, m),
 7.00-6.97 (1H, m), 6.81-6.78 (2H, m), 4.47-4.31 (5H, m),
 2.72-2.64 (3H, m), 2.50 (3H, s), 2.04-1.98 (3H, m), 1.78-
 1.74 (2H, m), 1.32-1.25 (3H, m)。

製備 U

2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶

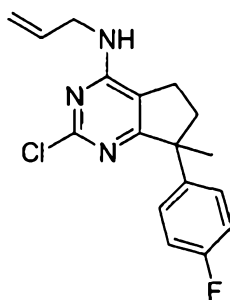


在 -78°C 下向 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并 [d] 嘧啶 (製劑 S, 3.56 g, 12.57 mmol) 於 DME (體積: 84 mL) 中之溶液中逐滴添加 KHMDS (0.91 M 於 THF 中, 15.20 ml, 13.83 mmol)。10 分鐘後, 添加 MeI (2.36 mL, 37.7 mmol)。使反應物保持在 -78°C 下 10 分鐘, 接著使其達到室溫。在反應物仍然冷卻時獲得之等分試樣用水淬滅且用 EtOAc 萃取。TLC (10% EtOAc/Hex) 及 LC/MS 顯示完全轉化為新產物。接著如上所述對大部分物質進行淬滅及萃取。合併之有機萃取物經 MgSO₄ 乾燥, 過濾且在真空中移除溶劑。SG 層析 (0 至 40% EtOAc/Hex) 得到 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并 [d] 嘧啶 (3.01 g, 10.13

mmol，產率81%)。LC-MS ($M^+ + H^+$) = 293.1 (*分析期間產物與甲醇反應*)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.21-7.29 (2 H, m), 6.96-7.04 (2 H, m), 2.88-3.02 (2 H, m), 2.62 (1 H, ddd, $J=13.28, 7.93, 5.04$ Hz), 2.26-2.35 (1 H, m), 1.68 (3 H, s)。

製備 *Ua*

N-烯丙基-2-氯-7-(4-氟苯基)-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺



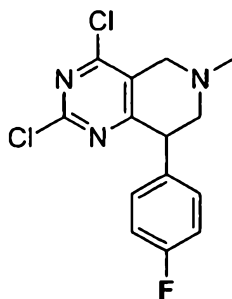
向2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(製劑U, 1.00 g, 3.37 mmol)於DCM(13.46 mL)中之溶液中相繼添加DIPEA(1.176 mL, 6.73 mmol)及烯丙胺(0.303 mL, 4.04 mmol)。在室溫下攪拌反應溶液。在真空中濃縮反應物。殘餘物施加於矽膠上且用0至50% EtOAc/己烷梯度溶離得到呈白色固體狀之*N*-烯丙基-2-氯-7-(4-氟苯基)-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺(896.2 mg, 2.82 mmol, 產率84%)。LC-MS ($M + H$) $^+$ = 316.2。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.18-7.23 (2 H, m), 6.91-6.98 (2 H, m), 5.90-6.00 (1 H, m), 5.26 (1 H, dd, $J=17.2, 1.4$ Hz), 5.20 (1 H, dd, $J=10.1, 1.2$ Hz), 4.62 (1 H, br. s), 4.17 (1 H,

td, $J=5.7, 1.7$ Hz), 2.56-2.62 (2 H, m), 2.43-2.50 (1 H, m), 2.19-2.28 (1 H, m), 1.63 (3 H, s)。

製備 V

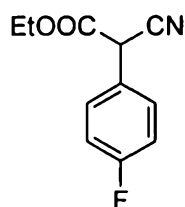
2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]

嘧啶



中間物 V(1)

2-氰基-2-(4-氟苯基)乙酸乙酯

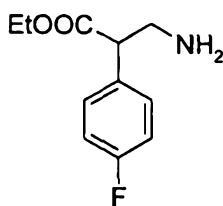


在 -10°C 下向氫化鈉(4.2 g, 177.7 mmol)於THF中之溶液中添加4-氟苯基乙腈(10 g, 74.0 mmol)。在相同溫度下攪拌反應混合物15分鐘。添加碳酸二乙酯(10.5 g, 88.0 mmol)至反應混合物中且使反應混合物達到室溫且加熱至 40°C (警告：反應將突然開始且放熱)。一旦反應開始則立即移除加熱路徑且在冰/丙酮下冷卻反應混合物。使溶液達到室溫且攪拌1小時。冷卻反應物至 0°C 且用飽和氯化銨水溶液淬滅且用乙酸乙酯(50 mL \times 3)萃取。合併之有機層用水(50 mL)、鹽水溶液(50 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥

且在減壓下蒸發得到呈粗化合物狀之2-氟基-2-(4-氟苯基)乙酸乙酯(10 g)。粗化合物未經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS $(M-H)^+=206.2$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.44 (2H, m), 7.11 (2H, m), 4.69 (1H, s), 4.27-4.22 (2H, q, $J=7.2$ Hz).1.26 (3H, m)。

中間物 V(2)

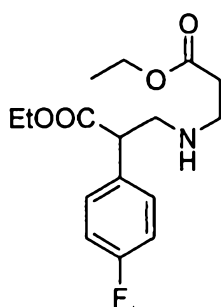
3-胺基-2-(4-氟苯基)丙酸乙酯



在室溫下向中間物 V(1)(10.0 g, 40.0 mmol)於乙酸中之溶液中相繼添加披鉍碳(10%, w/w)及 H_2SO_4 (0.5體積, 5 mL)。在5 kg氫壓下氫化反應混合物18小時。反應混合物經矽藻土床過濾且用甲醇洗滌。在減壓下蒸發濾液且殘餘物用碳酸氫鹽飽和水溶液中中和。水溶液用乙酸乙酯(100 mL \times 4)萃取。合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌, 經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下蒸發得到粗化合物。使用含10% 甲醇之二氯甲烷作為移動相藉由管柱層析(矽膠, 60-120目)純化粗化合物得到呈油性液體狀之3-胺基-2-(4-氟苯基)丙酸乙酯(6.0 g, 59%)。LC-MS $(M+H)^+=212.2$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.26-7.22 (2H, m), 7.04-6.98 (2H, m), 4.15 (2H, m), 3.66 (1H, m), 3.28 (1H, m), 2.99 (1H, m).1.20 (3H, m)。

中間物 V(3)

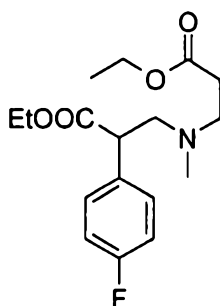
3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基胺基)-2-(4-氟苯基)丙酸乙酯



在室溫下向中間物 V(2) (3.0 g, 14.0 mmol) 於乙醇中之溶液中添加丙烯酸乙酯 (1.7 g, 17.0 mmol)。在相同溫度下攪拌反應混合物 18 小時。在減壓下蒸發溶劑且使用含 50% 乙酸乙酯之石油醚作為移動相藉由管柱層析 (矽膠, 60-120 目) 純化粗化合物得到呈淺黃色油性液體狀之 3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基胺基)-2-(4-氟苯基)丙酸乙酯 (2.5 g, 60%)。LC-MS $(M+H)^+ = 313.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.27-7.21 (2H, m), 7.03-6.97 (2H, m), 4.13 (4H, m), 3.77 (1H, m), 3.23 (1H, m), 2.89 (3H, m), 2.48 (2H, m), 1.22 (6H, m)。

中間物 V(4)

3-((3-乙氧基-3-側氧基丙基)(4-甲氧基苯甲基)胺基)-2-(4-氟苯基)丙酸乙酯

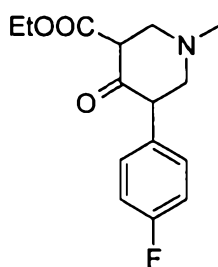


在 0°C 下向中間物 V(3) (12.0 g, 38.5 mmol) 於丙酮中之溶

液中相繼添加 K_2CO_3 (6.38 g, 46.3 mmol) 及碘甲烷 (6.5 g, 46.3 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。在減壓下移除溶劑且用水稀釋殘餘物。用乙酸乙酯 (50×3) 萃取水層。合併之有機層用鹽水溶液 (75 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下蒸發得到粗化合物。使用含 20% 乙酸乙酯之石油醚作為移動相藉由管柱層析 (矽膠，60-120 目) 純化粗化合物得到呈油性液體狀之 3-((3-乙氧基-3-側氧基丙基)(甲基)胺基)-2-苯基丙酸乙酯 (6.0 g, 50%)。LC-MS $(M+H)^+ = 326.2$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.01 (2H, m), 6.98, (2H, m), 4.16-4.07 (4H, m), 3.77 (1H, m), 3.13 (1H, t, $J=2.4$ Hz), 2.75-2.51 (5H, m), 2.17 (3H, s), 1.26-1.19 (6H, m)。

中間物 V(5)

5-(4-氟苯基)-1-甲基-4-側氧基哌啶-3-甲酸乙酯

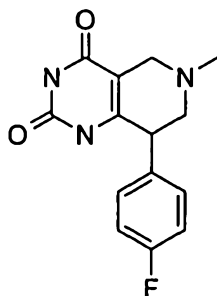


向冷卻的中間物 V(4) (6.0 g, 18.4 mmol) 於 THF 中之溶液中添加 t -BuOK (4.1 g, 36.9 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。反應物用水淬滅接著在減壓下蒸發溶劑。殘餘物用水稀釋且用乙酸乙酯 (25 mL×4) 萃取。合併之有機層用鹽水溶液 (30 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓

下蒸發得到粗化合物。使用含20%乙酸乙酯之石油醚作為移動相藉由管柱層析(矽膠，60-120目)純化粗化合物得到呈油性液體狀之5-(4-氟苯基)-1-甲基-4-側氧基哌啶-3-甲酸乙酯(3.0 g，51%)。LC-MS (M+H)⁺=278.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7.35 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.12 (1H, m), 6.98 (1H, m), 4.01 (2H, m), 3.88 (1H, m), 2.60 (1H, m), 2.38 (2H, m), 2.19 (3H, s), 1.19-1.08 (3H, m)。

中間物 V(6)

8-(4-氟苯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

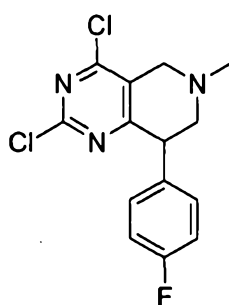


向冷卻的中間物 V(5)(3.0 g，10.75 mmol)於乙醇中之溶液中相繼添加 t-BuOK(3.0 g，26.8 mmol)及尿素(1.6 g，26.8 mmol)。在回流下加熱反應混合物36小時。反應物用水淬滅且在減壓下蒸發溶劑。殘餘物用水稀釋且用乙酸乙酯(25 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水溶液(30 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓下蒸發得到粗化合物。使用100%乙酸乙酯作為移動相藉由管柱層析(矽膠，60-120目)純化粗化合物得到呈淡黃色固體狀之8-(4-氟苯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.5

g, 51%)。LC-MS $(M+H)^+=276.0$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 11.08 (1H, s), 10.59 (1H, s), 7.31 (2H, m), 7.13 (2H, m), 3.74 (1H, m), 3.17 (1H, m), 2.80-2.59 (2H, m), 2.23 (3H, s)。

製備 V

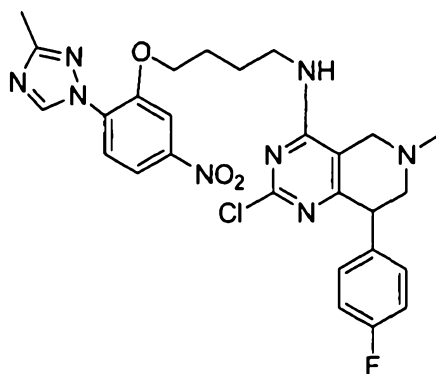
2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶



在回流下加熱中間物 V(6)(1.5 g, 5.45 mmol)及催化劑量之 DMF 於 POCl_3 (20 體積)中之溶液 10 小時。在減壓下蒸發過量 POCl_3 。殘餘物傾入碎冰中且攪拌 15 分鐘。水溶液用乙酸乙酯(20 mL \times 2)萃取。合併之有機層用 NaHCO_3 飽和水溶液(10 mL \times 2)、鹽水溶液(10 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下蒸發得到呈棕色固體狀之 2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶(0.7 g, 56%)。LC-MS $(M+H)^+=312.2$ 。

製備 Va

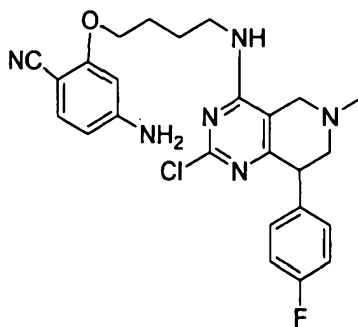
2-氯-8-(4-氟苯基)-6-甲基-N-(4-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺 TFA 鹽



在室溫下攪拌4-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁-1-胺，2 TFA(46.6 mg，0.090 mmol)、2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶(20 mg，0.064 mmol)及DIEA(55.9 μ L，0.320 mmol)於乙腈(320 μ L)及2滴MeOH中之混合物隔夜。藉由製備型HPLC純化粗產物得到2-氯-8-(4-氟苯基)-6-甲基-N-(4-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺，2 TFA(43.6 mg，產率82%)。LC-MS (M+H)⁺=567.2。¹H NMR (500 MHz，甲醇-*d*₄) δ 9.00 (s, 1H), 8.06 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.03-7.95 (m, 2H), 7.21-7.12 (m, 2H), 7.04-6.96 (m, 2H), 4.39 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.42-3.23 (m, 2H), 2.94 (dd, *J*=11.7, 5.4 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J*=11.7, 6.0 Hz, 1H), 2.48-2.39 (m, 6H), 1.99 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.84 (td, *J*=7.2, 3.4 Hz, 2H)。

製備 Vb

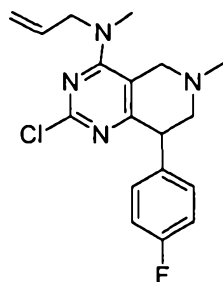
4-胺基-2-(4-(2-氯-8-(4-氟苯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基胺基)丁氧基)苯甲腈



在室溫下攪拌 4-胺基-2-(4-胺基丁氧基)苯甲腈 2 TFA 鹽 (製劑 X, 23.32 mg, 0.054 mmol)、2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶 (製劑 V, 14 mg, 0.045 mmol) 及 DIEA (39.2 μ L, 0.224 mmol) 於乙腈 (224 μ L) 中之混合物 4 小時。藉由製備型 HPLC 純化粗產物得到 4-胺基-2-(4-((2-氯-8-(4-氟苯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)胺基)丁氧基)苯甲腈 (5.0 mg, 產率 15.72%)。LC-MS ($M+Na$)⁺=481.2。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.26-7.18 (m, 3H), 7.16-7.08 (m, 2H), 6.33 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J=8.5, 1.9$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J=10.5, 6.3$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 4.10 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.89 (dd, $J=12.4, 6.3$ Hz, 1H), 3.70-3.52 (m, 3H), 3.18-3.08 (m, 3H), 2.01-1.80 (m, 4H)。

製備 Vc

N-烯丙基-2-氯-8-(4-氟苯基)-*N*,6-二甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-胺

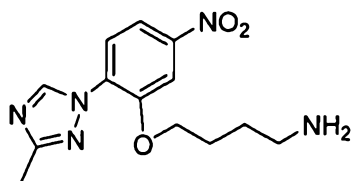


向 2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶(製劑 V, 408 mg, 1.307 mmol)於 NMP(13 mL)中之混合物中添加 N-甲基丙-2-烯-1-胺(465 mg, 6.53 mmol)。在室溫下攪拌所得反應混合物隔夜。添加水(50 mL)至混合物中且攪拌 30 分鐘。過濾混合物得到淺棕褐色固體, 乾燥且藉由急驟管柱層析(用 30% 至 100% EtOAc/己烷溶離)純化得到 N-烯丙基-2-氯-8-(4-氟苯基)-N,6-二甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(453 mg, 產率 100%)。LC-MS $(M+H)^+=347.1$ 。

製備 W

4-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁-1-胺

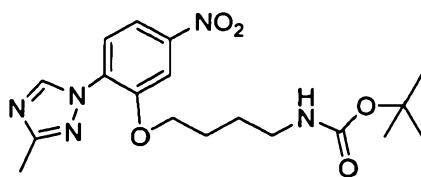
TFA 鹽



中間物 W(1)

4-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁基胺基

甲酸第三丁酯



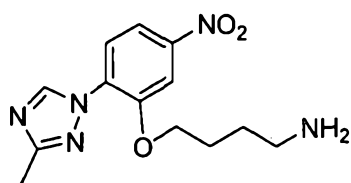
使氫化鈉(0.405 g, 10.13 mmol)懸浮於 THF(6 mL)中且接著添加含(4-羥基丁基)胺基甲酸第三丁酯(1.278 g, 6.75

mmol)之 THF(6.0 mL)。在 0℃ 下攪拌反應混合物 10 分鐘，接著添加含 1-(2-氟-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑(1.0 g, 4.50 mmol)之 THF(10.0 mL)。在 0℃ 下攪拌混合物 1 小時且接著在室溫下再攪拌 2 小時。反應物用水淬滅且用 EtOAc 萃取 3 次。在濃縮合併之 EtOAc 層後，藉由急驟層析(矽膠，300 g，0 至 80% EtOAc/己烷)純化殘餘物得到(4-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁基)胺基甲酸第三丁酯(1.75 g，產率 99%)。LC-MS $(M+Na)^+=414.5$ 。 1H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.88 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J=8.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.22 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.74-1.68 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

製備 W

4-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁-1-胺

TFA 鹽

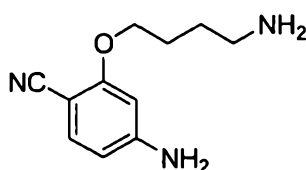


在 0℃ 下用 TFA(2 mL, 26.0 mmol)處理(4-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁基)胺基甲酸第三丁酯(515 mg, 1.316 mmol)於 CH_2Cl_2 (4 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物 2 小時。在真空中濃縮反應混合物且殘餘物用乙醚濕磨產生白色固體，藉由過濾收集白色固體得到 4-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁-1-胺，

TFA(440 mg, 產率 83%)。LC-MS (M+H)⁺=292.4。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.99 (s, 1H), 8.11 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J*=2.1, 1.3 Hz, 2H), 4.38 (t, *J*=6.2 Hz, 2H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.02 (dd, *J*=8.8, 6.3 Hz, 2H), 1.84 (d, *J*=7.5 Hz, 2H)。

製備 X

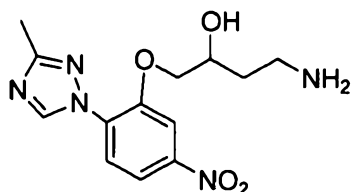
4-胺基-2-(4-胺基丁氧基)苯甲腈



在 50°C 下加熱 2-(4-胺基丁氧基)-4-硝基苯甲腈 TFA 鹽 (製劑 O, 25 mg, 0.072 mmol) 及 胼 (112 μL, 3.58 mmol) 於乙醇 (358 μL) 中之混合物 4.5 小時。藉由製備型 HPLC 純化粗產物得到 4-胺基-2-(4-胺基丁氧基)苯甲腈 2 TFA 鹽 (23 mg, 產率 74.2%)。LC-MS (M+H)⁺=206.1。

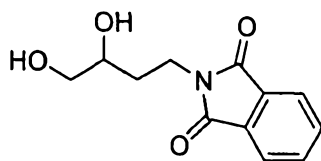
製備 Y

4-胺基-1-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁-2-醇



中間物 Y(1)

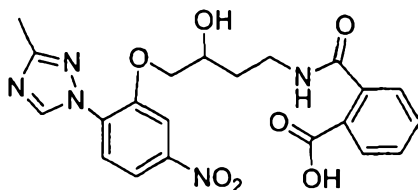
2-(3,4-二羥基丁基)異吲哚啉-1,3-二酮



向 2-(丁-3-烯基)異吲哚啉-1,3-二酮 (5.20 g, 25.8 mmol) 於 THF (86 mL) 中之溶液中添加 4-氧化 4-甲基嗎啉 (4.54 g, 38.8 mmol)，接著逐滴添加含氧化鐵(VIII)之水 (3.16 mL, 0.517 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 6 小時。添加飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{SO}_3$ 溶液至反應混合物中且再攪拌 10 分鐘。分離水層且用 EtOAc 萃取 3 次且合併之有機層用水、鹽水洗滌並經 Na_2SO_4 乾燥。濾除固體且在真空中濃縮濾液得到 2-(3,4-二羥基丁基)異吲哚啉-1,3-二酮，其按原樣用於下一步驟。LC-MS $(\text{M}+\text{Na})^+=258.1$ 。 ^1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.92-7.85 (m, 2H), 7.85-7.75 (m, 2H), 3.91-3.75 (m, 2H), 3.65 (dtd, $J=9.1, 5.5, 3.7$ Hz, 1H), 3.55-3.43 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 1H)。

中間物 Y(2)

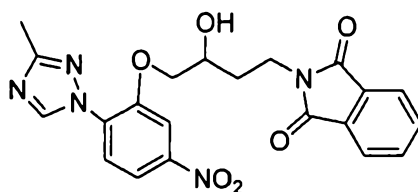
2-(3-羥基-4-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁基胺甲鹽基)苯甲酸



使氫化鈉(0.827 g, 20.67 mmol)懸浮於THF(10 mL)中且接著添加含2-(3,4-二羥基丁基)異吲哚啉-1,3-二酮(3.24 g, 13.78 mmol)之THF(20.0 mL)。在0°C下攪拌該反應混合物10分鐘，接著添加含1-(2-氟-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑(2.041 g, 9.19 mmol)之THF(16.0 mL)。在0°C下攪拌混合物1小時且接著在室溫下再攪拌2小時。反應物用水淬滅且用EtOAc洗滌。水層酸化至pH 2-4且接著用EtOAc萃取。在真空中濃縮合併之EtOAc層得到2-(3-羥基-4-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁基胺甲醯基)苯甲酸，其按原樣用於下一步驟。LC-MS (M+H)⁺=456.1。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄) δ 9.31 (s, 1H), 8.15-8.01 (m, 3H), 7.86-7.76 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 2H), 4.43-4.42 (m, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.63-3.47 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.87-1.84 (m, 1H)。

中間物 Y(3)

2-(3-羥基-4-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁基)異吲哚啉-1,3-二酮

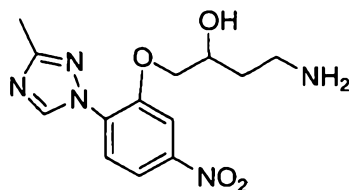


在100°C下加熱2-(3-羥基-4-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁基胺甲醯基)苯甲酸(2.56 g, 5.62

mmol)及氯化氫於二噁烷(42.2 mL, 169 mmol)中之混合物45分鐘。冷卻反應物至室溫且接著用EtOAc稀釋。濃縮合併之有機層得到2-(3-羥基-4-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁基)異吲哚啉-1,3-二酮，其按原樣用於下一步驟。LC-MS $(M+H)^+ = 438.2$ 。 ^1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4) δ 9.26 (s, 1H), 8.13-7.97 (m, 3H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.83-7.77 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=9.9, 3.5$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J=9.8, 6.1$ Hz, 1H), 4.12 (dt, $J=6.0, 2.9$ Hz, 1H), 3.95-3.81 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.08-1.87 (m, 2H)。

製備 Y

4-胺基-1-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁-2-醇

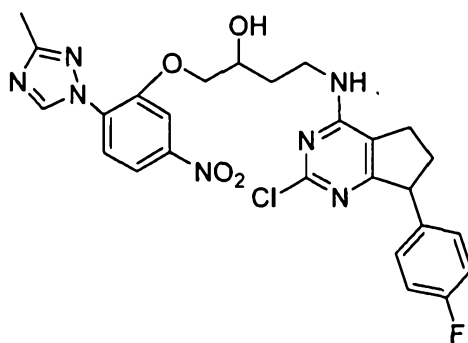


向2-(3-羥基-4-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁基)異吲哚啉-1,3-二酮(2.458 g, 5.62 mmol)於EtOH(28.1 mL)中之混合物中添加胼(8.82 mL, 281 mmol)。在50°C下加熱混合物1.5小時。冷卻反應混合物至室溫且過濾。濃縮濾液且溶解於CH₂Cl₂中。又，濾除固體且濃縮濾液並藉由製備型HPLC純化得到4-胺基-1-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁-2-醇(1.4 g, 產率81%)。LC-MS $(M+H)^+ = 308.2$ 。 ^1H NMR (500 MHz, 甲

醇- d_4) δ 9.25 (s, 1H), 8.12 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.10-7.98 (m, 2H), 4.39-4.26 (m, 2H), 4.26-4.15 (m, 1H), 3.25-3.08 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.05-1.86 (m, 2H)。

製備 Ya

4-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基胺基)-1-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁-2-醇

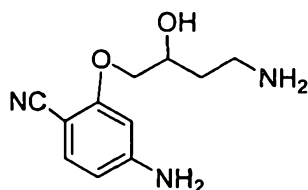


在室溫下攪拌 4-胺基-1-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁-2-醇 TFA 鹽 (1.4 g, 3.32 mmol)、2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶 (1.223 g, 4.32 mmol) 及 N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (2.321 mL, 13.29 mmol) 於乙腈 (16.61 mL) 中之混合物隔夜。濃縮反應混合物且藉由急驟管柱層析 (用 5% 至 25% MeOH/CH₂Cl₂ 溶離) 純化得到 4-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基胺基)-1-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁-2-醇 (791 mg, 產率 43.0%)。LC-MS (M+H)⁺ = 554.3。¹H NMR (500 MHz, 氯仿- d) δ 9.08-9.02 (m, 1H), 8.10-7.93 (m, 3H), 7.18-6.97 (m, 5H), 5.23 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.36-4.23 (m, 3H), 4.19-4.06 (m, 2H), 3.52 (dt,

$J=14.5, 5.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.83-2.65 (m, 3H), 2.54-2.48 (m, 3H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 1H)。

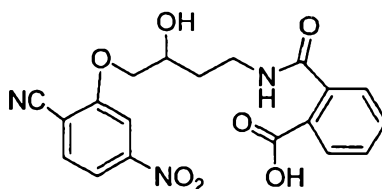
製備 Z

4-胺基-2-(4-胺基-2-羥基丁氧基)苯甲腈



中間物 Z(1)

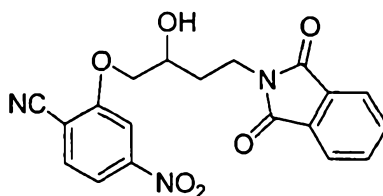
2-(4-(2-氰基-5-硝基苯氧基)-3-羥基丁基胺甲鹽基)苯甲酸



使 2-(3,4-二羥基丁基)異吲哚啉-1,3-二酮如中間物 Y(2) 中所描述與氫化鈉及 2-氰-4-硝基苯甲腈於 THF 中反應產生 2-(4-(2-氰基-5-硝基苯氧基)-3-羥基丁基胺甲鹽基)苯甲酸，其按原樣用於下一步驟中。LC-MS $(M+H)^+=400.1$ 。

中間物 Z(2)

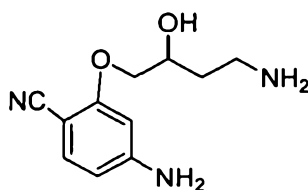
2-(4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-2-羥基丁氧基)-4-硝基
苯甲腈



使 2-(4-(2-氨基-5-硝基苯氧基)-3-羥基丁基胺甲酯基)苯甲酸如中間物 Y(3) 中所描述與氯化氫於二噁烷中反應產生 2-(4-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2-羥基丁氧基)-4-硝基苯甲腈，其按原樣用於下一步驟中。LC-MS $(M+Na)^+ = 404.1$ 。

製備 Z

4-氨基-2-(4-氨基-2-羥基丁氧基)苯甲腈

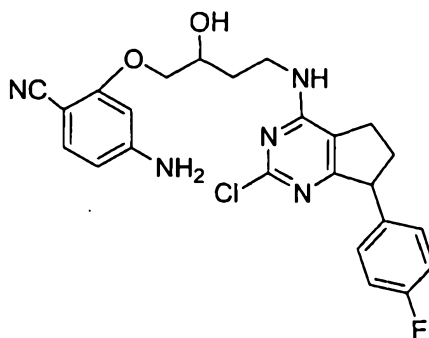


向 2-(4-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)-2-羥基丁氧基)-4-硝基苯甲腈 (2.96 g, 7.76 mmol) 於 EtOH (28.1 mL) 中之混合物中添加胼 (12.18 mL, 388 mmol)。在 50°C 下加熱反應混合物 1.5 小時。冷卻反應混合物至室溫且過濾。濃縮濾液且溶解於 CH₂Cl₂ 中。再濾除固體且濃縮濾液並藉由製備型 HPLC 純化得到 4-氨基-2-(4-氨基-2-羥基丁氧基)苯甲腈 (1.015 g, 產率 59.1%)。LC-MS $(M+H)^+ = 222.1$ 。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.24 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.35-6.26 (m, 2H), 4.17-4.09 (m, 1H), 4.05 (dd, *J*=9.5, 4.9 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J*=9.5, 5.5 Hz, 1H), 3.20 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.08 (td, *J*=7.1, 3.5 Hz, 1H), 2.01-1.86 (m, 1H)。

製備 Za

4-氨基-2-(4-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[*d*]噻

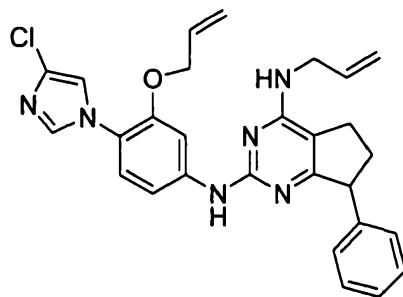
啖-4-基胺基)-2-羥基丁氧基)苯甲腈



在室溫下攪拌4-胺基-2-(4-胺基-2-羥基丁氧基)苯甲腈2 TFA鹽(製劑Z, 50 mg, 0.111 mmol)、2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(製劑R, 31.5 mg, 0.111 mmol)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(97 μ L, 0.556 mmol)於乙腈(556 μ L)中之混合物24小時。濃縮反應混合物且藉由製備型HPLC純化得到4-胺基-2-(4-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基胺基)-2-羥基丁氧基)苯甲腈, TFA(14.73 mg, 產率22.75%)。LC-MS (M+H)⁺=468.2。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 7.27-7.15 (m, 3H), 7.14-7.01 (m, 2H), 6.40-6.24 (m, 2H), 4.44-4.33 (m, 1H), 4.17-4.04 (m, 2H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.89-3.66 (m, 2H), 2.94-2.81 (m, 1H), 2.81-2.67 (m, 2H), 2.14 (td, *J*=7.5, 4.0 Hz, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.95 (dd, *J*=14.0, 6.4 Hz, 1H)。

合成組元RaA

N4-烯丙基-N2-(3-(烯丙氧基)-4-(4-氯-1H-咪唑-1-基)苯基)-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2,4-二胺

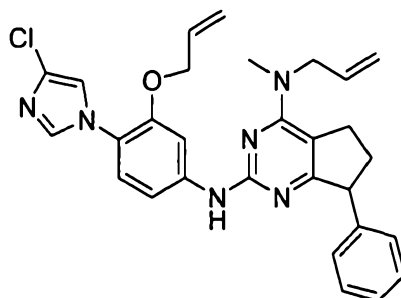


在 150℃ 下加熱製劑 Ra(0.5 g, 1.754 mmol) 及製劑 A(0.483 g, 1.754 mmol) 20 分鐘同時藉由 LC-MS 進行監測。反應完成後，冷卻至室溫且反應物溶解於二氯甲烷(5 mL)及二氧化矽(1 g)中。二氧化矽上所得化合物之漿料經管柱層析(60-120 目二氧化矽)(使用含 5% 甲醇之氯仿作為移動相)得到呈灰褐色(off-brown)固體狀之 *N*4-烯丙基-*N*2-(3-(烯丙氧基)-4-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)苯基)-7-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-2,4-二胺(0.480 g, 26.3%)。LC-MS (M+H)⁺=499.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9.17 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.29-7.19 (2H, m), 7.17-7.13 (6H, m), 6.04-5.89 (2H, m), 5.25-5.10 (4H, m), 4.31 (2H, m), 4.15-4.12 (3H, m), 2.80-2.79 (1H, m), 2.78-2.49 (2H, m), 1.95-1.92 (1H, m)。

合成組元 RbA

*N*4-烯丙基-*N*2-(3-(烯丙氧基)-4-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)苯基)-

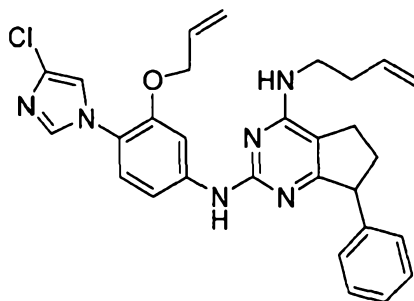
*N*4-甲基-7-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-2,4-二胺



在 150°C 下加熱製劑 Rb(0.500 g, 1.610 mmol)及製劑 A(0.41 g, 1.610 mmol)20分鐘同時藉由 LC-MS 進行監測。反應完成後，冷卻至室溫且反應物溶解於二氯甲烷(5 mL)及二氧化矽(1 g)中。二氧化矽上所得化合物之漿料經管柱層析(60-120目，二氧化矽)(使用含 5% 甲醇之氯仿作為移動相)得到呈灰白色固體狀之 *N*4-烯丙基-*N*2-(3-(烯丙氧基)-4-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)苯基)-*N*4-甲基-7-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-2,4-二胺(0.420 g, 50.6%)。LC-MS (M+H)⁺= 513.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9.17 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.29-7.19 (2H, m), 7.17-7.13 (6H, m), 6.04-5.89 (2H, m), 5.25-5.10 (4H, m), 4.31 (2H, m), 4.15-4.12 (3H, m), 3.12 (3H, s) 2.80-2.79 (1H, m), 2.78-2.49 (2H, m), 1.95-1.92 (1H, m)。

合成組元 R_cA

*N*2-(3-(烯丙氧基)-4-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)苯基)-*N*4-(丁-3-烯基)-7-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-2,4-二胺

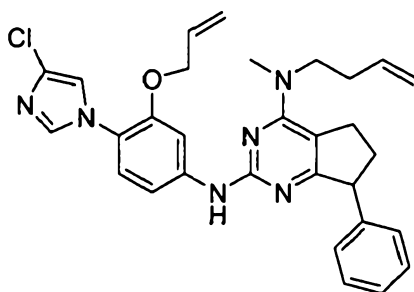


在 150°C 下加熱製劑 R_c(0.700 g, 2.31 mmol)及製劑 A(0.581 g, 2.31 mmol)20分鐘同時藉由 LC-MS 進行監測。反應完成後，冷卻至室溫且反應物溶解於二氯甲烷(5 mL)

及二氧化矽(1 g)中。二氧化矽上所得化合物之漿料經管柱層析(60-120目二氧化矽)(使用含5%甲醇之氯仿作為移動相)得到呈白色固體狀之*N*2-(3-(烯丙氧基)-4-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)苯基)-*N*4-(丁-3-烯基)-7-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-2,4-二胺(0.590 g, 54.5%)。LC-MS ($M+H$)⁺=513.2。

合成組元 *RdA*

*N*2-(3-(烯丙氧基)-4-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)苯基)-*N*4-(丁-3-烯基)-*N*4-甲基-7-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-2,4-二胺

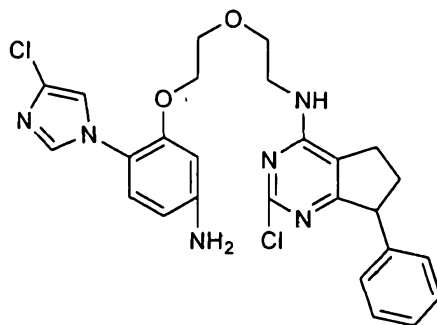


在150℃下加熱製劑Rd(1.1 g, 3.5 mmol)及製劑A(0.785 g, 3.15 mmol)20分鐘同時藉由LC-MS進行監測。反應完成後，冷卻至室溫且反應物溶解於二氯甲烷(5 mL)及二氧化矽(1 g)中。二氧化矽上所得化合物之漿料經管柱層析(60-120目二氧化矽)(使用含5%甲醇之氯仿)得到呈棕色固體狀之標題化合物(1.0 g, 54.34%)。LC-MS ($M+H$)⁺=527.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.10 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.40-7.37 (4H, m), 7.32-7.23 (4H, m), 6.02-6.00 (1H, m), 5.98-5.82 (1H, m), 5.31-5.27 (2H, m), 5.26-5.24 (2H, m), 4.55 (2H, m), 4.39 (1H, m),

3.80-3.72 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.36-3.33 (2H, m), 2.61-2.59 (1H, m), 2.52-2.50 (2H, m), 1.99 (1H, m)。

合成組元 *ReA*

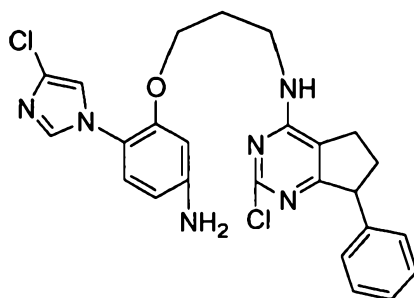
N-(2-(2-(5-胺基-2-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)苯氧基)乙氧基)乙基)-2-氯-7-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-胺



將325目鐵粉(0.252 g, 4.5 mmol)添加至裝有製劑Re(0.5 g, 0.903 mmol)、絕對甲醇(20 mL)及氯化銨(0.24 g, 4.5 mmol)之混合物的圓底燒瓶中。將水冷卻回流冷凝器連接至燒瓶且在劇烈攪拌下加熱非均質混合物至65°C維持5小時。過濾反應混合物且用甲醇洗滌。在真空中移除溶劑。將EtOAc添加至殘餘物中且用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮得到呈黃色固體狀之標題化合物(0.35 g, 74.15%)。LC-MS (M+H)⁺=527.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.72(1H, s), 8.70 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.38-7.28 (7H, m), 7.14-7.12 (1H, m), 6.37 (1H, s), 6.22-6.20 (1H, m), 5.41 (1H, s), 4.19-4.02 (3H, m), 3.73-3.71 (2H, m), 3.59-3.51 (4H, m), 2.80-2.55 (3H, m), 1.99-1.93 (1H, m)。

合成組元 *RfA*

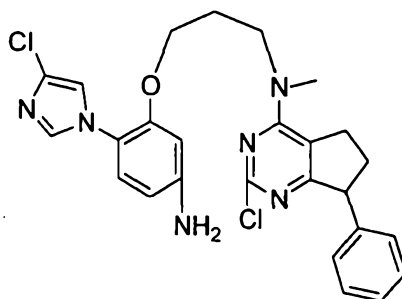
N-(3-(5-胺基-2-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)苯氧基)丙基)-2-氯-7-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-胺



將 325 目 鐵 粉 (0.239 g, 4.29 mmol) 添 加 至 裝 有 製 劑 Rf(0.45 g, 0.858 mmol)、絕 對 甲 醇 (20 mL) 及 氯 化 銨 (0.229 g, 4.29 mmol) 之 混 合 物 的 圓 底 燒 瓶 中。將 水 冷 卻 回 流 冷 凝 器 連 接 至 燒 瓶 且 在 劇 烈 攪 拌 下 加 熱 非 均 質 混 合 物 至 65°C 維 持 5 小 時。過 濾 反 應 混 合 物 且 用 甲 醇 洗 滌。在 真 空 中 移 除 溶 劑。將 EtOAc 添 加 至 殘 餘 物 中 且 用 水 及 鹽 水 洗 滌。有 機 層 經 硫 酸 鈉 乾 燥，過 濾 且 濃 縮 得 到 呈 黃 色 固 體 狀 之 標 題 化 合 物 (0.23 g, 54.24%)。LC-MS (M+H)⁺=495.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.73(1H, s), 7.54 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.30-7.09 (6H, m), 7.01-6.99 (2H, d, *J*=8.4 Hz), 6.37-6.36 (1H, m), 6.21-6.18 (1H, m), 4.18-3.96 (3H, m), 3.47-3.31 (2H, m), 2.78-2.50 (3H, m), 1.99-1.92 (3H, m)。

合 成 組 元 RgA

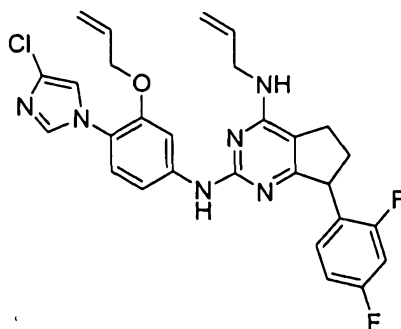
N-(3-(5-胺基-2-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)苯氧基)丙基)-2-氯-*N*-甲 基-7-苯 基-6,7-二 氫-5*H*-環 戊 并 [d]嘧 啶-4-胺



將 325 目 鐵 粉 (0.519 g, 9.29 mmol) 添 加 至 裝 有 製 劑 Rg (0.5 g, 0.929 mmol)、絕 對 甲 醇 (10 mL)、水 (10 mL) 及 氯化銨 (0.496 g, 9.29 mmol) 之 混 合 物 的 圓 底 燒 瓶 中。將 水 冷 卻 回 流 冷 凝 器 連 接 至 燒 瓶 且 在 劇 烈 攪 拌 下 加 熱 非 均 質 混 合 物 至 65°C 維 持 5 小 時。過 濾 反 應 混 合 物 且 用 甲 醇 洗 滌。在 真 空 中 移 除 溶 劑。將 EtOAc 添 加 至 殘 餘 物 中 且 用 水 及 鹽 水 洗 滌。有 機 層 經 硫 酸 鈉 乾 燥，過 濾 且 濃 縮 得 到 呈 黃 色 固 體 狀 之 標 題 化 合 物 (0.20 g, 42.37%)。LC-MS (M+H)⁺ = 539.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.78 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.32-7.01 (8H, m), 6.36 (1H, s), 6.22-6.20 (1H, m), 4.11-4.03 (3H, m), 3.17 (3H, s), 3.12-3.0 (3H, m), 2.51-2.47 (2H, m), 1.99-1.92 (3H, m)。

合 成 組 元 TaA

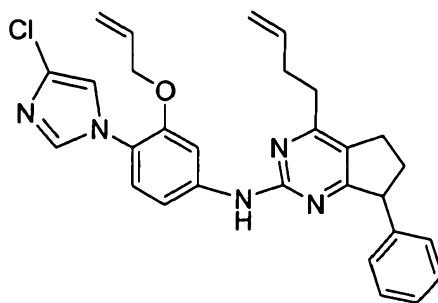
N4-烯丙基-N2-(3-(烯丙氧基)-4-(4-氯-1H-咪唑-1-基)苯基)-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2,4-二胺



在 150°C 下加熱製劑 A(0.300 g, 1.245 mmol)及製劑 Ta(400 g, 1.245 mmol)45分鐘同時藉由 LC-MS 進行監測。反應完成後，冷卻至室溫且反應物溶解於二氯甲烷(15 mL)及二氧化矽(1 g)中。二氧化矽上所得化合物之漿料經急驟層析(使用 Teledyne Isco 儀器(40 g RediSep 二氧化矽管柱，含 10% MeOH 之 CHCl₃))得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(200 mg, 30%)。LC-MS (M+H)⁺=535.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.86 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.26-7.03 (4H, m), 6.84-6.78 (3H, m), 6.01- 5.98 (1H, m), 5.86-5.84 (1H, m), 5.32-5.20 (4H, m), 4.55-4.46 (2H, m), 4.32-4.29 (2H, m), 4.23-4.19 (1H, m), 2.71-2.61 (3H, m), 2.12-1.98 (2H, m)。

合成組元 RhA

N-(3-(烯丙氧基)-4-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)苯基)-4-(丁-3-烯基)-7-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘓啶-2-胺



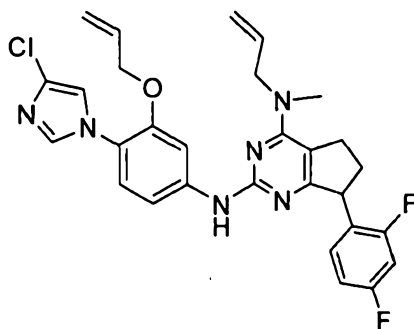
在 150°C 下加熱製劑 A(0.6 g, 2.4 mmol)及製劑 Rh(0.6 g, 2.11 mmol)45分鐘同時藉由 LC-MS 進行監測。反應完成後，冷卻至室溫且反應物溶解於二氯甲烷(50 mL)及二氧

化矽(2 g)中。二氧化矽上所得化合物之漿料經急驟層析(使用 Teledyne Isco 儀器(12 g RediSep 二氧化矽管柱, 含 10% MeOH 之 CHCl_3))得到呈淺棕色固體狀之標題化合物(0.5 g, 47.6%)。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+=498.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.96 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.34-7.18 (7H, m), 7.08-7.02 (2H, m), 6.77-6.75 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 5.93-5.82 (2H, m), 5.26-5.02 (4H, m), 4.29-4.19 (3H, m), 2.89-2.55 (7H, m), 2.15-2.05 (1H, m)。

合成組元 TbA

N4-烯丙基-N2-(3-(烯丙氧基)-4-(4-氯-1H-咪唑-1-基)苯基)-7-(2,4-二氟苯基)-N4-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]

嘧啶-2,4-二胺

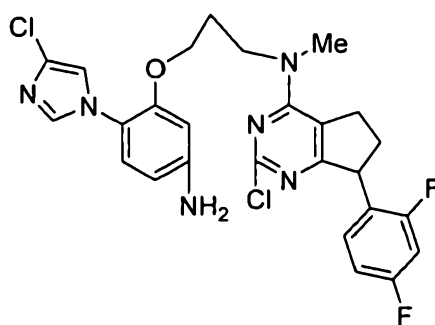


在 150°C 下加熱製劑 A(1.48, mmol)及製劑 Tb(2 g, 5.961 mmol)45分鐘同時藉由 LC-MS 進行監測。反應完成後, 冷卻至室溫且反應物溶解於二氯甲烷(15 mL)及二氧化矽(3 g)中。二氧化矽上所得化合物之漿料經急驟層析(使用 Teledyne Isco 儀器(40 g RediSep 二氧化矽管柱, 含 10% MeOH 之 CHCl_3))得到呈淺棕色固體狀之標題化合物(1.2 g, 37%)。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+=549.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz,

CDCl₃): δ ppm 9.41 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.27-7.06 (4H, m), 6.89-6.82 (2H, m), 5.94-5.85 (2H, m), 5.34-5.22 (4H, m), 4.43-4.29 (5H, m), 3.30 (3H, s), 3.24-3.15 (2H, m), 2.61 (1H, m), 2.09 (1H, m)。

合成組元 *TfA*

N-(3-(5-胺基-2-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)苯氧基)丙基)-2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-*N*-甲基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-胺

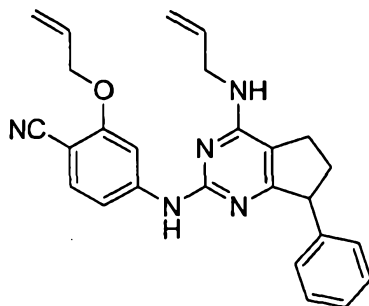


將 325 目 鐵 粉 (1.553 g, 27.8 mmol) 添 加 至 裝 有 製 劑 Tf (1.6 g, 2.78 mmol)、絕 對 甲 醇 (20 mL)、水 (20 mL)、THF (15 mL) 及 氯 化 銨 (1.48 g, 27.8 mmol) 之 混 合 物 的 圓 底 燒 瓶 中。將 水 冷 卻 回 流 冷 凝 器 連 接 至 燒 瓶 且 在 劇 烈 攪 拌 下 加 熱 非 均 質 混 合 物 至 65°C 維 持 3 小 時。過 濾 反 應 混 合 物 且 用 甲 醇 洗 滌。在 真 空 中 移 除 溶 劑。將 EtOAc 添 加 至 殘 餘 物 中 且 用 水 及 鹽 水 洗 滌。有 機 層 經 硫 酸 鈉 乾 燥，過 濾 且 濃 縮 得 到 呈 黃 色 固 體 狀 之 標 題 化 合 物 (1.3 g, 產 率 86%)。LC-MS (M+H)⁺=545.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.45 (1H, s), 6.99-6.89 (3H, m), 6.79-6.74 (2H, m), 6.30-6.27 (2H, m), 4.38-4.34 (1H, t, *J*=8 Hz), 4.08-3.99 (2H, m), 3.99 (2H, br s), 3.68-3.60 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.08-2.99

(2H, m), 2.56-2.53 (1H, m), 2.06-2.03 (2H, m), 1.95-1.91 (1H, m)。

合成組元 *RaD*

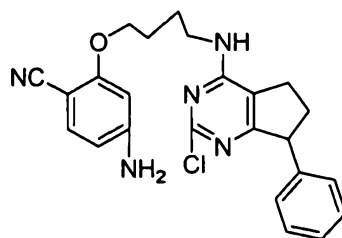
4-(4-(烯丙基胺基)-7-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)-2-(烯丙氧基)苯甲腈



在 150°C 下加熱製劑 D (1.22 g, 0.70 mmol) 及製劑 Ra (2.0 g, 0.70 mmol) 45 分鐘同時藉由 LC-MS 進行監測。反應完成後，冷卻至室溫且反應物溶解於二氯甲烷 (15 mL) 及二氧化矽 (6 g) 中。二氧化矽上所得化合物之漿料經急驟層析 (使用 Teledyne Isco 儀器 (40 g RediSep 二氧化矽管柱，含 5% MeOH 之 CHCl₃)) 得到呈棕色固體狀之標題化合物 (2.0 g, 67.5%)。LC-MS (M+H)⁺ = 424.2。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.48 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.43- 7.13 (7H, m), 6.01-5.95 (2H, m), 5.42-5.37 (4H, m), 5.30-5.11 (4H, m), 4.39-4.15 (2H, m), 2.67-2.49 (3H, m), 1.98-1.85 (1H, m)。

合成組元 *RkN*

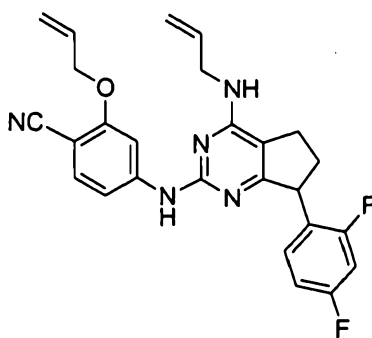
4-胺基-2-(4-(2-氯-7-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基胺基)丁氧基)苯甲腈



將 325 目 鐵 粉 (0.600 g, 10.79 mmol) 添 加 至 裝 有 製 劑 Rk (1.0 g, 2.158 mmol)、3:1 甲 醇 : 水 (60 mL) 及 氯化 銨 (0.580 g, 10.79 mmol) 之 混 合 物 的 圓 底 燒 瓶 中。將 水 冷 卻 回 流 冷 凝 器 連 接 至 燒 瓶 且 在 劇 烈 攪 拌 下 加 熱 非 均 質 混 合 物 至 65°C 維 持 120 分 鐘。過 濾 反 應 混 合 物 且 用 甲 醇 洗 滌。在 真 空 中 移 除 溶 劑。將 EtOAc 添 加 至 殘 餘 物 中 且 用 水 及 鹽 水 洗 滌。有 機 層 經 硫 酸 鈉 乾 燥，過 濾 且 濃 縮 得 到 呈 黃 色 固 體 狀 之 標 題 化 合 物 (700 mg, 產 率 75%)。LC-MS (M+H)⁺ = 434.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.56-7.53 (1H, m), 7.32-7.14 (6H, m), 6.25 (1H, s), 6.24-6.18 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.13 (2H, s), 4.20-4.16 (1H, t, J=8 Hz), 4.04-4.01 (2H, m), 3.45-3.32 (2H, m), 2.85-2.67 (3H, m), 2.01-1.97 (1H, m), 1.82-1.71 (4H, m)。

合 成 組 元 TaD

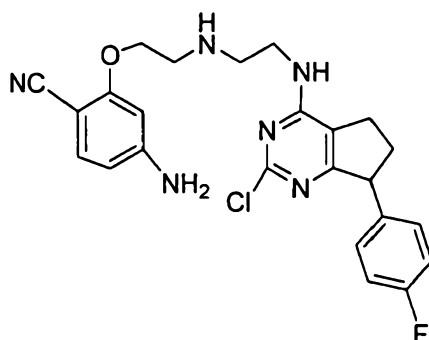
4-(4-(烯丙基氨基)-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并 [d]嘓啶-2-基氨基)-2-(烯丙氧基)苯甲腈



在 150°C 下加熱製劑 D(0.271 g, 1.557 mmol)及製劑 Ta(0.500 g, 1.557 mmol)45分鐘同時藉由 LC-MS 進行監測。反應完成後，冷卻至室溫且反應物溶解於二氯甲烷(150 mL)及二氧化矽(1.5 g)中。二氧化矽上所得化合物之漿料經急驟層析(使用 Teledyne Isco 儀器(40 g RediSep 二氧化矽管柱，含 10% MeOH 之 CHCl₃))得到呈棕色固體狀之標題化合物(380 mg, 53.3%)。LC-MS (M+H)⁺=460.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7.84 (1H, s), 7.36 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.07-7.06 (1H, m), 6.86-6.79 (2H, m), 5.97-5.86 (2H, m), 5.45-5.20 (4H, m), 4.42-4.21 (6H, m), 3.22-3.19 (2H, m), 2.65 (1H, m), 1.93 (1H, m)。

合成組元 SfN

4-胺基-2-(2-(2-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]-
嘧啶-4-基胺基)乙基胺基)乙氧基)苯甲腈

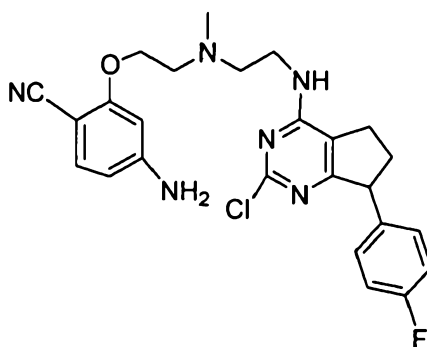


將 325 目鐵粉(0.205 mg, 3.52 mmol)添加至裝有製劑 Sf (0.35 g, 0.704 mmol)、3:1 甲醇:水(20 mL)及氯化銨(0.187 g, 3.52 mmol)之混合物的圓底燒瓶中。將水冷卻回流冷凝器連接至燒瓶且在劇烈攪拌下加熱非均質混合物至 65°C 維

持120分鐘。過濾反應混合物且用甲醇洗滌。在真空中移除溶劑。將EtOAc添加至殘餘物中且用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮得到呈黃色固體狀之標題化合物(250 mg，產率76%)。LC-MS $(M+H)^+ = 467.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.67 (1H, br s), 7.29-7.13 (6H, m), 6.26-6.23 (3H, m), 4.27-4.04 (3H, m), 3.81-3.80 (2H, m), 3.69-3.60 (2H, m), 3.32-3.27 (2H, m), 2.85-2.67 (3H, m), 2.01-1.97 (1H, m)。

合成組元 SgN

4-胺基-2-(2-((2-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基胺基)乙基)(甲基)胺基)乙氧基)苯甲腈



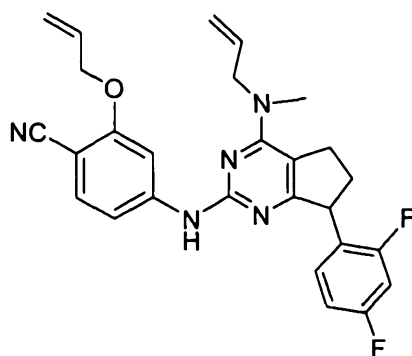
將325目鐵粉(530 mg，9.80 mmol)添加至裝有製劑Sg(0.5 g，0.980 mmol)、1:1甲醇:水(30 mL)及氯化銨(0.508 g，9.80 mmol)之混合物的圓底燒瓶中。將水冷卻回流冷凝器連接至燒瓶且在劇烈攪拌下加熱非均質混合物至65°C維持150分鐘。過濾反應混合物且用甲醇洗滌。在真空中移除溶劑。將EtOAc添加至殘餘物中且用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮得到呈暗褐色固體狀之標

題化合物 (350 mg, 產率 74.4%)。LC-MS $(M+H)^+ = 481.2$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.25-7.10 (5H, m), 6.25-6.15 (4H, m), 4.15-4.03 (5H, m), 3.70-3.60 (2H, m), 3.3-3.27 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.17-3.15 (1H, m), 2.51-2.45 (1H, m), 2.09-2.06 (2H, m), 1.99-1.91 (1H, m)。

合成組元 TbD

4-(4-(烯丙基(甲基)胺基)-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘓啶-2-基胺基)-2-(烯丙氧基)苯甲腈

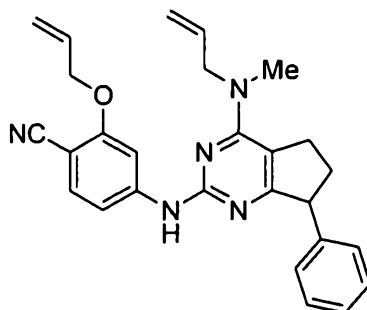


在 150°C 下加熱製劑 D (1.089 g, 6.25 mmol) 及製劑 Tb (2.1 g, 6.25 mmol) 60 分鐘同時藉由 LC-MS 進行監測。反應完成後，冷卻至室溫且反應物溶解於二氯甲烷 (25 mL) 及二氧化矽 (5 g) 中。二氧化矽上所得化合物之漿料經急驟層析 (使用 Teledyne Isco 儀器 (40 g RediSep 二氧化矽管柱，含 10% MeOH 之 CHCl_3)) 得到呈暗褐色固體狀之標題化合物 (1.8 g, 60%)。LC-MS $(M+H)^+ = 474.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7.74 (1H, s), 7.36 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.07-7.06 (1H, m), 6.86-6.79 (2H, m), 5.97-5.86 (2H, m), 5.45-5.20 (4H, m), 4.42-4.21 (6H, m), 3.22 (3H, s), 3.22-

3.19 (2H, m), 2.56 (1H, m), 1.93 (1H, m)。

合成組元 *RbD*

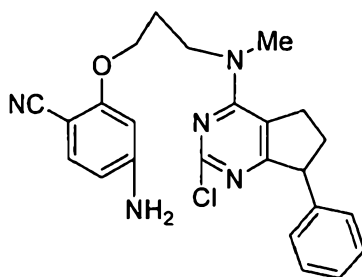
4-(4-(烯丙基(甲基)胺基)-7-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)-2-(烯丙氧基)苯甲腈



在 150℃ 下加熱製劑 D (0.872 g, 5.0 mmol) 及製劑 Rb (1.5 g, 5.0 mmol) 90 分鐘同時藉由 LC-MS 進行監測。反應完成後，冷卻至室溫且反應物溶解於二氯甲烷 (50 mL) 及二氧化矽 (5 g) 中。二氧化矽上所得化合物之漿料經急驟層析 (使用 Teledyne Isco 儀器 (40 g RediSep 二氧化矽管柱，含 60% 乙酸乙酯之己烷)) 得到呈棕色固體狀之標題化合物 (1.1 g, 50.2%)。LC-MS (M+H)⁺ = 438.2。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.45- 7.2 (8H, m), 6.02-5.86 (2H, m), 5.49-5.23 (4H, m), 4.55-4.54 (2H, m), 4.36-4.31 (3H, m), 3.34 (3H, s), 3.31-3.14 (3H, m), 2.66-2.63 (1H, m), 2.29-2.24 (1H, m)。

合成組元 *RjI*

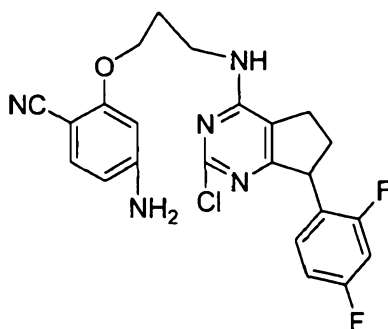
4-胺基-2-(3-((2-氯-7-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)丙氧基)苯甲腈



將 325 目 鐵 粉 (963 mg, 17.24 mmol) 添 加 至 裝 有 製 劑 Rj (0.8 g, 1.724 mmol)、1:1 甲 醇 : 水 (40 mL) 及 氯化銨 (0.92 g, 17.24 mmol) 之 混 合 物 的 圓 底 燒 瓶 中。將 水 冷 卻 回 流 冷 凝 器 連 接 至 燒 瓶 且 在 劇 烈 攪 拌 下 加 熱 非 均 質 混 合 物 至 65°C 維 持 45 分 鐘。過 濾 反 應 混 合 物 且 用 甲 醇 洗 滌。在 真 空 中 移 除 溶 劑。將 EtOAc 添 加 至 殘 餘 物 中 且 用 水 及 鹽 水 洗 滌。有 機 層 經 硫 酸 鈉 乾 燥，過 濾 且 濃 縮 得 到 呈 蓬 鬆 淺 黃 色 固 體 狀 之 標 題 化 合 物 (550 mg, 產 率 73.5%)。LC-MS (M+H)⁺ = 434.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.29-7.1 (6H, m), 6.21-6.17 (4H, m), 4.12-4.02 (3H, m), 3.79-3.75 (2H, m), 3.3-3.27 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.17-3.15 (1H, m), 2.51-2.45 (1H, m), 2.09-2.06 (2H, m), 1.99-1.91 (1H, m)。

合 成 組 元 TcH

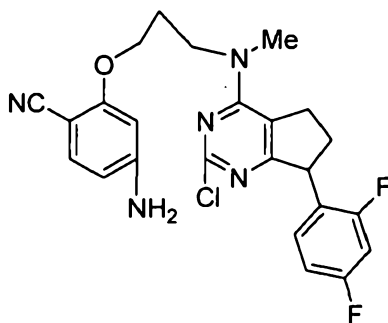
4-胺 基 -2-(3-(2-氯 -7-(2,4-二 氟 苯 基) -6,7-二 氫 -5H-環 戊 并 [d] 嘧 啶 -4-基 胺 基) 丙 氧 基) 苯 甲 腈



將325目鐵粉(1.49 g, 26.8 mmol)添加至裝有製劑Tc(1.3 g, 2.68 mmol)、1:1甲醇:水(35 mL)及氯化銨(1.43 g, 26.8 mmol)之混合物的圓底燒瓶中。將水冷卻回流冷凝器連接至燒瓶且在劇烈攪拌下加熱非均質混合物至65°C維持3小時。過濾反應混合物且用甲醇洗滌。在真空中移除溶劑。將EtOAc添加至殘餘物中且用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(800 mg, 產率65.6%)。LC-MS $(M+H)^+ = 456.0$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.28-7.25 (1H, d, $J=10$ Hz), 6.94-6.74 (3H, m), 6.26-6.16 (2H, m), 5.29-5.24 (1H, m), 4.47-4.45 (1H, m), 4.16-4.11 (2H, m), 3.81-3.78 (2H, m), 2.72-2.67 (4H, m), 2.24-2.19 (2H, m), 2.04-1.98 (1H, m)。

合成組元Tdl

4-胺基-2-(3-((2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)丙氧基)苯甲腈

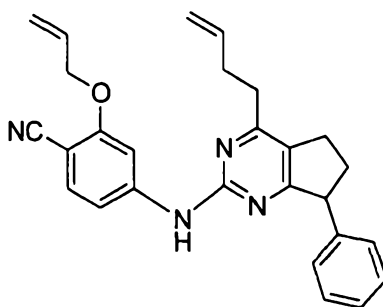


將325目鐵粉(1.22 g, 22.0 mmol)添加至裝有製劑Td(1.1 g, 2.20 mmol)、1:1甲醇:水(60 mL)及氯化銨(1.17 g, 22.0 mmol)之混合物的圓底燒瓶中。將水冷卻回流冷凝器連接至燒瓶且在劇烈攪拌下加熱非均質混合物至65°C維持3小

時。過濾反應混合物且用甲醇洗滌。在真空中移除溶劑。將EtOAc添加至殘餘物中且用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮得到呈淺黃色固體狀之標題化合物 (860 mg, 產率 83%)。LC-MS $(M+H)^+ = 470.0$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.25 (1H, s), 7.25-6.74 (3H, m), 6.22-6.19 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.10 (1H, s), 4.33 (1H, t, $J=8$ Hz), 4.31-4.07 (2H, m), 3.89-3.85 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.25-3.16 (5H, m), 2.57-2.55 (1H, m), 2.19-2.04 (2H, m), 1.96-1.85 (1H, m)。

合成組元 RhD

2-(烯丙氧基)-4-(4-(丁-3-烯基)-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基氨基)苯甲腈

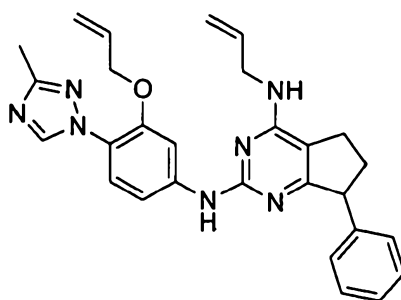


在 150°C 下加熱製劑 D (0.673 g, 3.86 mmol) 及製劑 Rh (1.1 g, 3.86 mmol) 90 分鐘同時藉由 LC-MS 進行監測。反應完成後，冷卻至室溫且反應物溶解於二氯甲烷 (15 mL) 及二氧化矽 (5 g) 中。二氧化矽上所得化合物之漿料經急驟層析 (使用 Teledyne Isco 儀器 (40 g RediSep 二氧化矽管柱，含 4% MeOH 之 CHCl_3)) 得到呈淺棕色固體狀之標題化合物 (0.5 g, 30.6%)。LC-MS $(M+H)^+ = 423.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ ppm 7.95 (1H, s), 7.36-7.17 (6H, m), 6.68-6.66 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 5.94-5.90 (2H, m), 5.43-5.25 (2H, m), 5.12-5.02 (2H, m), 4.30-4.26 (3H, m), 2.98-2.55 (7H, m), 2.14-2.10 (1H, m)。

合成組元 RaB

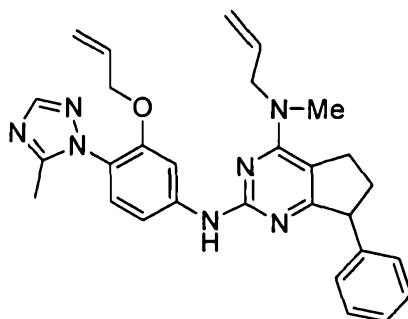
N2-(3-(烯丙氧基)-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-7-苯基-N4-丙基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2,4-二胺



在 150℃ 下加熱製劑 B(0.0807 g, 0.350 mmol)及製劑 Ra (0.1 g, 0.350 mmol)30分鐘同時藉由 LC-MS 進行監測。反應完成後，冷卻至室溫且反應物溶解於二氯甲烷(5 mL)及二氧化矽(1 g)中。二氧化矽上所得化合物之漿料經急驟層析(使用 Teledyne Isco 儀器(4 g RediSep 二氧化矽管柱，含 10% 甲醇之氯仿))得到呈淺綠色固體狀之標題化合物(0.07 g, 42%)。LC-MS (M+H)⁺=480.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.25 (1H, s), 8.76 (1H, s), 7.64-7.56 (2H, m), 7.53-7.17 (7H, m), 6.06-5.95 (2H, m), 5.33-5.17 (4H, m), 4.58 (2H, br s), 4.44 (1H, br s), 4.17 (2H, br s), 2.91-2.74 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.05-2.03 (1H, m)。

合成組元 RbC

N4-烯丙基-N2-(3-(烯丙氧基)-4-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-N4-甲基-7-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-2,4-二胺

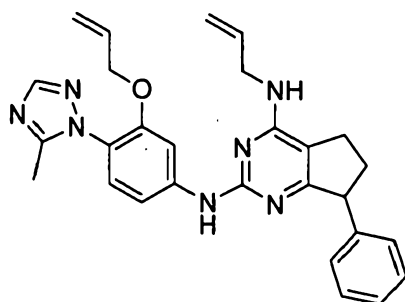


在 150℃ 下加熱製劑 C (1.53 g, 6.521 mmol) 及製劑 Rb (2 g, 6.688 mmol) 45 分鐘同時藉由 LC-MS 進行監測。反應完成後，冷卻至室溫且反應物溶解於二氯甲烷 (20 mL) 及二氧化矽 (4 g) 中。二氧化矽上所得化合物之漿料經急驟層析 (使用 Teledyne Isco 儀器 (40 g RediSep 二氧化矽管柱，含 5% MeOH 之 CHCl₃)) 得到呈棕色固體狀之標題化合物 (1.6 g, 50%)。LC-MS (M+H)⁺=494.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9.8 (1H, br s), 7.91 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.35-7.31 (2H, m), 7.24-7.22 (5H, m), 5.96-5.84 (2H, m), 5.25-5.11 (4H, m), 4.63-4.22 (5H, m), 3.28 (3H, s), 3.25-3.10 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.51 (1H, m), 1.93-1.91 (1H, t, *J*=4.4 Hz)。

合成組元 RaC

N4-烯丙基-N2-(3-(烯丙氧基)-4-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-

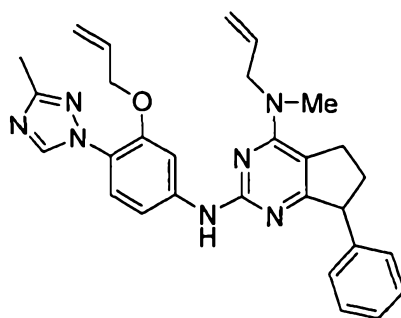
基)苯基)-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2,4-二胺



在 150°C 下加熱製劑 C (1.61 g, 7.01 mmol) 及製劑 Ra (2 g, 7.01 mmol) 45 分鐘同時藉由 LC-MS 進行監測。反應完成後，冷卻至室溫且反應物溶解於二氯甲烷 (20 mL) 及二氧化矽 (2 g) 中。二氧化矽上所得化合物之漿料經急驟層析 (使用 Teledyne Isco 儀器 (12 g RediSep 二氧化矽管柱，含 10% MeOH 之 CHCl₃)) 得到呈淺棕色固體狀之標題化合物 (1.4 g, 41%)。LC-MS (M+H)⁺ = 480.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.01 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.60-7.50 (2H, m), 7.49-7.1 (7H, m), 6.02-5.90 (2H, m), 5.30-5.11 (4H, m), 4.52 (2H, br s), 4.40 (1H, br s), 4.12 (2H, br s), 2.90-2.69 (3H, m), 2.21 (3H, s), 1.99-1.94 (1H, m)。

合成組元 RbB

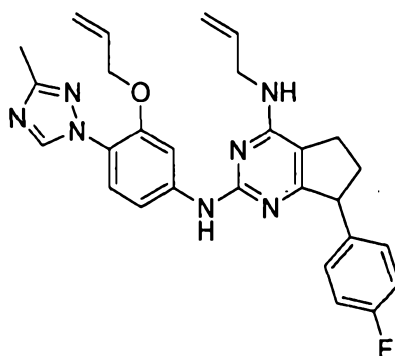
*N*4-烯丙基-*N*2-(3-(烯丙氧基)-4-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-*N*4-甲基-7-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-2,4-二胺



在 150°C 下加熱製劑 B (1.53 g, 6.521 mmol) 及製劑 Rb (2 g, 6.688 mmol) 45 分鐘同時藉由 LC-MS 進行監測。反應完成後，冷卻至室溫且反應物溶解於二氯甲烷 (15 mL) 及二氧化矽 (4 g) 中。二氧化矽上所得化合物之漿料經急驟層析 (使用 Teledyne Isco 儀器 (40 g RediSep 二氧化矽管柱，含 5% MeOH 之 CHCl₃)) 得到呈棕色固體狀之標題化合物 (1.6 g, 50%)。LC-MS (M+H)⁺=494.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10.01 (1H, br s), 8.71 (1H, s), 7.54 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.40-7.38 (1H, m), 7.36-7.19 (6H, m), 6.06-5.93 (2H, m), 5.33-5.23 (4H, m), 4.56-4.37 (5H, m), 3.35 (3H, s), 3.27-3.15 (2H, m), 2.60-2.51 (1H, m), 2.34 (3H, s), 1.97 (1H, t, J=7.6 Hz)。

合成組元 SaB

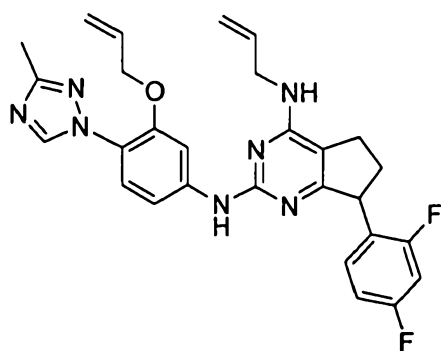
N4-烯丙基-N2-(3-(烯丙氧基)-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘓啶-2,4-二胺



在 150°C 下加熱製劑 B (1.06 g, 4.618 mmol) 及製劑 Sa (1.4 g, 4.618 mmol) 45 分鐘同時藉由 LC-MS 進行監測。反應完成後，冷卻至室溫且反應物溶解於二氯甲烷 (20 mL) 及二氧化矽 (2 g) 中。二氧化矽上所得化合物之漿料經急驟層析 (使用 Teledyne Isco 儀器 (12 g RediSep 二氧化矽管柱，含 10% MeOH 之 CHCl₃)) 得到呈淺棕色固體狀之標題化合物 (1.4 g, 61%)。LC-MS (M+H)⁺ = 498.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.15 (1H, s), 8.72 (1H, m), 7.64-7.54 (2H, m), 7.35-7.18 (5H, m), 6.04-5.96 (2H, m), 5.34-5.18 (4H, m), 4.58 (2H, br s), 4.47 (1H, br s), 4.17 (2H, br s), 2.88-2.67 (3H, m), 2.34 (3H, s), 1.99-1.94 (1H, m)。

合成組元 TaB

*N*4-烯丙基-*N*2-(3-(烯丙氧基)-4-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-2,4-二胺

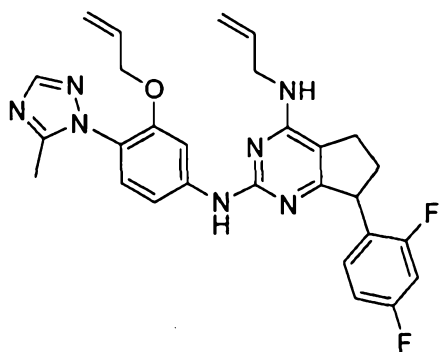


在 150°C 下加熱製劑 B (0.788 g, 3.426 mmol) 及製劑 Ta (1.2 g, 3.738 mmol) 45 分鐘同時藉由 LC-MS 進行監測。反應完成後，冷卻至室溫且反應物溶解於二氯甲烷 (20

mL)及二氧化矽(3 g)中。二氧化矽上所得化合物之漿料經急驟層析(使用Teledyne Isco儀器(40 g RediSep二氧化矽管柱, 含5% MeOH之CHCl₃))得到呈淺棕色固體狀之標題化合物(1.2 g, 63%)。LC-MS (M+H)⁺=516.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8.60 (1H, s), 7.65 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.47 (1H, s), 7.32-7.27 (1H, m), 7.22-7.16 (1H, m), 6.92-6.82 (2H, m), 6.02-5.94 (2H, m), 5.37-5.28 (5H, m), 4.55 (3H, t, *J*=8 Hz), 4.25 (2H, t, *J*=5.2 Hz), 2.85-2.7 (3H, m), 2.48 (3H, s), 2.21-2.17 (1H, m)。

合成組元 TaC

*N*4-烯丙基-*N*2-(3-(烯丙氧基)-4-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘓啶-2,4-二胺

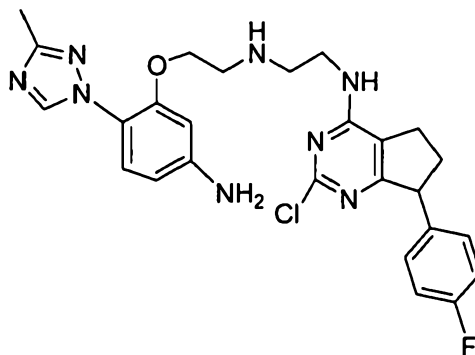


在 150℃ 下加熱製劑 C(0.322 g, 1.401 mmol)及製劑 Ta(0.450 g, 1.401 mmol)45分鐘同時藉由 LC-MS 進行監測。反應完成後, 冷卻至室溫且反應物溶解於二氯甲烷(15 mL)及二氧化矽(1.5 g)中。二氧化矽上所得化合物之漿料經急驟層析(使用Teledyne Isco儀器(40 g RediSep二氧化

矽管柱，含5% MeOH之CHCl₃))得到呈暗褐色固體狀之標題化合物(290 mg, 40%)。LC-MS (M+H)⁺=516.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.89 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.18-7.15 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.09-7.07 (2H, m), 6.86-6.78 (3H, m), 6.01-5.98 (1H, m), 5.77 (1H, m), 5.32-5.12 (4H, m), 4.56-4.47 (2H, m), 4.28-4.27 (4H, m), 2.71-2.69 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.04-1.92 (1H, m)。

合成組元 ScJ

*N*1-(2-(5-胺基-2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯氧基)乙基)-*N*2-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)乙烷-1,2-二胺



將325目鐵粉(0.129 mg, 2.21 mmol)添加至裝有製劑 Sc(0.2 g, 0.442 mmol)、2:1 甲醇:水(7.5 mL)及氯化銨(0.119 g, 2.21 mmol)之混合物的圓底燒瓶中。將水冷卻回流冷凝器連接至燒瓶且在劇烈攪拌下加熱非均質混合物至65℃維持120分鐘。過濾反應混合物且用甲醇洗滌。在真空中移除溶劑。將EtOAc添加至殘餘物中且用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物經急驟層