I878284

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I878284 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：109112260 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 04 月 10 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/675 (2006.01)* *A61K31/69 (2006.01)*
C07F5/02 (2006.01) *C07F9/6506 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/04/12 美國 62/833,455
2019/07/31 美國 62/881,111

(71)申請人：美商里伯賽恩斯有限責任公司 (美國) RIBOSCIENCE LLC (US)
美國

(72)發明人：豪利 羅納 HAWLEY, RONALD (US)；克朗普 克勞斯 KLUMPP, KLAUS (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 100427488C US 20190055246A1
WO 2006125592A2 WO 2008063300A2
期刊 Yu X-J, Liu W, Hu W-D, Dong X-L, Xu D, Deng Y-Q. Microwave assisted Synthesis and Biological activities of 9-boronobenzyladenine derivatives. Journal of Chemical Research. 2007/01/01
網路文獻 REAXYS ID:33502876、33750111 2011/10/20
期刊 Llona-Minguez S, Höglund A, Jacques SA, Johansson L, Calderón-Montaño JM, Claesson M, Loseva O, Valerie NCK, Lundbäck T, Piedrafita J, Maga G, Crespan E, Meijer L, Morón EB, Baranczewski P, Hagbjörk AL, Svensson R, Wiita E, Almlöf I, Visnes T, Jeppsson F, Sigmundsson K, Jensen AJ, Artursson P, Jemth AS, Stenmark P, Berglund UW, Scobie M, Helleday T. Discovery of the First Potent and Selective I

審查人員：藍羿軒

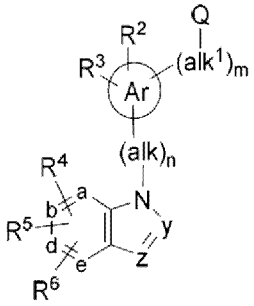
申請專利範圍項數：24 項 圖式數：0 共 265 頁

(54)名稱

作為外核苷酸焦磷酸酶磷酸二酯酶 1 抑制劑之雙環雜芳基衍生物

(57)摘要

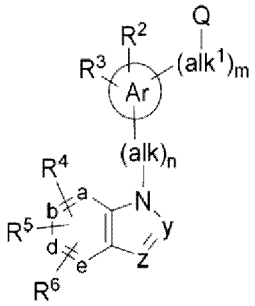
本發明提供抑制外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶 1 (ENPP1)酶活性且因此適用於治療至少部分由 ENPP1 調節之疾病及病狀的某些雙環雜芳基化合物。在一些實施例中，該等雙環雜芳基化合物包括式(I)化合物：



(I)

本文亦提供含有此類化合物之醫藥組合物及製備此類化合物之方法。

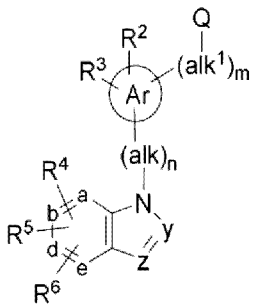
The present disclosure provides certain bicyclic heteroaryl compounds that inhibit ectonucleotide pyrophosphatase/ phosphodiesterase 1 (ENPP1) enzymatic activity and are therefore useful for the treatment of diseases and conditions modulated at least in part by ENPP1. In some embodiments, the bicyclic heteroaryl compounds includes those of Formula (I):



(I)

Also provided herein are pharmaceutical compositions containing such compounds and processes for preparing such compounds.

特徵化學式：



(I)

公告本

I878284

【發明摘要】

【中文發明名稱】

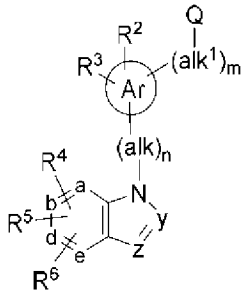
作為外核苷酸焦磷酸酶磷酸二酯酶1抑制劑之雙環雜芳基衍生物

【英文發明名稱】

BICYCLIC HETEROARYL DERIVATIVES AS ECTONUCLEOTIDE PYROPHOSPHATASE PHOSPHODIESTERASE 1 INHIBITORS

【中文】

本發明提供抑制外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶1 (ENPP1)酶活性且因此適用於治療至少部分由ENPP1調節之疾病及病狀的某些雙環雜芳基化合物。在一些實施例中，該等雙環雜芳基化合物包括式(I)化合物：

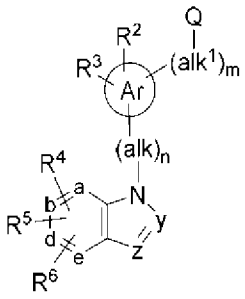


(I)

本文亦提供含有此類化合物之醫藥組合物及製備此類化合物之方法。

【英文】

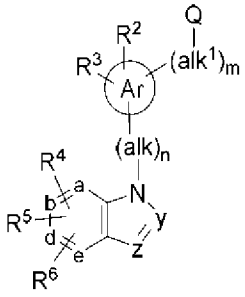
The present disclosure provides certain bicyclic heteroaryl compounds that inhibit ectonucleotide pyrophosphatase/ phosphodiesterase 1 (ENPP1) enzymatic activity and are therefore useful for the treatment of diseases and conditions modulated at least in part by ENPP1. In some embodiments, the bicyclic heteroaryl compounds includes those of Formula (I):



(I)

Also provided herein are pharmaceutical compositions containing such compounds and processes for preparing such compounds.

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為外核苷酸焦磷酸酶磷酸二酯酶1抑制劑之雙環雜芳基衍生物

【英文發明名稱】

BICYCLIC HETEROARYL DERIVATIVES AS ECTONUCLEOTIDE PYROPHOSPHATASE PHOSPHODIESTERASE 1 INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明提供抑制外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶1 (ENPP1)酶活性且因此適用於治療可由ENPP1抑制治療之疾病的某些雙環雜芳基膦酸鹽及硼酸鹽化合物。亦提供含有此類化合物之醫藥組合物及製備此類化合物之方法。

【先前技術】

【0002】 ENPP1酶存在於廣泛範圍之組織及細胞類型中，諸如淋巴細胞、巨噬細胞、肝臟、大腦、心臟、腎臟、血管平滑肌細胞及軟骨細胞。ENPP1水解ATP及其他核苷三磷酸且釋放AMP或其他核苷單磷酸以及焦磷酸(PPi) (Kato K等人，2012 PNAS 109:16876-16881；Hessle L等人，2002 PNAS 99:9445-9449)。酶亦可水解其他核苷單磷酸酯(Kato K等人，2012 PNAS 109:16876-16881)。ENPP1已鑑別為經培養細胞、組織提取物及血液中之顯性2'-3'-cGAMP水解酶(Li L等人，2014 Nat Chem Biol 10:1043-1048)。來自ENPP1基因剔除小鼠之組織及血液缺乏2'-3'-cGAMP水解酶活性。ENPP1含量升高與鈣化主動脈瓣疾病(CAVD)及焦磷酸鈣二水合物(CPPD)疾病相關，該焦磷酸鈣二水合物(CPPD)疾病為由關節及周圍組織中之CPPD晶體沈積物引起的發炎性疾病(Cote N等人，

2012 Eur J Pharmacol 689:139-146；Johnson K等人，2001 Arthritis Rheum 44:1071)。ENPP1表現在某些肝細胞癌瘤、神經膠母細胞瘤、黑色素瘤、睪丸癌、胰臟癌及甲狀腺癌以及乳癌中上調且與對化學療法之抗性相關(參見Lau WM等人，2013 PLoS One 8:5；Bageritz J等人，2014 Mol Cell Oncology 1:3；Bageritz J等人，2014 Cell Death, Differentiation 21:929-940；Umar A等人，2009 Mol Cell Proteomics 8:1278-1294)。ENPP1上調及ENPP1之變異體亦與胰島素抗性及2型糖尿病相關(Meyre D等人，2005 Nat Genet 37:863-867；Maddux BA等人，1995 Nature 373:448-451；Rey D等人，2012 Mol Biol Rep 39:7687-7693)且ENPP1之酶活性據報導為胰島素受體信號傳導抑制所需(Chin CN等人，2009 Eur J Pharmacol 606:17-24)。

【0003】 環狀GMP-AMP合成酶(cGA)為回應於來源於病毒、細菌、受損線粒體或癌細胞之DNA的存在而合成來自ATP及GTP之內源性信使分子cGAMP的模式識別受體。cGAMP分子隨後結合至干擾素基因刺激物(STING)蛋白，其引發信號傳導反應，該信號傳導反應激活先天免疫且產生I型干擾素、抗病毒及免疫刺激細胞介素(Sun L等人，2013 Science 339:786-791；Wu J等人，2013 Science 339:826-830；Gao D等人，2013 Science 341:903-906；Li X等人，2013 Science 341:1390-1394；Schoggins JW等人，2014 Nature 505:691-695；Wassermann R等人，2015 Cell Host Microbe 17:799-810；Watson RO等人，2015 Cell Host Microbe 17:811-819；Collins A等人，2015 Cell Host Microbe 17:820-828；West A等人，2015 Nature 520:533-557；Woo SR等人，2014 Immunity 41:830-842；Deng L等人，2014 Immunity 41:843-852；Chen

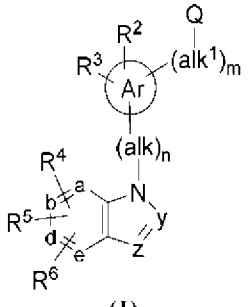
Q等人，2016 Nat Immunol 17:1142-1148)。cGAS酶、cGAMP信使及STING亦與針對RNA病毒之宿主防禦及腫瘤發展之免疫控制有關(Aguirre S等人，2012 PLoS Pathog 8: e1002934；Barber GN 2015 Nat Rev Immunol 15:760-770)。ENPP1已鑑別為天然水解cGAMP且因此抵消針對感染物、受損細胞及癌細胞之先天性免疫反應的酶(Li L等人，2014 Nat Chem Biol 10:1043-1048)。不可水解cGAMP類似物誘導功能性免疫反應之功效高於天然、可水解cGAMP (Li L等人，2014 Nat Chem Biol 10:1043-1048；Corrales L等人，2015 Cell Rep 11:1018-1030)。已證實病毒感染係藉由ENPP1過度表現促進且藉由ENPP1沈默減毒(Wang J等人，2018 Mol Immunol 95:56-63)。

【0004】 因此，cGAMP水解抑制劑可用於增加針對癌細胞及腫瘤及針對RNA或DNA病毒或細菌感染之免疫反應之有效性。ENPP1及cGAMP或核苷三磷酸水解之抑制劑亦可用於治療與核苷酸酶水平升高、核苷三磷酸降低、cGAMP降低或核苷單磷酸酯水平降低相關之發炎性疾病、或與核苷或核苷單磷酸水平升高相關的疾病。出於此等原因，ENPP1為用於治療疾病之有吸引力的治療標靶。

【0005】 本發明解決此等需求且亦提供相關優勢。

【發明內容】

【0006】 在第一態樣中，提供一種式(I)化合物：



(I)

其中：

a、b、d及e為CH；或a、b、d及e中之一者或兩者為N，且a、b、d及e中之其餘者為CH；

y及z中之一者為N且y及z中之另一者為CR^7；或y及z兩者為CR^7，其中各R^7獨立地為氫、烷基、羥基或鹵基；

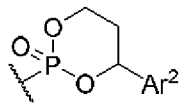
alk為視情況經一個、兩個或三個鹵基取代之伸烷基；

alk^1為伸烷基鏈中之一個碳原子可經氧置換且伸烷基鏈視情況經一個、兩個或三個鹵基取代的伸烷基；

m及n獨立地為0或1；限制條件為m及n中之至少一者為1；

Ar為芳基或雜芳基；

Q為$-P(O)(R^a)(R^b)$或$-B(R^w)(R^x)$，其中R^a及R^b獨立地選自羥基、烷氧基、-O芳基(其中芳基視情況經一個至三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烯基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、氰基或硝基)、$-O-(CH_2)OCOR^c$ (其中R^c為烷基)、$-O-(CH_2)OCOOR^c$ (其中R^c為烷基)、$-O-(alk^2)OR^d$ (其中alk^2為伸烷基且R^d為烷基)、$-S-(CH_2)_2SCOR^e$ (其中R^e為烷基)或$-NR^g-(CHR)OCOR^f$ (其中R為氫、烷基、羥甲基、硫基甲基、甲硫基甲基、胍基丙基、吲哚-3-基甲基、吲哚-4-基甲基、羧基甲基、羧基乙基、胺基羰基甲基、胺基羰基乙基、苯基或苯基烷基(其中苯基單獨地或作為苯基烷基之部分視情況經一個至三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、鹵基、羥基、氰基或硝基)，R^f為烷基或苯甲基，且R^g為氫或與R一起形成$-(CH_2)_3-$)； 或R^a及R^b與其所連接之磷原子一起形成式(a)之環：



(a)

其中Ar^2為視情況經一個至三個鹵基取代之苯基或六員雜芳基；及

R^w及R^x獨立地選自羥基、烷氧基、-O芳基(其中芳基視情況經一個至三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烯基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、氰基或硝基)、$-O-(CH_2)OCOR^c$ (其中R^c為烷基)、$-O-(alk^2)OR^d$ (其中alk^2為伸烷基且R^d為烷基)、$-S-(CH_2)_2SCOR^e$ (其中R^e為烷基)或$-NR^g-(CHR)OCOR^f$ (其中R為氫、烷基、羥甲基、硫基甲基、甲硫基甲基、脒基丙基、吲哚-3-基甲基、吲哚-4-基甲基、羧基甲基、羧基乙基、胺基羰基甲基、胺基羰基乙基、苯基或苯基烷基(其中苯基單獨地或作為苯基烷基之部分視情況經一個至三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、鹵基、羥基、氰基或硝基)，R^f為烷基或苯甲基，且R^g為氫或與R一起形成$-(CH_2)_3-$)；或

R^w及R^x與其所連接之硼原子一起可形成$-O(CRR')_2O-$或$-O(CRR')_3O-$，其中各R及R'獨立地為氫或甲基；

R^2及R^3獨立地為氫、烷基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基或氰基；

R^4為氫、烷基、烷氧基、烷硫基、烷基磺醯基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基、羧基、烷氧羰基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、胺基磺醯基、烷胺基磺醯基或二烷胺基磺醯基；且

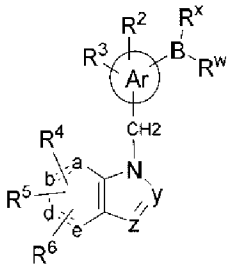
R^5及R^6獨立地為氫、烷基、烷氧基、羥基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥烷基、烷氧基烷基、羥基烷氧基、烷氧基烷氧基、羥基烷胺基、烷氧基烷胺基、胺基、胺基烷基、胺基烷氧基、胺基烷胺基、雜環基、雜環

基氧基、雜環基胺基(其中雜環基單獨地或作為雜環基氧基及雜環基胺基之部分視情況經獨立地選自以下之R^h、R^j或R^k取代：烷基、鹵基、羥基、烷氧基、羥烷基、烷氧基烷基及胺基烷基)、雜環基烷基、雜環基烷氧基、雜環基烷胺基(其中雜環基烷基、雜環基烷氧基及雜環基烷胺基中之雜環基環視情況經一個、兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、鹵基、羥基、烷氧基、羥烷基、烷氧基烷基及胺基烷基)、環烷基氧基、苯基氧基或雜芳基氧基(其中苯基氧基中之苯基及雜芳基氧基中之雜芳基視情況經一個、兩個或三個取代基取代，其中兩個任選取代基獨立地選自烷基、羥基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基及氰基)；或

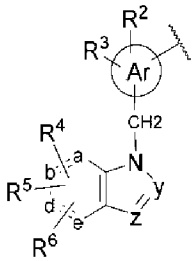
其醫藥學上可接受之鹽；

限制條件為：

1. 當式(I)具有以下結構時



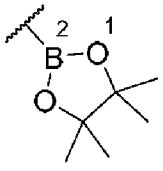
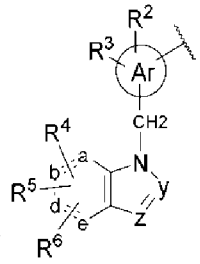
及：



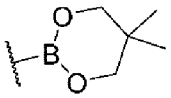
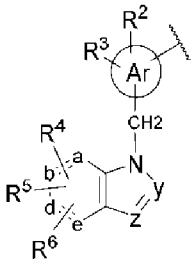
(i) R^w及R^x各自為-OH，則 不為4-((6-胺基-2-丁氧基-8-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)甲基)苯基；4-((5,6-二氯-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基；4-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基；5-氟-2-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基；3-氟-4-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)

苯基；3-((5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基；4-((5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基；2-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基；2-((5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基；2-氟-5-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基；

3-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基；3-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基；3-(1H-吲唑-1-基甲基)苯基；2-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基；4-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基；4-(1H-吲哚-1-基甲基)苯基；4-((6-胺基-9H-嘌呤-9-基)甲基)苯基；3-((6-胺基-9H-嘌呤-9-基)甲基)苯基；2-((6-胺基-9H-嘌呤-9-基)甲基)苯基；4-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-3-氟苯基；4-((2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)-3-氟苯基；5-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-2-氟苯基；4-((2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)-3-氟苯基；2-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-5-氟苯基；5-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-2-甲氧基苯基；3-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-4-甲氧基苯基；2-((2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)-5-嘧啶基、6-((2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)-3-吡啶基或4-(2-乙氧基-7-羧基-1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基；

(ii) $-B(R^w)(R^x)$為  ，則  不為2-(1H-苯并[d]咪唑-1-基甲基)苯基、2-(1H-吲哚-1-基甲基)苯基、3-(1H-吲唑-1-基甲基)苯基-、4-(2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基苯基、4-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基；4-(6-胺基- 8-甲氧基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基-9H-嘌呤-9-基甲基)苯基、3-氟-4-(6-胺基-8-甲氧基-2-(2-甲

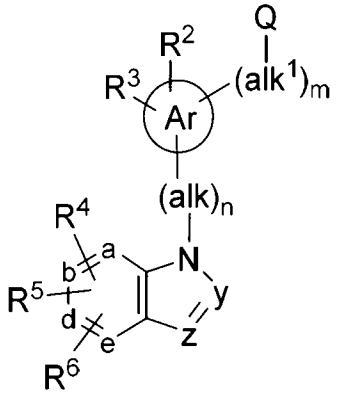
氧基乙氧基)-9H-嘌呤-9-基甲基)苯基、4-(6-胺基-8-甲氧基-2-(2-甲氧基乙氧基)-9H-嘌呤-9-基甲基)苯基、4-(6-胺基-2-丁氧基-8-甲氧基-9H-嘌呤-9-基甲基)苯基、4-(1H-吲哚-1-基甲基)苯基、4-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基、3-(7-甲氧基羰基-1H-吲哚-1-基甲基)苯基、4-(7-甲氧基羰基-1H-吲哚-1-基甲基)苯基、4-(2-乙氧基-7-甲氧基羰基-1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基或4-(2-乙氧基-7-乙氧基羰基-1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基；及

(iii) $-B(R^w)(R^x)$為，則不為4-(2-乙氧基-7-乙氧基羰基-1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基；及

2. 當Q為$-P(O)(R^a)(R^b)$時，則m及n中之一者為1且m及n中之另一者為0；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0007】 在第二態樣中，提供一種式(IA)化合物：



(IA)

其中：

a、b、d及e為CH；或a、b、d及e中的一者或兩者為N，且a、b、d及e中之其餘者為CH；

y及z中之一者為N且y及z中之另一者為CR^7；或y及z兩者為CR^7，其中各R^7獨立地為氫、烷基、羥基或鹵基；

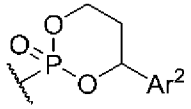
alk為視情況經一個、兩個或三個鹵基取代之伸烷基；

alk^1為伸烷基鏈中之一個碳原子可經氧置換且伸烷基鏈視情況經一個、兩個或三個鹵基取代的伸烷基；

m及n獨立地為0或1；限制條件為m及n中之至少一者為1；

Ar為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；

Q為$-P(O)(R^a)(R^b)$或$-B(R^w)(R^x)$，其中R^a、R^b、R^w及R^x獨立地選自羥基、烷氧基、-O芳基(其中芳基視情況經一個至三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烯基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、氰基或硝基)、$-O-(CH_2)OCOR^c$ (其中R^c為烷基)、$-O-(alk^2)OR^d$ (其中alk^2為伸烷基且R^d為烷基)、$-S-(CH_2)_2SCOR^e$ (其中R^e為烷基)或$-NR^g-(CHR)OCOR^f$ (其中R為氫、烷基、羥甲基、硫基甲基、甲硫基甲基、胍基丙基、吲哚-3-基甲基、吲哚-4-基甲基、羧基甲基、羧基乙基、胺基羰基甲基、胺基羰基乙基、苯基或苯基烷基(其中苯基單獨地或作為苯基烷基之部分視情況經一個至三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、鹵基、羥基、氰基或硝基)，R^f為烷基或苯甲基，且R^g為氫或與R一起形成$-(CH_2)_3-$)；或R^a及R^b與其所連接之磷原子一起形成式(a)之環：



(a)

其中Ar^2為視情況經一個至三個鹵基取代之苯基或六員雜芳基；或

R^w及R^x與其所連接之硼原子一起可形成$-O(CRR')_2O-$或$-O(CRR')_3O-$，其中各R及R'獨立地為氫或甲基；

R^2及R^3獨立地為氫、烷基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基或氰基；

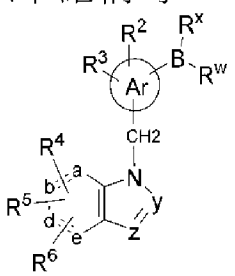
R^4為氫、烷基、烷氧基、烷硫基、烷基磺醯基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基、羧基、烷氧羰基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、胺基磺醯基、烷胺基磺醯基或二烷胺基磺醯基；且

R^5及R^6獨立地為氫、烷基、烷氧基、羥基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥烷基、烷氧基烷基、羥基烷氧基、烷氧基烷氧基、羥基烷胺基、烷氧基烷胺基、胺基、胺基烷基、胺基烷氧基、胺基烷胺基、雜環基、雜環基氧基、雜環基胺基(其中雜環基單獨地或作為雜環基氧基及雜環基胺基之部分視情況經獨立地選自以下之R^h、R^j或R^k取代：烷基、鹵基、羥基、烷氧基、羥烷基、烷氧基烷基及胺基烷基)、雜環基烷基、雜環基烷氧基、雜環基烷胺基(其中雜環基烷基、雜環基烷氧基及雜環基烷胺基中之雜環基環視情況經一個、兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、鹵基、羥基、烷氧基、羥烷基、烷氧基烷基及胺基烷基)、環烷基氧基、苯基氧基或雜芳基氧基(其中苯基氧基中之苯基及雜芳基氧基中之雜芳基視情況經一個、兩個或三個取代基取代，其中兩個任選取代基獨立地選自烷基、羥基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基及氰基)；或

其醫藥學上可接受之鹽；

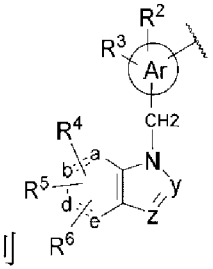
限制條件為：

1.當式(IA)化合物具有以下結構時



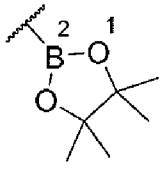
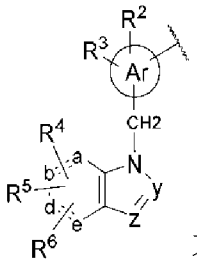
，

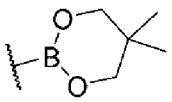
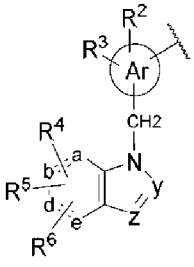
其中Ar為芳基或雜芳基，且：



(i) R^w及R^x各自為-OH，則 不為4-((6-胺基-2-丁氧基-8-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)甲基)苯基；4-((5,6-二氯-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基；4-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基；5-氟-2-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基；3-氟-4-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基；3-((5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基；4-((5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基；2-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基；2-((5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基；2-氟-5-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基；

3-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基；3-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基；3-(1H-吲唑-1-基甲基)苯基；2-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基；4-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基；4-(1H-吲哚-1-基甲基)苯基；4-((6-胺基-9H-嘌呤-9-基)甲基)苯基；3-((6-胺基-9H-嘌呤-9-基)甲基)苯基；2-((6-胺基-9H-嘌呤-9-基)甲基)苯基；4-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-3-氟苯基；4-((2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)-3-氟苯基；5-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-2-氟苯基；4-((2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)-3-氟苯基；2-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-5-氟苯基；5-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-2-甲氧基苯基；3-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-4-甲氧基苯基；2-((2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)-5-嘧啶基, 6-((2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)-3-吡啶基或4-(2-乙氧基-7-羧基-1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基；

(ii) -B(R^w)(R^x)為 ，則  不為2-(1H-苯并[d]咪唑-1-基甲基)苯基、2-(1H-吲哚-1-基甲基)苯基、3-(1H-吲唑-1-基甲基)苯基-、4-(2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基苯基、4-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基；4-(6-胺基- 8-甲氧基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基-9H-嘌呤-9-基甲基)苯基、3-氟-4-(6-胺基-8-甲氧基-2-(2-甲氧基乙氧基)-9H-嘌呤-9-基甲基)苯基、4-(6-胺基-8-甲氧基-2-(2-甲氧基乙氧基)-9H-嘌呤-9-基甲基)苯基、4-(6-胺基-2-丁氧基-8-甲氧基-9H-嘌呤-9-基甲基)苯基、4-(1H-吲哚-1-基甲基)苯基、4-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基、3-(7-甲氧基羰基-1H-吲哚-1-基甲基)苯基、4-(7-甲氧基羰基-1H-吲哚-1-基甲基)苯基、4-(2-乙氧基-7-甲氧基羰基-1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基或4-(2-乙氧基-7-乙氧基羰基-1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基；及

(iii) -B(R^w)(R^x)為 ，則  不為4-(2-乙氧基-7-乙氧基羰基-1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基；及

2. 當Q為-P(O)(R^a)(R^b)時，則m及n中之一者為1且m及n中之另一者為0；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0008】 在第二態樣中，提供一種醫藥組合物，其包含本發明(例如式(I)或(IA))化合物(或其本文所描述之實施例中之任一者)或其醫藥學上

可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0009】 在第三態樣中，提供治療患者中，較佳識別為需要此類治療之患者由ENPP1介導之疾病的方法，其包含向該患者投與治療有效量之式(I)或(IA)之化合物(或其本文所描述之實施例中之任一者)或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，疾病為癌症，諸如肝細胞癌、神經膠母細胞瘤、黑色素瘤、睪丸癌、胰臟癌、甲狀腺癌及乳癌。在另一個實施例中，疾病為發炎性疾病，例如鈣化主動脈瓣疾病及焦磷酸鈣二水合物。在另一實施例中，疾病為代謝疾病，例如2型糖尿病或病毒感染。

【0010】 在第四態樣中，提供適用作藥劑之式(I)或(IA)化合物(或其本文所描述之任何實施例)或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，該藥劑係用於治療癌症，諸如肝細胞癌瘤、神經膠母細胞瘤、黑色素瘤、睪丸癌、胰臟癌、甲狀腺癌及乳癌。在另一個實施例中，藥劑係用於治療發炎性疾病，例如鈣化主動脈瓣疾病及焦磷酸鈣二水合物。在又一實施例中，該藥劑係用於治療例如2型糖尿病或病毒感染等代謝疾病。

【0011】 在第五態樣中，提供式(I)或(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽(及其在本文所揭示之任何實施例)的用途，其係用於製造治療患者之疾病的藥劑，其中ENPP1活性促成該疾病之病理及/或症狀。在一個實施例中，疾病為癌症，諸如肝細胞癌、神經膠母細胞瘤、黑色素瘤、睪丸癌、胰臟癌、甲狀腺癌及乳癌。在另一個實施例中，疾病為發炎性疾病，例如鈣化主動脈瓣疾病及焦磷酸鈣二水合物。在另一實施例中，疾病為代謝疾病，例如2型糖尿病或病毒感染。

【0012】 在涉及癌症治療之前述態樣中之任一者中，其他實施例包含投與式(I)或(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽(或其本文所揭示之任

何實施例)與至少一種其他抗癌劑之組合。當使用組合療法時，藥劑可同時或依序投與。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0013】 本申請案根據35 U.S.C § 119(e)主張2019年4月12日提交之美國臨時申請案第62/833,455號及2019年7月31日提交之臨時申請案第62/881,111號的優先權權益，每一申請案之內容出於所有目的以全文引用的方式併入本文中。

關於在聯邦贊助之研究與發展下完成的發明之權利陳述

【0014】 不適用

參考「序列表」、表格或提交於光盤上之電腦程式列表附錄

【0015】 不適用

定義：

【0016】 除非另外說明，否則以下在說明書及申請專利範圍中使用之術語出於本申請案之目的定義且具有以下含義：

【0017】 「烷基」意謂具有一個至六個碳原子之直鏈飽和單價烴基或具有三個至六個碳原子之分支鏈飽和單價烴基，例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、丁基、戊基及其類似基團。

【0018】 除非另外說明，否則「伸烷基」意謂具有一個至六個碳原子之直鏈飽和二價烴基或具有三個至六個碳原子之分支鏈飽和二價烴基，例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、1-甲基伸丙基、2-甲基伸丙基、伸丁基、伸戊基及其類似基團。

【0019】 「烯基」意謂含有雙鍵之具有兩個至六個碳原子之直鏈或

分支鏈單價烴基，例如乙烯基、丙烯基、2-丙烯基及其類似基團。

【0020】「烷硫基」意謂-SR基團，其中R為如上文所定義之烷基，例如甲硫基、乙硫基及其類似基團。

【0021】「烷基磺醯基」意謂-SO_2R基團，其中R為如上文所定義之烷基，例如甲基磺醯基、乙基磺醯基及其類似基團。

【0022】「胺基」意謂-NH_2。

【0023】「胺基羰基」意謂-$CONH_2$。

【0024】「烷胺基羰基」意謂-CONHR基團，其中R為如上文所定義之烷基，例如甲胺基羰基、乙胺基羰基及其類似基團。

【0025】「胺基磺醯基」意謂-SO_2NH_2。

【0026】「烷胺基磺醯基」意謂-SO_2NHR基團，其中R為如上文所定義之烷基，例如甲胺基磺醯基、乙胺基磺醯基及其類似基團。

【0027】「烷胺基」意謂-NHR基團，其中R為如上文所定義之烷基，例如甲胺基、乙胺基、丙胺基或2-丙胺基及其類似基團。

【0028】「胺基烷基」意謂具有一個至六個碳原子之直鏈單價烴基或經-NR'R"取代之具有三個至六個碳之分支鏈單價烴基，其中R'及R"獨立地為氫或如上文所定義之烷基，例如胺基甲基、胺基乙基、甲胺基甲基及其類似基團。

【0029】「胺基烷胺基」意謂-NR^aR^b基團，其中R^a為氫或烷基且R^b為如上文所定義之胺基烷基，例如胺基乙胺基、二甲胺基乙胺基、二乙胺基乙胺基、二甲胺基丙胺基、二乙胺基丙胺基及其類似基團。

【0030】「胺基烷基氧基」意謂-OR^a基團，其中R^a為如上文所定義之胺基烷基，例如胺基乙基氧基、二甲胺基乙基氧基、二乙胺基乙基氧

基、二甲胺基丙基氧基、二乙胺基丙基氧基及其類似基團。

【0031】「烷氧基」意謂-OR基團，其中R為如上文所定義之烷基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基或2-丙氧基、正丁氧基、異丁氧基或第三丁氧基及其類似基團。

【0032】「烷氧基烷基」意謂經至少一個烷氧基取代之具有一個至六個碳原子之直鏈單價烴基或具有三個至六個碳之分支鏈單價烴基，該至少一個烷氧基諸如係如上文所定義之一個或兩個烷氧基，例如2-甲氧基乙基、1-甲氧基丙基、2-甲氧基丙基或3-甲氧基丙基、2-乙氧基乙基及其類似基團。

【0033】「烷氧基烷胺基」意謂-NRR'基團，其中R為氫或烷基且R'為如上文所定義之烷氧基烷基，例如甲氧基乙胺基、乙氧基乙胺基、丙氧基丙胺基、乙氧基丙胺基及其類似基團。

【0034】「烷氧基烷基氧基」或「烷氧基烷氧基」意謂-(O)R基團，其中R為如上文所定義之烷氧基烷基，例如甲氧基乙氧基、乙氧基乙氧基及其類似基團。

【0035】「芳基」意謂具有6至10個環原子之單價單環或雙環芳族烴基，例如苯基或萘基。

【0036】「苯基氧基」意謂-OR基團，其中R為苯基。

【0037】「環烷基」意謂具有三個至十個碳原子之環狀飽和單價烴基，例如環丙基、環丁基、環戊基或環己基及其類似基團。

【0038】「環烷氧基氧基」意謂-OR基團，其中R為如上文所定義之環烷基(包括特定雜環基環)，例如環丙基氧基及其類似基團。

【0039】「羧基」意謂-COOH。

【0040】「二烷胺基羰基」意謂-CONHRR'，其中R及R'獨立地為如上文所定義之烷基，例如二甲胺基羰基、甲基乙胺基羰基及其類似基團。

【0041】「二烷胺基磺醯基」意謂-SO_2NHRR'，其中R及R'獨立地為如上文所定義之烷基，例如二甲胺基磺醯基、甲基乙胺基磺醯基及其類似基團。

【0042】「二烷胺基」意謂-NRR'基團，其中R及R'為如上文所定義之烷基，例如二甲胺基、甲基乙胺基及其類似基團。

【0043】「鹵基」意謂氟、氯、溴或碘，較佳為氟或氯。

【0044】「鹵烷基」意謂如上文所定義之烷基，其經一或多個鹵素原子(諸如一個至五個鹵素原子，諸如氟或氯)取代，包括經不同鹵素(例如-CH_2Cl、-CF_3、-CHF_2、-CH_2CF_3、-CF_2CF_3、-$CF(CH_3)_2$)取代之烷基及其類似基團。當烷基僅僅經氟取代時，其在本申請案中可稱為氟烷基。

【0045】「鹵烷氧基」意謂-OR基團，其中R為如上文所定義之鹵烷基，例如-OCF_3、-$OCHF_2$及其類似基團。當R為其中烷基僅僅經氟取代之鹵烷基時，其在本申請案中可被稱為氟烷氧基。

【0046】「羥烷基」意謂經一個或兩個羥基取代之具有一個至六個碳原子之直鏈單價烴基或具有三個至六個碳之分支鏈單價烴基，限制條件為若存在兩個羥基，則其不皆在同一碳原子上。代表性實例包括(但不限於)羥甲基、2-羥基-乙基、2-羥丙基、3-羥丙基、1-(羥甲基)-2-甲基丙基、2-羥丁基、3-羥丁基、4-羥丁基、2,3-二羥丙基、1-(羥甲基)-2-羥乙基、2,3-二羥丁基、3,4-二羥丁基及2-(羥甲基)-3-羥丙基，較佳2-羥乙基、2,3-二羥丙基及1-(羥甲基)-2-羥乙基。

【0047】「羥烷胺基」意謂-NR^aR^b基團，其中R^a為氫或烷基且R^b為如上文所定義之羥烷基，例如羥乙胺基、羥丙胺基及其類似基團。

【0048】「羥烷基氧基」意謂-OR^a基團，其中R^a為如上文所定義之胺基羥烷基，例如羥乙基氧基、羥丙基氧基及其類似基團。

【0049】「雜環基」意謂具有4至8個環原子之飽和或不飽和單價單環基團，其中一或兩個環原子為選自N、O或$S(O)_n$之雜原子，其中n為0至2之整數，其餘環原子為C。另外，雜環基環中之一個或兩個環碳原子可視情況經-CO-基團置換。更特定言之，術語雜環基包括(但不限於) N-吡咯啶基(pyrrolidino)、N-哌啶基(piperidino)、高N-哌啶基(homopiperidino)、2-側氧基吡咯啶基、2-側氧基哌啶基、嗎啉基、N-哌嗪基(piperazino)、四氫哌喃基、硫代嗎啉基及其類似基團。當雜環基環不飽和時，其可含有一個或兩個環雙鍵，限制條件為環不為芳族。當雜環基含有至少一個氮原子時，其在本文中亦被稱作雜環胺基且為雜環基之子集。

【0050】「雜環基烷基」或「雜環烷基」意謂-(伸烷基)-R基團，其中R為如上文所定義之雜環基環(包括特定雜環基環)，例如四基呋喃甲基、哌嗪基甲基、嗎啉基乙基及其類似基團。

【0051】「雜環基胺基」意謂-NRR'基團，其中R為氫或烷基且R'為如上文所定義之雜環基(包括特定雜環基環)。

【0052】「雜環基烷胺基」或「雜環烷胺基」意謂-NRR'基團，其中R為氫或烷基，且R'為如上文所定義之雜環基烷基環(包括特定雜環基環)，例如四氫呋喃基甲胺基、哌嗪基乙胺基、嗎啉基乙胺基、哌啶基甲胺基及其類似基團。

【0053】「雜環基氧基」意謂-OR基團，其中R為如上文所定義之雜環基(包括特定雜環基環)。

【0054】「雜環基烷基氧基」或「雜環烷基氧基」意謂-OR基團，其中R為如上文所定義之雜環基烷基環(包括特定雜環基環)，例如四基呋喃基甲基氧基、哌嗪基乙基氧基、嗎啉基乙基氧基、哌啶基甲基氧基及其類似基團。

【0055】除非另外說明，否則「雜芳基」意謂具有5至10個環原子之單價單環或雙環芳族基團，其中一或多個(在一個實施例中，一個、兩個或三個)環原子為選自N、O或S之雜原子，其餘環原子為碳。代表性實例包括(但不限於)吡咯基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、呋喃基、吲哚基、異吲哚基、噁唑基、異噁唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噠嗪基、三唑基、四唑基及其類似基團。如本文所定義，術語「雜芳基」與「芳基」相互排斥。當雜芳基環含有5或6個環原子時，其在本文中亦稱為5員或6員雜芳基。

【0056】「雜芳基氧基」意謂-OR基團，其中R為如上文所定義之雜芳基(包括特定雜芳基環)。

【0057】本發明亦包括本發明(I)化合物之受保護衍生物。舉例而言，當本發明化合物含有諸如羥基、羧基、硫醇之基團或含有一或多個氮原子之任何基團時，此等基團可經適合保護基保護。適合保護基之綜合清單可見於T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. (1999)，其揭示內容以全文引用的方式併入本文中。本發明化合物之受保護衍生物可藉由此項技術中熟知之方法製備。

【0058】本發明亦包括本發明化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽之

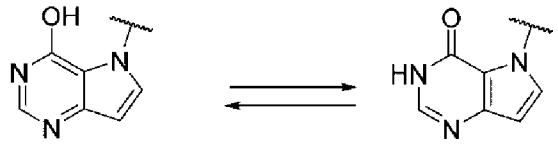
多晶型形式及氘化形式。

【0059】 化合物之「醫藥學上可接受之鹽」意謂醫藥學上可接受且擁有母體化合物之所需藥理學活性之鹽。此類鹽包括：由無機酸形成之酸加成鹽，該等無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似酸；或由有機酸形成之酸加成鹽，該等有機酸諸如甲酸、乙酸、丙酸、己酸、環戊丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、葡糖庚酸、4,4'-亞甲基雙-(3-羥基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸及其類似酸；或當存在於母體化合物中之酸性質子經金屬離子(例如鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子)置換時所形成之鹽；或當與有機鹼(諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、緩血酸胺、*N*-甲基葡糖胺及其類似物)配位時所形成之鹽。應理解，醫藥學上可接受之鹽係無毒的。關於適合的醫藥學上可接受之鹽之其他資訊可見於*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第17版，Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985中，其以全文引用之方式併入本文中。

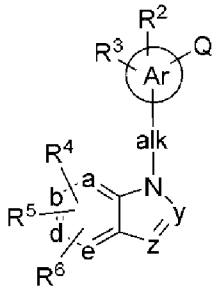
【0060】 本發明化合物可具有不對稱中心。含有經不對稱取代之原子之本發明化合物可以光學活性或外消旋形式分離。在此項技術中熟知如何製備光學活性形式，諸如藉由物質之解析來製備。除非具體指示特定立體化學或異構形式，否則所有對掌性、非對映異構體、對掌性或非對映異構形式及外消旋形式之所有混合物均在本發明之範疇內。一般熟習此項技

術者亦應理解，當化合物表示為(R)立體異構體時，其可含有相應(S)立體異構體作為雜質，亦即，(S)立體異構體小於約5 wt%，較佳2 wt%，且接著其表示為R及S異構體之混合物，該混合物中R或S異構體之量大於約5% w/w，較佳2% w/w。

【0061】 某些本發明化合物可以互變異構體及/或幾何異構體之形式存在。呈個別形式及其混合物之所有可能互變異構體及順式及反式異構體在本發明之範疇內。例如，經羥基取代之式(I)化合物可以如下文所示之互變異構體之形式存在：



【0062】 另外，如本文所用，術語烷基包括該烷基之所有可能的異構形式。此外，當諸如芳基、雜芳基、雜環基之環狀基團經取代時，其包括所有位置異構體。此外，本發明化合物之全部水合物在本發明之範疇內。

【0063】 本文所提供之某些結構中可抽出一或多個浮動取代基。除非另外提供或另外自上下文瞭解，否則在化學可行且原子價規則允許的情況下，取代基可存在於抽出取代基之環的任何原子上。舉例而言，在以下結構中：

，R^4取代基可置換雙環系統之六員芳環部分上之任何氫，包括CH (當a為CH時)之氫。

【0064】 本發明化合物亦可在構成此等化合物之原子中之一或多者

處含有非天然量之同位素。同位素之非天然量可定義為在自然界中所發現之量至100%之所討論原子之量的範圍內，該等非天然量僅在一或多個同位素增濃原子存在時有所不同。可併入本發明化合物，諸如式(I)化合物(及其包括特定化合物的在本文所揭示之任何實施例)中的例示性同位素包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯及碘之同位素，分別諸如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{33}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I及$^{125}1$。經同位素標記之化合物(例如用^{3}H及^{14}C標記之化合物)可適用於化合物或受質組織分佈分析法中。氚化(亦即，^{3}H)及碳-14 (亦即，^{14}C)同位素可由於其易於製備及可偵測性而適用。另外，利用較重同位素，諸如氘(亦即^{2}H)之取代可提供由較大代謝穩定性產生的某些治療性優點(例如活體內半衰期增加或劑量要求減少)。在一些實施例中，在本文所揭示之化合物中，包括在表1中，一或多個氫原子經^{2}H或^{3}H置換，或一或多個碳原子經^{13}C-或^{14}C-增濃碳置換。諸如^{15}O、^{13}N、^{11}C及^{15}F之正電子發射同位素適用於正電子發射斷層攝影法(PET)研究以檢查受質受體佔有率。經同位素標記之化合物通常可藉由根據與本文中之流程或實例中揭示之程序類似的程序，用經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。

【0065】「側氧基」或「羰基」意謂=(O)基團。

【0066】術語「任選(optional)」或「視情況(optionally)」意謂隨後描述之事件或情形可能發生但不必發生，且該描述包括事件或情形發生之情況及不發生之情況。舉例而言，「視情況經烷基取代之雜環基」意謂烷基可能存在但不必存在，且該描述包括雜環基經烷基取代之情景及雜環基未經烷基取代之情景。

【0067】「醫藥學上可接受之載劑或賦形劑」意謂適用於製備通常為安全、無毒及既非在生物學上不合需要亦非在其他方面不合需要之醫藥組合物的載劑或賦形劑且包括對於獸醫學使用以及人類醫藥使用為可接受之載劑或賦形劑。如本說明書及申請專利範圍中所使用之「醫藥學上可接受之載劑/賦形劑」包括一種及多於一種此類賦形劑。

【0068】如本文所用，術語「約」意欲如本文所用，術語「約」意欲限定其修飾之數值，將此類值表示在為誤差界限內之變數。當不敍述特定誤差界限(諸如標準偏差至在資料之圖表或表中給出之平均值)時，術語「約」應理解為意謂範圍將涵蓋±10%、較佳±5%的所敍述值且包括該範圍。

【0069】如本文所用，術語「疾病(disease)」意欲一般與術語「病症(disorder)」及「病狀(condition)」(如同醫學病狀)同義且可互換使用，此係因為其全部反映人類或動物身體或其部分中之一者的損害正常功能之異常病狀，典型地由突出的病徵及症狀體現，且使得人類或動物之存活期減短或生活品質降低。

【0070】術語「患者」一般與術語「個體」同義且包括所有哺乳動物，包括人類。患者之實例包括人類、家畜(諸如牛、山羊、綿羊、豬及兔)及伴侶動物(諸如狗、貓、兔及馬)。較佳地，患者為人類。

【0071】關於EPPI之術語「抑制」或「降低」或此等術語之任何變化形式包括達成所要結果之任何可量測的減輕或完全抑制。舉例而言，相較於正常狀況可存在約、至多約或至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、 95%、99%或更大，或可自其中推導之任何範圍的減輕，即

EPPI活性降低。

【0072】 疾病之「治療(treating/treatment)」包括：

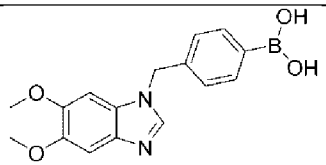
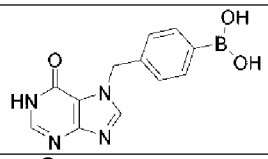
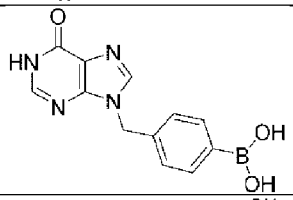
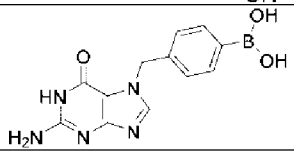
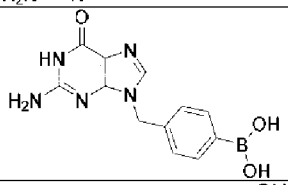
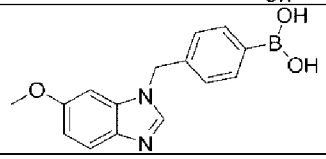
(1)預防疾病，亦即，使得疾病之臨床症狀不會在可能暴露於疾病或易患疾病但尚未經歷或顯示疾病症狀之哺乳動物中發展；

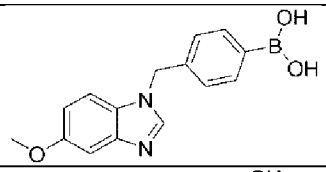
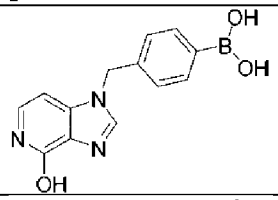
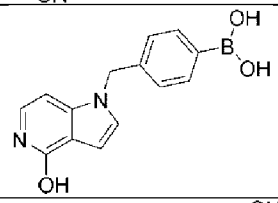
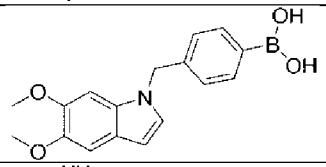
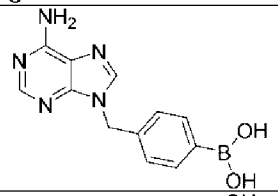
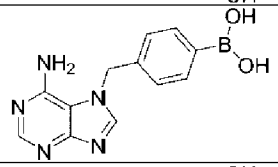
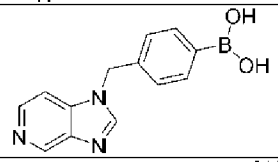
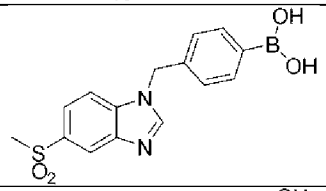
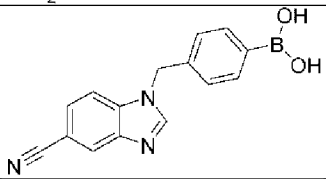
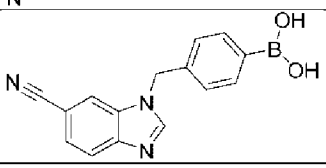
(2)抑制疾病，亦即，遏制或減少疾病或其臨床症狀之發展；或

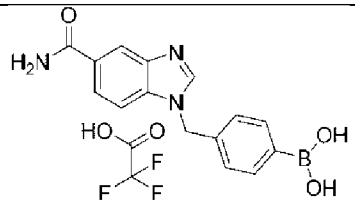
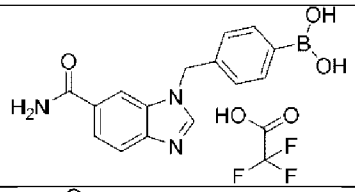
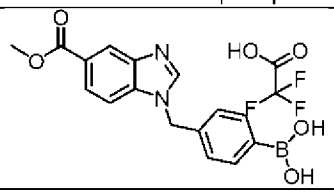
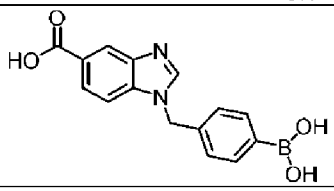
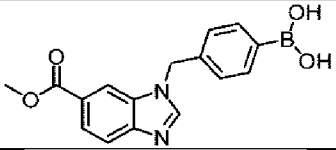
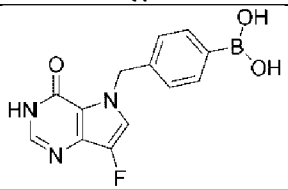
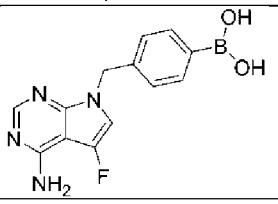
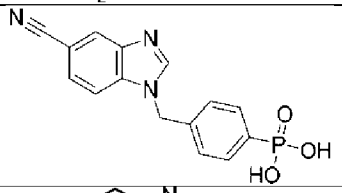
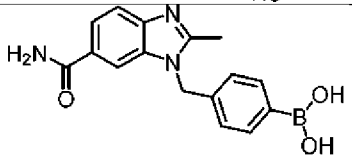
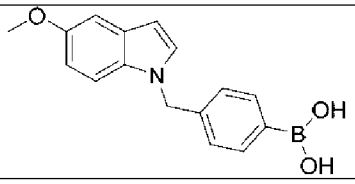
(3)緩解疾病，亦即，使疾病或其臨床症狀消退。

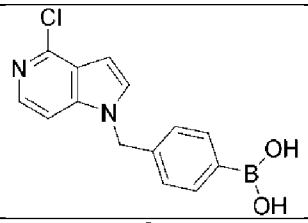
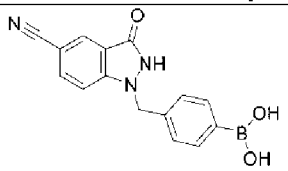
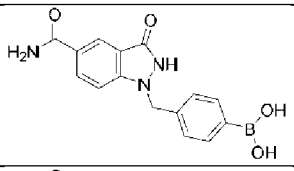
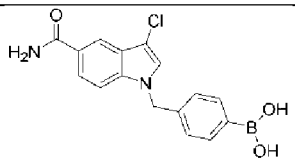
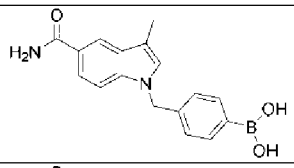
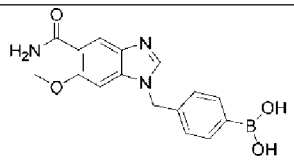
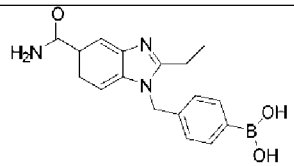
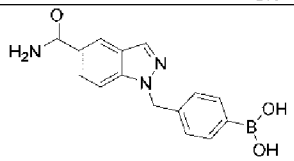
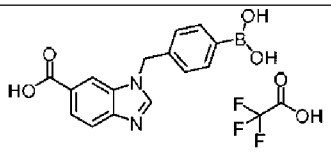
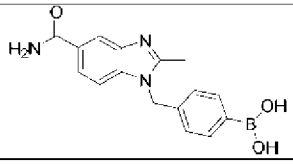
【0073】 「治療有效量」意謂本發明化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽在投與患者用於治療疾病時足以實現對該疾病之此類治療的量。「治療有效量」將視化合物、疾病及其嚴重程度及待治療之哺乳動物之年齡、體重等而改變。

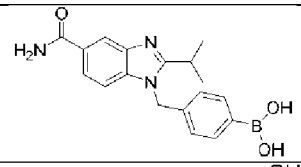
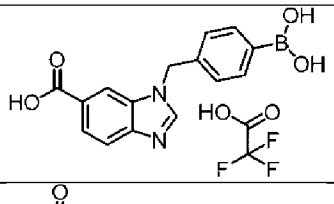
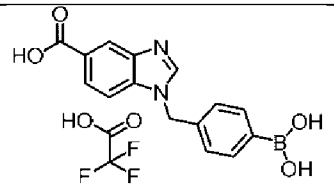
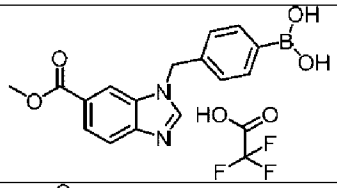
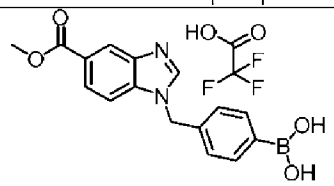
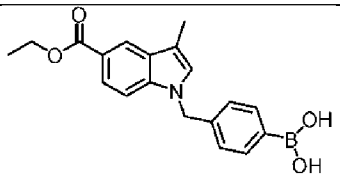
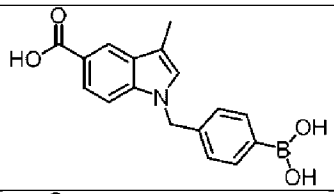
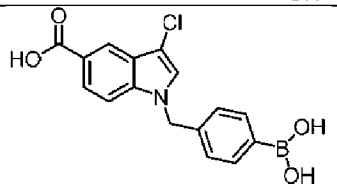
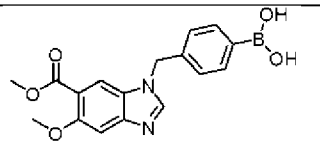
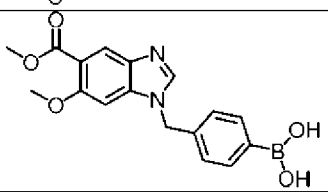
【0074】 式(I)之代表性化合物揭示於下表1中：

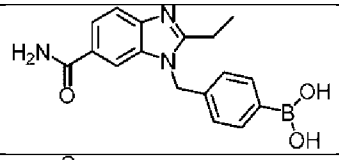
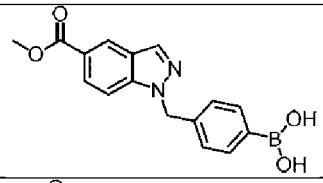
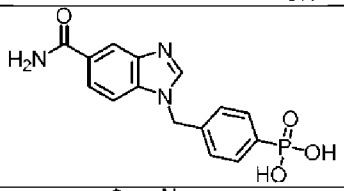
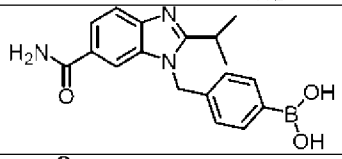
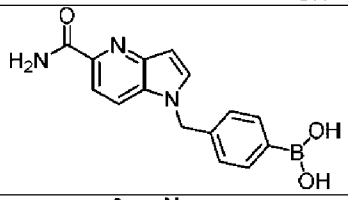
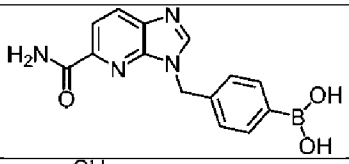
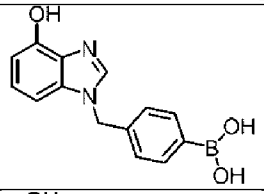
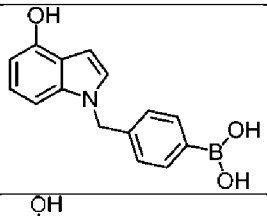
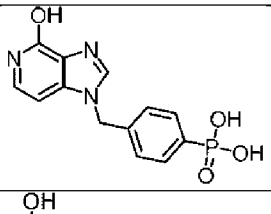
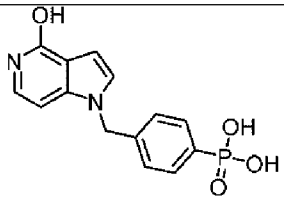
化合物	結構	名稱
1		4-((5,6-二甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
2		4-((6-側氧基-1H-嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸
3		4-((6-側氧基-1H-嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸
4		4-((2-胺基-6-側氧基-1H-嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸
5		4-((2-胺基-6-側氧基-1H-嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸
6		4-((6-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸

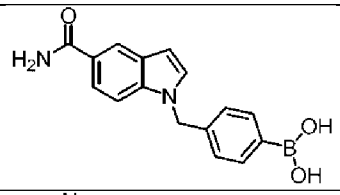
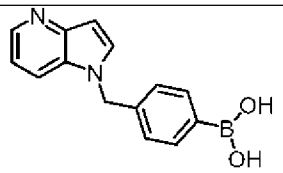
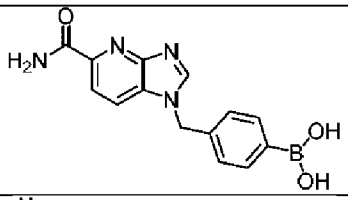
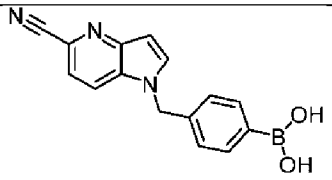
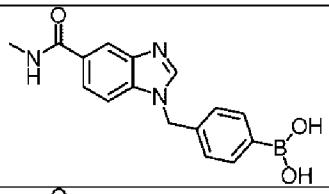
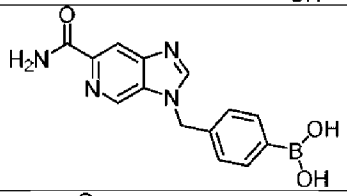
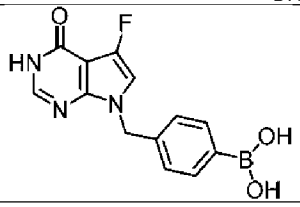
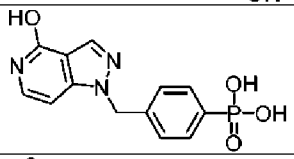
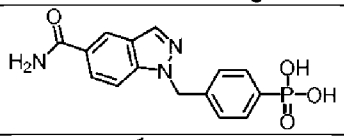
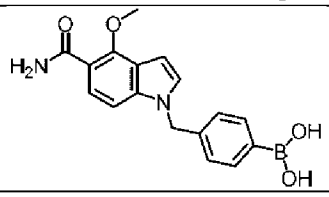
化合物	結構	名稱
7		4-((5-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
8		4-((4-羥基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
9		(4-((4-羥基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基)硼酸
10		4-((5,6-二甲氧基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸
11		4-((6-胺基嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸
12		(4-((6-胺基-7H-嘌呤-7-基)甲基)苯基)硼酸
13		(4-((1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基)硼酸
14		(4-((5-(甲基磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸
15		4-((5-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
16		4-((6-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸

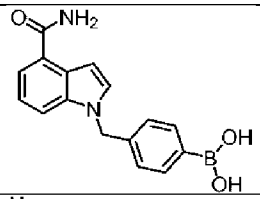
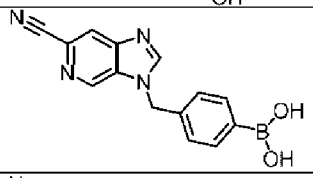
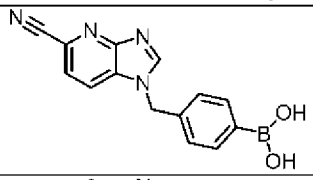
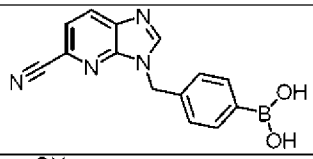
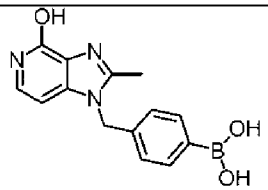
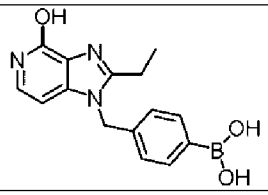
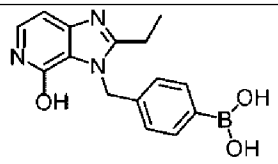
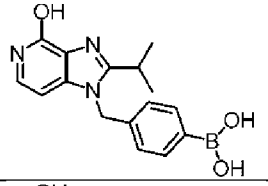
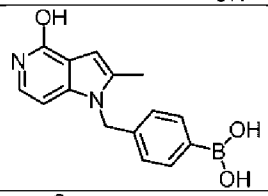
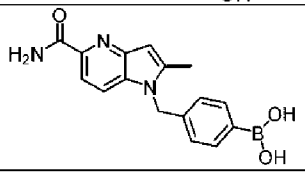
化合物	結構	名稱
17		4-((5-胺甲醯基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸三氟乙酸鹽
18		4-((6-胺甲醯基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸三氟乙酸鹽
19		4-((5-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)-苯基硼酸三氟乙酸鹽
20		1-((4-(二羥基-硼烷基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-羧酸
21		4-((6-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
22		(4-((7-氟-4-側氧基-3,4-二氫-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)甲基)苯基)硼酸
23		(4-((4-胺基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基)硼酸
24		(4-((5-氰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)膦酸
25		(4-((6-胺甲醯基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸
26		4-((5-甲氧基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸

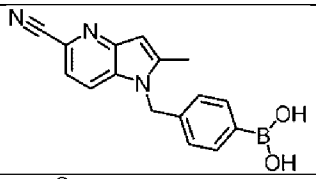
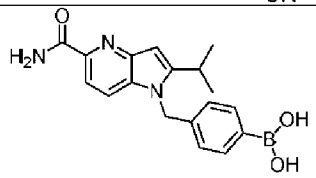
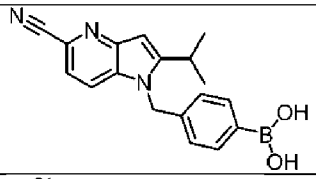
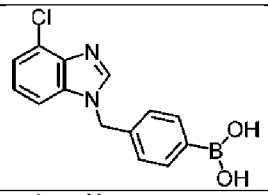
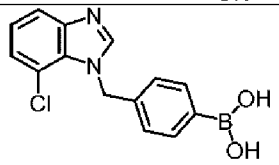
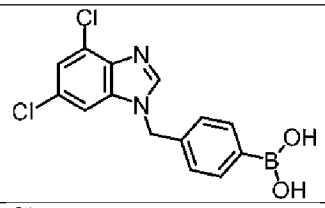
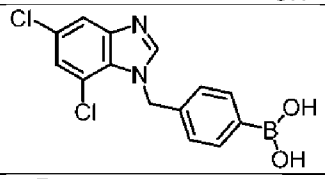
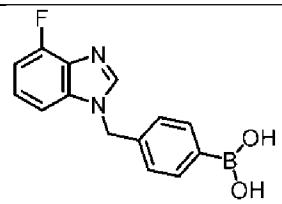
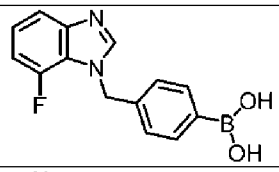
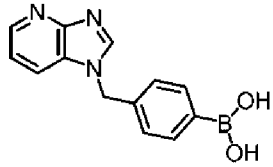
化合物	結構	名稱
27		4-((4-氯吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
28		4-((5-氰基-3-側氧基-2H-吲唑-1-基)甲基)苯基硼酸
29		4-((5-胺甲醯基-3-側氧基-2H-吲唑-1-基)甲基)苯基硼酸
30		4-((5-胺甲醯基-3-氯吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸
31		4-((5-胺甲醯基-3-甲基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸
32		4-((5-胺甲醯基-6-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
33		4-((5-胺甲醯基-2-乙基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
34		4-((5-胺甲醯基吲唑-1-基)甲基)苯基硼酸
35		3-((4-(二羥基硼烷基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-羧酸 三氟乙酸鹽
36		(4-((5-胺甲醯基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸

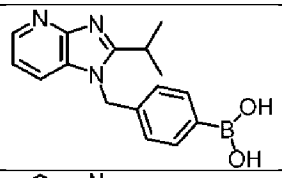
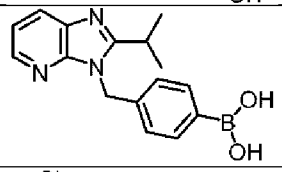
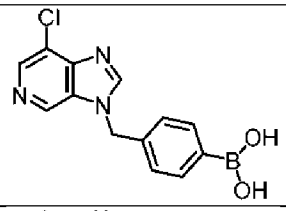
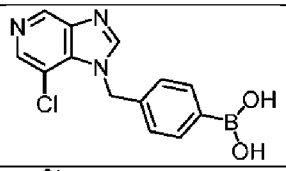
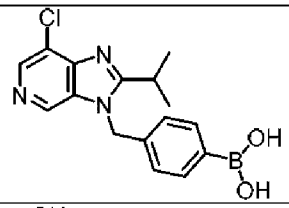
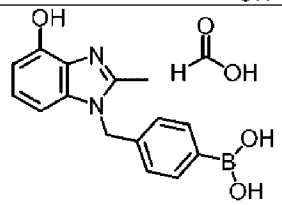
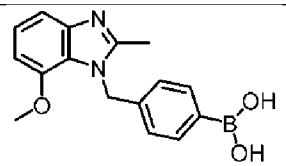
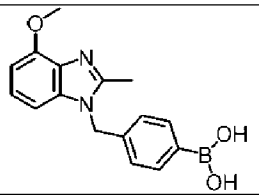
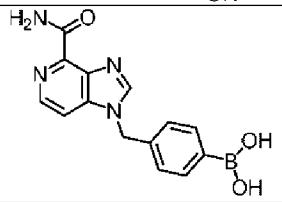
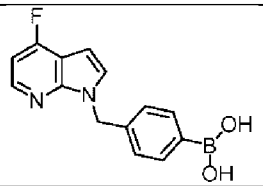
化合物	結構	名稱
37		4-((5-胺甲醯基-2-異丙基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
38		3-((4-(二羥基硼烷基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-羧酸 三氟乙酸鹽
39		1-(4-二羥硼基苯甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸--2,2,2-三氟乙酸(1/1)
40		2,2,2-三氟乙酸--(4-((6-(甲氧基羰基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸(1/1)
41		2,2,2-三氟乙酸--(4-((5-(甲氧基羰基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸(1/1)
42		4-((5-(乙氧基羰基)-3-甲基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸
43		1-((4-(二羥基硼烷基)苯基)甲基)-3-甲基吲哚-5-羧酸
44		1-(4-二羥硼基苯甲基)-3-氯-1H-吲哚-5-羧酸
45		4-((5-甲氧基-6-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)-苯基-硼酸
46		4-((6-甲氧基-5-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基-硼酸

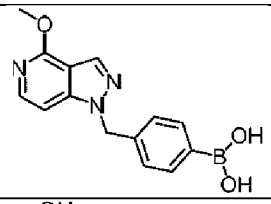
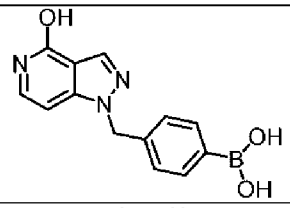
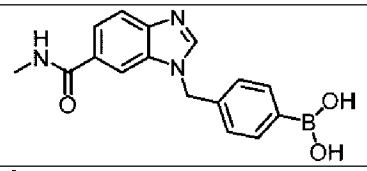
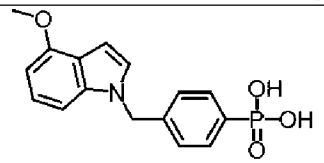
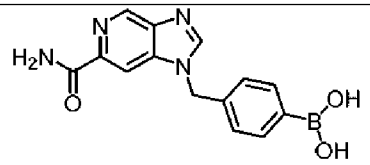
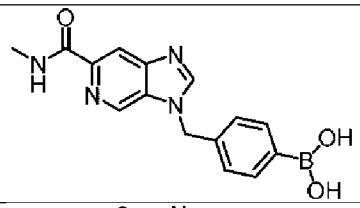
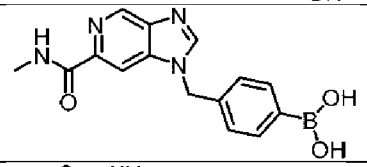
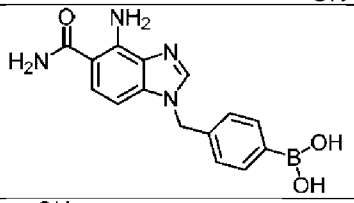
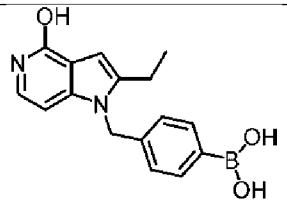
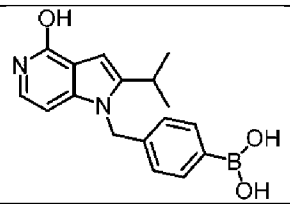
化合物	結構	名稱
47		(4-((6-胺甲醯基-2-乙基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸
48		4-((5-(甲氧基羰基)吲唑-1-基)甲基)苯基硼酸
49		4-((5-胺甲醯基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸
50		4-((6-胺甲醯基-2-異丙基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
51		(4-((5-胺甲醯基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基)硼酸
52		4-((5-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸
53		4-((4-羥基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
54		4-((4-羥基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸
55		(4-((4-羥基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基)膦酸
56		(4-((4-羥基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基)膦酸

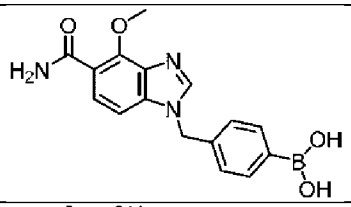
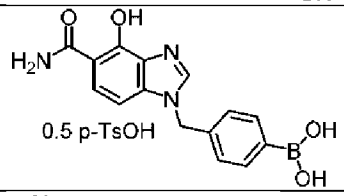
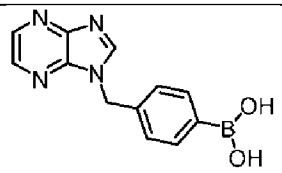
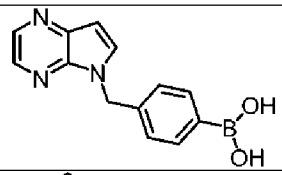
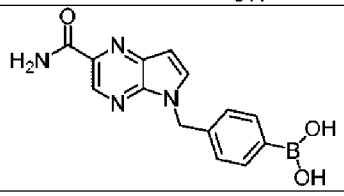
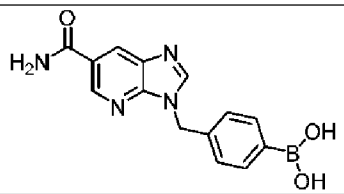
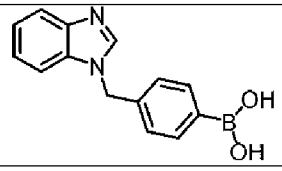
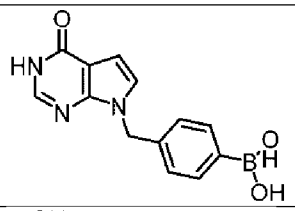
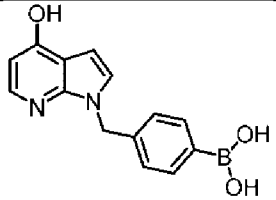
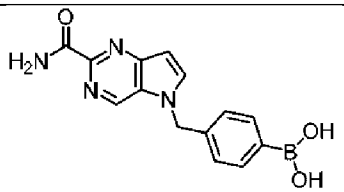
化合物	結構	名稱
57		(4-((5-胺甲醯基-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)硼酸
58		(4-((1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基)硼酸
59		4-((5-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
60		(4-((5-氰基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基)硼酸
61		4-((5-(甲基胺甲醯基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
62		4-((6-胺甲醯基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸
63		(4-((5-氟-4-側氧基-3,4-二氫-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基)硼酸
64		4-((4-羥基吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸
65		4-((5-胺甲醯基吲唑-1-基)甲基)苯基膦酸
67		4-((5-胺甲醯基-4-甲氧基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸

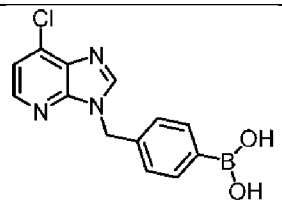
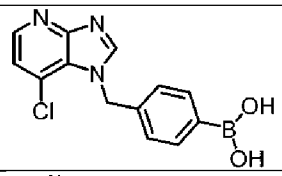
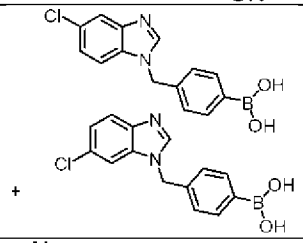
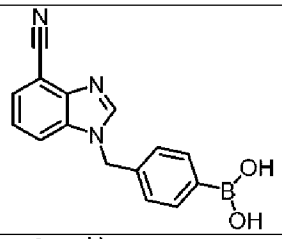
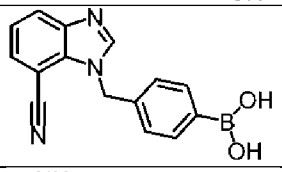
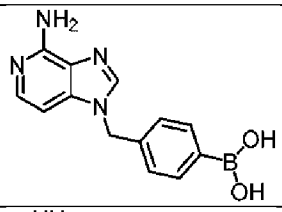
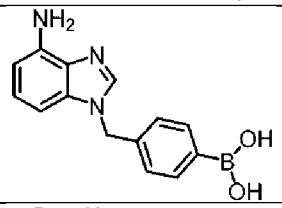
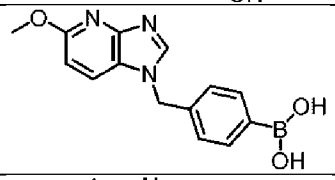
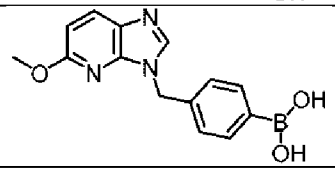
化合物	結構	名稱
68		4-((4-胺甲醯基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸
69		4-((6-氰基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸
70		4-((5-氰基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
71		4-((5-氰基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸
72		4-((4-羥基-2-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
73		4-((2-乙基-4-羥基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
74		4-((2-乙基-4-羥基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸
75		4-((4-羥基-2-異丙基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
76		4-((4-羥基-2-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
77		4-((5-胺甲醯基-2-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸

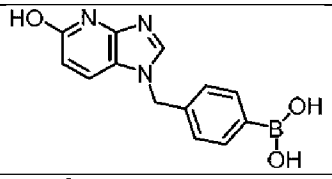
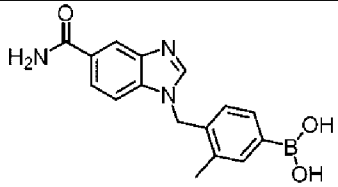
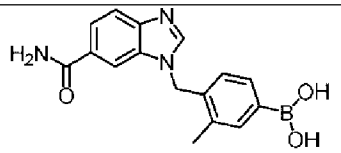
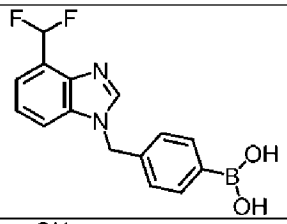
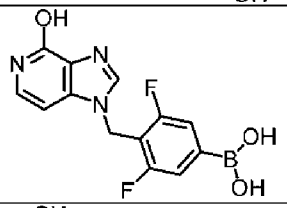
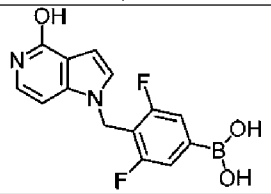
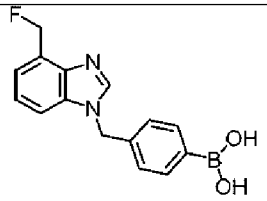
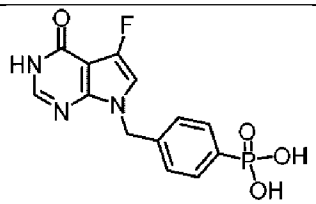
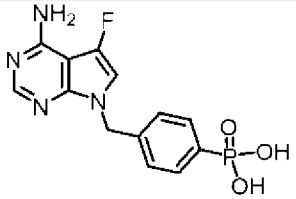
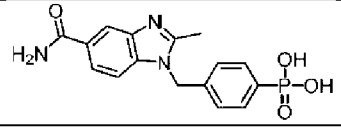
化合物	結構	名稱
78		4-((5-氰基-2-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
79		4-((5-胺甲醯基-2-異丙基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
80		4-((5-氰基-2-異丙基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
81		4-((4-氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
82		4-((7-氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
83		4-((4,6-二氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
84		4-((5,7-二氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
85		4-((4-氟-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
86		4-((7-氟-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
87		4-(咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基甲基)苯基硼酸

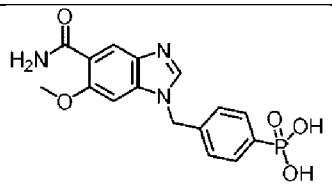
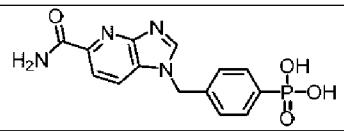
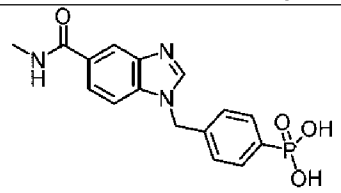
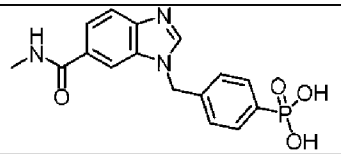
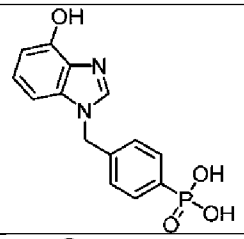
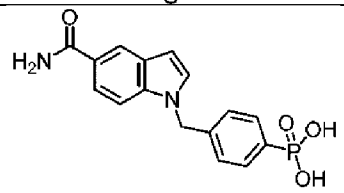
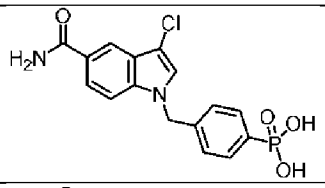
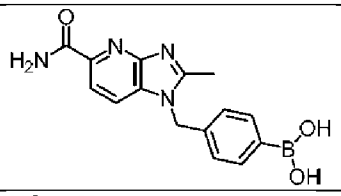
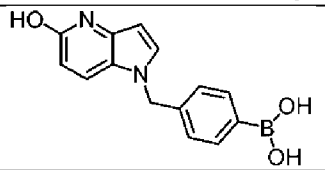
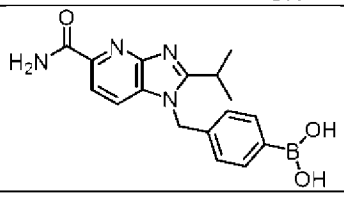
化合物	結構	名稱
88		4-((2-異丙基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
89		4-((2-異丙基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸
90		4-((7-氯咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸
91		4-((7-氯咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
92		4-((7-氯-2-異丙基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸
93		4-((4-羥基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸甲酸鹽
94		4-((7-甲氧基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
95		4-((4-甲氧基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
96		4-((4-胺甲醯基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
97		4-((4-氟吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸

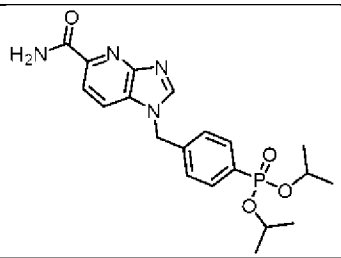
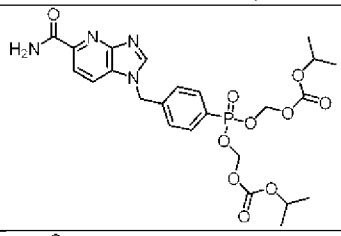
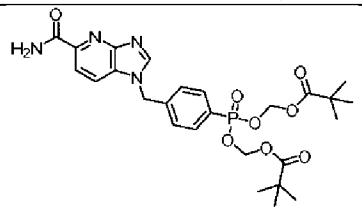
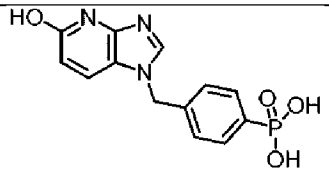
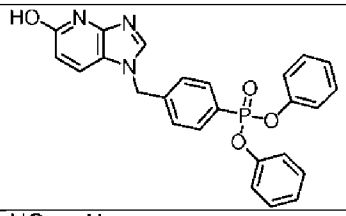
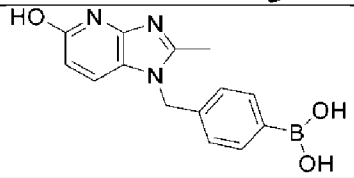
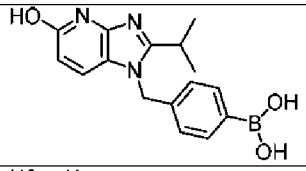
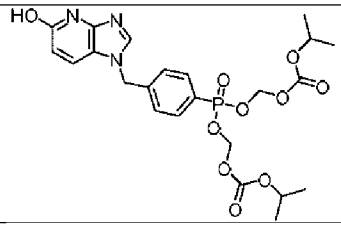
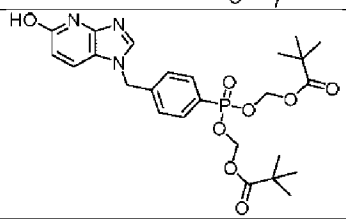
化合物	結構	名稱
98		4-((4-甲氧基吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
99		4-((4-羥基吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
100		4-((6-(甲基胺甲醯基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
101		4-((4-甲氧基吲哚-1-基)甲基)苯基膦酸
102		4-((6-胺甲醯基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
103		4-((6-(甲基胺甲醯基)咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸
104		4-((6-(甲基胺甲醯基)咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
105		4-((4-胺基-5-胺甲醯基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
106		4-((2-乙基-4-羥基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
107		4-((4-羥基-2-異丙基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸

化合物	結構	名稱
108		4-((5-胺甲醯基-4-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
109		4-((5-胺甲醯基-4-羥基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
110		4-(咪唑并[4,5-b]吡嗪-1-基甲基)苯基硼酸
111		4-(吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基甲基)苯基硼酸
112		4-((2-胺甲醯基吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基)甲基)苯基硼酸
113		4-((6-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸
114		(4-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸
115		(4-((4-側氧基-3,4-二氫-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基)硼酸
116		4-((4-羥基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
117		4-((2-胺甲醯基吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)甲基)苯基硼酸

化合物	結構	名稱
118		4-((7-氯咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸
119		4-((7-氯咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
120		4-((5-氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸及4-((6-氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(1:1混合物)
121		4-((4-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
122		4-((7-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
123		4-((4-胺基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
124		4-((4-胺基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
125		4-((5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
126		4-((5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸

化合物	結構	名稱
127		(4-((5-羥基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基)硼酸
128		(4-((5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-甲基苯基)硼酸
129		(4-((6-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-甲基苯基)硼酸
130		4-((4-(二氟甲基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
131		3,5-二氟-4-((4-羥基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
132		3,5-二氟-4-((4-羥基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
133		4-((4-(氟甲基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
134		4-((5-氟-4-側氧基-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基膦酸
135		4-((4-胺基-5-氟吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基膦酸
136		4-((5-胺甲醯基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸

化合物	結構	名稱
137		4-((5-胺甲醯基-6-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸
138		4-((5-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸
139		4-((5-(甲基胺甲醯基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸
140		4-((6-(甲基胺甲醯基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸
141		(4-((4-羥基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)膦酸
142		4-((5-胺甲醯基吲哚-1-基)甲基)苯基膦酸
143		4-((5-胺甲醯基-3-氯吲哚-1-基)甲基)苯基膦酸
144		(4-((5-胺甲醯基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基)硼酸
145		4-((5-羥基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
146		4-((5-胺甲醯基-2-異丙基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸

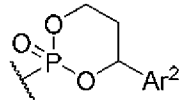
化合物	結構	名稱
147		4-((5-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二異丙酯
148		1-((4-(二((異丙氧基羰基)氧基)甲氧基磷醯基)苯基)甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲醯胺
149		2,2-二甲基丙酸((4-((5-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基(((2,2-二甲基丙醯基)氧基)甲氧基)磷醯基)氧基)甲酯
150		4-((5-羥基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸
151		4-((5-羥基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二苯酯
152		(4-((5-羥基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基)硼酸
153		(4-((5-羥基-2-異丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基)硼酸
154		(((4-((5-羥基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基)磷醯基)雙(氧基))雙(亞甲基)二異丙基雙(碳酸酯)
155		(((4-((5-羥基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基)磷醯基)雙(氧基))雙(亞甲基)雙(2,2-二甲基丙酸酯)

實施例:

實施例A

【0075】 在實施例A中，化合物為如以上發明內容中所定義之式(I)或(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0076】 在第一子實施例A中，化合物為如以上發明內容中所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在第一子實施例A內，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽為化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為-$P(O)(R^a)(R^b)$或-$B(R^w)(R^x)$，其中R^a、R^b、R^w及R^x獨立地選自羥基、烷氧基、-O芳基(其中芳基視情況經一個至三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烯基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、氰基或硝基)、-O-$(CH_2)OCOR^c$ (其中R^c為烷基)、-O-$(alk^2)OR^d$ (其中alk^2為伸烷基且R^d為烷基)、-S-$(CH_2)_2SCOR^e$ (其中R^e為烷基)或-NR^g-$(CHR)OCOR^f$ (其中R為氫、烷基、羥甲基、硫基甲基、甲硫基甲基、胍基丙基、吲哚-3-基甲基、吲哚-4-基甲基、羧基甲基、羧基乙基、胺基羰基甲基、胺基羰基乙基、苯基或苯基烷基(其中苯基單獨地或作為苯基烷基之部分視情況經一個至三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、鹵基、羥基、氰基或硝基)，R^f為烷基或苯甲基，且R^g為氫或與R一起形成-$(CH_2)_3$-)； 或R^a及R^b與其所連接之磷原子一起形成式(a)之環：



(a)

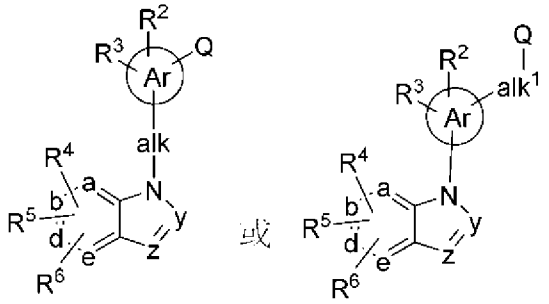
其中Ar^2為視情況經一個至三個鹵基取代之苯基或六員雜芳基；及

R^w及R^x與其所連接之硼原子一起可形成-$O(CRR')_2O$-或-$O(CRR')_3O$-，其中各R及R'獨立地為氫或甲基。

【0077】 在第二子實施例A中，化合物為如以上發明內容中所定義之式(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

實施例B

【0078】 在實施例B中，實施例A及其中所含的子實施例中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有式(Ia)或(Ib)之結構：



(Ia) (Ib)

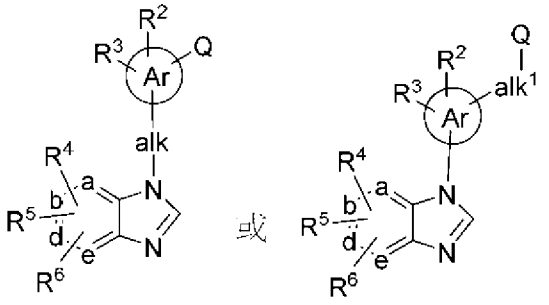
【0079】 (Bi) 在實施例B之子實施例(Bi)中，化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有結構(Ia)。

【0080】 (Bii) 在實施例B之子實施例(Bii)中，化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有結構(Ib)。

【0081】 (Biii) 在實施例B之子實施例(Biii)中，式(Ia)及(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽為其中y為N且z為CR^7。

實施例C

【0082】 在實施例C中，實施例A及其中所含的子實施例中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有式(Ic)或(Id)之結構：



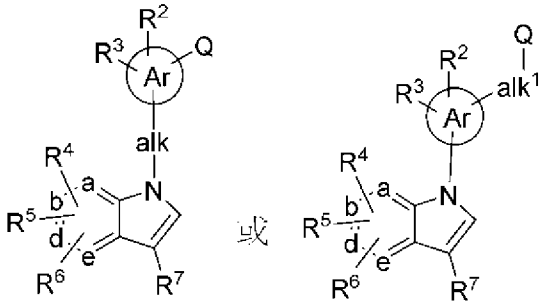
(Ic) (Id)

【0083】 (Ci) 在實施例C之子實施例(Ci)中，化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有結構(Ic)。

【0084】 (Cii) 在實施例C之子實施例(Cii)中，化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有結構(Id)。

實施例D

【0085】 在實施例D中，實施例A及其中所含的子實施例中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有式(Ie)或(If)之結構：

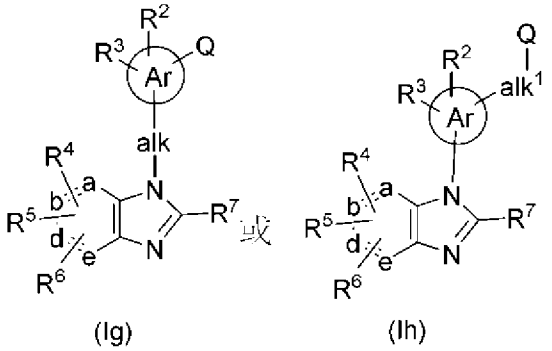


【0086】 (Di) 在實施例D之子實施例(Di)中，化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有結構(Ie)。

【0087】 (Dii) 在實施例D之子實施例(Dii)中，化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有結構(If)。

實施例D1

【0088】 在實施例D中，實施例A及其中所含的子實施例中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有式(Ig)或(Ih)之結構：



其中R^7為烷基、鹵基或羥基。

【0089】 (D1i) 在實施例D之子實施例(D1i)中，化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有結構(Ig)。

【0090】 (D1ii) 在實施例D之子實施例(Dii)中，化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有結構(Ih)。

【0091】 (D1iii) 在實施例D之子實施例(Dii)中，結構(Ig)及(Ih)之化合物或醫藥學上可接受之鹽為其中R^7為烷基之彼等者。

實施例E

【0092】 在實施例E中，如實施例A、B、C、D及D1及其中所含的子實施例中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中在連接至R^4、R^5及R^6中之任一者時，a、b、d及e為CH或C。

實施例F

【0093】 在實施例F中，如實施例A、B、C、D及D1及其中所含的子實施例中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中在連接至R^4、R^5及R^6中之任一者時，a為N，且b、d及e為CH或C。

實施例G

【0094】 在實施例G中，如實施例A、B、C、D及D1及其中所含的子實施例中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中在連接至R^4、R^5及R^6中之任一者時，a及d為N，且b及e為CH或C。

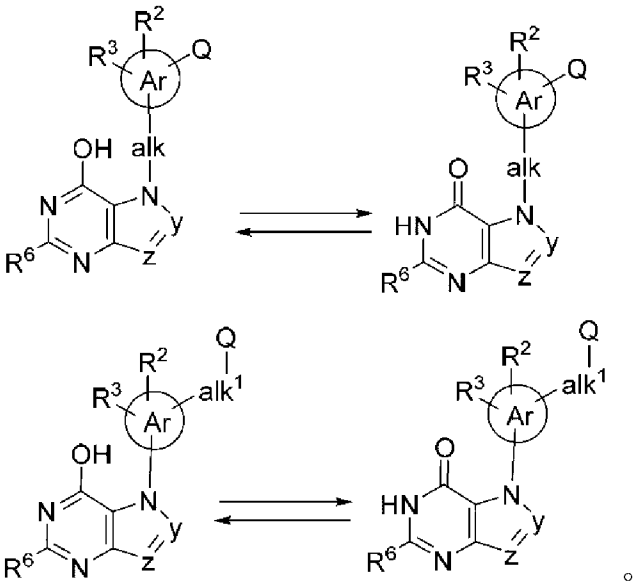
實施例H

【0095】 在實施例H中，如實施例A、B、C、D及D1及其中所含的子實施例中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中在連接至R^4、R^5及R^6中之任一者時，b為N，且a、c及e為CH或C。

實施例I

【0096】 在實施例I中，如實施例A、B、C、D及D1及其中所含的子實施例中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中在連接至R^4、R^5及R^6中之任一者時，b及e為N，且a及d為CH或C。

【0097】 在子實施例Ii中，如實施例A、B、C、D及D1及其中所含的子實施例中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中b及e為N，a為C-R^5，且d為C-R6，且R^5為羥基。如上文所描述，其中R^5為羥基的子實施例Ii可以下文所示之互變異構形式存在：



。

實施例J

【0098】 在實施例J中，如實施例A、B、C、D及D1及其中所含的子實施例中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中在連接至R^4、R^5及R^6中之任一者時，b及e為N，且a及d為CH或C。

實施例K

【0099】 在實施例K中，如實施例A、B、C、D及D1及其中所含的子實施例中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中在連接至R^4、

R^5及R^6中之任一者時，d為N，且a、b及e為CH或C。

實施例L

【0100】(Li). 在子實施例Li中，如實施例A、B、C、D、D1、E、F、G、H、I、J及K及其中所含的子實施例中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為$-P(O)(OH)_2$。

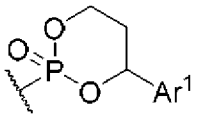
【0101】(Lii). 在子實施例Lii中，如實施例A、B、C、D、D1、E、F、G、H、I、J及K及其中所含的子實施例中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為$-B(OH)_2$。

【0102】(Liii). 在子實施例Liii中，如實施例A、B、C、D、D1、E、F、G、H、I、J及K及其中所含的子實施例中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為$-P(O)(R^a)(R^b)$。在子實施例(Liii)內，在第一組化合物中，Q為R^a，且R^b獨立地選自羥基、烷氧基、-O芳基(其中芳基視情況經一個至三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、鹵基、鹵烷基、氰基或硝基)、$-O-(CH_2)OCOR^c$ (其中R^c為烷基)、$-O-(CH_2)OCOOR^c$ (其中R^c為烷基)、$-O-(alk^2)OR^d$ (其中alk^2為伸烷基且R^d為烷基)及$-S-(CH_2)_2SCOR^e$ (其中R^e為烷基)。較佳地，R^a及R^b獨立地選自烷氧基、-O芳基(其中芳基視情況經一個至三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、鹵基、鹵烷基、氰基或硝基)、$-O-(CH_2)OCOR^c$ (其中R^c為烷基)及$-O-(alk^2)OR^d$ (其中alk^2為伸烷基且R^d為烷基，諸如甲基、異丙基、正丙基、異丁基或正丁基)。較佳地，R^a及R^b獨立地為羥基、烷氧基、-O苯基(其中苯基視情況經一個至三個獨立地選自以下之取代基取代：烷氧基、鹵基、鹵烷基、氰基或硝基)、$-O-(CH_2)OCOR^c$ (其中R^c為烷基)或$-NH-(CHR)OCOR^f$ (其中R為烷基，R^f為烷基，諸如甲基、異丙基、正丙基、

異丁基、正丁基或苯甲基)，較佳為羥基或烷氧基。

【0103】 在子實施例(Liii)內，在第二組化合物中，Q係其中R^a係選自羥基、烷氧基、-O芳基(其中芳基視情況經一個至三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烯基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、氰基或硝基)、-O-(CH_2)OCOR^c (其中R^c為烷基)、-O-(alk^2)OR^d (其中alk^{2}為伸烷基且R^d為烷基)及-S-$(CH_2)_2$SCOR^e (其中R^e為烷基)，且R^b係選自-NR^g-(CHR)OCOR^f (其中R為氫、烷基、羥甲基、硫基甲基、甲硫基甲基、胍基丙基、吲哚-3-基甲基、吲哚-4-基甲基、羧基甲基、羧基乙基、胺基羰基甲基、胺基羰基乙基、苯基或苯基烷基(其中苯基單獨地或作為苯基烷基之部分視情況經一個至三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基、鹵基、羥基、氰基或硝基)，R^f為烷基或苯甲基，且R^g為氫或與R一起形成-$(CH_2)_3$-)。較佳地，R^a係選自烷氧基及-O芳基(其中芳基視情況經一個至三個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、氰基或硝基)，且R^b係選自-NR^g-(CHR)OCOR^f (其中R為烷基，諸如甲基、異丙基、正丙基、異丁基、正丁基)。

【0104】 在子實施例(Liii)內，在第三組化合物中，Q中的R^a及R^b與其所連接之磷原子一起形成式(a)之環：



(a)

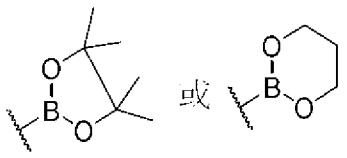
其中Ar^1為視情況經一個至三個鹵基取代之苯基或六員雜芳基。較佳地，Ar^1為經一個至三個鹵基或吡啶基取代之苯基。

【0105】 (Liv). 在子實施例Liv中，如實施例A、B、C、D、D1、E、F、G、H、I、J及K及其中所含的子實施例中任一者之化合物或其醫

藥學上可接受之鹽，其中Q為-B(R^w)(R^x)。在子實施例(Liv)內，在第一組化合物中，R^w及R^x獨立地選自羥基、烷氧基、-O芳基(其中芳基視情況經一個至三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、鹵基、鹵烷基、氰基或硝基)、-O-(CH_2)OCOR^c (其中R^c為烷基)或-O-(alk^2)OR^d (其中alk^2為伸烷基且R^d為烷基)。較佳地，R^w及R^x獨立地選自烷氧基、-O芳基(其中芳基視情況經一個至三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、鹵基、鹵烷基、氰基或硝基)、-O-(CH_2)OCOR^c (其中R^c為烷基)及-O-(alk^2)OR^d (其中alk^2為伸烷基且R^d為烷基，諸如甲基、異丙基、正丙基、異丁基或正丁基)。較佳地，R^w及R^x獨立地為羥基、烷氧基或-O苯基(其中苯基視情況經一個至三個獨立地選自以下之取代基取代：烷氧基、鹵基、鹵烷基、氰基或硝基)。

【0106】 在子實施例(Liv)內，在第二組化合物中，R^w及Rx獨立地選自羥基及烷氧基。

【0107】 在子實施例(Liii)內，在第三組化合物中，R^w及R^x與其所連接之硼原子一起形成式(b)或(c)之環：



(b) (c)

實施例M

【0108】 在實施例M中，如實施例A、B、C、D、D1、E、F、G、H、I、J、K及L及其中所含的子實施例中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Ar為芳基或雜芳基。

【0109】 (Mi). 在實施例M之子實施例Mi中，如實施例M之化合物

或其醫藥學上可接受之鹽為其中Ar為苯基之彼等者。在子實施例Mi之一個子實施例中，在子實施例Mi之化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，Q連接至苯環的碳在將苯環連接至剩餘式(I)化合物的碳之對位。在子實施例Mi之另一子實施例中，在子實施例Mi之化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，Q連接至苯環的碳在將該苯環分別連接至剩餘的式(I)及(Ia)至(Ih)之化合物之碳之對位。

【0110】 (Mii). 在實施例M之子實施例Mii中，如實施例M之化合物為其中Ar為雜芳基之化合物。在子實施例Mii之一個子實施例中，在如子實施例Mii之化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，Ar為吡啶基、嘧啶基、噠嗪基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡唑基、三唑基、噁二唑基或咪唑基。在實施例Mii之另一子實施例中，在如子實施例Mii之化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，Ar為六員環，諸如吡啶基、嘧啶基或噠嗪基，其中Q連接至吡啶基、嘧啶基或噠嗪基環上的碳在將吡啶基、嘧啶基或噠嗪基環分別連接至剩餘的式(I)及(Ia)至(Ih)之化合物的碳之對位。

【0111】 在子實施例Mii下，在另一組化合物中，Ar為苯并呋喃基、喹啉基、喹唑啉基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并三唑基或苯并噁唑基。

實施例N

【0112】 在實施例N中，在如實施例A、B、C、D、D1、E、F、G、H、I、J、K及L及其中所含的子實施例中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，Ar為雜環基。

【0113】 (Ni). 在實施例N之子實施例Ni中，在如子實施例Ni之化合

物或其醫藥學上可接受之鹽中，Ar為吡咯啶基、哌啶基或高哌啶基，較佳地Ar為哌啶-4-基，其中Q經由alk^1連接至哌啶基環之氮原子。

實施例O

【0114】在實施例O中，在如實施例A、B、C、D、D1、E、F、G、H、I、J、K、L、M及N及其中所含的子實施例中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，alk及alk^1獨立地為亞甲基、伸乙基或伸丙基。在第一子實施例中，當Ar為六員環時，alk及alk^1為亞甲基，較佳地alk及alk^1為亞甲基。在第二子實施例中，alk為亞甲基且alk^1不存在(亦即m為0)。

實施例P

【0115】在實施例P中，在如實施例A、B、D、D1、E、F、G、H、J、K、L、M及O及其中所含的子實施例中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，R^7為氫、甲基、異丙基或氟。在實施例P之第一子實施例中，化合物為其中R^7為氫、甲基或氟之化合物。在實施例P之第二子實施例中，化合物為其中R^7為氫之化合物。在實施例P之第二子實施例中，化合物為其中R^7為甲基或異丙基之化合物。

實施例Q

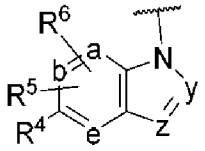
【0116】在實施例Q中，在如實施例A、B、C、D、D1、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、O及P及其中所含之子實施例中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2及R^3獨立地為氫、甲基、乙基、甲氧基、氟、三氟甲基、三氟甲氧基或氰基。在實施例Q之第一子實施例中，化合物為其中R^2及R^3為氫之化合物。

實施例R

【0117】在實施例R中，在如實施例A、B、C、D、D1、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、O、P及Q及其中所含有的子實施例中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽中，R^4為氫、烷基、烷氧基、烷基磺醯基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基、羧基、烷氧羰基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、胺基磺醯基、烷胺基磺醯基或二烷胺基磺醯基。

【0118】(Ri) 在實施例R之子實施例(Ri)中，化合物為其中R^4為氫、甲基、甲氧基、乙氧基、氟、氯、三氟甲基、氰基或三氟甲氧基。在(Ri)之第一子實施例中，化合物為其中R^4為氫、甲氧基或乙氧基。在(Ri)之第二子實施例中，化合物為其中R^4為氫。

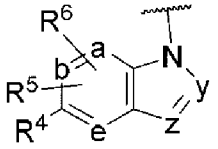
【0119】(Rii) 在實施例R之子實施例(Rii)中，R^4為氰基、羧基、烷氧羰基、烷基磺醯基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、胺基磺醯基、烷胺基磺醯基或二烷胺基磺醯基。在(Rii)內，在一組化合物中，R^4為氰基、羧基、甲氧羰基、甲基磺醯基、胺基羰基、甲胺基羰基、二甲胺基羰基、胺基磺醯基、甲胺基磺醯基或二甲胺基磺醯基。在(Rii)內，在另一組化合物中，R^4為氰基、羧基、甲氧羰基、胺基羰基、甲基磺醯基、甲胺基羰基、二甲胺基羰基、胺基磺醯基、甲胺基磺醯基或二甲胺基磺醯基。在(Rii)內，在又一組化合物中，R^4為胺基羰基、甲胺基羰基或二甲胺基羰基。在R(ii)及其中所含之群組內，在另一組化合物中，R^4連接至包含如下所示之式(I)之a、b、d及e之六員環



其中波浪線表示與分子之其餘部分的連接點(為清楚起見，包含式(I)

之a、b、d及e的六員環已展示為實例。熟習此項技術者將顯而易知，在覆蓋一或多種式(Ia)至(Ih)化合物之實施例中，R^4將連接至包含如上文所描繪之a、b、d及e的六員環之同一碳)。

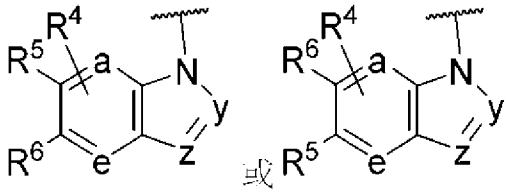
【0120】 (Riii) 在實施例R之子實施例(Riii)中，化合物為其中R^4為烷基磺醯基，較佳為甲基磺醯基，且R^4連接至包含如下所示之式I之a、b、d及e的六員環



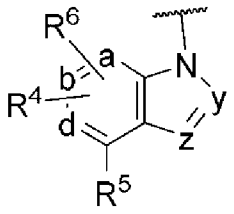
其中波浪線表示與分子其餘部分之連接點。

實施例S

【0121】 (Si) 在實施例Si中，如實施例A、B、C、D、D1、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、O、P、Q及R及其中所含之子實施例(或群組)中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽為其中R^5及R^6獨立地為氫、烷基、烷氧基、羥基、胺基、鹵基、鹵烷基或鹵烷氧基。在實施例(Si)之第一子實施例中，化合物為其中R^5及R^6獨立地為氫、烷氧基、胺基或羥基。在實施例(Si)之第二子實施例中，化合物為其中R^5及R^6獨立地為烷氧基，諸如甲氧基、乙氧基或丙氧基，且連接至包含如下所示之式I之a、b、d及e的六員環



其中波浪線表示與分子其餘部分之連接點。在實施例(Si)之第三子實施例中，化合物為其中R^5及R^6獨立地為氫。在實施例(Si)之第四子實施例中，化合物為其中R^5連接至包含如下所示之式I之a、b、d及e的六員環



其中波浪線表示與分子其餘部分之連接點。在第四子實施例內，在一組化合物中，R^5為羥基且R^4及R^6為氫。

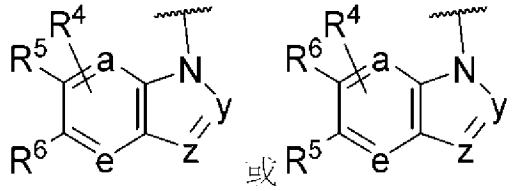
【0122】 Mii) 在實施例Mii中，如實施例A、B、C、D、D1、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、O、P、Q及R及其中所含的子實施例中任一者之化合物或醫藥學上可接受之鹽為彼等者，其中：

R^5為氫、烷基、烷氧基、羥基、鹵基、鹵烷基或鹵烷氧基；及

R^6為羥烷基、烷氧基烷基、羥基烷氧基、烷氧基烷氧基、羥基烷胺基、烷氧基烷胺基、胺基烷基、胺基烷氧基、胺基烷胺基、雜環基、雜環基氧基、雜環基胺基(其中雜環基單獨地或作為雜環基氧基及雜環基胺基之部分視情況經一個、兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、鹵基、羥基、烷氧基、羥烷基、烷氧基烷基及胺基烷基)、雜環基烷基、雜環基烷基氧基、雜環基烷胺基(其中雜環基烷基、雜環基烷基氧基及雜環基烷胺基中之雜環基環視情況經一個、兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、鹵基、羥基、烷氧基、羥烷基、烷氧基烷基及胺基烷基)、環烷基氧基、苯基氧基或雜芳基氧基(其中苯基氧基中之苯基及雜芳基氧基中之雜芳基視情況經一個、兩個或三個取代基取代，其中兩個任選取代基獨立地選自烷基、羥基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基及氰基)。

【0123】 在實施例Mii之第一子實施例中，R^5為氫、甲氧基、乙氧基或羥基，較佳R^5為甲氧基或乙氧基；且R^6為2-羥基乙基氧基、3-羥基丙基氧基、2-甲氧基乙基氧基、2-乙氧基乙基氧基、3-甲氧基丙基氧基、3-

乙氧基丙基氧基、2-胺基乙基氧基、2-甲胺基乙基氧基、2-二甲胺基乙基氧基、2-二乙胺基乙基氧基、3-胺基丙基氧基、3-甲胺基丙基氧基、3-二甲胺基丙基氧基、3-二乙胺基丙基氧基、吡咯啶基氧基、哌啶基氧基、吡咯啶基甲氧基、哌啶基甲基氧基、吡咯啶基乙基氧基、哌啶基乙基氧基、2-羥基乙胺基、3-羥基丙胺基、2-甲氧基乙胺基、2-乙氧基乙胺基、3-甲氧基丙胺基、3-乙氧基丙胺基、2-胺基乙胺基、2-甲胺基乙胺基、2-二甲胺基乙胺基、2-二乙胺基乙胺基、3-胺基丙胺基、3-甲胺基丙胺基、3-二甲胺基丙胺基、3-二乙胺基丙胺基、吡咯啶基胺基、哌啶基胺基、吡咯啶基甲胺基、哌啶基甲胺基、吡咯啶基乙胺基，或哌啶基乙胺基(其中前述各基團中之吡咯啶基及哌啶基單獨地或作為另一基團之部分視情況經一個或兩個獨立地選自以下之取代基取代：甲基、氟、羥基或甲氧基)。較佳地，R^5及R^6連接至包含如下所示之式I之a、b、d及e之六員環

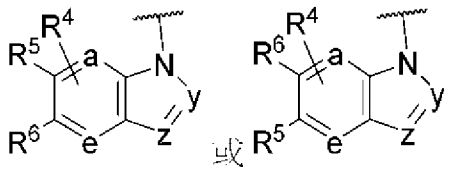


其中波浪線表示與分子其餘部分之連接點。

【0124】(Miii) 在實施例Mi中，如實施例A、B、C、D、D1、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、O、P、Q及R及其中所含的子實施例中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5及R^6獨立地為羥烷基、烷氧基烷基、羥基烷氧基、烷氧基烷氧基、羥基烷胺基、烷氧基烷胺基、胺基烷基、胺基烷氧基、胺基烷胺基、雜環基、雜環基氧基、雜環基胺基(其中雜環基單獨地或作為雜環基氧基及雜環基胺基之一部分視情況經一個、兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、鹵基、羥基、烷氧基、羥烷基、烷氧基烷基及胺基烷基)、雜環基烷基、雜環基烷基氧基、

雜環基烷胺基(其中雜環基烷基、雜環基烷基氧基及雜環基烷胺基中之雜環基環視情況經一個、兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、鹵基、羥基、烷氧基、羥烷基、烷氧基烷基及胺基烷基)、環烷基氧基、苯基氧基或雜芳基氧基(其中苯基氧基之苯基及雜芳基氧基之雜芳基視情況經一個、兩個或三個取代基取代，其中兩個任選取代基獨立地選自烷基、羥基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基及氰基)。

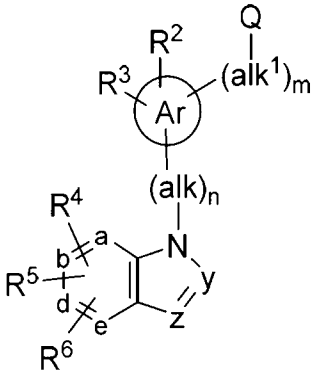
【0125】 在實施例Miii之第一子實施例中，R^5及R^6獨立地為2-羥基乙基氧基、3-羥基丙基氧基、2-甲氧基乙基氧基、2-乙氧基乙基氧基、3-甲氧基丙基氧基、3-乙氧基丙基氧基、2-胺基乙基氧基、2-甲胺基乙基氧基、2-二甲胺基乙基氧基、2-二乙胺基乙基氧基、3-胺基丙基氧基、3-甲胺基丙基氧基、3-二甲胺基丙基氧基、3-二乙胺基丙基氧基、吡咯啶基氧基、哌啶基氧基、吡咯啶基甲基氧基、哌啶基甲基氧基、吡咯啶基乙基氧基、哌啶基乙基氧基、2-羥基乙胺基、3-羥基丙胺基、2-甲氧基乙胺基、2-乙氧基乙胺基、3-甲氧基丙胺基、3-乙氧基丙胺基、2-胺基乙胺基、2-甲胺基乙胺基、2-二甲胺基乙胺基、2-二乙胺基乙胺基、3-胺基丙胺基、3-甲胺基丙胺基、3-二甲胺基丙胺基、3-二乙胺基丙胺基、吡咯啶基胺基、哌啶基胺基、吡咯啶基甲胺基、哌啶基甲胺基、吡咯啶基乙胺基，或哌啶基乙胺基(其中前述各基團中之吡咯啶基及哌啶基單獨地或作為另一基團之部分視情況經一個或兩個獨立地選自以下之取代基取代：甲基、氟、羥基或甲氧基)。較佳地，R^5及R^6連接至包含如下所示之式I之a、b、d及e之六員環



其中波浪線表示與分子其餘部分之連接點。

【0126】 本發明之額外實施例包括以下實施例1至58：

【0127】 1. 在實施例1中，提供一種式(I)化合物：



(I)

其中：

a、b、d及e為CH；或a、b、d及e中之一者或兩者為N，且a、b、d及e中之其餘者為CH；

y及z中之一者為N且y及z中之另一者為CR^7；或y及z兩者為CR^7，其中各R^7獨立地為氫、烷基、羥基或鹵基；

alk為視情況經一個、兩個或三個鹵基取代之伸烷基；

alk^1為伸烷基鏈中之一個碳原子可經氧置換且伸烷基鏈視情況經一個、兩個或三個鹵基取代的伸烷基；

m及n獨立地為0或1；限制條件為m及n中之至少一者為1；

Ar為芳基或雜芳基；

Q為$-B(R^w)(R^x)$，其中R^w及R^x獨立地選自羥基、烷氧基、-O芳基(其中芳基視情況經一個至三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、烯基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、氰基或硝基)、$-O-(CH_2)OCOR^c$ (其中R^c為烷基)、$-O-(alk^2)OR^d$ (其中alk^2為伸烷基且R^d為烷基)；或

R^w及R^x與其所連接之硼原子一起可形成-O(CRR')$_2$O-或-O(CRR')$_3$O-，其中各R及R'獨立地為氫或甲基；

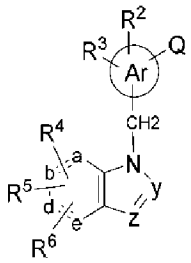
R^2及R^3獨立地為氫、烷基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基或氰基；

R^4為氫、烷基、烷氧基、烷硫基、烷基磺醯基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基、羧基、烷氧羰基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、胺基磺醯基、烷胺基磺醯基或二烷胺基磺醯基；及

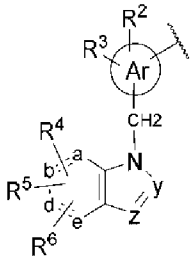
R^5及R^6獨立地為氫、烷基、烷氧基、羥基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥烷基、烷氧基烷基、羥基烷氧基、烷氧基烷氧基、羥基烷胺基、烷氧基烷胺基、胺基、胺基烷基、胺基烷氧基、胺基烷胺基、雜環基、雜環基氧基、雜環基胺基(其中雜環基單獨地或作為雜環基氧基及雜環基胺基之部分視情況經獨立地選自以下之R^h、R^j或R^k取代：烷基、鹵基、羥基、烷氧基、羥烷基、烷氧基烷基及胺基烷基)、雜環基烷基、雜環基烷基氧基、雜環基烷基胺基(其中雜環基烷基、雜環基烷基氧基及雜環基烷胺基中之雜環基環視情況經一個、兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、鹵基、羥基、烷氧基、羥烷基、烷氧基烷基及胺基烷基)、環烷基氧基、苯基氧基或雜芳基氧基(其中苯基氧基中之苯基及雜芳基氧基中之雜芳基視情況經一個、兩個或三個取代基取代，其中兩個任選取代基獨立地選自烷基、羥基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基及氰基)；或

其醫藥學上可接受之鹽；

限制條件為，當式(I)具有以下結構時



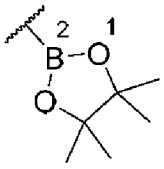
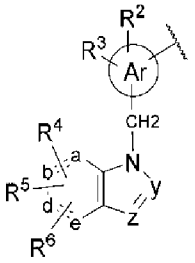
及：

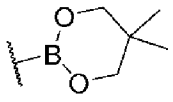
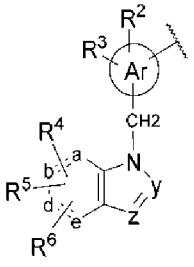


(i) Q為$-B(OH)_2$，則 不為4-((6-胺基-2-丁氧基-8-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)甲基)苯基；4-((5,6-二氯-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基；4-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基；5-氟-2-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基；3-氟-4-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基；3-((5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基；4-((5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基；2-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基；2-((5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基；2-氟-5-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基；

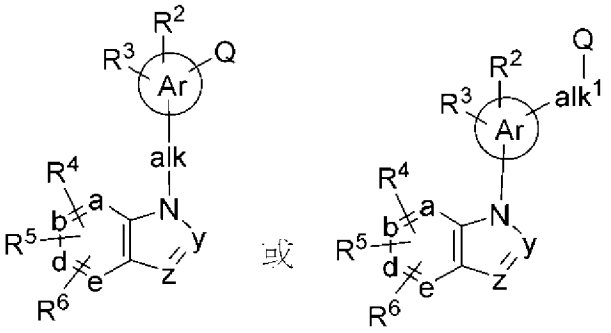
3-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基；3-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基；3-(1H-吲唑-1-基甲基)苯基；2-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基；4-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基；4-(1H-吲哚-1-基甲基)苯基；4-((6-胺基-9H-嘌呤-9-基)甲基)苯基；3-((6-胺基-9H-嘌呤-9-基)甲基)苯基；2-((6-胺基-9H-嘌呤-9-基)甲基)苯基；4-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-3-氟苯基；4-((2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)-3-氟苯基；5-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-2-氟苯基；4-((2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)-3-氟苯基；2-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-5-氟苯基；5-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-2-甲氧基苯基；3-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-4-甲

氧基苯基；2-((2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)-5-嘧啶基, 6-((2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)-3-吡啶基或4-(2-乙氧基-7-羧基-1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基；

(ii) Q為 ，則  不為2-(1H-苯并[d]咪唑-1-基甲基)苯基、2-(1H-吲哚-1-基甲基)苯基、3-(1H-吲唑-1-基甲基)苯基-、4-(2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基苯基、4-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基；4-(6-胺基- 8-甲氧基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基-9H-嘌呤-9-基甲基)苯基、3-氟-4-(6-胺基-8-甲氧基-2-(2-甲氧基乙氧基)-9H-嘌呤-9-基甲基)苯基、4-(6-胺基-8-甲氧基-2-(2-甲氧基乙氧基)-9H-嘌呤-9-基甲基)苯基、4-(6-胺基-2-丁氧基-8-甲氧基-9H-嘌呤-9-基甲基)苯基、4-(1H-吲哚-1-基甲基)苯基、4-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基、3-(7-甲氧基羰基-1H-吲哚-1-基甲基)苯基、4-(7-甲氧基羰基-1H-吲哚-1-基甲基)苯基、4-(2-乙氧基-7-甲氧基羰基-1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基或4-(2-乙氧基-7-乙氧基羰基-1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基；及

(iii) Q為 ，則  不為4-(2-乙氧基-7-乙氧基羰基-1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基。

【0128】 2. 在實施例2中，如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有式(Ia)或(Ib)之結構：

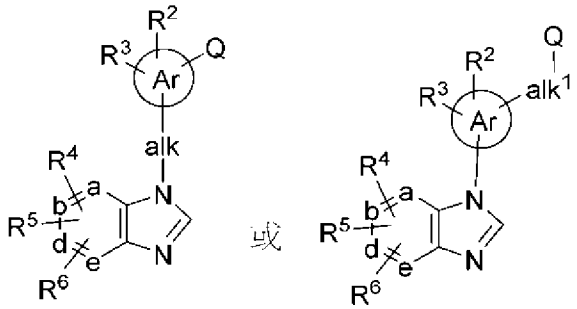


(Ia) (Ib) 。

【0129】 3. 在實施例3中，如實施例2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有式(Ia)結構。

【0130】 4. 在實施例4中，如實施例2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有式(Ib)之結構。

【0131】 5. 在實施例5中，如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有式(Ic)或(Id)之結構：

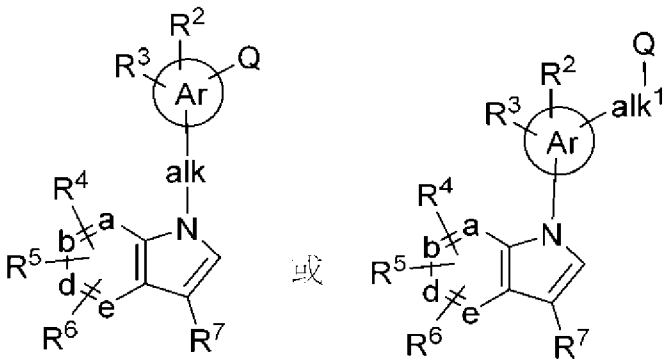


(Ic) (Id)

【0132】 6. 在實施例6中，如實施例5之化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有式(Ic)之結構。

【0133】 7. 在實施例7中，如實施例5之化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有式(Id)之結構。

【0134】 8. 在實施例8中，如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有式(Ie)或(If)之結構：

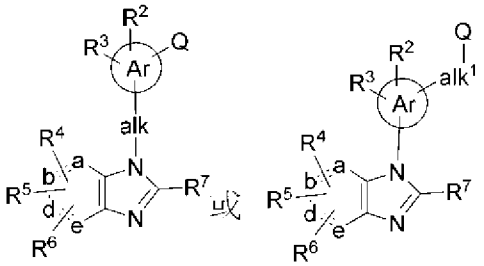


(Ie)　或　(If)

【0135】 9. 在實施例9中，如實施例8之化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有式(Ie)之結構。

【0136】 10. 在實施例18中，如實施例8之化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有式(If)之結構。

【0137】 11. 在實施例11中，如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有式(Ig)或(Ih)之結構：



(Ig)　或　(Ih)

其中R^7為烷基、鹵基或羥基。

【0138】 12. 在實施例12中，如實施例11之化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有式(Ig)之結構。

【0139】 13. 在實施例13中，如實施例11之化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有式(Ih)之結構。

【0140】 14. 在實施例14中，如實施例12或13之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^7為烷基。

【0141】 15. 在實施例15中，如實施例1至14中任一者之化合物或其

醫藥學上可接受之鹽，其中a、b、d及e為CH。

【0142】 16. 在實施例16中，如實施例1至14中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中a為N且b、d及e為CH。

【0143】 17. 在實施例17中，如實施例1至14中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中a及d為N，且b及e為CH。

【0144】 18. 在實施例18中，如實施例1至14中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中b為N且a、c及e為CH。

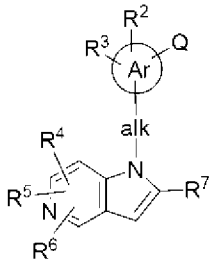
【0145】 19. 在實施例19中，如實施例1至14中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中b及e為N且a及d為CH。

【0146】 20. 在實施例20中，如實施例1至14中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中d為N且a、b及e為CH。

【0147】 21. 在實施例21中，如實施例1至14中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中d及e中之一者為N且a、b、d及e中之其餘者為CH。

【0148】 21a. 在實施例21a中，如實施例1至14中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中a及e為N且b及d為CH。

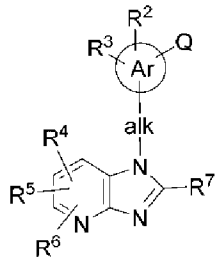
【0149】 21b. 在實施例21b中，如實施例21之化合物或其醫藥學上可接受之鹽具有式(Ii)結構：



(Ii)

【0150】 21c. 在實施例21c中，如實施例21之化合物或其醫藥學上

可接受之鹽具有式(Ij)之結構：



(Ij)

其中R^7為烷基、鹵基或羥基。

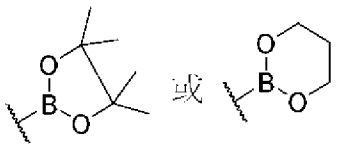
【0151】 21d. 在實施例21d中，如實施例21b及21c之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^7為烷基。

【0152】 21e. 在實施例21d中，如實施例21b及21c之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^7為甲基或異丙基。

【0153】 22. 在實施例22中，如實施例1至21e中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為$-B(OH)_2$。

【0154】 23. 在實施例23中，如實施例1至21e中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為$-B(R^W)(R^X)$，其中R^W及R^X獨立地選自羥基及烷氧基。

【0155】 24. 在實施例24中，如實施例1至21e中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為$-B(R^W)(R^X)$，其中R^W及R^X與其所連接之硼原子一起形成式(b)或(c)之環：



(b) (c) 。

【0156】 25. 在實施例25中，如實施例1至24中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Ar為苯基。

【0157】 26. 在實施例26中，如實施例25之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q連接至苯環上的碳在將苯環連接至式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(If)及(Ig)化合物之剩餘部分的碳之對位。

【0158】 27. 在實施例27中，如實施例1至24中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Ar為雜芳基。

【0159】 28. 在實施例28中，如實施例27之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Ar為吡啶基、嘧啶基、噠嗪基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡唑基、三唑基、噁二唑基或咪唑基。

【0160】 29. 在實施例29中，如實施例1至28中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中alk及alk^1獨立地為亞甲基、伸乙基或伸丙基。

【0161】 30. 在實施例30中，如實施例1至28中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中alk及alk^1為亞甲基。

【0162】 31. 在實施例31中，如實施例1至4及8至20、21a及22至30中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^7為氫、甲基、異丙基或氟。

【0163】 32. 在實施例32中，如實施例1至4及8至20、21a及22至30中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^7為氫、甲基或氟。

【0164】 33. 在實施例33中，如實施例1至32中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2及R^3獨立地為氫、甲基、乙基、甲氧基、氟、三氟甲基、三氟甲氧基或氰基。

【0165】 34. 在實施例34中，如實施例1至32中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2及R^3為氫。

【0166】 35. 在實施例35中，如實施例1至34中任一者之化合物或其

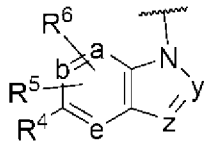
醫藥學上可接受之鹽，其中R^4為氫、烷基、烷氧基、烷基磺醯基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基、羧基、烷氧羰基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、胺基磺醯基、烷胺基磺醯基或二烷胺基磺醯基。

【0167】 36. 在實施例36中，如實施例35之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4為氫、甲基、甲氧基、乙氧基、氟、氯、三氟甲基、氰基或三氟甲氧基。

【0168】 37. 在實施例27中，如實施例1至35中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4為氰基、羧基、烷氧羰基、烷基磺醯基、胺基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、胺基磺醯基、烷胺基磺醯基或二烷胺基磺醯基。

【0169】 38. 在實施例38中，如實施例37之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4為氰基、羧基、甲氧羰基、胺基羰基、甲基磺醯基、甲胺基羰基、二甲胺基羰基、胺基磺醯基、甲胺基磺醯基或二甲胺基磺醯基。

【0170】 39. 在實施例39中，如實施例37之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4連接至包含如下文所示之式I之a、b、d及e之六員環



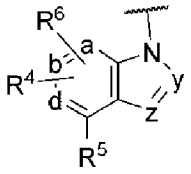
其中波浪線表示與分子其餘部分之連接點。

【0171】 40. 在實施例40中，如實施例1至39中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5及R^6為氫。

【0172】 41. 在實施例41中，如實施例1至36中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5及R^6獨立地為氫、烷基、烷氧基、羥基、胺

基、鹵基、鹵烷基或鹵烷氧基。

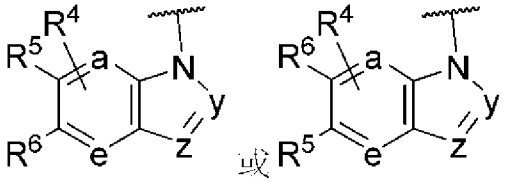
【0173】 42. 在實施例42中，如實施例41之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5連接至包含如下所示之式I之a、b、d及e之六員環



其中波浪線表示與分子其餘部分之連接點。

【0174】 43. 在實施例43中，如實施例42之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5為羥基且R^4及R^6為氫。

【0175】 44. 在實施例44中，如實施例41之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5及R^6連接至包含如下所示之式I之a、b、d及e之六員環



其中波浪線表示與分子其餘部分之連接點。

【0176】 45. 在實施例45中，如實施例1至36中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5為氫、烷基、烷氧基、羥基、鹵基、鹵烷基或鹵烷氧基；及

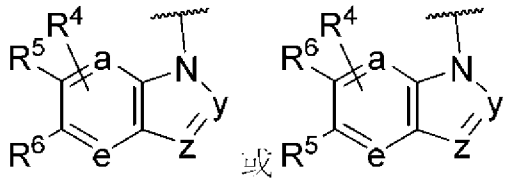
R^6為羥烷基、烷氧基烷基、羥基烷氧基、烷氧基烷氧基、羥基烷胺基、烷氧基烷胺基、胺基烷基、胺基烷氧基、胺基烷胺基、雜環基、雜環基氧基、雜環基胺基(其中雜環基單獨地或作為雜環基氧基及雜環基胺基之部分視情況經一個、兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、鹵基、羥基、烷氧基、羥烷基、烷氧基烷基及胺基烷基)、雜環基烷基、雜環基烷基氧基、雜環基烷胺基(其中雜環基烷基、雜環基烷基氧基及雜

環基烷胺基中之雜環基環視情況經一個、兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、鹵基、羥基、烷氧基、羥烷基、烷氧基烷基及胺基烷基)、環烷基氧基、苯基氧基或雜芳基氧基(其中苯基氧基中之苯基及雜芳基氧基中之雜芳基視情況經一個、兩個或三個取代基取代，其中兩個任選取代基獨立地選自烷基、羥基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基及氰基)。

【0177】 46. 在實施例46中，如實施例45之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5為氫、甲氧基、乙氧基或羥基且R^6為2-羥基乙基氧基、3-羥基丙基氧基、2-甲氧基乙基氧基、2-乙氧基乙基氧基、3-甲氧基丙基氧基、3-乙氧基丙基氧基、2-胺基乙基氧基、2-甲胺基乙基氧基、2-二甲胺基乙基氧基、2-二乙胺基乙基氧基、3-胺基丙基氧基、3-甲胺基丙基氧基、3-二甲胺基丙基氧基、3-二乙胺基丙基氧基、吡咯啶基氧基、哌啶基氧基、吡咯啶基甲基氧基、哌啶基甲基氧基、吡咯啶基乙基氧基、哌啶基乙基氧基、2-羥基乙胺基、3-羥基丙胺基、2-甲氧基乙胺基、2-乙氧基乙胺基、3-甲氧基丙胺基、3-乙氧基丙胺基、2-胺基乙胺基、2-甲胺基乙胺基、2-二甲胺基乙胺基、2-二乙胺基乙胺基、3-胺基丙胺基、3-甲胺基丙胺基、3-二甲胺基丙胺基、3-二乙胺基丙胺基、吡咯啶基胺基、哌啶基胺基、吡咯啶基甲胺基、哌啶基甲胺基、吡咯啶基乙胺基，或哌啶基乙胺基(其中前述各基團中之吡咯啶基及哌啶基單獨地或作為另一基團之部分視情況經一個或兩個獨立地選自以下之取代基取代：甲基、氟、羥基或甲氧基)。

【0178】 47. 在實施例47中，如實施例45或46之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5及R^6連接至包含如下所示之式I之a、b、d及e之六

員環



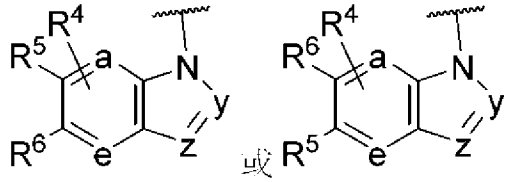
其中波浪線表示與分子其餘部分之連接點。

【0179】 48. 在實施例48中，如實施例1至36中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5及R^6獨立地為羥烷基、烷氧基烷基、羥基烷氧基、烷氧基烷氧基、羥基烷胺基、烷氧基烷胺基、胺基烷基、胺基烷氧基、胺基烷胺基、雜環基、雜環基氧基、雜環基胺基(其中雜環基單獨地或作為雜環基氧基及雜環基胺基之部分視情況經一個、兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、鹵基、羥基、烷氧基、羥烷基、烷氧基烷基及胺基烷基)、雜環基烷基、雜環基烷基氧基、雜環基烷基胺基(其中雜環基烷基、雜環基烷基氧基及雜環基烷胺基中之雜環基環視情況經一個、兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：烷基、鹵基、羥基、烷氧基、羥烷基、烷氧基烷基及胺基烷基)、環烷基氧基、苯基氧基或雜芳基氧基(其中苯基氧基中之苯基及雜芳基氧基中之雜芳基視情況經一個、兩個或三個取代基取代，其中兩個任選取代基獨立地選自烷基、羥基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基及氰基)。

【0180】 49. 在實施例49中，如實施例48之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5及R^6獨立地為2-羥基乙基氧基、3-羥基丙基氧基、2-甲氧基乙基氧基、2-乙氧基乙基氧基、3-甲氧基丙基氧基、3-乙氧基丙基氧基、2-胺基乙基氧基、2-甲胺基乙基氧基、2-二甲胺基乙基氧基、2-二乙胺基乙基氧基、3-胺基丙基氧基、3-甲胺基丙基氧基、3-二甲胺基丙基氧基、3-二乙胺基丙基氧基、吡咯啶基氧基、哌啶基氧基、吡咯啶基甲基氧

基、哌啶基甲基氧基、吡咯啶基乙基氧基、哌啶基乙基氧基、2-羥基乙胺基、3-羥基丙胺基、2-甲氧基乙胺基、2-乙氧基乙胺基、3-甲氧基丙胺基、3-乙氧基丙胺基、2-胺基乙胺基、2-甲胺基乙胺基、2-二甲胺基乙胺基、2-二乙胺基乙胺基、3-胺基丙胺基、3-甲胺基丙胺基、3-二甲胺基丙胺基、3-二乙胺基丙胺基、吡咯啶基胺基、哌啶基胺基、吡咯啶基甲胺基、哌啶基甲胺基、吡咯啶基乙胺基，或哌啶基乙胺基(其中前述各基團中之吡咯啶基及哌啶基單獨地或作為另一基團之部分視情況經一個或兩個獨立地選自以下之取代基取代：甲基、氟、羥基或甲氧基)。

【0181】 50. 在實施例50中，如實施例48或49之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5及R^6連接至包含如下所示之式I之a、b、d及e之六員環



其中波浪線表示與分子其餘部分之連接點。

【0182】 51. 在實施例51中，提供一種醫藥組合物，其包含如技術方案1至50中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0183】 52. 在實施例52中，提供一種治療患者由ENPP1介導之疾病或病狀的方法，其包含向該患者投與如技術方案1至50中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0184】 53. 在實施例53中，如實施例52之方法，其中該疾病或病狀為癌症、發炎疾病、代謝疾病或病毒性疾病。

【0185】 54. 在實施例54中，如實施例52之方法，其中該疾病或病

狀為癌症。

【0186】 55. 在實施例55中，如實施例52之方法，其中該疾病或病狀為癌症，其中該癌症為肝細胞癌、神經膠母細胞瘤、黑色素瘤、睪丸癌、胰臟癌、甲狀腺癌或乳癌。

【0187】 56. 在實施例56中，如技術方案54或55之方法，其中如技術方案1至50中任一者之化合物係與抗癌劑一起投與。

通用合成流程

【0188】 本發明化合物可藉由以下所示之反應流程中描繪之方法製得。

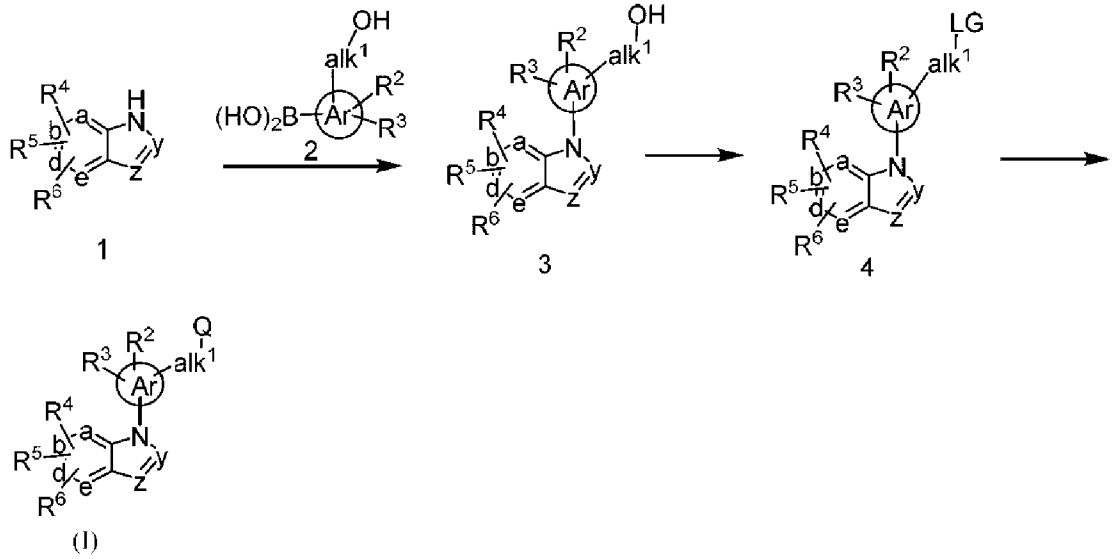
【0189】 在製備此等化合物中使用之起始物質及試劑可購自商業供應商，諸如Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.)、Bachem (Torrance, Calif.)或Sigma (St. Louis, Mo.)；或藉由熟習此項技術者已知之方法遵循在參考文獻中闡述之程序製備，該等參考文獻諸如Fieser及Fieser's Reagents for Organic Synthesis, 第1-17卷(John Wiley and Sons, 1991)；Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 第1-5卷及增刊(Elsevier Science Publishers, 1989)；Organic Reactions, 第1-40卷(John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 第4版)及Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)。此等流程僅說明可藉其合成本發明化合物之一些方法，且可作出對此等流程之各種修改且熟習此項技術者將閱讀本發明而提出各種修改。可視需要使用習知技術，包括(但不限於)過濾、蒸餾、結晶、層析及其類似技術來分離及純化反應之起始物質及中間物及最終產物。可使用習知方式(包括物理常數及光譜資料)來

表徵此類物質。

【0190】 除非相反地說明，否則本文所描述之反應在大氣壓下在約-78℃至約150℃，諸如約0℃至約125℃之溫度範圍內進行且進一步諸如在約室溫(或環境溫度)，例如約20℃下進行。

【0191】 可如以下流程1中所說明及描述來製備式(I)化合物，其中Ar為芳基或雜芳基，n為1，m為0，且其他基團襲如發明內容中所定義。

流程1



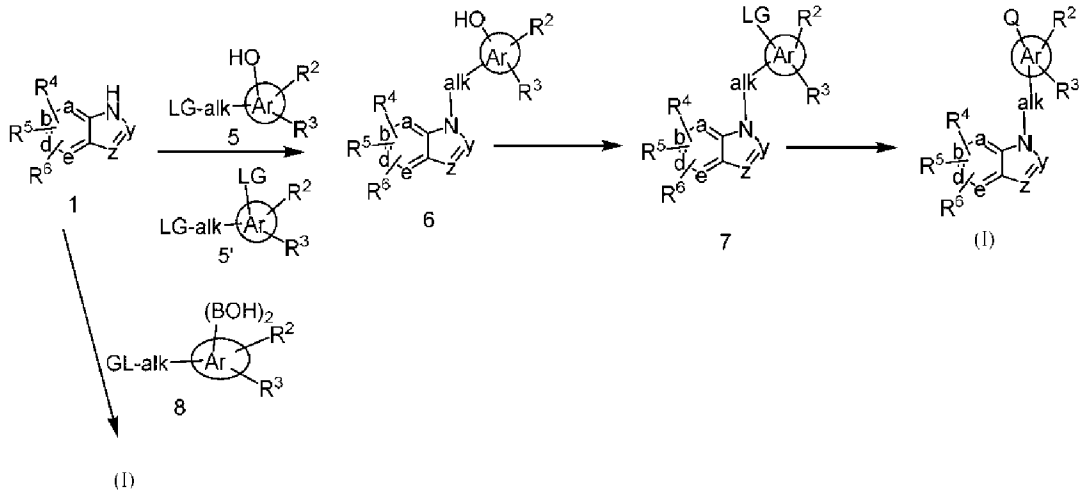
【0192】 在鈴木反應(Suzuki, A Journal of Organometallic Chemistry. 576: 147-168及其中所引用之參考文獻)條件下醯化式1化合物(其中a、b、d、e、y及z係如發明內容中所定義且R^4、R^5及R^6係如發明內容中所定義)或其前驅基團(例如羥基為烷氧基之前驅基團等)、式2之硼酸(其中Ar為芳基或雜芳基)得到式3之醇化合物。反應係在鈀或鎳催化條件下在由水與有機溶劑(諸如1,4-二噁烷、四氫呋喃(THF)、二乙醚、甲苯、乙醇或甲醇、二甲基甲醯胺(DMF)及其類似者)之混合物構成的溶劑中在室溫下或在加熱時使用鹼進行，該鹼諸如碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸銫；第三丁醇鋰、第三丁醇鈉或第三丁醇鉀；氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧

化鉀；磷酸鹽鹼，諸如磷酸三鉀；或任何其他有機或無機鹼。諸如以下之式1化合物係可商購的：5,6-二甲氧基-1H-苯并[d]咪唑、6-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑、6-氯-9H-嘌呤-2-胺、6-氯-9H-嘌呤、5-甲氧基-1H-吲哚、5,6-二甲氧基-1H-吲哚、9H-嘌呤-6-胺、1H-苯并[d]咪唑-5-甲腈、1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯、1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺、1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-醇、1H-咪唑并[4,5-c]吡啶。

【0193】 可藉助於Appel反應(Appel, R Angewandte Chemie，英語國際版，14:801-811)，藉由在三苯膦的存在下用鹵化劑(諸如，N-溴代丁二醯亞胺、四氯化碳、四溴化碳、溴、碘代甲烷或碘)處理化合物3來實現將式3化合物中之羥基轉化為作為鹵化物之式4化合物中之離去基。式4化合物中之鹵基可藉由多種硼酸根或亞磷酸根親核試劑置換，得到式(I)化合物。舉例而言，在不存在或存在諸如DMF或THF之非質子有機溶劑之情況下經由加熱用亞磷酸三乙酯處理化合物4，隨後水解所得膦酸三乙酯得到式(I)化合物，其中Q為$-P(O)(OH)_2$。膦酸三乙酯可在室溫下或藉由加熱在含溴三甲基矽烷或氯三甲基矽烷之二氯甲烷或氯化氫水溶液或含碘代三甲基矽烷之二氯甲烷的存在下水解。式(I)化合物(其中Q為$-B(OH)_2$)可藉由以下製備：用4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3,2-二氧硼烷處理化合物4，隨後藉由此項技術中熟知之方法水解所得4-(4-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷基。式(I)化合物可藉由此項技術中熟知之方法轉化成其他式(I)化合物。舉例而言，藉由在室溫下用含溴三甲基矽烷之二氯甲烷中處理而將(4-((5-氰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)膦酸二乙酯轉化為(4-((5-氰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)膦酸。

【0194】 可如以下流程2中所說明及描述來製備式(I)化合物，其中Ar為芳基或雜芳基，n為1，m為0，且其他基團係如發明內容中所定義。

流程2



【0195】 藉由加熱或在室溫下在碳酸鹽、氫氧化物或醇鹽(例如第三丁醇鹽)鹼之存在下用式5或5'之化合物(其中Ar、alk係如發明內容中所定義且R^2及R^3係如發明內容中所定義或其前驅基團，且LG為適合的離去基，諸如鹵基)處理式1化合物，分別得到式6或7之化合物。式6化合物可藉由此項技術中熟知之方法轉化成其中LG為鹵基之化合物7。式5化合物為可商購的或可藉由此項技術中熟知之方法製備。式7化合物接著可如以上流程1中所描述轉化成式(I)化合物。

【0196】 或者，式(I)化合物(其中Q為硼酸)可藉由經式1化合物置換式8化合物中之離去基來製備。反應係藉由在室溫下或經加熱在諸如乙腈、DMF或THF及其類似者之溶劑中用碳酸鹽、氫氧化物或醇鹽(例如第三丁醇鹽)鹼或其他有機或無機鹼處理式1及式8之化合物的混合物而進行。式8化合物為可商購的或可易於藉由此項技術中熟知之方法製備。諸如以下之式1化合物係可商購的：5,6-二甲氧基-1H-苯并[d]咪唑、6-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑、6-氯-9H-嘌呤-2-胺、6-氯-9H-嘌呤、5-甲氧基-1H-

吲哚、5,6-二甲氧基-1H-吲哚、9H-嘌呤-6-胺、1H-苯并[d]咪唑-5-甲腈、1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯、1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺、1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-醇、1H-咪唑并[4,5-c]吡啶、5-甲基磺醯基-1H-1,3-苯并二唑。式8化合物，諸如(4-(溴甲基)苯基)硼酸，係可商購的。諸如以下之式5化合物係可商購的：1-溴-4-(溴甲基)苯、5-溴-2-(溴甲基)吡啶。

測試

【0197】 本發明化合物之ENPP1抑制活性可使用以下生物實例1及2中所描述之活體外分析來測試。

投與及醫藥組合物

【0198】 一般而言，本發明化合物將藉由提供類似效用之藥劑的任一可接受投與方式、以治療有效量投與。本發明化合物之治療有效量可在每日每公斤患者體重約0.01至約500 mg範圍內，其可以單次劑量或多次劑量投與。適合之劑量水平可為每日約0.1至約250 mg/kg；每日約0.5至約100 mg/kg。適合之劑量水平可為每日約0.01至約250 mg/kg，每日約0.05至約100 mg/kg，或每日約0.1至約50 mg/kg。在此範圍內，劑量可為每日約0.05至約0.5，約0.5至約5或約5至約50 mg/kg。就經口投與而言，組合物可以含有約1.0至約1000毫克活性成分，尤其約1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900及1000毫克活性成分之錠劑形式提供。本發明化合物(亦即，活性成分)之實際量將視多種因素而定，諸如待治療之疾病之嚴重程度、患者之年齡及相對健康狀況、所用化合物之效能、投與途徑及形式及其他因素。

【0199】 一般而言，本發明化合物將作為醫藥組合物藉由以下途徑中之任一者投與：經口、全身性(例如經皮、鼻內或藉由栓劑)或非經腸(例如經肌肉內、經靜脈內或經皮下)投與。較佳投與方式為使用可根據病痛程度而調整之便利日給藥方案經口投與。組合物可呈錠劑、丸劑、膠囊、半固體、散劑、持續釋放調配物、溶液、懸浮液、酏劑、霧劑或任何其他適當組合物之形式。

【0200】 調配物之選擇視各種因素而定，諸如藥物投與模式(例如，就經口投與而言，呈錠劑、丸劑或膠囊形式之調配物為較佳的，包括包覆腸溶包衣或延遲釋放錠劑、丸劑或膠囊)及原料藥之生物可用性。最近，基於可藉由增加表面積(亦即減少粒度)提高生物可用性之原理，尤其針對展示不良生物可用性之藥物已開發醫藥調配物。舉例而言，美國專利第4,107,288號描述一種具有大小在10至1,000 nm範圍內之粒子的醫藥調配物，其中活性物質負載於巨分子之交聯基質上。美國專利第5,145,684號描述一種醫藥調配物之製造，其中在表面改質劑存在下將原料藥粉碎為奈米粒子(平均粒度為400 nm)，且隨後將其分散於液體介質中以得到展現顯著高的生物可用性的醫藥調配物。

【0201】 組合物一般由本發明化合物與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的組合構成。可接受之賦形劑無毒，有助於投與且對本發明化合物之治療益處無不利影響。此類賦形劑可為熟習此項技術者通常可獲得的任何固體、液體、半固體或(在氣霧劑組合物之情況下)氣態賦形劑。

【0202】 固體醫藥賦形劑包括澱粉、纖維素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、稻米、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、氯化鈉、脫水脫脂牛奶及其類似物。液體及半固體

賦形劑可選自甘油、丙二醇、水、乙醇及各種油，包括石油、動物、蔬菜或合成來源的各種油，例如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油等。較佳之液體載劑，尤其用於可注射溶液的液體載劑，包括水、生理鹽水、右旋糖水溶液及二醇。

【0203】 壓縮氣體可用於分散呈氣霧劑形式的本發明化合物。適合於此目的之惰性氣體為氮氣、二氧化碳等。

【0204】 其他適合的醫藥賦形劑及其調配物描述於Remington's Pharmaceutical Sciences, E.W. Martin編(Mack Publishing Company, 第20版, 2000)。

【0205】 調配物中之化合物之水準可在熟習此項技術者所用之全範圍內變化。通常，以重量百分比(wt.%)計，調配物將含有以總調配物計約0.01至99.99 wt.%本發明化合物，其餘為一或多種適合的醫藥賦形劑。舉例而言，化合物以約1至80 wt.%之含量存在。

【0206】 本發明化合物可與一或多種其他藥物組合用於治療其中本發明化合物或其他藥物可具有效用之疾病或病狀。此類其他藥物可藉由因此常用之途徑且以因此常用之量與本發明化合物同時或依序投與。當本發明化合物與一或多種其他藥物同時使用時，含有此類其他藥物及本發明化合物之呈單位劑型之醫藥組合物較佳。然而，組合療法亦可包括本發明化合物及一或多種其他藥物在不同重疊時程上投與之療法。亦預期當與一或多種其他活性成分組合使用時，本發明化合物及其他活性成分可以比各自單獨使用時之劑量低的劑量使用。因此，本發明之醫藥組合物亦包括除本發明化合物以外含有一或多種其他藥物之醫藥組合物。

【0207】 以上組合包括本發明化合物不僅與一種其他藥物，而且與

兩種或更多種其他活性藥物之組合。同樣地，本發明化合物可與用於預防、治療、控制、改善本發明化合物適用之疾病或病狀或降低該疾病或病狀風險之其他藥物組合使用。此類其他藥物可以因此常用之途徑及量與本發明化合物同時或依序投與。當本發明化合物與一或多種其他藥物同時使用時，可使用含有除本發明化合物以外之此類其他藥物之醫藥組合物。因此，本發明之醫藥組合物亦包括除本發明化合物以外亦含有一或多種其他活性成分之醫藥組合物。本發明化合物與第二活性成分之重量比可改變且將視各成分之有效劑量而定。一般而言，將使用各自之有效劑量。

【0208】 在有需要之個體罹患癌症或處於罹患癌症之風險時，個體可用本發明化合物與一或多種其他抗癌劑之任何組合治療。在一些實施例中，一或多種抗癌劑為促凋亡劑。抗癌劑之實例包括(但不限於)以下中任一者：棉酚(gossyphol)、根納三思(genasense)、多酚E、氯富辛(Chlorofusin)、全反式視黃酸(ATRA)、苔蘚蟲素(bryostatin)、腫瘤壞死因子相關細胞凋亡誘發配位體(TRAIL)、5-氮雜-2'-脫氧胞苷、全反式視黃酸、小紅莓(doxorubicin)、長春新鹼(vincristine)、依託泊苷(etoposide)、吉西他濱(gemcitabine)、伊馬替尼(Gleevec™)、格爾德黴素(geldanamycin)、17-N-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素(17-AAG)、夫拉平度(flavopiridol)、LY294002、硼替佐米(bortezomib)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、BAY 11-7082、PKC412或PD184352，Taxol™(亦稱為「太平洋紫杉醇(paclitaxel)」，其為藉由增強及穩定微管形成起作用之熟知抗癌藥物)及Taxol™之類似物(諸如Taxotere™)。具有基本紫杉烷構架作為共同結構特徵之化合物亦已顯示由於穩定微管而具有阻滯G2-M期之細胞的能力，且可用於與本文所述之化合物組合治療癌

症。

【0209】與本發明化合物組合使用之抗癌劑之其他實例包括促分裂原活化蛋白激酶信號傳導之抑制劑，例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青黴素(wortmannin)或LY294002；Syk抑制劑； 抗體(例如利妥昔單抗(rituxan))； MET抑制劑，諸如弗雷替尼(foretinib)、卡唑替尼(carbozantinib)或克卓替尼(crizotinib)；VEGFR抑制劑，諸如舒尼替尼(sunitinib)、索拉非尼(sorafenib)、瑞格非尼(regorafinib)、樂伐替尼(lenvatinib)、凡德他尼(vandetanib)、卡唑替尼、阿西替尼(axitinib)；EGFR抑制劑，諸如阿法替尼(afatinib)、布立尼布(brivanib)、卡唑替尼、埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、來那替尼(neratinib)、拉帕替尼(lapatinib)； PI3K抑制劑，諸如XL147、XL765、BKM120 (布帕昔布(buparlisib))、GDC-0941、BYL719、IPI145、BAY80-6946. BEX235 (達妥昔布(dactolisib))、CAL101 (艾德昔布(idelalisib))、GSK2636771、TG100-115；MTOR抑制劑，諸如雷帕黴素(rapamycin)(西羅莫司(sirolimus))、坦羅莫司(temsirolimus)、依維莫司(everolimus)、XL388、XL765、AZD2013、PF04691502、PKI-587、BEZ235、GDC0349； MEK抑制劑，諸如AZD6244、曲美替尼(trametinib)、PD184352、匹馬司替尼(pimasertinib)、GDC-0973、AZD8330；及蛋白酶體抑制劑，諸如卡非佐米(carfilzomib)、MLN9708、迪蘭佐米(delanzomib)或硼替佐米(bortezomib)。

【0210】可與本發明化合物組合使用之其他抗癌劑包括阿德力黴素(Adriamycin)、放線菌素d (Dactinomycin)、博萊黴素(Bleomycin)、長春

鹼(Vinblastine)、順鉑、阿西維辛(acivicin)； 阿克拉黴素(aclarubicin)；阿考達唑鹽酸鹽(acodazole hydrochloride)；阿克羅寧(acronine)；阿多來新(adozelesin)；阿地介白素(aldesleukin)；六甲蜜胺(altretamine)；安波黴素(ambomycin)； 乙酸阿美蒽醌(ametantrone acetate)； 胺魯米特(aminoglutethimide)；安吖啶(amsacrine)；阿那曲唑(anastrozole)；安麴黴素(anthramycin)；天冬醯胺酶(asparaginase)；曲林菌素(asperlin)； 阿紮胞苷(azacitidine)；阿紮替派(azetepa)；阿佐黴素(azotomycin)；巴比司他(batimastat)；苯佐替派(benzodepa)；比卡魯胺(bicalutamide)；鹽酸比山群(bisantrene hydrochloride)； 二甲磺酸雙奈法德(bisnafide dimesylate)； 比折來新(bizelesin)；硫酸博萊黴素(bleomycin sulfate)；布喹那鈉(brequinar sodium)； 溴匹立明(bropirimine)； 白消安(busulfan)；放線菌素C (cactinomycin)；卡魯睾酮(calusterone)；卡醋胺(caracemide)； 卡貝替姆(carbetimer)； 卡鉑(carboplatin)； 卡莫司汀(carmustine)； 鹽酸卡柔比星(carubicin hydrochloride)； 卡折來新(carzelesin)；西地芬戈(cedefingol)；苯丁酸氮芥(chlorambucil)；西羅黴素(cirolemycin)； 克拉屈濱(cladribine)； 甲磺酸克立那托(crisnatol mesylate)；環磷醯胺；阿糖胞苷(cytarabine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；鹽酸道諾黴素(daunorubicin hydrochloride)；地西他濱(decitabine)；右奧馬鉑(dexormaplatin)； 地紮胍寧(dezaguanine)； 甲磺酸地紮胍寧(dezaguanine mesylate)； 地吖醌(diaziquone)； 小紅莓 ； 鹽酸小紅莓(doxorubicin hydrochloride)； 曲洛昔芬(droloxifene)； 乙酸曲洛昔芬(droloxifene citrate)；丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)；達佐黴素(duazomycin)； 依達曲沙(edatrexate)； 鹽酸依洛尼塞(eflornithine

hydrochloride)；依沙蘆星(elsamitrucin)；恩洛鉑(enloplatin)；恩普胺酯(enpromate)；依匹哌啶(epipropidine)；鹽酸表柔比星(epirubicin hydrochloride)；厄布洛唑(erbulozole)；鹽酸依索比星(esorubicin hydrochloride)；雌氮芥(estramustine)；雌氮芥磷酸鈉；依他唑唑(etanidazole)；依託泊苷(etoposide)；磷酸依託泊苷；埃托寧(etoprine)；鹽酸法屈唑(fadrozole hydrochloride)；法紮拉濱(fazarabine)；非瑞替尼(fenretinide)；氟尿苷(floxuridine)；磷酸氟達拉賓(fludarabine phosphate)；氟尿嘧啶(fluorouracil)；氟西他濱；磷喹酮(fosquidone)；福司曲星鈉(fostriecin sodium)；吉西他濱；鹽酸吉西他濱；羥基脲(hydroxyurea)；鹽酸艾達黴素(idarubicin hydrochloride)；異環磷醯胺(ifosfamide)；伊莫福新(ilmofosine)；介白素II (包括重組介白素II或Ril2)、干擾素α-2a；干擾素α-2b；干擾素α-n1；干擾素α-n3；干擾素β-1a；干擾素β-1b；異丙鉑(iproplatin)；鹽酸伊立替康(irinotecan hydrochloride)；乙酸蘭瑞肽(lanreotide acetate)；來曲唑(letrozole)；乙酸亮丙立德(leuprolide acetate)；鹽酸利阿唑(liarozole hydrochloride)；洛美曲索鈉(lometrexol sodium)；洛莫司汀(lomustine)；鹽酸洛索蒽醌(losoxantrone hydrochloride)；馬索羅酚(masoprocol)；美登素(maytansine)；鹽酸氮芥(mechlorethamine hydrochloride)；乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)；乙酸甲烯雌醇(melengestrol acetate)；美法侖(melphalan)；美諾立爾(menogaril)；巰基嘌呤(mercaptopurine)；甲胺喋呤(methotrexate)；甲胺喋呤鈉；氯苯胺啶(metoprine)；美妥替哌(meturedepa)；米丁度胺(mitindomide)；米托卡西(mitocarcin)；米托羅米(mitocromin)；米托潔林(mitogillin)；米托馬星(mitomalcin)；絲裂黴

素(mitomycin)；米托司培(mitosper)；米托坦；鹽酸米托蒽醌(mitoxantrone hydrochloride)；黴酚酸(mycophenolic acid)；諾考達唑(nocodazole)；諾加黴素(nogalamycin)；奧馬鉑(ormaplatin)；奧昔舒侖(oxisuran)；培門冬酶(pegaspargase)；培利黴素(peliomycin)；奈莫司汀(pentamustine)；硫酸培洛黴素(peplomycin sulfate)；培磷醯胺(perfosfamide)；哌泊溴烷(pipobroman)；哌泊舒凡(piposulfan)；鹽酸吡羅蒽醌(piroxantrone hydrochloride)；普卡黴素(plicamycin)；普洛美坦(plomestane)；卟吩姆鈉(porfimer sodium)；泊非羅黴素(porfiromycin)；潑尼氮芥(prednimustine)；鹽酸丙卡巴肼(procarbazine hydrochloride)；嘌呤黴素(puromycin)；鹽酸嘌呤黴素(puromycin hydrochloride)；吡唑呋喃菌素(pyrazofurin)；利波腺苷(riboprine)；羅穀亞胺(rogletimide)；沙芬戈(safingol)；鹽酸沙芬戈；司莫司汀(semustine)；辛曲秦(simtrazene)；司泊索非鈉(sparfosate sodium)；司帕黴素(sparsomycin)；鹽酸螺旋鍺(spirogermanium hydrochloride)；螺莫司汀(spiromustine)；螺鉑(spiroplatin)；鏈黑菌素(streptonigrin)；鏈脲菌素(streptozocin)；磺氯苯脲(sulofenur)；他利黴素(talisomycin)；替康蘭鈉(tecogalan sodium)；喃氟啶(tegafur)；鹽酸替洛蒽醌(teloxantrone hydrochloride)；替莫泊芬(temoporfin)；替尼泊甙(teniposide)；替羅昔隆(teroxirone)；睾內酯(testolactone)；硫咪嘌呤(thiamiprine)；硫鳥嘌呤(thioguanine)；噻替派(thiotepa)；噻唑呋林(tiazofurin)；替拉紮明(tirapazamine)；鹽酸托瑞米芬(toremifene citrate)；鹽酸曲托龍(trestolone acetate)；磷酸曲西立濱(triciribine phosphate)；曲美沙特(trimetrexate)；葡萄糖醛酸曲美沙特；曲普瑞林(triptorelin)；鹽酸妥布

氯唑(tubulozole hydrochloride)；尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；烏瑞替派(uredepa)；伐普肽(vapreotide)；維替泊芬(verteporfin)；硫酸長春花鹼(vinblastine sulfate)；硫酸長春新鹼(vincristine sulfate)；長春地辛(vindesine)； 硫酸長春地辛(vindesine sulfate)；硫酸長春匹定(vinepidine sulfate)；硫酸長春甘酯(vinglycinate sulfate)；硫酸長春羅新(vinleurosine sulfate)；酒石酸長春瑞濱(vinorelbine tartrate)；硫酸長春羅定(vinrosidine sulfate)；硫酸長春利定(vinzolidine sulfate)；伏羅唑(vorozole)；折尼鉑(zeniplatin)；淨司他丁(zinostatin)；鹽酸左柔比星(zorubicin hydrochloride)。

【0211】 可與用以測定HGS及RT4腫瘤模型(以下實例4：在HGS模型中，經媒劑給藥群組在接種之後第42天給藥時達到腫瘤尺寸645，而對於經20/kg化合物處理之動物，腫瘤尺寸為55mm3，展示顯著抗腫瘤活性及經誘導之腫瘤消退)之抗腫瘤活性的本發明化合物(諸如8-(3-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)丙基)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮)組合使用之其他抗癌劑，包括： 20-epi-1, 25二羥基維生素D3；5-乙炔尿嘧啶(5-ethynyluracil)；阿比特龍(abiraterone)；阿克拉黴素(aclarubicin)；醯基富烯(acylfulvene)；腺環戊醇(adecypenol)；阿多來新(adozelesin)；阿地白介素；ALL-TK拮抗劑；六甲蜜胺；胺莫司汀(ambamustine)；艾美多(amidox)；阿米福汀(amifostine)； 胺基乙醯丙酸；胺柔比星(amrubicin)；安吖啶；阿那格雷(anagrelide)；阿那曲唑(anastrozole)；穿心蓮內酯(andrographolide)；血管生成抑制劑；拮抗劑D；拮抗劑G；安他利(antarelix)；抗背側化形態發生蛋白-1；抗雄激素前列腺癌；抗雌激素(antiestrogen)；抗新普拉通(antineoplaston)；反義寡

核苷酸；甘氨酸阿非迪黴素(aphidicolin glycinate)；細胞凋亡基因調節劑；細胞凋亡調節因子；脫嘌呤核酸；ara-CDP-DL-PTBA；精胺酸脫胺酶；奧沙那寧(asulacrine)；阿他美坦(atamestane)；阿莫司汀(atrimustine)；阿新司坦汀1 (axinastatin 1)；阿新司坦汀2；阿新司坦汀3；阿紮司瓊(azasetron)；阿紮托新(azatoxin)；重氮酪胺酸(azatyrosine)；巴卡丁(baccatin) III衍生物；巴拉諾(balanol)；巴馬司他(batimastat)；BCRA/BL拮抗劑；苯并二氫卟酚(benzochlorins)；苯甲醯基星形孢菌素(benzoylstaurosporine)；β內醯胺衍生物；β-阿立辛 (β-alethine)；β克拉黴素B (betaclamycin B)；樺木酸(betulinic acid)；Bfgf抑制劑；比卡魯胺(bicalutamide)；比山群；雙氮丙啶基精胺(bisaziridinylspermine)；雙奈法德；雙特拉汀A (bistratene A)；比折來新(bizelesin)；比銳來特(breflate)；溴匹立明(bropirimine)；布度鈦(budotitane)；丁硫胺酸碸基肟(buthionine sulfoximine)；鈣泊三醇(calcipotriol)；鈣磷酸蛋白C (calphostin C)；喜樹鹼衍生物；金絲雀痘IL-2 (canarypox IL-2)；卡培他濱；甲醯胺-胺基-三唑；羧胺三唑；CaRest M3；CARN 700；軟骨源抑制劑；卡折來新(carzelesin)；酪蛋白激酶抑制劑(ICOS)；栗樹精胺(castanospermine)；殺菌肽B (cecropin B)；西曲瑞克(cetrorelix)；克羅林(chlorlns)；氯喹喏啉磺胺(chloroquinoxaline sulfonamide)；西卡前列素(cicaprost)；順卟啉(cis-porphyrin)；克拉屈濱(cladribine)；克羅米芬類似物(clomifene analogue)；克氯黴唑(clotrimazole)；克立黴素A (collismycin A)；克立黴素B；康柏斯達汀A4 (combretastatin A4)；康柏斯達汀類似物(combretastatin analogue)；康納京尼(conagenin)；卡那貝西汀816

(crambescidin 816)；克立那托(crisnatol)；克瑞托欣8 (cryptophycin 8)；克瑞托欣A衍生物；卡拉新A (curacin A)；環戊蒽醌(cyclopentanthraquinone)；環普蘭姆(cycloplatam)；西匹黴素(cypemycin)；十八烷基磷酸阿糖胞苷(cytarabine ocfosfate)；細胞溶解因子(cytolytic factor)；昔托斯他汀(cytostatin)；達昔單抗(dacliximab)；地西他濱(decitabine)；去氫膜海鞘素B (dehydrodidemnin B)；德舍瑞林(deslorelin)；地塞米松(dexamethasone)；右異環磷醯胺(dexifosfamide)；右雷佐生(dexrazoxane)；右維拉帕米(dexverapamil)；地吖醌(diaziquone)；迪德尼B (didemnin B)；地多西(didox)；二乙基降精胺(diethylnorspermine)；二氫-5-氮胞苷；9-二噁黴素(9-dioxamycin)；二苯基螺莫司汀(diphenyl spiromustine)；多可沙諾(docosanol)；多拉司瓊(dolasetron)；去氧氟尿苷(doxifluridine)；曲洛昔芬(droloxifene)；屈大麻酚(dronabinol)；倍癌黴素SA (duocarmycin SA)；依布硒啉(ebselen)；依考莫司汀(ecomustine)；依地福新(edelfosine)；依決洛單抗(edrecolomab)；依氟鳥胺酸(eflomithine)；欖香烯(elemene)；乙嗪替氟(emitefur)；表柔比星；愛普列特(epristeride)；雌氮芥類似物；雌激素促效劑；雌激素拮抗劑；依他唑唑(etanidazole)；磷酸依託泊苷；依西美坦(exemestane)；法屈唑(fadrozole)；法紮拉濱(fazarabine)；非瑞替尼(fenretinide)；非格司亭(filgrastim)；非那司提(fmasteride)；夫拉平度(flavopiridol)；氟卓斯汀(flezelastine)；氟斯特酮(fluasterone)；氟達拉賓(fludarabine)；鹽酸氟道諾欣(fluorodaunorunicin hydrochloride)；福酚美克(forfenimex)；福美司坦(formestane)；福司曲星(fostriecin)；福莫司汀(fotemustine)；釓

德卟啉(gadolinium texaphyrin)；硝酸鎵；加洛他濱(galocitabine)；加尼瑞克(ganirelix)；明膠酶抑制劑；吉西他濱；穀胱甘肽(glutathione)抑制劑；海普法姆(hepsulfam)；調蛋白(heregulin)；六亞甲基雙乙醯胺；金絲桃毒(hypericin)；伊班膦酸(ibandronic acid)； 艾達黴素(idarubicin)；艾多昔芬(idoxifene)；伊決孟酮(idramantone)；伊莫福新(ilmofosine)；伊洛馬司他(ilomastat)； 咪唑吖啶酮(imidazoacridones)； 咪喹莫特(imiquimod)；免疫刺激劑肽；似胰島素生長因子-1受體抑制劑；干擾素促效劑；干擾素；介白素；碘苄胍(iobenguane)； 碘多柔比星(iododoxorubicin)；4-甘薯醇(4-ipomeanol)；伊羅普拉(iroplact)；伊索拉定(irsogladine)； 異苯胍唑(isobengazole)； 異海利德林B(isohomohalicondrin B)； 伊他司瓊(itasetron)； 伽斯利德(jasplakinolide)； 卡哈利德F (kahalalide F)； 片螺素-N三乙酸酯(lamellarin-N triacetate)；蘭瑞肽；雷那黴素(leinamycin)；來格司亭(lenograstim)； 硫酸磨菇多糖(lentinan sulfate)； 立托斯坦汀(leptolstatin)；來曲唑(letrozole)；白血病抑制因子；白細胞α干擾素；亮丙立德+雌激素+孕酮； 亮丙瑞林；左旋咪唑(levamisole)；利阿唑；線性多元胺類似物；親油性雙醣肽；親油性鉑化合物；立索克林醯胺7(lissoclinamide 7)；洛鉑(lobaplatin)；蚯吲磷脂(lombricine)； 洛美曲索(lometrexol)；氯尼達明(lonidamine)；洛索蒽醌(losoxantrone)；洛伐他汀(lovastatin)；洛索立賓(loxoribine)；勒托替康(lurtotecan)；鎦德卟啉(lutetium texaphyrin)；里斯福林(lysofylline)；裂解肽(lytic peptide)；美坦新(maitansine)； 麥洛坦汀A (mannostatin A)； 馬立馬司他(marimastat)；馬索羅酚(masoprocol)；馬斯平(maspin)；基質溶素抑制

劑；基質金屬蛋白酶抑制劑；美諾立爾(menogaril)；麥爾巴隆(merbarone)；美替瑞林(meterelin)；蛋胺酶(methioninase)；甲氧氯普胺(metoclopramide)；MIF抑制劑；米非司酮(mifepristone)；米替福新(miltefosine)；米立司亭(mirimostim)；錯配雙股RNA；丙脒腙(mitoguazone)；二溴衛矛醇(mitolactol)；絲裂黴素類似物；米托萘胺(mitonafide)；米托毒素纖維母細胞生長因子-沙泊寧(mitotoxin fibroblast growth factor-saporin)；米托蒽醌；莫法羅汀(mofarotene)；莫拉司亭(molgramostim)；人類絨毛膜促性腺激素單株抗體；單磷醯基脂質A+-72-己烯雌酚細胞壁sk；莫哌達醇(mopidamol)；多抗藥性基因抑制劑；多腫瘤抑制因子1類療法；氮芥抗癌劑；印度洋海綿B (mycaperoxide B)；分支桿菌(mycobacterial)細胞壁提取物；邁瑞酮(myriaporone)；N-乙醯地那林(N-acetyldinaline)；N-經取代苯甲醯胺；那法瑞林(nafarelin)；納格瑞替(nagrestip)；納洛酮+戊唑星(naloxone+pentazocine)；納帕維(napavin)；萘萜二醇(naphterpin)；那托司亭(nartograstim)；奈達鉑(nedaplatin)；奈莫柔比星(nemorubicin)；奈立膦酸(neridronic acid)；中性內肽酶；尼魯米特(neutral)；尼撒黴素(nisamycin)；氧化氮調節劑；氮氧化物抗氧化劑；紐崔林(nitrullyn)；O6-苯甲基鳥嘌呤(O6-benzylguanine)；奧曲肽(octreotide)；奧克恩(okicenone)；寡核苷酸；奧那司酮(onapristone)；昂丹司瓊(ondansetron/ondansetron)；奧拉新(oracin)；口服細胞介素誘導劑；奧馬鉑(ormaplatin)；奧沙特隆(osaterone)；奧沙利鉑(oxaliplatin)；厄諾黴素(oxaunomycin)；巴拉烏胺(palauamine)；軟脂醯基唑欣(palmitoylrhizoxin)；帕米膦酸(pamidronic acid)；帕納三醇(panaxytriol)；帕諾米芬(panomifene)；帕拉巴汀

(parabactin)； 帕折普汀(pazelliptine)；培門冬酶(pegaspargase)；培得星(peldesine)； 戊聚糖聚硫酸鈉 ；噴司他丁(pentostatin)； 泮托唑(pentrozole)；潘氟隆(perflubron)；培磷醯胺 ；紫蘇子醇 ；芬那黴素(phenazinomycin)；乙酸苯酯； 磷酸酶抑制劑；畢西巴尼(picibanil)；鹽酸匹魯卡品(pilocarpine hydrochloride)；吡柔比星(pirarubicin)；吡曲克辛(piritrexim)；普拉汀A (placetin A)；普拉汀B；纖維蛋白溶酶原活化因子抑制劑；鉑複合物；鉑化合物；鉑-三胺複合物；卟菲爾鈉(porfimer sodium)；泊非羅黴素(porfiromycin)；潑尼松；丙基雙吖啶酮；前列腺素J2 (prostaglandin J2)；蛋白酶體抑制劑；蛋白質A類免疫調節劑；微藻類蛋白質激酶C抑制劑；蛋白質酪胺酸磷酸酶抑制劑；嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑；紫紅素(purpurin)；派拉瑞丁(pyrazoloacridine)；吡哆醛化血紅蛋白聚氧化乙烯共軛物 ；raf拮抗劑 ；雷替曲塞(raltitrexed)；拉莫司瓊(ramosetron)；ras法呢基蛋白質轉移酶抑制劑；ras抑制劑；ras-GAP抑制劑；去甲基化瑞替普汀(retelliptine demethylated)；銖Re 186依替膦酸鹽；根瘤菌素(rhizoxin)；核酶；R_{11}瑞汀醯胺；羅穀亞胺(rogletimide)；羅希吐鹼(rohitukine)；羅莫肽(romurtide)；羅喹美克(roquinimex)；盧比龍B1 (rubiginone B1)；盧伯(ruboxyl)； 沙芬戈；散特平(saintopin)；SarCNU；塞克菲特(sarcophytol) A；沙格司亭(sargramostim)；Sdi 1模擬物；司莫司汀(semustine)；引起衰老之抑制劑1；有義寡核苷酸；信號轉導抑制劑 ；信號轉導調節劑 ；單鏈抗原結合蛋白 ；西索菲蘭(sizofiran)； 索布佐生(sobuzoxane)； 硼卡鈉 ；苯乙酸鈉 ；索維洛(solverol)； 促生長因子結合蛋白 ；索納明(sonermin)； 膦門冬酸(sparfosic acid)；斯卡黴素D (spicamycin D)；螺莫司汀(spiromustine)；

斯蘭羅皮汀(splenopentin)；海綿抑素1 (spongistatin 1)；角鯊胺(squalamine)；幹細胞抑制劑；幹細胞分裂抑制劑；斯蒂醯胺(stipiamide)；基質溶素抑制劑；索菲欣(sulfinosine)；超活性血管活性腸肽拮抗劑；蘇拉斯塔(suradista)；蘇拉明(suramin)；苦馬豆素(swainsonine)；合成葡糖胺聚糖；他莫司汀(tallimustine)；他莫昔芬甲碘化物(tamoxifen methiodide)；牛磺莫司汀(tauromustine)；他紮羅汀(tazarotene)；替康蘭鈉(tecogalan sodium)；喃氟啶(tegafur)；碲哌喃鎓(tellurapyrylium)；端粒酶抑制劑；替莫泊芬(temoporfin)；替莫唑胺(temozolomide)；替尼泊甙；四氯十氧化物(tetrachlorodecaoxide)；四唑明(tetrazomine)；噻立拉斯汀(thaliblastine)；噻可拉林(thiocoraline)；血小板生成素；血小板生成素模擬物；胸腺法新(thymalfasin)；胸腺生長素受體促效劑；胸腺曲南(thymotrinan)；促甲狀腺激素；錫乙基艾迪普林(tin ethyl etiopurpurin)；替拉紮明(tirapazamine)；二氯化二茂鈦(titanocene bichloride)；特西汀(topsentin)；托瑞米芬(toremifene)；分化全能幹細胞因子；轉譯抑制劑；維甲酸(tretinoin)；三乙醯基尿苷(triacetyluridine)；曲西立濱(triciribine)；曲美沙特(trimetrexate)；曲普瑞林(triptorelin)；特比司瓊(tropisetron)；妥羅雄脲(turosteride)；酪胺酸激酶抑制劑；泰福斯汀(tyrphostin)；UBC抑制劑；烏苯美司(ubenimex)；尿生殖竇衍生生長抑制因子；尿激酶受體拮抗劑；伐普肽(vapreotide)；維洛林B (維洛林B)；載體系統，紅血球基因療法；維拉雷瑣(velaresol)；凡拉明(veramine)；維汀(verdins)；維替泊芬(verteporfin)；長春瑞賓；維夏汀(vinxaltine)；維他欣(vitaxin)；伏羅唑；紮諾特隆(zanoterone)；折尼鉑；亞芐維；及淨司他丁司他美

(zinostatin stimalamer)。

【0212】 可與本發明化合物組合使用之其他抗癌劑包括烷基化劑、抗代謝物、天然產物或激素，例如氮芥(例如二氯甲基二乙胺、環磷醯胺、苯丁酸氮芥等)、烷基磺酸酯(例如白消安)、亞硝基脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀等)或三氮烯(達卡巴嗪(decarbazine)等)。抗代謝物之實例包括(但不限於)葉酸類似物(例如甲胺喋呤)或嘧啶類似物(例如阿糖胞苷)、嘌呤類似物(例如巰基嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁)。

【0213】 適用於與本發明化合物組合之天然產物之實例包括(但不限於)長春花生物鹼(例如長春新鹼(vincristine))、表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin) (例如依託泊苷)、抗生素(例如道諾黴素、小紅莓、博萊黴素)、酶(例如L-天冬醯胺酶)或生物反應改質劑(例如干擾素α)。

【0214】 可與本發明化合物組合使用之烷基化劑之實例包括(但不限於)氮芥(例如二氯甲基二乙胺、環磷醯胺、苯丁酸氮芥、美法侖蘭等)、伸乙基亞胺及甲基三聚氰胺(例如六甲基三聚氰胺、噻替派)、烷基磺酸酯(例如白消安)、亞硝基脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、鏈脲菌素等)或三氮烯(達卡巴嗪等)。抗代謝物之實例包括(但不限於)葉酸類似物(例如甲胺喋呤)，或嘧啶類似物(例如氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷)、嘌呤類似物(例如巰基嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他汀)。

【0215】 適用於與本發明化合物組合之激素及拮抗劑之實例包括(但不限於)腎上腺皮質類固醇(例如潑尼松)、孕激素(例如己酸羥基孕酮、乙酸甲地孕酮、乙酸甲羥助孕酮)、雌激素(例如己烯雌酚、乙炔雌二醇)、抗雌激素(例如他莫昔芬)、雄激素(例如丙酸睾固酮、氟羥甲基睾酮)、抗雄激素(例如氟他胺(flutamide))、促性腺素釋放激素類似物(例如亮丙瑞

林)。可用於本文所描述之治療或預防癌症之方法及組合物之其他藥劑包括鉑配位複合物(例如順鉑、卡鉑)、蒽醌(例如米托蒽醌)、經取代脲(例如羥基脲)、甲基肼衍生物(例如丙卡巴肼(procarbazine))、腎上腺皮質抑制藥(例如米托坦、胺魯米特)。

【0216】 由於穩定微管藉由阻滯處於G2-M期之細胞起作用且可與不可逆之Btk抑制劑化合物組合使用之抗癌劑之實例包括(但不限於)以下出售之藥物及處於研發中之藥物：厄布洛唑(Erbulozole) (亦稱為R-55104)、海兔毒素10 (Dolastatin 10) (亦稱為DLS-10及NSC-376128)、羥乙基磺酸米伏布林(Mivobulin isethionate) (亦稱為CI-980)、長春新鹼、NSC-639829、迪斯德莫來(Discodermolide) (亦稱為NVP-XX-A-296)、ABT-751 (阿博特(Abbott)，亦稱為E-7010)、阿爾托希汀(Altorhyrtin) (諸如阿爾托希汀A及阿爾托希汀C)、海綿抑素(Spongistatin) (諸如海綿抑素1、海綿抑素2、海綿抑素3、海綿抑素4、海綿抑素5、海綿抑素6、海綿抑素7、海綿抑素8及海綿抑素9)、鹽酸西馬多丁(Cemadotin hydrochloride) (亦稱為LU-103793及NSC-D-669356)、埃坡黴素(Epothilone) (諸如埃坡黴素A、埃坡黴素B、埃坡黴素C (亦稱為去氧埃坡黴素A或dEpoA)、埃坡黴素D (亦稱為KOS-862、dEpoB及去氧埃坡黴素B)、埃坡黴素E、埃坡黴素F、埃坡黴素B N-氧化物、埃坡黴素A N-氧化物、16-氮雜-埃坡黴素B、21-胺基埃坡黴素B (亦稱為BMS-310705)、21-羥基埃坡黴素D (亦稱為去氧埃坡黴素F及dEpoF)、26-氟埃坡黴素)、奧瑞他汀PE (Auristatin PE) (亦稱為NSC-654663)、索布里多汀(Soblidotin) (亦稱為TZT-1027)、LS-4559-P (Pharmacia，亦稱為LS-4577)、LS-4578 (Pharmacia，亦稱為LS-477-P)、LS-4477 (Pharmacia)、LS-4559

(Pharmacia)、RPR-112378 (Aventis)、硫酸長春新鹼、DZ-3358 (Daiichi)、FR-182877 (Fujisawa，亦稱為WS-9885B)、GS-164 (Takeda)、GS-198 (Takeda)、KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences)、BSF-223651 (BASF，亦稱為ILX-651及LU-223651)、SAH-49960 (Lilly/Novartis)、SDZ-268970 (Lilly/Novartis)、AM-97 (Armad/Kyowa Hakko)、AM-132 (Armad)、AM-138 (Armad/Kyowa Hakko)、IDN-5005 (Indena)、念珠藻環肽52 (Cryptophycin 52) (亦稱為LY-355703)、AC-7739 (Ajinomoto，亦稱為AVE-8063A及CS-39.HCl)、AC-7700 (Ajinomoto，亦稱為AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl及RPR-258062A)、維提醯胺(Vitilevuamide)、特吡萊辛A (Tubulysin A)、卡納登所(Canadensol)、矢車菊黃素(Centaureidin) (亦稱為NSC-106969)、T-138067 (Tularik，亦稱為T-67、TL-138067及TI-138067)、COBRA-1 (Parker Hughes Institute，亦稱為DDE-261及WHI-261)、H10 (Kansas State University)、H16 (Kansas State University)、溫可西汀A1 (Oncocidin A1) (亦稱為BTO-956及DIME)、DDE-313 (Parker Hughes Institute)、費加諾里德B.勞力馬里得(Fijianolide B. Laulimalide)、SPA-2 (Parker Hughes Institute)、SPA-1 (Parker Hughes Institute，亦稱為SPIKET-P)、3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine，亦稱為MF-569)、諾司卡品(Narcosine) (亦稱為NSC-5366)、納斯卡平(Nascapine)、D-24851 (Asta Medica)、A-105972 (Abbott)、哈米特林(Hemiasterlin)、3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine，亦稱為MF-191)、TMPN (Arizona State University)、乙醯基丙酮酸二茂釩(Vanadocene acetylacetonate)、T-

138026 (Tularik)、孟沙醇(Monsatrol)、因洛星(Inanocine) (亦稱為NSC-698666)、3-1AABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine)、A-204197 (Abbott)、T-607 (Tuiarik，亦稱為T-900607)、RPR-115781 (Aventis)、艾榴塞洛素(Eleutherobin) (諸如去甲基艾榴塞洛素(Desmethyleleutherobin)、去乙醯基艾榴塞洛素(Desaetyleleutherobin)、異艾榴塞洛素A (Isoeleutherobin A)及Z-艾榴塞洛素)、卡瑞醯胺(Caribaeoside)、卡瑞巴素Caribaeolin、軟海綿素B (Halichondrin B)、D-64131 (Asta Medica)、D-68144 (Asta Medica)、含氯環肽A (Diazonamide A)、A-293620 (Abbott)、NPI-2350 (Nereus)、塔卡醯胺A (Taccalonolide A)、TUB-245 (Aventis)、A-259754 (Abbott)、二唑他丁(Diozostatin)、(-)-苯司汀(Phenylahistin) (亦稱為NSCL-96F037)、D-68838 (Asta Medica)、D-68836 (Asta Medica)、米色溫素B (Myoseverin B)、D-43411 (Zentaris，亦稱為D-81862)、A-289099 (Abbott)、A-318315 (Abbott)、HTI-286 (亦稱為SPA-110，三氟乙酸鹽) (Wyeth)、D-82317 (Zentaris)、D-82318 (Zentaris)、SC-12983 (NCI)、力司弗拉司他汀磷酸鈉(Resverastatin phosphate sodium)、BPR-OY-007 (National Health Research Institutes)及SSR-250411 (Sanofi)。

【0217】與本發明化合物組合使用之抗癌劑之其他實例包括免疫檢查點抑制劑。例示性免疫檢查點抑制劑包括對諸如以下之免疫檢查點分子的抑制劑(smack molecules或biologics)：CD27、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD39、CD47、OX40、GITR、CSF1R、JAK、PI3K δ、PI3K γ、TAM激酶、精胺酸酶、CD137 (亦稱為4-1BB)、ICOS、A2AR、A2BR、HIF-2α、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、

LAG3、TIM3、VISTA、CD96、TIGIT、PD-1、PD-L1及PD-L2。在一些實施例中，免疫檢查點分子係選自CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR、CD137及STING之刺激性檢查點分子。在一些實施例中，免疫檢查點分子為選自以下之抑制性檢查點分子：B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、TDO、精胺酸酶、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、CD96、TIGIT及VISTA。在一些實施例中，本文所提供之化合物可與一或多種選自以下之試劑組合使用：KIR抑制劑、TIGIT抑制劑、LAIR1抑制劑、CD160抑制劑、2B4抑制劑及TGFR β抑制劑。

【0218】在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係PD-1之抑制劑，例如抗PD-1單株抗體。在一些實施例中，抗PD-1單株抗體係納武單抗(nivolumab)、派立珠單抗(pembrolizumab) (亦稱為MK-3475)、皮立珠單抗(pidilizumab)、SHR-1210、PDR001或AMP-224。在一些實施例中，抗PD-1單株抗體為納武單抗或派立珠單抗或PDR001。在一些實施例中，抗PD1抗體為派立珠單抗。

【0219】在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係PD-L1之抑制劑，例如抗PD-L1單株抗體。在一些實施例中，抗PD-L1單株抗體係BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A (亦稱為RG7446)或MSB0010718C。在一些實施例中，抗PD-L1單株抗體為MPDL3280A (阿特珠單抗(atezolizumab))或MEDI4736 (德瓦魯單抗(durvalumab))。

【0220】在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係CTLA-4之抑制劑，例如抗CTLA-4抗體。在一些實施例中，抗CTLA-4抗體為伊匹單抗(ipilimumab)或曲美單抗(tremelimumab)。在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係LAG3之抑制劑，例如抗LAG3抗體。在一些實施例

中，抗LAG3抗體為BMS-986016或LAG525。在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係GITR之抑制劑，例如抗GITR抗體。在一些實施例中，抗GITR抗體為TRX518或MK-4166、INCAGN01876或MK-1248。在一些實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑係OX40之抑制劑，例如抗OX40抗體或OX40L融合蛋白。在一些實施例中，抗OX40抗體為MEDI0562或INCAGN01949、GSK2831781、GSK-3174998、MOXR-0916、PF-04518600或LAG525。在一些實施例中，OX40L融合蛋白為MEDI6383。

實例

【0221】 提供以下式(I)化合物之製備以使得熟習此項技術者能夠更清楚地理解及實踐本發明。其不應被視為限制本發明之範疇，而僅為本發明之說明及代表。

【0222】 所用的所有溶劑係市售的且不經進一步純化即使用。通常使用無水溶劑在氮之惰性氛圍下執行反應。

【0223】 分別在配備有Bruker 400 BBO探針或Bruker BBFO ULTRASHIELD™300 AVANCE III之Bruker 400 NMR光譜儀上在400 MHz或300 MHz下記錄針對質子之^{1}H光譜。所有氘化溶劑含有通常0.03%至0.05% v/v四甲基矽烷，其用作參考訊號(對於^{1}H及^{13}C均設定為δ 0.00)。

【0224】 LCMS分析係在由UFLC 20-AD及LCMS 2020 MS偵測器組成之SHIMADZU LCMS上進行。自190至400 nm掃描二極體陣列偵測器。質譜儀裝備有以正模式或負模式操作之電噴霧離子源(ESI)。在m/z 90至900之間掃描質譜儀，掃描時間為0.5至3.0 s。

【0225】 HPLC分析係在具有兩個LC20 AD泵及SPD-M20A光電二級體陣列偵測器之SHIMADZU UFLC上進行。所用管柱為XBridge

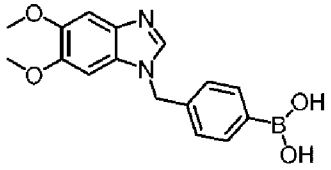
C18，3.5 μm，4.6×100 mm。應用線性梯度，其開始於90% A (A：含0.05% TFA之水)且結束於95% B (B：含0.05% TFA之MeCN)，經10 min，總運作時間係15 min。管柱溫度係在40℃下，流動速率為1.5 mL/min。自200至400 nm掃描二極體陣列偵測器。

【0226】在來自Mancherey-Nagel之Alugram® (Silica gel 60 F254)上進行薄層層析(TLC)且UV通常用於使該等點可視化。在一些情況下亦採用其他可視化方法。在此等情況下，用碘(由添加大致1 g I_2至10 g矽膠及徹底混合產生)、茚三酮(可購自Aldrich)或Magic Stain (由在450 mL水及50 mL濃H_2SO_4中徹底混合25 g $(NH_4)_6Mo_7O_{24}.4H_2O$、5 g $(NH_4)_2Ce(IV)(NO_3)_6$產生)對TLC培養盤顯影以使化合物可視化。使用來自Silicycle之40至63 μm (230至400目)矽膠遵循與Still, W.C.；Kahn, M.及Mitra, M. Journal of Organic Chemistry, 1978, 43, 2923中所揭示之技術類似之技術進行急驟層析。用於急驟層析或薄層層析之典型溶劑為氯仿/甲醇、二氯甲烷/甲醇、乙酸乙酯/甲醇及己烷/乙酸乙酯之混合物。

合成實例

實例1

4-((5,6-二甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸之合成

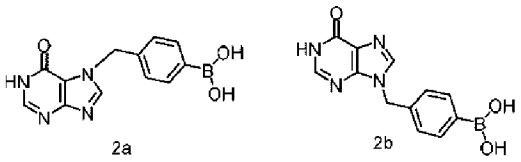


【0227】向5,6-二甲氧基-1H-1,3-苯并二唑(50 mg，0.281 mmol，1.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(3.00 mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸銫(183 mg，0.562 mmol，2.00當量)。在室溫下攪拌1 h之後，添加4-(溴甲基)苯基硼酸(91 mg，0.421 mmol，1.50當量)。在室溫下攪拌混合物隔夜

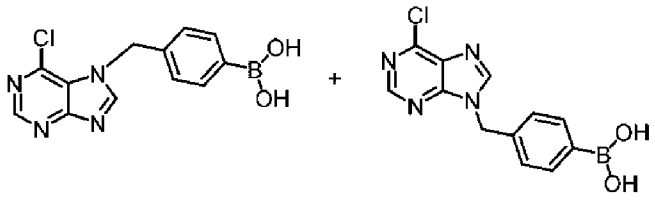
且濾出固體並用甲醇洗滌。在減壓下濃縮濾液。藉由製備型HPLC利用以下條件純化粗產物：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱19×150 mm，5 um；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：乙腈；流動速率：20 mL/min；梯度：7 min內10% B至25% B，220及254 nm。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到48.4 mg (54%)呈灰白色固體之標題化合物。MS (ESI, 正離子) m/z: 313.2 (M+1)。^{1}H-NMR: (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.18-8.14 (m, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H)。

實例2

4-((6-側氧基-1H-嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸(2a)及4-((6-側氧基-1H-嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸(2b)之合成



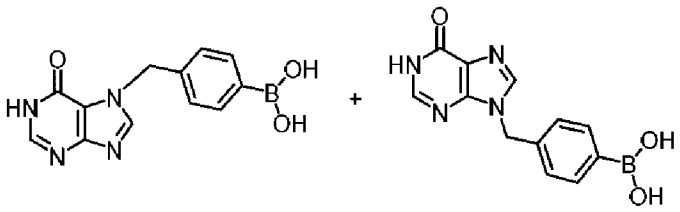
步驟1：4-((6-氯-7H-嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸及4-((6-氯嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸



【0228】在室溫下向6-氯-9H-嘌呤(300 mg，1.941 mmol，1.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液添加4-(溴甲基)苯基硼酸(625 mg，2.909 mmol，1.50當量)及碳酸鉀(537 mg，3.882 mmol，2.00當量)。攪拌隔夜之後，在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於甲醇中且濾出固體。在減壓下濃縮濾液且用二氯甲烷處理殘餘物。藉由過濾收集

沈澱，用二氯甲烷洗滌且真空乾燥，得到450 mg (80%)呈黃色固體之4-((6-氯-7H-嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸與4-((6-氯嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸之混合物。

步驟2：4-((6-側氧基-1H-嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸及4-((6-側氧基-1H-嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸



【0229】 在室溫下向4-((6-氯-7H-嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸及4-((6-氯嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸(200 mg，0.694 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(5 mL)中之混合物逐滴添加6 N鹽酸(4 mL)。在回流2 h之後，在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於N,N-二甲基甲醯胺中且過濾。藉由製備型HPLC利用以下條件純化濾液：管柱：XBridge Prep Phenyl OBD管柱，19×150 mm，5 um；移動相A：水(0.05%FA)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：10 min內8% B至15% B，220及254 nm。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到兩種溶離份。

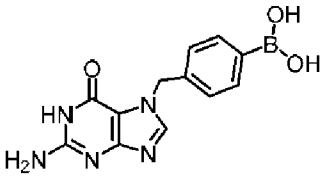
【0230】 溶離份1：Rt: 8.02 min. 8.2 mg (4%產率)呈白色固體之4-((6-側氧基-1H-嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸(2a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 271.2 (M+1)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12.14 (brs, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (brs, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.57 (s, 2H)。

【0231】 溶離份2：Rt: 9.35 min. 11.2 mg (6%產率)呈白色固體之4-((6-側氧基-1H-嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸(2b)。MS (ESI, 正離子) m/z:

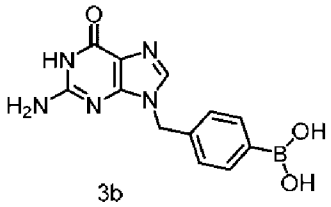
271.2 (M+1)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 11.98 (brs, 1H), 8.25-8.02 (m, 4H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H)。

實例3

4-((2-胺基-6-側氧基-1H-嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸(3a)及4-((2-胺基-6-側氧基-1H-嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸(3b)之合成

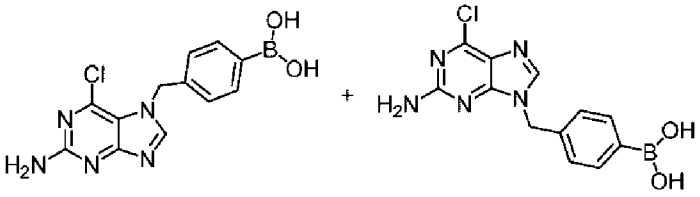


3a



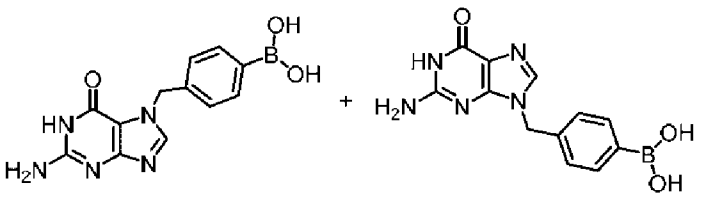
3b

步驟1：4-((2-胺基-6-氯嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸及4-((2-胺基-6-氯嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸



【0232】在室溫下向6-氯-9H-嘌呤-2-胺(100 mg，0.590 mmol，1.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液中添加4-(溴甲基)苯基硼酸(127 mg，0.590 mmol，1.00當量)及碳酸鉀(204 mg，1.474 mmol，2.50當量)。攪拌隔夜之後，在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於甲醇中且濾出固體。在減壓下濃縮濾液且用二氯甲烷處理殘餘物。藉由過濾收集沈澱，用二氯甲烷洗滌且真空乾燥，得到200 mg (86%產率，77%純度)的呈黃色固體之4-((2-胺基-6-氯嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸與4-((2-胺基-6-氯嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸之混合物。

步驟2：4-((2-胺基-6-側氧基-1H-嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸及4-((2-胺基-6-側氧基-1H-嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸



【0233】 在室溫下向4-((6-氯-7H-嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸及4-((6-氯嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸(200 mg，0.507 mmol，1.00當量，77%純度)於四氫呋喃(2 mL)中之混合物逐滴添加6 N鹽酸(4 mL)。在回流2 h之後，在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於N,N-二甲基甲醯胺中並過濾，得到3.7 mL澄清溶液，其藉由製備型HPLC利用以下條件純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，19×250 mm，10 um；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：7 min內10% B至20% B，220及254 nm。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到兩種溶離份。

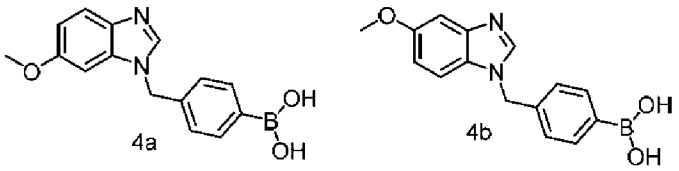
【0234】 溶離份1：Rt: 5.17 min. 17.5 mg (12%產率)呈灰白色固體之4-((2-胺基-6-側氧基-1H-嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸(3a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 286.2 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 10.73 (brs, 1H), 8.15-8.04 (m, 3H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 2H), 6.14 (s, 2H), 5.42 (s, 2H)。

【0235】 溶離份2：Rt: 6.45 min. 13.0 mg (9%產率)呈白色固體之4-((2-胺基-6-側氧基-1H-嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸(3b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 286.2 (M+1)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 10.60 (brs, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.76-7.72 (m, 3H), 7.17-7.14 (m, 2H), 6.46 (s, 2H), 5.18 (s, 2H)。

實例4

4-((6-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(4a)及4-((5-甲氧基-1,3-

苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(4b)之合成



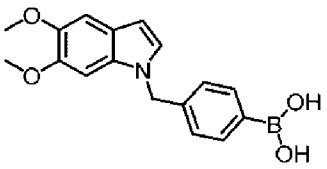
【0236】在室溫下將5-甲氧基苯并咪唑(100 mg，0.675 mmol，1.00當量)及碳酸銫(449 mg，1.350 mmol，2.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中之混合物攪拌20 min。添加4-(溴甲基)苯基硼酸(174 mg，0.810 mmol，1.20當量)。攪拌2 h之後，經由矽藻土過濾反應混合物。藉由製備型HPLC利用以下條件純化濾液：管柱：XBridge Prep Phenyl OBD管柱，19×150 mm，5 um；移動相A：水(0.05%FA)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：10 min內30% B至35% B，220及254 nm。獲得兩種溶離份。

【0237】**溶離份1**：RT: 8.02 min. 47.8 mg (25%)呈白色固體之4-((6-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(4a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 283.2 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 9.31-9.17 (m, 1H), 8.18 (brs, 2H), 7.87-7.72 (m, 3H), 7.54-7.25 (m, 3H), 7.18-7.05 (m, 1H), 5.66-5.60 (m, 2H), 3.80-3.62 (m, 3H)。

【0238】**溶離份2**：RT: 9.35 min. 36.3 mg (17%)呈白色固體之4-((5-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(4b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 283.2 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 9.44-9.31 (m, 1H), 8.22 (brs, 2H), 7.88-7.65 (m, 3H), 7.39-7.22 (m, 3H), 7.17-7.05 (m, 1H), 5.68-5.60 (m, 2H), 3.82-3.76 (m, 3H)。

實例5

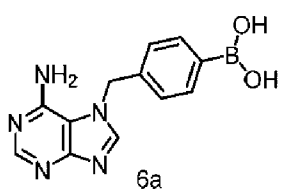
4-((5,6-二甲氧基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸之合成



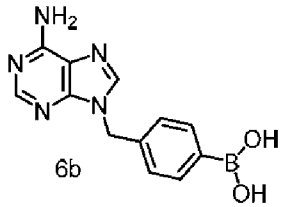
【0239】 在0℃下向5,6-二甲氧基-1H-吲哚(150 mg，0.847 mmol，1.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之經攪拌溶液中添加氫化鈉(51 mg，1.271 mmol，60%於礦物油中，1.50當量)。攪拌30分鐘後，添加4-(溴甲基)苯基硼酸(218 mg，1.016 mmol，1.20當量)。在室溫下攪拌所得混合物2 h。用水淬滅反應混合物且過濾。藉由製備型HPLC利用以下條件純化濾液：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，19×250 mm，5 um；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：7 min內45% B至45% B，220及254 nm。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到63.7 mg (24%) 4-((5,6-二甲氧基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸。MS (ESI, 正離子) m/z: 312.0 (M+1)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 7.99 (s, 2H), 7.71 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.42-7.03 (m, 5H), 6.34 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.74 (s, 6H)。

實例6

4-((6-胺基嘌呤-7-基)甲基)苯硼酸(6a)及4-((6-胺基嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸(6b)之合成



6a



6b

【0240】 在室溫下向9H-嘌呤-6-胺(150 mg，1.110 mmol，1.00當量)及碳酸銫(724 mg，2.222 mmol，2.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)中之混合物添加4-(溴甲基)苯基硼酸(286 mg，1.333 mmol，1.20當

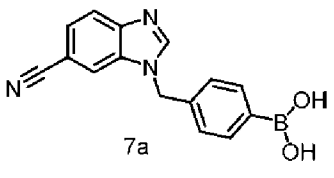
量)。在80℃下攪拌3 h之後，用2 N HCl (2 mL)處理反應混合物且過濾。藉由製備型HPLC利用以下條件純化濾液：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，19×250 mm，10 um；移動相A：水(0.05%FA)，移動相B：甲醇；流動速率：25 mL/min；梯度：7 min內19% B至27% B，220及254 nm。獲得兩種溶離份。

【0241】 **溶離份1：**Rt = 4.22 min. 79.6 mg (23%)呈白色固體之4-((6-胺基嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸鹽酸鹽(6a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 270.3 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 14.52 (brs, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.21 (brs, 2H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H)。

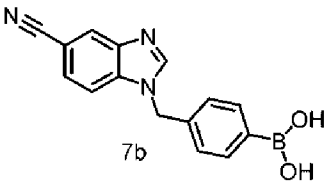
【0242】 **溶離份2：**Rt = 5.53 min. 34.8 mg (11%)呈白色固體之4-((6-胺基嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸(76b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 270.2 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 8.71 (brs, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.14 (brs, 2H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.45 (s, 2H)。

實例7

4-((6-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(7a)及4-((5-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(7b)之合成



7a



7b

【0243】 在氮氣氛圍下，於0℃向氫化鈉(112 mg，2.79 mmol，60%於礦物油中，2.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中之懸浮液添加1H-1,3-苯并二唑-5-甲腈(200 mg，1.40 mmol，1.00當量)於N,N-二甲基

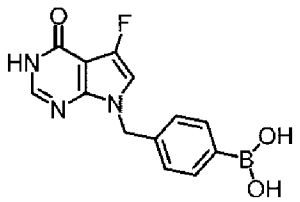
甲醯胺(1 mL)中之溶液。在此溫度下攪拌30分鐘之後，添加4-(溴甲基)苯基硼酸(360 mg，1.68 mmol，1.20當量)。在室溫下攪拌所得混合物2 h，用1 N鹽酸(2 mL)淬滅且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC利用以下條件純化殘餘物：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19×250 mm，5 um；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：10 min內21%B至21%B，220及254 nm。獲得兩種溶離份。

【0244】 **溶離份1：**Rt = 8.77 min. 42.4 mg (11%產率)呈白色固體之4-((6-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(7a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 278.3 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 8.72 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.57 (s, 2H)。

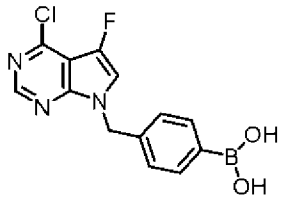
【0245】 **溶離份2：**Rt = 10.18 min. 79.1 mg (20%產率)呈白色固體之4-((5-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(7b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 278.3 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 8.68 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.80-7.71 (m, 3H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.58 (s, 2H)。

實例8

(4-((5-氟-4-側氧基-3,4-二氫-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基)硼酸之合成

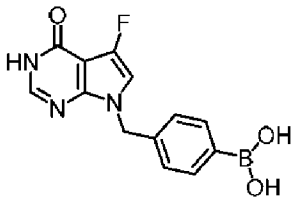


步驟1：4-((4-氯-5-氟吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基-硼酸



【0246】 標題化合物係藉由實例7中所描述之相同方法合成，除了使用4-氯-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(300 mg，1.75 mmol，1.00當量)代替1H-1,3-苯并二唑-5-甲腈以外。產率：0.45 g (69%)。MS (ESI, 正離子) m/z: 306.2 (M+1)。

步驟2：(4-((5-氟-4-側氧基-3,4-二氫-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基)硼酸

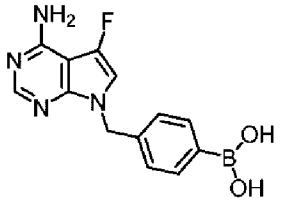


【0247】 在室溫下將4-((4-氯-5-氟吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基硼酸(150 mg，0.49 mmol，82%純度，1.00當量)溶解於鹽酸(4 mL)與四氫呋喃(20 mL)之混合溶劑中，且在80℃下攪拌48小時。使混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC利用以下條件純化殘餘物：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，19×250 mm，10 um；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：6 min內23% B至23% B，220及254 nm。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到6.1 mg (4%)呈白色固體之(4-((5-氟-4-側氧基-3,4-二氫-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基)硼酸。MS (ESI, 正離子) m/z: 288.2 (M+1)。^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12.03 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.90 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19-7.13 (m, 3H), 5.27 (s, 2H)。^{19}F-NMR: (376 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ -166.3

(1F)。

實例9

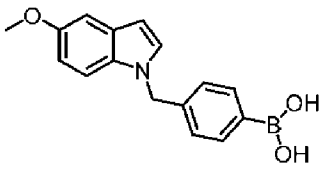
(4-((4-胺基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基)硼酸之合成



【0248】在室溫分別向密封管中添加4-((4-氯-5-氟吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-甲基)苯基硼酸(實例8步驟1之產物) (150 mg，0.49 mmol，1.00當量)、乙醇(10 mL)及氨(4 mL)。在90℃下攪拌48 h之後，使混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC利用以下條件純化殘餘物：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，19×250 mm，5 um；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：7 min內16% B至16% B，220及254 nm。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到41 mg (29%)呈白色固體之(4-((4-胺基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基)硼酸。MS (ESI, 正離子) m/z: 287.3 (M+1)。^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.07 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.97 (s, 2H), 5.27 (s, 2H)。^{19}F-NMR: (376 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ -168.2 (1F)。

實例10

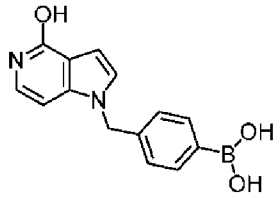
4-((5-甲氧基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸之合成



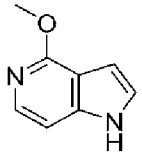
【0249】除了使用5-甲氧基吲哚(100 mg，0.679 mmol，1.00當量)代替1H-1,3-苯并二唑-5-甲腈以外，標題化合物係如實例7中所描述合成。產率：61.8 mg (32%)。MS (ESI, 正離子) m/z: 282.3 (M+1)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*): δ 8.00 (s, 2H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 3H), 6.74-6.70 (m, 1H), 6.40-6.37 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.74 (s, 3H)。

實例11

(4-((4-羥基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基)硼酸之合成

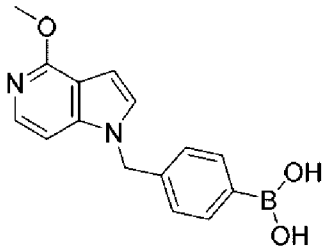


步驟1：4-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶



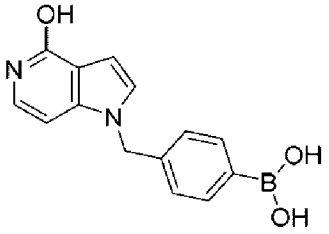
【0250】向NaOMe於甲醇(20 mL，30%)中之溶液中添加4-氯-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(1.00 g，6.554 mmol，1.00當量)。在密封管中於120 ℃攪拌所得混合物16小時。在冷卻至室溫之後，將反應混合物用乙酸乙酯(80 mL)稀釋，用水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾，且蒸發溶劑至乾燥，得到0.7 g (58%)呈淡黃色固體之4-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶。^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 11.48 (s, 1H), 7.70 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 5.9, 1.0 Hz, 1H), 6.48-6.44 (m, 1H), 3.94 (s, 3H)。

步驟2：4-((4-甲氧基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)-苯基硼酸



【0251】在氬氣氛圍下於0℃向4-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(400.0 mg，2.16 mmol，80%純度，1.00當量)於DMF (4 mL)中之溶液中添加NaH (207.3 mg，8.64 mol，4.00當量)。在此溫度下攪拌30分鐘之後，添加4-(溴甲基)苯基硼酸(640.4mg，2.98 mmol，1.38當量)於DMF (1 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物2小時，用2 N鹽酸淬滅且在減壓下濃縮。將殘餘物懸浮於ACN中且攪拌30分鐘。藉由過濾移除固體且將濾液蒸發至乾燥，得到0.45 g (63%)呈淡黃色固體之4-((4-甲氧基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸。藉由製備型HPLC利用以下條件進一步純化0.25 g此物質：管柱：Sunfire prep C18管柱，30×150 mm，5 um；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：7 min內7% B至25% B，220及254 nm。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到88.7 mg呈白色固體之4-((4-甲氧基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸。MS (ESI, 正離子) m/z: 283.3 (M+1)。^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.00 (s, 2H), 7.77-7.61 (m, 3H), 7.44 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.20-7.04 (m, 3H), 6.53 (dd, J = 3.2, 0.9 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.95 (s, 3H)。

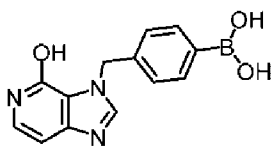
步驟3：(4-((4-羥基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基)硼酸



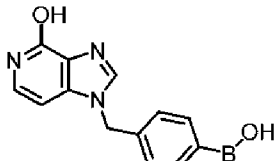
【0252】在室溫下向4-((4-甲氧基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(0.20 g，0.709 mmol，1.00當量)於DCM (10.00 mL)中之懸浮液中添加BBr_3 (3.55 g，14.18mmol，20.00當量)。在室溫下攪拌隔夜之後，在-20℃下用甲醇(10 mL)淬滅混合物，使其升溫至室溫，且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC利用以下條件純化殘餘物：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，19*250mm，10 um；移動相A：水(10 mMol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：25 mL/min；梯度：10 min內10 B至30 B，254/220 nm。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到59.8 mg (31%)呈白色固體之4-((4-羥基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)-苯基硼酸。MS (ESI, 正離子) m/z: 269.2 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 10.78 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.80-7.63 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.98 (dd, *J* = 7.2, 5.8 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H)。

實例12

(4-((4-羥基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基)硼酸(12a)及4-((4-羥基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(12b)之合成

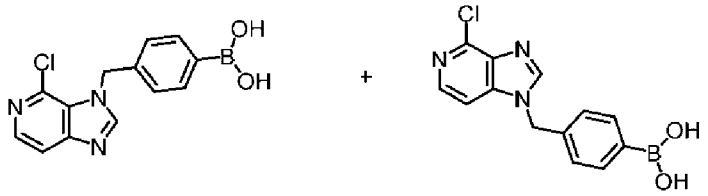


12a



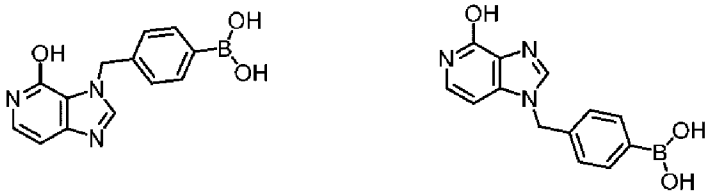
12b

步驟1：4-((4-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸及4-((4-氯咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸



【0253】在室溫下向4-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(150 mg，0.977 mmol，1.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中添加4-(溴甲基)苯基硼酸(252 mg，1.172 mmol，1.20當量)及碳酸銫(636 mg，1.954 mmol，2.00當量)。攪拌隔夜之後，在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於甲醇(10 mL)中且濾出固體。在減壓下濃縮濾液。用二氯甲烷(10 mL)處理殘餘物。藉由過濾收集沈澱，用二氯甲烷(10 mL ×3)洗滌且真空乾燥，得到200 mg (71%)呈黃色固體之4-((4-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸與4-((4-氯咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸之混合物。MS (ESI, 正離子) m/z: 288.2 (M+1)。

步驟2：4-((4-羥基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸及4-((4-羥基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸



【0254】在室溫下向4-((4-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸及4-((4-氯咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(180 mg，0.62 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(5 mL)中之混合物中逐滴添加6 N鹽酸(5 mL)。在回流隔夜之後，在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於N,N-二甲基甲醯胺中且過濾。藉由製備型HPLC利用以下條件純化濾液：管柱：XBridge Prep Phenyl OBD管柱，19×150 mm，5 um；移動相A：水(0.05%FA)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：10 min內

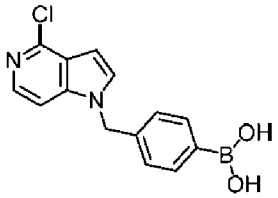
8% B至15% B，220及254 nm。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到兩種溶離份。

【0255】 溶離份1：Rt: 8.02 min. 80.2 mg (44%產率)呈白色固體之4-((4-羥基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(13a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 270.3 (M+1)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 11.26-11.24 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H)。

【0256】 溶離份2：Rt: 9.35 min. 17.2 mg (10%產率)呈白色固體之4-((4-羥基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(13b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 270.3 (M+1)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 11.90 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.47-7.10 (m, 5H), 6.78-6.66 (m, 1H), 5.58 (s, 2H)。

實例13

4-((4-氯吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸之合成

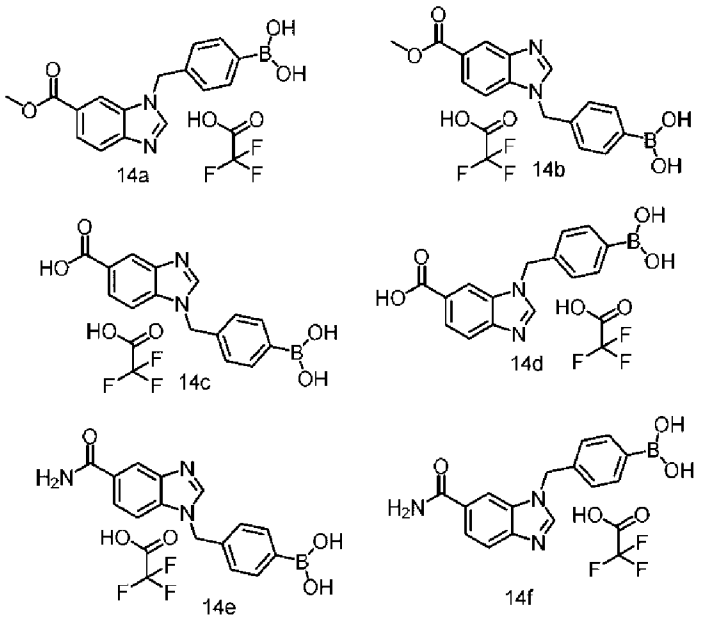


【0257】 在0℃ 下 向4-氯-1H-吡 咯 并[3,2-c]吡 啶(150 mg，0.98 mmol，1.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)中之溶液中添加氫化鈉(47 mg，1.97 mmol，2.00當量，60%純度)。在0℃下攪拌30分鐘之後，添加4-(溴甲基)苯基硼酸(253 mg，1.18 mmol，1.20當量)。在室溫下攪拌混合物3 h且用2 N氯化氫淬滅混合物並在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於甲醇

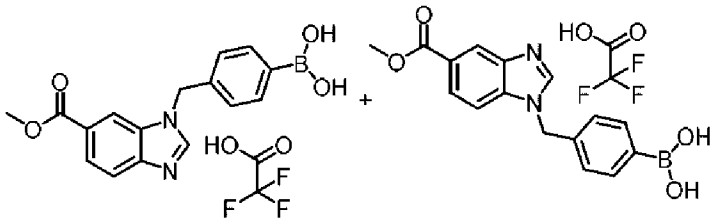
中且濾出固體。在減壓下濃縮濾液。用二氯甲烷處理殘餘物。藉由過濾收集沈澱，用二氯甲烷洗滌且真空乾燥，得到250 mg (85%純度)呈黃色固體之4-((4-氯吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)-苯基硼酸。藉由製備型HPLC利用以下條件純化粗產物(50 mg)：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，19×250 mm，10 um；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：5 min內46% B至46% B，220及254 nm。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到3.6 mg(6%)呈白色固體之4-((4-氯吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸。MS (ESI, 正離子) m/z: 287.2 (M+1)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 7.99 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.74-7.71 (m, 3H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.64-6.63 (m, 1H), 5.50 (s, 2H)。

實例14

4-((6-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸三氟乙酸鹽(14a)、4-((5-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)-苯基硼酸三氟乙酸鹽(14b)、3-((4-(二羥基硼烷基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-羧酸 三氟乙酸鹽(14c)、1-((4-(二羥基-硼烷基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-6-羧酸 三氟乙酸鹽(14d)、4-((5-胺甲醯基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸三氟乙酸鹽(14e)及4-((6-胺甲醯基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸三氟乙酸鹽之合成



步驟1：4-((6-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸三氟乙酸鹽(14a)及4-((5-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸三氟乙酸鹽(14b)



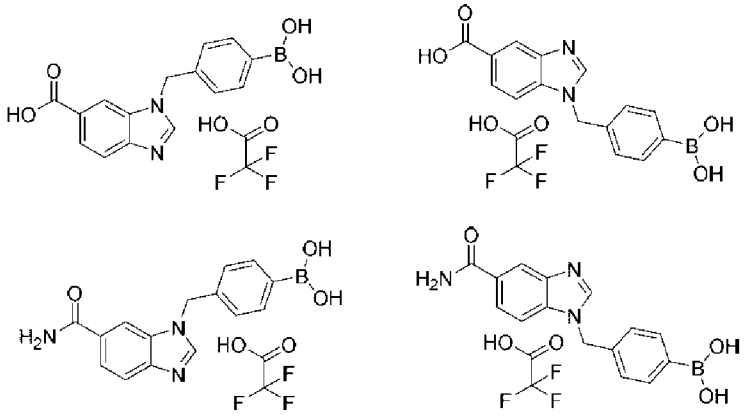
【0258】在0℃下向1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(500mg，2.838 mmol，1.00當量)於DMF (5 mL)中之溶液中添加氫化鈉(170 mg，4.257 mmol，1.50當量，60%純度)。在攪拌20分鐘之後，添加4-(溴甲基)苯基硼酸(732 mg，3.406 mmol，1.20當量)。在室溫下攪拌所得混合物2 h。用水稀釋反應混合物且用乙酸乙酯萃取。將經合併之有機層用水及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。在減壓下濃縮濾液，得到4-((6-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸三氟乙酸鹽(14a)與4-((5-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)-苯基硼酸三氟乙酸鹽(14b)之500 mg混合物。藉由製備型HPLC利用以下條件純化250 mg混合物：管柱：XSelect CSH Prep C18 OBD管柱，19×250 mm，5 um；移動相A：水

(0.05%FA)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：17 min內12% B至18% B，220及254 nm。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到兩種溶離份。

【0259】 溶離份1：Rt: 12.77 min. 70.3 mg (6%產率)呈白色固體之4-((6-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸三氟乙酸鹽(14a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 311.2 (M+1)。^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 9.05-9.01 (m, 1H), 8.43-8.10 (m, 3H), 7.94-7.76 (m, 5H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.71-5.69 (m, 2H), 3.86-3.82 (m, 3H)。

【0260】 溶離份2：Rt: 14.7 min. 80.8 mg (6%產率)呈白色固體之4-((5-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸三氟乙酸鹽(14b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 311.2 (M+1)。^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 9.05-9.01 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.96-7.85 (m, 2H), 7.77-7.50 (m, 5H), 7.36-7.32 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)。

步驟2：3-((4-(二羥基硼烷基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-羧酸三氟乙酸鹽(14c)、1-((4-(二羥基-硼烷基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-6-羧酸三氟乙酸鹽(14d)、4-((5-胺甲醯基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸三氟乙酸鹽(14e)及4-((6-胺甲醯基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸三氟乙酸鹽(14f).



【0261】 將4-((6-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸)

及4-((5-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸三氟乙酸鹽(14a及14b)之混合物(250 mg，1當量)溶解於氨水(10 mL)中。在密封管中在80℃下攪拌12 h之後，在減壓下濃縮反應混合物。藉由製備型HPLC利用以下條件純化殘餘物：管柱：XSelect CSH Prep C18 OBD管柱，19×250 mm，5 um；移動相A：水(0.05%TFA)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：14 min內5% B至15% B；220及254 nm。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到四種溶離份。

【0262】 溶離份1：Rt: 7.25 min. 16.8 mg (5%產率)呈白色固體之3-((4-(二羥基硼烷基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-羧酸三氟乙酸鹽(14c)。MS (ESI, 正離子) m/z: 297.2 (M+1)。^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 9.07 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94-7.75 (m, 4H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.65 (s, 2H)。

【0263】 溶離份2：Rt: 8.92 min. 20.6 mg (6%產率)呈白色固體之1-((4-(二羥基-硼烷基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-羧酸三氟乙酸鹽(14d)。MS (ESI, 正離子) m/z: 297.3 (M+1)。^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 12.81(brs, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.26-7.85 (m, 4H), 7.76-7.61 (m, 3H), 7.35-7.28 (m, 2H), 5.57 (s, 2H)。

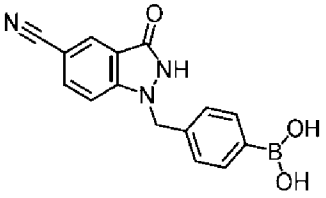
【0264】 溶離份3: Rt: 10.22 min. 42.8 mg (13%產率)呈白色固體之4-((6-胺甲醯基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸三氟乙酸鹽(14e)。MS (ESI, 正離子) m/z: 296.2 (M+1)。^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 9.27 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97-7.73 (m, 5H), 7.50-7.20 (m, 5H), 5.68 (s, 2H)。

【0265】 溶離份4: Rt: 11.84 min. 53.0 mg (16%產率)呈白色固體之

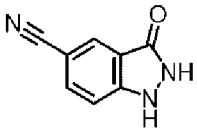
4-((5-胺甲醯基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸三氟乙酸鹽(14f)。MS (ESI, 正離子) m/z: 296.2 (M+1)。^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 9.20 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.44-7.29 (m, 3H), 5.66 (s, 2H)。

實例15

4-((5-氰基-3-側氧基-2H-吲唑-1-基)甲基)苯基硼酸之合成

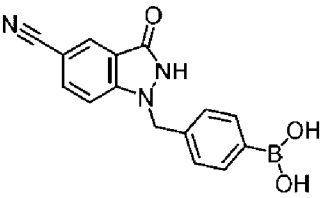


步驟1：3-側氧基-1,2-二氫吲唑-5-甲腈



【0266】 將5-氰基-2-氟苯甲酸甲酯(500 mg，2.79 mmol，1.00當量)溶解於單水合肼(50 mL)中且在室溫下攪拌24 h。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚/乙酸乙酯=1:2)純化殘餘物，得到310 mg (68%產率)呈淡黃色固體之3-側氧基-1,2-二氫吲唑-5-甲腈。

步驟2：4-((5-氰基-3-側氧基-2H-吲唑-1-基)甲基)苯基硼酸

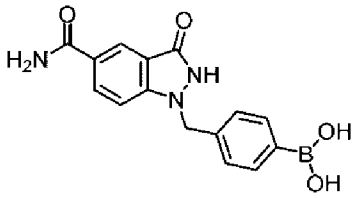


【0267】 在室溫下向3-側氧基-1,2-二氫吲唑-5-甲腈(100 mg，0.63 mmol，1.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(127 mg，1.26 mmol，2.00當量)及4-(溴甲基)苯基硼酸(162 mg，0.75

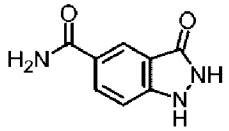
mmol，1.20當量)。在80℃下攪拌12小時之後，將反應混合物冷卻至室溫且過濾。在減壓下濃縮濾液。藉由製備型HPLC利用以下條件純化殘餘物：管柱：Sunfire Prep C18管柱，30×150 mm，5 um；移動相A：水(0.1% FA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：7 min內7% B至52% B；220及254 nm。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到50 mg (27%)呈白色固體之4-((5-氰基-3-側氧基-2H-吲唑-1-基)甲基)苯基硼酸。MS (ESI, 正離子) m/z: 294.3 (M+1)。^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 11.32 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.77-7.62 (m, 4H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.45 (s, 2H)。

實例16

4-((5-胺甲醯基-3-側氧基-2H-吲唑-1-基)甲基)苯基硼酸之合成

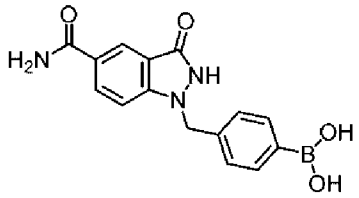


步驟1：3-側氧基-1,2-二氫吲唑-5-甲醯胺



【0268】在室溫下將3-側氧基-1,2-二氫吲唑-5-甲腈(400 mg，2.51 mmol，1.00當量)溶解於水(0.4 mL，22.20 mmol)及濃硫酸(2.4 mL，45.03 mmol，17.91當量)中。在100℃下攪拌1 h之後，將混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯(150 mL)稀釋，用水(50 mL)及碳酸氫鈉飽和水溶液(50 mL×2)洗滌。用硫酸鈉乾燥有機層，過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (溶離劑：石油醚/乙酸乙酯=1:2)純化殘餘物，得到120 mg (22%)呈淡黃色固體之3-側氧基-1,2-二氫吲唑-5-甲醯胺。

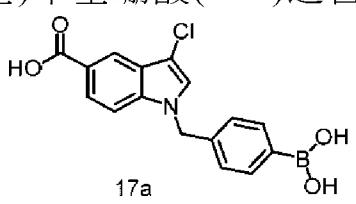
步驟2：4-((5-胺甲醯基-3-側氧基-2H-吲唑-1-基)甲基)苯基硼酸



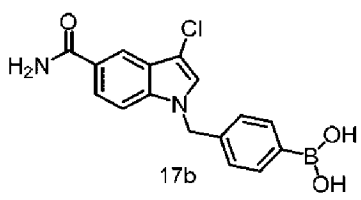
【0269】 在氬氣氛圍下，於0℃向3-側氧基-1,2-二氫吲唑-5-甲醯胺(120 mg，0.68 mmol，80%，1.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中添加氫化鈉(24 mg，1.02 mmol，1.50當量)。在此溫度下攪拌30分鐘，添加4-(溴甲基)苯基硼酸(175 mg，0.81 mmol，1.20當量)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液。在室溫下攪拌1 h之後，用2 N鹽酸(5 mL)淬滅反應混合物且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC利用以下條件純化殘餘物：管柱：Sunfire Prep C18管柱，30×150 mm，5 um；移動相A：水(0.1% FA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：7 min內5% B至35% B；220及254 nm。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到33.5 mg (16%)呈白色固體之4-((5-胺甲醯基-3-側氧基-2H-吲唑-1-基)甲基)苯基硼酸。MS (ESI, 正離子) m/z: 312.3 (M+1)。^{1}H-NMR: (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 10.97 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.96-7.78 (m, 2H), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.17-7.11 (m, 3H), 5.39 (s, 2H)。

實例17

1-(4-二羥硼基苯甲基)-3-氯-1H-吲哚-5-羧酸(17a)及4-((5-胺甲醯基-3-氯吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸(17b)之合成

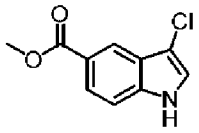


17a



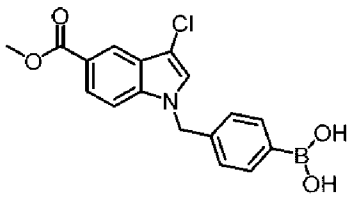
17b

步驟1：3-氯-1H-吲哚-5-甲酸甲酯



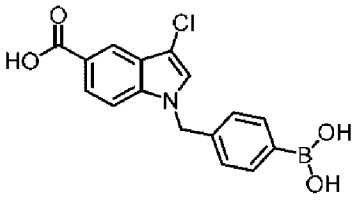
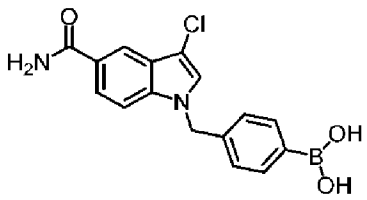
【0270】將1H-吲哚-5-甲酸甲酯(240 mg，1.370 mmol，1.00當量)及N-氯代丁二醯亞胺(366 mg，2.740 mmol，2.00當量)溶解於甲醇(5 mL)中。在室溫下攪拌1 h之後，在減壓下濃縮反應混合物。藉由矽膠管柱層析(溶離劑：二氯甲烷/甲醇99:1)純化殘餘物，得到170 mg (57%)呈黃色固體之3-氯-1H-吲哚-5-甲酸甲酯。MS (ESI, 正離子) m/z: 210.1 (M+1)。

步驟2：4-((3-氯-5-(甲氧基羰基)吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸



【0271】在室溫下向3-氯-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(160 mg，0.740 mmol，1.00當量，97%純度)及碳酸鉀(205 mg，1.481 mmol，2.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之經攪拌混合物中添加4-(溴甲基)苯基硼酸(175 mg，0.814 mmol，1.10當量) 。在室溫下攪拌2 h之後，用水(30 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯萃取。將經合併之有機層用水及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。在減壓下濃縮濾液，得到210 mg (81%)呈黃色固體之4-((3-氯-5-(甲氧基羰基)吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸。MS (ESI, 正離子) m/z: 344.2 (M+1)。

步驟3：1-(4-二羥硼基苯甲基)-3-氯-1H-吲哚-5-羧酸(17a)及4-((5-胺甲醯基-3-氯吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸(17b)

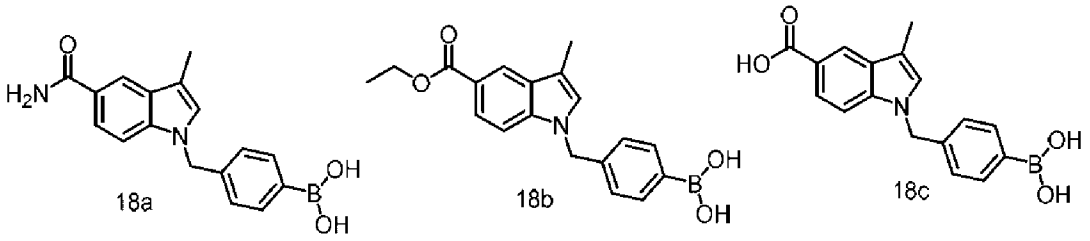
【0272】 將4-((3-氯-5-(甲氧基羰基)吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸(210 mg，1.00當量，98%純度)溶解於二噁烷(3 mL)及氨水(12 mL)中。在80℃下攪拌48 h之後，將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC利用以下條件純化殘餘物：管柱：Sunfire Prep C18管柱，30×150 mm，5 um；移動相A：水(0.1% FA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：8 min內31% B至48% B；220及254 nm。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到兩種溶離份。

【0273】 溶離份1：Rt: 4.5 min. 55.1 mg (27%產率)呈灰白色固體之1-(4-二羥硼基苯甲基)-3-氯-1H-吲哚-5-羧酸(17a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 330.2 (M+1)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12.70 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.81-7.61 (m, 4H), 7.21-7.18 (m, 2H), 5.46 (s, 2H)。

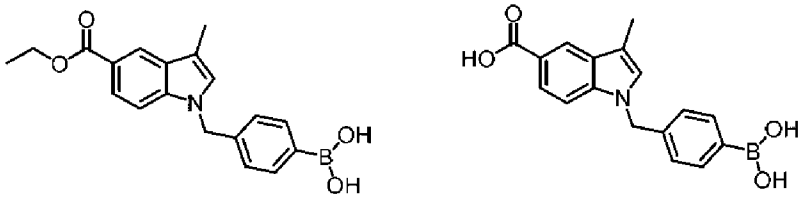
【0274】 溶離份2：Rt: 6.62 min. 58.4 mg (29%產率)呈淡黃色固體之4-((5-胺甲醯基-3-氯吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸(17b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 329.3 (M+1)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.13 (s, 1H), 8.01-7.90 (m, 3H), 7.81-7.71 (m, 4H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.21-7.18 (m, 3H), 5.45 (s, 2H)。

實例18

4-((5-胺甲醯基-3-甲基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸(18a)、4-((5-(乙氧基羰基)-3-甲基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸(18b)及1-((4-(二羥基硼烷基)苯基)甲基)-3-甲基吲哚-5-羧酸(18c)之合成



【0275】 步驟1：**4-((5-(乙氧基羰基)-3-甲基吲哚-1-基)甲基)-苯基硼酸(18b)及1-((4-(二羥基硼烷基)苯基)甲基)-3-甲基吲哚-5-羧酸(18c)**



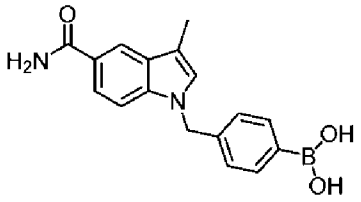
【0276】 除了使用3-甲基-1H-吲哚-5-甲酸乙酯(100 mg，0.49 mmol，1.00當量)代替1H-1,3-苯并二唑-5-甲腈以外，標題化合物係如實例7中所描述合成。藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇(20:1))純化粗產物，得到兩種溶離份。

【0277】 溶離份1：50 mg (26%)呈灰白色固體之4-((5-(乙氧基羰基)-3-甲基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸(18b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 338.3 (M+1)。

【0278】 溶離份2： 100 mg (85%純度)呈灰白色固體之1-((4-(二羥基硼烷基)苯基)甲基)-3-甲基吲哚-5-羧酸(18c)，其藉由製備型HPLC利用以下條件進一步純化：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，19×250 mm， 5 um；移動相A：水(0.1% FA)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min：梯度：7 min內28% B至64% B；220及254 nm。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到43.2 mg (27%)呈白色固體之1-((4-(二羥基硼烷基)苯基)甲基)-3-甲基吲哚-5-羧酸(18c)。MS (ESI, 正離子) m/z: 310.3 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 12.42 (s, 1H),

8.17 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.71-7.66 (m, 3H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 2.29 (s, 3H)。

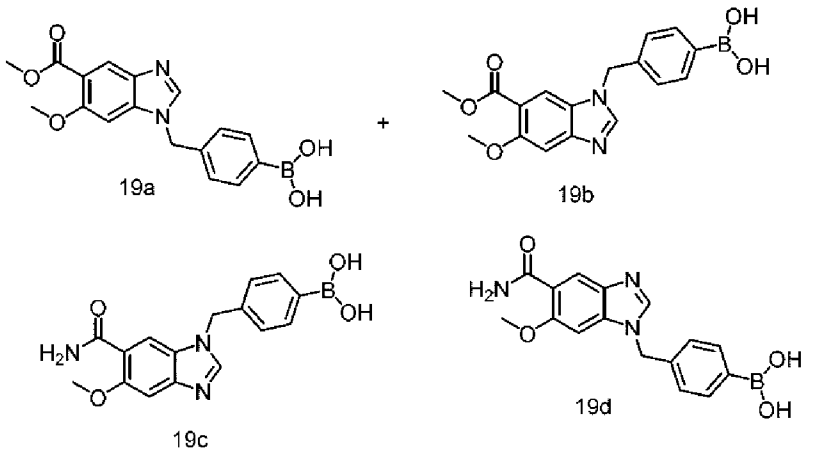
步驟2：4-((5-胺甲醯基-3-甲基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸(18a)



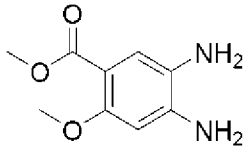
【0279】向4-((5-(乙氧基羰基)-3-甲基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸(18b) (50 mg，0.13 mmol，1.00當量，87%純度)於二噁烷(3 mL)中之混合物中添加氨水(3 mL)。在80℃下攪拌隔夜之後，將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC利用以下條件純化粗產物：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，19×250 mm，5 um；移動相A：水(0.1% FA)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：7 min內28% B至64% B，220及254 nm。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到4.9 mg (12%)呈白色固體之4-((5-胺甲醯基-3-甲基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸(18a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 309.2 (M+1)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 9.18 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68-7.62 (m, 3H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 3H), 5.37 (s, 2H), 2.30 (s, 3H)。

實例19

4-((6-甲氧基-5-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基-硼酸(19a)、4-((5-甲氧基-6-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)-苯基-硼酸(19b)、4-((6-胺甲醯基-5-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)-苯基硼酸(19c)及4-((5-胺甲醯基-6-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(19d)之合成

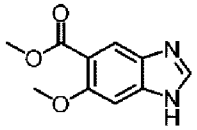


步驟1：4,5-二胺基-2-甲氧基苯甲酸甲酯



【0280】向4-胺基-2-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(1.00 g，4.421 mmol，1.00當量)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (200 mg，0.20當量)。在室溫下在氫氣氛圍(2-3 atm)下攪拌所得混合物12小時。經由矽藻土過濾反應混合物。在減壓下濃縮濾液，得到760 mg (85%)呈黃色油狀物之4,5-二胺基-2-甲氧基苯甲酸甲酯。

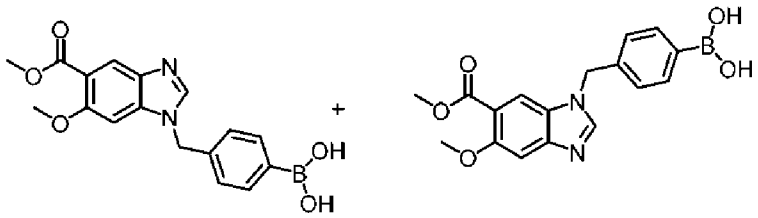
步驟2：甲基 6-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸酯



【0281】將咪唑鹽酸鹽(37 mg，0.354 mmol，0.10當量)溶解於4,5-二胺基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(710 mg，3.535 mmol，1.00當量，97%)於DMF (10 mL)中之溶液中。在150℃下攪拌所得混合物24 h。在冷卻至室溫之後，用水稀釋反應混合物且用乙酸乙酯萃取。將經合併之有機層用水及鹽水洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥並過濾。在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之6-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(510 mg，59%)。

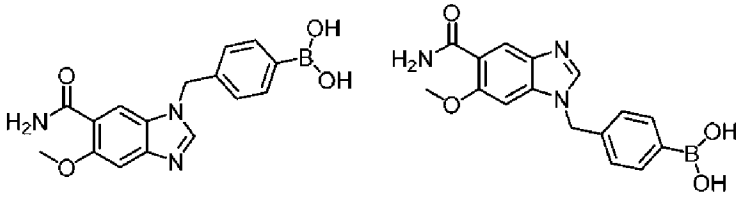
步驟3：4-((6-甲氧基-5-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基-硼酸

(19a)與4-((5-甲氧基-6-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)-苯基-硼酸(19b)之混合物



【0282】 標題化合物係藉由實例7中所描述之方法來合成，除了使用6-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(480 mg，1.979 mmol，1.00當量，85%純度)代替1H-1,3-苯并二唑-5-甲腈以外。產率：600 mg (86%純度)的4-((6-甲氧基-5-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基-硼酸(19a)與4-((5-甲氧基-6-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)-苯基-硼酸(19b)之混合物。MS (ESI, 正離子) m/z: 341.3 (M+1)。

步驟4：4-((6-胺甲醯基-5-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(19c)及4-((5-胺甲醯基-6-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(19d)



【0283】 標題化合物係藉由實例14中步驟2處所描述之方法來合成，除了4-((6-甲氧基-5-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸與4-((5-甲氧基-6-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸之混合物(250 mg，0.712 mmol，1.00當量，97%純度)用作起始物質以外。藉由製備型HPLC利用以下條件純化粗產物：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30×150 mm，5 um；流動相A：水(10 mmol/L碳酸氫銨+0.1%氨水)，流動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：10 min內10% B至15% B，220及254 nm。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得

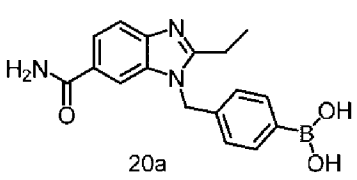
到兩種溶離份。

【0284】 溶離份1：Rt: 7.38 min. 24.4 mg (10%產率)呈白色固體之4-((6-胺甲醯基-5-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(19c)。MS (ESI, 正離子) m/z: 326.3 (M+1)。^{1}H-NMR: (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.45 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.78-7.59 (m, 3H), 7.50-7.35 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 3.92 (s, 3H)。

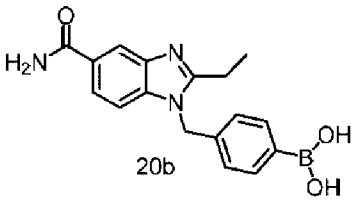
【0285】 溶離份2：Rt: 8.88 min. 23.9 mg (9%產率)呈灰白色固體之4-((5-胺甲醯基-6-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(19d)。MS (ESI, 正離子) m/z: 326.3 (M+1)。^{1}H-NMR: (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.38 (s, 1H), 8.15-8.06 (m, 3H), 7.77-7.67 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 3H), 5.52 (s, 2H), 3.88 (s, 3H)。

實例20

(4-((6-胺甲醯基-2-乙基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸(20a)及4-((5-胺甲醯基-2-乙基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(20b)之合成

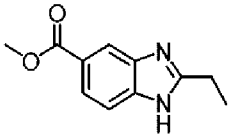


20a



20b

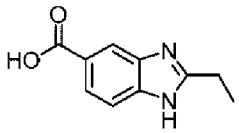
步驟1：2-乙基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯



【0286】 在室溫下向3,4-二胺基苯甲酸甲酯(500 mg，3.01 mmol，1.00當量)於N,N-二甲基-丙烯醯胺(5 mL)中之溶液中添加1H-咪唑鹽酸鹽(63 mg，0.60 mmol，0.20當量)。在140℃下攪拌24小時之後，將反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋且用水洗滌。將經合併之有機層經硫酸

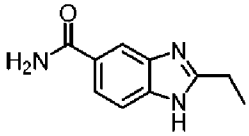
鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：石油醚/乙酸乙酯=7:3)純化殘餘物，得到0.36 g (51%)呈棕色固體之2-乙基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯。^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 12.79-12.33 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.87 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

步驟2：2-乙基-1H-1,3-苯并二唑-5-羧酸



【0287】在室溫下向2-乙基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(300 mg，1.47 mmol，1.00當量)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(176 mg，4.41 mmol，3.00當量)及水(2 mL)。在室溫下攪拌1小時之後，用2 N氯化氫(3 mL)將混合物調節至pH=3且形成白色沈澱。藉由過濾收集固體，用水洗滌且在減壓下乾燥，得到0.25 g (89%)呈灰白色固體之2-乙基-1H-1,3-苯并二唑-5-羧酸。

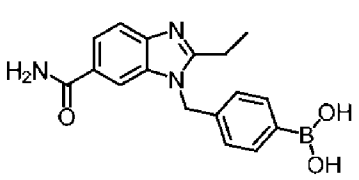
步驟3：2-乙基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲醯胺

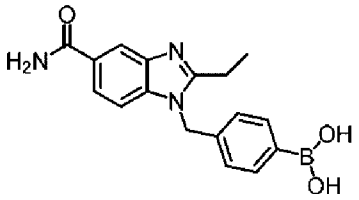


【0288】將2-乙基-1H-1,3-苯并二唑-5-羧酸(250 mg，1.31 mmol，1.00當量)添加至亞硫醯二氯(15 mL)中，產生懸浮液，該懸浮液係在80℃下攪拌1小時。在減壓下蒸發混合物，得到呈棕色固體之中間物醯氯，該中間物醯氯懸浮於二氯甲烷中且在室溫下緩慢添加至氨於甲醇(10 mL，7 M，70 mmol，53.26當量)中之經攪拌溶液中。在室溫下攪拌所得混合物2小時且在減壓下濃縮，得到0.23 g (92%)呈黃色固體之2-乙基-1H-1,3-苯

并二唑-5-甲醯胺。

步驟4：(4-((6-胺甲醯基-2-乙基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸(20a)及4-((5-胺甲醯基-2-乙基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(20b)





【0289】 在0℃下向氫化鈉(44 mg，1.82 mmol，1.50當量)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之懸浮液中添加2-乙基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲醯胺(230 mg，1.22 mmol，1.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液。在0℃下攪拌30分鐘之後，在相同溫度下添加4-(溴甲基)苯基硼酸(313 mg, 1.46 mmol, 1.20當量)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液。在室溫下再攪拌所得混合物2小時。用2 N氯化氫(5 mL)淬滅反應混合物且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC利用以下條件純化殘餘物：管柱：XBridge C18 OBD管柱，100Å, 19×250 mm，5 um；移動相A：水(0.05% FA)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：7 min內7% B至14% B，220及254 nm。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到兩種溶離份。

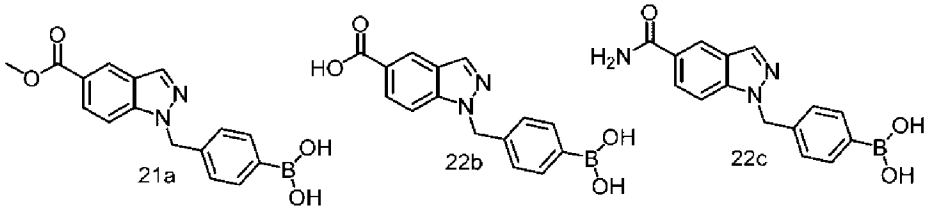
【0290】 溶離份1：Rt = 5.35 min. 23.4 mg (5%產率)呈白色固體之(4-((6-胺甲醯基-2-乙基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸(20a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 323.8 (M+1)。^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.78-7.70 (m, 3H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.52 (s, 2H), 2.86 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【0291】 溶離份2：Rt = 7.13 min. 17.5 mg (4%產率)呈白色固體之

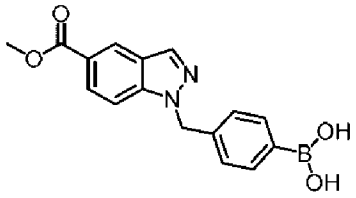
4-((5-胺甲醯基-2-乙基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(20b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 324.4 (M+1)。^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12.69 (s, 0.7 HCOOH), 8.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 0.7HCOOH), 8.02 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.76-7.70 (m, 3H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.52 (s, 2H), 2.86 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實例21

4-((5-(甲氧基羰基)吲唑-1-基)甲基)苯基硼酸(21a)、1-(4-二羥硼基苯甲基)-1H-吲唑-5-羧酸(21b)及4-((5-胺甲醯基吲唑-1-基)甲基)苯基硼酸(21c)之合成



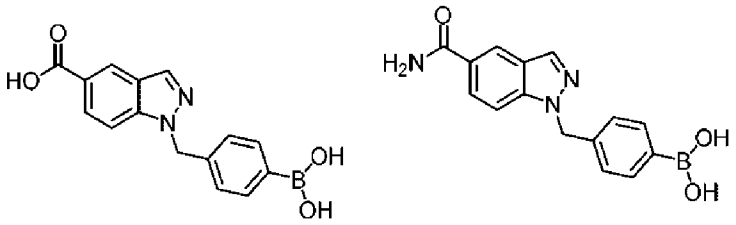
步驟1：4-((5-(甲氧基羰基)吲唑-1-基)甲基)苯基硼酸(21a)



【0292】在室溫下向1H-吲唑-5-甲酸甲酯(300 mg，1.70 mmol，1.00當量)於甲醇(15 mL)中之經攪拌溶液中添加4-(溴甲基)苯基硼酸(439 mg，2.04 mmol，1.20當量)及碳酸鉀(471 mg，3.41 mmol，2.00當量)。在80℃下攪拌隔夜之後，過濾所得混合物。用甲醇洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液。藉由製備型HPLC利用以下條件純化粗產物：管柱：Sunfire prep C18管柱，30×150 mm，5 um；移動相A：水(0.1% FA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：在11 min內28% B至36% B；220及

254 nm。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到標題化合物。溶離份1：Rt: 7.8 min. 220 mg (37%產率)呈白色固體之4-((5-(甲氧基羰基)吲唑-1-基)甲基)苯基硼酸(21a)。^{1}H-NMR: (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.51 (dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.71 (s, 2H), 3.87 (d, J = 1.5 Hz, 3H)。

步驟2：1-((4-(二羥基硼烷基)苯基)甲基)吲唑-5-羧酸及4-((5-胺甲醯基吲唑-1-基)甲基)苯基硼酸



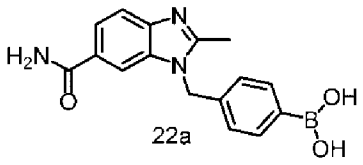
【0293】 在室溫下將4-((5-(甲氧基羰基)吲唑-1-基)甲基)苯基硼酸(21a) (220 mg，0.64 mmol，1.00當量，90%純度)於氨水(10 mL)中之溶液攪拌1.5 h。隨後在減壓下濃縮反應混合物。藉由製備型HPLC利用以下條件純化粗產物：管柱：Sunfire prep C18管柱，30×150 mm，5 um；移動相A：水(0.1% FA)，移動相B：乙腈；流動速率：60 mL/min；梯度：在7 min內5% B至50% B；220及254 nm。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到兩種溶離份。

【0294】 溶離份1：Rt: 5.42 min. 32.8 mg (17%)呈白色固體之1-((4-(二羥基硼烷基)苯基)甲基)吲唑-5-羧酸(22c)。MS (ESI, 正離子) m/z: 297.2 (M+1)。^{1}H-NMR: (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 12.79 (s, 1H), 8.50 - 8.42 (m, 1H), 8.33 - 8.25 (m, 1H), 8.04 - 7.87 (m, 3H), 7.82 - 7.67 (m, 3H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 5.71 (s, 2H)。

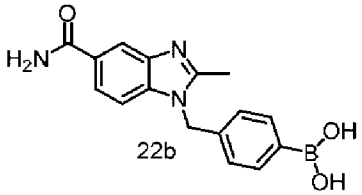
【0295】 溶離份2：Rt: 6.50 min. 50.9 mg (27%產率)呈白色固體之4-((5-胺甲醯基吲唑-1-基)甲基)苯基硼酸(22d)。MS (ESI, 正離子) m/z: 295.9 (M+1)。^{1}H-NMR: (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.37 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 3H), 7.91 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 3H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 5.70 (s, 2H)。

實例22

(4-((6-胺甲醯基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸(22a)及(4-((5-胺甲醯基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸(22b)之合成

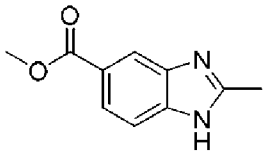


22a



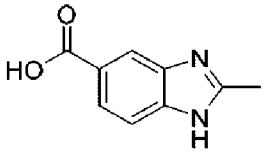
22b

步驟1：2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯



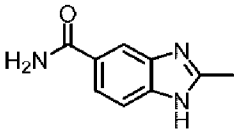
【0296】 在室溫下向3,4-二胺基苯甲酸甲酯(1.00 g，6.02 mmol，1.00當量)於二甲基乙醯胺(15 mL)中之經攪拌溶液中添加咪唑鹽酸鹽(307 mg，3.01 mmol，0.50當量)。在150℃下攪拌8 h之後，將混合物倒入水中。用二氯甲烷萃取水層。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：PE/EA 4:1)純化殘餘物，得到0.95 g (71%產率)呈棕色固體之2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯。

步驟2：2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-羧酸



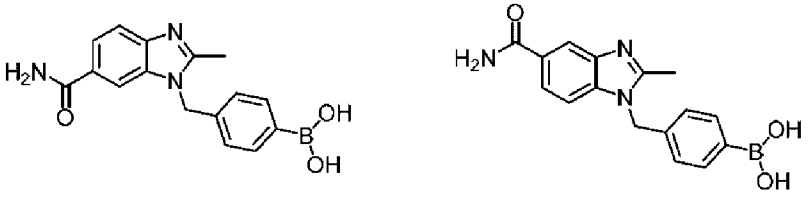
【0297】在室溫下向2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(500 mg，2.63 mmol，1.00當量，86%)於MeOH (5.00 mL)及H_2O (5.00 mL)中之經攪拌溶液中添加NaOH (210 mg，5.23 mmol，2當量)。在室溫下攪拌2 h之後，在0℃下用濃鹽酸將混合物酸化至pH 4至5。藉由過濾收集所沈澱固體，用水洗滌且真空乾燥，得到300 mg (74%產率) 2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-羧酸。

步驟3：2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲醯胺



【0298】在80℃下將2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-羧酸(300 mg，1.70 mmol，1.00當量)於亞硫醯二氯(10 mL)中之懸浮液攪拌1小時。冷卻至室溫後，在減壓下蒸發混合物至乾燥。將殘餘物懸浮於二氯甲烷(10 mL)中且在室溫下緩慢添加至氨於甲醇(10 mL，7 M，70 mmol，41.11當量)中之經攪拌溶液中。在室溫下攪拌所得混合物2小時且在減壓下濃縮，得到180 mg (60%產率)呈灰白色固體之2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲醯胺。MS (ESI, 正離子) m/z: 176.25 (M+1)。

步驟4：(4-((6-胺甲醯基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)-硼酸(22a)及(4-((5-胺甲醯基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-苯基)硼酸(22b)



【0299】在0℃下向氫化鈉(43 mg，1.78 mmol，2.0當量)於N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)中之懸浮液中添加1H-1,3-苯并二唑-5-甲醯胺(180

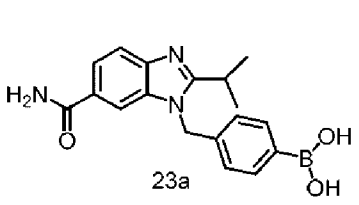
mg，0.89 mmol，1.00當量，80%)。在0℃下攪拌30分鐘之後，在此溫度下添加4-(溴甲基)苯基硼酸(230 mg，1.07 mmol，1.20當量)且在室溫下再攪拌混合物2小時。用2 N氯化氫淬滅混合物且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC利用以下純化殘餘物：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150, 5um；移動相A：水(0.1% FA)，移動相B:ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：10 min內2 B至9 B；254/220 nm；RT1：7.62; 9.32；RT2：進樣量：ml；輪數。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到兩種溶離份。

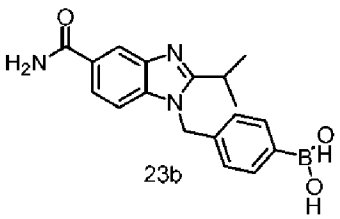
【0300】 溶離份1：Rt: 7.62 min. 84 mg (29%產率)呈白色固體之4-((6-胺甲醯基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(22a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 310.3 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.95 - 12.63(s, 0.3 HCOOH), δ 8.20 - 7.91 (m, 4H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.07 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 2.53 (s, 3H)。

【0301】 溶離份2：Rt: 9.32min. 110 mg (37%產率)呈白色固體之4-((5-胺甲醯基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(22b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 310.3 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.07 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 2.54 (d, J = 2.2 Hz, 3H)。

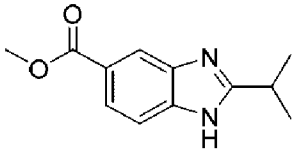
實例23

4-((6-胺甲醯基-2-異丙基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(23a)及4-((5-胺甲醯基-2-異丙基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(23b)之合成


23a

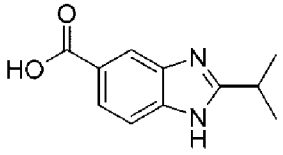

23b

步驟1：2-異丙基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯



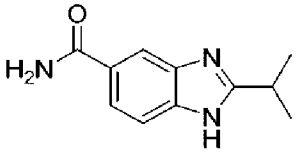
【0302】 標題化合物係藉由實例22之步驟1中所描述之方法合成，除了使用N,N-二甲基異丁醯胺(5 mL)代替二甲基乙醯胺以外。

步驟2：2-異丙基-1H-1,3-苯并二唑-5-羧酸



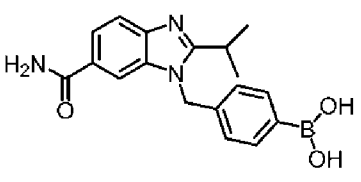
【0303】 標題化合物係藉由實例22之步驟2中所描述之方法合成，除了使用2-異丙基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(220 mg)及氫氧化鈉(121 mg，3.02 mmol 3.00當量)以外。

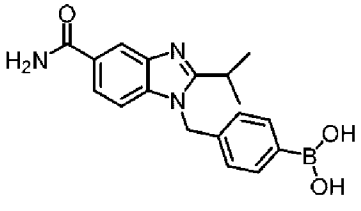
步驟3：2-異丙基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲醯胺



【0304】 標題化合物係藉由實例22之步驟3中所描述之方法合成，除了使用2-異丙基-1H-1,3-苯并二唑-5-羧酸(180 mg)以外。

步驟4：4-((6-胺甲醯基-2-異丙基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(23a)及4-((5-胺甲醯基-2-異丙基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(23b)





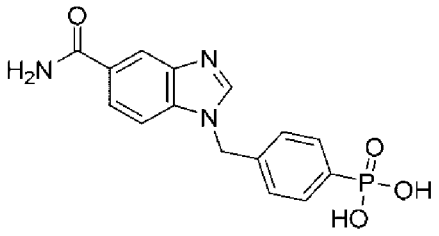
【0305】 標題化合物係藉由實例22之步驟4中所描述之方法合成，除了使用2-異丙基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲醯胺(160 mg)以外。藉由製備型HPLC利用以下條件純化粗產物：管柱：XBridge C18 OBD管柱，100 Å，19×250，5 um；移動相A：水(0.1% FA)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：7 min內7% B至15% B，220及254 nm。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到兩種溶離份。

【0306】 溶離份1：Rt = 5.55 min. 43.4 mg (16%產率)呈白色固體之4-((6-胺甲醯基-2-異丙基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(23a)。 MS (ESI, 正離子) m/z: 338.3 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.06-8.01 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.76-7.67 (m, 3H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.56 (s, 2H), 3.31-3.22 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

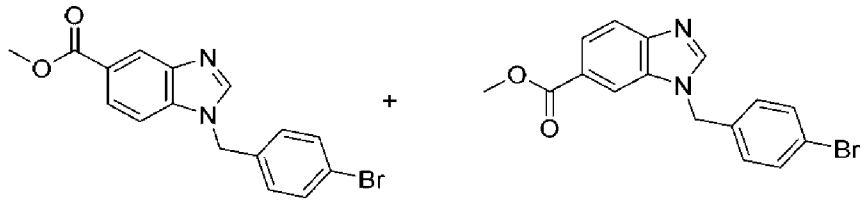
【0307】 溶離份2：Rt = 7.22 min. 37.6 mg (13%產率)呈白色固體之4-((5-胺甲醯基-2-異丙基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(23b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 338.4 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.16 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.74-7.70 (m, 3H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.55 (s, 2H), 3.31-3.22 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

實例24

4-((5-胺甲醯基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸之合成

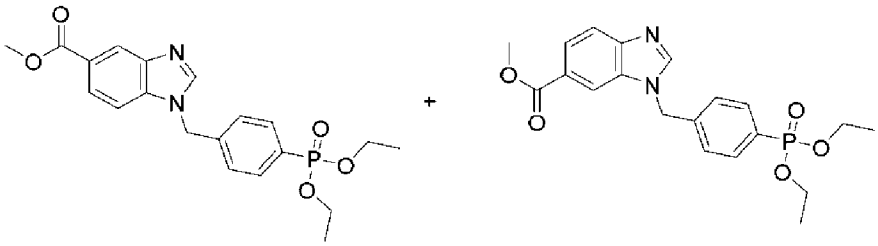


步驟1：3-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯及1-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯



【0308】 將1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(1.50 g，8.51 mmol，1.00當量)溶解於MeOH (20.00 mL)中。隨後添加1-溴-4-(溴甲基)苯(2.56 g，10.22 mmol，1.20當量)及Cs_2CO_3 (3.61 g，11.07 mmol，1.30當量)。在室溫下攪拌12 h之後，在減壓下濃縮反應混合物，用水稀釋且用二氯甲烷萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：DCM/MEOH 98:2)純化殘餘物，得到2.3 g (77%產率)呈黃色固體之3-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯與1-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯之混合物。

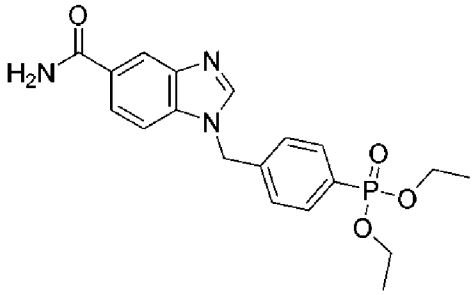
步驟2：3-((4-(二乙氧基磷醯基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲酸酯及1-((4-(二乙氧基磷醯基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯



【0309】 在室溫下向3-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯及1-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(1.20 g，3.44 mmol，1.00當量，99%)於THF (15.00 mL)中之混合物中添加亞磷酸二乙酯(0.62 g，4.47 mmol，1.30當量)、Cs_2CO_3 (1.68 g，5.16 mmol，1.50當量)及$Pd(PPh_3)_4$ (398 mg，0.34 mmol，0.10當量)。在微波反應器中在100℃下

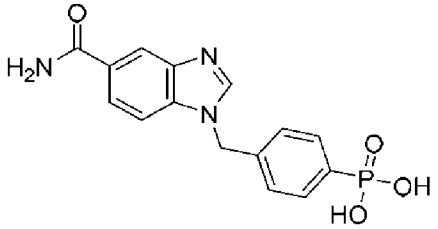
照射所得混合物3 h。在減壓下濃縮反應混合物，用水稀釋且用二氯甲烷萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：DCM/MeOH 96:4)純化殘餘物，得到0.8 g (56%產率)呈黃色固體之3-((4-(二乙氧基磷醯基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯與1-((4-(二乙氧基磷醯基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯之混合物(比率=1:1)。

步驟3： 4-((5-胺甲醯基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基-膦酸二乙酯.



【0310】 將3-((4-(二乙氧基磷醯基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯與1-((4-(二乙氧基磷醯基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(700 mg，1.69 mmol，1.00當量)之混合物添加至NH_3-H_2O (15.00 mL)。在80℃下攪拌2 h之後，在減壓下濃縮反應混合物。藉由以下純化殘餘物：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150mm，5um；移動相A：水(0.05% NH_3H_2O)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：7 min內13 B至16 B；254/220 nm；RT 5.48；進樣量：ml；輪數，得到80 mg (12%產率)呈白色固體之4-((5-胺甲醯基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基-膦酸二乙酯。MS (ESI, 正離子) m/z: 388.00 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.46 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.93 - 7.69 (m, 3H), 7.56 - 7.35 (m, 3H), 5.66 (s, 2H), 4.10 (m, 4H), 1.31 (m, 6H)。

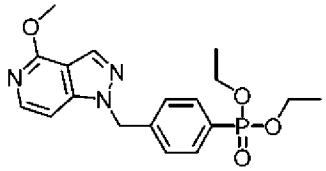
步驟4：4-((5-胺甲醯基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸.



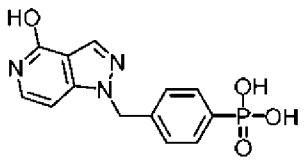
【0311】在室溫下向4-((5-胺甲醯基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(75.00 mg，0.19 mmol，1.00當量)於DCM (5.00 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加溴三甲基矽烷(296.40 mg，1.97 mmol，10.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物12 h。藉由添加MeOH (5 mL)淬滅反應物。在減壓下濃縮之後，用己烷(5 mL)及MeOH/DCM=1:1 (5 mL×2)洗滌粗產物，得到25.3 mg (39%產率)呈白色固體之4-((5-胺甲醯基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸。MS (ESI, 正離子) m/z: 332.25 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 8.1, 3.2 Hz, 3H), 5.76 (s, 2H)。

實例25

(4-((4-甲氧基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基)膦酸二乙酯(25a)及4-((4-羥基吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸(25b)之合成

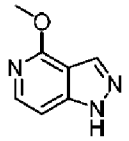


25a



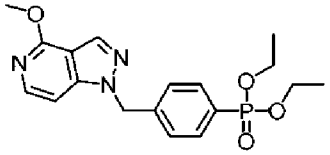
25b

步驟1：4-甲氧基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶



【0312】在室溫下向4-氯-1H-吡咯并[4,3-c]吡啶(1.00 g，6.51 mmol，1.00當量)中添加NaOMe (17.00 mL，30%於MeOH中)。在油浴中在120℃下攪拌所得混合物12小時。在冷卻至室溫之後，用水稀釋混合物且用乙酸乙酯萃取。將經合併之有機層用氯化鈉飽和水溶液洗滌、經無水硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮有機層，得到呈白色固體之4-甲氧基-1H-吡咯并[4,3-c]吡啶(520 mg，52.29%產率)。MS (ESI, 正離子) m/z: 149.95 (M+1)。

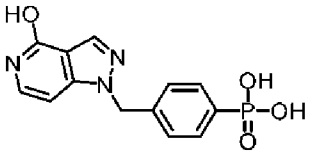
步驟2：4-((4-甲氧基吡咯并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(96a)



【0313】標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成，除了使用4-甲氧基-1H-吡咯并[4,3-c]吡啶(250.00 mg，1.68 mmol)及4-(溴甲基)苯基膦酸二乙酯(772 mg，2.51 mmol)以外。藉由製備型HPLC利用以下條件(管柱：YMC-Actus Triart C18，30*250，5um；移動相A：水(0.05%FA)，移動相B：ACN:MEOH=4:1；流動速率：45 mL/min；梯度：10 min內25 B至40 B；254, 220 nm；RT1：6.48 min；RT2：7.75 min)純化粗產物，得到標題化合物。

【0314】溶離份1：Rt: 6.48 min. 100 mg (15.9%產率)呈白色固體之4-((4-甲氧基吡咯并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(25a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 376.10 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.42 (s, 1H), 7.86 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.62 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.21 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.05 - 3.91 (m, 7H), 1.20 (t, J = 7.0 Hz, 6H)。

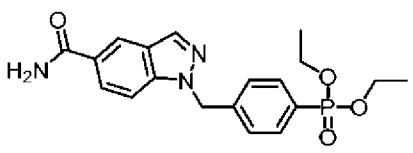
步驟3：4-((4-羥基吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸(25b)



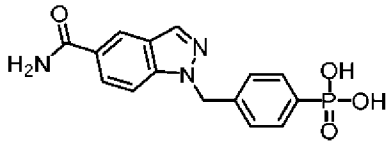
【0315】標題化合物係藉由實例35之步驟2中所描述之方法合成，除了使用4-((4-甲氧基吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)-苯基膦酸二乙酯(100.00 mg，0.27 mmol)以外，得到4-((4-羥基吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸(25b，16.2 mg，19.6%)。MS (ESI, 正離子) m/z: 306.20 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*/D_2O) δ 11.90 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 2H), 7.48 - 7.37 (m, 3H), 6.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H)。

實例26

(4-((5-胺甲醯基-1H-吲唑-1-基)甲基)苯基)膦酸二乙酯(26a)及4-((5-胺甲醯基吲唑-1-基)甲基)苯基膦酸(26b)之合成

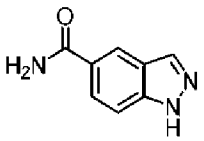


26a



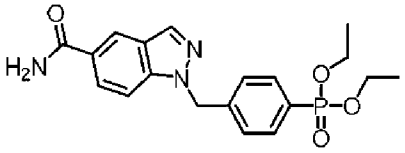
26b

步驟1：1H-吲唑-5-甲醯胺



【0316】在油浴中在80℃下將含1H-吲唑-5-甲酸甲酯(500 mg，2.84 mmol，1.00當量)之$NH_3.H_2O$ (10 mL)攪拌12小時。在冷卻至室溫之後，在減壓下濃縮混合物。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：二氯甲烷/甲醇93:7)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之1H-吲唑-5-甲醯胺(122 mg, 23.3%產率)。MS (ESI, 正離子) m/z: 162.20 (M+1)。

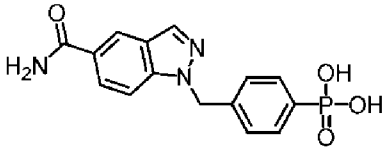
步驟2：4-((5-胺甲醯基吲唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(26a)



【0317】 標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成，除了使用1H-吲唑-5-甲醯胺(122 mg，0.76 mmol)及4-(溴甲基)苯基膦酸酯(348.74 mg，1.14 mmol)以外。藉由製備型HPLC利用以下條件(管柱：YMC-Actus Triart C18，30*250, 5um；移動相A：水(0.05%FA)，移動相B：ACN；流動速率：45 mL/min；梯度：7 min內25 B至30 B；254/220 nm，RT1：6.17 min；RT2：8.20 min)純化粗產物。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到標題化合物。

【0318】 溶離份1：Rt: 6.17 min. 89 mg (44.9%產率)呈白色固體之4-((5-胺甲醯基吲唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(26a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 388.25 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.38 (s, 1H), 8.31 - 8.25 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.9, 1.5 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 12.9, 7.9 Hz, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.0, 3.9 Hz, 3H), 5.79 (s, 2H), 3.98 (m, 4H), 1.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H)。

步驟3：4-((5-胺甲醯基吲唑-1-基)甲基)苯基膦酸(26b)

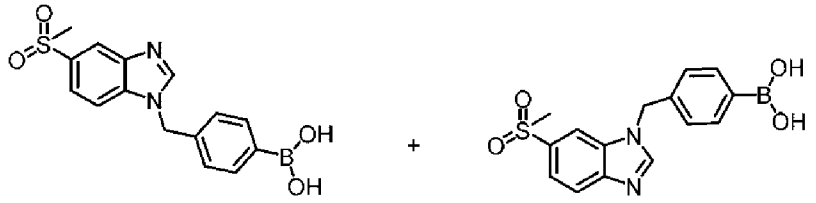


【0319】 標題化合物係藉由實例85之步驟2中所描述之方法合成，除了使用4-((5-胺甲醯基吲唑-1-基)甲基)苯基-膦酸二乙酯(89 mg，0.23 mmol)以外。26b，27.4 mg，35.7%。 MS (ESI, 正離子) m/z: 330.15 (M-1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.37 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H),

8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 12.5, 7.9 Hz, 2H), 7.49 - 6.89 (m, 3H), 5.72 (s, 2H)。

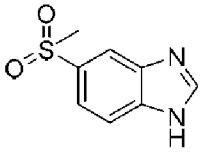
實例28

(4-((5-(甲基磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)-硼酸(28a)與4-((6-(甲基磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸(28b)之混合物之合成



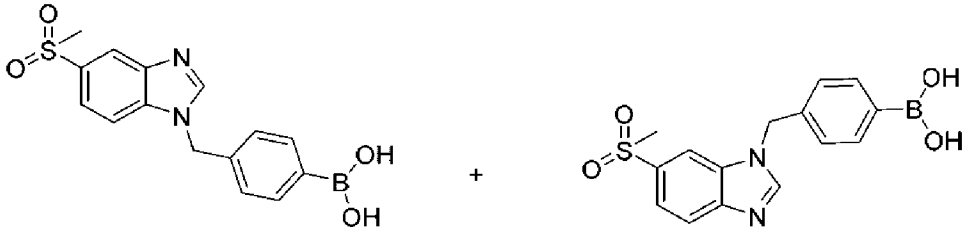
28a　　28b

步驟1：5-甲烷磺醯基-1H-1,3-苯并二唑



【0320】向4-甲烷磺醯苯-1,2-二胺(150 mg，0.81 mmol，1.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中之經攪拌溶液中添加HMDS (130 mg，0.805 mmol，1.00當量)。在120℃下攪拌隔夜之後，在減壓下濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於甲醇(10 mL)中，且藉由過濾收集所沈澱固體，用甲醇洗滌且在真空下乾燥，得到150 mg(84%)呈灰色固體之5-甲烷磺醯基-1H-1,3-苯并二唑。

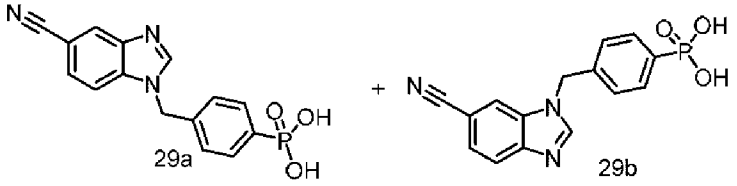
步驟2：4-((5-甲烷磺醯基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸與4-((6-甲烷磺醯基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸之混合物



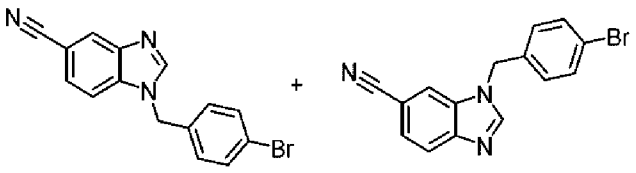
【0321】 在0℃下向5-甲烷磺醯基-1H-1,3-苯并二唑(150 mg，0.68 mmol，1.00當量，89%)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之經攪拌溶液中添加4-(溴甲基)苯基硼酸(175 mg，0.82 mmol，1.20當量)及碳酸鉀(188 mg，1.36 mmol，2.00當量)。在室溫下攪拌隔夜之後，在減壓下濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於甲醇(20 mL)中且濾出固體。濃縮濾液且藉由製備型HPLC利用以下條件純化：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，19×250 mm，10 um；移動相A：水(10 mmol/L碳酸氫銨)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：7 min內20% B至25% B；220及254 nm。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到44.5 mg (18%)呈白色固體之4-((5-甲烷磺醯基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(97a)與4-((6-甲烷磺醯基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(97b)之混合物(比率1:1)。MS (ESI, 正離子) m/z: 331.2 (M+1)。^{1}H-NMR: (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 8.71-8.67 (m, 1H), 8.22-8.15 (m, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.92-7.73 (m, 4H), 7.28-7.25 (m, 2H), 5.64-5.59 (m, 2H), 3.20-3.18 (m, 3H)。

實例29

(4-((5-氰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)膦酸(29a)與(4-((6-氰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)膦酸(29b)之混合物之合成

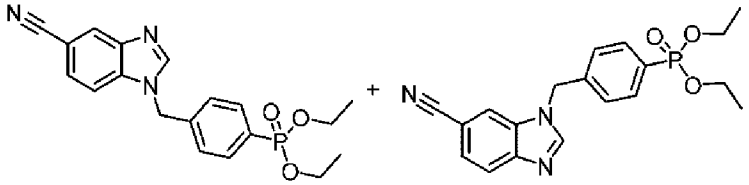


步驟1：1-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲腈及3-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲腈



【0322】 向1H-1,3-苯并二唑-5-甲腈(400 mg，2.794 mmol，1.00當量)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加氫氧化鉀粉末(204 mg，3.633 mmol，1.30當量)及1-溴-4-(溴甲基)苯(838 mg，3.353 mmol，1.20當量)。在室溫下攪拌12 h之後，用水稀釋反應混合物且用乙酸乙酯萃取。將經合併之有機層用水及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(溶離劑：二氯甲烷/甲醇97:3)純化殘餘物，得到510 mg呈灰白色固體之1-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲腈與3-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲腈之混合物。

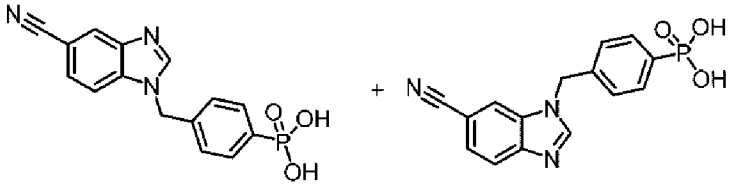
步驟2：4-((5-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯及4-((6-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯



【0323】 在室溫下向1-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲腈及3-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲腈於四氫呋喃(4 mL)中之混合物(210 mg，0.666 mmol，1.00當量，99%純度)添加四(三苯基膦)鈀(0) (77 mg，0.067 mmol，0.10當量)、碳酸銫(282 mg，0.866 mmol，1.30當量)及二乙基膦酸酯(110 mg，0.799 mmol，1.20當量)。在微波反應器中在100℃下照射所得混合物10分鐘。在減壓下濃縮反應混合物。藉由矽膠管柱層析(溶離劑：二氯甲烷/甲醇95:5)純化殘餘物，得225 mg (90%)呈黃色固體之4-((5-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯與4-((6-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯之混合物(比率=1:1)。MS (ESI, 正

離子) m/z: 370.35 (M+1)。

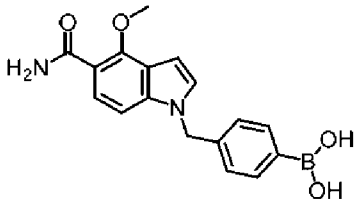
步驟3：(4-((5-氰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)膦酸(29a)及(4-((6-氰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)膦酸(29b)



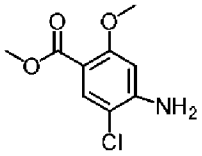
【0324】在室溫下向4-((5-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯與4-((6-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(210 mg，0.563 mmol，1.00當量，99%純度)於二氯甲烷(5 mL)中之混合物中添加溴三甲基矽烷(1.72 g，11.257 mmol，20當量)。在室溫下攪拌溶液2 h。在減壓下濃縮反應混合物且在以下條件下藉由製備型HPLC純化殘餘物。管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，19×250 mm，10 um；移動相A：水(10 mmol/L碳酸氫銨)，移動相B：乙腈；流動速率：25 mL/min；梯度：7 min內4% B至18% B，220及254 nm。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到119.5 mg (66%)呈白色固體之(4-((5-氰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)-膦酸(29a)與(4-((6-氰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)膦酸(29b)之混合物(比率=1:1)。MS (ESI, 正離子) m/z: 314.2 (M+1)。^{1}H-NMR: (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.69 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72-7.53 (m, 3H), 7.36-6.80 (m, 4H), 5.54(s, 2 H)。

實例30

4-((5-胺甲醯基-4-甲氧基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸之合成

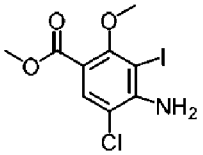


步驟1：4-胺基-5-氯-2-甲氧基苯甲酸酯



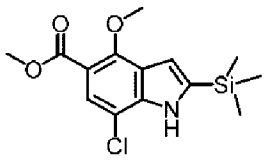
【0325】 在室溫下向4-胺基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(5.00 g，27.595 mmol，1.00當量)於DMF (50.00 mL)中之經攪拌溶液中添加NCS (3.70 g，27.709 mmol，1.00當量)。在油浴中在70℃下攪拌所得混合物12 h，且隨後在室溫下用水淬滅。用EtOAc萃取所得混合物，且經合併之有機層用鹽水洗滌並經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，在減壓下濃縮濾液，且藉由矽膠管柱層析，用PE/EtOAc (30:70)溶離來純化殘餘物，得到呈黃綠色固體之4-胺基-5-氯-2-甲氧基苯甲酸甲酯(4.9 g，82.4%產率)。

步驟2：4-胺基-5-氯-3-碘基-2-甲氧基苯甲酸酯



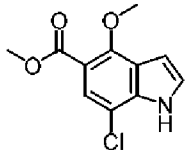
【0326】 向4-胺基-5-氯-2-甲氧基苯甲酸甲酯(0.80 g，3.71 mmol，1.00當量)於AcOH (20.00 mL)中之溶液中添加NIS (0.83 g，3.71 mmol，1.00當量)。在室溫下攪拌4 h之後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚/乙酸乙酯=6:1)純化殘餘物，得到1.0 g (79%產率)呈白色固體之4-胺基-5-氯-3-碘基-2-甲氧基苯甲酸甲酯。

步驟3：7-氯-4-甲氧基-2-(三甲基矽烷基)-1H-吲哚-5-甲酸甲酯



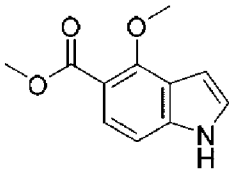
【0327】 向4-胺基-5-氯-3-碘基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(1.00 g，2.93 mmol，1.00當量)於THF (30.00 mL)中之混合物中添加乙炔基三甲基矽烷(0.48 g，5.85 mmol，2.00當量)、K_2CO_3 (0.81 g，5.86 mmol，2.00當量)、X-Phos (0.28 g，0.59 mmol，0.20當量)及$Pd(PPh_3)_4$, (0.34 g，0.29 mmol，0.10當量)。在氬氣氛圍下在80℃下攪拌隔夜之後，將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。將殘餘物倒入水中且用乙酸乙酯萃取水層。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由120 g矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚-乙酸乙酯100%，8:1)純化殘餘物，得到呈棕色固體之7-氯-4-甲氧基-2-(三甲基矽烷基)-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(350 mg，31%產率)。

步驟4： 7-氯-4-甲氧基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯



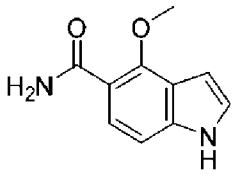
【0328】 向7-氯-4-甲氧基-2-(三甲基矽烷基)-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(350.00 mg，1.122 mmol，1.00當量)於DCM (10.00 mL)中之混合物中添加TFA (2 mL)。在室溫下攪拌3 h之後，將反應混合物倒入水中。用DCM萃取水層，且合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚-乙酸乙酯100%，8:1)純化殘餘物，得到呈棕色固體之7-氯-4-甲氧基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(250 mg，87%產率)。

步驟5：4-甲氧基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯



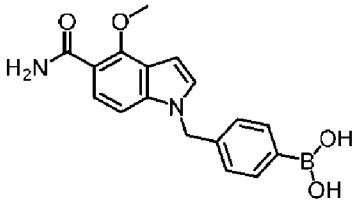
【0329】 向7-氯-4-甲氧基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(265 mg，1.10 mmol，1.00當量)於MeOH (5.00 mL)中之混合物中添加Pd/C (30 mg)。攪拌24 h之後，經由矽藻土過濾所得混合物。用MeOH洗滌濾餅且在減壓下濃縮濾液。藉由40 g矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚-乙基乙酯100%，5:1)純化殘餘物，得到呈淡棕色固體之4-甲氧基-1H-吲哚-5-甲醯胺(210 mg，94.9%產率)。

步驟6：4-甲氧基-1H-吲哚-5-甲醯胺



【0330】 在80℃下將4-甲氧基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(210 mg，1.02 mmol，1.00當量)於氨水(10 mL)中之混合物攪拌12 h。在冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物。藉100 g矽膠管柱層析(溶離劑：MeOH/DCM 100%，5:95)純化殘餘物，得到呈淡棕色固體之4-甲氧基-1H-吲哚-5-甲醯胺(150 mg，77%產率)。

步驟7：4-((5-胺甲醯基-4-甲氧基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸

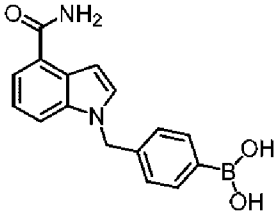


【0331】 標題化合物係藉由實例22之步驟4中所描述之方法合成，除了使用4-甲氧基-1H-吲哚-5-甲醯胺(150 mg，0.79 mmol)以外。藉由製備型HPLC利用以下條件(管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150，5um；

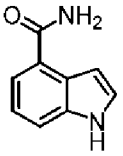
移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：7 min內9 B至35 B；254/220 nm；RT：2.95 min)純化粗產物，得到8.8 mg (3.3%產率)呈白色固體之4-((5-胺甲醯基-4-甲氧基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸。MS (ESI, 正離子) m/z: 325.30 (M+1)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.01 (s, 2H), 7.79 - 7.46 (m, 5H), 7.34 (s, 1H), 7.18 (dd, *J* = 16.9, 8.1 Hz, 3H), 6.75 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.10 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H)。

實例31

4-((4-胺甲醯基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸之合成

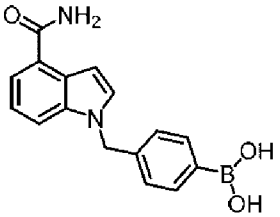


步驟1：吲哚-4-甲醯胺



【0332】 在室溫下向1H-吲哚-4-甲腈(100 mg，0.70 mmol，1.00當量)於EtOH (4.00 mL)與H_2O (1.00 mL)之混合物中之溶液中添加帕金斯催化劑(30.05 mg，0.070 mmol，0.10當量)，且在100℃攪拌3小時。將混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮，得到呈淡黃色固體之吲哚-4-甲醯胺(85 mg, 75%)。

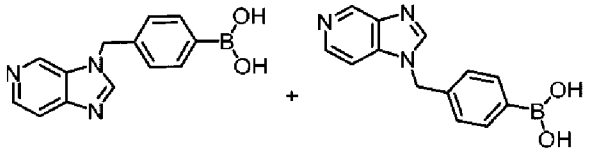
步驟2：4-((4-胺甲醯基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸



【0333】 標題化合物係藉由實例22之步驟4中所描述之方法合成，除了使用吲哚-4-甲醯胺(85 mg，0.53 mmol)以外。藉由製備型HPLC (管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150, 5um；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：7 min內18 B至30 B；254/220 nm；RT：6.93 min)純化殘餘物，得到53.4 mg (33.1%產率)呈白色固體之4-((4-胺甲醯基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸。MS (ESI, 正離子) m/z: 295.25 (M+1)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.00 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.70 - 7.67 (m, 2H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 3H), 6.95 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H)。

實例32

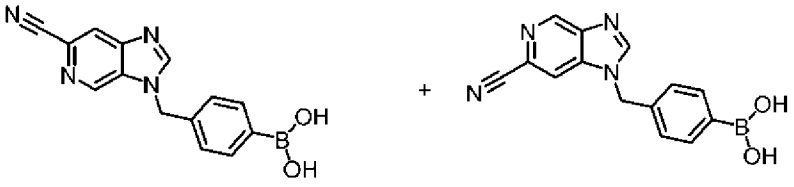
4-(咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基甲基)苯基硼酸(32a)及4-(咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基甲基)苯基硼酸(32b)之合成



【0334】 標題化合物之混合物係藉由實例13中所描述之方法合成，除了使用3,5-二氮吲哚(238 mg，1.998 mmol，1.00當量)以外。產率：112.1 mg (21%純度)的4-(咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基甲基)苯基硼酸(32a)與4-(咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基甲基)苯基硼酸(32b)之混合物。MS (ESI, 正離子) m/z: 254.3 (M+1)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 9.27-9.21 (m, 1H), 8.49-8.40 (m, 1H), 8.23-8.17 (m, 1H), 7.84-7.78 (m, 3H), 7.39-7.29 (m, 2H), 5.68-5.62 (m, 2H)。

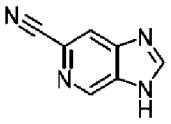
實例33

4-((6-氰基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(33a)及4-((6-氰基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(33b)之合成



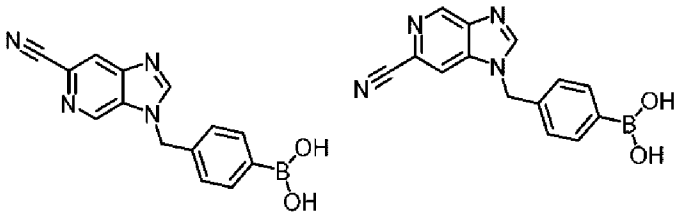
33a　　33b

步驟1：3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈



【0335】 在油浴中在110℃下將3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲醯胺(80 mg，0.493 mmol，1.00當量)於$POCl_3$ (8.00 mL)中之溶液攪拌3小時。在冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：EA/MEOH 85:15)純化殘餘物，獲得88 mg (55%產率)呈白色固體之3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈。

步驟2：4-((6-氰基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(33a)與4-((6-氰基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(33b)之混合物

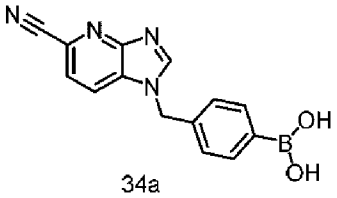


【0336】 標題化合物係藉由實例22之步驟4中所描述之方法合成，除了使用3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈(78 mg，0.54 mmol)以外。藉由製備型HPLC利用以下條件純化粗產物。(管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150，5um；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：10 min內5 B至30 B；254/220 nm)得到26.2 mg (34%產

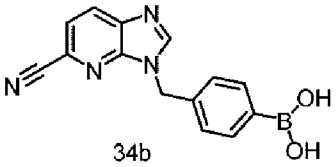
率)呈白色固體之4-((6-氰基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(33a)與4-((6-氰基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(33b)之混合物。MS (ESI, 正離子) m/z: 279.20 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 9.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.88 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.56 - 8.44 (m, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.64 (d, *J* = 23.7 Hz, 2H)。

實例34

4-((5-氰基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(34a)及4-((5-氰基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(34b)之合成

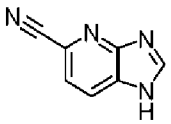


34a



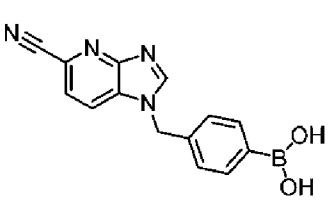
34b

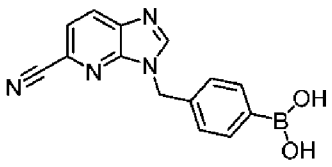
步驟1：1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲腈



【0337】 標題化合物係藉由實例33之步驟1中所描述之方法合成，除了使用1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲醯胺(150 mg,0.93 mmol)以外。產率：130 mg (91.0%)呈灰白色固體。

步驟2：4-((5-氰基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(34a)及4-((5-氰基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(34b)





【0338】 標題化合物係藉由實例22之步驟4中所描述之方法合成，

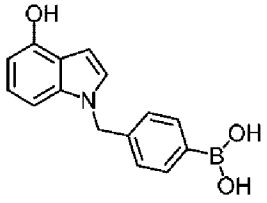
除了使用1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲腈(150 mg，1.04 mmol)以外。藉由製備型HPLC利用以下條件(管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150, 5um；移動相A:：水(0.1%FA)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：10 min內5 B至30 B；254/220 nm；RT1:8.82 min；RT2: 9.12 min)純化粗產物，得到以下兩種溶離份：

【0339】 溶離份1：Rt: 8.82 min. 20.7 mg (7.07%產率)呈白色固體之4-((5-氰基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(34b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 278.85 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 8.98 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H)。

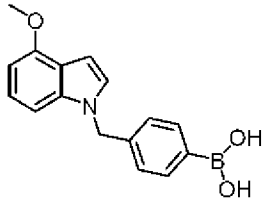
【0340】 溶離份2：Rt: 9.12 min. 16.4 mg (5.42%產率)呈白色固體之4-((5-氰基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(34a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 279.20 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.94 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.56 (s, 2H)。

實例35

4-((4-羥基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸之合成

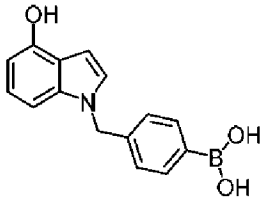


步驟1：4-((4-甲氧基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸



【0341】 標題化合物係藉由實例22之步驟4中所描述之方法合成，除了使用4-甲氧基-1H-吲哚 (200 mg，1.36 mmol)以外。產率：200 mg (52.0%)呈淡棕色固體。

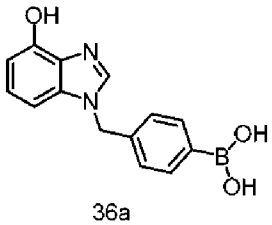
步驟2：4-((4-羥基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸



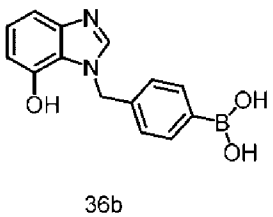
【0342】 向4-((4-甲氧基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸(180 mg，0.640 mmol，1.00當量)於DCM (5.00 mL)中之溶液中添加BBr_3 (1.00 mL)。在室溫下攪拌所得混合物2 h，且隨後在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件(管柱：XSelect CSH Prep C18 OBD管柱，19*250mm，5um；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：7 min內41 B至42 B；254/220 nm；RT：6.3 min)純化粗產物，得到17.8 mg (9.3%產率)呈白色固體之4-((4-羥基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸。MS (ESI, 正離子) m/z: 268.10 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 9.40 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.31 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.92 - 6.78 (m, 2H), 6.52 (dd, *J* = 3.2, 0.6 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 6.7, 1.7 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H)。

實例36

4-((4-羥基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(36a)及4-((7-羥基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(36b)之合成

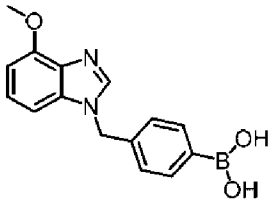
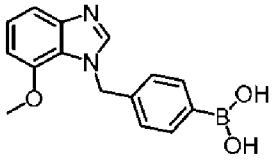


36a



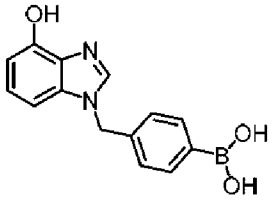
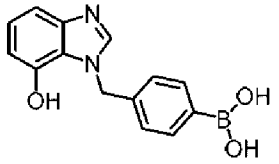
36b

步驟1：4-((4-甲氧基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸及4-((7-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸

【0343】 標題化合物係藉由實例22之步驟4中所描述之方法合成，除了使用4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑(200 mg，1.35 mmol)以外。產率：220 mg (57.2%)呈淡棕色固體之4-((4-甲氧基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸與4-((7-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸之混合物(比率=1:1)。

步驟2：4-((4-羥基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(36a)及4-((7-羥基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(36b)

【0344】 標題化合物係藉由實例35之步驟2中所描述之方法合成，除了使用4-((4-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(150 mg，0.532 mmol)以外。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：XBridge C18 OBD管柱，19×250mm；移動相A：水(10MMOL/L NH4HCO3+0.1%$NH_3.H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：25 mL/min；梯度：7 min內10 B至30 B；254/220 nm；RT1：6.67 min； RT2：6.99 min)純化粗產物，得到以下兩種溶離份：

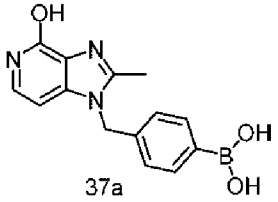
【0345】 溶離份1：Rt: 6.67 min. 41.2 mg (28.0%產率)呈白色固體之4-((7-羥基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(36b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 269.25 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 9.97 (s,

1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.85 - 7.65 (m, 2H), 7.26 - 7.06 (m, 3H), 6.96 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H)。

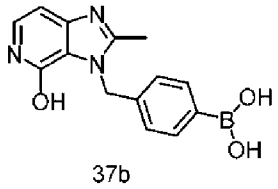
【0346】 溶離份2：Rt: 6.99 min. 11.9 mg (8.1%產率)呈白色固體之4-((4-羥基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(36a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 269.30 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 9.77 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.90 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.54 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H)。

實例37

4-((4-羥基-2-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(37a)及4-((4-羥基-2-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(37b)之合成

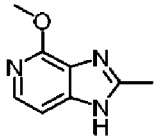


37a



37b

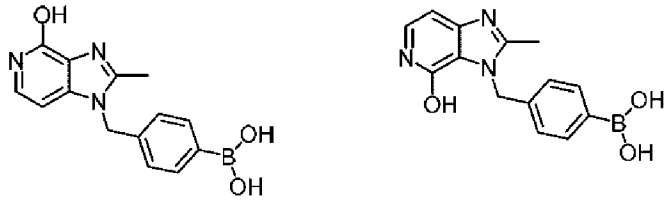
步驟1：4-甲氧基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶



【0347】 向2-甲氧基吡啶-3,4-二胺(300 mg，2.156 mmol，1.00當量)於MeOH (5.00 mL)中之經攪拌溶液中添加Pd/C (210 mg，1.078 mmol，0.5當量)及乙醛(95 mg，1.617 mmol，1.50當量)。在油浴中在120℃下攪拌12小時之後，在減壓下濃縮混合物。攪拌24 h之後，經由矽藻土過濾所得混合物且用MeOH洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液且藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：乙酸乙酯/石油醚3:2)純化殘餘物，得到呈白色固體之4-甲氧基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(300 mg，56.3%產率)。

步驟2：4-((4-羥基-2-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(37a)及

4-((4-羥基-2-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(37b)



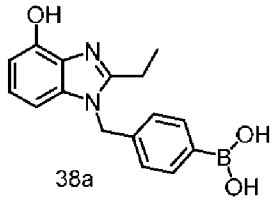
【0348】將NaH (101 mg，4.204 mmol，2當量)置放於在室溫下用氮氣吹掃之三頸燒瓶中。在0℃下添加4-甲氧基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(343 mg，2.10 mmol，1.00當量)於DMF (6.00 mL)中之溶液。在攪拌30 min之後，在0℃下添加4-(溴甲基)苯基硼酸(542 mg，2.522 mmol，1.20當量)。將混合物在室溫下再攪拌1 h，隨後用鹽酸(3 N，5.0 mL)淬滅且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：XBridge C18 OBD Prep管柱，100Å，5 μm，19 mm ×250 mm；移動相A：水(0.05%FA)，移動相B：ACN；流動速率：25 mL/min；梯度：7 min內5 B至12 B；254/220 nm；RT1：7.13 min；RT2：8.42 min)純化粗產物，得到以下兩種溶離份：

【0349】溶離份1：Rt: 7.13 min. 32.7 mg (5.3%產率)的4-((4-羥基-2-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(37b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 284.25 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 11.27 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.73 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.09 (dd, *J* = 11.1, 7.1 Hz, 3H), 6.51 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)。

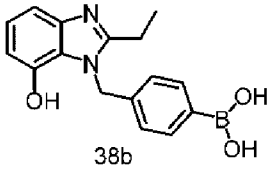
【0350】溶離份2：Rt: 8.42 min. 3.7 mg (0.6%產率)呈白色固體之4-((4-羥基-2-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(37a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 284.25(M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 11.12 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 6.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 2.39 (s, 3H)。

實例38

4-((2-乙基-4-羥基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(38a)及4-((2-乙基-4-羥基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(38b)之合成

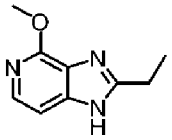


38a



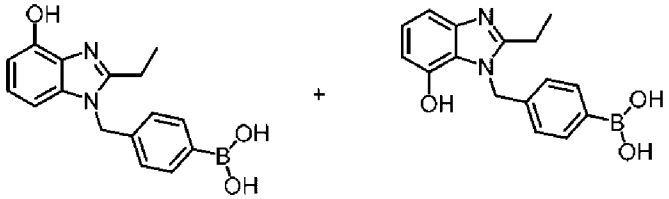
38b

步驟1：2-乙基-4-甲氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶



【0351】 化合物係藉由實例37之步驟1處所描述之方法合成，除了使用2-甲氧基吡啶-3,4-二胺(500 mg，3.59 mmol)及丙醛(208 mg，3.59 mmol)以外。產率：200 mg (30.8%)。

步驟2：4-((2-乙基-4-羥基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(38a)及4-((2-乙基-4-羥基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(38b)



【0352】 標題化合物係藉由實例37之步驟2中所描述之方法合成，除了使用2-乙基-4-甲氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(350 mg，1.975 mmol)以外。藉由製備型HPLC利用以下條件(管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150, 5um；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：10 min內8 B至25 B；254/220 nm；RT1：5.08 min；RT2：6.10 min)純化粗產物，得到以下兩種溶離份：

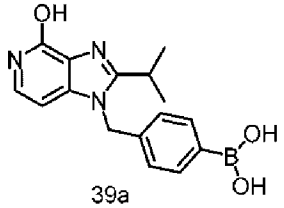
【0353】 溶離份1：Rt: 5.08 min. 12.7 mg (2.1%產率)的4-((2-乙基-

4-羥基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(38b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 298.25 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 11.27 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 39.2 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.13 - 7.03 (m, 3H), 6.55 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 2.67 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。

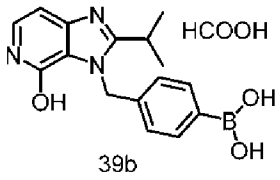
【0354】 溶離份2：Rt: 6.10 min. 13.8 mg (2.3%產率)呈白色固體之4-((2-乙基-4-羥基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(38a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 298.20 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 11.11 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.06 (dd, *J* = 29.5, 7.0 Hz, 3H), 6.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 2.71 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

實例39

4-((4-羥基-2-異丙基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(39a)及4-((4-羥基-2-異丙基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸+甲酸(39b)之合成

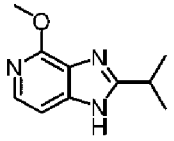


39a



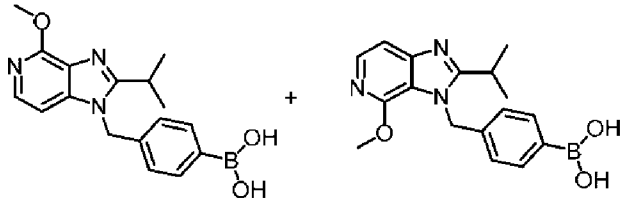
39b

步驟1：2-異丙基-4-甲氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶



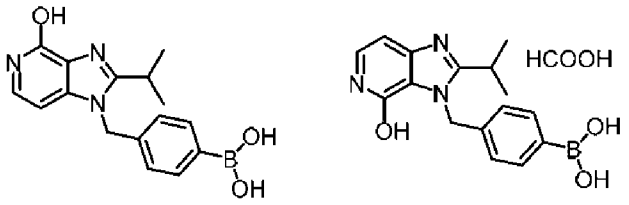
【0355】 標題化合物係藉由實例37之步驟1中所描述之方法合成，除了使用2-甲氧基吡啶-3,4-二胺(500 mg，3.59 mmol)及異丁醛(285 mg，3.952 mmol)以外。產率：370 mg (46.2%)。MS (ESI, 正離子) m/z: 192.25 (M+1)。

步驟2：4-((2-異丙基-4-甲氧基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(39a)及4-((2-異丙基-4-甲氧基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸甲酸鹽(39b)



【0356】化合物係藉由實例22中之步驟4中所描述之方法合成，除了使用2-異丙基-4-甲氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(370 mg，1.935 mmol)以外，且將殘餘物溶解於甲醇(5 mL)中並過濾。在減壓下濃縮濾液，得到420 mg (58.6%產率)呈棕色固體之4-((2-異丙基-4-甲氧基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸與4-((2-異丙基-4-甲氧基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸之混合物(比率=1：1). MS (ESI, 正離子) m/z: 325.90 (M+1)。

步驟3：4-((4-羥基-2-異丙基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(39a)及4-((4-羥基-2-異丙基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸甲酸鹽(39a)



【0357】在室溫下向4-((2-異丙基-4-甲氧基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸與4-((2-異丙基-4-甲氧基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸)之混合物(420 mg，1.033 mmol，1.00當量，80%)於ACN (10.00 mL)中之溶液中添加TMSI (1.29 g，6.458 mmol，5當量)。在90℃下攪拌所得混合物2小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物。藉

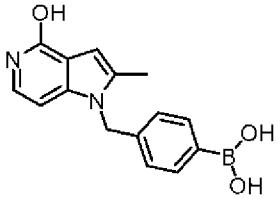
由製備型*HPLC* (管柱：Sunfire prep C18管柱，30×150，5um；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：10 min內9 B至20 B；254/220 nm；RT1：8.12 min；RT2：8.90 min)純化殘餘物，得到以下兩種溶離份：

【0358】 溶離份1：Rt: 8.12 min. 74.2 mg (19.5%產率)呈甲酸鹽形式(淡黃色固體)之4-((4-羥基-2-異丙基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(39b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 312.25 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ11.27 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.09 (dd, *J* = 16.9, 7.1 Hz, 3H), 6.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 3.10 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。

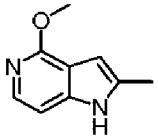
【0359】 溶離份2：Rt: 8.90 min. 108.3 mg (33.0%產率)呈灰白色固體之4-((4-羥基-2-異丙基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(39a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 312.30 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ11.11 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.10 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.57 - 6.44 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。

實例40

4-((4-羥基-2-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸之合成

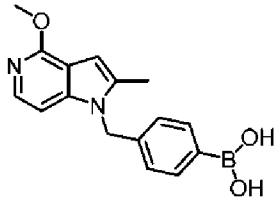


步驟1：4-甲氧基-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶



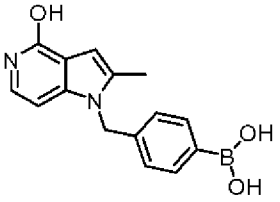
【0360】在氬氣氛圍下向3-碘基-2-甲氧基吡啶-4-胺(500 mg，2.00 mmol，1.00當量)於THF (10 mL)中之經攪拌溶液中添加K_2CO_3 (552 mg，4.0 mmol，2.00當量)、$Pd(PPh_3)_4$ (231 mg，0.200 mmol，0.10當量)、XPhos (191 mg，0.400 mmol，0.20當量)及丙炔(1 M於THF中) (6.00 mL，6.000 mmol，3.00當量)。使反應混合物回流8 h。在減壓下蒸發以移除THF之後，藉由在矽膠管柱急驟層析(PE/EtOAc，梯度100:0至85:15)純化殘餘物，得到呈棕色固體之4-甲氧基-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(150 mg，35.6%)。MS (ESI, 正離子) m/z: 163.25 (M+1)。

步驟2：4-((4-甲氧基-2-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸



【0361】此化合物係藉由實例22中步驟4處之相同方法合成，除了使用4-甲氧基-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(150 mg，0.712 mmol)以外。產率：150 mg (66.2%)呈淡棕色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 297.30 (M+1)。

步驟3：4-((4-羥基-2-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸

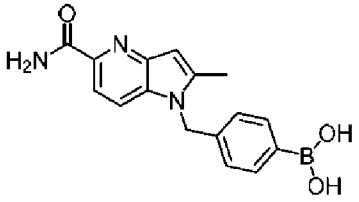


【0362】向4-((4-甲氧基-2-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(150 mg，0.52 mmol，1.00當量)於ACN (5 mL)中之溶液中添加TMSI (0.5 mL)。在90℃下攪拌1 h之後，在減壓下濃縮反應混合物。藉由製備型HPLC在以下條件(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，

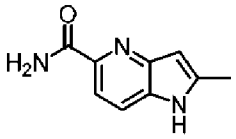
19*250mm，5um；移動相A：水(10 MMOL/L NH4HCO3+0.1%NH3.H2O)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：7 min內15 B 至70 B；254/220 nm；RT:6.3 min)下純化粗產物，得到呈白色固體之4-((4-羥基-2-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(25.8 mg，17.6%產率) 。MS (ESI, 正離子) m/z: 283.25 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 10.63 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.96 - 6.86 (m, 2H), 6.42 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.31 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H)。

實例41

4-((5-胺甲醯基-2-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸之合成

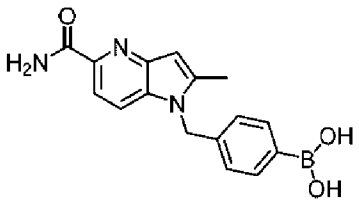


步驟1：2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【0363】向5-氯-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(500.00 mg，3.001 mmol，1.00當量)於含7 M NH_3 (g)之MeOH (15.00 mL)中之溶液中添加 Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2 (122.54 mg，0.150 mmol，0.05當量)。用一氧化碳吹掃所得混合物5分鐘且在120℃下在一氧化碳(20 atm.)氛圍下攪拌6小時。使混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：石油醚/乙酸乙酯=1:1)純化殘餘物，得到400 mg (72.2%產率)呈淡黃色固體之2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺。

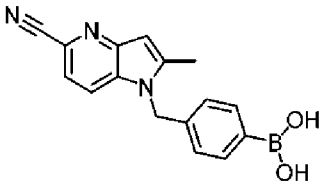
步驟2：4-((5-胺甲醯基-2-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸



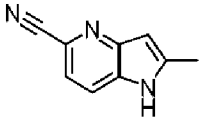
【0364】 標題化合物係藉由實例22之步驟4中所描述之方法合成，除了使用2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺(150 mg，0.856 mmol)以外。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge C18 OBD Prep管柱，100 mm × 5 um，19 mm × 250 mm；移動相A：水(0.05%FA)，移動相B：ACN；流動速率：25 mL/min；梯度：7 min內20 B至30 B；254/220 nm)純化殘餘物，得到67.3 mg (25.1%產率)呈白色固體之4-((5-胺甲醯基-2-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸。MS (ESI, 正離子) m/z: 310.25 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 8.00 (s, 3H), 7.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 2.44 (s, 3H)。

實例42

4-((5-氰基-2-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸之合成



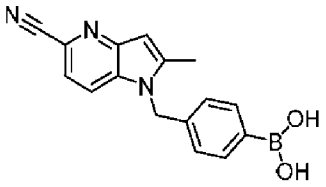
步驟1：2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



【0365】 標題化合物係藉由實例33之步驟1中所描述之方法合成，除了使用2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺(250 mg，1.43 mmol)以

外。產率：75 mg (78.0%)呈棕色固體。

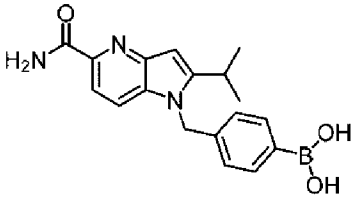
步驟2：4-((5-氰基-2-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸



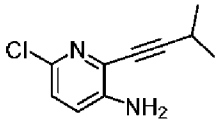
【0366】標題化合物係藉由實例22之步驟4中所描述之方法合成，除了使用2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈(175 mg，1.113 mmol)以外，且藉由製備型HPLC (管柱：XBridge C18 OBD Prep管柱，100 mm × 5 um，19 mm × 250 mm；移動相A：水(0.05%FA)，移動相B：ACN；流動速率：25 mL/min；梯度：7 min內30 B至40 B；254，220 nm)純化殘餘物，得到呈白色固體之4-((5-氰基-2-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(74.5 mg，22.5%產率)。MS (ESI, 正離子) m/z: 292.25 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 8.07 - 7.99 (m, 3H), 7.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 2.45 (s, 3H)。

實例43

4-((5-胺甲醯基-2-異丙基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸之合成



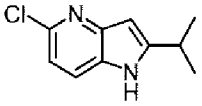
步驟1：6-氯-2-(3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-胺



【0367】在氬氣氛圍下於室溫向6-氯-2-碘吡啶-3-胺(900 mg，3.537 mmol，1.00當量)於ACN (10.00 mL)中之溶液中添加TEA (8 mL)、

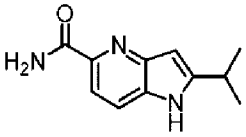
CuI (33.68 mg，0.177 mmol，0.05當量)、$Pd(PPh_3)_4$ (408.71 mg，0.354 mmol，0.10當量)及3-甲基-1-丁炔(265 mg，3.891 mmol，1.1當量)。在室溫下攪拌20小時之後，在減壓下濃縮混合物且藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：石油醚/乙酸乙酯2:3)純化殘餘物，得到呈淡棕色固體之6-氯-2-(3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-胺(620 mg，90%產率)。

步驟2：5-氯-2-異丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶



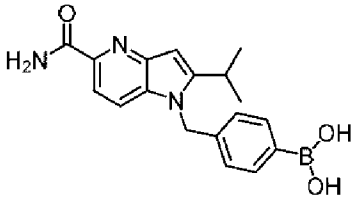
【0368】在室溫下向6-氯-2-(3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-胺(580 mg，2.980 mmol，1.00當量)於無水DMF (5.00 mL)中之溶液中添加t-BuOK (669 mg，5.959 mmol，2當量)。在室溫下攪拌4小時之後，將反應混合物倒入冷水中且形成棕色沈澱。藉由過濾收集固體，用水洗滌且在空氣中乾燥，得到呈棕色固體之5-氯-2-異丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(440 mg，75.9%產率)。

步驟3：2-異丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺



【0369】標題化合物係藉由實例41之步驟1中所描述之方法合成，除了使用5-氯-2-異丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(500 mg，2.569 mmol)以外。產率：390 mg (63.7%)呈黃色固體。

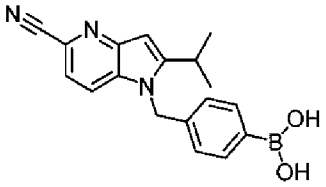
步驟4：4-((5-胺甲醯基-2-異丙基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸



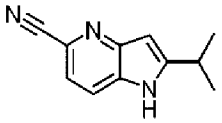
【0370】標題化合物係藉由實例22之步驟4中所描述之方法合成，除了使用2-異丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺(150 mg，0.74 mmol)以外。藉由製備型HPLC在以下條件(管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150，5um；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：7 min內20 B至38 B；254/220 nm)純化粗產物，得到呈黃色固體之4-((5-胺甲醯基-2-異丙基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(76.1 mg，29.5%產率)。MS (ESI, 正離子) m/z: 338.30 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 7.98 (d, *J* = 15.7 Hz, 3H), 7.89 - 7.74 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.09 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.22 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。

實例44

4-((5-氰基-2-異丙基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸之合成

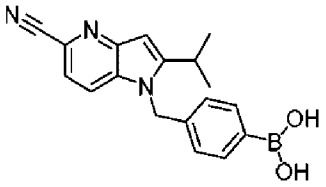


步驟1：2-異丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



【0371】標題化合物係藉由實例33中之步驟1中所描述之方法合成，除了使用2-異丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲醯胺(150 mg，0.74 mmol)以外。產率：35 mg，(15.8%). MS (ESI, 正離子) m/z: 186.20 (M+1)。

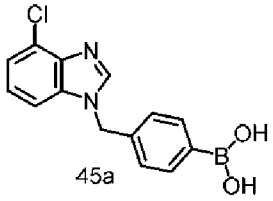
步驟2：4-((5-氰基-2-異丙基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸



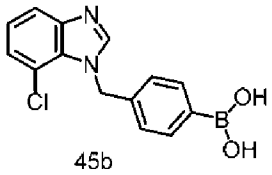
【0372】 標題化合物係藉由實例22之步驟4中所描述之方法合成，除了使用2-異丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈(35 mg，0.19 mmol)以外。藉由製備型HPLC利用以下條件(管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150，5um ；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：7 min內15 B至65 B；254/220 nm)純化粗產物，得到呈白色固體之4-((5-氰基-2-異丙基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(38.6 mg，63.3%產率)。MS (ESI, 正離子) m/z: 320.30 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 8.06 - 7.87 (m, 3H), 7.65 (m, 3H), 6.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.11 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。

實例45

4-((4-氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(45a)及4-((7-氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(45b)之合成.

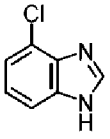


45a



45b

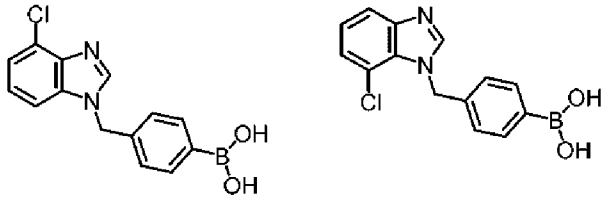
步驟1：4-氯-1H-1,3-苯并二唑



【0373】 向3-氯 苯-1,2-二 胺(200 mg，1.403 mmol，1.00當 量)於 H_2O (5.00 mL)中之懸浮液中添加HCOOH (129 mg，2.805 mmol，2.0當

量)。在100℃下攪拌所得混合物3小時。在冷卻至室溫之後，用2 M氫氧化鈉將反應混合物調節至pH=9且用二氯甲烷萃取。將經合併之有機層用水及鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且過濾。將濾液蒸發至乾燥，得到呈棕黃色固體之4-氯-1H-1,3-苯并二唑 (180 mg，84.1%產率)。

步驟2：4-((4-氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(45a)及4-((7-氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(45b)



【0374】 標題化合物係藉由實例22之步驟4中所描述之方法合成，除了使用4-氯-1H-1,3-苯并二唑(180 mg，1.18 mmol)以外。藉由製備型HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18，30*250，5um；移動相A：水(0.05%FA)，移動相B：ACN；流動速率：45 mL/min；梯度：7 min內20 B至30 B；254, 220 nm；RT1：6.45 min；RT2：7.58 min)純化殘餘物，得到以下兩種溶離份：

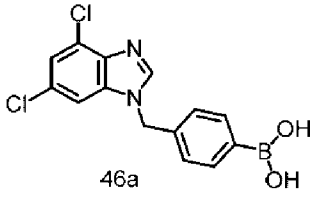
【0375】 溶離份1：Rt: 6.45 min. 30.0 mg (7.6%產率)呈灰白色固體之4-((4-氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(45a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 287.15 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.50 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.75 - 7.63 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.30 - 7.12 (m, 4H), 5.51 (s, 2H)。

【0376】 溶離份2：Rt: 7.58 min. 33.3 mg (8.4%產率)呈灰白色固體之4-((7-氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(45b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 287.10 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.49 (d, *J* =

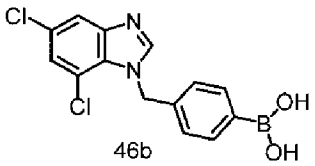
12.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.75 - 7.63 (m, 3H), 7.29 - 7.14 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.75 (s, 2H)。

實例46

4-((4,6-二氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(46a)及4-((5,7-二氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(46a)之合成

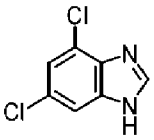


46a



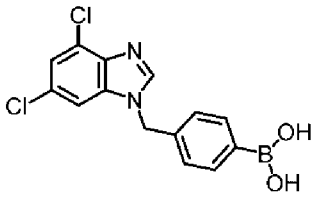
46b

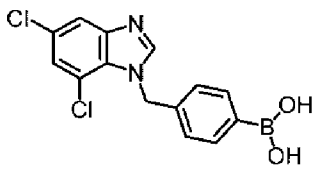
步驟1：4,6-二氯-1H-1,3-苯并二唑



【0377】 標題化合物係藉由實例45之步驟1中所描述之方法合成，除了使用3,5-二氯苯-1,2-二胺(300.00 mg，1.70 mmol)以外。產率：280 mg (88.4%)呈淡黃色固體。

步驟2：4-((4,6-二氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸及4-((5,7-二氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸





【0378】 標題化合物係藉由實例22之步驟4中所描述之方法合成，除了使用4,6-二氯-1H-1,3-苯并二唑(150 mg，0.802 mmol)以外。藉由製備型HPLC (管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150, 5um；移動相A:：水(0.1%FA)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：10 min內35 B至40 B；254/220 nm；RT1：7.03 min；RT2：8.47 min)純化殘餘物，

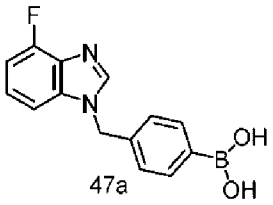
得到以下兩種溶離份：

【0379】 溶離份1：Rt: 7.03 min. 27.9 mg (10.3%產率)呈白色固體之4-((5,7-二氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(46b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 321.20 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 8.56 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.78 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.74 (s, 2H)。

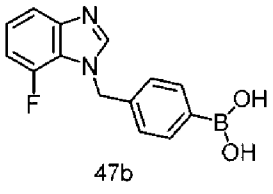
【0380】 溶離份2：Rt: 8.47 min. 17.4 mg (6.8%產率)得到4-((4,6-二氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(46a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 321.15 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 8.56 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.76 - 7.65 (m, 3H), 7.39 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.51 (s, 2H)。

實例47

4-((4-氟-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(47a)及4-((7-氟-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(47b)之合成



47a



47b

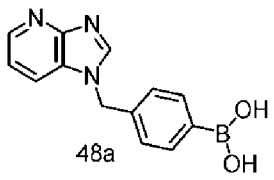
【0381】 標題化合物係藉由實例22之步驟4中所描述之方法合成，除了使用4-氟-1H-1,3-苯并二唑(150 mg，1.102 mmol)以外。藉由製備型HPLC (管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150, 5um；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：10 min內10 B至35 B；254/220 nm；RT1：8.3 min；RT2：8.98 min)純化殘餘物，得到以下兩種溶離份：

【0382】 溶離份1：Rt: 8.30 min. 57.7 mg (18.8%產率)呈白色固體之4-((4-氟-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(47a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 271.20 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 8.45 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 5.51 (s, 2H)。

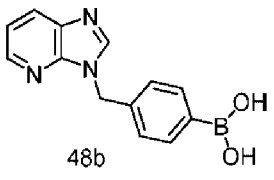
【0383】 溶離份2：Rt: 8.98 min. 90.4 mg (29.5%產率)得到呈白色固體4-((7-氟-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(47b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 271.25 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 8.45 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.01 (dd, *J* = 11.5, 8.0 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H)。

實例48

4-(咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基甲基)苯基硼酸(48a)及4-(咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基甲基)苯基硼酸(48b)之合成



48a



48b

【0384】 標題化合物係藉由實例22之步驟4中所描述之方法合成，除了使用3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(150.00 mg，1.259 mmol)以外。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge C18 OBD Prep管柱，100Å，5 μm，19 mm × 250 mm；移動相A：水(0.05% FA)，移動相B：ACN；流動速率：25 mL/min；梯度：7 min內7 B至17 B；254, 220 nm；RT1：7.70 min；RT2：9.88 min)純化殘餘物，得到以下兩種溶離份：

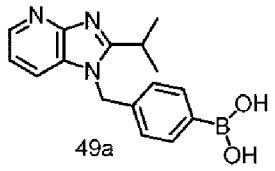
【0385】 溶離份1：Rt: 7.70 min. 55.9 mg (16.3%產率)呈白色固體之4-(咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基甲基)苯基硼酸(48a)。MS (ESI, 正離子)

m/z: 254.25 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 8.65 (s, 1H), 8.38 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.93 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.39 - 7.10 (m, 3H), 5.52 (s, 2H)。

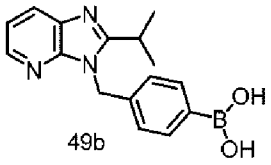
【0386】 溶離份2：Rt: 9.88 min. 73.3 mg (22.7%產率)得到呈白色固體之4-(咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基甲基)苯基硼酸(48b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 254.20 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 8.59 (s, 1H), 8.35 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 3H), 5.49 (s, 2H)。

實例49

4-((2-異丙基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(49a)及4-((2-異丙基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(49b)之合成.

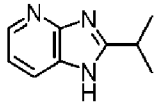


49a



49b

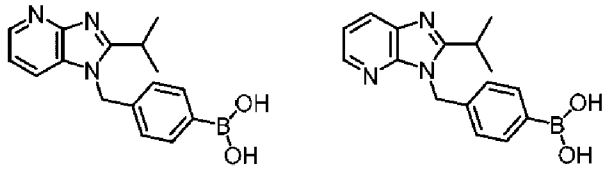
步驟1：2-異丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶



【0387】 標題化合物係藉由實例37之步驟1中所描述之方法合成，除了使用吡啶-2,3-二胺(300 mg，2.749 mmol)及異丁醛(198 mg，2.749)以外。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：乙酸乙酯/石油醚3:2)純化粗產物，得到呈黃色固體之2-異丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (210 mg，26.1%產率)。

步驟2：4-((2-異丙基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸及4-((2-異丙

基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸



【0388】 標題化合物係藉由實例22之步驟4中所描述之方法合成，除了使用2-異丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(210 mg，1.30 mmol)以外。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge C18 OBD Prep管柱，100Å，5 μm，19 mm × 250 mm；移動相A：水(0.05% FA)，移動相B：ACN；流動速率：25 mL/min；梯度：8 min內10 B至35 B；254, 220 nm；RT1：3.60 min；RT2：6.72 min)純化殘餘物，得到以下兩種溶離份：

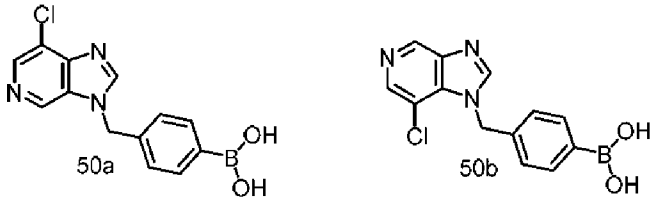
【0389】 溶離份1：Rt: 3.60 min. 8.0 mg (2.0%產率)呈白色固體之4-((2-異丙基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(49a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 296.30 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 8.28 - 7.93 (m, 4H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.12 (dd, *J* = 7.6, 6.3 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 3.20 - 3.08 (m, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H)。

【0390】 溶離份2：Rt: 6.72 min. 14.6 mg (3.6%產率)得到呈棕色固體之4-((2-異丙基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(49b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 296.25 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 8.28 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.14 - 7.86 (m, 3H), 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.25 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.54 (s, 2H), 3.22 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。

實例50

4-((7-氯咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(50a)及4-((7-氯咪唑并

[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(50b)之合成



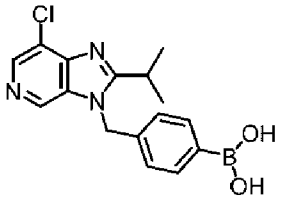
【0391】 標題化合物係藉由實例22之步驟4中所描述之方法合成，除了使用7-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(150 mg，0.977 mmol)以外。藉由製備型HPLC (管柱：XBridge C18 OBD Prep管柱，100Å，5 μm，19 mm × 250 mm；移動相A：水(10 MMOL/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：25 mL/min；梯度：7 min內20 B至30 B；254/220 nm；RT1：6.58 min；RT2：6.72 min)純化殘餘物，得到以下兩種溶離份：

【0392】 溶離份1：Rt: 6.58 min. 12.6 mg (4.5%產率)呈白色固體之4-((7-氯咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(50a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 287.85 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 9.25 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.66 (s, 2H)。

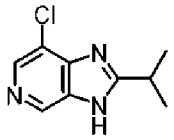
【0393】 溶離份2：Rt: 6.72 min. 29.6 mg (10.5%產率)得到呈白色固體之4-((7-氯咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(50b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 288.20 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 8.96 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 (s, 2H),), 7.74 - 7.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.08-7.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.77 (s, 2H)。

實例51

4-((7-氯-2-異丙基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸之合成

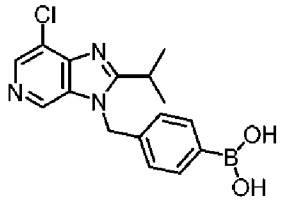


步驟1：7-氯-2-異丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶



【0394】 在室溫下向5-氯吡啶-3,4-二胺(300 mg，2.09 mmol，1.00當量)於N,N-二甲基異丁醯胺(6.00 mL，0.21 mmol，0.02當量)中之經攪拌溶液中添加咪唑鹽酸鹽(328 mg，3.13 mmol，1.50當量)。在140℃下攪拌24小時之後，用水稀釋混合物且用乙酸乙酯萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：乙酸乙酯/石油醚=9: 11)純化殘餘物，得到呈黃色固體之7-氯-2-異丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(150 mg，34.9%產率)。

步驟2：4-((7-氯-2-異丙基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸

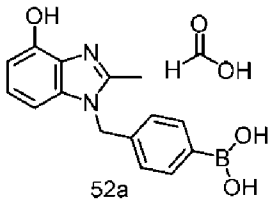


【0395】 標題化合物係藉由實例22之步驟4中所描述之方法合成，除了使用7-氯-2-異丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(150 mg，0.77 mmol)以外。藉由製備型HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18，30*250，5um；移動相A：水(0.05% FA)，移動相B：ACN；流動速率：45 mL/min；梯度：7 min內5 B至22 B；254, 220 nm)純化殘餘物，得到呈白色固體之4-((7-氯-2-異丙基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(30.7 mg，11.9%產率)。MS (ESI, 正離子) m/z: 330.20 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz,

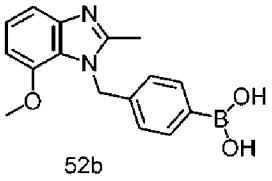
DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.98 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 16.3 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 1.42 - 1.18 (m, 6H)。

實例52

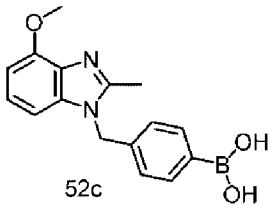
4-((4-羥基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸+2.0甲酸(52a)、4-((7-甲氧基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(52b)及4-((4-甲氧基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(52c)之合成



52a

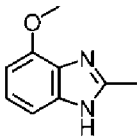


52b



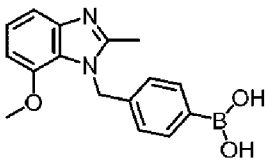
52c

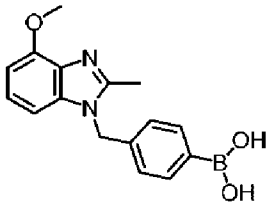
步驟1：4-甲氧基-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑



【0396】 標題化合物係藉由實例37之步驟4中所描述之方法合成，除了使用3-甲氧基苯-1,2-二胺(500 mg，3.62 mmol)以外。產率：250 mg (27.5%)呈白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 163.25 (M+1)。

步驟2：4-((7-甲氧基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(52b)及4-((4-甲氧基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(52c)





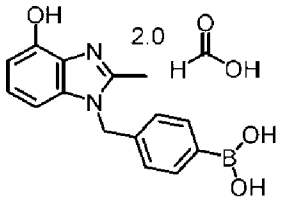
【0397】 標題化合物係藉由實例22之步驟4中所描述之方法合成，除了使用4-甲氧基-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑(0.25 g，1.54 mmol)以外。藉由製備型HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18，30*250，5um；移動相

A：水(10 MMOL/L NH_4HCO3+0.1%$NH_3.H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：45 mL/min；梯度：7 min內20 B至30 B；254, 220 nm；RT1：9.05 min；RT2：11.02 min)純化殘餘物，得到以下兩種溶離份：

【0398】 溶離份1：Rt: 9.05 min. 22.2 mg (4.8%產率)得到呈白色固體之4-((7-甲氧基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(52b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 296.90 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 7.99 (s, 2H), 7.75 - 7.66 (m, 2H), 7.13 -6.94 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 2H), 6.73 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

【0399】 溶離份2：Rt: 11.02 min. 110 mg (23.7%產率)呈白色固體之4-((4-甲氧基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(52c)。MS (ESI, 正離子) m/z: 296.90 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 8.01 (s, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.08 - 6.96 (m, 4H), 6.65 (dd, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。

步驟3：4-((4-羥基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸+2.0甲酸(52a)

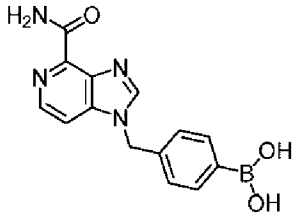


【0400】 標題化合物係藉由實例35之步驟2中所描述之方法合成，除了使用4-((4-甲氧基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基-硼酸(80 mg，0.27 mmol)以外。藉由製備型HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18，30*250，5um；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：ACN；流動速率：45 mL/min；梯度：7 min內5 B至30 B ；254/220 nm；RT1：5.78

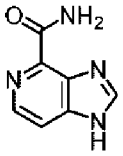
min)純化殘餘物，得到呈白色固體之4-((4-羥基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸:甲酸(52a，16.3 mg, 21.4%產率)。MS (ESI, 正離子) m/z: 282.90 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 9.63 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.96 - 6.78 (m, 2H), 6.51 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 2.48 (s, 3H)

實例53

4-((4-胺甲醯基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸之合成

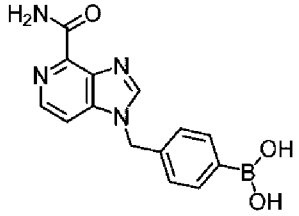


步驟1：1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲醯胺



【0401】 標題化合物係藉由實例41之步驟1中所描述之方法合成，除了使用4-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(220 mg，1.43 mmol)以外。160 mg (50.1%)呈紫色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 162.99 (M+1)。

步驟2：4-((4-胺甲醯基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸

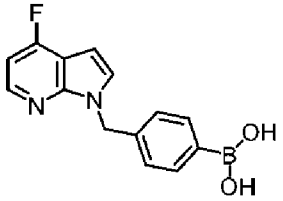


【0402】 標題化合物係藉由實例22之步驟4中所描述之方法合成，除了使用1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲醯胺(82.00 mg，0.506 mmol)以外。藉由製備型HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18，30*250，5um；移動

相A：水(10MMOL/L NH4HCO3+0.1%NH3.H2O)，移動相B：ACN；流動速率：45 mL/min；梯度：7 min內20 B至30 B；254/220 nm；RT：9.05 min)管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150，5um；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：7.5 min內4 B至12 B ；254/220 nm)純化殘餘物，得到呈白色固體之4-((4-胺甲醯基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(19.2 mg，12.8%產率)。MS (ESI, 正離子) m/z: 297.25 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 8.72 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.80 - 7.67 (m, 4H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 5.58 (s, 2H)。

實例54

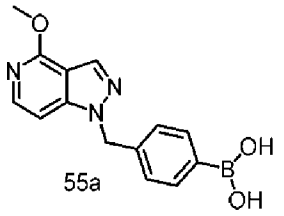
4-((4-氟吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸之合成



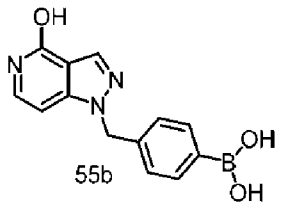
【0403】 標題化合物係藉由實例22之步驟4中所描述之方法合成，除了使用4-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(150 mg，1.102 mmol)以外。藉由製備型HPLC (管柱：YMC-Actus Triart C18，30*250, 5um；移動相A：水(0.05%FA)，移動相B：ACN:MEOH=4:1；流動速率：45 mL/min；梯度：7 min內35 B至55 B；254/220 nm；RT：7.27 min)純化殘餘物，得到呈白色固體之4-((4-氟吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(157.9 mg，50.8%產率)。MS (ESI, 正離子) m/z: 271.10 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 8.33 - 8.22 (m, 1H), 8.01 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 3H), 7.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.02 (dd, *J* = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 6.62 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H)。

實例55

4-((4-甲氧基吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(55a)及4-((4-羥基吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(55b)之合成

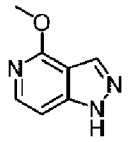


55a



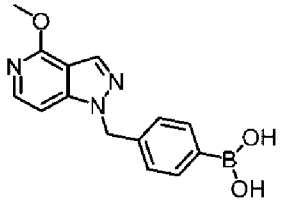
55b

步驟1：4-甲氧基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶



【0404】向30% NaOMe於MeOH (10.00 mL)中之溶液中添加4-氯-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(500.00 mg，1當量)。在140℃下攪拌所得混合物2 h。在冷卻至室溫之後，用水淬滅反應混合物且用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體之4-甲氧基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(300 mg，60.54%產率)。

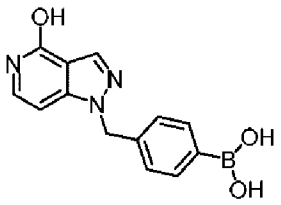
步驟2：4-((4-甲氧基吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(55a)



【0405】向4-甲氧基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(280 mg，1.840 mmol，1.00當量，98%)於DMF (10.00 mL)中之溶液中添加4-(溴甲基)苯基硼酸(474 mg，2.21 mmol，1.2當量)及碳酸銫(1.20 g，3.68 mmol，2當量)。在室溫下攪拌2 h之後，在減壓下濃縮反應混合物。藉由以下純化殘餘物：管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150，5um；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：10 min內20

B至30 B；254/220 nm；RT1：5.02 min；RT2：9.17 min)，得到100 mg (18.4%產率)呈白色固體之4-((4-甲氧基吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(55a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 284.25 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.18 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.90 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.64 (s, 2H), 4.00 (s, 3H)。

步驟3：4-((4-羥基吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸

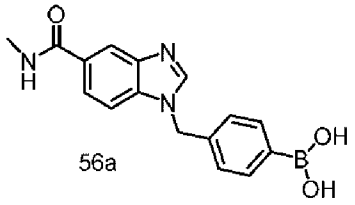


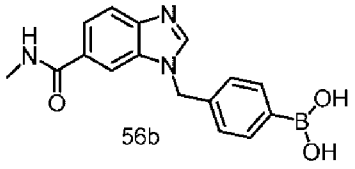
【0406】向4-((4-甲氧基吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(55a，85.00 mg，0.300 mmol，1.00當量)於ACN (5 mL)中之溶液中添加TMSI (1.0 mL)。在90℃下攪拌1 h之後，在減壓下濃縮反應混合物。藉由製備型HPLC在以下條件(管柱：XSelect CSH Prep C18 OBD 管柱，19*250mm，5um；移動相A：水(0.1%FA), 移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：7 min內10 B至71 B；254/220 nm；RT：5.83 min)純化粗產物，得到呈白色固體之4-((4-羥基吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(55c，57.0 mg，67.8%產率)。MS (ESI, 正離子) m/z: 270.20 (M+1)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 7.82 - 7.69 (m, 2H), 7.25 - 7.12 (m, 3H), 6.70 - 6.61 (m, 1H), 5.54 (s, 2H)。

實例56

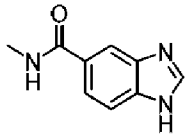
4-((5-(甲基胺甲醯基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(56a)及4-((6-(甲

基胺甲醯基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(56b)之合成



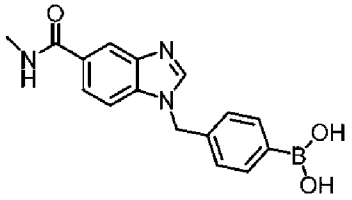


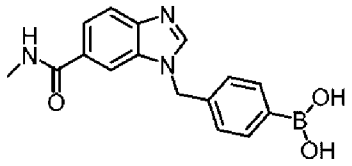
步驟1：N-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲醯胺



【0407】將1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(500 mg，1.00當量)溶解於CH_3NH_2溶液(10.00 mL，30%於MeOH中)中。在80℃下攪拌隔夜之後，將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由100 g矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚-乙酸乙酯100%，1:3)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之N-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲醯胺(300 mg，60.3%產率)。

步驟2：4-((5-(甲基胺甲醯基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(56a)及4-((6-(甲基胺甲醯基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(56b)





【0408】標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成，除了使用N-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲醯胺(200 mg，1.142 mmol)以外。獲得以下兩種溶離份：

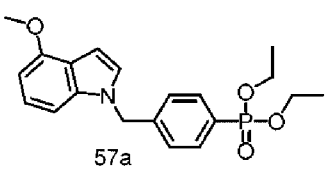
【0409】溶離份1：Rt: 5.02 min. 77.7 mg (21.8%產率)呈白色固體之4-((6-(甲基胺甲醯基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(56b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 310.30 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.56 (s, 1H), 8.43 - 8.34 (m, 1H), 8.03 (s, 3H), 7.79 - 7.68 (m, 4H),

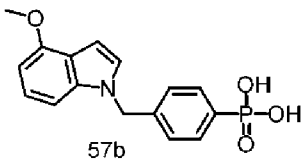
7.31 - 7.20 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 2.79 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H)。

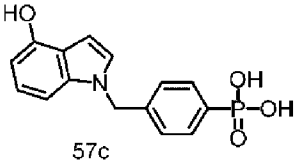
【0410】 溶離份2：Rt: 6.65 min. 41.3 mg (11.5%產率)呈白色固體之4-((5-(甲基胺甲醯基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(56a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 310.30 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.53 (s, 1H), 8.38 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.74 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 3H), 7.56 (dd, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 2.80 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H)。

實例57

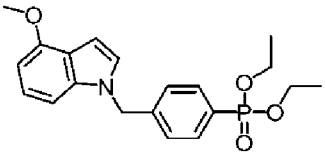
4-((4-甲氧基吲哚-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(57a)、4-((4-甲氧基吲哚-1-基)甲基)苯基膦酸(57b)及4-((4-羥基吲哚-1-基)甲基)苯基膦酸(57c)之合成


57a


57b

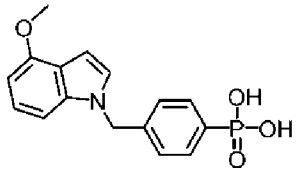

57c

步驟1： 4-((4-甲氧基吲哚-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(57a)



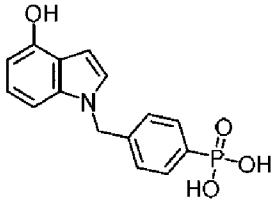
【0411】 標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成，除了使用4-甲氧基-1H-吲哚(250 mg，1.70 mmol)及4-(溴甲基)苯基膦酸二乙酯(782 mg，2.55 mmol)以外，得到呈黃色固體之4-((4-甲氧基吲哚-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(57a，355 mg，55.0%)。MS (ESI, 正離子) m/z: 374.25 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.71 - 7.58 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.1, 3.9 Hz, 2H), 7.09 - 6.96 (m, 2H), 6.60 - 6.48 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 3.97 (dqd, *J* = 8.3, 7.0, 2.7 Hz, 4H), 3.87 (s, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H)。

步驟2：4-((4-甲氧基吲哚-1-基)甲基)苯基膦酸(57b)



【0412】標題化合物係藉由實例85之步驟2中所描述之方法合成，除了使用4-((4-甲氧基吲哚-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(170.00 mg，0.46 mmol)以外，得到呈灰白色固體之4-((4-甲氧基吲哚-1-基)甲基)苯基膦酸(57b，85 mg，50.0%)。MS (ESI, 正離子) m/z: 318.05 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 7.59 (dd, *J* = 12.8, 7.8 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 6.52 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)。

步驟3：4-((4-羥基吲哚-1-基)甲基)苯基膦酸(57c)

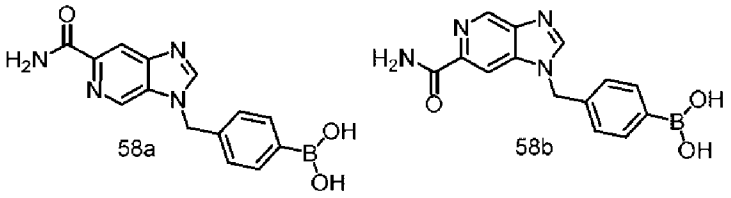


【0413】標題化合物係藉由實例35之步驟2中所描述之方法合成，除了使用4-((4-甲氧基吲哚-1-基)甲基)苯基膦酸(70.00 mg，0.22 mmol)以外，得到4-((4-甲氧基吲哚-1-基)甲基)苯基膦酸(57c，20.3 mg，50.0%)。MS (ESI, 正離子) m/z: 304.05 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/D_2O, *ppm*) δ 7.63 - 7.50 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.98 - 6.70 (m, 2H), 6.51 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H)。

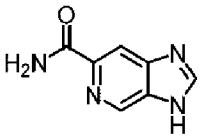
實例58

4-((6-胺甲醯基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(58a)及4-((6-胺甲

醯基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(58b)之合成

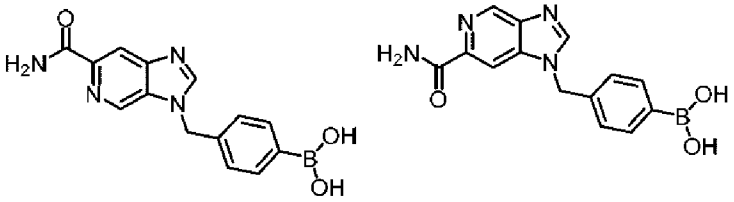


步驟1：3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲醯胺



【0414】將3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸甲酯(200 mg，1.13 mmol)溶解於密封管中之NH_3-H_2O (10 mL)中。在80℃下攪拌所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫且蒸發至乾燥，得到呈淡黃色固體之3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲醯胺(180 mg，98.3%產率)。

步驟2：4-((6-胺甲醯基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(58a)及4-((6-胺甲醯基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(58b)



【0415】標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成，除了使用3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲醯胺(80 mg，0.493 mmol)以外。獲得以下兩種溶離份：

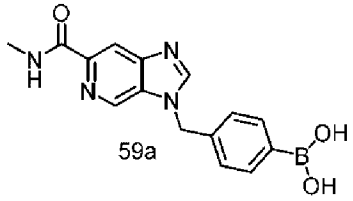
【0416】溶離份1：Rt: 13.05 min. 28.9 mg (18.9%產率)呈白色固體之4-((6-胺甲醯基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(58b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 297.30 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.98 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* =

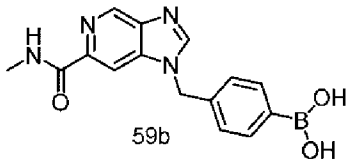
3.1 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.66 (s, 2H)。

【0417】 溶離份2：Rt: 14.0 min. 21.2 mg (13.9%產率)呈白色固體之4-((6-胺甲醯基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(58a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 297.30 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.88 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 3H), 7.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.67 (s, 2H)。

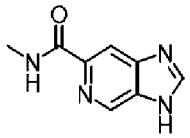
實例59

4-((6-(甲基胺甲醯基)咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(59a)及4-((6-(甲基胺甲醯基)咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(59b)之合成





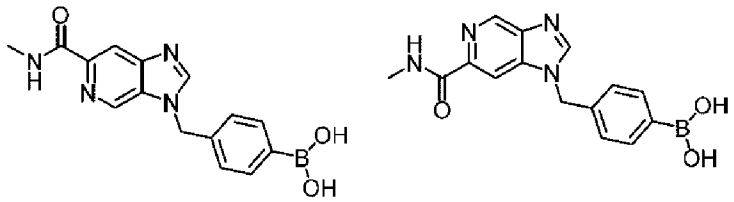
步驟1：N-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲醯胺



【0418】 在室溫下向3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-羧酸(250 mg，1.5 mmol，1.00當量)於DMF (5.00 mL)中之溶液中添加HATU (641 mg，1.69 mmol，1.1當量)、TEA (465 mg，4.60 mmol，3當量)及甲胺(71 mg，2.30 mmol，1.5當量)。在室溫下攪拌所得混合物1.0 h。在減壓下濃縮混合物且藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：乙酸乙酯/甲醇19:1)純化殘餘物，得到呈棕色固體之N-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲醯胺(120 mg，44.5%產率)。MS (ESI, 正離子) m/z: 177.20 (M+1)。

步驟2：4-((6-(甲基胺甲醯基)咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(59a)及4-((6-(甲基胺甲醯基)咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸

(59b)



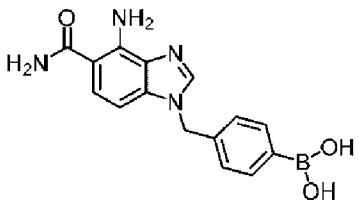
【0419】 標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成，除了使用N-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲醯胺(120 mg，0.681 mmol)以外。獲得以下兩種溶離份：

【0420】 溶離份1：Rt: 13.05 min. 27.9 mg (13.2%產率)呈白色固體之4-((6-(甲基胺甲醯基)咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(59b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 311.05 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.98 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 5.66 (s, 2H), 2.82 (d, *J* = 4.1 Hz, 3H)。

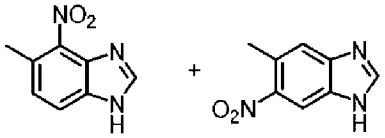
【0421】 溶離份2：Rt: 14.0 min. 32.6 mg (15.0%產率)呈白色固體之4-((6-(甲基胺甲醯基)咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(59a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 311.05 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.89 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.67 (s, 2H), 2.83 (s, 3H)。

實例60

4-((4-胺基-5-胺甲醯基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸之合成

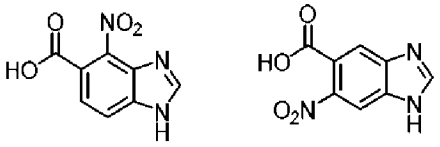


步驟1：5-甲基-4-硝基-1H-1,3-苯并二唑及5-甲基-6-硝基-1H-1,3-苯并二唑



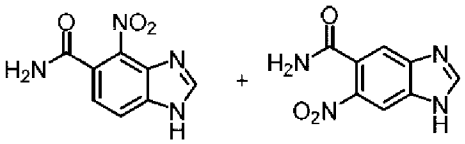
【0422】將5-甲基苯并咪唑(6.0 g，45.40mmol)溶解於濃H_2SO_4 (20 mL)中且且冷卻至0℃。分批添加KNO_3 (1.68 g，16.646 mmol，1.10當量)。攪拌2 h之後，將反應混合物倒入冰上且添加Na_2CO_3以調節pH>8。用EtOAc萃取水層且將經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。所得黃色固體自50% MeOH/水(80 mL)再結晶，得到呈黃色固體之5-甲基-4-硝基-1H-1,3-苯并二唑與5-甲基-6-硝基-1H-1,3-苯并二唑之混合物(2.0 g，74.6%產率)。

步驟2：4-硝基-1H-1,3-苯并二唑-5-羧酸及6-硝基-1H-1,3-苯并二唑-5-羧酸



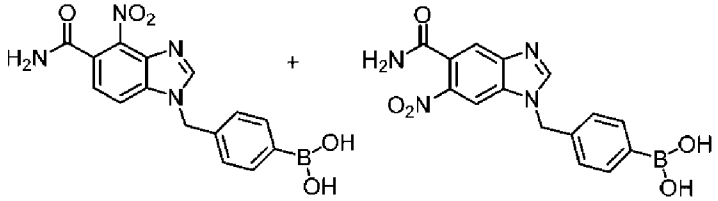
【0423】將5-甲基-4-硝基-1H-1,3-苯并二唑與5-甲基-6-硝基-1H-1,3-苯并二唑之混合物(2.00 g，11.289 mmol，1.00當量)溶解於水(30.00 mL)及t-BuOH (30.00 mL)中。添加$KMnO_4$ (7.14 g，45.156 mmol，4當量)，且在90℃下攪拌24 h之後，過濾所得混合物。在減壓下濃縮濾液。將混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取水層。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：DCM/MEOH 90:10)純化殘餘物，得到4-硝基-1H-1,3-苯并二唑-5-羧酸與6-硝基-1H-1,3-苯并二唑-5-羧酸之混合物(500 mg，21.4%產率)。

步驟3：4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺及6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺



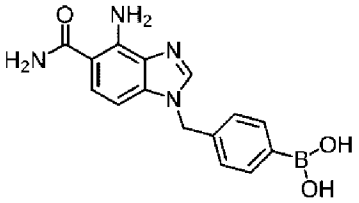
【0424】 標題化合物係藉由實例23之步驟3所描述之方法合成，除了使用4-硝基-1H-1,3-苯并二唑-5-羧酸及6-硝基-1H-1,3-苯并二唑-5-羧酸(500 mg，2.41 mmol)以外，得到4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺與6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺之混合物150 mg (32.1%產率)。

步驟4：(4-((5-胺甲醯基-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸及(4-((5-胺甲醯基-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸



【0425】 標題化合物係藉由實例55之步驟2處描述之方法合成，除了使用4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺與6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺之混合物(150 mg 0.73 mmol)以外，得到(4-((5-胺甲醯基-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸與(4-((5-胺甲醯基-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸之混合物(150 mg，32.1%產率)。

步驟5：4-((4-胺基-5-胺甲醯基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸

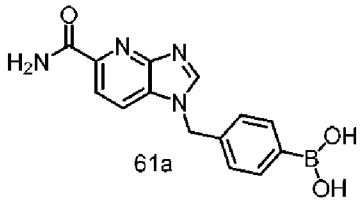


【0426】 向(4-((5-胺甲醯基-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸與(4-((5-胺甲醯基-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸之混合物(100 mg，0.294 mmol，1.00當量)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加Pd/C (20 mg)。在室溫下攪拌60 h之後，經由矽藻土過濾所得混合物。在減壓下濃縮濾液。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：XBridge

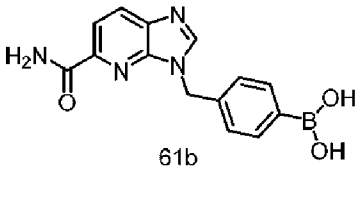
Prep OBD C18管柱，19*250mm，5um；移動相A：水(10MMOL/L NH4HCO3+0.1%NH3.H2O)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：12 min內8 B至15 B；254/220 nm；RT：7.8 min)純化粗產物，得到呈白色固體之4-((4-胺基-5-胺甲醯基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(3.2 mg，3.1%產率)。MS (ESI, 正離子) m/z: 311.30 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.04 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 7.79 - 7.69 (m, 4H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.33 (s, 2H)。

實例61

4-((5-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(61a)及4-((5-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(61b)之合成

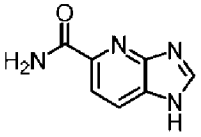


61a



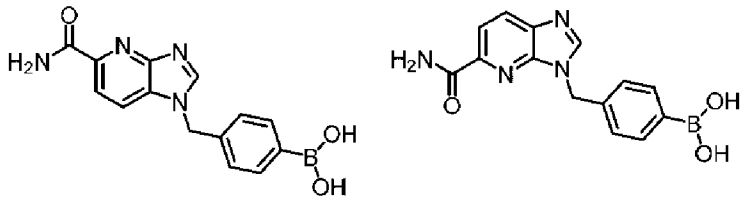
61b

步驟1：1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲醯胺



【0427】標題化合物係藉由實例58之步驟1中所描述之方法合成，除了使用1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(400 mg，2.26 mmol)以外。產率：350 mg (83.1%)呈淡黃色固體。

步驟2：4-((5-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(61a)及4-((5-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(61b)



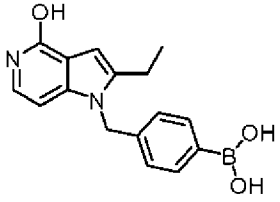
【0428】 標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成，除了使用1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲醯胺(100 mg，0.62 mmol)以外。獲得以下兩種溶離份：

【0429】 溶離份1：Rt: 13.05 min. 40.4 mg (21.3%產率)呈白色固體之4-((5-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(61a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 297.25 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*)) δ 8.83 (s, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 4H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.58 (s, 2H)。

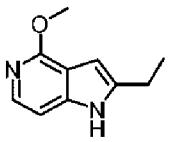
【0430】 溶離份2：Rt: 14.0 min. 44.8 mg (23.6%產率)呈白色固體之4-((5-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(61b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 297.30 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.78 (s, 1H), 8.26 - 8.18 (m, 2H), 8.09 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.60 (s, 2H)。

實例62

4-((2-乙基-4-羥基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸之合成

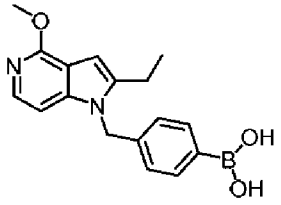


步驟1：2-乙基-4-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶



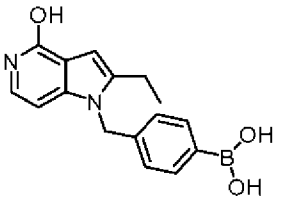
【0431】 在1-丁炔(3.00當量)氛圍下，向3-碘基-2-甲氧基吡啶-4-胺(2.00 g，7.999 mmol，1.00當量)於THF (400 mL)中之經攪拌溶液中添加K_2CO_3 (2.21 g，15.998 mmol，2.00當量)、$Pd(PPh_3)_4$ (0.92 g，0.800 mmol，0.10當量)及XPhos (0.76 g，1.600 mmol，0.20當量)。使反應混合物回流24 h。在減壓下濃縮之後，藉由矽膠管柱急驟層析(PE/EtOAc，梯度100:0至85:15)純化殘餘物，得到呈棕色固體之2-乙基-4-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(350 mg，23.1%產率)。

步驟2：4-((2-乙基-4-甲氧基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸



【0432】 標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成，除了使用2-乙基-4-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(250.00 mg，1.419 mmol)以外。產率：268 mg (58.2%產率)呈白色固體。

步驟3：4-((2-乙基-4-羥基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸

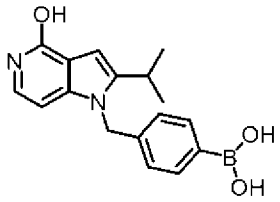


【0433】 標題化合物係藉由實例55之步驟3中所描述之方法合成，除了使用4-((2-乙基-4-甲氧基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(268 mg，0.864 mmol)以外。產率：75.9 mg (29.3%)呈白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 297.10 (M+1); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ

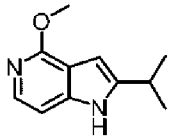
10.62 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.73 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.76 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

實例63

4-((4-羥基-2-異丙基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸之合成

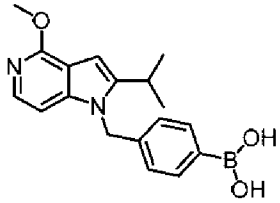


步驟1：2-異丙基-4-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶



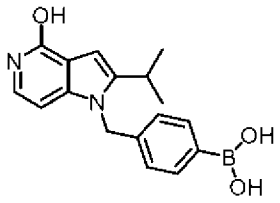
【0434】 標題化合物係藉由實例37之步驟1中所描述之方法合成，除了使用3-碘基-2-甲氧基吡啶-4-胺(0.60 g，2.40 mmol)及3-甲基-1-丁炔(0.33 g，4.799 mmol)以外。產率：0.25 g (54.8%)呈棕色固體。

步驟2：4-((2-異丙基-4-甲氧基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸



【0435】 標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成，除了使用2-異丙基-4-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(250 mg，1.314 mmol)以外。產率：230 mg (54.0%)呈淡棕色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 325.35 (M+1)。

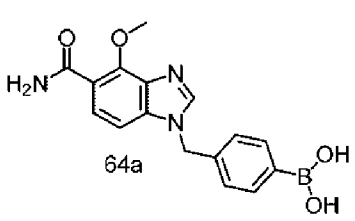
步驟3：4-((4-羥基-2-異丙基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸

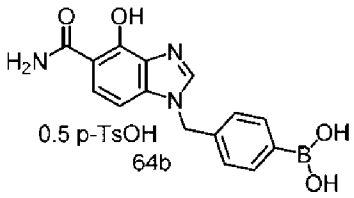


【0436】 標題化合物係藉由實例55之步驟3中所描述之方法合成，除了使用4-((2-異丙基-4-甲氧基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(130.00 mg，0.30 mmol)以外。產率：75.9 mg (29.3%)呈白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 311.25 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 10.75 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.92 (dd, *J* = 17.2, 7.1 Hz, 3H), 6.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 2.92 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。

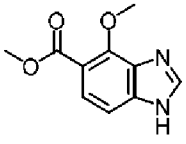
實例64

4-((5-胺甲醯基-4-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(64a)及4-((5-胺甲醯基-4-羥基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸+ 0.5對甲苯磺酸(64b)之合成





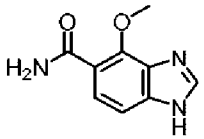
步驟1： 4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯



【0437】 向3,4-二胺基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(0.50 g，2.548 mmol，1.00當量)於DMF (10.00 mL)中之溶液中添加1H-咪唑鹽酸鹽(0.35 g，1當量)。在140℃下攪拌24 h之後，用水稀釋反應混合物且用乙酸乙酯萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。在減壓下濃縮

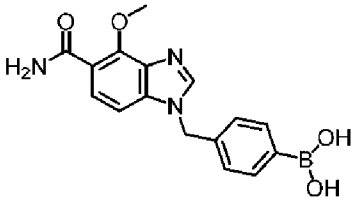
濾液且藉由矽膠管柱層析(溶離劑：EA/PE 1:3)純化殘餘物，得到4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(0.4 g，76.1%產率)。

步驟2：4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲醯胺



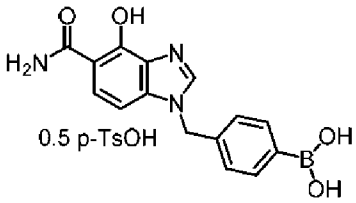
【0438】 在80℃下將4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(0.40 g，1當量)於NH_3H_2O (10.00 mL)中之混合物攪拌48 h。在將反應混合物冷卻至室溫之後，在減壓下濃縮反應混合物。藉由40 g矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚-乙基乙酯100%，2:1)純化殘餘物，得到呈淡棕色固體之4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲醯胺(0.25 g，36.2%產率)。

步驟3：4-((5-胺甲醯基-4-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸



【0439】 標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成，除了使用4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲醯胺(250 mg，1.31 mmol)以外，得到呈白色固體之(120 mg，20%產率)。MS (ESI, 正離子) m/z: 326.30 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.45 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 7.78 - 7.64 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.22 (dd, *J* = 16.8, 8.2 Hz, 3H), 5.50 (s, 2H), 4.43 (t, *J* = 1.8 Hz, 3H)。

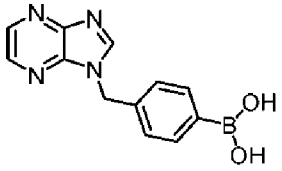
步驟4：4-((5-胺甲醯基-4-羥基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸對甲苯磺酸鹽(64b)



【0440】 向4-((5-胺甲醯基-4-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(85 mg，0.261 mmol，1.00當量)於乙腈(5 mL)中之溶液中添加LiI (70.0 mg，0.523 mmol，2.00當量)及對甲苯磺酸(90 mg，0.523 mmol，2.00當量)。在85℃下攪拌2小時之後，將反應混合物冷卻至RT且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：Sunfire prep C18管柱；30*150，5um；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：7 min內5 B至36 B；254/220 nm；RT1：6 min)純化粗產物，得到呈白色固體之4-((5-胺甲醯基-4-羥基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸+0.5對甲苯磺酸(64b，21.1 mg，16.0%產率)。MS (ESI, 正離子) m/z: 312.25 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/D_2O, *ppm*) δ 8.75 (s, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 3H), 7.49 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 2.27 (s, 2H)。

實例65

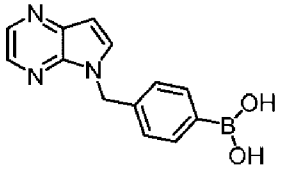
4-(咪唑并[4,5-b]吡嗪-1-基甲基)苯基硼酸之合成



【0441】 標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成，除了使用1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪(150 mg，1.249 mmol)以外。產率：172.4 mg (42.6%)呈灰白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 255.20 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.95 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.79 - 7.69 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 5.52 (s, 2H)。

實例66

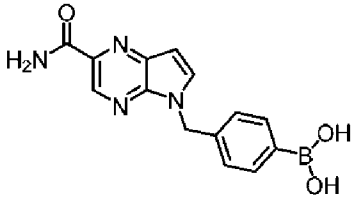
4-(吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基甲基)苯基硼酸之合成



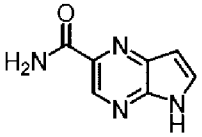
【0442】 標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成，除了使用5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(200.00 mg，1.679 mmol)以外。產率：190 mg (44.7%)呈白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 253.90 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.42 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 2H), 7.77 - 7.66 (m, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 6.69 (m, 1H), 5.48 (d, J = 3.4 Hz, 2H)。

實例67

4-((2-胺甲醯基吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基)甲基)苯基硼酸之合成

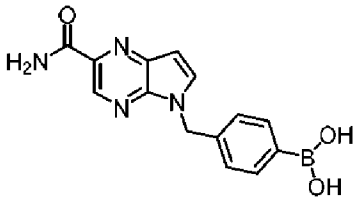


步驟1：5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲醯胺



【0443】 標題化合物係藉由實例41之步驟1中所描述之方法合成，除了使用2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(500 mg，2.525 mmol)以外。產率：500 mg (90.0%)呈棕色固體。

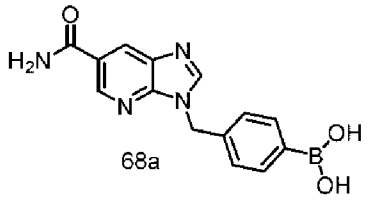
步驟2：4-((2-胺甲醯基吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基)甲基)苯基硼酸

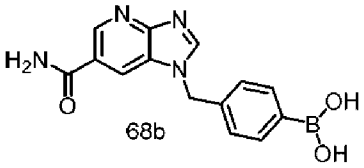


【0444】標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成，除了使用5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲醯胺(300 mg，1.85 mmol)以外。產率：131.3 mg (23.0%)呈橙色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 297.25 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.94 (s, 1H), 8.23 - 8.13 (m, 2H), 8.03 (s, 2H), 7.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H)。

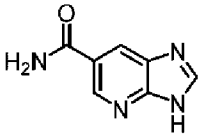
實例68

4-((6-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(68a)及4-((6-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(68b)之合成



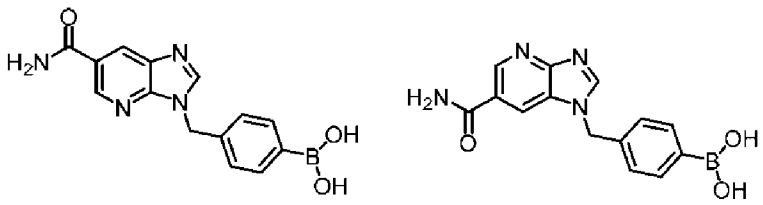


步驟1：3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲醯胺



【0445】除了使用6-溴-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(500.00mg, 2.525 mmol) 以外，標題化合物係藉由實例41之步驟1中所描述之方法合成。產率：480 mg (90.5%)呈棕色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 163.10 (M+1)。

步驟2：4-((6-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(68a)及4-((6-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(68b)



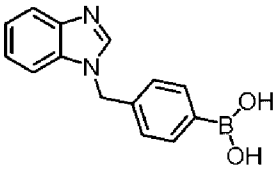
【0446】 除了使用3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲醯胺(490 mg，3.022 mmol)以外，標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成。獲得以下兩種溶離份：

【0447】 溶離份1：Rt: 3.53 min. 34.7 mg (3.9%產率)呈白色固體之4-((6-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(68a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 297.10 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.89 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.55 (s, 2H)。

【0448】 溶離份2：Rt: 4.00 min. 4.2 mg (0.5%產率)得到呈白色固體之4-((6-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(68b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 297.10 (M+1) ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.95 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (s, 3H), 7.79 - 7.67 (m, 3H), 7.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.94 (s, 2H)。

實例69

(4-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸之合成

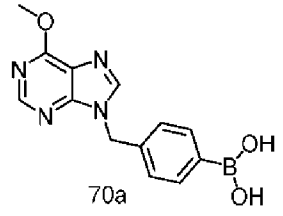


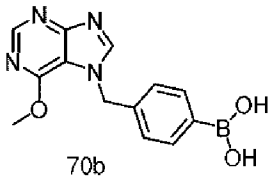
【0449】 除了使用苯并咪唑(234.00 mg，1.981 mmol)以外，標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成。產率：221.4 mg

(44.2%)呈白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 253.25 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.53 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 4H), 5.51 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H)。

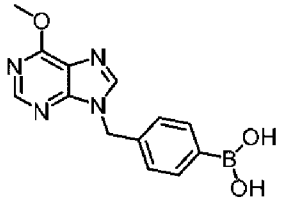
實例70

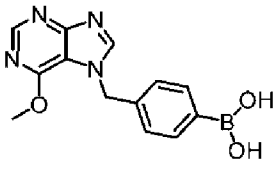
4-((6-甲氧基嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸(70a)及4-((6-甲氧基嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸(70b)之合成





步驟1：4-((6-甲氧基嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸(70a)及4-((6-甲氧基嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸(70b)





【0450】 除了使用6-甲氧基-9H-嘌呤(200 mg，1.332 mmol)以外，標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成。獲得以下兩種溶離份：

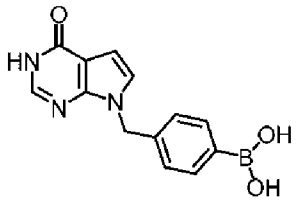
【0451】 溶離份1：Rt: 8.5 min. 140 mg (35.9 %產率)呈白色固體之4-((6-甲氧基嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸(70a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 285.25 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 8.03 (s, 2H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.07 (s, 3H)。

【0452】 溶離份2：Rt: 8.9 min. 72.2 mg (18.8%產率)呈白色固體

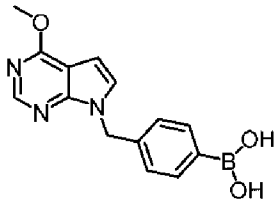
之4-((6-甲氧基嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸(70b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 285.25 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.67 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 4.02 (s, 3H)。

實例71

(4-((4-側氧基-3,4-二氫-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基)硼酸之合成

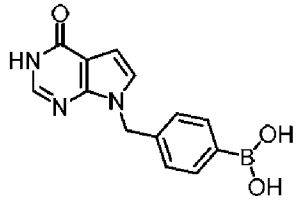


步驟1：4-((4-甲氧基吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基硼酸



【0453】除了使用4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(200 mg，1.341 mmol)以外，標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成。產率：270 mg (71.1%). MS (ESI, 正離子) m/z: 284.15 (M+1)。

步驟2：(4-((4-側氧基-3,4-二氫-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基)硼酸

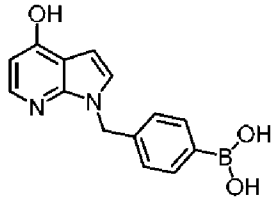


【0454】除了使用4-((4-甲氧基吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基硼酸(270.00 mg，0.95 mmol)以外，標題化合物係藉由實例35之步驟2中

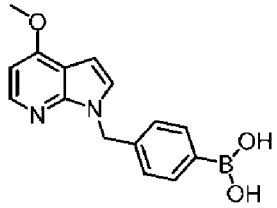
所描述之方法合成。產率：129.9 mg (50.2%)呈白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 270.30 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 11.90 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.88 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 3H), 6.48 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H)。

實例72

4-((4-羥基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸之合成

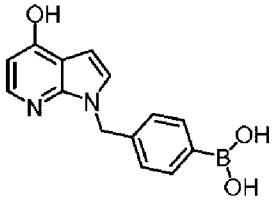


步驟1：4-((4-甲氧基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸



【0455】除了使用4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(200 mg，1.35 mmol)以外，標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成。產率：270 mg (70.9%)呈白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 283.10 (M+1)。

步驟2：4-((4-羥基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸

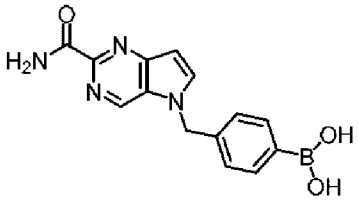


【0456】除了使用4-((4-甲氧基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(230.00 mg，0.81 mmol)以外，標題化合物係藉由實例35之步驟2中所描述之方法合成。產率：47.8 mg (21.4%)呈白色固體。MS (ESI, 正離

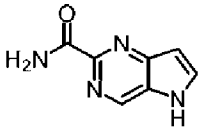
子) m/z: 267.05 (M-1). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/D_2O, *ppm*) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.49 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.40 (s, 2H)。

實例73

4-((2-胺甲醯基吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)甲基)苯基硼酸之合成

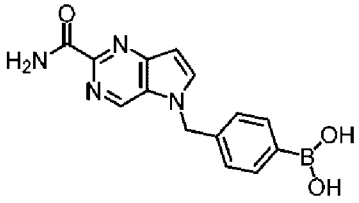


步驟1：5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-甲醯胺.



【0457】除了使用2-氯-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶(300 mg，1.95 mmol)以外，標題化合物係藉由實例41之步驟1中所描述之方法合成。產率：227 mg (63.8%)呈棕色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 162.9 (M+1)。

步驟2：4-((2-胺甲醯基吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)甲基)苯基硼酸

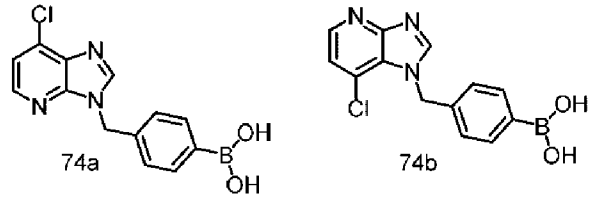


【0458】除了使用5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-甲醯胺(100.00 mg，0.62 mmol)以外，標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成。產率：4.2 mg (2.3%)呈白色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 297.30 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.38 - 7.99 (m, 4H), 7.74 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H),

6.78 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H)。

實例74

4-((7-氯咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(74a)及4-((7-氯咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(74b)之合成



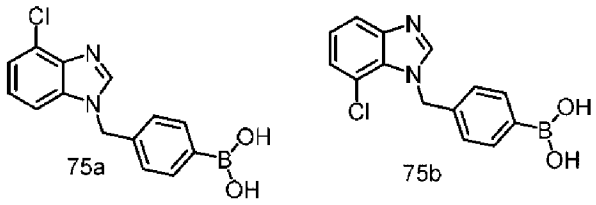
【0459】除了使用7-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(300.00 mg，1.954 mmol)以外，標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成。獲得以下兩種溶離份：

溶離份1：Rt: 4.92 min. 36.2 mg (6.1%產率)呈白色固體之4-((7-氯咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(74a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 288.20 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.72 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 5.53 (s, 2H)。

溶離份2：Rt: 5.08 min. 23.3 mg (4.0%產率)呈白色固體之4-((7-氯咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(74)。MS (ESI, 正離子) m/z: 288.20 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.78 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.75 (s, 2H)。

實例75

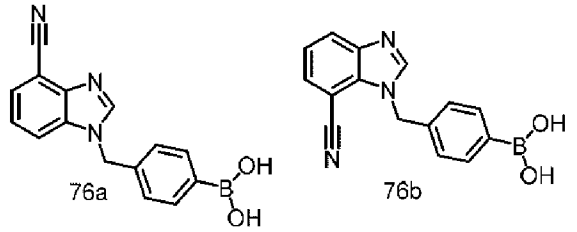
4-((5-氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(75a)及4-((6-氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(75b)之合成



【0460】除了使用5-氯-1H-苯并[d]咪唑(150 mg，0.97 mmol)以外，標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成。產率：92.3 mg (32.0%)呈白色固體之4-((5-氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸與4-((6-氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸之混合物(比率=1:1)。MS (ESI, 正離子) m/z: 287.20 (M+1)。1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 8.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.81 - 7.63 (m, 3H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 3H), 5.53 (s, 2H)。

實例76

4-((4-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(76a)及4-((7-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(76b)之合成



【0461】除了使用1H-苯并[d]咪唑-4-甲腈(120 mg，0.84 mmol)以外，標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成。藉由製備型HPLC (管柱：C18管柱，19*250mm，5um；移動相A：水(10 mmoL/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：12 min內14 B至20 B；254/220 nm；RT1 = 7.32 min；RT2 = 8.00 min)純化粗產物，得到以下兩種溶離份：

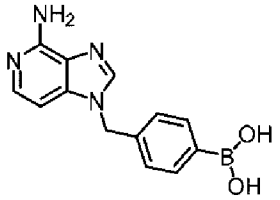
【0462】溶離份1：Rt: 7.32 min. 48.6 mg (14.5%產率)呈灰白色固體之4-((4-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸。MS (ESI, 正離子)

m/z: 278.20 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/D_2O, *ppm*) δ 8.63 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 42.8, 7.6 Hz, 4H), 7.50 - 6.92 (m, 3H), 5.55 (s, 2H)。

【0463】 溶離份2：Rt: 8.00 min. 7.6 mg (2.3%產率)呈灰白色固體之4-((7-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(7.6 mg)。MS (ESI, 正離子) m/z: 278.20 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) 8.14 - 8.04 (m, 1H), 8.06 (s, 3H), 7.79 - 7.70 (m, 3H), 7.45 - 7.26 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.76 (s, 2H)。

實例77

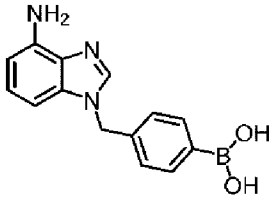
4-((4-胺基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸之合成



【0464】 除了使用1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(300 mg，2.24 mmol) 以外，標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：C18管柱，30*150，5um；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：8 min內1 B至15 B；254/220 nm)純化粗產物，得到呈白色固體之4-((4-胺基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(160.9 mg，26.7%產率)。MS (ESI, 正離子) m/z: 269.20 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, *DMSO*-d_6/D_2O, *ppm*) δ 8.34 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H)。

實例78

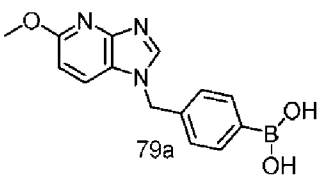
4-((4-胺基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸之合成

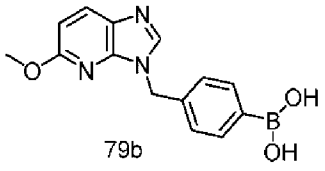


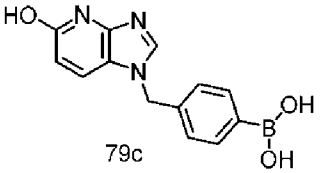
【0465】除了使用1H-1,3-苯并二唑-4-胺(100 mg，0.75 mmol)以外，標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：C18管柱，30*150，5um；移動相A：水(10 mmoL/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$)，移動相B：CAN；流動速率：45 mL/min；梯度：7 min內15 B 至35 B；254, 220 nm)純化粗產物，得到呈白色固體之4-((4-胺基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(37.2 mg，19%產率)。MS (ESI, 正離子) m/z: 268.25 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.16 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.86 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.26 (s, 2H)。

實例79

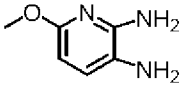
4-((5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(79a)、4-((5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(79b)及(4-((5-羥基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基)硼酸(79c)之合成


79a


79b


79c

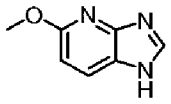
步驟1：6-甲氧基吡啶-2,3-二胺



【0466】除了使用6-甲氧基-2-硝基吡啶-3-胺(2.00 g，11.83 mmol)以外，標題化合物係藉由實例30之步驟5中所描述之方法合成。產率：

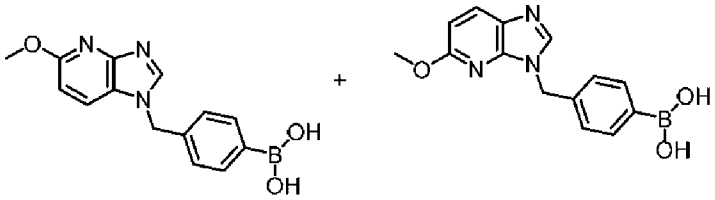
910 mg (45.6%)。MS (ESI, 正離子) m/z: 139.90 (M+1)。

步驟2：5-甲氧基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶



【0467】 在油浴中在105℃下將6-甲氧基吡啶-2,3-二胺(910 mg，6.54 mmol，1.00當量)於甲酸(30 mL)中之溶液攪拌8小時。在冷卻至室溫之後，在減壓下濃縮混合物且藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：乙酸乙酯/石油醚100:0)純化殘餘物，得到呈粉紅色固體之5-甲氧基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(810 mg，78.6%產率)。

步驟3：4-((5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(79a)及4-((5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(79b)



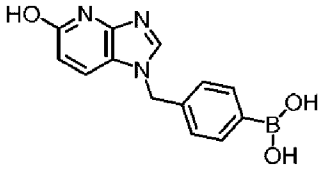
【0468】 除了使用5-甲氧基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(810 mg，5.43 mmol)以外，標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：C18管柱，30×150mm 5um；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：10 min內16 B至20 B；254/220 nm；RT1：7.8 min；RT2：9.0 min)純化粗產物。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到以下兩種溶離份。

【0469】 溶離份1：Rt: 7.8 min. 310 mg (17.2%產率)呈白色固體之4-((5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(79a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 284.25 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 8.47

(s, 1H), 8.04 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)。

【0470】 溶離份2：Rt: 9.0 min. 254.2 mg (15.9%產率)呈白色固體之4-((5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(79b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 284.20 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 8.39 (s, 1H), 8.07 - 7.95 (m, 3H), 7.75 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.37 (dd, *J* = 7.7, 5.8 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.90 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H)。

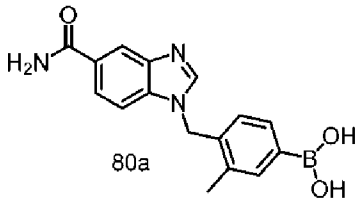
步驟4：(4-((5-羥基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基)硼酸(79c)



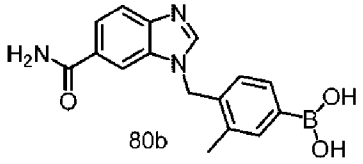
【0471】 在室溫下向4-((5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(100 mg，0.353 mmol，1.00當量)於DCM (4.00 mL)中之經攪拌溶液中添加BBr_3 (3.00 mL)。在室溫下攪拌3天之後，在減壓下濃縮混合物。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30×150mm 5um；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：CAN；流動速率：60 mL/min；梯度：7 min內3 B至30 B；254/220 nm)純化粗產物，得到呈白色固體之4-((5-羥基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(65.4 mg，66.9%產率)。MS (ESI, 正離子) m/z: 270.20 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 11.63 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.20 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H)。

實例80

(4-((5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-甲基苯基)硼酸(80a)及(4-((6-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-甲基苯基)硼酸(80b)之合成

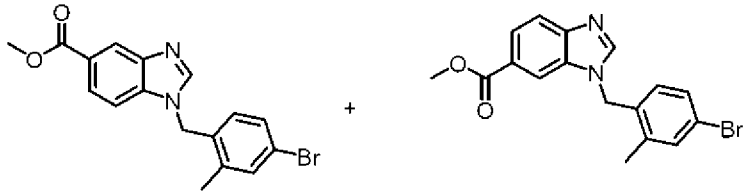


80a



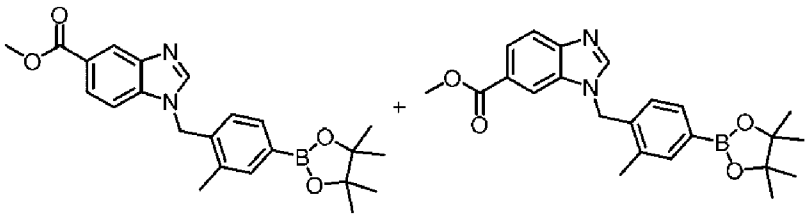
80b

步驟1： 1-(4-溴-2-甲基苯甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯及1-(4-溴-2-甲基苯甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯.



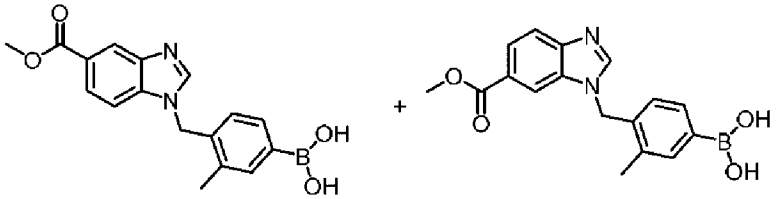
【0472】 將1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(1.60 g，9.082 mmol，1.00當量)溶解於MeOH (30.00 mL)中。添加4-溴-1-(溴甲基)-2-甲基苯(2.88 g，10.898 mmol，1.20當量)及Cs_2CO_3 (3.85 g，11.806 mmol，1.30當量)。在室溫下攪拌12 h之後，在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物倒入水中且用乙酸乙酯萃取水層。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：DCM/MEOH 97:3)純化殘餘物，得到2.7 g (81.9%產率)呈黃色固體之1-(4-溴-2-甲基苯甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸酯與1-(4-溴-2-甲基苯甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲基酯之混合物。

步驟2：1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯及1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯



【0473】 在室溫下向1-(4-溴-2-甲基苯甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸酯及1-(4-溴-2-甲基苯甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(1.50 g，4.134 mmol，1.00當量，99%)於二噁烷(20.00 mL)中之混合物中添加雙(頻哪醇根基)二硼(2.14 g，8.268 mmol，2.00當量)、KOAc (1.01 g，10.335 mmol，2.50當量)及Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2 (338 mg，0.413 mmol，0.10當量)。在90℃下攪拌6.5 h之後，在減壓下濃縮反應混合物。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：EA: PE 1:2)純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯及1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯1.4 g (79%產率)。

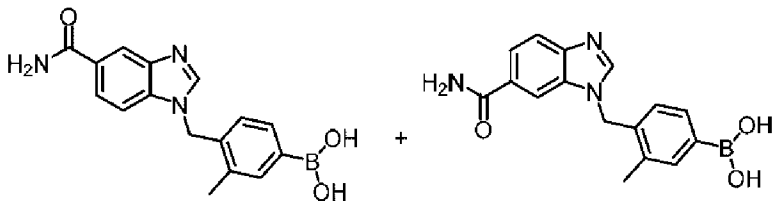
步驟3：(4-((5-(甲氧基羰基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-甲基苯基)硼酸及(4-((6-(甲氧基羰基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-甲基苯基)硼酸.



【0474】 在室溫下向1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸酯及1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(1.40 g，3.446 mmol，1.00當量)於THF (20 mL)及H_2O (5 mL)中之溶液中添加$NaIO_4$ (2.21 g，10.337 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘，接著添加3 N HCl (10.00 mL)。在室溫下攪拌4小時之後，將反應

混合物倒入水中且用乙酸乙酯萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：乙酸乙酯/甲醇19:1)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體之(4-((5-(甲氧基羰基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-甲基苯基)硼酸與(4-((6-(甲氧基羰基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-甲基苯基)硼酸之混合物 0.8 g (71%產率)。

步驟4：(4-((5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-甲基苯基)硼酸(80a)及(4-((6-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-甲基苯基)硼酸80b).



【0475】 將4-((5-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)-3-甲基-苯基硼酸及4-((6-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)-3-甲基苯基硼酸)(120 mg，0.370 mmol，1.00當量)溶解於氨水(10 mL)中。在80℃下攪拌24 h之後，在減壓下濃縮反應混合物。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150，5um；移動相A：水(10 mmoL/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：25 mL/min；梯度：7 min內15 B至25 B；254, 220 nm；RT1：6.68 min；RT2：7.22 min)純化殘餘物。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到以下兩種溶離份。

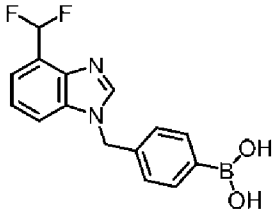
【0476】 溶離份1：Rt: 6.68 min. 9.4 mg (7.8%產率)呈白色固體之(4-((5-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-甲基苯基)硼酸(80a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 310.3 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ

8.42 - 8.25 (m, 2H), 8.09 - 7.94 (m, 3H), 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 2.31 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H)。

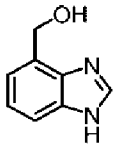
【0477】 溶離份2：Rt: 7.22 min. 5.8 mg (5.1%產率)呈白色固體之(4-((6-胺甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-甲基苯基)硼酸(80b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 310.3 (M+1)。^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 - 7.94 (m, 3H), 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 2.31 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H)。

實例81

4-((4-(二氟甲基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸之合成

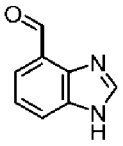


步驟1：1H-1,3-苯并二唑-4-基甲醇



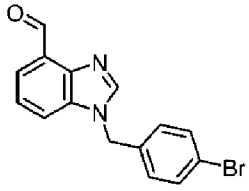
【0478】 在氬氣氛圍下在-70℃下向1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸(2.00 g，12.34 mmol，1.00當量)於THF (30.00 mL)中之經攪拌溶液中分批添加$LiAlH_4$ (9 mL，2.5 M於THF中)。在室溫下攪拌12小時之後，在室溫下用甲醇淬滅反應混合物且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：乙酸乙酯/石油醚3:7)純化殘餘物，獲得呈橙色固體之1H-1,3-苯并二唑-4-基甲醇(1.20 g，66.0%產率)。

步驟2：1H-1,3-苯并二唑-4-甲醛



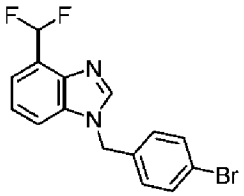
【0479】在室溫下向1H-1,3-苯并二唑-4-基甲醇(1.20 g，8.10 mmol，1.00當量)於DCM (25.00 mL)中之經攪拌溶液中添加戴斯-馬丁(Dess-Martin) (6870.32 mg，16.20 mmol，2.00當量)。在室溫下攪拌12小時之後，添加硫代硫酸鈉飽和溶液(100 mL)。用DCM萃取混合物，且將經合併之有機層用氯化鈉飽和水溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：石油醚/乙酸乙酯42:58)純化殘餘物，得到呈白色固體之1H-1,3-苯并二唑-4-甲醛(400 mg，33.8%)。

步驟3：1-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-4-甲醛



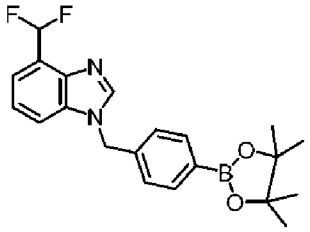
【0480】除了使用1H-1,3-苯并二唑-4-甲醛(400.00 mg，2.74 mmol)及1-溴-4-(溴甲基)苯(1.03 g，4.12 mmo)以外，標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：石油醚/乙酸乙酯4:6)純化粗產物，得到呈白色固體之1-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-4-甲醛(400 mg，43.1%產率)。

步驟4：1-((4-溴苯基)甲基)-4-(二氟甲基)-1,3-苯并二唑



【0481】在室溫下向1-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-4-甲醛(420 mg，1.33 mmol，1.00當量)於DCE (10 mL)中之經攪拌溶液中添加BAST(雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫，0.5 mL)。在室溫下攪拌12小時之後，在減壓下濃縮所得混合物，用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將經合併之有機層用氯化鈉飽和水溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：石油醚/乙酸乙酯32:68)純化殘餘物，得到粗產物，該粗產物藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：Sunfire prep C18，30*250，5um；移動相A：水(10 mmolL/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：45 mL/min；梯度：8 min內54 B至95 B；254/220 nm；RT1：7.3 min)進一步純化，得到呈白色固體之1-((4-溴苯基)甲基)-4-(二氟甲基)-1,3-苯并二唑(120 mg，25.3%產率)。

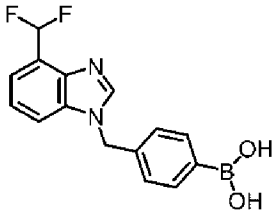
步驟5：4-(二氟甲基)-1-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)-甲基)-1,3-苯并二唑



【0482】在氬氣氛圍下於室溫向1-((4-溴苯基)甲基)-4-(二氟甲基)-1,3-苯并二唑(120 mg，0.36 mmol，1.00當量)於二噁烷(10 mL)中之經攪拌溶液中添加KOAc (70 mg，0.71 mmol，2.00當量)、雙(頻哪醇根基)二硼(180 mg，0.1當量)及Pd(dppf)Cl_2 (26 mg，0.036 mmol，0.10當量)。在油浴中在100℃下攪拌12小時之後，在減壓下濃縮所得混合物。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：石油醚/乙酸乙酯3:7)純化殘餘物，得到呈白色固

體之4-(二氟甲基)-1-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑(130 mg，86.41%產率)。

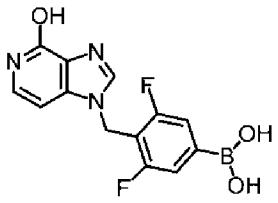
步驟6：4-((4-(二氟甲基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸



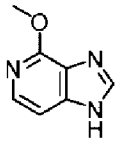
【0483】除了使用4-(二氟甲基)-1-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑(110.00 mg，0.29 mmol)以外，標題化合物係藉由實例80之步驟3中所描述之方法合成。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150，5um；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：7 min內10 B至50 B；254/220 nm)純化粗產物：得到呈灰白色固體之4-((4-(二氟甲基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(10.8 mg，12.3%產率)。MS (ESI, 正離子) m/z: 303.05 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.55 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.72 (m, 3H), 7.31 (m, 5H), 5.56 (s, 2H)。

實例82

3,5-二氟-4-((4-羥基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸之合成

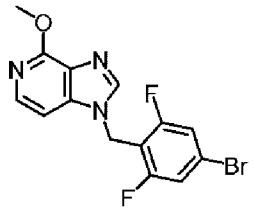


步驟1：4-甲氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶



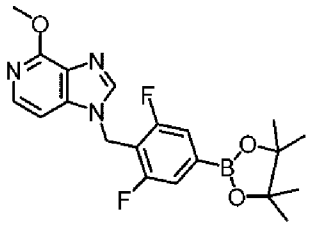
【0484】在120℃下將4-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(1.00 g，6.51 mmol，1.00當量)於甲醇鈉(17 mL，30%於MeOH中)中之溶液攪拌12小時。在冷卻至室溫之後，用水稀釋混合物且用乙酸乙酯萃取。將經合併之有機層用氯化鈉飽和水溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈白色固體之4-甲氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶 (520 mg，50%)。

步驟2：1-((4-溴-2,6-二氟苯基)甲基)-4-甲氧基咪唑并[4,5-c]吡啶



【0485】除了使用4-甲氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(520 mg，3.49 mmol)及5-溴-2-(溴甲基)-1,3-二氟苯(1.20 g，4.18 mmol)以外，標題化合物係藉由實例80之步驟1中所描述之方法合成。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150，5um ；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：7 min內10 B至50 B；254/220 nm)純化粗產物：得到呈白色固體之1-((4-溴-2,6-二氟苯基)甲基)-4-甲氧基咪唑并[4,5-c]吡啶(420 mg，33.4%產率)。

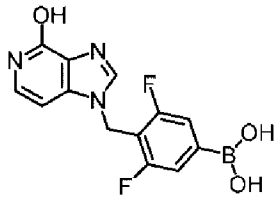
步驟3：1-((2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)甲基)-4-甲氧基咪唑并[4,5-c]吡啶.



【0486】除了使用1-((4-溴-2,6-二氟苯基)甲基)-4-甲氧基咪唑并[4,5-c]吡啶(370 mg，1.05 mmol)以外，標題化合物係藉由實例80之步驟

2中所描述之方法合成。產率：400 mg (81.6%)。MS (ESI, 正離子) m/z: 401.90 (M+1)。

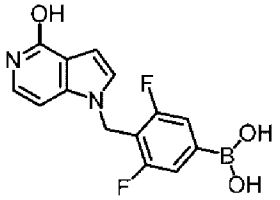
步驟4：3,5-二氟-4-((4-羥基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸.



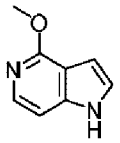
【0487】除了使用1-((4-溴-2,6-二氟苯基)甲基)-4-甲氧基咪唑并[4,5-c]吡啶(370 mg，1.05 mmol)以外，標題化合物係藉由實例80之步驟3中所描述之方法合成。產率：23.2 mg (16.0%). MS (ESI, 正離子) m/z: 306.00 (M+1)。H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 11.22 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H)。

實例83

3,5-二氟-4-((4-羥基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸之合成

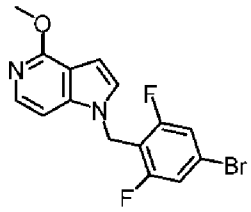


步驟1：4-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶



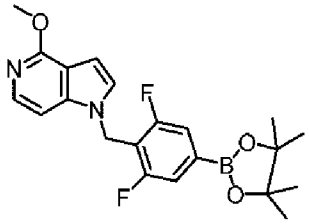
【0488】除了使用4-氯-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(2.00 g，13.11 mmol)以外，標題化合物係藉由實例82之步驟1中所描述之方法合成。產率：840 mg (38.2%)。MS (ESI, 正離子) m/z: 149.15 (M+1)。

步驟2：1-((4-溴-2,6-二氟苯基)甲基)-4-甲氧基吡咯并[3,2-c]吡啶



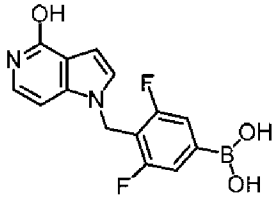
【0489】除了使用4-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(0.80 g，5.40 mmol)及5-溴-2-(溴甲基)-1,3-二氟苯(1.70 g，5.939 mmol)以外，標題化合物係藉由實例80之步驟1中所描述之方法合成。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：DCM/MEOH 98:2)純化粗產物，得到呈灰白色固體之1-((4-溴-2,6-二氟苯基)甲基)-4-甲氧基吡咯并[3,2-c]吡啶(1.1 g，57.7%產率)。MS (ESI, 正離子) m/z: 353.17 (M+1)。

步驟3：1-((2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)甲基)-4-甲氧基吡咯并[3,2-c]吡啶



【0490】除了使用1-((4-溴-2,6-二氟苯基)甲基)-4-甲氧基吡咯并[3,2-c]吡啶(500 mg，1.42 mmol)以外，標題化合物係藉由實例80之步驟2中所描述之方法合成。產率：310 mg (54.2%)。MS (ESI, 正離子) m/z: 401.10 (M+1)。

步驟4：3,5-二氟-4-((4-羥基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸

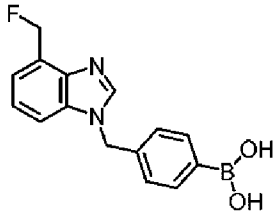


【0491】除了使用1-((2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)甲基)-4-甲氧基吡咯并[3,2-c]吡啶(150.00 mg，0.41

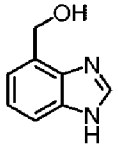
mmol)以外，標題化合物係藉由實例80之步驟3中所描述之方法合成。產率：23.8 mg (20.6%)。MS (ESI, 正離子) m/z: 305.05 (M+1)。H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 10.81 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.50 (dd, J = 14.4, 5.2 Hz, 2H), 5.35 (s, 2H)。

實例84

4-((4-(氟甲基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸之合成

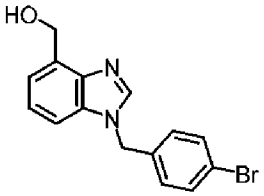


步驟1：1H-1,3-苯并二唑-4-基甲醇.



【0492】 在氬氣氛圍下在-70℃下向1H-1,3-苯并二唑-4-羧酸(1.83 g，11.29 mmol，1.00當量)於THF (30 mL)中之經攪拌溶液中分批添加$LiAlH_4$ (9 mL，2.5 mol/L)。在室溫下攪拌隔夜之後，在室溫下用甲醇淬滅反應物。在減壓下濃縮所得混合物且藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：乙酸乙酯/石油醚3:7)純化殘餘物，得到呈橙色固體之1H-1,3-苯并二唑-4-基甲醇(1.1 g，48.0%產率)。

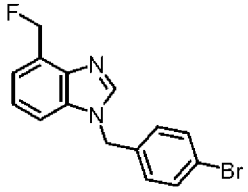
步驟2：(1-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-4-基)甲醇.



【0493】 除了使用1H-1,3-苯并二唑-4-基甲醇(300 mg，2.03 mmol)

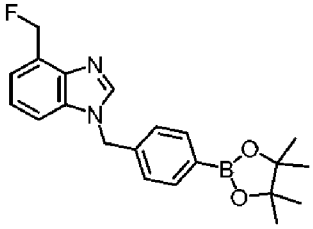
及1-溴-4-(溴甲基)苯(557 mg，2.23 mmol)以外，標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：DCE/MEOH 95:5)純化粗產物，得到呈棕色油狀物之(1-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-4-基)甲醇(350 mg，52.6%產率)。MS (ESI, 正離子) m/z: 317.10 (M+1)。

步驟3：1-((4-溴苯基)甲基)-4-(氟甲基)-1,3-苯并二唑.



【0494】在室溫下向(1-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-4-基)甲醇(300 mg，0.95 mmol，1.00當量)於DCE (8.00 mL)中之經攪拌溶液中添加BAST (0.70 mL)。在室溫下攪拌3小時之後，將混合物倒入水(100 mL)中且用乙酸乙酯萃取。將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：乙酸乙酯/石油醚50:50)純化殘餘物，得到呈棕色固體之1-((4-溴苯基) 甲基)-4-(氟甲基)-1,3-苯并二唑(160 mg，70.8%產率)。

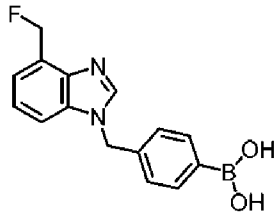
步驟4：4-(氟甲基)-1-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑.



【0495】除了使用1-((4-溴苯基) 甲基)-4-(氟甲基)-1,3-苯并二唑(160 mg，0.50 mmol)以外，標題化合物係藉由實例80之步驟2中所描述之方法合成。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：乙酸乙酯/石油醚40:60)純化

粗產物，得到呈灰白色固體之4-(氟甲基)-1-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑(146 mg，74.0%產率)。

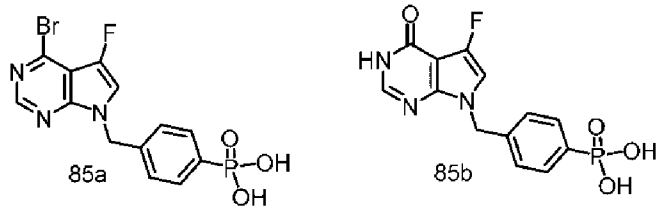
步驟5：4-((4-(氟甲基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸.



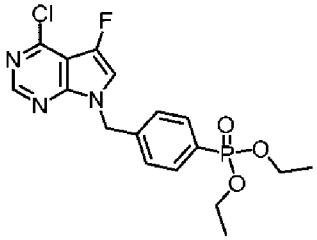
【0496】除了使用4-(氟甲基)-1-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑(126 mg，0.34 mmol) 以外，標題化合物係藉由實例80之步驟3中所描述之方法合成。產率：24.6 mg (24.3%)。MS (ESI, 正離子) m/z: 285.25 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.49 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 4H), 5.85 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.53 (s, 2H)。

實例85

4-((4-溴-5-氟吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基膦酸(85a)及4-((5-氟-4-側氧基-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基膦酸(85b)之合成



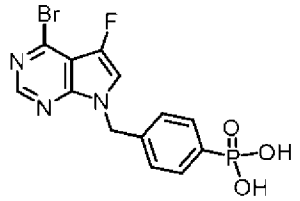
步驟1： 4-((4-氯-5-氟吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基-膦酸二乙酯.



【0497】除了使用4-氯-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.55 g，3.21 mmol)及4-(溴甲基)苯基膦酸二乙酯(1.18 g，3.84 mmol)以外，標題化合

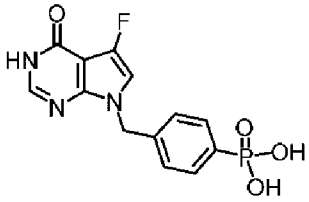
物係藉由實例22之步驟4中所描述之方法合成。產率：600 mg (47.1%)。MS (ESI, 正離子) m/z: 398.10 (M+1)。

步驟2：4-((4-溴-5-氟吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基膦酸(85a)



【0498】向4-((4-氯-5-氟吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-甲基)苯基膦酸二乙酯(540 mg，1.36 mmol，1.00當量)於DCM (10.00 mL)中之溶液中添加溴三甲基矽烷(2 mL)。在室溫下攪拌隔夜之後，在減壓下蒸發反應混合物。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：XBrXBridge Prep OBD C18管柱，19*250mm，5um；移動相A：水(10 mmoL/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：7 min內8 B至64 B；254/220 nm)純化粗產物，得到400 mg呈白色固體之4-((4-溴-5-氟吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基膦酸(85a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 386.15(M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.63 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.54 (m, 7.9 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 5.43 (s, 2H)。

步驟3：4-((5-氟-4-側氧基-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基膦酸(85b)

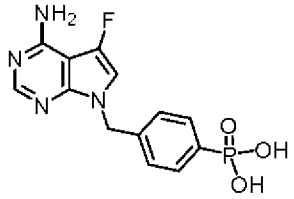


【0499】向4-((4-溴-5-氟吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基-膦酸(100.00 mg，0.31 mmol)於THF (5.00 mL)中之溶液中添加HCl (5.00

mL，1M)。在80℃下攪拌3小時之後，在減壓下蒸發反應混合物。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，19*250mm，5um；移動相A：水(10 mmoL/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：7 min內8 B至64 B；254/220 nm)純化粗產物，得到4-((5-氟-4-側氧基-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基膦酸(85b，5.5 mg，6.0%產率)。MS (ESI, 正離子) m/z: 324.25 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*/D_2O, *ppm*) δ7.91 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 12.2, 7.7 Hz, 2H), 7.20 - 7.09 (m, 3H), 5.28 (s, 2H)。

實例86

4-((4-胺基-5-氟吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基膦酸之合成

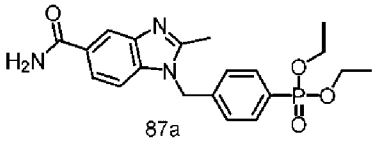


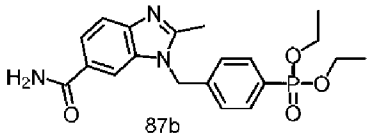
【0500】將4-((4-溴-5-氟吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基膦酸(100 mg，0.29 mmol，1.00當量)溶解於MeOH (3 mL)及氨水(10 mL)中。在80℃下攪拌5 h之後，將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，19*250mm，5um；移動相A：水(10 mmoL/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：25 mL/min；梯度：7 min內5 B至18 B；254, 220 nm)純化殘餘物，得到呈白色固體之4-((4-胺基-5-氟吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基膦酸(56.4 mg)。MS (ESI, 正離子) m/z: 323.25 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.09 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 11.7, 7.8 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.2, 2.8 Hz, 2H), 6.96 (s, 2H),

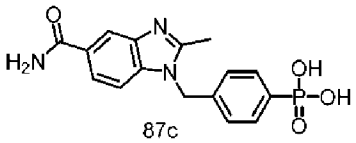
5.26 (s, 2H)。

實例87

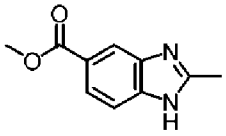
4-((5-胺甲醯基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(87a)、4-((6-胺甲醯基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(87b)及4-((5-胺甲醯基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸(87c)之合成


87a


87b

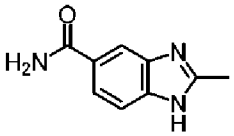

87c

步驟1：2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯



【0501】 在室溫下向3,4-二胺基苯甲酸甲酯(2.00 g，12.00 mmol，1.0當量)於二甲基乙醯胺(25 mL)中之經攪拌溶液中添加咪唑鹽酸鹽(1.00 g，9.57 mmol，0.79當量)。在於油浴中在120℃下攪拌12小時之後，用水稀釋混合物且用乙酸乙酯萃取。將經合併之有機層用氯化鈉飽和水溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：石油醚/乙酸乙酯10:1)純化殘餘物，得到呈白色固體之2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(1.71 g，73.1%)。

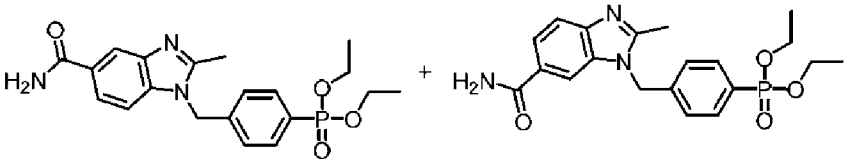
步驟2：2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲醯胺



【0502】 在油浴中在80℃下將2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(500.00 mg，2.63 mmol，1當量)於$NH_3.H_2O$ (15 mL)中之溶液攪拌24小時。在冷卻至室溫之後，在減壓下濃縮混合物。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：二氯甲烷/甲醇92:8)純化殘餘物，獲得呈黃色固體之2-甲基-1H-

1,3-苯并二唑-5-甲醯胺(200 mg，42.6%產率)。

步驟3：4-((5-胺甲醯基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(87a)及4-((6-胺甲醯基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(87b)



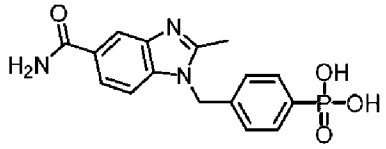
【0503】 標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成，除了使用2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲醯胺(200 mg，1.14 mmol)及4-(溴甲基)苯基膦酸二乙酯(421 mg，1.37 mmol)以外。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150，5um；移動相A：水(10 mmoL/L H_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：45 mL/min；梯度：7 min內18 B至23 B；254, 220 nm；RT1=6.83 min，RT2=7.50 min)純化粗產物。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到以下兩種溶離份。

【0504】 溶離份1：Rt: 6.83 min. 100 mg (12.5%產率)呈白色固體之4-((5-胺甲醯基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(87a)。MS (E SI, 正離子) m/z: 402.25 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 8.15 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80 - 7.61 (m, 3H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 3H), 5.61 (s, 2H), 3.98 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H)。

【0505】 溶離份2：Rt: 7.50 min. 63.4 mg (9.14%產率)呈白色固體之4-((6-胺甲醯基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(87b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 402.25 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz,

DMSO-*d6, ppm*) δ 8.04 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 - 7.63 (m, 3H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.2 (s, 3H), 5.62 (s, 2H), 4.09 - 3.86 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H)。

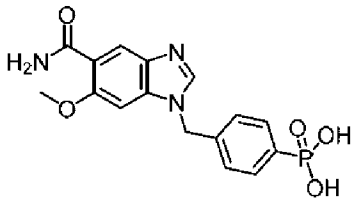
步驟3：4-((5-胺甲醯基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸(87c)



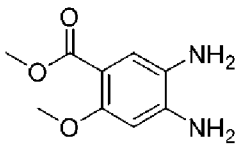
【0506】 標題化合物係藉由實例85之步驟2中所描述之方法合成，除了使用4-((5-胺甲醯基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(90 mg，0.22 mmol)以外。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：YMC-Actus Triart C18，30*250，5um；移動相A：水(0.05%FA)，移動相B：ACN: MEOH=4:1；流動速率：45 mL/min；梯度：7 min內2 B至20 B；254, 220 nm)純化粗產物，得到呈白色固體之4-((5-胺甲醯基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸(23.6 mg，27.3%產率)。MS (ESI, 正離子) m/z: 346.10 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*/D_2O, *ppm*) δ 8.14 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.44 (m, 3H), 7.2 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 2.60 (s, 3H)。

實例88

4-((5-胺甲醯基-6-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸之合成

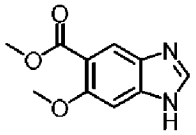


步驟1：4,5-二胺基-2-甲氧基苯甲酸甲酯



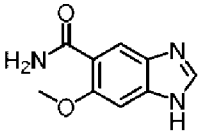
【0507】 標題化合物係藉由實例30之步驟5所描述之方法合成，除了使用4-胺基-2-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(1.00 g，4.42 mmol)以外。產率：760 mg (85.6%)。

步驟2：6-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯



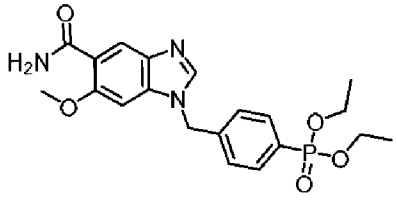
【0508】 向4,5-二胺基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(700 mg，3.49 mmol，1.0當量)於DMF (10.00 mL)中之溶液中添加咪唑鹽酸鹽(368 mg，3.49 mmol，1.0當量)。在150℃下攪拌24 h之後，用水稀釋反應混合物且用乙酸乙酯萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之6-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(500 mg，68.0%產率)。

步驟3：6-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲醯胺



【0509】 標題化合物係藉由實例87之步驟2中所描述之方法合成，除了使用6-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(500 mg，2.43 mmol)以外。產率：280 mg (70.2%)。

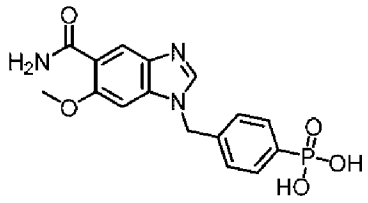
步驟4：4-((5-胺甲醯基-6-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯



【0510】 標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成，

除了使用6-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲醯胺(230 mg，1.20 mmol)及4-(溴甲基)苯基膦酸二乙酯(369 mg，1.20 mmol)以外。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150，5um；移動相A：水(0.05%FA)，移動相B：ACN；流動速率：45 mL/min；梯度：10 min內17 B至27 B；254, 220 nm)純化粗產物，得到50 mg (10%產率)呈白色固體之4-((5-胺甲醯基-6-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯。MS (ESI, 正離子) m/z: 418.30 (M+1)。

步驟5：4-((5-胺甲醯基-6-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸

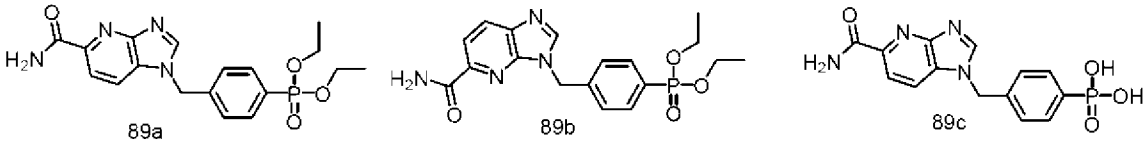


【0511】標題化合物係藉由實例85之步驟2中所描述之方法合成，除了使用4-((5-胺甲醯基-6-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(50 mg 0.12 mmol)以外。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：YMC-Actus Triart C18，30*250，5um；移動相A：水(0.05%FA)，移動相B：ACN: MEOH=4:1；流動速率：45 mL/min；梯度：7 min內2 B至20 B；254, 220 nm)純化粗產物，得到呈白色固體之4-((5-胺甲醯基-6-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸(21.2 mg，46.58%產率)。MS (ESI, 正離子) m/z: 362.2 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 8.67 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 8.2, 3.2 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), (s, 3H)。

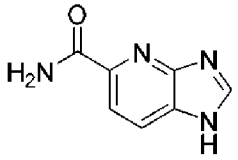
實例89

4-((5-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(89a)、4-

((5-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(89b)及4-((5-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸(89c)之合成

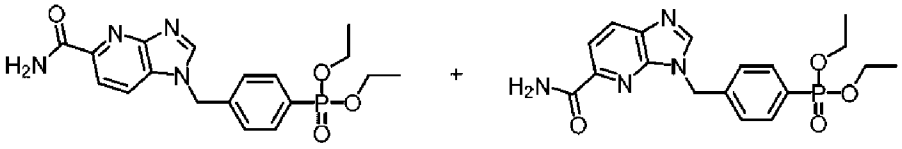


步驟1：1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲醯胺



【0512】 標題化合物係藉由實例41之步驟1中所描述之方法合成，除了使用5-溴-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(500 mg，2.53 mmol)以外。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：二氯甲烷/甲醇9:1)純化粗產物，獲得呈棕色固體之1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲醯胺(400 mg，84.9%產率)。

步驟2：4-((5-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(89a)及4-((5-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(89b)



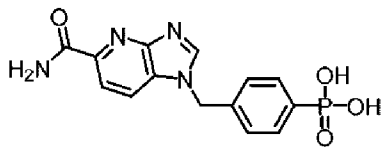
【0513】 標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成，除了使用1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲醯胺(400 mg，2.47 mmol)及4-(溴甲基)苯基膦酸二乙酯(1.14 g，3.70 mmol)以外。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：Sunfire prep C18管柱，30*150，5um；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B: ACN: MEOH=4:1；流動速率：45 mL/min；梯度：7 min內25 B至30 B；254, 220 nm；RT1：6.17 min；RT2：8.20 min)純化粗產物。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到以下兩種溶

離份。

【0514】 溶離份1：Rt: 6.17 min. 160 mg (18.2%產率)呈白色固體之4-((5-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(89A)。MS (ESI, 正離子) m/z: 389.10 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 8.85 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 13.0, 7.7 Hz, 2H), 7.57 - 7.36 (m, 3H), 5.69 (s, 2H), 3.98 (m, 4H), 1.20 (m, 6H)。

【0515】 溶離份2：Rt: 8.20 min. 81.6 mg (8.47%產率)呈白色油狀物之4-((5-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(89b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 388.80 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO- *d6*, *ppm*) δ 8.81 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.01 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.72 - 7.55 (m, 5H), 5.70 (s, 2H), 3.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 1.30 - 1.18 (m, 6H)。

步驟3：4-((5-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸(89c)

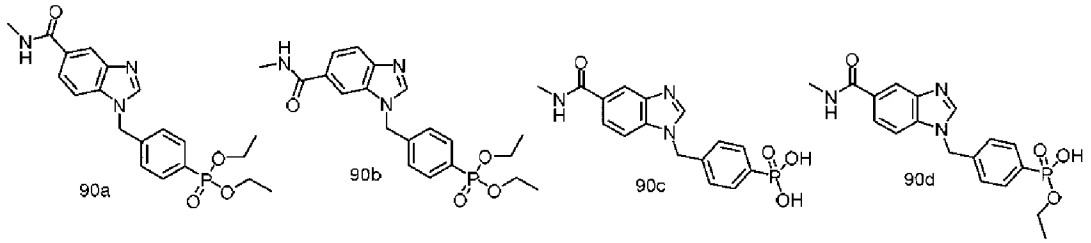


【0516】 標題化合物係藉由實例85之步驟2中所描述之方法合成，除了使用4-((5-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(110 mg，0.28 mmol)以外。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：YMC-Actus Triart C18，30*250，5um；移動相A：水(0.05%FA)，移動相B：ACN；流動速率：45 mL/min；梯度：7 min內5 B至14 B；254, 220 nm)純化粗產物，得到呈白色固體之4-((5-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸(89c，27.1 mg，27.9%產率)。MS (ESI, 正離子)

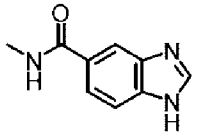
m/z: 333.05 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*/D_2O, *ppm*) δ 9.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.21 - 8.11 (m, 2H), 8.08 - 7.98 (m, 1H), 7.72 - 7.56 (m, 3H), 7.43 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.67 (s, 2H)。

實例90

4-((5-(甲基胺甲醯基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(90a)、4-((6-(甲基胺甲醯基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(90b)、4-((5-(甲基胺甲醯基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸(90c)及乙氧基 (4-((5-(甲基胺甲醯基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基)次膦酸(90d)之合成

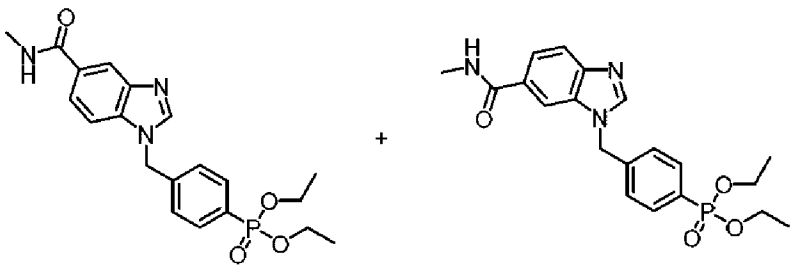


步驟1：N-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲醯胺.



【0517】 標題化合物係藉由實例14之步驟2中所描述之方法合成，除了使用1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(500 mg，2.84 mmol)及30%甲胺/MeOH (10.00 mL)以外。產率：500 mg (90.70%)。MS (ESI, 正離子) m/z: 176.25 (M+1)。

步驟2：4-((5-(甲基胺甲二乙基醯基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(90a)及4-((6-(甲基胺甲醯基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(90b)



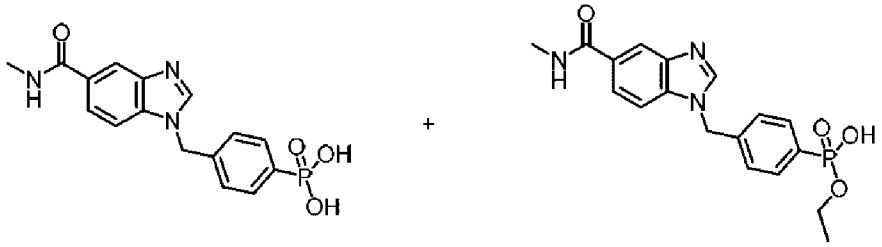
【0518】 標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成，除了使用N-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲醯胺(200 mg，1.14 mmol)及4-(溴甲基)苯基膦酸二乙酯(526 mg，1.71 mmol)以外。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30×150mm 5um；移動相A：水(10 mmoL/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：15 min內18 B至19 B；254/220 nm，RT1：10.08 min；RT2：12.3 min)純化粗產物。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到以下兩種溶離份。

【0519】 溶離份1：Rt: 10.08 min. 150 mg (31.8%產率)呈白色固體之4-((5-(甲基胺甲醯基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(90a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 402.30 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.51 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.61 (m, 3H), 7.54 (dd, *J* = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 5.61 (s, 2H), 3.95 (m, 4H), 2.80 - 2.74 (m, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H)。

【0520】 溶離份2：Rt: 12.3 min. 120 mg (25.9%產率)呈白色固體之4-((6-(甲基胺甲醯基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(90b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 402.3 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.53 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.01 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 4H), 7.38 (dd, *J* = 8.2, 3.7 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 3.95

(m, 4H), 2.76 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H)。

步驟3：4-((5-(甲基胺甲醯基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸(90c)及乙氧基(4-((5-(甲基胺甲醯基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基)次膦酸(90d)



【0521】標題化合物係藉由實例85之步驟2中所描述之方法合成，除了使用4-((5-(甲基胺甲醯基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(150 mg，0.37 mmol)以外。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：YMC-Actus Triart C18，30*250，5um；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B: ACN；流動速率：45 mL/min；梯度：5 min內5 B至17 B；254, 220 nm；RT1：4.92 min，RT2：5.05 min)純化粗產物。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到以下兩種溶離份：

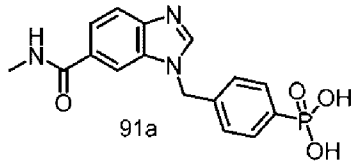
【0522】溶離份1：Rt: 4.92 min. 7.2 mg (5.6%產率)呈灰白色固體之4-((5-(甲基胺甲醯基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸(90c)。MS (ESI, 正離子) m/z: 344.05 (M-1). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 8.86 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.59 (m, 3H), 7.41 (dd, *J* = 8.1, 3.3 Hz, 2H), 5.65 (s, 2H), 2.84 - 2.77 (m, 3H)。

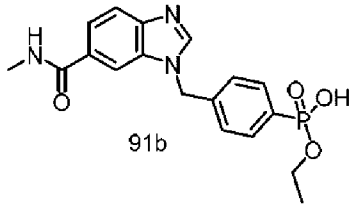
【0523】溶離份2：Rt: 5.05 min. 3.3 mg (2.2%產率)呈白色固體之乙氧基(4-((5-(甲基胺甲醯基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基)次膦酸(90d)。MS (ESI, 正離子) m/z: 374.25 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 8.53 (s, 1H),

8.41 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.79 - 7.51 (m, 5H), 7.38 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 2.80 (d, *J* = 4.1 Hz, 3H), 1.15-1.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

實例91

4-((6-(甲基胺甲醯基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸(91a)及乙氧基(4-((6-(甲基胺甲醯基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基)次膦酸(91b)之合成





【0524】 標題化合物係藉由實例85之步驟2中所描述之方法合成，除了使用4-((6-(甲基胺甲醯基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(100 mg，0.25 mmol)以外。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：YMC-Actus Triart C18，30*250，5um；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B: ACN；流動速率：45 mL/min；梯度：5 min內5 B至17 B；254, 220 nm；RT1：6.13 min，RT2：7.25 min)純化粗產物。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到以下兩種溶離份。

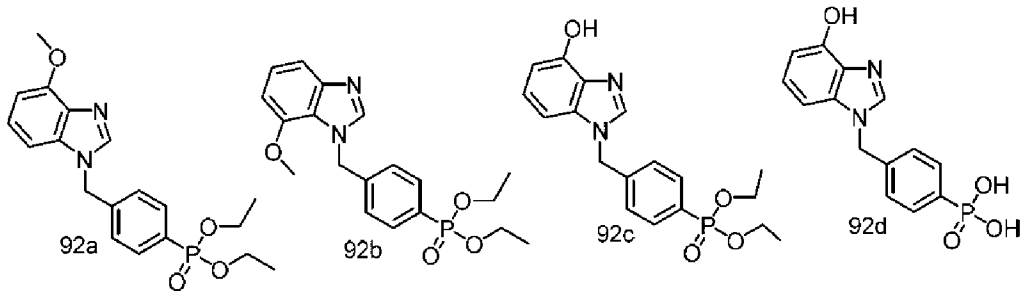
【0525】 溶離份1：Rt: 6.13 min. 28.8 mg (27.5%產率)的4-((6-(甲基胺甲醯基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸(91a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 346.20 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6, ppm*) δ 8.55 (s, 1H),8.40 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.65 (dd, *J* = 12.8, 7.8 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 2.79 (d, *J* = 4.2 Hz, 3H)。

【0526】 溶離份2：Rt: 7.25 min. 24.5 mg (21.4%產率)的乙氧基(4-((6-(甲基胺甲醯基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基)次膦酸(91b)。MS

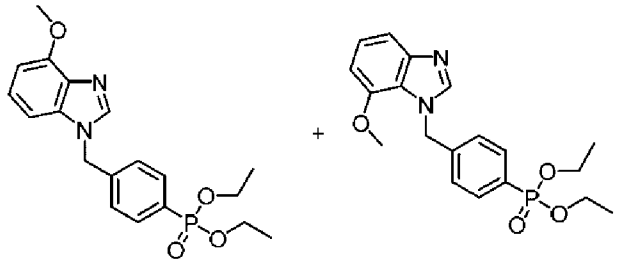
(ESI, 正離子) m/z: 374.25 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 8.55 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.36 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.79 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 1.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例92

4-((4-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(92a)、(4-((7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)膦酸二乙酯(92b)、(4-((4-羥基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)膦酸二乙酯(92c)及(4-((4-羥基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)膦酸(92d)之合成



步驟1：4-((4-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(92a)及4-((4-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(92b)



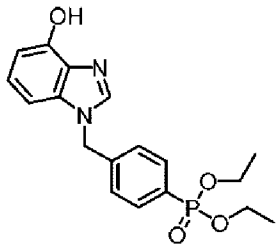
【0527】標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成，除了使用4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑(200 mg，1.35 mmol)及4-(溴甲基)苯基膦酸酯(622 mg，2.03 mmol)以外。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30×150mm 5um；移動相A：水(10 mmoL/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$)，移動相B: ACN；流動速率：60

mL/min；梯度：15 min內18 B至19 B；254/220 nm，RT1：6.50 min；RT2：7.22 min)純化粗產物。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到以下兩種溶離份。

【0528】 溶離份1：Rt: 6.50 min. 100 mg (19.8%產率)呈白色固體之4-((4-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(92a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 375.10 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.28 (s, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.10 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.95 (m, 7H), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H)。

【0529】 溶離份2：Rt: 7.22 min. 120.9 mg (23.6%產率)呈白色固體之4-((7-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(92b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 375.30 (M+1)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.30 (s, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.23 (dd, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.95 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H)。

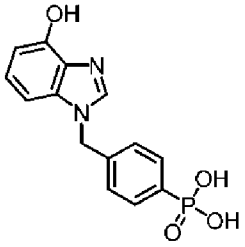
步驟2：4-((4-羥基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(92c)



【0530】 向4-((4-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基-膦酸二乙酯(100 mg，0.27 mmol，1.00當量)於DCM (5.00 mL)中之溶液中添加BBr_3 (0.50 mL，5.289 mmol，19.80當量)。在室溫下攪拌隔夜之後，在減壓下蒸發反應混合物。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：XBridge Prep

OBD C18管柱，19*250mm，5um；移動相A：水(10 mmoL/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$)，移動相B：CAN；流動速率：20 mL/min；梯度：7 min內8 B至64 B；254/220 nm)純化粗產物，得到4-((4-羥基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(92c，52 mg，54.02%)。MS (ESI, 正離子) m/z: 361.10 (M+1)。

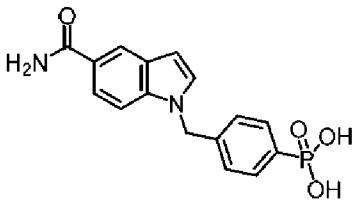
步驟3：(4-((4-羥基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)膦酸(92d)



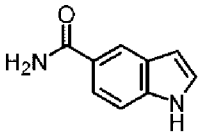
【0531】標題化合物係藉由實例85之步驟2中所描述之方法合成，除了使用4-((4-羥基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(52.00 mg，0.144 mmol)以外。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：XBridge prep OBD C18管柱，30×150mm 5um；移動相A：水(10 mmoL/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：15 min內18 B至19 B；254/220 nm)純化粗產物，得到呈白色固體之(4-((4-羥基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)膦酸(92d, 17.9 mg，38.2%)。MS (ESI, 正離子) m/z: 305.05 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 10.00 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.70 - 7.57 (m, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.14 - 6.97 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H)。

實例93

4-((5-胺甲醯基吲哚-1-基)甲基)苯基膦酸之合成

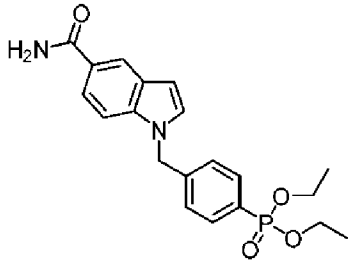


步驟1：吲哚-5-甲醯胺



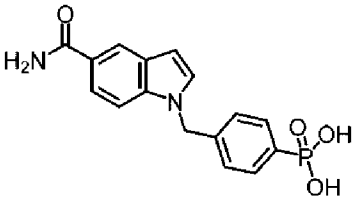
【0532】 標題化合物係藉由實例14之步驟2中所描述之方法合成，除了使用1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(2.00 g，11.42 mmol)以外。藉由管柱層析(矽膠，EA/PE 7:1)純化殘餘物，獲得呈灰色固體之吲哚-5-甲醯胺(0.6 g，33%產率)。MS (ESI, 正離子) m/z: 161.25 (M+1)。

步驟2：4-((5-胺甲醯基吲哚-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯



【0533】 標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成，除了使用吲哚-5-甲醯胺(130 mg，0.81 mmol)及4-(溴甲基)苯基膦酸二乙酯(374 mg，1.22 mmol)以外。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：乙酸乙酯/石油醚89:11)純化殘餘物，得到4-((5-胺甲醯基吲哚-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(162 mg，33.1%產率)。MS (ESI, 正離子) m/z: 387.25 (M+1)。

步驟3：4-((5-胺甲醯基吲哚-1-基)甲基)苯基膦酸

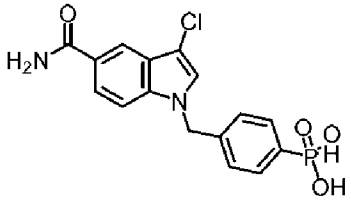


【0534】 標題化合物係藉由實例85之步驟2中所描述之方法合成，

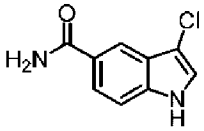
除了使用4-((5-胺甲醯基吲哚-1-基)甲基)-苯基膦酸二乙酯(162.00 mg，0.42 mmol)以外。產率：18.0 mg (12.8%)呈粉紅色固體。MS (ESI, 正離子) m/z: 331.25 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.17 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72 - 7.52 (m, 4H), 7.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.1, 3.3 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H)。

實例94

4-((5-胺甲醯基-3-氯吲哚-1-基)甲基)苯基膦酸之合成

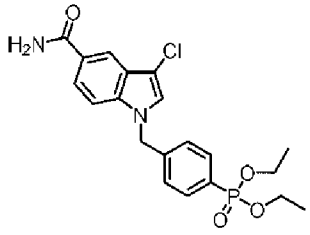


步驟1：3-氯-1H-吲哚-5-甲醯胺



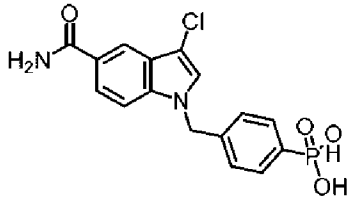
【0535】在室溫下向吲哚-5-甲醯胺(0.30 g，1.873 mmol，1.00當量)於MeOH (12.00 mL)中之經攪拌溶液中添加NCS (0.30 g，2.0 mmol，1.20當量)。在室溫下攪拌12小時之後，在減壓下濃縮所得混合物。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：乙酸乙酯/石油醚44:56)純化殘餘物，獲得呈黃色固體之3-氯-1H-吲哚-5-甲醯胺(0.38 g，90%產率)。MS (ESI, 正離子) m/z: 195.02 (M+1)

步驟2：二乙基 4-((5-胺甲醯基-3-氯吲哚-1-基)甲基)苯基膦酸酯



【0536】 標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成，除了使用3-氯-1H-吲哚-5-甲醯胺(150 mg，0.77 mmol)及4-(溴甲基)苯基膦酸二乙酯(291 mg，0.948 mmol)以外。產率：300 mg (91.0%)呈黃色固體。MS (ESI, 正離子) m/z:421.25 (M+1)。

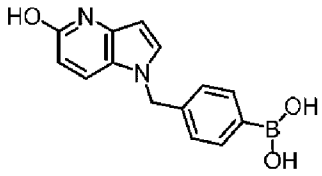
步驟3：4-((5-胺甲醯基-3-氯吲哚-1-基)甲基)苯基膦酸



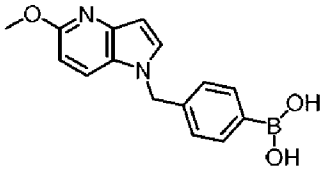
【0537】 標題化合物係藉由實例85之步驟2中所描述之方法合成，除了使用4-((5-胺甲醯基-3-氯吲哚-1-基)甲基)-苯基膦酸二乙酯(150 mg，0.356 mmol)以外。產率：33.1 mg (23.0%). MS (ESI, 正離子) m/z: 365.04 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.13 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 3H), 7.26 (m, 3H), 5.49 (s, 2H)。

實例95

4-((5-羥基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸之合成



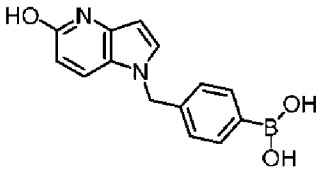
步驟1：4-((5-甲氧基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸



【0538】 向5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(150 mg，1.012 mmol，1.00當量)於DMF (5.00 mL)中之溶液中添加4-(溴甲基)苯基硼酸

(261 mg，1.215 mmol，1.20當量)及Cs_2CO_3 (660 mg，2.025 mmol，2.00當量)。在室溫下攪拌2 h之後，過濾所得混合物，且用MeOH洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：YMC-Actus Triart C18，30*250，5um；移動相A：水(0.05%FA)，移動相B：ACN；流動速率：45 mL/min；梯度：7 min內16 B至46 B；254, 220 nm)純化殘餘物，得到呈白色固體之4-((5-甲氧基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(95 mg，33%產率)。MS (ESI, 正離子) m/z: 283.25 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.01 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)。

步驟2：4-((5-羥基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸

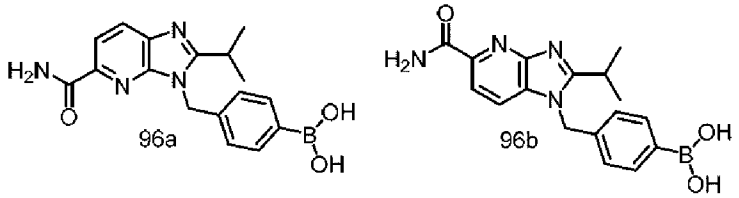


【0539】 標題化合物係藉由實例79之步驟4中所描述之方法合成，除了使用4-((5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(66 mg，0.233 mmol)以外。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：C18管柱，30*150，5um；移動相A：水(0.1%FA)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：8 min內1 B至15 B；254/220 nm)純化粗產物，得到呈白色固體之4-((5-羥基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(25.7 mg，40.7%產率)。MS (ESI, 正離子) m/z: 269.25 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, *DMSO*-d_6/D_2O, *ppm*) δ 11.45 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* =

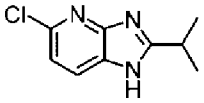
7.8 Hz, 2H), 6.02 - 5.93 (m, 2H), 5.30 (s, 2H)。

實例96

4-((5-胺甲醯基-2-異丙基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(96a)及4-((5-胺甲醯基-2-異丙基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(96b)之合成

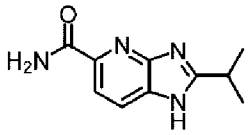


步驟1：5-氯-2-異丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶



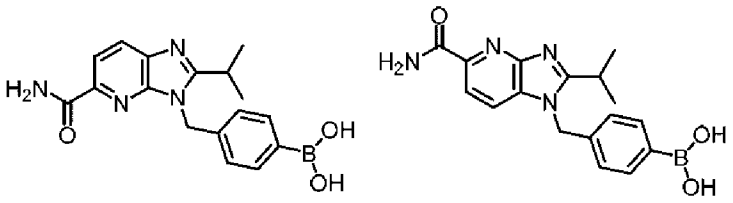
【0540】在油浴中在135℃下將6-氯吡啶-2,3-二胺(1.0 g，6.96 mmol)於乙酸(20 mL)中之溶液攪拌12小時。冷卻至室溫後，藉由過濾收集沈澱，用MeOH洗滌且真空乾燥，得到呈棕色固體之5-氯-2-異丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (1.1 g，77%)。

步驟2：2-異丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲醯胺



【0541】在室溫下向NH_3 (g) (80.00 mL，7 M)於MeOH中之經攪拌溶液中添加5-氯-2-異丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(1.10 g，5.6 mmol，1.00當量)及$Pd(dppf)Cl_2$ (523 mg，0.716 mmol，0.10當量)。在120℃下在填充有一氧化碳之20 atm高壓反應器中攪拌12小時之後，在減壓下濃縮混合物。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：DCM/MEOH 95:5)純化殘餘物，得到呈棕色固體之2-異丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲醯胺(769 mg，55%產率)。

步驟3：4-((5-胺甲醯基-2-異丙基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(96a)及4-((5-胺甲醯基-2-異丙基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(96b)



【0542】標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成，除了使用2-異丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲醯胺(150 mg，0.734 mmol)以外。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：C18管柱， 30*150，5um；移動相A：水(10 mmoL/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：45 mL/min；梯度：7 min內15 B至35 B；254, 220 nm；RT1：3.2 min；RT2：4.5 min)純化粗產物。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到以下兩種溶離份。

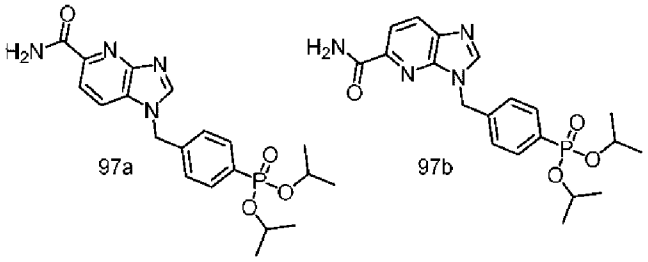
【0543】溶離份1：Rt: 3.2 min. 87.2 mg (34.8%產率)呈白色固體之4-((5-胺甲醯基-2-異丙基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(96a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 339.25 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*/D_2O, *ppm*) δ 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.66 (s, 2H), 3.22 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。

【0544】溶離份2：Rt: 4.5 min. 78.1 mg (31.4%產率)呈白色固體之4-((5-胺甲醯基-2-異丙基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(96b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 339.25 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*/D_2O, *ppm*) ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (q, *J* = 8.4

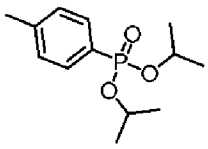
Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.56 (s, 2H), 3.30 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。

實例97

4-((5-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二異丙酯(97a)及4-((5-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基膦酸二異丙酯(97b)之合成

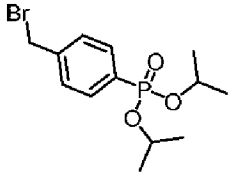


步驟1：4-甲基苯基膦酸二異丙酯



【0545】在室溫下向1-碘基-4-甲基苯(2.00 g，9.173 mmol，1.00當量)於ACN (60 mL)中之經攪拌溶液中添加亞磷酸二異丙酯(2.88 g，17.33 mmol，1.89當量)及第三丁醇鈉(1.76 g，18.35 mmol，2.00當量)。在室溫下在UV光下攪拌2天之後，在減壓下濃縮反應混合物。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：乙酸乙酯/石油醚64:36)純化殘餘物，得到呈無色油狀物之4-甲基苯基膦酸二異丙酯(1.7 g，72.3%產率)。

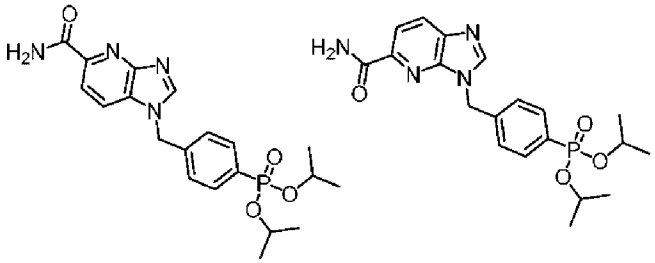
步驟2：4-(溴甲基)苯基膦酸二異丙酯



【0546】在室溫下向4-甲基苯基膦酸二異丙酯(2.00 g，7.80 mmol，1.00當量)於CCl_4 (50.00 mL)中之經攪拌溶液中添加NBS (1.39 g，7.81 mmol，1.00當量)及BPO (0.20 g，0.780 mmol，0.10當量)。在

70℃下攪拌12小時之後，將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：EA/PE 70:30)純化殘餘物，得到呈無色油狀物之4-(溴甲基)苯基膦酸二異丙酯(1.3 g，49.7%產率)。

步驟3：4-((5-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二異丙酯(97a)及4-((5-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基膦酸二異丙酯(97b)



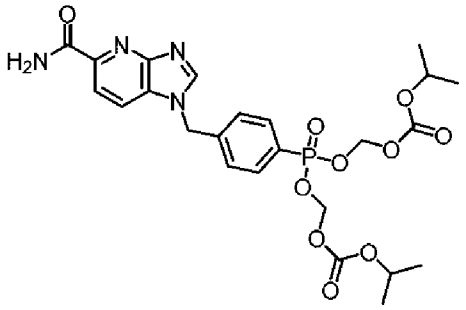
【0547】標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成，除了使用2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲醯胺(150 mg，0.851 mmol)及4-(溴甲基)苯基膦酸二異丙酯(372 mg，1.11 mmol)以外。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：C18管柱，30*150，5um；移動相A：水(10 mmoL/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：45 mL/min；梯度：9 min內30 B至35 B；254, 220 nm；RT1：5.5 min；RT2：6.3 min)純化粗產物。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到以下兩種溶離份。

【0548】溶離份1：Rt: 5.5 min. 39.4 mg (10.0%產率)呈白色固體之4-((5-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]-吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二異丙酯(97a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 417.35 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.84 (s, 1H), 8.18 - 8.07 (m, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.75 - 7.44 (m, 5H), 5.68 (s, 2H), 4.52 (m, 2H), 1.26 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 1.14 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H)。

【0549】 溶離份2：Rt: 6.3 min. 28.7 mg (7.4%產率)呈白色固體之4-((5-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]-吡啶-3-基)甲基)苯基膦酸二異丙酯(97b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 417.25 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.80 (s, 1H), 8.27 - 8.17 (m, 2H), 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.63 (m, 3H), 7.57 (m, 2H), 5.69 (s, 2H), 4.52 (m, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H), 1.14 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H)。

實例98

1-((4-(二((異丙氧基羰基)氧基)甲氧基磷醯基)苯基)甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲醯胺之合成

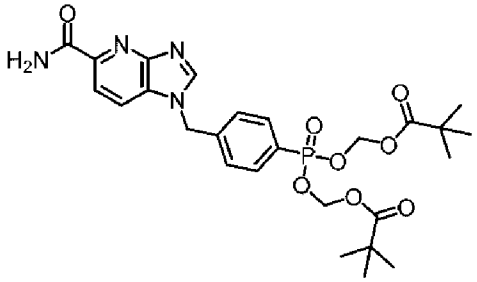


【0550】 在室溫下向4-((5-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸(100 mg，0.301 mmol)於NMP (4.00 mL)中之經攪拌溶液中添加TEA (0.42 mL，4.134 mmol，10.00當量)及碳酸氯甲基異丙酯(459 mg，3.01 mmol，10.00當量)。在50℃下攪拌12 h之後，在減壓下濃縮混合物。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30×150mm 5um；移動相A：水(10 mmoL/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：7 min內10 B至70 B；254/220 nm)純化粗產物，得到呈白色固體之1-((4-(二((異丙氧基羰基)氧基)甲氧基磷醯基)苯基)-甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲醯胺(36.8 mg，19.8%產率)。MS (ESI, 正離子) m/z: 565.40

(M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.85 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.58 - 7.47 (m, 3H), 5.72 - 5.56 (m, 6H), 4.69 (p, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.11 (m, 12H)。

實例99

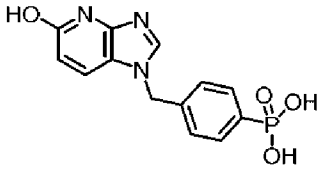
2,2-二甲基丙酸((4-((5-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基(((2,2-二甲基-丙醯基)氧基)甲氧基)磷醯基)氧基)甲酯之合成



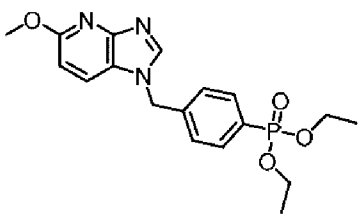
【0551】標題化合物係藉由以下實例103中所描述之方法合成，除了使用2,2-二甲基丙酸氯甲酯(680 mg，4.515 mmol)以外。產率：52.8 mg (20.2%)。MS (ESI, 正離子) m/z: 561.45 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8.86 (s, 1H), 8.16 - 8.10 (m, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 13.7, 8.0 Hz, 2H), 7.57-7.52 (m, 3H), 5.81 - 5.48 (m, 6H), 0.90 (s, 18H)。

實例100

4-((5-羥基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸之合成

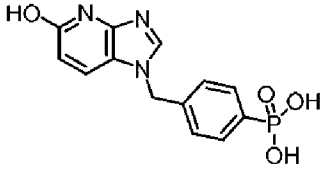


步驟1：4-((5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯.



【0552】 標題化合物係藉由實例55之步驟2中所描述之方法合成，除了使用5-甲氧基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(250 mg，1.676 mmol)及4-(溴甲基)苯基膦酸二乙酯(566 mg，1.844 mmol)以外。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：C18管柱，30*150，5um；移動相A：水(10 mmoL/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：45 mL/min；梯度：10 min內25 B 至35 B；254/220 nm)純化粗產物，得到呈棕色油狀物之4-((5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(149 mg，23.7%產率)。MS (ESI, 正離子) m/z: 376.25 (M+1)

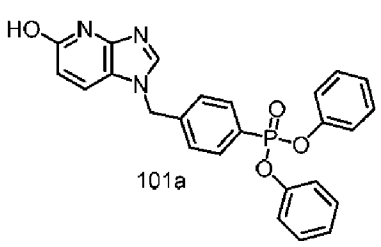
步驟2：4-((5-羥基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸



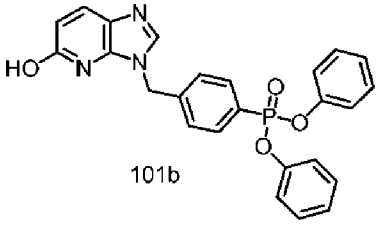
【0553】 標題化合物係藉由實例85之步驟2中所描述之方法合成，除了使用4-((5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(149 mg，0.397 mmol)以外。藉由製備型HPLC在以下條件下來(管柱：C18管柱，30*150，5um；移動相A：水(10 mmoL/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：45 mL/min；梯度：7 min內20 B至30 B；254/220 nm)純化粗產物，得到呈白色固體之4-((5-羥基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸(39.0 mg，28.7%產率)。MS (ESI, 正離子) m/z: 306.20 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, *DMSO-d_6*/D_2O, *ppm*) δ 8.16 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.17 (dd, *J* = 8.2, 2.7 Hz, 2H), 6.20 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H)。

實例101

4-((5-羥基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二苯酯(101a)及4-((5-羥基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基膦酸二苯酯(101b)之合成

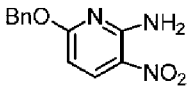


101a



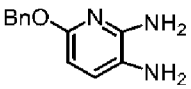
101b

步驟1：6-(苯甲基氧基)-3-硝基吡啶-2-胺



【0554】在0℃下向6-氯-3-硝基吡啶-2-胺(10.00 g，57.62 mmol，1.00當量)及苯甲醇(12.46 g，115.23 mmol，2.00當量)於DMF (150.00 mL)中之混合物中緩慢添加NaH (4.61 g，115.23 mmol，2.00當量，60%)。在室溫下攪拌隔夜之後，用冰水淬滅反應混合物。藉由過濾收集所沈澱固體，用水洗滌且真空乾燥，得到呈棕色固體之6-(苯甲基氧基)-3-硝基吡啶-2-胺(12 g，84.9%產率)。

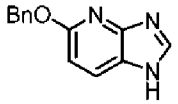
步驟2：6-(苯甲基氧基)吡啶-2,3-二胺



【0555】在室溫下向6-(苯甲基氧基)-3-硝基吡啶-2-胺(13.00 g，53.01 mmol，1.00當量)於H_2O (78.00 mL)及異丙醇(230.00 mL)中之經攪拌溶液中添加Fe (8.88 g，159.01 mmol，3.00當量)及NH_4Cl (12.8 g，238.54 mmol，4.50當量)。在油浴中在100℃下攪拌4小時後，經由矽藻土過濾混合物且用乙酸乙酯洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液且用乙酸乙酯萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下

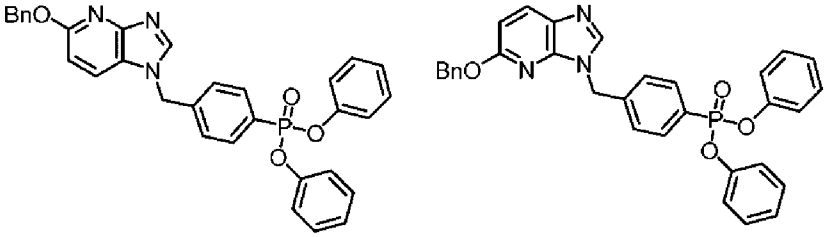
濃縮。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：乙酸乙酯/石油醚71:29)純化殘餘物，得到呈棕色固體之6-(苯甲基氧基)吡啶-2,3-二胺 (6.3 g，50.2%產率)。

步驟3：5-(苯甲基氧基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶



【0556】 在室溫下向6-(苯甲基氧基)吡啶-2,3-二胺(12.00 g，55.75 mmol，1.00當量)於三甲氧基甲烷(250.00 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (1.00 mL)。在室溫下攪拌12 h之後，在減壓下濃縮混合物。用二氯化物/正己烷(1:2，150 mL×2)洗滌殘餘物，得到呈棕色固體之5-(苯甲基氧基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(10 g，79.6%產率)。

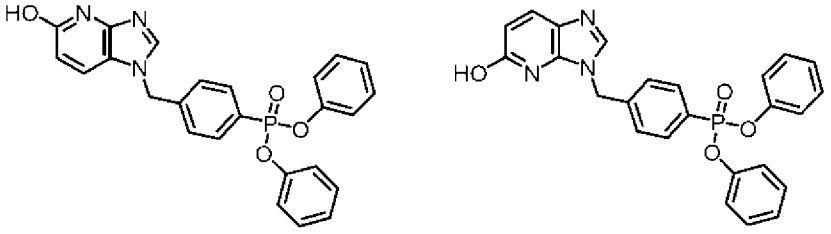
步驟4：4-((5-(苯甲基氧基)咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二苯酯及4-((5-(苯甲基氧基)咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基膦酸二苯酯.



【0557】 標題化合物係藉由實例2之步驟1中所描述之方法合成，除了使用5-(苯甲基氧基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(500 mg，2.22 mmol)及4-(溴甲基)苯基膦酸酯(984 mg，2.44 mmol)以外。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑：乙酸乙酯/石油醚100:0)純化殘餘物，得到呈棕色油狀物之4-((5-(苯甲基氧基)咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二苯酯與4-((5-(苯甲基氧基)咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基膦酸二苯酯之混合物(645 mg，53.1%產率，比率 = 1:2)。MS (ESI, 正離子) m/z: 548.15 (M+1)。

步驟5：4-((5-羥基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二苯酯(101a)

及4-((5-羥基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基膦酸二苯酯(101b)



【0558】 在室溫下向4-((5-(苯甲基氧基)咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基-膦酸二苯酯及4-((5-(苯甲基氧基)咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基-膦酸二苯酯(600 mg，1.1 mmol)於MeOH (25.00 mL)中之混合物中添加Pd/C (200 mg)。在室溫下攪拌12小時之後，經由矽藻土過濾所得混合物，且用MeOH洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液。藉由製備型HPLC在以下條件下(管柱：X Bridge Shield RP18 OBD管柱，30*150mm，5um；移動相A：水(0.05%NH_3H_2O)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：12 min內26 B至33 B；254/220 nm；RT1：10.05；RT2：11.0)純化粗產物。合併含有所要產物之溶離份且對其進行凍乾，得到以下兩種溶離份。

【0559】 溶離份1：Rt: 10.05 min. 30.9 mg (5.6%產率)呈白色固體之4-((5-羥基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二苯酯(106a)。MS (ESI, 正離子) m/z: 458.25 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) δ 11.62 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 13.7, 8.0 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.1, 4.2 Hz, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.9 Hz, 4H), 7.22 - 7.12 (m, 6H), 6.20 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H)。

【0560】 溶離份2：Rt: 11.0 min. 79.6 mg (14.2%產率)呈白色固體之4-((5-羥基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基膦酸二苯酯(106b)。MS (ESI, 正離子) m/z: 458.25 (M+1)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*)

δ 10.77 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.90 (dd, *J* = 13.1, 8.0 Hz, 3H), 7.35 (t, *J* = 7.8 Hz, 6H), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 6H), 6.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H)。

生物實例

實例1

量測ENPP1進行之 pNP-TMP水解

【0561】 對硝苯基胸苷5'-單磷酸(pNP-TMP)為ENPP1之合成基質。如下進行關於pNP-TMP基質之ENPP1酶活性分析。

【0562】 首先，在60 μl反應物中，將7.5 ng純化ENPP1與範圍為13.7 pM至10 μM的式(I)化合物(測試化合物)混合。將ENPP1與化合物一起培育設定在25℃，持續10 min。僅與DMSO反應(與ENPP1反應但不與化合物反應)產生最快反應(最大活性)。對於各化合物稀釋液，僅包括具有分析緩衝液(50 mM Tris-HCl，pH8.8，250 mM NaCl，0.1 mg/ml BSA，1% DMSO)但不含ENPP1之孔作為用於減去在405 nm下之測試化合物衍生之吸光度的對照。

【0563】 其次，在10分鐘ENPP1及測試化合物培育之後，藉由將50 μl上文所提及之ENPP1/測試化合物反應物轉移至50 μl含1 mM pNP-TMP之分析緩衝液中從而在透明底部的96孔培養盤中產生100μl總反應物來開始分析。緊接著藉由PerkinElmer 2300 Enspire多模式讀盤器以動力學模式記錄405 nm下之吸光度。

【0564】 對於各抑制劑，使用以下方程式計算特異性ENPP1活性：ENPP1活性(pmol/min/μg) = 經調整Vmax (OD405nm/min) × 轉換因子(pmol/OD405nm)/酶量(μg)。

【0565】 經調整Vmax = V_0 X (Km + (S))/(S)。在此分析中，Km = 232 μM，(S) = 500 μM。經調整Vmax = 1.464 X V_0。

【0566】 V_0 = (具有ENPP1之OD405 nm - ENPP1空白之OD405 nm)/分鐘。OD405 nm相對於時間(分鐘)繪圖，其中減去空白，初始線性速率為V_0。

【0567】 轉化因子(pmol/OD405nm)係藉由相對於405nm處之吸光度標繪4-硝基苯酚(Sigma-Aldrich，目錄號241326)之標準量測定。斜率為轉化因子。使用以下方程式計算各樣本之ENPP1活性百分比：

酶活性% =樣本酶活性/MAX活性×100%。

【0568】 為測定各化合物之IC_{50}，將化合物濃度值及酶活性百分比值插入GraphPad Prism (Windows之GraphPad Prism7.0版，GraphPad Software，La Jolla California USA, www.graphpad.com)，且Prism之變換分析用於將x軸值(化合物濃度)轉化為對數。使用以下方程式執行S形可變斜率非線性回歸分析： Y = Bottom + (Top-Bottom)/(1+10^((LogIC_{50}-X)*HillSlope))。

【0569】 使用以下Cheng-Prusoff方程式，由自GraphPad分析觀測到的IC_{50}計算各化合物之K_i值： $K_i = IC_{50}/(1+(S)/K_M)$。(S)在此處為500 μM且$K_M$經測定為232 μM。

【0570】 以上化合物表1中之代表性式(I)化合物的Ki提供於下表2中：

表2

Ki (pNP-TMP)		
A組 (< 10 nM)	B組(< 100 nM)	C組(< 1000 nM)
化合物 9, 15, 17, 36, 37, 59, 70, 77, 96, 106, 125, 127, 144, 146	化合物 1, 5, 23, 65, 41, 32, 34, 55, 56, 63, 64, 73, 75, 95, 105, 107, 134, 136, 138, 150	化合物 3, 7, 12, 24, 49, 74, 98, 130, 142, 143

實例2

量測ENPP1進行之2'3'-cGAMP水解

【0571】 ENPP1催化2'3'-cGAMP水解為5'-AMP及5'-GMP，且因此藉由量測產物5'-AMP監測具有2'3'-cGAMP作為基質之ENPP1酶活性。來自Promega (目錄號V5012)之AMP-Glo分析套組係用於量測5'-AMP生產。

【0572】 首先，藉由以下條件在分析緩衝液(50mM Tris-HCl，pH8.8，250mM NaCl，0.1mg/ml BSA，1% DMSO)中設定ENPP1及測試化合物培育：ENPP1濃度：1.25nM；測試化合物濃度範圍為68 pM至20 μM。此培育係在25℃下進行10 min。

【0573】 其次，在10分鐘ENPP1及測試化合物培育之後，在單獨的培養盤製備含15 μl 200 μM的受質2'3'-cGAMP之分析緩衝液。隨後，將15 μl ENPP1/化合物培育轉移至200 μM 2'3'-cGAMP溶液中，以引發反應。將30 μl混合物在25℃下培育30 min。在所有此等分析中，包括不含化合物之DMSO對照物，其得到最大5'-AMP產生(MAX RLU)。30 min後，藉由在90℃下加熱3 min來終止反應。

【0574】 再者，Promega AMP-Glo套組係用於偵測5'-AMP產生作為ENPP1酶活性之量測值。為進行此操作，將每樣本10 μl上文所提及之30 μl總反應物轉移至384孔白色固體分析培養盤中以量測5'-AMP產生。對於各孔，添加10 μl AMP-Glo試劑I，混合孔，且在25℃下培育1小時。此時，製備AMP偵測溶液且每孔添加20 μl，且在25℃下培育所得溶液1小時。針對各抑制劑濃度執行重複。使用PerkinElmer 2300 Enspire多模式讀盤器記錄發光信號(相對發光單元，RLU)。

【0575】 使用以下方程式計算抑制%：抑制% = (MAX RLU-樣本

RLU)/MAX RLU×100%。

【0576】 藉由將化合物濃度資料及抑制百分比值載入至GraphPad Prism (用於Windows之GraphPad Prism 7.0版，GraphPad Software, La Jolla California USA, www.graphpad.com)且進行S形可變斜率非線性回歸擬合來測定化合物之IC_{50}值。

【0577】 使用Cheng-Prusoff方程式，由自GraphPad分析觀測到的IC_{50}計算各化合物之K_i值：$K_i = IC_{50}/(1+(S)/K_M)$。此處(S)為100 μM且$K_M$為32 μM。

調配物實例

【0578】 以下為含有本發明化合物之代表性醫藥調配物。

錠劑調配物

【0579】 緊密混合以下成分且壓製成單一刻痕錠劑。

成分	每錠劑數量 mg
本發明化合物	400
玉米澱粉	50
交聯羧甲基纖維素鈉	25
乳糖	120
硬脂酸鎂	5

膠囊調配物

【0580】 緊密混合以下成分且裝載至硬殼明膠膠囊中。

成分	每膠囊數量 mg
本發明化合物	200
經噴霧乾燥之乳糖	148
硬脂酸鎂	2

可注射調配物

【0581】 含本發明化合物(例如化合物1)之2% HPMC，含1% Tween 80之DI水，pH 2.2，具有MSA，足量達到至少20 mg/mL。

吸入組合物

【0582】 為了製備用於吸入遞送之醫藥組合物，將20 mg本文所揭示之化合物與50 mg無水檸檬酸及100 mL 0.9%氯化鈉溶液混合。將混合物併入諸如噴霧器之吸入遞送單元中，該吸入遞送單元適於吸入投與。

局部凝膠組合物

【0583】 為了製備醫藥表面凝膠組合物，將100 mg本文所揭示之化合物與1.75 g羥丙基纖維素、10 mL丙二醇、10 mL十四烷酸異丙酯及100 mL純化醇USP混合。接著將所得凝膠混合物併入適用於表面投與之諸如管之容器中。

眼用溶液組合物

【0584】 為製備醫藥眼用溶液組合物，將100 mg本文所揭示之化合物與含0.9 g NaCl之100 mL純化水混合且使用0.2微米過濾器過濾。所得等張溶液隨後併入適合於經眼投與之經眼遞送單元，諸如滴眼劑容器中。

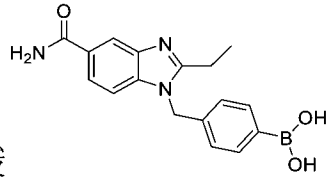
鼻用噴霧劑溶液

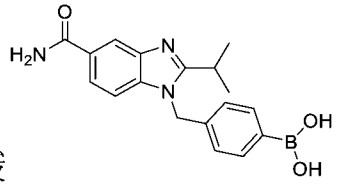
【0585】 為了製備醫藥鼻用噴霧劑溶液，將10 g本文所揭示之化合物與30 mL 0.05 M磷酸鹽緩衝溶液(pH 4.4)混合。溶液置於經設計以每次施用遞送100 μl噴霧劑之鼻用施用器中。

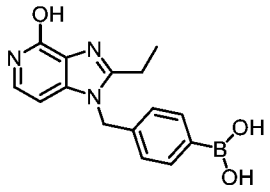
【發明申請專利範圍】

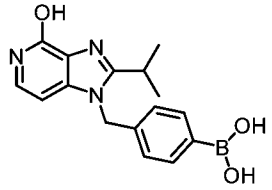
【請求項1】

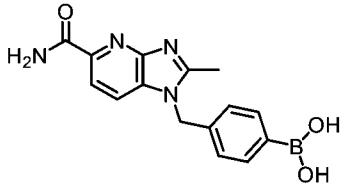
一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其中該化合物係選自：

具下式結構之4-((5-胺甲醯基-2-乙基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸；

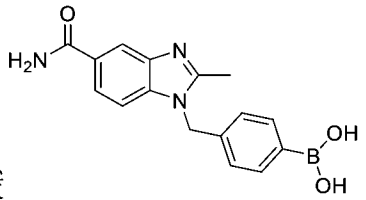
具下式結構之4-((5-胺甲醯基-2-異丙基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸；

具下式結構之4-((2-乙基-4-羥基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸；

具下式結構之4-((4-羥基-2-異丙基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸；

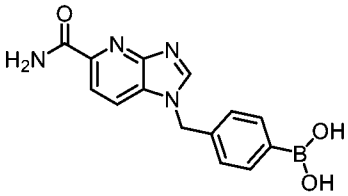
具下式結構之(4-((5-胺甲醯基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基)硼酸；

具下式結構之(4-((5-胺甲醯基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯



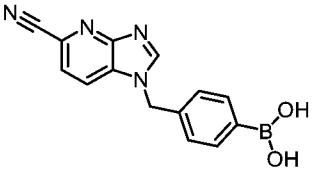
基)硼酸；

具下式結構之4-((5-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸



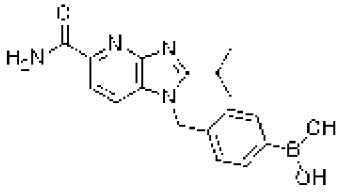
；

具下式結構之4-((5-氰基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸



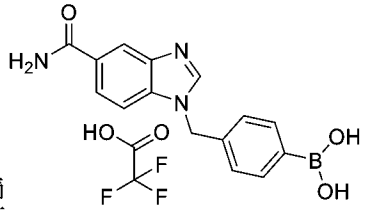
；

具下式結構之4-((5-胺甲醯基-2-異丙基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲



基)苯基硼酸；及

具下式結構之4-((5-胺甲醯基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸三氟

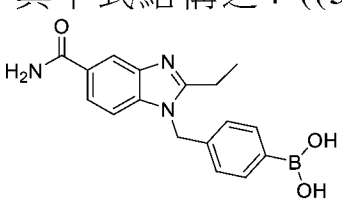


乙酸鹽。

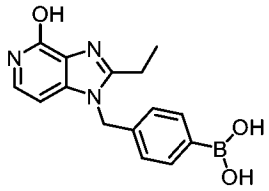
【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其係選自：

具下式結構之4-((5-胺甲醯基-2-乙基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基

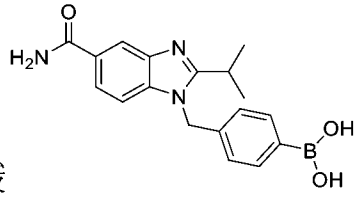


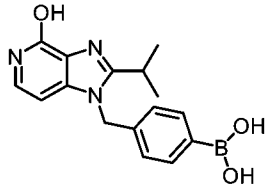
硼酸，或其醫藥學上可接受之鹽；及

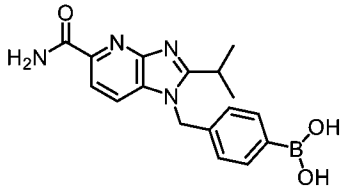
具下式結構之4-((2-乙基-4-羥基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸  ，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項3】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其係選自：

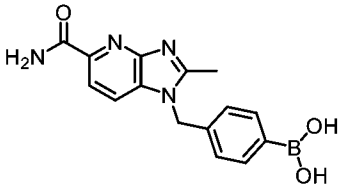
具下式結構之4-((5-胺甲醯基-2-異丙基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸  ，或其醫藥學上可接受之鹽；

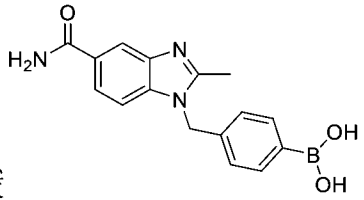
具下式結構之4-((4-羥基-2-異丙基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸  ，或其醫藥學上可接受之鹽；及

具下式結構之4-((5-胺甲醯基-2-異丙基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸  ，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項4】

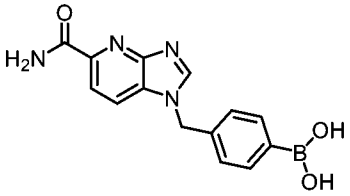
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其係選自：

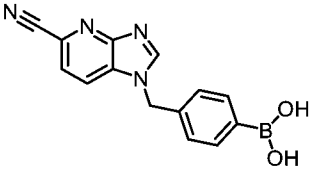
具下式結構之(4-((5-胺甲醯基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基)硼酸  ，或其醫藥學上可接受之鹽；及

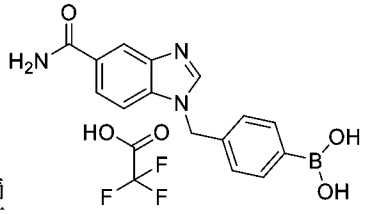
具下式結構之(4-((5-胺甲醯基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸 ，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項5】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其係選自：

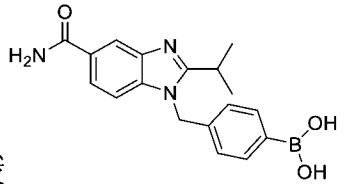
具下式結構之4-((5-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸 ，或其醫藥學上可接受之鹽；

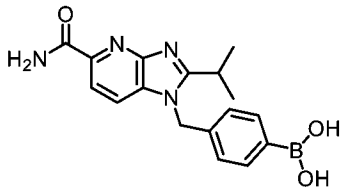
具下式結構之4-((5-氰基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸 ，或其醫藥學上可接受之鹽；及

具下式結構之4-((5-胺甲醯基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸三氟乙酸鹽 。

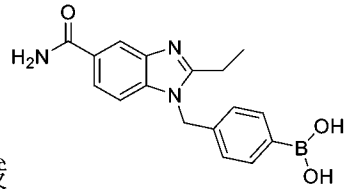
【請求項6】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其係選自：

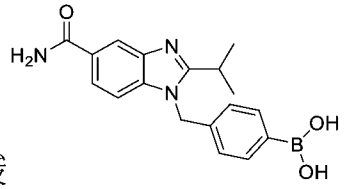
具下式結構之4-((5-胺甲醯基-2-異丙基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸 ，或其醫藥學上可接受之鹽；及

具下式結構之4-((5-胺甲醯基-2-異丙基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸  ，或其醫藥學上可接受之鹽。

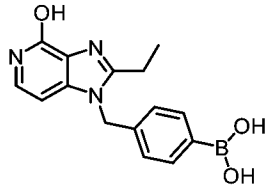
【請求項7】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其係具下式結構之4-((5-胺甲醯基-2-乙基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸  。

【請求項8】

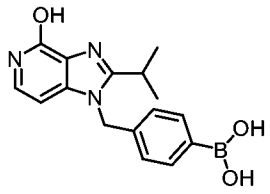
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其係具下式結構之4-((5-胺甲醯基-2-異丙基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸  。

【請求項9】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其係具下式結構之4-((2-乙基-4-羥基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸  。

【請求項10】

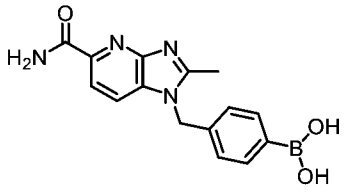
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其係具下式結構之4-((4-羥基-2-異丙基咪唑并[4,5-c]吡啶



-1-基)甲基)苯基硼酸。

【請求項11】

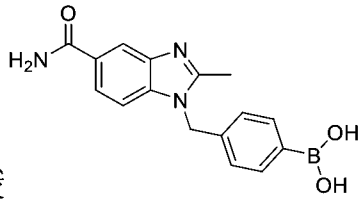
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其係具下式結構之(4-((5-胺甲醯基-2-甲基-1H-咪唑并



[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基)硼酸。

【請求項12】

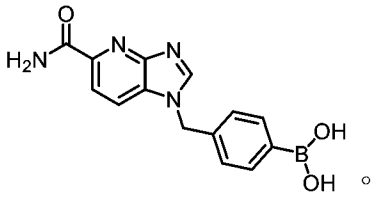
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其係具下式結構之(4-((5-胺甲醯基-2-甲基-1H-苯并[d]咪



唑-1-基)甲基)苯基)硼酸。

【請求項13】

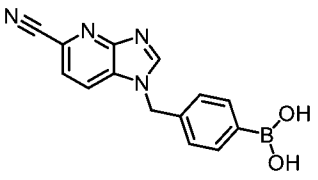
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其係具下式結構之4-((5-胺甲醯基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸



。

【請求項14】

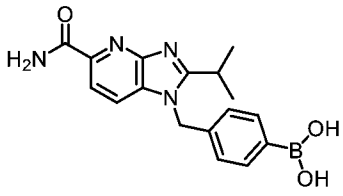
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其係具下式結構之4-((5-氰基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲



基)苯基硼酸。

【請求項15】

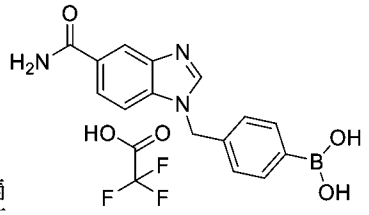
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其係具下式結構之4-((5-胺甲醯基-2-異丙基咪唑并[4,5-b]



吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸。

【請求項16】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體，其係具下式結構之4-((5-胺甲醯基-1,3-苯并二唑-1-基)甲



基)苯基硼酸三氟乙酸鹽。

【請求項17】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項18】

一種如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或互變異構體之用途，其係用於製造治療疾病或病狀之藥物，該疾病或病症係選自癌症、發炎性疾病、代謝疾病及病毒性疾病。

【請求項19】

如請求項18之用途，其中該疾病或病狀為癌症。

【請求項20】

如請求項19之用途，其中該癌症為肝細胞癌、神經膠母細胞瘤、黑色素瘤、睪丸癌、胰臟癌、甲狀腺癌或乳癌。

【請求項21】

如請求項18至20中任一項之用途，其中該藥物與抗癌劑一起投與。

【請求項22】

如請求項21之用途，其中該抗癌劑為免疫檢查點抑制劑。

【請求項23】

如請求項22之用途，其中該免疫檢查點抑制劑為抗PD-1單株抗體或抗PD-L1單株抗體。

【請求項24】

如請求項23之用途，其中該免疫檢查點抑制劑為派立珠單抗(pembrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、德瓦魯單抗(durvalumab；MEDI4736)、阿特珠單抗(atezolizumab；MPDL3280A)、伊匹單抗(ipilimumab)、曲美單抗(tremelimumab)、spartalizumab (PDR001)或卡瑞利珠單抗(camrelizumab；SHR-1210)。