



(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 I685498 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 02 月 21 日

(21)申請案號：107137511

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 10 月 24 日

(51)Int. Cl.：

C07D498/16 (2006.01)**C07D498/22 (2006.01)****A61K31/437 (2006.01)****A61K31/438 (2006.01)****A61K31/519 (2006.01)****A61K31/5377(2006.01)****A61P35/00 (2006.01)**

(30)優先權：2017/10/25

法國

1760078

(71)申請人：法商施維雅藥廠(法國) LES LABORATOIRES SERVIER (FR)

法國

英商佛納利斯(R & D)股份有限公司(英國) VERNALIS (R&D) LTD (GB)

英國

(72)發明人：史塔克 傑若姆 畢諾特 STARCK, JEROME-BENOIT (FR)；杜蘭德 迪帝爾 DURAND, DIDIER (FR)；陳 宜 傑 CHEN, I-JEN (GB)；樂提倫 雅諾 LE TIRAN, ARNAUD (FR)；奧圖諾 尚 克勞德 ORTUNO, JEAN-CLAUDE (FR)；倪兒祺 米克羅司 NYERGES, MIKLOS (HU)；李傑提 密琳達 LIGETI, MELINDA (HU)；費傑斯 艾默瑞 FEJES, IMRE (HU)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2016/0176848A1

審查人員：吳祖漢

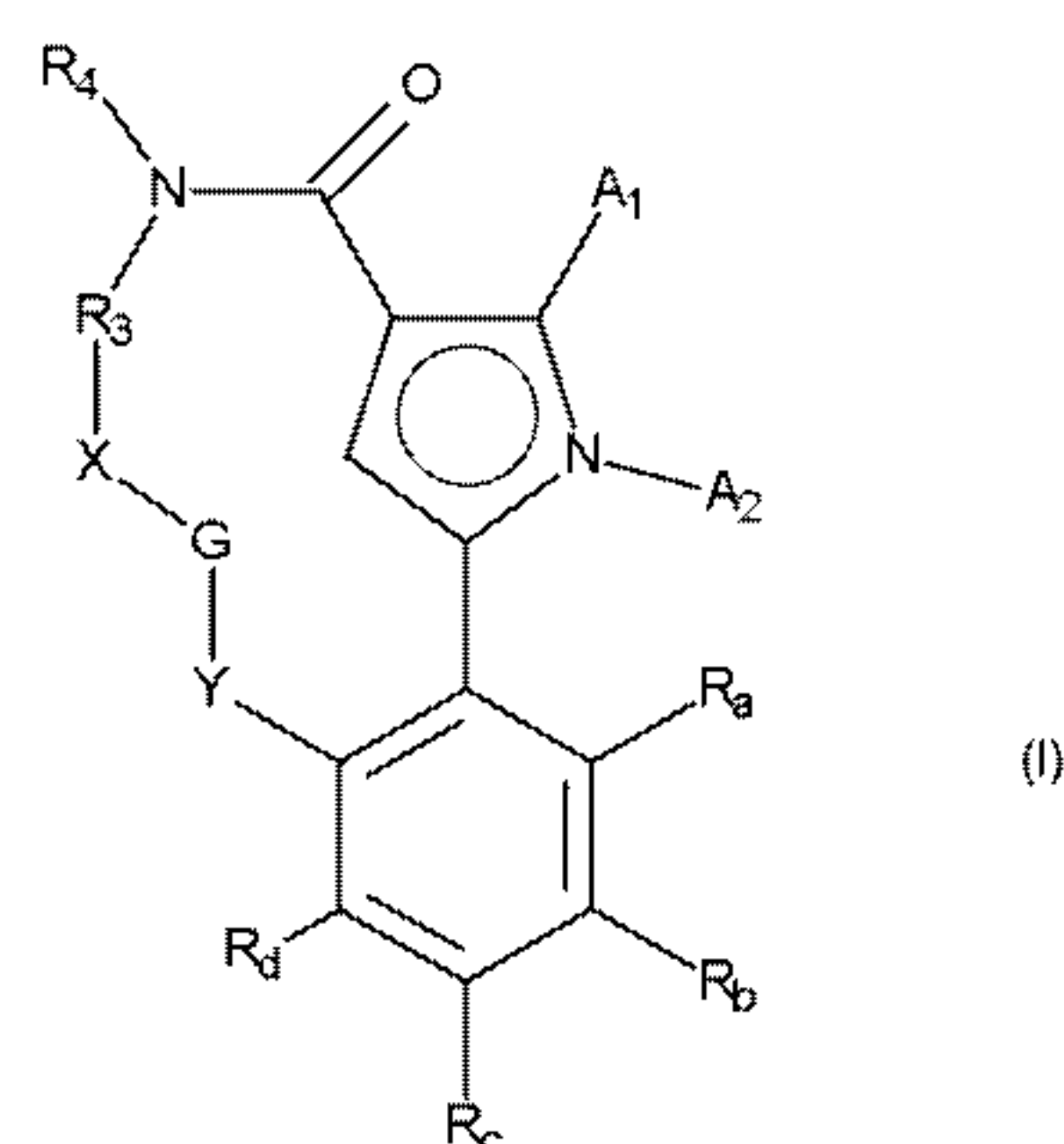
申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 195 頁

(54)名稱

新穎之巨環化合物，其製備方法及含彼之藥物組合物

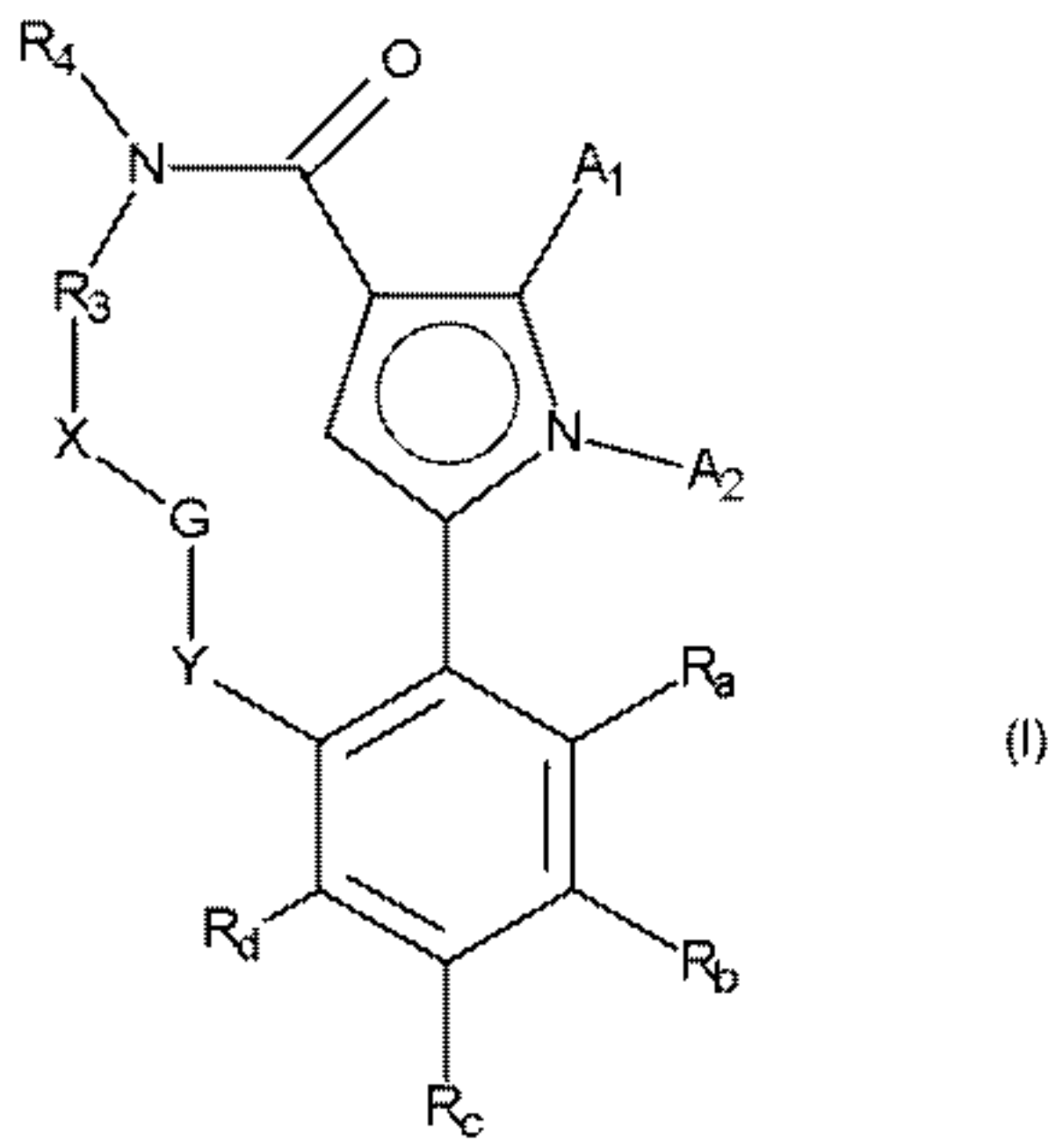
(57)摘要

本發明提供式(I)化合物：



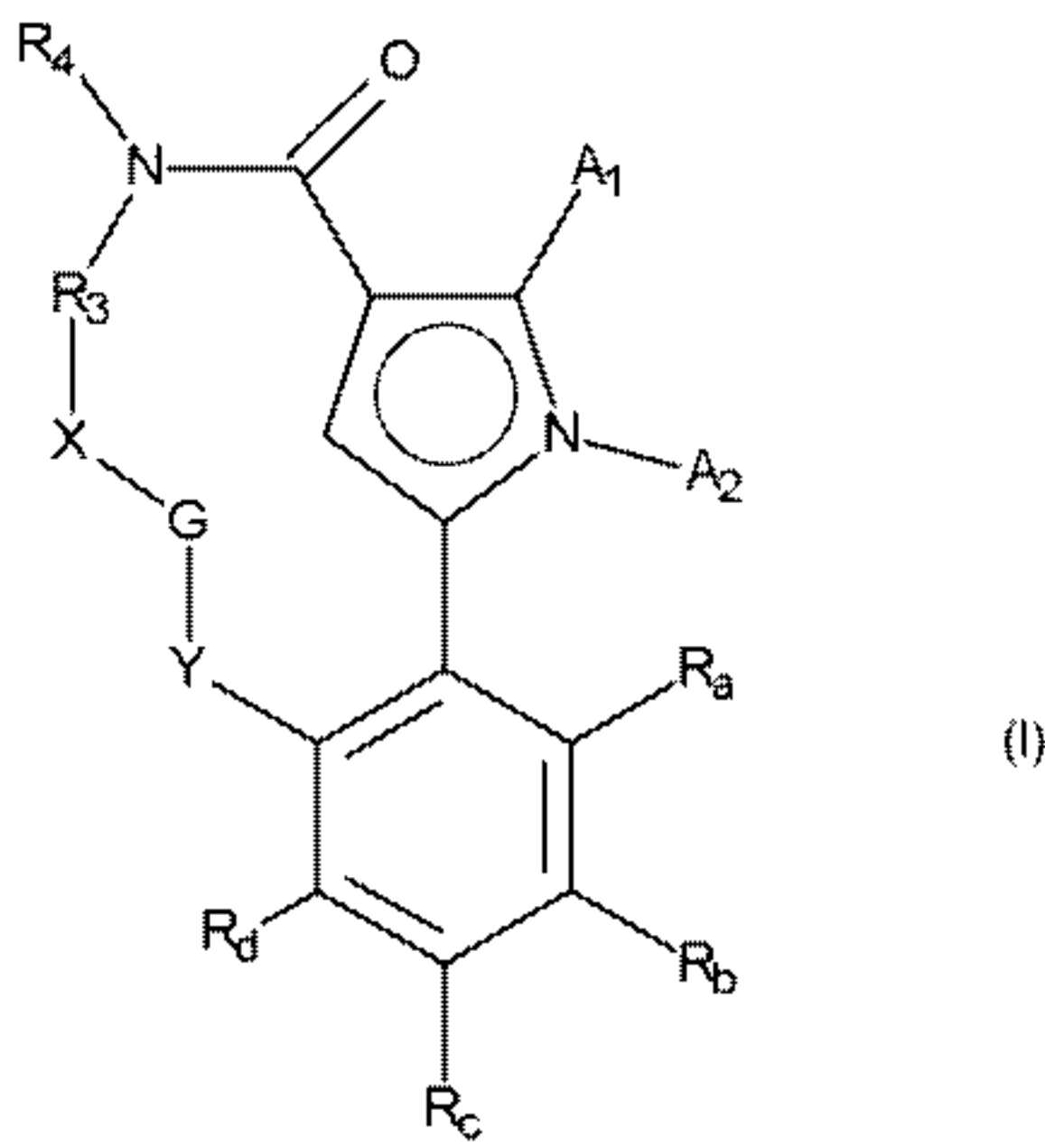
其中 A_1 、 A_2 、 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_3 、 R_4 、 X 、 Y 及 G 係如說明書中定義，及其等在藥劑之製造中之用途。

Compound of formula (I):



wherein A₁, A₂, R_a,R_b, R_c, R_d, R₃, R₄, X, Y and G are as defined in the description, and their use in the manufacture of medicaments.

特徵化學式：





I685498

【發明摘要】

【中文發明名稱】

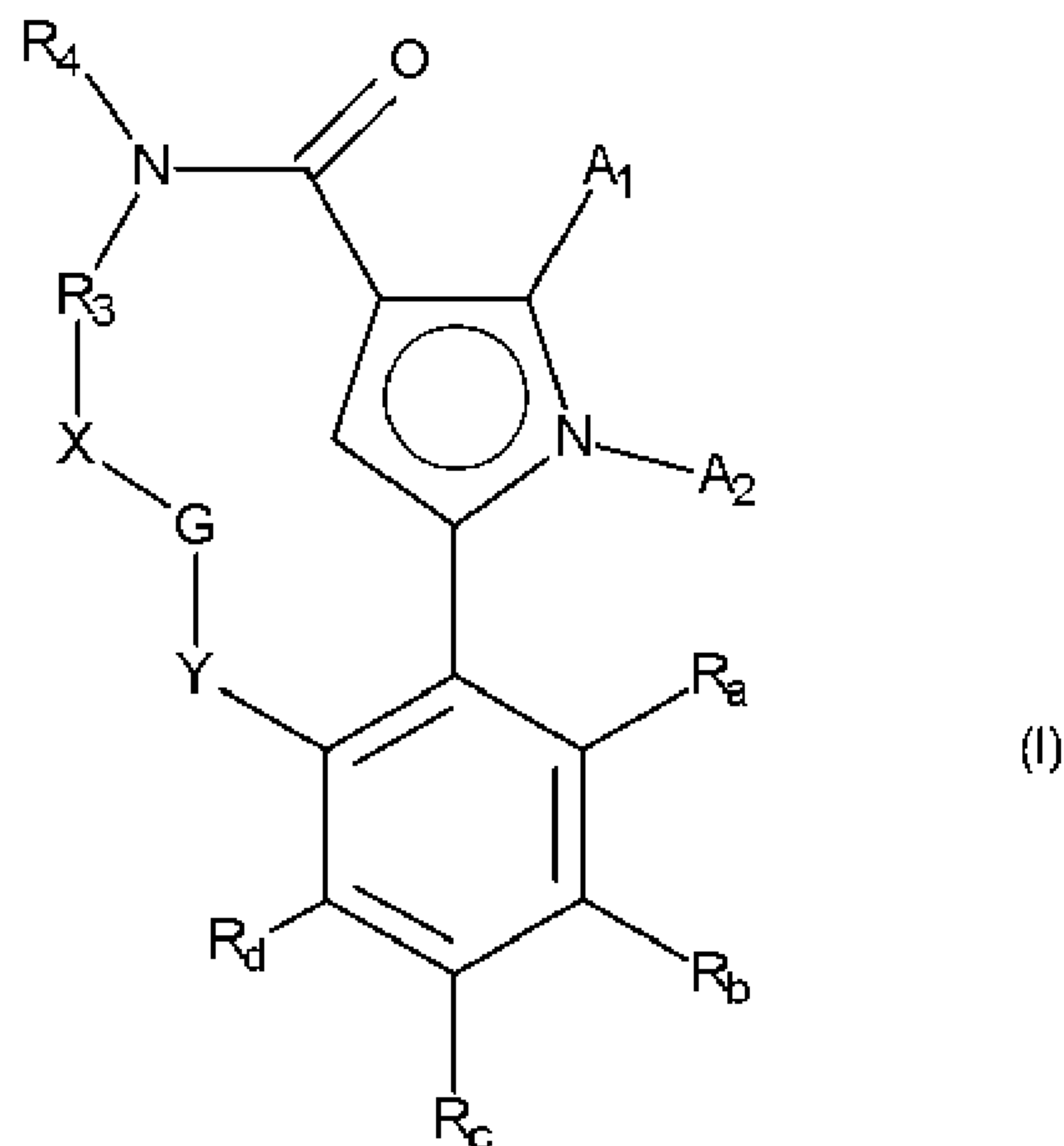
新穎之巨環化合物，其製備方法及含彼之藥物組合物

【英文發明名稱】

NEW MACROCYCLIC COMPOUNDS, A PROCESS FOR THEIR
PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS
CONTAINING THEM

【中文】

本發明提供式(I)化合物：

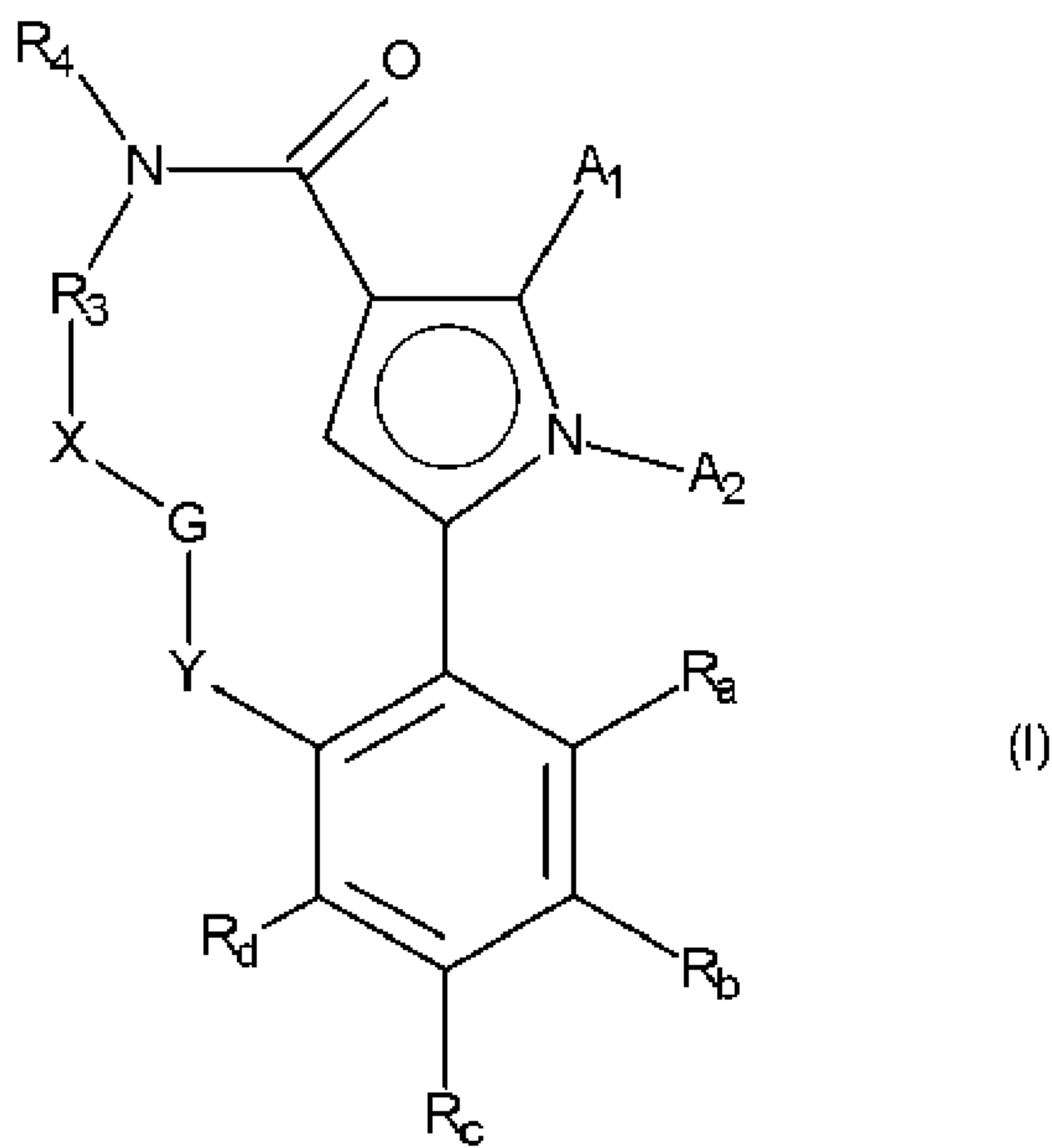


其中A₁、A₂、R_a、R_b、R_c、R_d、R₃、R₄、X、Y及G係如說明書中定義，

及其等在藥劑之製造中之用途。

【英文】

Compound of formula (I):



wherein A₁, A₂, R_a, R_b, R_c, R_d, R₃, R₄, X, Y and G are as defined in the description,
and their use in the manufacture of medicaments.

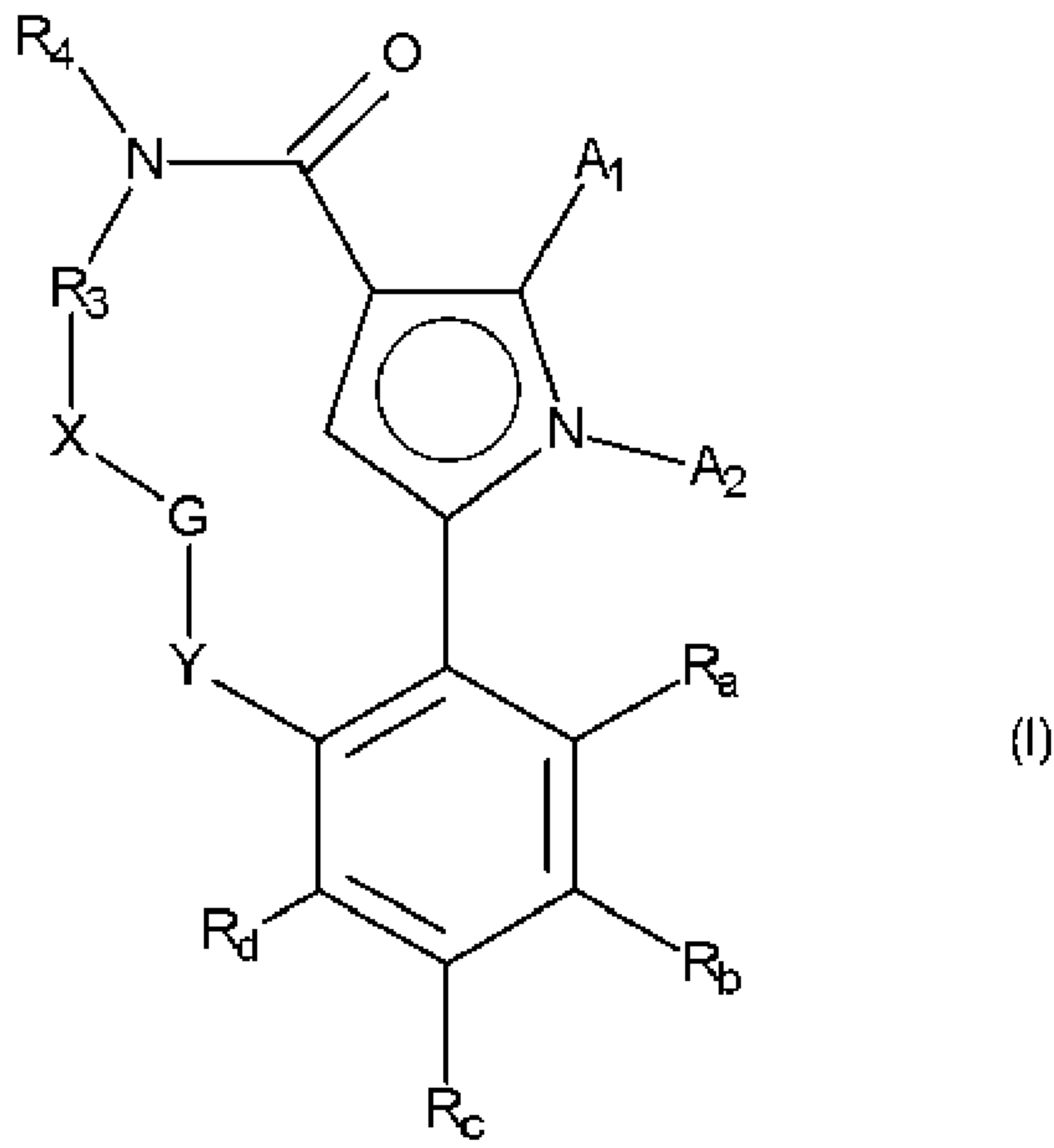
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

新穎之巨環化合物，其製備方法及含彼之藥物組合物

【英文發明名稱】

NEW MACROCYCLIC COMPOUNDS, A PROCESS FOR THEIR
PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS
CONTAINING THEM

【技術領域】

【0001】 本發明係關於新穎之巨環化合物，係關於其製備方法及係關於含彼之藥物組合物。

【0002】 本發明之化合物在細胞凋亡及癌學領域中係新穎的且具有非常有價值之藥理學特性。

【先前技術】

【0003】 細胞凋亡或程式性細胞死亡係生理過程，其對胚胎發育及組織穩態之維持而言係至關重要的。

【0004】 細胞凋亡型細胞死亡涉及形態變化(諸如細胞核之凝聚，DNA片段化)及亦涉及生物化學現象(諸如卡斯蛋白酶之活化)，卡斯蛋白酶對細胞之主要結構組分造成損壞，因此誘導其分解及死亡。細胞凋亡過程之調節複雜且涉及數種細胞內傳訊路徑之活化或抑制(Cory S.等人，Nature Review Cancer, 2002, 2, 647-656)。

【0005】 細胞凋亡之失調涉及某些病理學。增加之細胞凋亡係與神經退化性疾病(諸如帕金森氏病(Parkinson's disease)、阿滋海默氏症(Alzheimer's disease)及缺血)相關聯。相反地，實現細胞凋亡中之缺陷在

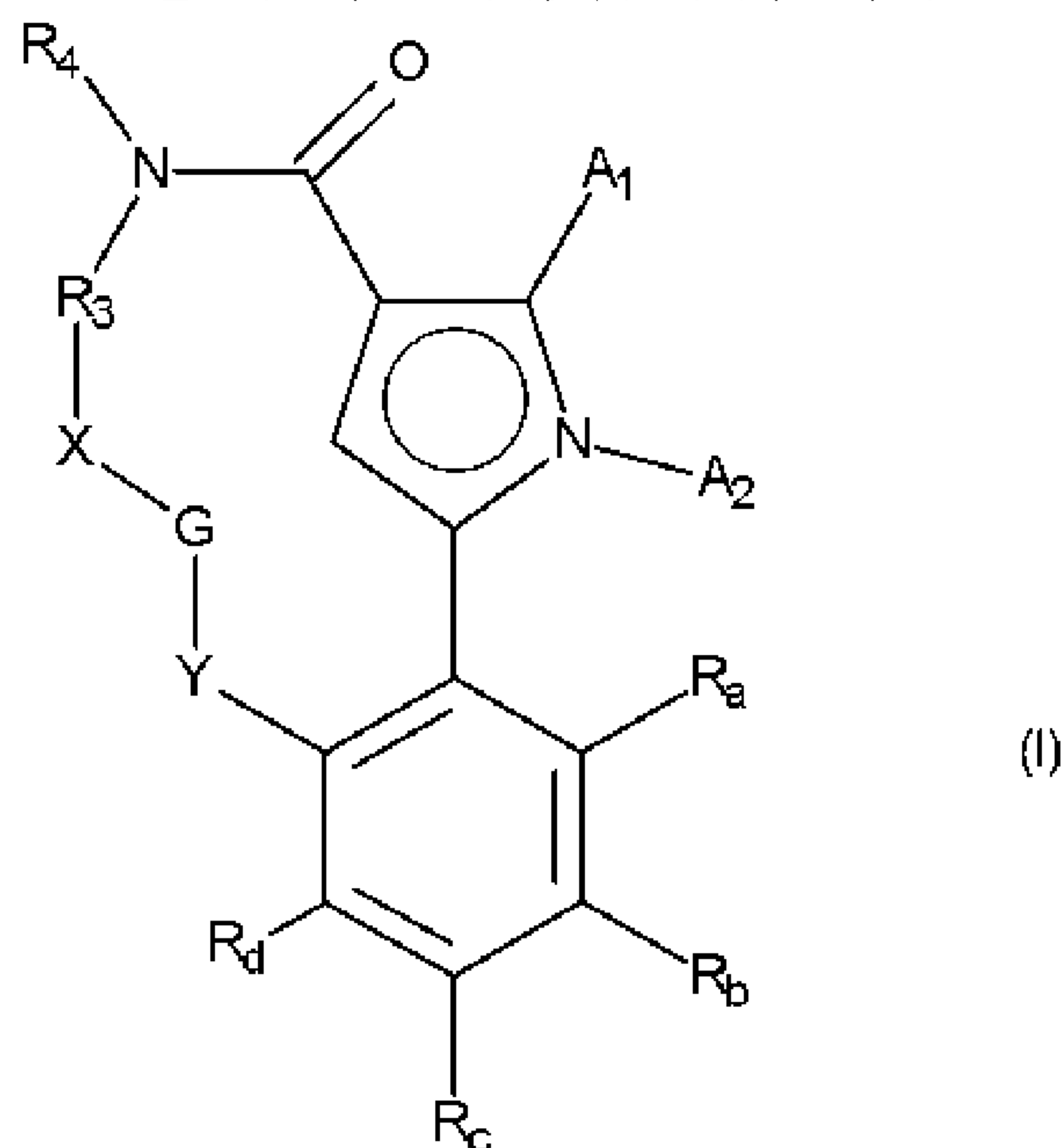
癌症及其等化學抗性之發展中、在自體免疫疾病、炎性疾病及病毒感染中發揮顯著作用。因此，細胞凋亡之缺乏係癌症之表型特徵中之一種 (Hanahan D.等人，Cell 2000, 100, 57-70)。

【0006】 Bcl-2家族之抗細胞凋亡蛋白係與許多病理學相關聯。Bcl-2家族之蛋白質之參與係描述於許多類型之癌症中，諸如結腸直腸癌、乳癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、卵巢癌、前列腺癌、慢性類淋巴細胞性白血病、濾泡性淋巴瘤、骨髓瘤等。Bcl-2家族之抗細胞凋亡蛋白之過表現涉及腫瘤發生、對化療之抗性及受癌症影響之病患之臨床預後。因此，存在對抑制Bcl-2家族之蛋白質之抗細胞凋亡活性之化合物的治療需求。

【發明內容】

【0007】 除新穎外，本發明之化合物亦具有促細胞凋亡性質使得其等可用於涉及細胞凋亡之缺陷之病理學中諸如例如可用於癌症、自體免疫疾病及免疫系統之疾病之治療中。

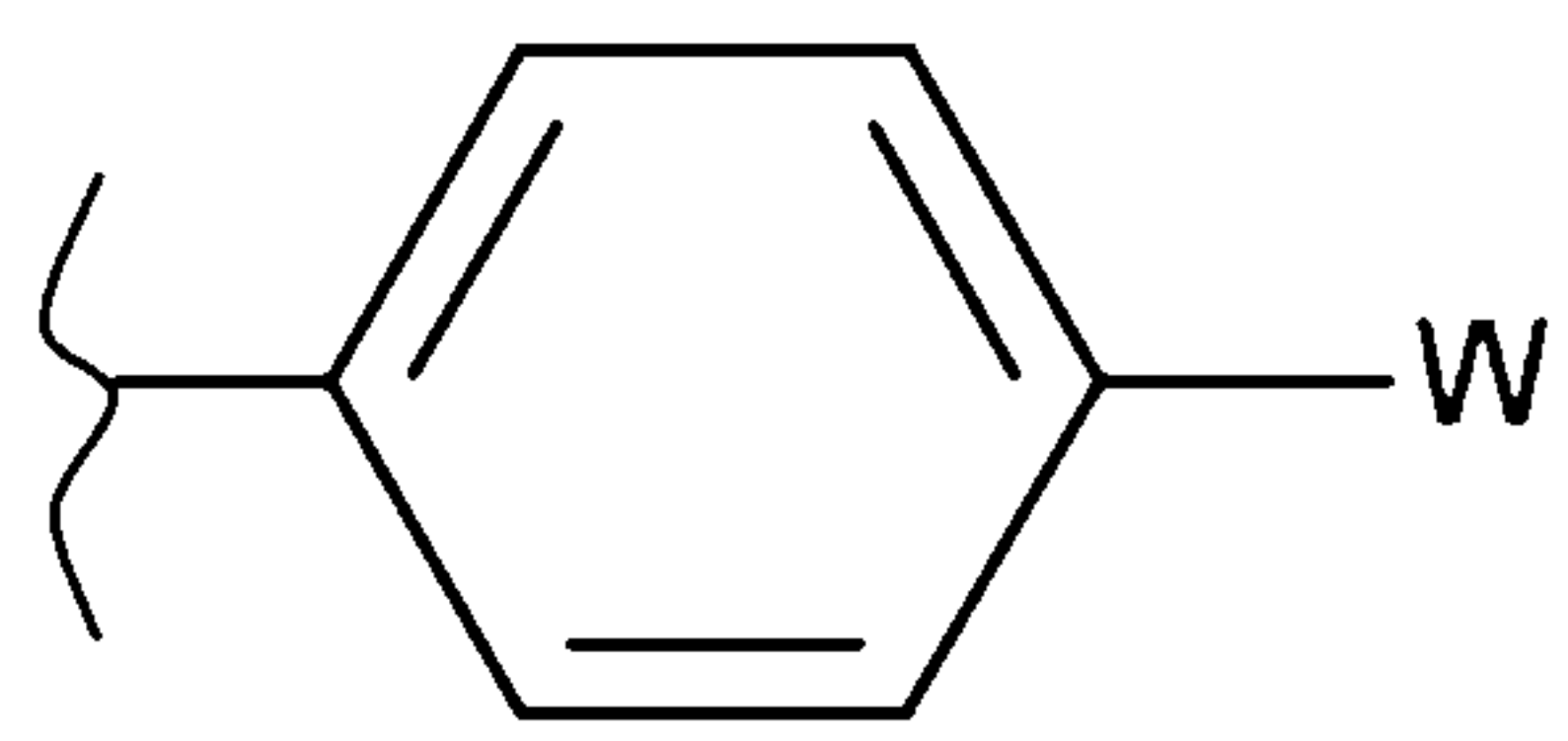
【0008】 在第一項實施例(E1)中，本發明係關於式(I)化合物：



其中：

- ◆ A_1 及 A_2 彼此獨立地表示氫或鹵素原子、直鏈或分支鏈聚鹵基-(C_1 - C_6)烷基、直鏈或分支鏈(C_1 - C_6)烷基或環烷基，
或 A_1 及 A_2 與攜載其等之原子一起形成由5、6或7個環成員構成之芳族或非芳族雜環Het，除氮外，其亦可含有一至3個獨立地選自氧、硫及氮之雜原子，應瞭解所述氮可經表示氫原子、直鏈或分支鏈(C_1 - C_6)烷基或基團-C(O)-O-Alk之基團取代，其中Alk係直鏈或分支鏈(C_1 - C_6)烷基，
- ◆ G表示基團-NR₇-，視需要經基團T取代之基團1,2,3,4-四氫伸異喹啉基、視需要經基團T取代之基團2,3-二氫-1H-伸異吡啶基或伸吡啶基，
- ◆ T表示氫原子、視需要經一至三個鹵素原子取代之直鏈或分支鏈(C_1 - C_6)烷基、(C_1 - C_4)烷基-NR₁R₂基團或(C_1 - C_4)烷基-OR₆基團，
- ◆ X表示(C_2 - C_8)伸烷基，其中1至3個碳原子可經選自氧、硫及N-R₅之雜原子，或經伸芳基或伸雜芳基置換，
- ◆ Y表示基團-CH₂-或-CO-，
- ◆ R₁及R₂彼此獨立地表示氫原子或直鏈或分支鏈(C_1 - C_6)烷基，
或R₁及R₂與攜載其等之氮原子一起形成雜環烷基，
- ◆ R₃及R₄係如下：

-其等其中之一者表示下式之苯基：



其中W表示羥基或選自-OPO(OM)(OM')、-OPO(OM)(O⁻M₁⁺)、-OPO(O⁻M₁⁺)(O⁻M₂⁺)、-OPO(O⁻)(O⁻)M₃²⁺、-OPO(OM)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃)及-OPO(O⁻M₁⁺)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃)之磷酸基，其中M及M'彼此獨立地表示氫

原子、直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、直鏈或分支鏈(C₂-C₆)烯基、直鏈或分支鏈(C₂-C₆)炔基、環烷基或雜環烷基，兩者均由5至6個環成員構成，而M₁⁺及M₂⁺彼此獨立地表示醫藥上可接受之單價陽離子，M₃²⁺表示醫藥上可接受之二價陽離子且n係1至5之整數，

-而另一者表示芳基、雜芳基、雜環烷基、環烷基或直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基，應瞭解前述基團或其等可能之取代基中之一或多個碳原子可經氙化，

- ◆ R₅表示氫原子或直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基，
- ◆ R₆及R₇彼此獨立地表示氫原子或直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基，
- ◆ R_a、R_b、R_c及R_d彼此獨立地表示氫原子、直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、鹵素原子、直鏈或分支鏈(C₁-C₆)-烷氧基、羥基、直鏈或分支鏈聚鹵基-(C₁-C₆)烷基、三氟甲氧基或配對(R_a,R_b)、(R_b,R_c)或(R_c,R_d)中之任何一者之取代基與攜載其等之碳原子一起形成由5至7個環成員構成之環，其可含有一至2個選自氧及硫之雜原子，亦應瞭解上文中定義之環之一或多個碳原子可經氙化或經一至3個選自鹵素及直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基之基團取代，

應瞭解：

- 「芳基」意指苯基、萘基、聯苯基或茚基，
- 「雜芳基」意指由5至10個環成員構成之任何單環或二環基團，其具有至少一個芳族部分且含有1至4個選自氧、硫、氮及四級氮之雜原子，
- 「環烷基」意指含有3至10個環成員之任何單環或二環非芳族碳環形基團，
- 「雜環烷基」意指由3至10個環成員構成之任何單環或二環、稠合

或螺接、非芳族基團，其可含有1至3個選自氧、硫、SO、SO₂及氮之雜原子，

- 伸芳基、伸雜芳基、1,2,3,4-四氫伸異喹啉基、2,3-二氫-1H-伸異吲哚基或伸哌啶基意指二價芳基、雜芳基、1,2,3,4-四氫異喹啉或哌啶基，

如此定義之芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基及基團烷基、烯基、炔基及烷氧基可經1至3個選自以下之基團取代：視需要經羥基取代之直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、嗎啉基、3,3-二氟哌啶基或3,3-二氟吡咯啶基；(C₃-C₆)螺；視需要經嗎啉基取代之直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷氧基；(C₁-C₆)烷基-S-；羥基；側氧基；N-氧化物；硝基；氰基；-COOR'；-OCOR'；NR'R''；直鏈或分支鏈聚鹵基-(C₁-C₆)烷基；三氟甲氧基；(C₁-C₆)烷基磺醯基；鹵素；視需要經一或多個鹵素原子取代之芳基；雜芳基；芳氧基；芳基硫基；環烷基；視需要經一或多個鹵素原子或直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基取代之雜環烷基；應瞭解R'及R''彼此獨立地表示氫原子或視需要經甲氧基取代之直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基，

其對映異構體及非對映異構體，及其與醫藥上可接受之酸或鹼形成之加成鹽。

【0009】 在醫藥上可接受之酸中，可提及但不限於鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富馬酸、酒石酸、馬來酸、檸檬酸、抗壞血酸、草酸、甲磺酸、樟腦酸等。

【0010】 在醫藥上可接受之鹼中，可提及但不限於氫氧化鈉、氫氧化鉀、三乙胺、第三丁基胺等。

【0011】 下文中詳細描述本發明之不同之特定實施例(E)。應注意不同實施例之特徵可彼此組合以產生新穎實施例：

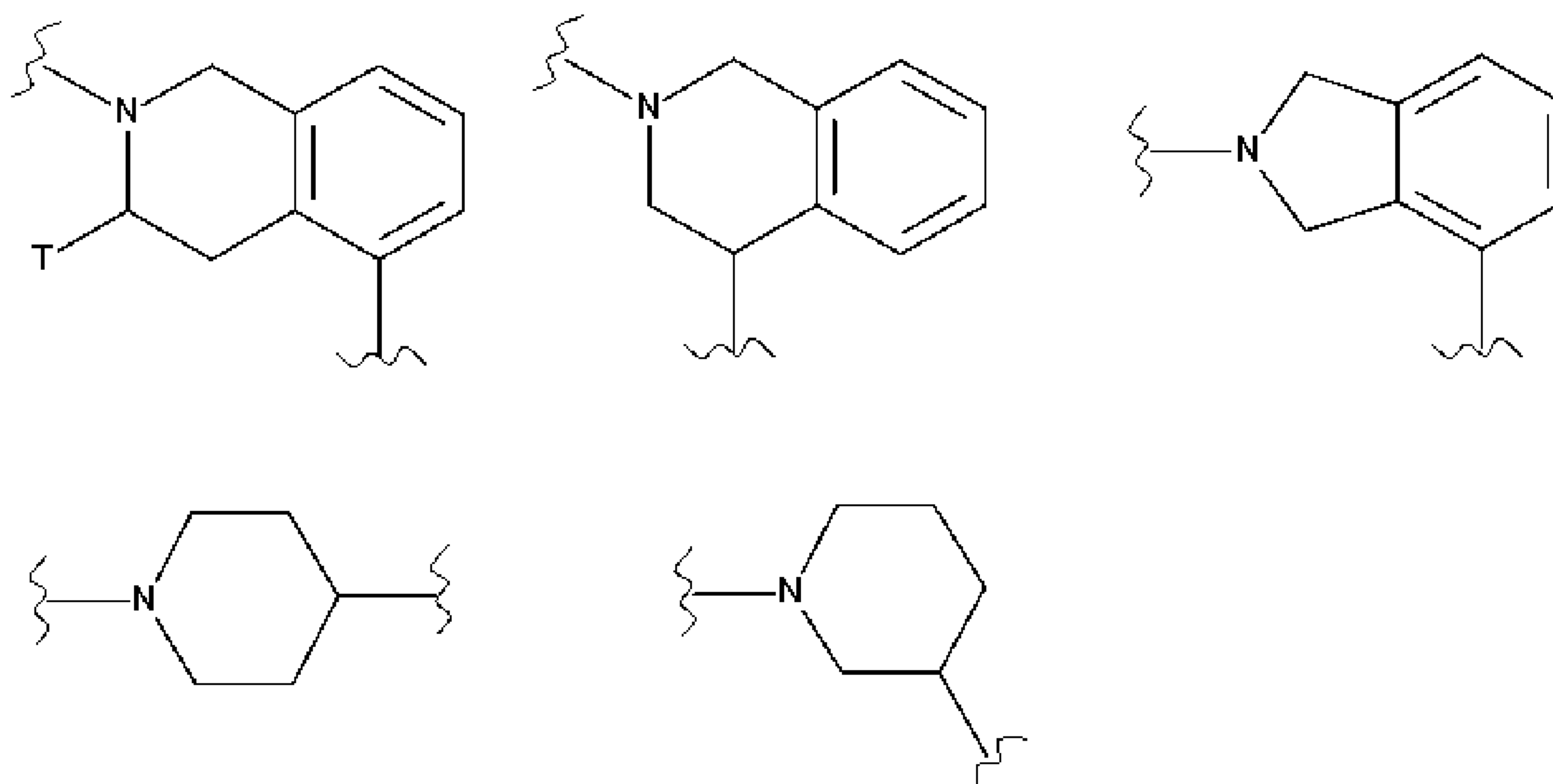
【0012】 **E2.** 如實施例E1之式(I)化合物，其中 A_1 及 A_2 各表示甲基，或基團 A_1 或 A_2 中之一者表示甲基，而另一者表示氫原子。

【0013】 **E3.** 如實施例E1之式(I)化合物，其中 A_1 及 A_2 與攜載其等之原子一起形成由6個環成員構成之雜環。

【0014】 **E4.** 如實施例E1至E3中任一項之式(I)化合物，其中 R_a 、 R_c 及 R_d 各表示氫原子及 R_b 表示氫或鹵素原子。

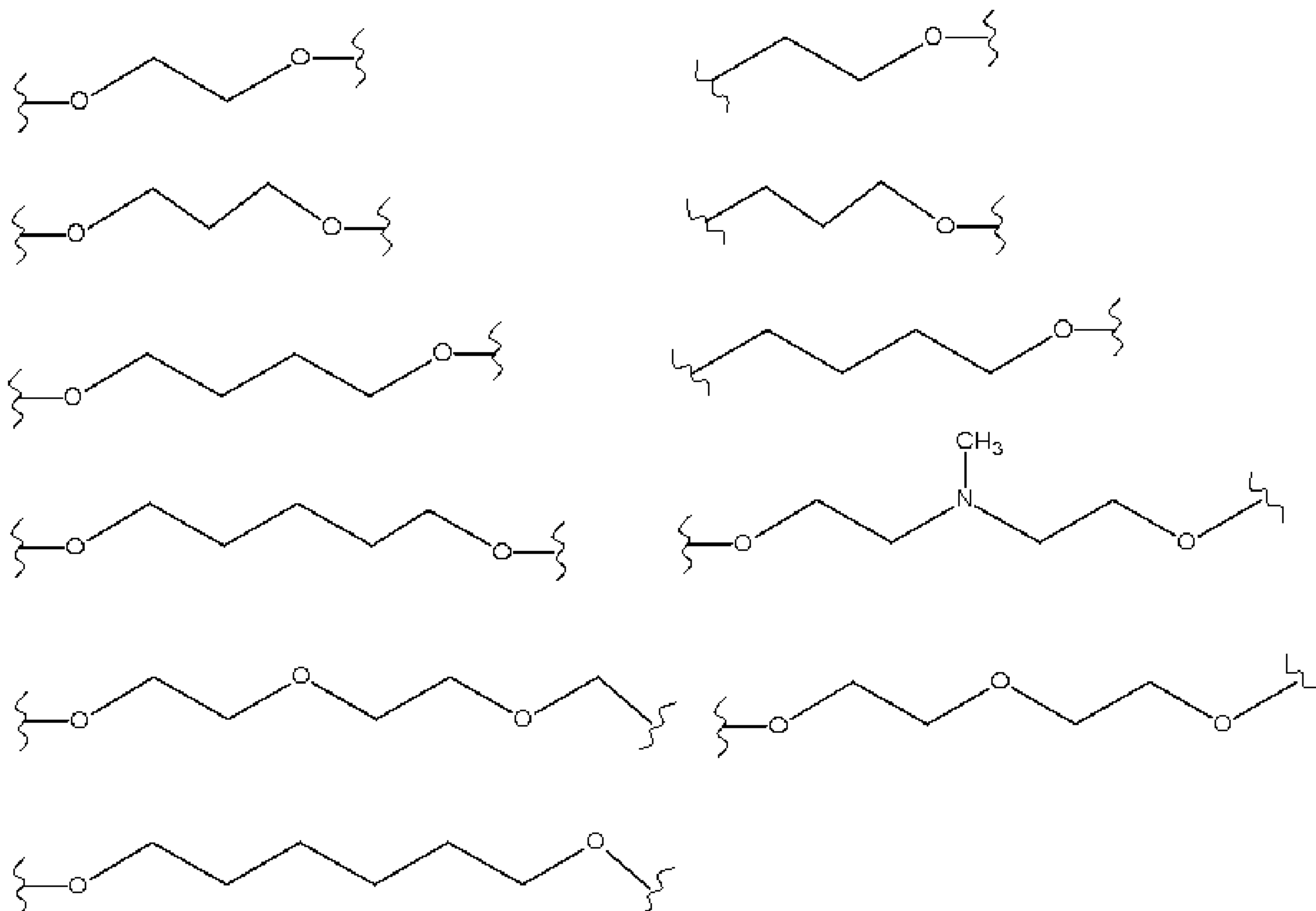
【0015】 **E5.** 如實施例E1至E4中任一項之式(I)化合物，其中Y表示基團-CO-。

【0016】 **E6.** 如實施例E1至E5中任一項之式(I)化合物，其中G表示選自下列基團之基團：



其中T表示甲基或(4-嗎啉基)甲基。

【0017】 **E7.** 如實施例E1至E6中任一項之式(I)化合物，其中X表示選自下列基團之基團：



【0018】 **E8.** 如實施例E1至E7中任一項之式(I)化合物，其中基團R₃或R₄中之一者表示4-羥基苯基，而另一者表示芳基、雜芳基或直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基。

【0019】 **E9.** 如實施例E8之式(I)化合物，其中基團R₃或R₄中之一者表示4-羥基苯基，而另一者表示選自下列列表之基團：

- 視需要經氰基取代之苯基，
- 吡唑基，
- 1-甲基-1*H*-吡唑基，
- 1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑基，
- 5-甲基-2-氰基-1*H*-吡咯基，
- 1-甲基-2-氰基-1*H*-吡咯基，
- 1,2-二甲基-1*H*-吡咯基，
- 1,5-二甲基-2-氰基-1*H*-吡咯基，
- 嘧啶基，

- 乙基，
- 吡啶鎘基團。

【0020】 在本發明之一些實施例中， R_3 或 R_4 表示基團 4-[(NaO)₂OPO]苯基。

【0021】 **E10.** 如實施例E9之式(I)化合物，其中 R_4 表示4-羥基苯基。

【0022】 **E11.** 如實施例E9之式(I)化合物，其中 R_3 表示4-羥基苯基。

【0023】 **E12.** 如實施例E11之式(I)化合物，其中 R_3 表示4-羥基苯基且G表示仲吡啶基。

【0024】 **E13.** 如實施例E1之式(I)化合物，其選自下列基團：

- 6-氯-14-(4-羥基苯基)-10,11-二甲基-2,13-二側氧基-20,23-二氧雜-1,10,14-三氮雜六環[26.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~24,29~]三十四-3,5,7,9(34),11,15(33),16,18,24,26,28-十一烯-17-甲腈，
- 11-氯-4-(4-羥基苯基)-1,7,8-三甲基-4,16,17,23,24,25-六氫-1H,14H-15,18-甲橋-6,9-(亞甲橋)二苯并[b,h]吡啶并[4,3-p][1,6,11,15]氧雜三氮雜環二十烷-5,14(8H)-二酮，
- 6-氯-14-(4-羥基苯基)-10,11-二甲基-2,13-二側氧基-23-氧雜-1,10,14-三氮雜六環[26.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~24,29~]三十四-3,5,7,9(34),11,15(33),16,18,24,26,28-十一烯-17-甲腈，
- 11-氯-4-(4-羥基苯基)-1,7,8-三甲基-5,14-二側氧基-4,5,8,16,17,23,24,25-八氫-1H,14H-15,18-甲橋-6,9-(亞甲橋)二苯并[b,h]吡咯并[3,2-p][1,6,11,15]氧雜三氮雜環二十烷-2-甲腈，

- 11- 氯 -4-(4- 羥基 苯基)-1,7,8- 三 甲 基 -5,14- 二 側 氧 基 -1,4,5,8,16,17,23,24-八氫-14H-15,18-甲橋-6,9-(亞甲橋)二苯并[1,r]吡咯并[2,3-d][1,6,10,15]氧雜三氮雜環十九烷-2-甲腈，

- 11- 氯 -4-(4- 羥基 苯基)-1,7,8- 三 甲 基 -1,4,16,21,22,23- 六 氫 -14H-15,21-甲橋-6,9-(亞甲橋)二苯并[j,o]吡唑并[3,4-b][1,4,8,13]氧雜三氮雜環十九烷-5,14(8H)-二酮，

- (16S或R)-11- 氯 -4-(4- 羥基 苯基)-1,7,8,16-四甲基-5,14-二側氧基-4,5,8,16,17,23,24,25-八氫-1H,14H-15,18-甲橋-6,9-(亞甲橋)二苯并[b,h]吡咯并[3,2-p][1,6,11,15]氧雜三氮雜環二十烷-2-甲腈，

- 4-[16- 氯 -3- 羥基 -19,20- 二 甲 基 -13,22- 二 側 氧 基 -6,7,8,9,10,11,19,22- 八 氫 -13H,23H-8,12- 甲 橋 -21,18-(亞 甲 橋)二 苯 并 [b,j][1,4,8,13]氧雜三氮雜環十九烷-23-基]-1,5-二甲基-1H-吡咯-2-甲腈，

- 10- 氟 -2-(4- 羥基 苯基)-5,6- 二 甲 基 -24,27,30- 三 氧 雜 -2,6,15,32,35- 五 氮 雜 六 環 [29.2.2.1~4,7~.1~15,19~.0~8,13~.0~18,23~] 三 十 七 -1(33),4,7(37),8,10,12,18,20,22,31,34-十一烯-3,14-二酮，

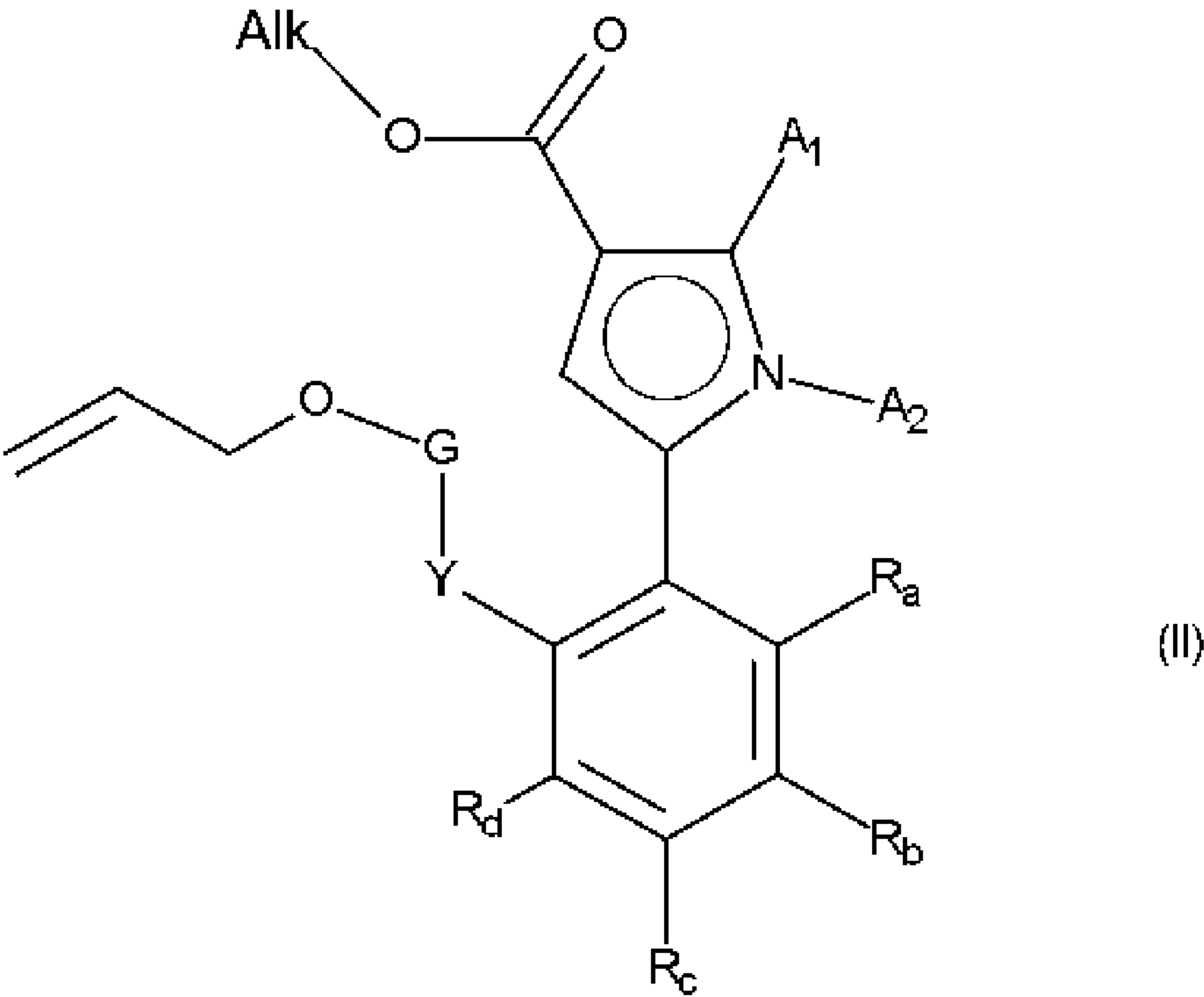
- 10- 氯 -2-(4- 羥基 苯基)-5,6- 二 甲 基 -24,30- 二 氧 雜 -2,6,15,32,35- 五 氮 雜 六 環 [29.2.2.1~4,7~.1~15,19~.0~8,13~.0~18,23~] 三 十 七 -1(33),4,7(37),8,10,12,18,20,22,31,34-十一烯-3,14-二酮，

- 10- 氯 -2-(4- 羥基 苯基)-5,6,27- 三 甲 基 -24,30- 二 氧 雜 -2,6,15,27,32,35- 六 氮 雜 六 環 [29.2.2.1~4,7~.1~15,19~.0~8,13~.0~18,23~] 三 十 七 -1(33),4,7(37),8,10,12,18,20,22,31,34-十一烯-3,14-二酮，

- 11- 氯 -4-(4- 羥基 苯基)-1,7,8- 三 甲 基 -1,4,16,17,23,24- 六 氫 -14H-15,18-甲橋-6,9-(亞甲橋)二苯并[1,r]吡唑并[3,4-d][1,6,10,15]氧雜三氮雜

環十九烷-5,14(8H)-二酮。

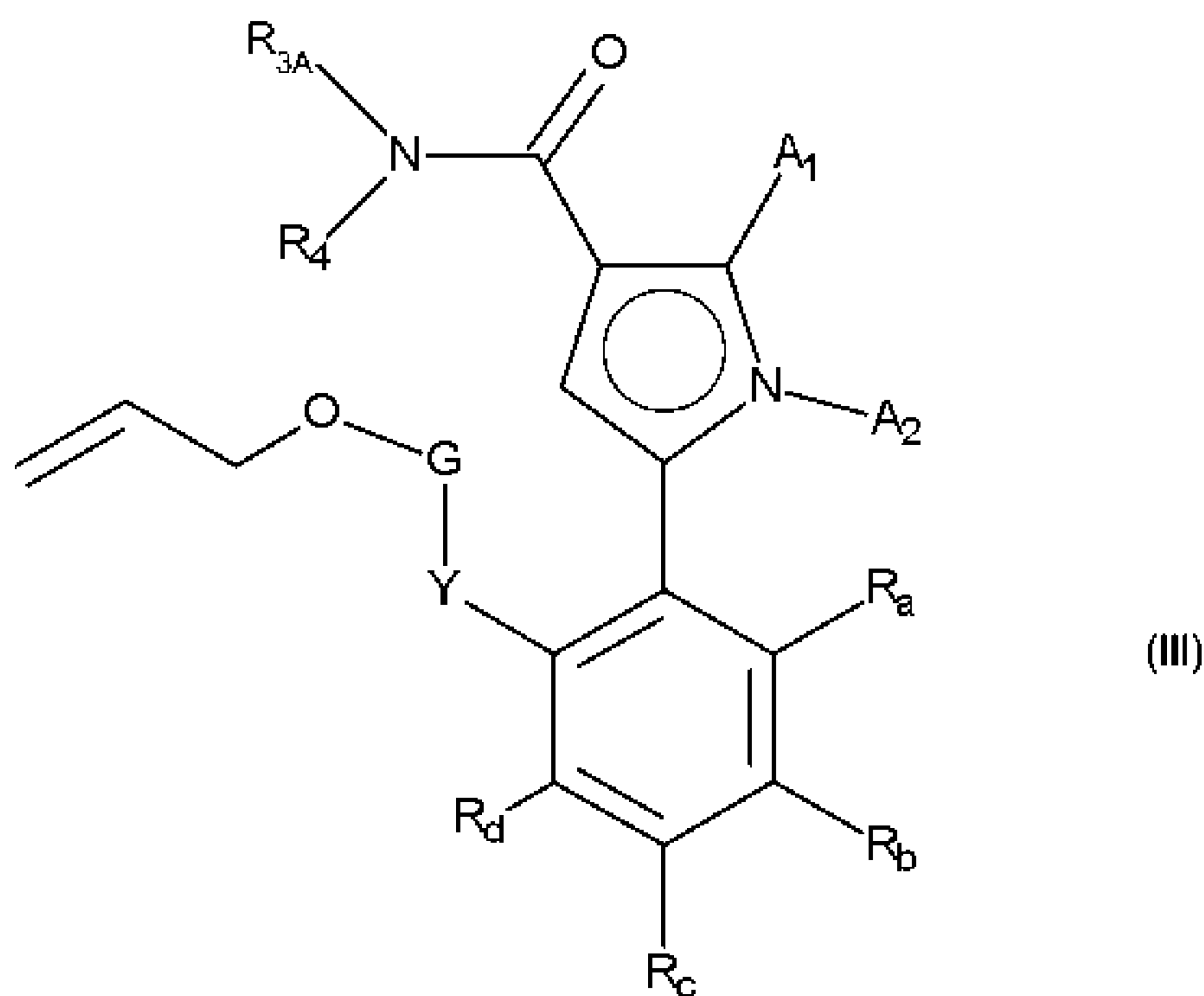
【0025】 **E14.** 一種用於製備如實施例E1之式(I)化合物之方法，其特徵在於使用式(II)化合物作為起始材料：



其中 A_1 、 A_2 、 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、Y及G具有如E1中定義之式(I)所述之相同含義，及Alk表示直鏈或分支鏈(C_1 - C_6)烷基，

式(II)化合物之酯官能基-OAlk係經水解以產生相應之羧酸或羧酸鹽，可將其轉化為相應之醯氯或酸酐，然後與胺 $NHR_{3A}R_4$ 偶合，其中 R_4 具有如式(I)所述之相同含義及 R_{3A} 表示：

- 如式(I)中定義之基團 R_3 ，
 - 或基團 R_3 -O-Alk'-Z、 R_3 -Alk'-Z或 R_3 -Z，其中Alk'表示直鏈或分支鏈(C_1 - C_6)烷基及Z表示鹵素原子或-OH基團，
- 以形成式(III)化合物：



其中 A_1 、 A_2 、 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_4 、 Y 及 G 具有與式(I)相同之含義，

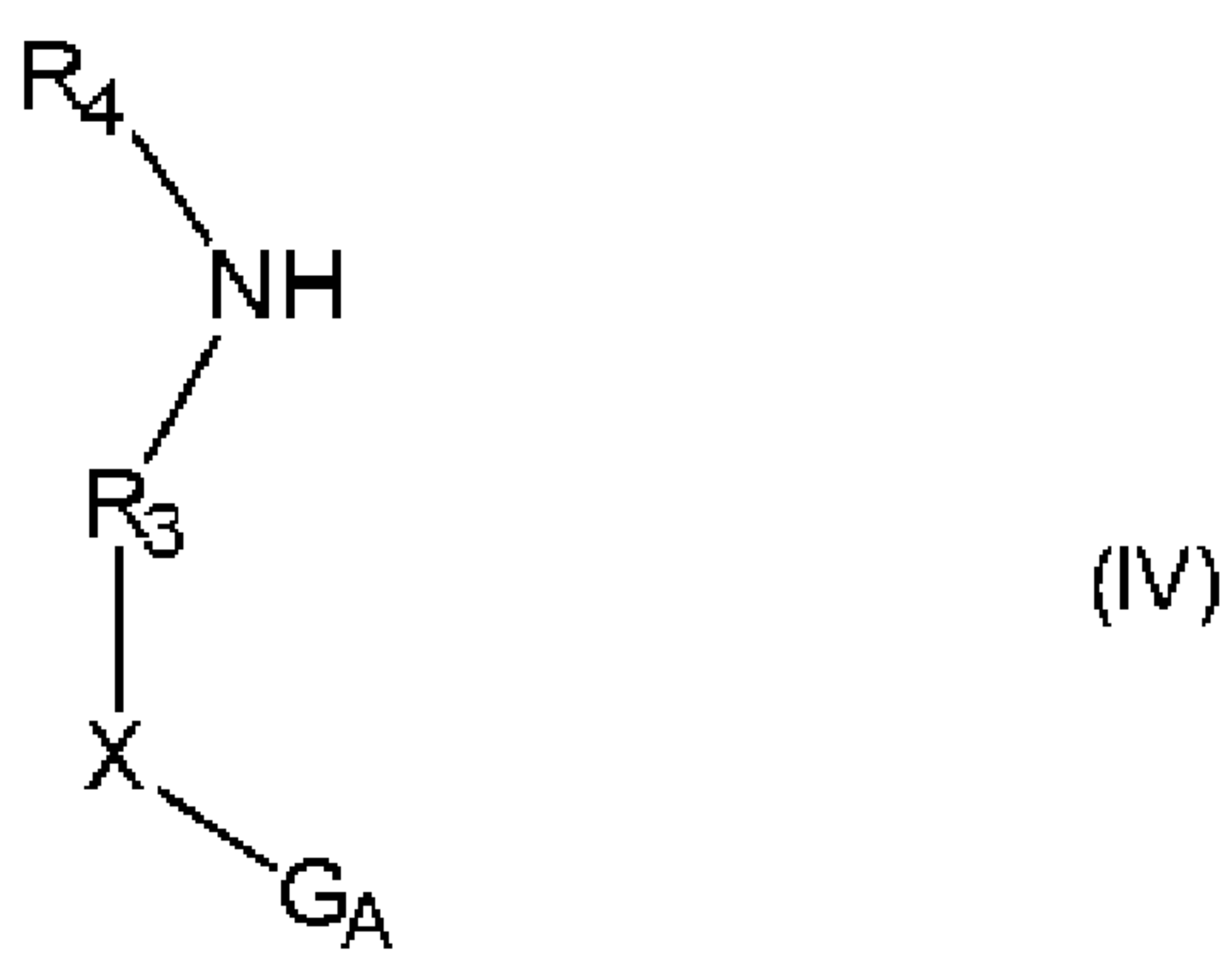
其係經受醇官能基之去保護反應，接著進行分子內親核取代或光延反應或芳族親核取代，

以產生式(I)化合物，

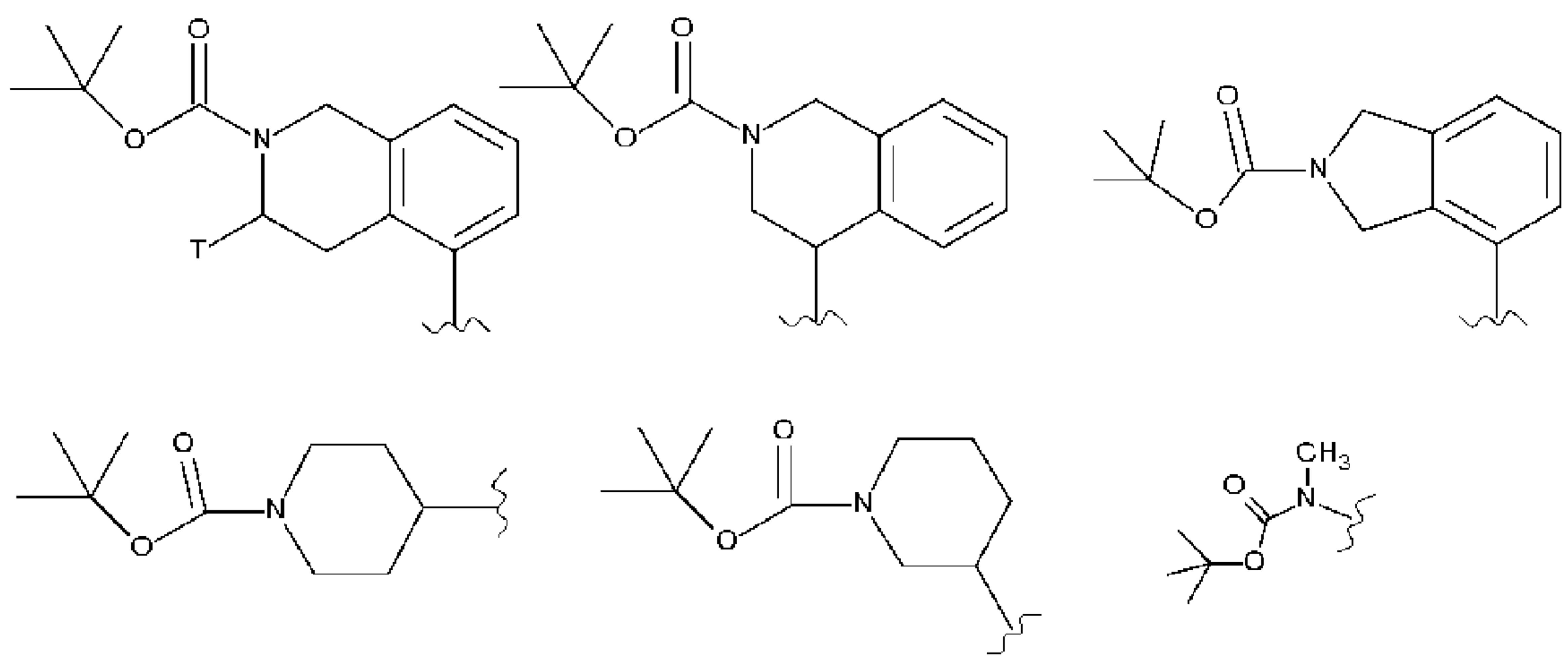
該式(I)化合物可根據習知分離技術純化，該式(I)化合物可用醫藥上可接受之酸或鹼轉化為其加成鹽並根據習知分離技術視需要分成其異構體，

應瞭解，在上文描述之方法之過程中被認為適當之任何時間下，合成之試劑或中間物之羥基及胺基可受保護及然後根據合成之要求去保護。

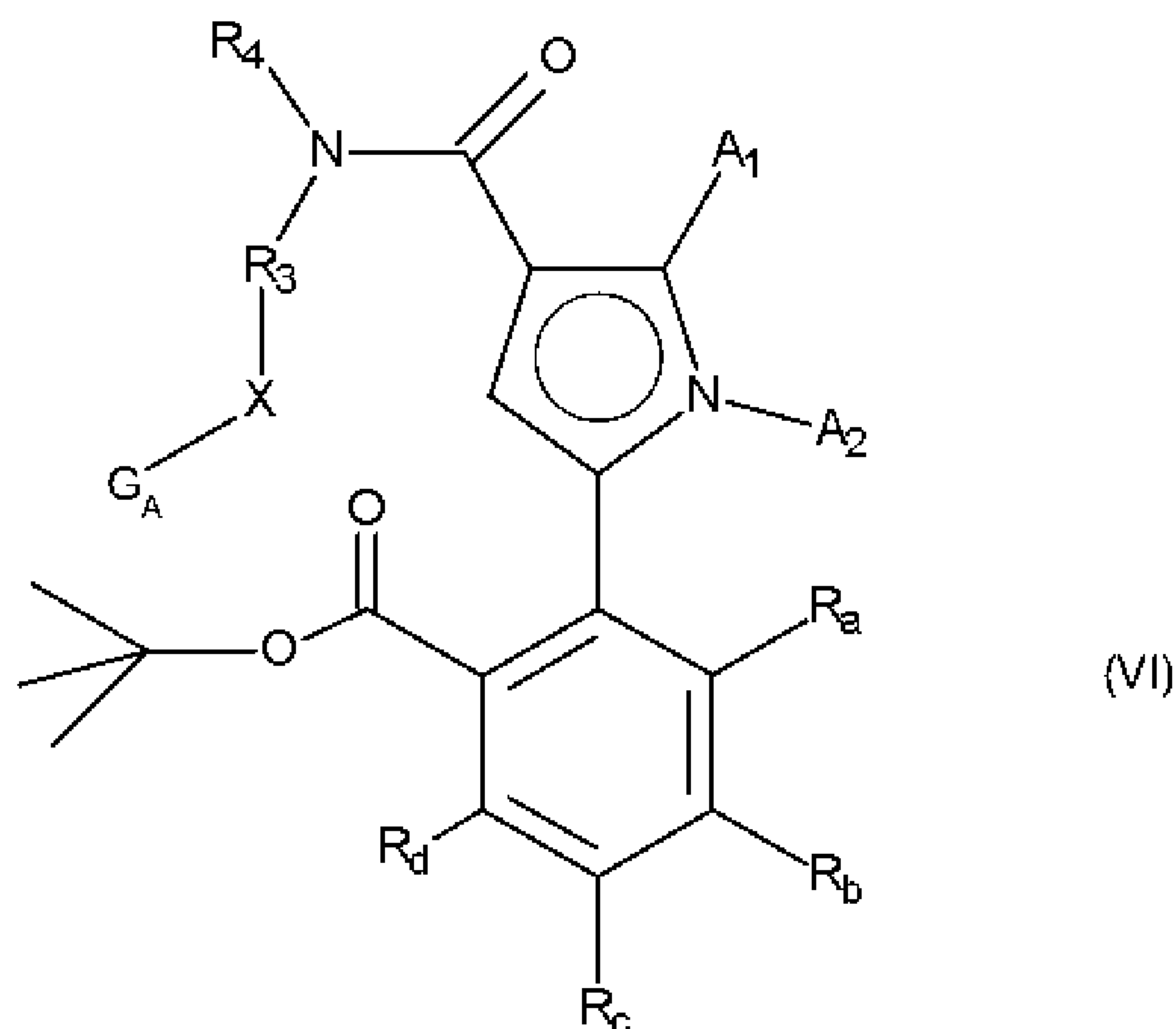
【0026】 E15. 一種用於製備如實施例E1之式(I)化合物之方法，其特徵在於使用式(IV)化合物作為起始材料：



其中 R_3 、 R_4 及X具有如式(I)所述之相同含義及 G_A 表示選自下列列表之基團：



其中 A_1 、 A_2 、 R_a 、 R_b 、 R_c 及 R_d 具有如式(I)所述之相同含義，
以產生式(VI)化合物：



其中 A_1 、 A_2 、 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_3 、 R_4 及X具有如式(I)之相同含義，

使其經受去保護反應，接著分子內偶合以產生式(I)化合物，

該式(I)化合物可根據習知分離技術純化，該式(I)化合物可用醫藥上可接受之酸或鹼轉化為其加成鹽並根據習知分離技術視需要分成其異構體，

應瞭解，在上文描述之方法之過程中被認為適當之任何時間下，合成之試劑或中間物之羥基及胺基可受保護及然後根據合成之要求去保護。

【0027】 E16. 一種藥物組合物，其包含如實施例E1至E13中任一項之式(I)化合物，或其與醫藥上可接受之酸或鹼形成之加成鹽，與一或多種醫藥上可接受之賦形劑之組合。

【0028】 E17. 如實施例E16之藥物組合物，其用作促細胞凋亡

劑。

【0029】 E18. 如實施例E16之藥物組合物，其用於治療癌症、自體免疫疾病及免疫系統之疾病。

【0030】 E19. 如實施例E18之藥物組合物，其中該癌症係選自下列列表：膀胱、大腦、乳房及子宮之癌症、慢性類淋巴細胞性白血病、結腸直腸癌、食道癌及肝癌、淋巴母細胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、黑色素瘤、惡性血液病、骨髓瘤、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌及小細胞肺癌。

【0031】 E20. 一種如實施例E1至E13中任一項之式(I)化合物之用途，其用於製造用作促細胞凋亡劑之藥劑。

【0032】 E21. 一種如實施例E1至E13中任一項之式(I)化合物之用途，其用於製造用於治療癌症、免疫疾病及自體免疫疾病之藥劑。

【0033】 E22. 一種如實施例E21之式(I)化合物之用途，其中該癌症係選自下列列表：膀胱、大腦、乳房及子宮之癌症、慢性類淋巴細胞性白血病、結腸直腸癌、食道癌及肝癌、淋巴母細胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、黑色素瘤、惡性血液病、骨髓瘤、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌及小細胞肺癌。

【0034】 E23. 一種如實施例E1至E13中任一項之式(I)化合物與抗癌劑之組合，該抗癌劑選自遺傳毒物、有絲分裂毒物、抗代謝物、蛋白酶體抑制劑、激酶抑制劑及抗體。

【0035】 E24. 一種藥物組合物，其包含如實施例E23之組合與一或多種醫藥上可接受之賦形劑之組合。

【0036】 E25. 如實施例E23之組合，其用於治療癌症。

【0037】 **E26.** 一種如實施例E23之組合之用途，其用於製造用以治療癌症之藥劑。

【0038】 **E27.** 如實施例E1至E13中任一項之式(I)化合物，其在癌症之治療中與放射治療聯合使用。

【實施方式】

【0039】 在根據本發明之藥物組合物中，可更具體地提及彼等適用於經口、非經腸、經鼻、經皮或跨皮、經直腸、經舌、經眼或呼吸投與者，具體言之，錠劑或糖衣藥丸、舌下錠劑、小袋、扇形劑、膠囊、舌含片、菱形錠、栓劑、乳膏、軟膏、真皮凝膠及可飲用或可注射安瓿。

【0040】 劑量可根據病患之性別、年齡及重量、投與途徑、治療適應症或任何相關聯之治療之性質變化，並在一或多次投與中每24小時自0.01 mg至1 g之範圍內變化。

【0041】 最終，本發明之化合物可連接至單株抗體或其片段或連接至可與單株抗體相關聯或無關聯之支架蛋白。

【0042】 抗體片段必須瞭解為Fv、scFv、Fab、F(ab')₂、F(ab')、scFv-Fc型或雙功能抗體之片段，其等通常具有與該等抗體片段所來自之抗體相同之結合特異性。根據本發明，本發明之抗體片段可起始自抗體藉由諸如由酶(諸如胃蛋白酶或木瓜蛋白酶)消化之方法，及/或藉由化學還原裂解二硫鍵獲得。在另一種方式中，本發明中包含之抗體片段可藉由亦為熟習此項技術者熟知的基因重組技術或另外藉由肽合成，藉助於(例如)自動肽合成器(諸如彼等由Applied Biosystems公司供應者等)獲得。

【0043】 應瞭解可與單株抗體相關聯或無關聯之支架蛋白意指含有或不含免疫球蛋白折疊並產生類似於單株抗體之結合能力之蛋白質。熟習

此項技術者已知如何選擇蛋白支架。更特定言之，已知，為被選擇，此支架應顯示如下數種特徵(Skerra A., J. Mol. Recogn., 13, 2000, 167-187)：系統發育之良好保存、具有眾所周知的三維分子組成(諸如，例如，結晶學或NMR)之穩健架構、小尺寸、沒有或僅有低程度之轉譯後修飾、易於產生、表現及純化。此蛋白支架可係(但不限於)選自由以下組成之結構：纖維連蛋白及優先地第十纖維連蛋白III型域(FNfn10)、脂質運載蛋白、抗運載蛋白(Skerra A., J. Biotechnol., 2001, 74(4):257-75)、來自葡萄球菌蛋白A之域B之蛋白Z衍生物、硫氧還蛋白A或具有重複域諸如「錨蛋白重複序列」(Kohl等人，PNAS, 2003，第100卷，第4期，1700-1705)、「狢狢重複序列」、「富白胺酸重複序列」或「三十四肽重複序列」之任何蛋白質。亦可提及來自毒素(諸如，例如，蠍、昆蟲、植物或軟體動物毒素)或神經元型一氧化氮合酶之蛋白抑制劑(PIN)之支架衍生物。

【0044】 下列製備及實例闡述本發明且不得以任何方式限制本發明。

【0045】

製備1a：4-氯-2-[4-(乙氧基羰基)-1,5-二甲基-1H-吡咯-2-基]苯甲酸

【0046】

步驟A：1,2-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯

分3次，將60%氫化鈉(2.61 g；65.3 mmol)添加至2-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(10 g；65.3 mmol)及碘甲烷(8.95 mL；130.6 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(70 mL)中之溶液，放置於0℃下。然後，在0℃下將整個溶液攪拌1小時。藉由添加冰-水(420 mL)水解反應混合物及然後用乙酸乙酯稀釋。傾析後，有機相用0.1 N鹽酸水溶液、飽和氯化鋰水溶液及飽和氯化鈉水溶液依次清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係

藉由層析術於矽膠上使用石油醚及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, 300 K) δ ppm : 6.65 (d, 1H), 6.3 (1d, 1H), 4.1 (1q, 2H); 3.5 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 1.5 (1t, 3H)。

IR : ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1688 cm^{-1} ; $\text{C}-\text{O}-\text{C}$: 1172 cm^{-1} 。

【0047】

步驟B：5-(5-氯-2-甲醯基苯基)-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯

向步驟A中獲得之化合物(10 g ; 62.8 mmol)於N,N-二甲基乙醯胺(65 mL)中之溶液依次添加2-溴-4-氯苯甲醛(15.2 g ; 69 mmol)、乙酸鉀(12.3 g ; 125.6 mmol)，及然後在氬下將整個溶液攪拌20分鐘。然後添加二氯雙(三苯膦)鈣(II) (2.2 g ; 3.14 mmol)。然後，在 130°C 下將該反應混合物加熱整夜。恢復至周圍溫度後，將該反應混合物稀釋於二氯甲烷中，然後向其中添加骨炭(2 g)。在周圍溫度下將整個溶液攪拌1小時及然後過濾。然後，有機相用水清洗，於硫酸鎂上乾燥並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷及乙醇作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, 300 K) δ ppm : 9.8 (s, 1H), 7.91-7.69-7.61 (d, 3H), 6.5 (s, 1H), 4.2 (q, 2H,), 3.4 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.28 (t, 3H)。

【0048】

步驟C：4-氯-2-[4-(乙氧基羰基)-1,5-二甲基-1H-吡咯-2-基]苯甲酸

將步驟B中獲得之化合物(12.85 g ; 42 mmol)及2-甲基-2-丁烯(35.7 mL ; 336 mmol)溶解於丙酮(20 mL)及四氫呋喃(20 mL)之混合物中。向其中滴加含有亞氯酸鈉(13.3 g ; 147 mmol)及磷酸氫二鈉(14.5 g ; 105

mmol)之混合物之200 mL水溶液。然後，在周圍溫度下將整個溶液劇烈攪拌7小時。濃縮該反應混合物以移除丙酮及然後用乙酸乙酯稀釋。傾析後，有機相用水清洗並濃縮至乾燥。然後，將殘餘物溶解於少量乙醚中。將然後獲得之固體濾除，用乙醚清洗及然後在真空中在40°C下乾燥整夜。該標題產物隨後可直接使用而無需進一步純化。

^1H NMR (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm : 13 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.3 (s, 1H), 4.15 (q, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 1.25 (t, 3H)。

IR : ν : -OH : 3100-2500 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1681 cm^{-1} 。

【0049】

製備2a : 5-(5-氯-2-甲醯基苯基)-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸

【0050】

步驟A : 1,2-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯

歷時1小時將氯乙醛之50質量%水溶液(1206 g ; 7.68 mol)添加至乙醯乙酸乙酯(1000 g ; 7.68 mol)於四氫呋喃(3 L)中之溶液，放置於-10°C下。然後，歷時3小時在-10°C下添加甲胺之40質量%水溶液(1495 g ; 19.2 mol)。然後，歷時1.5小時，在30°C下加熱該反應混合物並在該溫度下攪拌16小時。恢復至周圍溫度後，將該混合物稀釋於乙酸乙酯(3 L)中並分離各相。保持鹼性水相用於萃取。將有機相冷卻至10°C並歷時15分鐘添加1 N鹽酸水溶液(2.5 L)。分離各相及有機相用1 N鹽酸水溶液(2.5 L)，且然後用飽和氯化鈉水溶液(1 L)再次清洗。組合鹼性及酸性水相並用乙酸乙酯(1.5 L)清洗。組合有機相並用飽和氯化鈉水溶液(1 L)清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。產物係藉由在真空中蒸餾純化以獲

得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 6.50 (d, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 1.33 (t, 3 H)。

【0051】

步驟B：1,2-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸

將單水合氫氧化鋰(251 g；5.98 mmol)添加至步驟A中獲得之化合物(500 g；2.99 mol)於水(5 L)中之溶液，並在100°C下將該混合物加熱2小時。恢復至周圍溫度後，該反應混合物用甲苯(1 L)及甲基第三丁基醚(1 L)清洗。在10至15°C之溫度下，用鹽酸水溶液(530 mL)將水相酸化至pH=1，攪拌1小時及然後過濾。獲得之固體用水清洗三次並在真空中在60至65°C之溫度下乾燥36小時。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 11.52 (s, 1 H), 6.62 (d, 1 H), 6.29 (d, 1 H), 3.50 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H)。

【0052】

步驟C：5-(5-氯-2-甲醯基苯基)-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸

標題化合物係根據製備1a之步驟B中描述之方法使用2-溴-4-氯苯甲醛及前述步驟中獲得之化合物獲得。

^1H NMR (400 MHz, dmsO-d_6 , 300 K) δ ppm : 9.8 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.69 (dd, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 6.5 (s, 1 H), 4.2 (四重峰, 2 H), 3.4 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 1.28 (t, 3 H)。

【0053】

製備1a'：5-(丙-2-烯-1-基氧基)-1,2,3,4-四氫異喹啉，鹽酸鹽(1:1)

【0054】

步驟A：5-羥基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

將二氧化鉑(2 g ; 8.8 mmol)添加至5-羥基異喹啉(20 g ; 137 mmol)於乙酸(120 mL)中之溶液。將整個溶液放置於氫氣氛(2 bar)下，歷時24小時。過濾該反應混合物及觸媒用甲苯清洗。將如此獲得之濾液濃縮至乾燥。獲得之殘餘物隨後可直接使用而無需進一步純化。

向獲得之殘餘物(1.95 g ; 13 mmol)於二氯甲烷(110 mL)中之溶液添加二異丙基乙胺(9.7 mL ; 57 mmol)及二碳酸二第三丁基酯(3.69 g , 16.9 mmol)，及然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌2小時。該反應混合物用飽和氯化銨水溶液稀釋。傾析後，有機相用飽和碳酸氫鈉水溶液清洗及然後用飽和氯化鈉水溶液清洗。其然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用石油醚及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm : 9.41 (m, 1 H), 6.97 (t, 1 H), 6.64/6.54 (2d, 2 H), 4.42 (m, 2 H), 3.53 (t, 2 H), 2.59 (t, 2 H), 1.42 (s, 9 H)。

IR : ν : -OH : 3294 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1652 cm^{-1} 。

【0055】

步驟B：5-(丙-2-烯-1-基氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

向步驟A中獲得之化合物(10 g ; 40.1 mmol)於乙腈(110 mL)中之溶液添加溴丙烯(6 mL ; 60.2 mmol)及碳酸鉀(14.6 g , 120.3 mmol)，及然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌20小時。該反應混合物用乙酸乙酯稀釋。傾析後，有機相用水及飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過

濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用石油醚及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm : 7.8 (d, 1 H), 7.12 (t, 1 H), 6.75 (d, 1 H), 6.05 (m, 1 H), 5.41 (d四重峰, 1 H), 5.28 (d四重峰, 1 H), 4.58 (dt, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 3.55 (t, 2 H), 2.68 (t, 2 H), 1.43 (s, 9 H)。

IR : ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1691 cm^{-1} ; $>\text{C}-\text{O}-\text{C}<$: 1162 cm^{-1} 。

【0056】

步驟C : 5-(丙-2-烯-1-基氧基)-1,2,3,4-四氫異喹啉, 鹽酸鹽(1:1)

將4 N鹽酸溶液於二噁烷(33.4 mL ; 133.5 mmol)中之溶液添加至步驟B中獲得之化合物(9.7 g ; 33.4 mmol)於二噁烷(30 mL)中之溶液, 及然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌48小時。將該反應混合物濃縮至乾燥並將獲得之殘餘物溶解於乙酸乙酯中及然後過濾。標題產物係以固體之形式獲得, 其無需進一步純化即可使用。

^1H NMR (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm : 9.4 (s, 2 H), 7.21 (t, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 6.8 (d, 1 H), 6.08 (m, 1 H), 5.41 (dt, 1 H), 5.29 (dt, 1 H), 4.62 (m, 2 H), 4.25 (s, 2 H), 3.35 (t, 2 H), 2.86 (t, 2 H)。

IR : ν : $>\text{NH}_2+$: $3250-2250\text{ cm}^{-1}$ 。

【0057】

製備2a' : 1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基甲醇

【0058】

步驟A : 1,2,3,4-四氫異喹啉-4-羧酸甲酯

將三甲基氯矽烷(5.4 mL ; 42.3 mmol)添加至1,2,3,4-四氫-4-異喹啉

羧酸(5 g ; 28.2 mmol)於甲醇(40 mL)中之溶液，及然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌16小時。在第二次添加三甲基氯矽烷(4 mL ; 31.35 mmol)後，在周圍溫度下將該反應混合物攪拌16小時。然後將該反應混合物濃縮至乾燥並將殘餘物溶解於甲醇中，及然後再次濃縮該混合物。將此操作進行兩次以提供標題產物，其隨後可直接使用而無需進一步純化。

^1H NMR (400 MHz, dms o-d_6 , 300 K) δppm : 9.75-9.6 (未解析峰，2 H), 7.4-7.25 (未解析峰，4 H), 4.3 (s, 2 H), 4.29 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.65/3.55 (AB x , 2 H)。

IR : ν : -NH 2^+ : 3200-2150 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1731 cm^{-1} 。

【0059】

步驟B : 1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基甲醇

將步驟A中獲得之化合物(3.47 g ; 18.1 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液滴加至氫化鋁鋰(1.24 g ; 32.7 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之混合物，放置於0 $^{\circ}\text{C}$ 下。在0 $^{\circ}\text{C}$ 下將該反應混合物攪拌2小時及然後用水(11 mL)及1 N氫氧化鈉水溶液(15 mL)之混合物水解。在添加乙酸乙酯後，在周圍溫度下將整個溶液攪拌16小時。然後濾除不溶性材料及濾液用乙酸乙酯萃取。組合有機相並用飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥以提供標題產物，其隨後可直接使用而無需進一步純化。

^1H NMR (400 MHz, dms o-d_6 , 300 K) δppm : 7.2-6.95 (m, 4 H), 3.8 (s, 2 H), 3.6 (d, 2 H), 3.3 (m, 2 H), 3.18/2.85 (2dd, 2 H), 2.65 (m, 1 H)。

IR : ν : -NH/-OH $^+$: 3295 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{C}<$: 1626 cm^{-1} 。

【0060】

製備1a''：N-(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)-3-(2-氯乙氧基)苯胺

【0061】

步驟A：1-溴-3-(2-氯乙氧基)苯

將碳酸鉀(12 g；86.7 mmol)添加至3-溴苯酚(5 g；18.9 mmol)及溴氯乙烷(3.7 mL；43.3 mmol)於乙腈(80 mL)中之溶液，及然後在80℃下將整個溶液攪拌24小時。該反應混合物用乙酸乙酯及水之混合物稀釋。傾析後，有機相用水及飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用石油醚及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm：7.15 (m, 2 H), 7.09 (m, 1 H), 6.85 (dt, 1 H), 4.21 (t, 2 H), 3.8 (t, 2 H)。

IR： ν ：Ar：1588 cm^{-1} ；>C-O-C<：1227 cm^{-1} ； γ ：>CH-Ar：764 及678 cm^{-1} 。

【0062】

步驟B：4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯胺

標題化合物係起始自於四氫呋喃中之4-胺基苯酚在咪唑及第三丁基(二甲基)甲矽烷基氯之存在下根據參考文獻中描述之方案獲得(S. Knaggs等人，Organic & Biomolecular Chemistry, 3(21), 4002-4010; 2005)。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d_6 , 300 K) δ ppm：6.45-6.55 (dd, 4H), 4.60 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (s, 6H)。

IR： ν ：- NH_2^+ ：3300-3400 cm^{-1} 。

【0063】

步驟C：N-(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)-3-(2-氯乙氧基)苯胺

步驟A中獲得之化合物(4.8 g ; 20.8 mmol)及步驟B中獲得之化合物(5.6 g ; 24.9 mmol)於甲苯(70 mL)中之溶液係藉由通過氫鼓泡10分鐘脫氣。向其中添加第三丁酸鈉(2.4 g ; 24.9 mmol)及氯(2-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈣(II) (0.7 g ; 1 mmol)。然後在80℃下將整個溶液攪拌1小時。在Celite®上過濾該反應混合物。在用乙酸乙酯沖洗後，濾液用水及飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用石油醚及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm : 7.88 (s, 1 H), 7.08 (t, 1 H), 7 (d, 2 H), 6.79 (d, 2 H), 6.54 (dd, 1 H), 6.49 (t, 1 H), 6.32 (dd, 1 H), 4.19 (t, 2 H), 3.91 (t, 2 H), 0.95 (s, 9 H), 0.2 (s, 6 H)

IR : ν : >NH : 3393 cm^{-1} ; δ : Si-CH₃ : 1250 cm^{-1} 。

【0064】

製備**2a''**：N-(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)-3-(3-氯丙氧基)-苯胺

標題化合物係根據製備**1a''**之方法，於步驟A中用溴氯丙烷置換溴氯乙烷獲得。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm : 7.85 (s, 1 H), 7.05 (t, 1 H), 6.99 (d, 2 H), 6.77 (d, 2 H), 6.52 (dd, 1 H), 6.48 (t, 1 H), 6.31 (dd, 1 H), 4.02 (t, 2 H), 3.8 (t, 2 H), 2.13 (五重峰, 2 H), 0.95 (s, 9 H), 0.2

(s, 6 H)。

IR : ν : >NH : 3398 cm^{-1} ; δ : NH : 1504 cm^{-1} ; δ : Si-CH₃ : 1250 cm^{-1} 。

【0065】

製備3a'' : N-(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)-3-(4-氯丁氧基)苯胺

標題化合物係根據製備1a''之方法，於步驟A中用溴氯丁烷置換溴氯乙烷獲得。

¹H NMR (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm : 7.81 (m, 1 H), 7.05 (m, 1 H), 7 (m, 2 H), 6.77 (m, 2 H), 6.5 (m, 1 H), 6.47 (m, 1 H), 6.3 (m, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 3.7 (m, 2 H), 1.8 (m, 4 H), 0.97 (m, 9 H), 0.2 (m, 6 H)。

IR : ν : >NH : 3401 cm^{-1} 。

【0066】

製備4a'' : 3-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-5-(2-氯-乙氧基)-苯甲腈

【0067】

步驟A : (3-溴-5-甲氧基苯基)甲醇

將硼烷-二甲基硫化物複合物(32.5 mL ; 64.9 mmol)滴加至3-溴-5-甲氧基苯甲酸(10 g ; 43.3 mmol)於四氫呋喃(280 mL)中之溶液，及然後將整個溶液攪拌2小時。滴加2 N鹽酸水溶液將該反應混合物酸化至pH=1。用醚萃取後，有機相用1 N氫氧化鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。標題產物係以油之形式獲得，其

無需純化即可用於下一步驟中。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d_6 , 300 K) δppm : 7.08 (m, 1 H), 6.99 (m, 1 H), 6.89 (m, 1 H), 5.3 (br. s, 1 H), 4.47 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H)。

「br」意指「寬」。

IR : ν : -OH : 1588 cm^{-1} ; $>\text{C-O}$: 1268 及 1038 cm^{-1} ; γ : $>\text{CH-Ar}$: 811 cm^{-1} 。

【0068】

步驟B：3-溴-5-甲氧基苯甲醛

將戴斯-馬丁試劑(Dess-Martin reagent)(20.3 mL ; 47.8 mmol)添加至步驟A中獲得之化合物(8.6 g ; 39.8 mmol)於二氯甲烷(400 mL)中之溶液，及然後將整個溶液攪拌2小時。在添加醚後，於二氧化矽床上過濾該反應混合物。濃縮濾液，溶解於庚烷及乙酸乙酯之混合物中及然後在二氧化矽床上再次過濾。將濾液濃縮後，標題產物係以淡黃色固體之形式獲得，其無需純化即可用於下一步驟中。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d_6 , 300 K) δppm : 9.5 (s, 1 H), 7.69 (t, 1 H), 7.5 (t, 1 H), 7.42 (t, 1 H), 3.85 (s, 3 H)。

IR : ν : $>\text{C=O}$: 1691 cm^{-1} 。

【0069】

步驟C：(E)-1-(3-溴-5-甲氧基苯基)-N-羥基甲亞胺

向步驟B中獲得之化合物(7.8 g ; 36.4 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液依次添加羥胺鹽酸鹽(12.6 g ; 182 mmol)及吡啶(6.27 mL ; 87.4 mmol)，及然後在 65°C 下將整個溶液攪拌1小時。恢復至周圍溫度後，該反應混合物用乙酸乙酯及水之混合物稀釋。傾析後，有機相用水及飽和氯化鈉水溶

液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。標題產物係以白色固體之形式獲得，其無需純化即可用於下一步驟中。

^1H NMR (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm : 11.45 (s, 1 H), 8.1 (s, 1 H), 7.35 (t, 1 H), 7.16 (d, 2 H), 3.8 (s, 3 H)。

IR : ν : -OH : 3300-3000 cm^{-1} ; Ar : 1600及1564 cm^{-1} ; >C-O : 1220及1059 cm^{-1} ; -N-O : 960 cm^{-1} ; γ : >CH-Ar : 831 cm^{-1} 。

【0070】

步驟D：3-溴-5-甲氧基苯甲腈

在0℃下向步驟C中獲得之化合物(8.1 g ; 35.2 mmol)於二噁烷(70 mL)中之溶液添加吡啶(22 mL ; 211 mmol)，並滴加三氟乙酸酐(1.4 mL ; 70.4 mmol)，及然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌24小時。將該反應混合物放置於0℃下及然後滴加第二部分之三氟乙酸酐(1.4 mL ; 70.4 mmol)。然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌24小時。再次將反應混合物放置於0℃下及然後滴加第三部分之三氟乙酸酐(1.4 mL ; 70.4 mmol)。在60℃下將整個溶液攪拌1小時。恢復至周圍溫度後，該反應混合物用二氯甲烷及水之混合物稀釋。傾析後，有機相用1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。標題產物係以淡黃色固體之形式獲得，其無需純化即可用於下一步驟中。

^1H NMR (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm : 7.69 (t, 1 H), 7.53 (dd, 1 H), 7.5 (dd, 1 H), 3.82 (s, 3 H)。

IR : ν : -CN : 2232 cm^{-1} ; Ar : 1597及1562 cm^{-1} ; >C-O-C< : 1278及1051 cm^{-1} ; γ : >CH-Ar : 848、814及671 cm^{-1} 。

【0071】

步驟E：3-溴-5-羥基苯甲腈

將碘化鋰(11.2 g；83.7 mmol)添加至步驟D中獲得之化合物(5.9 g；27.9 mmol)於2,4,6-三甲基吡啶(55 mL)中之溶液，及然後在150°C下將整個溶液攪拌16小時。恢復至周圍溫度後，將該反應混合物倒入冰-水中。用二氯甲烷萃取後，組合有機相，用水清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。標題產物係以棕橙色固體之形式獲得，其無需純化即可用於下一步驟中。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm：10.7 (br. s, 1 H), 7.51 (t, 1 H), 7.3 (t, 1 H), 7.18 (dd, 1 H)。

IR： ν ：-OH：3283 cm^{-1} ；-CN：2245 cm^{-1} 。

【0072】

步驟F：3-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-5-(2-氯乙氧基)-苯甲腈

標題化合物係根據製備1a''之步驟A及C之方法使用在前述步驟中獲得之化合物及溴氯乙烷作為起始材料獲得。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm：8.29 (s, 1 H), 7.04 (d, 2 H), 6.82 (d, 2 H), 6.79/6.75/6.67 (3*m, 3 H), 4.24 (dd, 2 H), 3.91 (dd, 2 H), 1.19 (s, 6 H), 0.95 (s, 9 H)。

IR： ν ：>NH：3332 cm^{-1} ；-CN：2232 cm^{-1} ；Ar：1595及1504 cm^{-1} ；>C-O-C<：1250 cm^{-1} ； γ ：-Si-C：828 cm^{-1} 。

【0073】

製備5a''：3-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-5-(3-氯丙氧基)-苯甲腈

標題化合物係根據製備4a''之方法，在步驟F中用溴氯丙烷置換溴氯乙烷獲得。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm : 8.3 (m, 1 H), 7.05-6.85 (m, 4 H), 6.8-6.6 (m, 3 H), 4.1 (m, 2 H), 3.8 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 0.95 (m, 9 H), 0.2 (m, 6 H)。

IR : ν : >NH : 3345 cm^{-1} ; -CN : 2229 cm^{-1} 。

【0074】

製備6a'' : N-(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)-5-(3-氯丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-胺

【0075】

步驟A : 5-(3-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}丙基)-1-甲基-1H-吡唑

在-78℃下將正丁基鋰於己烷(26.8 mL ; 42.9 mmol)中之溶液滴加至N-甲基吡唑(3.2 g ; 39 mmol)於四氫呋喃(65 mL)中之溶液，及然後將整個溶液攪拌1小時直至其再次達成0℃之溫度。將該反應混合物放置於-78℃下，並添加(3-溴丙氧基)-第三丁基二甲基矽烷(10.6 mL ; 46.8 mmol)。在周圍溫度下將整個溶液攪拌16小時並倒入冰-水及乙酸乙酯之混合物中。用乙酸乙酯萃取後，有機相用飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用庚烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ ppm : 7.35 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 3.8 (s, 3 H), 3.65 (t, 2 H), 2.7 (m, 2 H), 1.85 (m, 2 H), 0.9 (s, 9 H), 0.5 (s, 6 H)。

IR : γ : CH_3 : 1254 cm^{-1} ; ν : $-\text{Si}-\text{O}-$: 1098 cm^{-1} ; $-\text{Si}-\text{C}-$: 834 及 772 cm^{-1} 。

【0076】

步驟B : 3-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基)丙-1-醇

在 0°C 下將三溴化吡啶鎘(6.6 g ; 20.8 mmol)添加至步驟A中獲得之化合物(4.8 g ; 18.9 mmol)於甲醇(200 mL)中之溶液。在 0°C 下將整個溶液攪拌1小時及然後在周圍溫度下攪拌16小時。濃縮反應混合物後，將殘餘物溶解於10%碳酸鉀水溶液及二氯甲烷之混合物中。用二氯甲烷萃取後，有機相用飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷及於甲醇中之氨作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz , $\text{dmso}-d_6$, 300 K) δppm : 7.45 (s, 1 H), 4.59 (t, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.4 (四重峰, 2 H), 2.7 (t, 2 H), 1.65 (m, 2 H)。

IR : ν : $-\text{OH}$: 3348 cm^{-1} 。

【0077】

步驟C : 4-溴-5-(3-氯丙基)-1-甲基-1H-吡唑

在 0°C 下將亞硫醯氯(2.6 mL ; 36.4 mmol)滴加至步驟B中獲得之化合物(3.9 g ; 17.2 mmol)於四氫呋喃(40 mL)中之溶液，及然後在 50°C 下將整個溶液攪拌1小時。濃縮反應混合物後，將殘餘物溶解於水及乙酸乙酯之混合物中。用乙酸乙酯萃取後，有機相用飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷及於甲醇中之氨作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz , $\text{dmso}-d_6$, 300 K) δppm : 7.48 (s, 1 H), 3.8 (s, 3

H), 3.69 (t, 2 H), 2.8 (t, 2 H), 1.95 (m, 2 H)。

【0078】

步驟D：N-(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)-5-(3-氯丙基)-1-甲基-1H-吡啶-4-胺

製備1a''之步驟C中獲得之化合物(3.6 g；15.2 mmol)及製備1a''之步驟B中獲得之化合物(3.4 g；15.2 mmol)於甲苯(25 mL)及四氫呋喃(25 mL)之混合物中之溶液係藉由通過氫鼓泡脫氣10分鐘。向其中添加第三丁酸鈉(1.75 g；18.2 mmol)及氯(2-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈹(II) (0.5 g；0.76 mmol)，及然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌2小時。在Celite®上過濾該反應混合物及然後用四氫呋喃沖洗，然後濃縮。將殘餘物溶解於水及二氯甲烷之混合物中及然後用二氯甲烷萃取，於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由第一層析術於矽膠上使用庚烷及乙酸乙酯作為溶析液純化及然後藉由第二層析術使用二氯甲烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

¹H NMR (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δppm：7.21 (s, 1 H), 6.59 (d, 2 H), 6.45 (d, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.55 (t, 2 H), 2.89 (五重峰，2 H), 2.65 (t, 2 H), 0.91 (s, 9 H), 0.1 (s, 6 H)。

【0079】

製備7a''：4-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-1-(4-氯丁基)-5-甲基-1H-吡咯-2-甲腈

【0080】

步驟A：5-甲基-1H-吡咯-2-甲腈

將乙酸鈉(100 g；1.47 mol)添加至乙醯胺基氰基乙酸乙酯(50.0 g；

0.29 mol)於乙醇(1.25 L)中之溶液，及然後將整個溶液在30℃下攪拌10分鐘及然後在50℃下攪拌10分鐘。在該溫度下，滴加1,4-二氯-2-丁炔(72.3 g；0.587 mol)於乙醇(250 mL)中之溶液，歷時2小時，及然後在回流下將整個溶液攪拌100分鐘。恢復至周圍溫度後，添加2 N鹽酸水溶液(588 mL)，及然後濃縮乙醇。用乙酸乙酯萃取後，有機相用飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。在真空中蒸餾獲得之殘餘物以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 8.76 (br. s, 1 H), 6.76 (t, 1 H), 5.93-5.96 (m, 1 H), 2.3 (s, 3 H)。

【0081】

步驟B：4-溴-5-甲基-1H-吡咯-2-甲腈

在10℃下將溴(59.9 g；0.374 mol)於乙酸(163 mL)中之溶液，歷時75分鐘，添加至步驟A中獲得之化合物(40.7 g；0.341 mol)於乙酸(325 mL)及二氯甲烷(122 mL)之混合物中之溶液。然後在該溫度下將整個溶液攪拌30分鐘及然後在周圍溫度下攪拌1小時。水解該反應混合物(200 mL)及濃縮二氯甲烷。恢復至周圍溫度後，添加水(400 mL)及在0℃下將獲得之懸浮液攪拌2小時。濾除沈澱並在真空中乾燥以獲得標題產物而無需純化。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 9.37 (br. s, 1 H), 6.78 (d, 1 H), 2.27 (s, 3 H)。

【0082】

步驟C：4-溴-1-(4-氯丁基)-5-甲基-1H-吡咯-2-甲腈

將於N,N-二甲基甲醯胺(120 mL)中之步驟B中獲得之化合物(4 g；

21.6 mmol)添加至60%氫化鈉於油(0.95 g ; 23.8 mmol)中於最少量之N,N-二甲基甲醯胺中之混合物，及然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌15分鐘，然後添加1,4-二氯丁烷(4.7 mL ; 43.2 mmol)。容許該反應混合物在周圍溫度下作用3天，然後稀釋於水(1.5 L)中。產物然後用乙酸乙酯萃取。有機相用飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用庚烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 6.76 (s, 1 H), 4.05 (t, 2 H), 3.56 (t, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 1.87-1.95 (m, 2 H)。

【0083】

步驟D：4-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-1-(4-氯丁基)-5-甲基-1H-吡咯-2-甲腈

標題化合物係根據製備1a''之步驟C中描述之方法起始自前述步驟中獲得之化合物獲得。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 6.64-6.69 (m, 3 H), 6.46-6.51 (m, 2 H), 4.67 (br. s, 1 H), 4.04 (t, 2 H), 3.57 (t, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.89-1.99 (m, 2 H), 1.79-1.88 (m, 2 H), 0.96 (s, 9 H), 0.15 (s, 6 H)。

【0084】

製備8a''：4-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-1-(3-氯丙基)-5-甲基-1H-吡咯-2-甲腈

標題化合物係根據製備7a''之方法，在步驟C中用溴氯丙烷置換1,4-二氯丁烷獲得。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 6.68 (s, 1 H), 6.67 (d, 2 H), 6.48 (d, 2 H), 4.67 (br. s, 1 H), 4.18 (t, 2 H), 3.56 (t, 2 H), 2.26 (五重峰, 2 H), 2.18 (m, 3 H), 0.96 (s, 9 H), 0.15 (s, 6 H)。

【0085】

製備9a''：3-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-5-(3-氯丙基)-苯甲腈

【0086】

步驟A：(3-溴-5-碘苯基)甲醇

在0℃下將於四氫呋喃(61.1 mL；61.1 mmol)中之1 M硼烷-四氫呋喃複合物滴加至3-溴-5-碘苯甲酸(10 g；30.58 mmol)於四氫呋喃(70 mL)中之溶液，及然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌16小時。將該反應混合物稀釋於甲醇(10 mL)中並用1 M氫氧化鈉水溶液(100 mL)水解。用二氯甲烷萃取後，有機相用飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。標題產物係以淡褐色固體之形式獲得，其無需純化即可用於下一步驟中。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 7.76-7.79 (m, 1 H), 7.63-7.66 (m, 1 H), 7.47-7.50 (m, 1 H), 4.64 (s, 2 H)。

【0087】

步驟B：3-溴-5-碘苯甲醛

將重鉻酸吡啶鎂(12.3 g；32.8 mmol)添加至步驟A中獲得之化合物(7.89 g；25.2 mmol)於二氯甲烷(80 mL)中之溶液，及然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌16小時。在矽膠上過濾該反應混合物及然後濃縮濾液以提供標題產物而無需純化。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 9.87 (s, 1 H), 8.12 (t, 1 H), 8.10 (t, 1 H), 7.96 (t, 1 H)。

【0088】

步驟C：3-溴-5-碘苯甲腈

向步驟B中獲得之化合物(6.95 g ; 22.3 mmol)於四氫呋喃(60 mL)中之溶液添加28%氫氧化銨水溶液(30 mL)及碘(6.81 g ; 26.8 mmol)，及然後攪拌整個溶液直至起始化合物已消失。該反應混合物用水性亞硫酸鈉溶液稀釋直至橙色消失。用乙酸乙酯萃取後，有機相用飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鈉上乾燥，用二氧化矽過濾並濃縮至乾燥。如此沈積於二氧化矽上之產物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷及庚烷作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 8.10 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H)。

【0089】

步驟D：3-溴-5-(3-側氧基丙基)苯甲腈

向步驟C中獲得之化合物(6.05 g ; 19.6 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(85 mL)中之溶液添加烯丙醇(2.78 mL ; 39.3 mmol)、苯甲基三乙基氯化銨(4.47 g ; 19.6 mmol)及碳酸氫鈉(3.30 g ; 39.3 mmol)。在用氮淨化後，添加乙酸鈹(II)(0.13 g ; 0.59 mmol)及然後在40°C下將整個溶液加熱16小時。將該反應混合物稀釋於水(200 mL)及乙酸乙酯(100 mL)之混合物中。用乙酸乙酯萃取後，有機相用飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用乙酸乙酯及庚烷作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 9.81 (t, 1 H), 7.64 (t, 1 H), 7.59-7.61 (m, 1 H), 7.44 (t, 1 H), 2.93-3.02 (m, 2 H), 2.81-2.88 (m, 2 H)。

【0090】

步驟E：3-溴-5-(3-羥丙基)苯甲腈

將硼氫化鈉(0.62 g ; 16.27 mmol)分批添加至步驟D中獲得之化合物(2.98 g ; 12.52 mmol)於甲醇(30 mL)中之溶液。在周圍溫度下將整個溶液攪拌30分鐘。該反應混合物用1 M氫氧化鈉水溶液(50 mL)稀釋。用二氯甲烷萃取後，有機相用飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮至乾燥以獲得標題產物而無需純化。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 7.61-7.64 (m, 1 H), 7.59-7.61 (m, 1 H), 7.44 (t, 1 H), 3.68 (t, 2 H), 2.72-2.79 (m, 2 H), 1.83-1.93 (m, 2 H)。

【0091】

步驟F：3-溴-5-(3-氯丙基)苯甲腈

在0°C下將甲磺醯氯(1.65 mL ; 21.4 mmol)添加至步驟E中獲得之化合物(2.57 g ; 10.7 mmol)及三乙胺(3.43 mL ; 24.6 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液。在周圍溫度下將整個溶液攪拌2小時及然後添加四丁基氯化銨(8.92 g ; 32.1 mmol)。將該反應混合物攪拌16小時及然後用水及二氯甲烷之混合物稀釋。用乙酸乙酯萃取後，有機相用飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用乙酸乙酯及庚烷作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 7.65 (t, 1 H), 7.60 (s, 1

H), 7.44 (s, 1 H), 3.53 (t, 2 H), 2.78-2.86 (m, 2 H), 2.04-2.14 (m, 2 H)。

【0092】

步驟G：3-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-5-(3-氯丙基)-苯甲腈

標題化合物係根據製備1a''之步驟C中描述之方法起始自前述步驟中獲得之化合物獲得。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δppm : 6.78-7.07 (m, 7 H), 5.60 (br. s, 1 H), 3.52 (t, 2 H), 2.71 (t, 2 H), 2.00-2.10 (m, 2 H), 0.99 (s, 9 H), 0.27 (s, 6 H)。

【0093】

製備10a''：N-(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)-1-甲基-5-[2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙基]-1H-吡啶-4-胺

【0094】

步驟A：5-(2-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}乙基)-1-甲基-1H-吡啶

標題化合物係根據製備6a''之步驟A中描述之方法，用(2-溴-乙氧基)-第三丁基二甲基矽烷置換(3-溴丙氧基)-第三丁基二甲基矽烷獲得。

^1H NMR (400/500 MHz, CDCl_3 , 300 K) δppm : 7.35 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 3.8 (s, 3 H), 3.65 (t, 2 H), 2.7 (m, 2 H), 1.85 (m, 2 H), 0.9 (s, 9 H), 0.5 (s, 6 H)

IR : ν : -Si-O- : 1098 cm^{-1} ; -Si-C- : 834 及 772 cm^{-1} 。

【0095】

步驟B：2-(4-溴-1-甲基-1H-吡啶-5-基)乙醇

標題化合物係根據製備6a''之步驟B中描述之方法獲得。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm : 7.45 (s, 1 H), 4.59 (t, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.4 (四重峰, 2 H), 2.7 (t, 2 H), 1.65 (m, 2 H)。

IR : ν : -OH : 3348 cm^{-1} 。

【0096】

步驟C：4-溴-1-甲基-5-[2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)乙基]-1H-吡唑

向在前述步驟中獲得之化合物(5.34 g ; 2.4 mmol)於二氯甲烷(40 mL)中之溶液添加3,4-二氫-2H-哌喃(7 mL ; 6 mmol)及對甲苯磺酸(4.6 g ; 2.4 mmol)，及然後將整個溶液攪拌16小時。將該反應混合物稀釋於飽和碳酸氫鈉水溶液中。用二氯甲烷萃取後，該有機相係於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用庚烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm : 7.42 (s, 1 H), 4.55 (t, 1 H), 3.8-3.3 (m, 4 H), 3.8 (s, 3 H), 2.71 (m, 2 H), 1.78 (m, 2 H), 1.7-1.4 (m, 6 H)。

【0097】

步驟D：N-(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)-1-甲基-5-[2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)乙基]-1H-吡唑-4-胺

標題化合物係根據製備6a''之步驟D中描述之方法起始自前述步驟之溴化化合物獲得。

^1H NMR (500 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm : 7.2 (s, 1 H), 6.6 (s, 1 H), 6.55 (d, 2 H), 6.45 (d, 2 H), 4.4 (t, 1 H), 3.7 (s, 3 H), 3.65-3.2 (4m, 4 H), 2.58 (m, 2 H), 1.68 (m, 2 H), 1.6-1.3 (m, 6 H), 0.92 (s, 9 H), 0.1

(s, 6 H)。

IR : ν : $>\text{NH}$: 3356 cm^{-1} ; $-\text{C}-\text{C}-\text{O}-$: 1240 cm^{-1} 。

【0098】

製備11a''：

【0099】

步驟A：4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯胺

將經濃縮之氫氧化鈉溶液(7 mL ; 83.6 mmol)添加至N-(烯丙氧基苯基)乙醯胺(4 g ; 20.9 mmol)於乙醇(30 mL)中之溶液。在 100°C 下將整個溶液攪拌24小時。恢復至周圍溫度後，濃縮該反應混合物之乙醇及然後將殘餘物溶解於水(100 mL)中。用二氯甲烷萃取後，有機相係於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥以獲得標題產物而無需純化。

^1H NMR (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δppm : 6.66 (d, 2 H), 6.49 (d, 2 H), 6 (m, 1 H), 5.34 (dq, 1 H), 5.2 (dq, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 4.4 (dt, 2 H)。

IR : ν : $-\text{NH}_2$: 3428 、 3354 及 3220 cm^{-1} 。

【0100】

步驟B：4-氟-3-{[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]胺基}苯甲腈

標題化合物係根據製備1a''之步驟C之方法使用在前述步驟中獲得之化合物及3-溴-4-氟苯甲腈獲得。

^1H NMR (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δppm : 8.08 (s, 1 H), 7.36 (dd, 1 H), 7.24 (dd, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 7.12 (d, 2 H), 6.96 (d, 2 H), 6.05 (m, 1 H), 5.4 (ddt, 1 H), 5.26 (ddt, 1 H), 4.56 (dt, 2 H)。

IR : ν : $-\text{NH}$: 3327 cm^{-1} ; $>\text{CN}$: 2235 cm^{-1} 。

【0101】

製備1b：5-[2-(第三丁氧基羰基)-5-氯苯基]-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸

【0102】

步驟A：1,2-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯

該程序係與製備1a之步驟A中描述之程序相同。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 6.50 (d, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 1.33 (t, 3 H)。

【0103】

步驟B：1,2-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸

該程序係與製備1a之步驟B中描述之程序相同。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 11.52 (s, 1 H), 6.62 (d, 1 H), 6.29 (d, 1 H), 3.50 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H)。

【0104】

步驟C：2-溴-4-氯苯甲酸第三丁基酯

向硫酸鎂(1431 g ; 11.9 mol)於二氯甲烷(10.5 L)中之溶液添加硫酸(287 g ; 2.97 mol)，歷時30分鐘，然後添加2-溴-4-氯苯甲酸(700 g ; 2.97 mol)及700 mL第三丁醇。在周圍溫度下將該反應混合物攪拌4天及然後過濾。濾液用5%碳酸氫鉀水溶液清洗，及然後在硫酸鈉上乾燥有機相並濃縮至乾燥及然後重濃縮於庚烷(1 L)中以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 7.65 (d+d, 2 H), 7.30 (dd, 1 H), 1.65 (s, 9 H)。

【0105】

步驟D：5-[2-(第三丁氧基羰基)-5-氯苯基]-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸

向步驟C中獲得之殘餘物(187.5 g ; 0.643 mol)及步驟B中獲得之化合物(89.6 g ; 0.643 mol)於N,N-二甲基甲醯胺(1.87 L)中之經脫氣(藉由通過氮鼓泡 15 分鐘)之溶液添加碳酸鉀(178 g ; 1.29 mol，藉助於 Ultra-Turrax® 研磨機預先噴塗)於乙酸乙酯中之懸浮液。然後將該懸浮液再脫氣 15 分鐘。添加乙酸鈣(II)(7.2 g，0.003 mol)，及然後將該懸浮液加熱至 100°C 並攪拌 18 小時。恢復至周圍溫度後，該反應混合物用水(950 mL)稀釋。此相同操作用相同數量之步驟C中獲得之化合物進行第二次。

組合兩種溶液並用甲基第三丁基醚清洗。pH = 10 之水相在 10 至 20°C 之溫度下用 12 N 鹽酸水溶液酸化至 pH = 2。將獲得之懸浮液冷卻至 0°C，攪拌 1 小時及然後過濾。固體用水(2 L)清洗及然後抽濾 1 小時。將碳(375 g)添加至溶解於甲醇(12 L)之殘餘物之溶液。將懸浮液加熱至 40°C 並攪拌 2 小時。在 Celite® (375 g) 上過濾該混合物且固體用甲醇清洗。將濾液濃縮至乾燥並將獲得之殘餘物稀釋於乙醇(1.3 L)及甲醇(400 mL)之混合物中。蒸餾該懸浮液；收集 400 mL 蒸餾物。添加乙醇(1 L)以繼續蒸餾直至已收集 1 L 蒸餾物。恢復至周圍溫度後，將該懸浮液攪拌 16 小時及然後冷卻至 0°C 並再次攪拌 2 小時。濾除產物並用冷乙醇清洗，然後在真空中在 60°C 下乾燥 16 小時。標題產物係以白色固體之形式獲得。

¹H NMR (400 MHz, dmsO-d₆, 300 K) δppm : 10.87-12.20 (s, 1 H), 7.77 (d, 1H), 7.57 (dd, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H), 1.25 (t, 9 H)。

【0106】

製備2b：5-[2-(第三丁氧基羰基)-5-氟苯基]-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸

標題化合物係根據製備1b之方法在步驟C中使用2-溴-4-氟苯甲酸獲得。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 12.18 (s, 1 H), 7.93 (dd, 1H), 7.14 (td, 1 H), 7.03 (dd, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 3.27 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 1.33 (t, 9 H)。

【0107】

製備1b'：5-(3-羥丙基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

【0108】

步驟A：(2E)-3-(異喹啉-5-基)丙-2-烯酸甲酯

將5-溴異喹啉(5 g ; 24.1 mmol)添加至含有丙烯酸甲酯(5.4 mL ; 60.2 mmol)、三苯膦(0.63 g ; 2.4 mmol)、三乙胺(13.4 mL ; 96.0 mmol)及乙酸鈹(II)(0.27 g ; 1.2 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之溶液之密封管。使氮鼓泡通過該混合物10分鐘，及然後將該管密封並在120°C下投入油浴中。將該反應混合物攪拌1.5小時及然後在恢復至周圍溫度後水解。產物用乙酸乙酯萃取及然後有機相用飽和氯化鈉水溶液清洗，於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用庚烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 9.29 (s, 1 H), 8.62 (d, 1H), 8.42 (d, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 7.94-8.01 (m, 2 H), 7.64 (t, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 3.88 (s, 3 H)。

【0109】

步驟B：5-[(1E)-3-甲氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

將步驟A中獲得之化合物(7.24 g；34 mmol)及氰基硼氫化鈉(9.6 g；152.8 mmol)於甲醇(200 mL)中之溶液放置於45℃下。滴加三氟化硼乙醚(18.9 mL；152.8 mmol)，及然後在該溫度下將該反應混合物攪拌20分鐘，並添加碳酸二第三丁基酯(8.15 g；37.4 mmol)及然後添加三乙胺(14.2 mL；101.9 mmol)。在45℃下將該反應混合物攪拌15分鐘。恢復至周圍溫度後，其用水及1 N氫氧化鈉水溶液水解。產物用乙酸乙酯萃取及然後有機相用鹽酸水溶液及水清洗，於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm：7.94 (d, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.21 (t, 1 H), 7.11-7.17 (m, 1 H), 6.35 (d, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.67 (t, 2 H), 2.93 (t, 2 H), 1.49 (s, 9 H)。

【0110】

步驟C：5-[(1E)-3-羥基丙-1-烯-1-基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

在-78℃下將步驟B中獲得之化合物(10.78 g；34 mmol)於甲苯(200 mL)中之溶液緩慢添加至於甲苯(50 mL；74.7 mmol)中之25質量%二異丁基氫化鋁溶液。在該溫度下將該反應混合物攪拌20分鐘，及然後緩慢添加甲醇。恢復至周圍溫度後，該反應混合物用水及1 N氫氧化鈉水溶液水解。產物用乙酸乙酯萃取及然後有機相用飽和氯化鈉水溶液清洗，於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm：7.33 (d, 1 H), 7.17 (t, 1

H), 7.03 (d, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 6.24 (dt, 1 H), 4.54-4.60 (m, 2 H), 4.35 (d, 2 H), 3.65 (t, 2 H), 2.84 (t, 2 H), 1.49 (s, 9 H)。

【0111】

步驟D：5-(3-羥丙基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

將碳載鈀(1 g；10質量%)添加至步驟C中獲得之化合物(9.82 g；34.0 mmol)於甲醇(300 mL)中之溶液。將該反應混合物氫化16小時及然後在 Celite®上過濾。將濾液濃縮至乾燥以獲得標題產物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δppm：7.32 (d, 1 H), 7.16 (t, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 6.79 (d, 1 H), 6.24 (dt, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 4.34 (d, 2 H), 3.62-3.67 (m, 2 H), 3.49 (s, 2 H), 2.84 (t, 2 H), 1.49 (s, 9 H)。

【0112】

製備2b'：5-(4-羥基丁氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

【0113】

步驟A：5-羥基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

將二氧化鉑(2 g；8.8 mmol)添加至5-羥基-異喹啉(20 g；137 mmol)於乙酸(120 mL)中之溶液。將整個溶液放置在氫氣氛(2 bar)下，歷時24小時。過濾該反應混合物及觸媒用甲苯清洗。將如此獲得之濾液濃縮至乾燥。標題產物係以油之形式獲得，其無需純化即可接著使用。

向獲得之殘餘物(1.95 g；13 mmol)於二氯甲烷(110 mL)中之溶液添加二異丙基乙胺(9.7 mL；57 mmol)及二碳酸二第三丁基酯(3.69 g，16.9 mmol)，及然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌2小時。該反應混合物用飽和氯化銨水溶液稀釋。傾析後，有機相用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由

層析術於矽膠上使用石油醚及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, dms o-d6 , 300 K) δppm : 9.41 (m, 1 H), 6.97 (t, 1 H), 6.64/6.54 (2d, 2 H), 4.42 (m, 2 H), 3.53 (t, 2 H), 2.59 (t, 2 H), 1.42 (s, 9 H)。

IR : ν : -OH : 3294 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1652 cm^{-1} 。

【0114】

步驟B : 5-[4-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丁氧基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

向步驟A中獲得之化合物(1 g ; 4 mmol)於乙腈(15 mL)中之溶液添加2-(4-溴丁氧基)-四氫哌喃(0.77 mL ; 4.2 mmol)及碳酸鉀(1.4 g , 4.2 mmol)，及然後在 70°C 下將整個溶液攪拌18小時。該反應混合物用乙酸乙酯及水稀釋。傾析後，有機相用飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用庚烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, dms o-d6 , 300 K) δppm : 7.12 (dd, 1 H), 6.79 (d, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 4.55 (t, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 3.98 (t, 2 H), 3.74/3.42 (2*m, 2 H), 3.68/3.41 (2*m, 2 H), 3.54 (t, 2 H), 2.63 (t, 2 H), 1.79 (m, 2 H), 1.74-1.4 (m, 6 H), 1.68 (m, 2 H), 1.42 (s, 9 H)。

IR : ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1693 cm^{-1} ; $>\text{C}-\text{O}-\text{C}<$: 1033 cm^{-1} 。

【0115】

步驟C : 5-(4-羥基丁氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

將對甲苯磺酸吡啶鎢(0.16 g ; 0.64 mmol)添加至步驟B中獲得之化合物(1.29 g ; 3.18 mmol)於甲醇(50 mL)中之溶液，及然後在 60°C 下將整個

溶液攪拌8小時。該反應混合物用二氯甲烷及飽和氯化銨水溶液稀釋。傾析後，有機相用水清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用庚烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, 300 K) δppm : 7.12 (dd, 1 H), 6.78 (d, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 4.42 (t, 1 H), 3.96 (t, 2 H), 3.54 (t, 2 H), 3.45 (m, 2 H), 2.62 (t, 2 H), 1.75 (m, 2 H), 1.58 (m, 2 H), 1.42 (s, 9 H)。

IR : ν : -OH : $3600\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$; >C=O : 1693 cm^{-1} 。

【0116】

製備3b' : 5-羥基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

將二氧化鉑(2 g ; 8.8 mmol)添加至5-羥基-異喹啉(20 g ; 137 mmol)於乙酸(120 mL)中之溶液。將整個溶液放置在氫氣氛(2 bar)下，歷時24小時。過濾該反應混合物及觸媒用甲苯清洗。將如此獲得之濾液濃縮至乾燥。標題產物係以油之形式獲得，其無需純化即可接著使用。

向獲得之殘餘物(1.95 g ; 13 mmol)於二氯甲烷(110 mL)中之溶液添加二異丙基乙胺(9.7 mL ; 57 mmol)及二碳酸二第三丁基酯(3.69 g , 16.9 mmol)，及然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌2小時。該反應混合物用飽和氯化銨水溶液稀釋。傾析後，有機相用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用石油醚及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, 300 K) δppm : 9.41 (m, 1 H), 6.97 (t, 1 H), 6.64/6.54 (2d, 2 H), 4.42 (m, 2 H), 3.53 (t, 2 H), 2.59 (t, 2 H), 1.42

(s, 9 H)。

IR : ν : -OH : 3294 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1652 cm^{-1} 。

【0117】

製備4b' : 5-羥基-3-(嗎啉-4-基甲基)-3,4-二氫-異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

【0118】

步驟A : 3-甲氧基-2-甲基苯甲酸甲酯

在 0°C 下將亞硫醯氯(17.5 mL ; 0.24 mol)滴加至2-甲基-3-甲氧基苯甲酸(20 g ; 0.12 mol)於甲醇(200 mL)中之溶液。在回流下將該反應混合物加熱2小時。恢復至周圍溫度後，濃縮該反應混合物及然後稀釋於乙酸乙酯及1 N氫氧化鈉水溶液之混合物中。傾析後，有機相用水及飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。標題產物係以油之形式獲得，其無需純化即可用於下一步驟中。

^1H NMR (400 MHz , CDCl_3 , 300 K) δppm : 7.39 (dd, 1 H), 7.19 (t, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H)。

IR : ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1719 ; $>\text{C}-\text{O}-\text{C}$: 1254 及 1066 cm^{-1} 。

【0119】

步驟B : 2-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯

向步驟A中獲得之化合物(19.8 g ; 0.11 mol)於四氯化碳(100 mL)中之溶液添加N-溴琥珀醯亞胺(19.56 g ; 0.18 mol)及偶氮異丁腈(2 g ; 0.012 mol)。在回流下將該反應混合物加熱3小時。恢復至周圍溫度後，將該反應混合物稀釋於二氯甲烷及水之混合物中。傾析後，有機相用飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。將殘餘物

溶解於二氯甲烷中以提供呈白色固體之形式之標題產物，其無需純化即可用於下一步驟中。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δppm : 7.51 (d, 1 H), 7.31 (t, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 3.91 (2s, 6 H)。

IR : ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1713 cm^{-1} 。

【0120】

步驟C：(乙醯基胺基)[2-甲氧基-6-(甲氧基羰基)苯甲基]丙二酸二乙酯

在低於 30°C 之溫度下，將乙醯胺基丙二酸二乙酯(16.9 g ; 77.8 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)中之溶液滴加至氫化鈉(3.42 g ; 85.6 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺中之懸浮液。將該反應混合物攪拌15分鐘，及然後在周圍溫度下滴加步驟B中獲得之化合物(21.2 g ; 81.67 mmol)之溶液。在接觸18小時後，濃縮該反應混合物及然後稀釋於乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液之混合物中。用乙酸乙酯萃取後，組合有機相，用水及飽和氯化鋰水溶液清洗及然後於硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於二異丙醚中以提供呈破碎之白色固體之形式之標題產物，其無需純化即可用於下一步驟中。

^1H NMR (400 MHz, $\text{dms}\text{-}d_6$, 300 K) δppm : 7.68 (s, 1 H), 7.3 (t, 1 H), 7.1 (2d, 2 H), 4.15/4.05 (2m, 4 H), 3.81 (s, 2 H), 3.71/3.7 (2s, 6 H), 1.79 (s, 3 H), 1.15 (t, 6 H)。

IR : ν : $-\text{NH}$: 3367 ; $>\text{C}=\text{O}$: 1755、1732及1707 ; $>\text{C}=\text{O}$: 1668 ; $>\text{C}=\text{C}<$: 1600 cm^{-1} 。

【0121】

步驟D：5-甲氧基-1-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-3-羧酸

將乙酸(40 mL)添加至步驟C中獲得之化合物(8.1 g；20 mmol)於5 N鹽酸水溶液中之溶液。在回流下將該反應混合物加熱18小時及然後在恢復至周圍溫度後過濾。沈澱用5 N鹽酸水溶液及甲苯沖洗。在真空中乾燥後，標題產物係以膏狀固體之形式獲得，其無需純化即可用於下一步驟中。

^1H NMR (400 MHz, dms o-d6 , 300 K) δppm : 12.75 (s, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.3 (t, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 4.2 (m, 1 H), 3.8 (s, 3 H), 3.28/3.05 (m, 2 H)。

IR : ν : -NH/OH : 3215及3000至2000 ; $>\text{C}=\text{O}$: 1715及1627 cm^{-1} 。

【0122】

步驟E：5-甲氧基-3-(嗎啉-4-基羰基)-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮

向步驟D中獲得之化合物(11.1 g；50 mmol)於二氯甲烷(150 mL)中之溶液依次添加嗎啉(4.4 mL；50 mmol)、1-羥基苯并三唑(6.7 g；50 mmol)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(9.6 g；50 mmol)及二異丙基乙胺(20 mL；115.2 mmol)。然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌整夜。該反應混合物用二氯甲烷及水之混合物稀釋。傾析後，有機相用飽和氯化銨水溶液及飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於二氯甲烷中，過濾並用熱異丙醇沖洗以獲得標題產物，其無需純化即可用於下一步驟中。

^1H NMR (400 MHz, dms o-d6 , 300 K) δppm : 7.71 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.29 (t, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 4.7 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.65-3.3 (未解析峰，8 H), 3.05/2.95 (2*dd, 2 H)。

IR : ν : -NH : 3284 ; >C=O : 1676 ; >C-O-C< : 1268及1248 cm^{-1}

。

【0123】

步驟F：5-甲氧基-3-(嗎啉-4-基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉

將硼烷/二甲基硫化物複合物於四氫呋喃(43 mL ; 86 mmol)中之2 M溶液滴加至步驟E中獲得之化合物(5 g ; 17.2 mmol)於四氫呋喃(300 mL)中之溶液。然後在回流下將整個溶液攪拌5小時及然後在周圍溫度下攪拌整夜。滴加5 N鹽酸水溶液，並在回流下將該反應混合物加熱8小時。最終，在0°C下添加氫氧化鈉水溶液直至達成鹼性pH，及該反應混合物用二氯甲烷稀釋。萃取後，有機相用水清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷及於乙醇中之氨作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm : 7.61 (d, 1 H), 7.09 (t, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 3.9 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.6 (t, 4 H), 2.9 (m, 1 H), 2.62/2.05 (2dd, 2 H), 2.5-2.3 (m, 6 H)。

IR : ν : -NH : 3203 cm^{-1} 。

【0124】

步驟G：3-(嗎啉-4-基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-醇

在-10°C之溫度下將三溴硼烷於二氯甲烷中之1 M溶液(100 mL ; 100 mmol)滴加至步驟F中獲得之化合物(5.6 g ; 21 mmol)於二氯甲烷(60 mL)中之溶液。然後在該溫度下將整個溶液攪拌3小時及然後於1小時內再次加熱至10°C。該反應混合物在0°C下用二氯甲烷及飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋及然後過濾以獲得白色固體。傾析後，水相用乙酸乙酯萃取及然後濃縮有

機相。組合獲得之殘餘物及白色沈澱以獲得標題產物，其無需純化即可用於下一步驟中。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm : 9.2 (br. s, 1 H), 6.89 (t, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 6.48 (d, 1 H), 3.81 (s, 2 H), 3.6 (t, 4 H), 2.89 (m, 1 H), 2.6/2.02 (2dd, 2 H), 2.5-2.25 (m, 6 H)。

IR : ν : -NH/OH : 3412及3000至2500 ; $>\text{C}=\text{C}<$: 1615 cm^{-1} 。

【0125】

步驟H：5-羥基-3-(嗎啉-4-基甲基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

向步驟G中獲得之化合物(4.1 g ; 16.5 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液添加二異丙基乙胺(7.4 mL ; 72.6 mmol)及二碳酸二第三丁基酯(7.9 g , 36.3 mmol)，及然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌18小時。該反應混合物用飽和氯化銨水溶液稀釋。傾析後，有機相用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。將殘餘物稀釋於氫氧化鉀於甲醇中之1 M溶液中。在周圍溫度下接觸2小時後，該反應混合物用二氯甲烷及飽和氯化銨水溶液稀釋。用二氯甲烷萃取後，有機相用水清洗，於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷及甲醇作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm : 9.41 (br. s, 1 H), 6.97 (t, 1 H), 6.62 (d, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 4.7-4.4 (d+m, 2 H), 4.08 (m, 1 H), 3.52 (m, 4 H), 2.75-2.2 (m, 7 H), 2.08 (dd, 1 H), 1.42 (br. s, 9 H)。

IR : ν : -OH : 3295 ; $>\text{C}=\text{O}$: 1689及1656 cm^{-1} 。

【0126】

製備5b'：4-(2-羥基乙基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

【0127】

步驟A：4-(丙-2-烯-1-基)異喹啉

藉助於氮流使4-溴異喹啉(25 g；0.12 mol)及碳酸鉀(50 g；0.36 mol)於水(125 mL)及二甲氧基乙烷(375 mL)之混合物中之溶液脫氣。然後添加肆(三苯膦)鈰(0) (7 g；0.006 mol)及烯丙基硼酸頻哪醇酯(35 mL；0.18 mol)。使氮鼓泡通過該混合物，歷時30分鐘，及然後將該混合物加熱至回流並攪拌18小時。恢復至周圍溫度後，水解該反應混合物。產物用乙酸乙酯萃取及然後有機相用飽和氯化鈉水溶液清洗，於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用庚烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 9.15 (s, 1 H), 8.39 (s, 1H), 7.98 (d, 2 H), 7.71 (ddd, 1 H), 7.60 (ddd, 1 H), 6.08 (dddd, 1 H), 5.05-5.15 (m, 2 H), 3.78 (d, 2 H)。

【0128】

步驟B：2-(異喹啉-4-基)乙醇

使步驟A中獲得之化合物(14 g；78 mmol)溶解於二氯甲烷(180 mL)及甲醇(180 mL)之混合物中。藉助於氣體擴散器在 -78°C 下使如此獲得之臭氧鼓泡通過該溶液，歷時1.5小時，然後使空氣鼓泡通過該溶液，歷時10分鐘及最終使氮鼓泡通過該溶液，歷時相同時間。將該反應混合物維持在 0°C 下，並分批添加硼氫化鈉(8.83 g；233 mmol)。在周圍溫度下接觸18小時後，將該混合物稀釋於水及飽和氯化銨水溶液之混合物中。產物用乙酸乙酯萃取及然後有機相用飽和氯化鈉水溶液清洗，於硫酸鎂上乾燥，

過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用乙酸乙酯及甲醇作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 9.00 (s, 1 H), 8.37 (s, 1H), 8.03 (d, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.74 (ddd, 1 H), 7.61 (ddd, 1 H), 4.01 (t, 2 H), 3.29 (t, 2 H), 2.35 (s, 1 H)。

【0129】

步驟C：4-(2-羥基乙基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

標題化合物係根據製備1b'之步驟B中描述之方法使用前述步驟之化合物作為起始材料獲得。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 7.16-7.22 (m, 3 H), 7.07-7.13 (m, 1H), 4.87 (d, 1 H), 4.32 (d, 1 H), 4.19 (s, 1 H), 3.73-3.87 (m, 2 H), 3.19 (d, 1 H), 2.97-3.04 (m, 1 H), 1.81 (q, 2 H), 1.65 (s, 1 H), 1.50 (s, 9 H)。

【0130】

製備6b'：4-羥基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-羧酸第三丁基酯

【0131】

步驟A：2,2-二甲基丙酸呋喃-2-基酯

將三乙胺(43.5 mL ; 0.31 mol)於乙腈(11 mL)中之溶液添加至2-(5H)-呋喃酮(22 g ; 0.26 mol)及三甲基乙醯氯(38 g ; 0.31 mol)於乙腈(50 mL)中之溶液。在周圍溫度下將該反應混合物攪拌3天，及然後過濾所得之懸浮液並用甲基第三丁基醚沖洗。有機相用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並在真空中濃縮。在真空中蒸餾(15托，在76至78°C下收集溶離份)所得之油以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 7.05 (dd, 1 H), 6.36 (dd, 1 H), 5.86 (dd, 1 H), 1.34 (s, 9 H)。

【0132】

步驟B：2,2-二甲基-丙酸1,3-二側氧基-3,3a,7,7a-四氫-4,7-環氧基-2-苯并呋喃-4(1H)-基酯

將步驟A中獲得之化合物(38.76 g ; 0.23 mol)添加至馬來酸酐(24.9 g ; 0.25 mol)(在研鉢中新鮮研磨)於乙醚(207 mL)中之溶液。在周圍溫度下將該反應混合物攪拌16小時。過濾所得之米色懸浮液並將濾液濃縮至約50 mL及然後再次過濾。組合如此獲得之固體並在真空中乾燥以產生標題產物。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d_6 , 300 K) δ ppm : 6.77 (dd, 1 H), 6.69 (d, 1 H), 5.33 (d, 1 H), 3.66 (s, 2 H), 1.22 (s, 9 H)。

【0133】

步驟C：4-羥基-2-苯并呋喃-1,3-二酮

將步驟B中獲得之化合物(36.5 g ; 0.16 mol)分批添加至冷卻至 -15°C 之濃硫酸(80 mL)之溶液。在 -15°C 下將該混合物攪拌15分鐘及然後倒入冰-水中。然後濾除形成之固體，用水沖洗並乾燥以產生標題產物。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d_6 , 300 K) δ ppm : 11.72 (s, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.33 (d, 1 H)。

【0134】

步驟D：4-羥基-2-(4-甲氧基苯甲基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

將4-甲氧基苯甲胺(21.7 mL ; 0.17 mol)添加至步驟C中獲得之化合物(24.76 g ; 0.15 mol)於乙酸(150 mL)中之溶液，及然後在回流下將該混合

物加熱5小時。恢復至周圍溫度後，向該混合物添加水(200 mL)，將其攪拌1小時。過濾該懸浮液且固體用水沖洗。將粗產物溶解於乙酸乙酯中且有機相用飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和氯化銨水溶液及最終用飽和氯化鈉水溶液清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 7.54 (t, 1 H), 7.32-7.40 (m, 3 H), 7.12 (d, 1 H), 6.84 (d, 2 H), 4.73 (s, 2 H), 3.77 (s, 3 H)。

【0135】

步驟E：2-(4-甲氧基苯甲基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-4-醇

在0°C下，將步驟D中獲得之化合物(35.5 g ; 0.13 mol)於四氫呋喃(250 mL)中之溶液滴加至氫化鋁鋰(11.9 g ; 0.31 mol)於四氫呋喃(150 mL)中之懸浮液，同時將混合物之內部溫度維持低於20°C。添加一經完成，則將該混合物加熱至回流。在回流下將該混合物攪拌2小時及然後冷卻至0°C。緩慢添加乙酸乙酯，同時將混合物之內部溫度維持低於20°C。當在添加乙酸乙酯期間不再觀察到放熱效應時，該混合物用乙酸乙酯及1.5 N羅謝爾鹽水溶液稀釋。在周圍溫度下將該混合物劇烈攪拌2小時。傾析後，水相用乙酸乙酯清洗。組合有機相並用飽和氯化鈉水溶液清洗，於硫酸鎂上乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 7.27-7.34 (m, 2 H), 6.95 (t, 1 H), 6.81-6.90 (m, 2 H), 6.68 (d, 1 H), 6.39 (d, 1 H), 3.89 (d, 4 H), 3.83 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H)。

【0136】

步驟F：4-羥基-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-羧酸第三丁基酯

將將碳載鈰(10質量%)添加至步驟E中獲得之化合物(18.2 g ; 71.3

mmol)於甲醇(325 mL)及乙酸(8.2 mL)中之溶液。密封反應器並用氮及然後用氫淨化。使該反應混合物經受45 psi之氫壓並在周圍溫度下攪拌4小時。過濾該反應混合物並用甲醇沖洗，及然後在真空中濃縮濾液。向粗產物於甲醇(200 mL)中之溶液添加三乙胺(40 mL；0.29 mol)及二碳酸二第三丁基酯(15.6 g；71.3 mmol)。在周圍溫度下將該混合物攪拌16小時。在真空中蒸發去除溶劑並將殘餘物稀釋於乙酸乙酯中。有機相用2 N鹽酸水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液清洗。然後，其於硫酸鎂上乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用庚烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 7.11-7.17 (m, 1 H), 7.02 (s, 0.5 H), 6.68-6.84 (m, 2 H), 5.98 (s, 0.5 H), 4.63-4.85 (m, 4 H), 1.51-1.55 (m, 9 H)。

【0137】

製備7b'：5-羥基-3-甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

【0138】

步驟A：3-(苯甲氧基)-2-(丙-2-烯-1-基)苯甲醛

向2-烯丙基-3-羥基-苯甲醛(20 g；0.12 mol)於乙腈(400 mL)中之溶液添加溴甲苯(16 mL；0.13 mol)及碳酸鉀(18 g；0.13 mol)。在周圍溫度下將該反應混合物攪拌3天及然後倒入冰及飽和碳酸氫鈉水溶液之混合物中。用乙酸乙酯萃取後，有機相係於硫酸鎂上乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, dmsO-d_6 , 300 K) δ ppm : 10.2 (s, 1 H), 7.5-7.3

(m, 8 H), 6 (ddt, 1 H), 5.2 (s, 2 H), 5-4.85 (m, 2 H), 3.85 (dt, 2 H)。

IR : ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1681 cm^{-1} 。

【0139】

步驟B：N-苯甲基-1-[3-(苯甲氧基)-2-(丙-2-烯-1-基)苯基]甲胺

向步驟A中獲得之化合物(20 g ; 0.078 mol)於二氯甲烷(800 mL)中之溶液添加苯甲胺(10 mL ; 0.078 mol)，及分批添加三乙醯氧基硼氫化鈉(25 g ; 0.118 mol)。在周圍溫度下將該反應混合物攪拌16小時，及然後添加1 N氫氧化鈉水溶液及冰。用二氯甲烷萃取後，有機相用1 N氫氧化鈉水溶液及然後用飽和氯化鈉水溶液清洗並於硫酸鎂上乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷及於乙醇中之氨作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, dms o-d_6 , 300 K) δ ppm : 7.48-7.22 (m, 10 H), 7.14 (t, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 5.85 (m, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 4.85 (m, 1 H), 4.76 (m, 1 H), 3.7 (s, 2 H), 3.61 (s, 2 H), 3.44 (d, 2 H), 2.35 (br. s, 1H)。

【0140】

步驟C：2-苯甲基-5-(苯甲氧基)-3-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉

在60℃下將於己烷(40 mL ; 0.06 mol)中之1.5 N正丁基鋰溶液滴加至步驟B中獲得之化合物(18.9 g ; 0.055 mol)於四氫呋喃(1 L)中之溶液。在添加結束時，將該反應混合物冷卻至周圍溫度及然後用水中和。用醚萃取後，有機相用飽和氯化鈉水溶液清洗並於硫酸鎂上乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用庚烷及於乙醇中之氨作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{dms}\text{o}-d_6$, 300 K) δ ppm : 7.5-7.2 (m, 5 H), 7.5-7.2 (m, 5 H), 7.03 (t, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 5.1 (s, 2 H), 3.76 (d, 1 H), 3.53 (d, 1 H), 3.58 (d, 1 H), 3.49 (d, 1 H), 3.05 (m, 1 H), 2.8 (dd, 1 H), 2.49 (dd, 1 H), 1.09 (d, 3 H)。

【0141】

步驟D：3-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-醇

向步驟C中獲得之化合物(13.47 g ; 39.22 mmol)於甲醇(250 mL)中之溶液添加1 N鹽酸水溶液(58.8 mL ; 58.8 mmol)及然後添加碳載鈀(10質量%)。將燒瓶放置於氫壓下並在周圍溫度下將該反應混合物攪拌48小時。過濾該反應混合物並用甲醇沖洗及然後在真空中濃縮濾液。將殘餘物溶解於乙醇中及然後過濾以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{dms}\text{o}-d_6$, 300 K) δ ppm : 9.75 (s, 1 H), 9.3 (br. s, 1 H), 7.05 (t, 1 H), 6.75 (d, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 4.21 (m, 2 H), 3.48 (m, 1 H), 2.95 (dd, 1 H), 2.47 (dd, 1 H), 1.4 (d, 3 H)。

IR : ν : -OH : 3226 cm^{-1} ; $-\text{NH}_2^+$: $3300\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$ 。

【0142】

步驟E：5-羥基-3-甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

在 0°C 下向步驟D中獲得之化合物(5 g ; 25.2 mmol)於二氯甲烷(250 mL)中之溶液分批添加三乙胺(7.38 mL ; 52.9 mmol)及二碳酸二第三丁基酯(5.5 g ; 25.2 mmol)。在該溫度下將該反應混合物攪拌3小時及然後在周圍溫度下攪拌20小時。在真空中蒸發去除溶劑並將殘餘物稀釋於乙酸乙酯中。有機相用飽和氯化銨水溶液，用水及用飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物係藉由層析術於矽膠上

使用環己烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, dms o-d_6 , 300 K) δ ppm : 9.4 (br. s, 1 H), 6.98 (t, 1 H), 6.67 (d, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 4.59 (d, 1 H), 4.15 (d, 1 H), 4.45 (m, 1 H), 2.65 (d, 2 H), 1.42 (s, 9 H), 0.99 (d, 3 H)。

IR : ν : -OH : 3308 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1655 cm^{-1} 。

【0143】

製備8b' : 5-(3-碘丙氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

【0144】

步驟A : 5-(3-氯丙氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

向製備3b'中獲得之化合物(1 g ; 4 mmol)於乙腈(20 mL)中之溶液添加溴-氯丙烷(0.48 mL ; 4.8 mmol)及碳酸鉀(1.1 g , 8 mmol)，及然後在70℃下將整個溶液攪拌18小時。該反應混合物用乙酸乙酯及水稀釋。傾析後，有機相用水清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用石油醚及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, dms o-d_6 , 300 K) δ ppm : 7.14 (t, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 6.75 (d, 1 H), 4.46 (s, 2 H), 4.08 (t, 2 H), 3.82 (t, 2 H), 3.55 (t, 2 H), 2.64 (t, 2 H), 2.18 (五重峰，2 H), 1.42 (s, 9 H)。

IR : ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1692 cm^{-1} ; $>\text{C}-\text{O}-\text{C}<$: 1241/1164/1112 cm^{-1} 。

【0145】

步驟B : 5-(3-碘丙氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

將碘化鈉(2.3 g ; 15.3 mmol)添加至步驟A中獲得之化合物(1 g ; 3.07 mmol)於丙酮(30 mL)中之溶液，及然後在回流下將整個溶液攪拌24

小時。濃縮該反應混合物及然後用乙酸乙酯及水稀釋。用乙酸乙酯萃取後，有機相用飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, 300 K) δppm : 7.12 (t, 1 H), 6.8 (d, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 4 (t, 2 H), 3.55 (t, 2 H), 3.41 (t, 2 H), 2.63 (t, 2 H), 2.2 (m, 2 H), 1.41 (s, 9 H)。

IR : ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1692 cm^{-1} 。

【0146】

製備9b' : 5-[2-(2-羥基乙氧基)乙氧基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

向製備3b'中獲得之化合物(5 g ; 20 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之溶液添加2-(2-氯乙氧基)乙醇(6.25 mL ; 60 mmol)及碳酸鉀(8.3 g , 60 mmol)，及然後在 125°C 下將整個溶液攪拌5小時。該反應混合物用乙酸乙酯及水稀釋。傾析後，有機相用飽和氯化鋰水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用石油醚及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, 300 K) δppm : 7.13 (t, 1 H), 6.81 (d, 1 H), 6.75 (d, 1 H), 4.58 (m, 1 H), 4.46 (s, 2 H), 4.09 (m, 2 H), 3.75 (m, 2 H), 3.54 (t, 2 H), 3.51 (未解析峰 , 4 H), 2.63 (t, 2 H), 1.42 (s, 9 H)。

IR : ν : $-\text{OH}$: 3450 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1690 cm^{-1} 。

【0147】

製備10b' : 5-(丁-3-炔-1-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

【0148】

步驟A：5-(3-甲氧基-3-側氧基丙基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

將將碳載鈀(10質量%)添加至製備1b'之步驟B中獲得之化合物(19.74 g；62.3 mmol)於甲醇(150 mL)中之溶液。使氫鼓泡通過該懸浮液，歷時10分鐘，及然後在氫氣氛(1 bar)下將該混合物攪拌18小時。在Celite®床上過濾該反應混合物並將濾液濃縮至乾燥以產生標題產物，其無需純化即可接著使用。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 7.10 - 7.16 (m, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.66 (br. s, 2 H), 2.90 - 2.96 (m, 2 H), 2.80 (t, 2 H), 2.55 - 2.61 (m, 2 H), 1.48 (s, 9 H)。

【0149】

步驟B：5-(丁-3-炔-1-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

在-78°C下將於甲苯中之25質量%二異丁基氫化鋁溶液(25.2 mL, 37.6 mmol)，歷時45分鐘，緩慢添加至步驟A中獲得之產物(10 g；31.3 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液。測定添加速率以便於將該反應混合物之溫度維持低於-75°C。在添加結束時，在-78°C下將該混合物攪拌30分鐘，及然後將甲醇(50 mL)緩慢添加至該反應。然後將該混合物逐漸加熱至0°C。再次添加甲醇(50 mL)，添加碳酸鉀(8.65 g；62.6 mmol)及然後添加二甲基-(1-重氮基-2-側氧基丙基)膦酸酯(7.22 g；37.6 mmol)。在周圍溫度下將該混合物攪拌48小時並用甲基第三丁基醚(400 mL)稀釋。然後添加1 N四水合酒石酸鉀鈉水溶液(250 mL)。分離各相，及水相用甲基第三丁基醚清洗。組合有機相並用飽和氯化鈉水溶液清洗，於硫酸鈉上乾

燥，過濾並在真空中蒸發。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用庚烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 7.12 - 7.18 (m, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 3.61 - 3.73 (m, 2 H), 2.78 - 2.89 (m, 4 H), 2.44 (td, 2 H), 1.98 (t, 1 H), 1.49 (s, 9 H)。

【0150】

製備1b''：5-(3-{3-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-5-氰基苯氧基}丙基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

【0151】

步驟A：5-[3-(3-溴-5-氰基苯氧基)丙基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

將於油中之60%氫化鈉(1.77 g；44.1 mmol)分批添加至製備1b'中獲得之化合物(9.89 g；34.0 mmol)及3-溴-5-氟苯甲腈(27.2 g；135.8 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(80 mL)中之溶液。然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌45分鐘及然後緩慢水解。用乙酸乙酯萃取後，有機相用飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用庚烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 7.36 (t, 1 H), 7.26-7.28 (m, 1 H), 7.12-7.17 (m, 1 H), 7.06-7.09 (m, 1 H), 6.98-7.05 (m, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 3.98 (t, 2 H), 3.62-3.68 (m, 2 H), 2.76-2.82 (m, 4 H), 2.02-2.09 (m, 2 H), 1.49 (s, 9 H)。

【0152】

步驟B：4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯胺

標題化合物係起始自4-胺基苯酚於四氫呋喃在咪唑及第三丁基(二甲基)甲矽烷基氯之存在下根據參考文獻中描述之方案(S. Knaggs等人, Organic & Biomolecular Chemistry, 3(21), 4002-4010; 2005)獲得。

^1H NMR (400 MHz, dms o-d_6 , 300 K) δppm : 6.45-6.55 (dd, 4H), 4.60 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (s, 6H)。

IR : ν : $-\text{NH}_2^+$: 3300-3400 cm^{-1} 。

【0153】

步驟C : 5-(3-{3-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-5-氰基-苯氧基}-丙基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

步驟A中獲得之化合物(8.11 g ; 17.2 mmol)及步驟B中獲得之化合物(4.23 g ; 17.2 mmol)於甲苯(110 mL)中之溶液用氫脫氣10分鐘。添加第三丁酸鈉(1.82 g ; 18.9 mmol)、2-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(0.73 g ; 1.72 mmol)及參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (0.86 g ; 0.86 mmol), 及然後在80°C下將整個溶液攪拌30分鐘。在Celite®上過濾該反應混合物。在用乙酸乙酯沖洗後, 將二氧化矽添加至濾液及然後濃縮該混合物並藉由層析術於矽膠上使用庚烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δppm : 7.13 (t, 1 H), 6.95-7.06 (m, 4 H), 6.83 (d, 2 H), 6.69 (br. s, 1 H), 6.51-6.59 (m, 2 H), 5.59 (br. s, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 3.92 (t, 2 H), 3.58-3.68 (m, 2 H), 2.61-2.83 (m, 4 H), 2.02 (五重峰, 2 H), 1.49 (s, 9 H), 1.00 (s, 9 H), 0.21 (s, 6 H)。

【0154】

製備**2b''** : 5-(4-{4-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]

基]-1H-吡啶-1-基}丁氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

【0155】

步驟A：5-[4-(4-溴-1H-吡啶-1-基)丁氧基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

將4-溴吡啶(0.359 mg ; 2.44 mmol)及偶氮二羧酸二異丙酯(0.58 mL ; 2.93 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液滴加至製備2b'之化合物(0.786 g ; 2.44 mmol)及三苯膦(0.768 mg ; 2.93 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液。在周圍溫度下將該反應混合物攪拌2小時及然後稀釋於乙酸乙酯及水之混合物中。用乙酸乙酯萃取水相後，組合有機相，用飽和氯化銨水溶液，飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術在Oasis[®]相上使用乙腈及水作為溶析液純化以獲得標題產物。

¹H NMR (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δppm : 8.02 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.12 (dd, 1 H), 6.81-6.68 (2*d, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 4.16 (t, 2 H), 3.95 (t, 2 H), 3.54 (t, 2 H), 2.61 (t, 2 H), 1.93 (m, 2 H), 1.65 (m, 2 H), 1.41 (s, 9 H)。

IR : ν : >C=O : 1688 cm⁻¹。

【0156】

步驟B：5-(4-{4-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-1H-吡啶-1-基}丁氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

標題化合物係根據製備1b''之步驟C中描述之方法使用前述步驟中獲得之化合物、製備1b''之步驟B之化合物及氯(2-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈹(II)作為觸媒及配體獲得。

^1H NMR (400 MHz, $\text{dms}\text{o}-\text{d}_6$, 300 K) δppm : 7.63 (d, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7.2 (s, 1 H), 7.11 (t, 1 H), 6.75 (dd, 2 H), 6.64 (m, 4 H), 4.45 (s, 2 H), 4.1 (t, 2 H), 3.96 (t, 2 H), 3.53 (t, 2 H), 2.62 (t, 2 H), 1.93 (m, 2 H), 1.68 (m, 2 H), 1.41 (s, 9 H), 0.93 (s, 9 H), 0.12 (s, 6 H)。

IR : ν : -NH : 3340 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1690 cm^{-1} 。

【0157】

製備3b'' : 5-(2-{4-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基}乙氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

【0158】

步驟A : 5-(2-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}乙基)-1-甲基-1H-吡唑

在 -78°C 下將正丁基鋰於己烷中之溶液(100 mL ; 160 mmol)滴加至N-甲基吡唑(10.95 g ; 133 mmol)於四氫呋喃(200 mL)中之溶液，及然後在1小時內將溫度再次增加至 0°C 。再次將該反應混合物冷卻至 -78°C ，並添加(3-溴乙氧基)-第三丁基二甲基矽烷(34.2 mL ; 160 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液。然後在周圍溫度下將該反應混合物攪拌18小時並倒入冰-水及乙酸乙酯之混合物中。用乙酸乙酯萃取後，有機相用飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用庚烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{dms}\text{o}-\text{d}_6$, 300 K) δppm : 7.28 (d, 1 H), 6.04 (d, 1 H), 3.79 (t, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 2.81 (t, 2 H), 0.84 (s, 9 H), 0.1 (s, 6 H)。

【0159】

步驟B：2-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基)乙醇

在0℃下將三溴化吡啶鎘(14 g；43 mmol)添加至步驟A中獲得之化合物(9.8 g；41.1 mmol)於甲醇(400 mL)中之溶液，及然後將整個溶液在0℃下攪拌1小時及然後在周圍溫度下攪拌2小時。然後濃縮該反應混合物並將殘餘物溶解於飽和10%碳酸鉀水溶液及二氯甲烷之混合物中。用二氯甲烷萃取後，有機相用飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷及於甲醇中之氨作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, dms o-d6 , 300 K) δppm : 7.45 (s, 1 H), 4.88 (t, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.55 (q, 2 H), 2.8 (t, 2 H)。

IR : ν : -OH : 3350 cm^{-1} ; >C-C-O- : 1049 cm^{-1} 。

【0160】

步驟C：5-[2-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基)乙氧基]-3,4-二氫-異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

標題化合物係根據製備2b''之步驟A中描述之方法使用前述步驟中獲得之醇及製備3b'之化合物獲得。

^1H NMR (400 MHz, dms o-d6 , 300 K) δppm : 7.49 (s, 1 H), 7.13 (t, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 6.75 (d, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 4.15 (t, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.51 (t, 2 H), 3.16 (t, 2 H), 2.54 (t, 2 H), 1.41 (s, 9 H)。

IR : ν : >C=O : 1689 cm^{-1} 。

【0161】

步驟D：5-(2-{4-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-

1-甲基-1H-吡啶-5-基}乙氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

標題化合物係根據製備1b''之步驟C中描述之方法使用前述步驟中獲得之化合物，製備1b''之步驟B之化合物及氯(2-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈦(II)作為觸媒及配體獲得。

^1H NMR (400 MHz, dms o-d_6 , 300 K) δ ppm : 7.28 (s, 1 H), 7.06 (t, 1 H), 6.71/6.67 (2*dd, 2 H), 6.7 (s, 1 H), 6.57 (d, 2 H), 6.48 (d, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 4.05 (t, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.48 (t, 2 H), 3.03 (t, 2 H), 2.5 (t, 2 H), 1.4 (s, 9 H), 0.9 (s, 9 H), 0.09 (s, 6 H)。

IR : ν : >NH : 3321 cm^{-1} ; >C=O : 1677 cm^{-1} 。

【0162】

製備4b'' : N-(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)-1-甲基-5-[3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)丙基]-1H-吡啶-4-胺

【0163】

步驟A : 5-(3-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}丙基)-1-甲基-1H-吡啶

標題化合物係根據製備3b''之步驟A中描述之方法使用(3-溴丙氧基)-第三丁基二甲基矽烷獲得。

^1H NMR (400/500 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 7.35 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 3.8 (s, 3 H), 3.65 (t, 2 H), 2.7 (m, 2 H), 1.85 (m, 2 H), 0.9 (s, 9 H), 0.5 (s, 6 H)。

IR : ν : -Si-O- : 1098 cm^{-1} ; -Si-C- : 834及772 cm^{-1} 。

【0164】

步驟B : 3-(4-溴-1-甲基-1H-吡啶-5-基)丙-1-醇

標題化合物係根據製備3b''之步驟B中描述之方法使用前述步驟之化合物獲得。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm : 7.45 (s, 1 H), 4.59 (t, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.4 (四重峰, 2 H), 2.7 (t, 2 H), 1.65 (m, 2 H)。

IR : ν : -OH : 3348 cm^{-1} 。

【0165】

步驟C : 4-溴-1-甲基-5-[3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)丙基]-1H-吡唑

向步驟B中獲得之化合物(5.34 g ; 2.4 mmol)於二氯甲烷(40 mL)中之溶液添加3,4-二氫-2H-吡喃(7 mL ; 6 mmol)及對甲苯磺酸(4.6 g ; 2.4 mmol)，及然後將整個溶液攪拌16小時。將該反應混合物稀釋於飽和碳酸氫鈉水溶液中。用二氯甲烷萃取後，該有機相係於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用庚烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm : 7.42 (s, 1 H), 4.55 (t, 1 H), 3.8-3.3 (m, 4 H), 3.8 (s, 3 H), 2.71 (m, 2 H), 1.78 (m, 2 H), 1.7-1.4 (m, 6 H)。

【0166】

步驟D : N-(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)-1-甲基-5-[3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)丙基]-1H-吡唑-4-胺

標題化合物係根據製備3b''之步驟D中描述之方法使用前述步驟之化合物獲得。

^1H NMR (500 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm : 7.2 (s, 1 H), 6.6 (s, 1 H), 6.55 (d, 2 H), 6.45 (d, 2 H), 4.4 (t, 1 H), 3.7 (s, 3 H), 3.65-3.2 (4m,

4 H), 2.58 (m, 2 H), 1.68 (m, 2 H), 1.6-1.3 (m, 6 H), 0.92 (s, 9 H), 0.1 (s, 6 H)。

IR : ν : >NH : 3356 cm^{-1} ; ->C-C-O- : 1240 cm^{-1} 。

【0167】

製備5b'' : 5-(3-{3-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基}丙氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

【0168】

步驟A : (2E)-3-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)丙-2-烯酸乙酯

將第三丁醇鉀(9.25 g ; 82.5 mmol)添加至膦鹽基乙酸三乙酯(14.2 mL ; 71.5 mmol)於四氫呋喃(300 mL)中之溶液，及然後在 0°C 下將整個溶液攪拌45分鐘。添加N-甲基-2-吡咯甲醛(6 g ; 55.0 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液並在周圍溫度下將整個溶液攪拌16小時，及然後濃縮溶劑。將殘餘物稀釋於水及乙酸乙酯中。用乙酸乙酯萃取後，有機相用飽和氯化鈉水溶液清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用庚烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δppm : 7.59 (d, 1 H), 6.73-6.76 (m, 1 H), 6.65 (dd, 1 H), 6.11-6.18 (m, 2 H), 4.23 (q, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 1.32 (t, 3 H)。

【0169】

步驟B : 3-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)丙酸乙酯

將將碳載鈀(10質量%)添加至步驟A中獲得之化合物(8.1 g ; 45.1 mmol)於乙醇(70 mL)中之溶液，及然後將整個溶液氫化6小時及30分鐘。

在Celite®上過濾該反應混合物並濃縮濾液以獲得標題產物，其無需純化即可接著使用。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 6.52-6.56 (m, 1 H), 6.01-6.06 (m, 1 H), 5.87 (ddt, 1 H), 4.15 (q, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 2.83-2.91 (m, 2 H), 2.60-2.68 (m, 2 H), 1.26 (t, 3 H)。

【0170】

步驟C：3-(5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)丙酸乙酯

在 -20°C 下向步驟B中獲得之化合物(12 g ; 66.2 mmol)於乙腈(300 mL)中之溶液滴加氯磺醯異氰酸酯(6.92 mL ; 79.5 mmol)，同時維持該溫度，及然後在 -20°C 下將整個溶液攪拌30分鐘。在維持於 -10°C 下之溫度下，添加N,N-二甲基甲醯胺(10.3 mL ; 132.4 mmol)及然後添加三乙胺(18.5 mL ; 132.4 mmol)，並攪拌整個溶液直至其達成周圍溫度。將該反應混合物稀釋於1 M鹽酸水溶液(500 mL)中。用乙酸乙酯萃取後，有機相用1 M鹽酸水溶液及然後用飽和氯化鈉水溶液清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用庚烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 6.72 (d, 1 H), 5.93 (d, 1 H), 4.15 (q, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 2.86-2.93 (m, 2 H), 2.63-2.69 (m, 2 H), 1.26 (t, 3 H)。

【0171】

步驟D：4-溴-5-(3-羥丙基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈

在 0°C 下將N-溴琥珀醯亞胺(8.82 g ; 49.6 mmol)分批添加至步驟C中獲得之化合物(9.74 g ; 47.2 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(125 mL)中之溶

液，及然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌30分鐘。將該反應混合物稀釋於水及第三丁基甲基醚中。在用第三丁基甲基醚萃取後，有機相用水及飽和氯化鈉水溶液清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮至乾燥以獲得產物，其可直接用於下一步驟中。

在0°C下向該化合物(3.13 g ; 10.97 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液添加於四氫呋喃中之2 M硼氫化鋰溶液(11 mL ; 21.95 mmol)，及然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌6小時。該反應混合物用1 M氫氧化鈉水溶液(60 mL)緩慢稀釋。在用第三丁基甲基醚萃取後，有機相用飽和氯化鈉水溶液清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用庚烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 6.75 (s, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.62-3.69 (m, 2 H), 2.78 (t, 2 H), 1.75-1.85 (m, 2 H), 1.38-1.45 (m, 1 H)。

【0172】

步驟E：5-[3-(3-溴-5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)丙氧基]-3,4-二氫-異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

標題化合物係根據製備2b''之步驟A中描述之方法使用前述步驟中獲得之醇及製備3b'之化合物獲得。

^1H NMR (400 MHz, $\text{dms}\text{-}d_6$, 300 K) δ ppm : 7.11 (t, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 6.75 (2d, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 3.99 (t, 2 H), 3.7 (s, 3 H), 3.55 (t, 2 H), 2.88 (t, 2 H), 2.61 (t, 2 H), 1.98 (m, 2 H), 1.41 (s, 9 H)。

IR : ν : $>\text{CN}$: 2218 cm^{-1} ; $-\text{C}=\text{O}$: 1681 cm^{-1} 。

【0173】

步驟F：5-(3-{3-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基}丙氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

標題化合物係根據製備3b''之步驟D中描述之方法使用前述步驟之化合物獲得。

^1H NMR (400 MHz, dms o-d_6 , 300 K) δ ppm : 7.05 (t, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.7/6.6 (2d, 2 H), 6.52 (d, 2 H), 6.45 (d, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 3.88 (t, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.5 (t, 2 H), 2.75 (t, 2 H), 2.51 (t, 2 H), 1.89 (m, 2 H), 1.41 (s, 9 H), 0.9 (s, 9 H), 0.1 (s, 6 H)。

IR : ν : $>\text{NH}$: 3364 cm^{-1} ; $>\text{CN}$: 2208 cm^{-1} ; $>\text{C=O}$: 1690 cm^{-1} 。

【0174】

製備6b''：5-(2-{3-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基}乙氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

【0175】

步驟A：(1-甲基-1H-吡咯-2-基)(側氧基)乙酸

在 -10°C 下將N-甲基吡咯(20 g ; 0.25 mol)添加至草醯氯(20.9 g ; 0.25 mol)於二氯甲烷中之溶液，維持溫度低於 0°C ，及然後在 0°C 下將整個溶液攪拌1小時。在 0°C 下將該反應混合物稀釋於25%氫氧化鉀水溶液中。傾析後，水相用二氯甲烷清洗並用20%硫酸水溶液酸化至 $\text{pH} = 1$ 。將沈澱過濾並乾燥以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 8.01 (dd, 1 H), 7.10 (t, 1 H), 6.27 (dd, 1 H), 3.99 (s, 3 H)。

【0176】

步驟B：(1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙酸

將步驟A中獲得之化合物(29 g；0.19 mol)添加至65%單水合胼水溶液(15.5 mL；0.21 mol)，及然後將整個溶液攪拌幾分鐘。緩慢添加20%氫氧化鈉水溶液(326 mL)並在回流下將整個溶液攪拌4小時。恢復至周圍溫度後，添加6 N鹽酸水溶液(25 mL)。用二氯甲烷萃取後，有機相用水及飽和氯化鈉水溶液清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮至100 mL體積。緩慢添加庚烷後，過濾沈澱以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 6.60-6.64 (m, 1 H), 6.04-6.12 (m, 2 H), 3.68 (s, 2 H), 3.59 (s, 3 H)。

【0177】

步驟C：(1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙酸甲酯

將硫酸二甲酯(7 mL；73.4 mmol)添加至步驟B中獲得之化合物(10.2 g；73.4 mmol)及碳酸鉀(15.2 g；110.1 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液，及然後在30°C下將整個溶液劇烈攪拌4小時。添加5%氫氧化銨水溶液(326 mL)。傾析後，有機相用5%氫氧化銨水溶液及飽和氯化鈉水溶液清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮至乾燥至100 mL之體積。緩慢添加庚烷後，過濾沈澱以獲得標題產物。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用庚烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 6.58-6.62 (m, 1 H), 6.06-6.09 (m, 1 H), 6.03-6.06 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.64 (s, 2 H), 3.58 (s, 3 H)。

【0178】

步驟D：(5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙酸甲酯

標題化合物係根據製備5b''之步驟C中描述之方法使用前述步驟之化合物獲得。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 6.74 (d, 1 H), 6.08 (d, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.66 (s, 2 H)。

【0179】

步驟E：5-(2-羥基乙基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈

在低於5°C之溫度下向步驟D中獲得之化合物(11.4 g ; 10.97 mmol)於四氫呋喃(115 mL)中之0°C溶液添加於四氫呋喃中之2 M硼氫化鋰溶液(47.7 mL ; 95.4 mmol)，及然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌16小時。該反應混合物用飽和氯化銨水溶液(150 mL)緩慢稀釋。在用第三丁基甲基醚萃取後，有機相用飽和氯化鈉水溶液清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用庚烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 6.75 (d, 1 H), 6.02 (d, 1 H), 3.88 (t, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 2.86 (t, 2 H)。

【0180】

步驟F：4-溴-5-(2-羥基乙基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲腈

在0°C下將N-溴琥珀醯亞胺(5.04 g ; 28.3 mmol)分批添加至步驟E中獲得之化合物(4.25 g ; 28.3 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(43 mL)中之溶液，及然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌3小時。將該反應混合物稀釋於水及第三丁基甲基醚中。在用第三丁基甲基醚萃取後，有機相用水及飽和氯化鈉水溶液清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮至乾燥以獲得標題產

物，其無需純化即可接著使用。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 6.76 (d, 1 H), 3.83 (t, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 2.91 (t, 2 H), 1.64 (s, 1 H)。

【0181】

步驟G：5-[2-(3-溴-5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙氧基]-3,4-二氫-異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

標題化合物係根據製備2b''之步驟A中描述之方法使用前述步驟中獲得之醇及製備3b'之化合物獲得。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d_6 , 300 K) δ ppm : 7.12 (t, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 6.8 (d, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 4.15 (t, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.52 (t, 2 H), 3.18 (t, 2 H), 2.55 (t, 2 H), 1.41 (s, 9 H)。

IR : ν : $>\text{CN}$: 2215 cm^{-1} ; $-\text{C}=\text{O}$: 1686 cm^{-1} 。

【0182】

步驟H：5-(2-{3-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基}乙氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

標題化合物係根據製備3b''之步驟D中描述之方法使用前述步驟之化合物獲得。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d_6 , 300 K) δ ppm : 7.05 (t, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.7 (2d, 2 H), 6.55 (2d, 4 H), 4.4 (s, 2 H), 4.02 (t, 2 H), 3.7 (s, 3 H), 3.48 (t, 2 H), 3.05 (t, 2 H), 2.51 (t, 2 H), 1.41 (s, 9 H), 0.91 (s, 9 H), 0.12 (s, 6 H)。

IR : ν : $>\text{NH}$: 3315 cm^{-1} ; $>\text{CN}$: 2212 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1655 cm^{-1} 。

【0183】

製備7b''：5-[2-({4-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基}氧基)乙氧基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

【0184】

步驟A：5-{2-[(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氧基]乙氧基}-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

向製備3b'中獲得之化合物(4.06 g；16.28 mmol)於乙腈(75 mL)中之溶液添加溴-氯乙烷(2 mL；24.43 mmol)及碳酸鉀(3.35 g；24.43 mmol)，及然後在70°C下將整個溶液攪拌2天。濃縮至2/3後，該反應混合物用乙酸乙酯及水稀釋。用乙酸乙酯萃取後，有機相用飽和碳酸氫鈉水溶液，水及然後用飽和氯化鈉溶液清洗，及於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷作為溶析液純化以獲得無色油。

將碘化鈉(21.15 g；141.1 mmol)添加至如此獲得之殘餘物(4.4 g；14.1 mmol)於丙酮(80 mL)中之溶液，及然後在回流下將整個溶液攪拌5天。濃縮該反應混合物及然後用乙酸乙酯及水稀釋。用乙酸乙酯萃取後，有機相用飽和氯化鈉溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥以獲得棕色油，其無需純化即可用於下一步驟中。

向如此獲得之殘餘物(5.29 g；13.13 mmol)於乙腈(100 mL)中之溶液添加5-羥基-N-甲基吡唑(1.29 g；13.13 mmol)、碳酸銨(4.7 g，24.43 mmol)及碘化鈉(0.39 g；2.6 mmol)，及然後在90°C下將整個溶液攪拌5小時。濃縮反應混合物後，殘餘物用乙酸乙酯及水稀釋。用乙酸乙酯萃取

後，有機相用飽和碳酸氫鈉水溶液、水、飽和氯化鈉溶液清洗，及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用庚烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得無色油。

在0°C下將三溴化吡啶鎘(2.4 g ; 7.5 mmol)分批添加至如此獲得之殘餘物(2.8 g ; 7.5 mmol)於甲醇(200 mL)中之溶液。將整個溶液在0°C下攪拌1小時及然後在周圍溫度下攪拌2小時。濃縮反應混合物後，將殘餘物溶解於水及二氯甲烷之混合物中。用二氯甲烷萃取後，有機相用1 M鹽酸水溶液，水清洗，及然後於硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術在RP-18相上使用乙腈及水作為溶析液純化以獲得標題產物。

¹H NMR (400 MHz, dmsO-d₆, 300 K) δppm : 7.41 (s, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 4.56/4.28 (2t, 4 H), 4.45 (s, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 3.52 (t, 2 H), 2.55 (t, 2 H), 1.42 (s, 9 H)。

IR : ν : >C=O : 1689 cm⁻¹。

【0185】

步驟B：5-[2-({4-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-1-甲基-1H-吡啶-5-基}氧基)乙氧基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

步驟A中獲得之化合物(2 g ; 4.42 mmol)及製備1b''之步驟B中獲得之化合物(1.48 g ; 6.63 mmol)於甲苯(15 mL)中之溶液用氫脫氣10分鐘。添加第三丁酸鈉(0.51 g ; 5.3 mmol)、2-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(0.187 g ; 0.44 mmol)及氯(2-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈹(II) (0.3 g ; 0.44 mmol)，及然後在100°C下在微波(300 W)中將整個溶液攪拌2小時。在Celite®上過濾該反應混合

物。在用乙酸乙酯沖洗後，濾液用水及飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用庚烷及乙酸乙酯作為溶析液，然後藉由層析術在RP-18相上使用乙腈及水作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm : 7.18 (s, 1 H), 7.1 (m, 1 H), 6.75 (d, 2 H), 6.7 (s, 1 H), 6.6 (d, 2 H), 6.48 (d, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 4.42/4.15 (2t, 4 H), 3.53 (s, 3 H), 3.51 (t, 2 H), 2.52 (t, 2 H), 1.42 (s, 9 H), 0.92 (s, 9 H), 0.11 (s, 6 H)。

IR : ν : >NH : 3485-3182 ; >C=O : 1689 cm^{-1} 。

【0186】

製備8b'' : 4-[2-({4-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-1-甲基-1H-吡啶-5-基}氧基)乙基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

【0187】

步驟A : 5-氯-1-甲基-4-硝基-1H-吡啶

在-78°C下向1-甲基-4-硝基-1H-吡啶(5 g ; 39.34 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液滴加於四氫呋喃(82 mL ; 106.22 mmol)及六氯乙烷(14 g , 59.01 mmol)中之1.3 M雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鋰溶液，及然後在-78°C下將整個溶液攪拌1小時。將該反應混合物轉移至飽和氯化銨水溶液及冰。產物用二氯甲烷萃取及然後有機相係於硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm : 8.41 (s, 1 H), 3.90 (s,

3 H)。

IR : ν : $>\text{CH}$: 3122 ; $-\text{NO}_2$: 1521+1312 cm^{-1} 。

【0188】

步驟B : 4-{2-[(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)氧基]乙基}-3,4-二氫-異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

將60%氫化鈉(240 mg ; 10.09 mmol)添加至製備5b'中獲得之化合物(2.8 g ; 10.09 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液，及然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌1小時。添加步驟A中獲得之化合物(1.4 g ; 8.66 mmol)於四氫呋喃(25 mL)中之溶液並將該反應混合物攪拌16小時及然後轉移至飽和氯化銨水溶液及冰。產物用乙酸乙酯萃取及然後有機相係於硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用庚烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, 300 K) δ ppm : 8.15 (s, 1 H), 7.20 (m, 4 H), 4.80 (m, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.30 (d, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.40 (s, 9 H)。

IR : ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1687 ; $-\text{NO}_2$: 1567+1329 cm^{-1} 。

【0189】

步驟C : 4-{2-[(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)氧基]乙基}-3,4-二氫-異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

將碳載鈀(15質量%)添加至步驟B中獲得之化合物(2.4 g ; 5.96 mmol)於甲醇(75 mL)中之溶液，及然後在周圍溫度下在1 bar之壓力下將整個溶液氫化24小時。將該反應混合物過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由

層析術於矽膠上使用二氯甲烷及於乙醇中之氨作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, 300 K) δ ppm : 7.19 (m, 4 H), 6.88 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.39- 4.21 (m, 3H), 4.01 (dd, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.42 (s, 9 H)。

IR : ν : $-\text{NH}_2$ 及 $-\text{NH}$: 3390、3327及3240 ; $>\text{C}=\text{O}$: 1684 cm^{-1} 。

【0190】

步驟D：第三丁基(4-碘苯氧基)二甲基矽烷

向對碘苯酚(20 g ; 90 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液添加三乙胺(15.2 mL ; 109 mmol)及第三丁基二甲基氯矽烷(16.4 g ; 109 mmol)，及然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌1小時。水解後，產物用乙酸乙酯萃取及然後有機相用水、飽和氯化鈉水溶液清洗，及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用石油醚及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 7.5 (d, 2H), 6.67 (d, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.20 (s, 6H)。

IR : ν : $>\text{C}-\text{O}-\text{C}<$: 1252 ; $-\text{Si}-\text{O}-\text{C}-$: 905 ; $-\text{Si}-\text{C}-$: 822 cm^{-1} 。

【0191】

步驟E：4-[2-({4-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基}氧基)乙基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

步驟C中獲得之化合物(1.05 g ; 2.81 mmol)及步驟D中獲得之化合物

(1.48 g ; 3.14 mmol)於甲苯(15 mL)中之溶液用氫脫氣10分鐘。添加第三丁酸鈉(300 mg ; 3.1 mmol)及氯(2-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈣(II) (387 mg ; 0.56 mmol)，及然後在100 °C下在微波(300 W)中將整個溶液攪拌2.5小時。在Celite®上過濾該反應混合物。用二氯甲烷沖洗後，將濾液濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用庚烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

¹H NMR (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δppm : 7.2-7.20 (m, 5 H), 6.60 (d, 2H), 6.5 (d, 2H), 6.4 (s, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.30 (dd, 1H), 3.20 (dd, 1H), 2.88 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.40 (s, 9 H), 0.9 (s, 9H), 0.01 (s, 6H)。

IR : ν : >NH : 3328 ; >C=O : 1693 cm⁻¹。

【0192】

製備9b'' : 5-(2-{4-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-1-(四氫呋喃-3-基)-1H-吡啶-5-基}乙氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

【0193】

步驟A : 甲磺酸四氫呋喃-3-基酯

將甲磺醯氯(14.6 mL ; 0.18 mol)添加至3-羥基四氫呋喃(14.8 g ; 0.25 mol)及三乙胺(35 mL ; 0.25 mol)於二氯甲烷(200 mL)中之溶液，及然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌16小時。將該反應混合物稀釋於水中。用二氯甲烷萃取後，有機相用水清洗及然後於硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮至乾燥以獲得標題產物，其無需純化即可用於下一步驟中。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δppm : 5.24-5.32 (m, 1 H),

3.81-4.04 (m, 4 H), 3.02 (s, 3 H), 2.17-2.26 (m, 2 H)。

【0194】

步驟B：1-(四氫呋喃-3-基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯

將碳酸鉀(33 g；0.24 mol)添加至1H-吡唑-5-羧酸甲酯(20 g；0.16 mol)及步驟A中獲得之化合物(28.9 g；0.18 mol)於N,N-二甲基甲醯胺(400 mL)中之溶液，及然後在80℃下將整個溶液攪拌48小時。恢復至周圍溫度後，過濾該反應混合物並濃縮濾液。將殘餘物溶解於乙酸乙酯於庚烷中之15%混合物中及然後在二氧化矽凝膠上過濾。濃縮濾液且獲得之殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用庚烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm：7.50 (d, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 5.85-5.94 (m, 1 H), 4.08-4.20 (m, 2 H), 4.01 (dd, 1 H), 3.95 (td, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 2.32-2.54 (m, 2 H)。

【0195】

步驟C：[1-(四氫呋喃-3-基)-1H-吡唑-5-基]甲醇

將步驟B中獲得之化合物(8.43 g；49.0 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液添加至冷卻至0℃之氫化鋁鋰(3.38 g；86.0 mmol)於四氫呋喃(100 mL)中之懸浮液，及然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌16小時。將該反應混合物冷卻至0℃並用水(3.4 mL)、15%氫氧化鈉水溶液(6.8 mL)及最終用水(6.8 mL)緩慢稀釋。將硫酸鎂添加至該混合物。在將濾液過濾並濃縮後，獲得標題產物，其無需純化即可接著使用。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm：7.43 (s, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 5.05-5.18 (m, 1 H), 4.69 (s, 2 H), 4.19 (q, 1 H), 4.06-4.13 (m, 1 H),

3.91-4.02 (m, 2 H), 2.32-2.50 (m, 2 H), 2.10-2.32 (m, 1 H)。

【0196】

步驟D：[4-溴-1-(四氫呋喃-3-基)-1H-吡唑-5-基]甲醇

在0℃下將N-溴琥珀醯亞胺(8.78 g；49.3 mmol)分批添加至步驟C中獲得之化合物(7.9 g；47 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液，及然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌1.25小時。將該反應混合物稀釋於1 M氫氧化鈉水溶液(100 mL)中。用二氯甲烷萃取後，組合有機相，用水清洗並於硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。獲得之殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用庚烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm：7.44 (s, 1 H), 5.08-5.19 (m, 1 H), 4.69 (d, 2 H), 4.19 (q, 1 H), 4.09 (dd, 1 H), 3.89-4.01 (m, 2 H), 2.32-2.48 (m, 3 H)。

【0197】

步驟E：4-溴-5-(氯甲基)-1-(四氫呋喃-3-基)-1H-吡唑

將甲磺醯氯(2.85 mL；36.1 mmol)添加至步驟D中獲得之化合物(8.93 g；36.1 mmol)及三乙胺(7.5 mL；54.2 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液，及然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌16小時。將該反應混合物稀釋於水中。用二氯甲烷萃取後，組合有機相，用水清洗並於硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮至乾燥以獲得標題產物，其無需純化即可接著使用。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm：7.49 (s, 1 H), 4.97-5.05 (m, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 4.09-4.22 (m, 2 H), 3.93-4.05 (m, 2 H), 2.42 (q, 2 H)。

【0198】

步驟F：[4-溴-1-(四氫呋喃-3-基)-1H-吡啶-5-基]乙腈

將氰化鉀(3.88 g ; 59.7 mmol)添加至步驟E中獲得之化合物(7.92 g ; 29.8 mmol)於乙腈(80 mL)及水(80 mL)之混合物中之溶液，及然後在60℃下將整個溶液攪拌16小時。蒸發去除乙腈且水相用乙酸乙酯萃取。組合有機相，用水、飽和氯化鈉水溶液清洗，及然後於硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。獲得之殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用庚烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 7.53 (s, 1 H), 4.92-5.00 (m, 1 H), 4.14-4.25 (m, 2 H), 4.03-4.10 (m, 1 H), 3.97 (td, 1 H), 3.85 (d, 2 H), 2.36-2.54 (m, 2 H)。

【0199】

步驟G：2-[4-溴-1-(四氫呋喃-3-基)-1H-吡啶-5-基]乙醇

在-78℃下將於二氯甲烷中之1 M二異丁基氫化鋁溶液(53.3 mL ; 53.3 mmol)添加至步驟F中獲得之化合物(6.83 g ; 26.7 mmol)於二氯甲烷(133 mL)中之溶液，及然後在-78℃下將整個溶液攪拌3小時。在緩慢添加甲醇(10 mL)及硼氫化鈉(3.04 g ; 80.1 mmol)後，在周圍溫度下將該反應混合物攪拌16小時及然後用1 N鹽酸水溶液(50 mL)稀釋。接觸10分鐘後，蒸發去除溶劑且產物用乙酸乙酯萃取。組合有機相，用飽和氯化鈉水溶液清洗，於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。獲得之殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷及甲醇作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 7.48 (s, 1 H), 5.04 (tt, 1 H), 4.13-4.21 (m, 1 H), 4.06-4.12 (m, 1 H), 3.91-4.00 (m, 2 H), 3.80-3.89 (m, 2 H), 2.96 (t, 2 H), 2.29-2.44 (m, 2 H)。

【0200】

步驟H：5-{2-[4-溴-1-(四氫呋喃-3-基)-1H-吡唑-5-基]乙氧基}-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

在0℃下製備三苯膦(2.64 g；10.1 mmol)及偶氮二羧酸二異丙酯(1.97 mL；10.1 mmol)於四氫呋喃中之溶液。在褪色且出現發白之沈澱後(5分鐘後)，添加步驟G中獲得之化合物(2.02 g；7.74 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液，及然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌1小時。在添加於溶液中於四氫呋喃(10 mL)中之製備3b'之化合物(2.5 g；10.1 mmol)後，在周圍溫度下將該反應混合物攪拌4小時及然後用二甲亞碲(10 mL)稀釋。濃縮反應混合物後，殘餘物係藉由層析術在RP-18相上使用甲醇及水作為溶析液及然後藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷及甲醇作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm：7.49 (s, 1 H), 7.12 (t, 1 H), 6.74 (d, 1 H), 6.66 (d, 1 H), 4.99-5.09 (m, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 4.12-4.23 (m, 3 H), 4.09 (dd, 1 H), 3.93-4.02 (m, 2 H), 3.54-3.69 (m, 2 H), 3.21 (td, 2 H), 2.63-2.71 (m, 2 H), 2.28-2.47 (m, 2 H), 1.48 (s, 9 H)。

【0201】

步驟I：5-(2-{4-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-1-(四氫呋喃-3-基)-1H-吡唑-5-基}乙氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

標題化合物係根據製備7b''之步驟B中描述之方法使用前述步驟之化合物獲得。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm：7.48 (s, 1 H), 7.08 (t, 1

H), 6.73 (d, 1 H), 6.62-6.67 (m, 2 H), 6.56 (d, 1 H), 6.48-6.52 (m, 2 H), 4.96-5.04 (m, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 4.17-4.24 (m, 1 H), 4.02-4.15 (m, 4 H), 3.94-4.02 (m, 1 H), 6.61 (br. s, 1 H), 3.11 (t, 2 H), 2.67 (br. s, 2 H), 2.45-2.54 (m, 1 H), 2.31-2.42 (m, 1 H), 1.49 (s, 9 H), 0.96 (s, 9 H), 0.15 (s, 6 H)。

【0202】

製備10b''：4-(2-{4-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基}乙氧基)-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-羧酸第三丁基酯

【0203】

步驟A：4-[2-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-基)乙氧基]-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-羧酸第三丁基酯

製備3b''之步驟B中獲得之化合物(1 g；4.92 mmol)及製備6b'之化合物(1.54 g；6.54 mmol)於四氫呋喃(10 mL)及甲苯(10 mL)之混合物中之溶液用氬脫氣10分鐘。添加氰基亞甲基三正丁基正膦(2.58 mL；9.84 mmol)，及然後密封整個溶液並在110°C下攪拌48小時。濃縮該反應混合物及然後稀釋於乙酸乙酯及水之混合物中。傾析後，有機相用水及飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。在環己烷中研磨殘餘物以獲得標題產物。

¹H NMR (400 MHz, dmso-d₆, 300K) δ ppm：7.49 (s, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 6.89 (m, 2 H), 4.55 (d, 2 H), 4.41 (m, 2 H), 4.19 (t, 2 H), 3.87 (d, 3 H), 3.16 (t, 2 H), 1.45 (d, 9 H)。

IR：ν：>C=C<：1686 cm⁻¹。

【0204】

步驟B：4-(2-{4-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-1-甲基-1H-吡啶-5-基}乙氧基)-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-羧酸第三丁基酯

製備1b''之步驟A中獲得之化合物(0.95 g；2.25 mmol)及製備1b''之步驟B中獲得之化合物(0.74 g；3.37 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液用氫脫氣10分鐘。添加第三丁酸鈉(281 mg；2.9 mmol)及氯(2-第三丁基磷基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)-苯基]-鈹(II) (154 mg；0.22 mmol)，及然後在50°C下將整個溶液攪拌3小時。在Celite®上過濾該反應混合物。在用乙酸乙酯沖洗後，產物用乙酸乙酯萃取及然後有機相用飽和氯化銨水溶液、水及飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

¹H NMR (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δppm：7.28 (s, 1 H), 7.18 (t, 1 H), 6.88 (2d, 1 H), 6.75 (d, 1 H), 6.69 (2s, 1 H), 6.58 (d, 2 H), 6.49 (d, 2 H), 4.55 (d, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 4.1 (t, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.01 (t, 2 H), 1.48 (s, 9 H), 0.91 (s, 9 H), 0.11 (s, 6 H)。

IR：ν：>NH：3308 cm⁻¹；>C=O：1681 cm⁻¹；>C=C<：1617 cm⁻¹。

【0205】

製備11b''：(3R或3S)-5-(3-{3-[(4-{[第三丁基-(二甲基)-甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基}丙氧基)-3-甲基-3,4-二氫-異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

【0206】

步驟A：5-[3-(3-溴-5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)丙氧基]-3-甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

製備5b''之步驟D中獲得之化合物(3.19 g；13.12 mmol)及製備7b'中獲得之化合物(3.14 g；11.93 mmol)於四氫呋喃(30 mL)及甲苯(30 mL)之混合物中之溶液用氬脫氣。添加氰基亞甲基三正丁基正膦(6.26 mL；23.86 mmol)。密封燒瓶並在110℃下將該反應混合物攪拌20小時及然後濃縮。將如此獲得之殘餘物稀釋於乙酸乙酯及水之混合物中。用乙酸乙酯萃取水相後，組合有機相，用水、飽和氯化鈉水溶液清洗，及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用庚烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm : 7.11 (t, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.78 (t, 2 H), 4.55 (d, 2 H), 4.5 (m, 1 H), 3.95 (m, 2 H), 3.7 (m, 3 H), 2.85 (t, 2 H), 2.69 (d, 2 H), 1.95 (t, 2 H), 1.4 (s, 9 H), 1 (d, 3 H)。

IR : ν : -CN : 2215 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1686 cm^{-1} 。

【0207】

步驟B：5-(3-{3-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基}丙氧基)-3-甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

標題化合物係根據製備3b''之步驟D中描述之方法使用前述步驟之化合物獲得。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm : 7.05 (t, 1 H), 6.8 (m, 2 H), 6.75 (d, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 6.55 (d, 2 H), 6.5 (d, 2 H), 4.65 (d, 1 H), 4.15 (d, 1 H), 4.45 (m, 1 H), 3.88 (t, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 2.75 (t, 2

H), 2.55 (d, 2 H), 1.9 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 0.98 (d, 3 H), 0.95 (s, 6 H), 0.1 (s, 9 H)。

IR : ν : >NH : 3400 cm^{-1} ; -CN : 2208 cm^{-1} ; >C=O : 1688 cm^{-1} 。

【0208】

步驟C : (3R或3S)-5-(3-{3-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基}丙氧基)-3-甲基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

標題化合物係藉由層析術於對掌性相(S,S) Whelk-01中使用庚烷及異丙醇作為溶析液獲得以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm : 7.07 (t, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.77 (m, 1 H), 6.73 (d, 1 H), 6.66 (d, 1 H), 6.56 (d, 2 H), 6.49 (d, 2 H), 4.62 (d, 1 H), 4.14 (d, 1 H), 4.46 (m, 1 H), 3.87 (t, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 2.74 (t, 2 H), 2.57 (m, 2 H), 1.89 (m, 2 H), 1.43 (s, 9 H), 0.95 (d, 3 H), 0.92 (s, 9 H), 0.11 (s, 6 H)。

【0209】

製備**12b''** : (3S或3R)-5-(3-{3-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]-氧基}苯基)胺基]-5-氰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基}丙氧基)-3-甲基-3,4-二氫-異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

標題化合物係根據製備**11b''**之方法獲得。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm : 7.07 (t, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.77 (m, 1 H), 6.73 (d, 1 H), 6.66 (d, 1 H), 6.56 (d, 2 H), 6.49 (d, 2 H), 4.62 (d, 1 H), 4.14 (d, 1 H), 4.46 (m, 1 H), 3.87 (t, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 2.74 (t, 2 H), 2.57 (m, 2 H), 1.89 (m, 2 H), 1.43 (s, 9 H), 0.95 (d, 3

H), 0.92 (s, 9 H), 0.11 (s, 6 H)。

【0210】

製備13b''：4-(2-{5-(苯甲氧基)-2-[(5-氟基-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]苯氧基}乙基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯

【0211】

步驟A：4-(苯甲氧基)-2-氟-1-硝基苯

向3-氟-4-硝基苯酚(12.76 g；81.2 mmol)於丙酮(165 mL)中之溶液添加碳酸鉀(13.47 g；97.5 mmol)及溴甲苯(9.75 mL；82.0 mmol)。在回流下將該反應混合物攪拌14小時，及然後，在恢復至周圍溫度後，將其稀釋於水中。用乙酸乙酯萃取水相後，組合有機相，用飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於最少量之乙酸乙酯及戊烷中，並過濾獲得之沈澱以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm：8.15 (t, 1 H), 7.25 (dd, 1 H), 7.05 (dd, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 7.3-7.5 (m, 5 H)。

IR： ν ：-NO₂：1510及1500 cm⁻¹；-NO₂：1329 cm⁻¹。

【0212】

步驟B：4-{2-[5-(苯甲氧基)-2-硝基苯氧基]乙基}哌啶-1-羧酸第三丁基酯

在0°C下將4-(2-羥基乙基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯(8 g；35 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液滴加至氫化鈉(1.52 g；38.1 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之混合物。將該反應混合物在0°C下攪拌15分鐘及然後在周圍溫度下攪拌30分鐘。將該反應混合物再次冷卻至0°C，及然後滴加步驟A中獲得之化合物(7.86 g；31.79 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液。在

周圍溫度下將該反應混合物攪拌17小時及然後水解。用乙酸乙酯萃取水相後，組合有機相及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用石油醚及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm : 7.95 (d, 1 H), 7.4 (m, 5 H), 6.9 (d, 1 H), 6.7 (dd, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 4.2 (t, 2 H), 3.9/2.7 (m, 4 H), 1.7 (m, 3 H), 1.7/1.05 (m, 4 H), 1.4 (s, 9 H)。

IR : ν : ; $>\text{C}=\text{O}$: 1683 cm^{-1} ; $-\text{NO}_2$: 1513 及 1255 cm^{-1} 。

【0213】

步驟C : 4-{2-[2-胺基-5-(苯甲氧基)苯氧基]乙基}哌啶-1-羧酸第三丁基酯

將鐵(12.9 g ; 23.1 mmol)添加至步驟B中獲得之化合物(9.4 g ; 22 mmol)於四氫呋喃(70 mL)及冰醋酸(70 mL)之混合物中之溶液，及然後在 65°C 下將整個溶液加熱18小時。在Celite®上過濾該反應混合物，及然後，在添加5 N氫氧化鈉水溶液以達成 $\text{pH} = 7$ 後，將其濃縮至一半。在用二氯甲烷萃取水相後，組合有機相及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm : 7.4-7.3 (m, 5 H), 6.55 (m, 2 H), 6.35 (dd, 1 H), 4.95 (s, 2 H), 4.22 (m, 2 H), 3.95 (m, 4 H), 2.7 (m, 2 H), 1.65 (m, 3 H), 1.65/1.05 (m, 4 H), 1.4 (s, 9 H)。

IR : ν : ; $-\text{NH}_2$: $3450-3365\text{ cm}^{-1}$; $>\text{C}=\text{O}$: 1669 cm^{-1} 。

【0214】

步驟D：4-溴-1,5-二甲基-1H-吡咯-2-甲腈

將溴(24 mL；457.74 mmol)於冰醋酸(60 mL)中之溶液滴加至1,5-二甲基-1H-吡咯-2-甲腈(15 g；124.8 mmol)於冰醋酸(300 mL)中之溶液。在周圍溫度下將該反應混合物攪拌16小時。在將該反應混合物濃縮至一半後，添加相同數量之水(180 mL)並將形成之沈澱濾除及然後溶解於二氯甲烷中。有機相用飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用石油醚及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm：7.05 (s, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H)。

IR： ν ：；>CH：3131 cm^{-1} ；>CN：2220 cm^{-1} 。

【0215】

步驟E：4-(2-{5-(苯甲氧基)-2-[(5-氰基-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]-苯氧基}-乙基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯

標題化合物係根據製備2b''之步驟B中描述之方法使用前述步驟之化合物獲得。

^1H NMR (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm：7.4 (d, 2 H), 7.35 (t, 2 H), 7.3 (f, 1 H), 6.7 (s, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 6.35 (dd, 1 H), 6.3 (d, 1 H), 5.85 (s, 1 H), 4.95 (s, 2 H), 4.05 (t, 2 H), 3.9/2.7 (m+m, 2+2 H), 3.6 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 1.7 (m, 5 H), 1.4 (s, 9 H), 1.05 (m, 2 H)。

IR： ν ：；>NH：3404 cm^{-1} ；>CN：2207 cm^{-1} ；>C=O：1684 cm^{-1} 。

【0216】

製備14b''：3-(2-{5-(苯甲氧基)-2-[(5-氰基-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]苯氧基}乙基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯

標題化合物係根據製備13b''之方法在步驟B中使用3-(2-羥基乙基)-哌啶-1-羧酸第三丁基酯獲得。

^1H NMR (400 MHz, dms o-d_6 , 300 K) δ ppm : 7.4 (d, 2 H), 7.35 (t, 1 H), 7.3 (t, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 6.62 (d, 1 H), 6.35 (dd, 1 H), 6.25 (d, 1 H), 5.85 (s, 1 H), 4.95 (s, 2 H), 4.05-2.5 (m, 4 H), 4.05 (t, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 2.1 (s, 3 H), 1.8-1.3 (m, 7 H), 1.35 (br. s, 9 H)。

IR : ν : ; $>\text{NH}$: 3400 cm^{-1} ; $>\text{CN}$: 2207 cm^{-1} ; $>\text{C=O}$: 1684 cm^{-1} 。

【0217】

製備15b''：1-(3-{[2-(第三丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基]-氧基}-丙基)-3-{[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]胺基}碘化吡啶鎊

【0218】

步驟A：1-硝基-4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯

向4-硝基苯酚(20 g ; 0.144 mol)於乙腈(500 mL)中之溶液添加溴丙烯(15 mL ; 0.173 mol)及碳酸銨(52 g , 0.158 mol)，及然後將整個溶液在周圍溫度下攪拌16小時及在70°C下攪拌2小時。在過濾不溶性材料並濃縮濾液後，殘餘物用二氯甲烷及水稀釋。傾析後，有機相用水清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用乙酸乙酯及石油醚作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 8.2 (d, 2 H), 7 (d, 2 H), 6 (m, 1 H), 5.45 (tdd, 1 H), 5.4 (tdd, 1 H), 4.6 (m, 2 H)。

IR : ν : $>\text{NO}_2$: 1590及1331 cm^{-1} 。

【0219】

步驟B : 4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯胺

標題化合物係根據製備13b''之步驟C中描述之方法使用前述步驟之化合物獲得。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d_6 , 300 K) δ ppm : 6.65 (d, 2 H), 6.49 (d, 2 H), 6 (m, 1 H), 5.34/5.2 (dd, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 4.4 (d, 2 H) 。

IR : ν : $>\text{NH}_2$: 3429及3350 cm^{-1} 。

【0220】

步驟C : N-[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]吡啶-3-胺

標題化合物係根據製備3b''之步驟D中描述之方法使用3-溴吡啶及前述步驟之化合物獲得。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d_6 , 300 K) δ ppm : 8.22 (d, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.92 (dd, 1 H), 7.31-7.11 (2*dd, 2 H), 7.05 (d, 2 H), 6.91 (d, 2 H), 6.04 (m, 1 H), 5.46-5.19 (2*dd, 2 H), 4.52 (d, 2 H) 。

IR : ν : $>\text{NH}$: 3250及3184 cm^{-1} 。

【0221】

步驟D : 1-(3-{[2-(第三丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基]氧基}丙基)-3-{[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]胺基}碘化吡啶鎊

將製備8b'之化合物(1.05 g ; 2.5 mmol)添加至步驟C中獲得之化合物(740 mg ; 3.27 mmol)於二噁烷(13 mL)中之溶液，及然後在70°C下將整個溶液攪拌18小時。在濃縮後，殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷及甲醇作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, 300 K) δppm : 9.1 (s, 1 H), 8.34 (m, 2 H), 7.81 (m, 2 H), 7.14 (t, 1 H), 7.12 (d, 2 H), 6.91 (d, 2 H), 6.78 (t, 2 H), 6.04 (m, 1 H), 5.4/5.27 (2*dd, 2 H), 4.67 (t, 2 H), 4.54 (d, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 4.04 (t, 2 H), 3.5 (t, 2 H), 2.5 (d, 2 H), 2.37 (t, 2 H), 1.42 (s, 9 H)。

IR : ν : $>\text{NH}$: $3500\text{-}2700\text{ cm}^{-1}$; $>\text{C}=\text{O}$: 1686 cm^{-1} 。

【0222】

製備16b'' : 2-甲基-N-[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]-4-[2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)乙氧基]嘧啶-5-胺

【0223】

步驟A : 4-氯-2-甲基-6-[2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)乙氧基]嘧啶-5-胺

在 0°C 下將2-四氫哌喃-2-基氧基乙醇(4.6 mL ; 33.6 mmol)於四氫呋喃(60 mL)中之溶液滴加至氫化鈉(1.5 g ; 36.4 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之混合物。將該反應混合物在 0°C 下攪拌15分鐘及然後在周圍溫度下攪拌30分鐘。將該反應混合物再次冷卻至 0°C 及然後滴加5-胺基-4,6-二氯-2-甲基嘧啶(5 g ; 28 mmol)於四氫呋喃(70 mL)中之溶液。在周圍溫度下將該反應混合物攪拌17小時及然後水解。用乙酸乙酯萃取水相後，組合有機相及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用石油醚及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, 300 K) δppm : 5.01 (s, 2 H), 4.66 (m, 1 H), 4.49 (m, 2 H), 3.94 (2*m, 2 H), 3.77/3.44 (2*m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.76-1.35 (m, 4 H), 1.61/1.45 (2*m, 2 H)。

IR : ν : -NH_2 : 3464及3340 cm^{-1} 。

【0224】

步驟B：2-甲基-4-[2-(四氫-2H-呓喃-2-基氧基)乙氧基]嘧啶-5-胺

將碳載鈀(10質量%)添加至步驟A中獲得之化合物(6.9 g ; 24.0 mmol)於乙醇(120 mL)中之溶液，及然後在周圍溫度下在1 bar下將整個溶液氫化6小時。將該反應混合物過濾並濃縮至乾燥。將殘餘物稀釋於飽和碳酸氫鈉水溶液及二氯甲烷之混合物中。在傾析並用二氯甲烷萃取後，組合有機相及然後於硫酸鎂上乾燥以提供標題產物。

^1H NMR (400 MHz, dmsO-d_6 , 300 K) δ ppm : 7.76 (s, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 4.65 (m, 1 H), 4.46 (m, 2 H), 3.93/3.75 (2m, 2 H), 3.75/3.44 (2m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.75-1.35 (m, 6 H) 。

IR : ν : -NH_2 : 3600-3100 cm^{-1} 。

【0225】

步驟C：1-溴-4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯

向4-溴苯酚(10 g ; 57.8 mmol)於丙酮(290 mL)中之溶液添加溴丙烯(5.5 mL ; 63.6 mmol)及碳酸鉀(16 g , 116 mmol)，及然後將整個溶液在85°C下攪拌6小時及然後在周圍溫度下攪拌16小時。在過濾不溶性材料並濃縮濾液後，殘餘物用乙酸乙酯及水稀釋。傾析後，有機相用水及飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用乙酸乙酯及石油醚作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 7.36 (d, 2 H), 6.79 (d, 2 H), 6.01 (m, 1 H), 5.4 (d, 1 H), 5.3 (d, 1 H), 4.5 (d, 2 H) 。

IR : ν : $>\text{CH-Ar}$: 821 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{C}<$: 1590 、 1578 及 1488 cm^{-1} 。

【0226】

步驟D：2-甲基-N-[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]-4-[2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)-乙氧基]嘧啶-5-胺

標題化合物係根據製備2b''之步驟B中描述之方法使用述步驟B及C中獲得之化合物獲得。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δppm : 8.07 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 6.98 (d, 2 H), 6.86 (d, 2 H), 6.03 (m, 1 H), 5.38/5.24 (2*dd, 2 H), 4.62 (m, 1 H), 4.52 (m, 2 H), 4.5 (m, 2 H), 3.94/3.76 (2*m, 2 H), 3.74/3.4 (2*m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 1.61 (m, 2 H), 1.42 (m, 4 H)。

IR : ν : ; $>\text{NH}$: 3415 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{C}<$: 1649 cm^{-1} 。

【0227】

製備17b''：[2-(3-氰基-5-{[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]胺基}苯氧基)乙基甲基胺甲酸第三丁基酯

【0228】

步驟A：(3-溴-5-甲氧基苯基)甲醇

將硼烷-二甲基硫化物複合物(32.5 mL ; 64.9 mmol)滴加至3-溴-5-甲氧基苯甲酸(10 g ; 43.3 mmol)於四氫呋喃(280 mL)中之溶液，及然後將整個溶液攪拌2小時。滴加2 N鹽酸水溶液將該反應混合物酸化至pH = 1。用醚萃取後，有機相用1 N氫氧化鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。標題產物係以油之形式獲得，其無需純化即可用於下一步驟中。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δppm : 7.08 (m, 1 H), 6.99

(m, 1 H), 6.89 (m, 1 H), 5.3 (br. s, 1 H), 4.47 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H)。

IR : ν : -OH : 1588 cm^{-1} ; >C-O : 1268 及 1038 cm^{-1} ; γ : >CH-Ar : 811 cm^{-1} 。

【0229】

步驟B : 3-溴-5-甲氧基苯甲醛

將戴斯-馬丁試劑(20.3 mL ; 47.8 mmol)添加至步驟A中獲得之化合物(8.6 g ; 39.8 mmol)於二氯甲烷(400 mL)中之溶液，及然後將整個溶液攪拌2小時。在添加醚後，在二氧化矽床上過濾該反應混合物。濃縮濾液，將其溶解於庚烷及乙酸乙酯之混合物中及然後在二氧化矽床上再次過濾。將濾液濃縮後，標題產物係以淡黃色固體之形式獲得，其無需純化即可用於下一步驟中。

^1H NMR (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm : 9.5 (s, 1 H), 7.69 (t, 1 H), 7.5 (t, 1 H), 7.42 (t, 1 H), 3.85 (s, 3 H)。

IR : ν : >C=O : 1691 cm^{-1} 。

【0230】

步驟C : (Z)-1-(3-溴-5-甲氧基苯基)-N-羥基甲亞胺

向步驟B中獲得之化合物(7.8 g ; 36.4 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液依次添加羥胺鹽酸鹽(12.6 g ; 182 mmol)及吡啶(6.27 mL ; 87.4 mmol)，及然後在 65°C 下將整個溶液攪拌1小時。恢復至周圍溫度後，該反應混合物用乙酸乙酯及水之混合物稀釋。傾析後，有機相用水及飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。標題產物係以白色固體之形式獲得，其無需純化即可用於下一步驟中。

^1H NMR (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm : 11.45 (s, 1 H), 8.1 (s,

1 H), 7.35 (t, 1 H), 7.16 (d, 2 H), 3.8 (s, 3 H)。

IR : ν : -OH : 3300-3000 cm^{-1} ; Ar : 1600 及 1564 cm^{-1} ; >C-O : 1220 及 1059 cm^{-1} ; -N-O : 960 cm^{-1} ; γ : >CH-Ar : 831 cm^{-1} 。

【0231】

步驟D：3-溴-5-甲氧基苯甲腈

在0℃下向步驟C中獲得之化合物(8.1 g ; 35.2 mmol)於二噁烷(70 mL)中之溶液添加吡啶(22 mL ; 211 mmol)，並滴加三氟乙酸酐(1.4 mL ; 70.4 mmol)，及然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌24小時。在恢復至0℃後，滴加第二部分之三氟乙酸酐(1.4 mL ; 70.4 mmol)，及然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌24小時。在恢復至0℃後，滴加第三部分之三氟乙酸酐(1.4 mL ; 70.4 mmol)，及然後在60℃下將整個溶液攪拌1小時。恢復至周圍溫度後，該反應混合物用二氯甲烷及水之混合物稀釋。傾析後，有機相用1 N鹽酸水溶液及飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。標題產物係以淡黃色固體之形式獲得，其無需純化即可用於下一步驟中。

^1H NMR (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm : 7.69 (t, 1 H), 7.53 (dd, 1 H), 7.5 (dd, 1 H), 3.82 (s, 3 H)。

IR : ν : -CN : 2232 cm^{-1} ; Ar : 1597 及 1562 cm^{-1} ; >C-O-C< : 1278 及 1051 cm^{-1} ; γ : >CH-Ar : 848、814 及 671 cm^{-1} 。

【0232】

步驟E：3-溴-5-羥基苯甲腈

將碘化鋰(11.2 g ; 83.7 mmol)添加至步驟D中獲得之化合物(5.9 g ; 27.9 mmol)於三甲基吡啶(55 mL)中之溶液，及然後在150℃下將整個溶

液攪拌16小時。恢復至周圍溫度後，將該反應混合物倒入冰-水中。用二氯甲烷萃取後，組合有機相，用水清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。標題產物係以橙棕色固體之形式獲得，其無需純化即可用於下一步驟中。

^1H NMR (400 MHz, dms o-d_6 , 300 K) δppm : 10.7 (br. s, 1 H), 7.51 (t, 1 H), 7.3 (t, 1 H), 7.18 (dd, 1 H)。

IR : ν : -OH : 3283 cm^{-1} ; -CN : 2245 cm^{-1} 。

【0233】

步驟F：(2-羥基乙基)甲基胺甲酸第三丁基酯

在周圍溫度下將二碳酸二第三丁基酯(87.3 g ; 0.399 mol)分批添加至2-(甲基胺基)乙醇(30 g ; 0.399 mol)於二氯甲烷(800 mL)中之溶液。在該溫度下將該混合物攪拌16小時。在真空中蒸發去除溶劑且殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用石油醚及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δppm : 3.75 (t, 2 H), 3.39 (t, 2 H), 2.91 (s, 3 H), 2.85 (m, 1 H), 1.45 (s, 9 H)。

IR : ν : -OH : 3431 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1692 及 1668 cm^{-1} 。

【0234】

步驟G：[2-(3-溴-5-氰基苯氧基)乙基]甲基胺甲酸第三丁基酯

標題化合物係根據製備9b''之步驟H中描述之方法使用前述步驟E及F中獲得之化合物獲得。

^1H NMR (400 MHz, dms o-d_6 , 300 K) δppm : 7.7 (br. s, 1 H), 7.52 (br. s, 1 H), 7.5 (br. s, 1 H), 4.2 (m, 2 H), 3.5 (t, 2 H), 2.88 (br. s, 3 H), 1.35 (2br. s, 9 H)。

IR : ν : -CN : 2235 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1687 cm^{-1} 。

【0235】

步驟H : [2-(3-氰基-5-{[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]胺基}苯氧基)乙基]-甲基-胺甲酸第三丁基酯

標題化合物係根據製備2b''之步驟B中描述之方法使用前述步驟之化合物及製備15b''之步驟B中獲得之化合物獲得。

^1H NMR (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δppm : 7.07 (d, 2 H), 6.94 (d, 2 H), 6.73 (dd, 2 H), 6.63 (t, 1 H), 6.05 (m, 1 H), 5.4 (dd, 1 H), 5.26 (dd, 1 H), 4.54 (td, 2 H), 4.06 (t, 2 H), 3.5 (t, 2 H), 2.83 (s, 3 H), 1.34 (s, 9 H) 。

IR : ν : -NH : 3344 cm^{-1} ; -CN : 2231 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1741 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1673 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{C}<$: 1591 cm^{-1} 。

【0236】

製備18b'' : [4-(3-氰基-5-{[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]胺基}-苯氧基)-丁基]-甲基胺甲酸第三丁基酯

標題化合物係根據製備17b''之方法在步驟F中使用4-(甲基胺基)丁醇獲得。

^1H NMR (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δppm : 8.23 (s, 1 H), 7.07 (d, 2 H), 6.94 (d, 2 H), 6.73 (t, 1 H), 6.68 (t, 1 H), 6.63 (t, 1 H), 6.05 (m, 1 H), 5.39/5.26 (2d四重峰, 2 H), 4.54 (dt, 2 H), 3.96 (t, 2 H), 3.19 (t, 2 H), 2.76 (br. s, 3 H), 1.59 (m, 4 H), 1.37 (br. s, 9 H) 。

IR : ν : -NH : 3340 cm^{-1} ; -CN : 2229 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1687 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1670 cm^{-1} 。

【0237】

製備19b''：5-(2-{2-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-乙氧基}乙氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

【0238】

步驟A：5-[2-(2-側氧基乙氧基)乙氧基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

在-78℃下將二甲亞碲(0.2 mL)添加至草醯氯(0.2 mL；2.22 mmol)於四氫呋喃(7 mL)中之溶液。在該溫度下接觸30分鐘後，在-78℃下向其中滴加製備9b'中獲得之化合物(0.5 g；1.48 mmol)於四氫呋喃(8 mL)中之溶液，及在相同條件下，滴加三乙胺(0.77 mL；5.93 mmol)。將整個溶液在-78℃下攪拌1小時及然後在0℃下攪拌2小時。該反應混合物用乙酸乙酯及水之混合物稀釋。傾析後，有機相用飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。標題產物係以栗褐色油之形式獲得，其無需純化即可用於下一步驟中。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm：9.6 (s, 1 H), 7.13 (t, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 6.75 (d, 1 H), 4.46 (br. s, 2 H), 4.29 (s, 2 H), 4.12 (m, 2 H), 3.85 (m, 2 H), 3.54 (m, 2 H), 2.64 (t, 2 H), 1.41 (s, 9 H)。

IR： ν ：>C=O：1689 cm^{-1} 。

【0239】

步驟B：5-(2-{2-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]乙氧基}-乙氧基)-3,4-二氫-異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

向步驟A中獲得之化合物(0.5 g；1.49 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液添加製備1b''之步驟B中獲得之化合物(0.4 g；1.79 mmol)及三乙醯

氧基硼氫化鈉(0.63 g ; 2.98 mmol)。在周圍溫度下將整個溶液攪拌16小時。將該反應混合物稀釋於飽和碳酸氫鈉水溶液中。用二氯甲烷萃取後，有機相用飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用乙酸乙酯及石油醚作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, 300 K) δ ppm : 7.13 (t, 1 H), 6.81 (d, 1 H), 6.75 (d, 1 H), 6.59 (d, 2 H), 6.47 (d, 2 H), 5.05 (t, 1 H), 4.46 (s, 2 H), 4.1 (t, 2 H), 3.77 (t, 2 H), 3.62 (t, 2 H), 3.52 (t, 2 H), 3.13 (四重峰, 2 H), 2.63 (t, 2 H), 1.42 (s, 9 H), 0.92 (s, 9 H), 0.11 (s, 6 H)。

IR : ν : $>\text{NH}$: 3387 cm^{-1} ; $>\text{C=O}$: 1693 cm^{-1} 。

【0240】

製備20b'' : 5-[2-(1-{3-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-5-氰基苯基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

【0241】

步驟A : 3-溴-5-硝基苯甲腈

在 50°C 下將2-胺基-3-溴-5-硝基苯甲腈(10 g ; 41.3 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(85 mL)中之溶液滴加至亞硝酸第三丁基酯(8.19 mL ; 62 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(35 mL)中之溶液。在 50°C 下攪拌該混合物直至氣體停止逸出。然後將粗混合物倒入0.5 N鹽酸水溶液(1 L)中，及然後整個溶液用甲基第三丁基醚萃取。組合有機相並用飽和碳酸氫鈉水溶液及然後用飽和氯化鈉水溶液清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用乙酸乙酯及庚烷作為溶析液純化以獲得

標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm 8.61 (t, 1 H), 8.47 (t, 1 H), 8.12 (t, 1 H)。

【0242】

步驟B：3-胺基-5-溴苯甲腈

將二水合氯化錫(33.85 g ; 150 mmol)分批添加至步驟A中獲得之化合物(6.85 g ; 30 mmol)於乙酸乙酯(20 mL)及乙醇(82 mL)中之溶液。然後在70°C下將該反應混合物加熱30分鐘並濃縮至約40 mL體積，然後倒於冰上。用2 N氫氧化鈉水溶液使如此獲得之混合物呈鹼性並將整個溶液攪拌20分鐘。產物用乙酸乙酯萃取。組合有機相並用飽和氯化鈉水溶液清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用乙酸乙酯及庚烷作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 7.12 (t, 1 H), 7.01 (t, 1 H), 6.80 - 6.83 (m, 1 H), 3.97 (br. s, 2 H)。

【0243】

步驟C：3-疊氮基-5-溴苯甲腈

在0°C下向步驟B中獲得之化合物(3.96 g ; 20 mmol)於乙酸乙酯(60 mL)中之溶液滴加濃鹽酸(12 mL)，同時將溫度維持低於5°C，及然後，滴加亞硝酸鈉(1.66 g ; 24 mmol)於水(25 mL)中之溶液，同樣地同時將溫度維持低於5°C。在0°C下攪拌1小時後，滴加疊氮化鈉(1.56 g ; 24 mmol)於水(25 mL)中之溶液，同時將溫度維持低於5°C。將該反應混合物攪拌3小時直至其恢復至周圍溫度及然後其用水稀釋。產物用乙酸乙酯萃取。組合有機相並用飽和氯化鈉水溶液清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾並在真空中濃

縮以提供標題化合物而無需純化。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 7.55 (t, 1 H), 7.41 (t, 1 H), 7.20 - 7.24 (m, 1 H)。

【0244】

步驟D：5-{2-[1-(3-溴-5-氰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

向步驟C中獲得之化合物(1.56 g ; 7 mmol)及製備10b'中獲得之化合物(2 g ; 7 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液添加碘化銅(133 mg ; 0.7 mmol)及三乙胺(1.16 mL ; 8.4 mmol)。在周圍溫度下將該反應混合物攪拌16小時。然後將該反應混合物濃縮至約15 mL體積，且整個溶液用乙酸乙酯稀釋。有機相用2 N鹽酸水溶液及然後用飽和氯化鈉水溶液清洗。有機相係於硫酸鈉上乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用乙酸乙酯及庚烷作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 8.17 (s, 1 H), 7.91 - 7.99 (m, 1 H), 7.79 - 7.86 (m, 1 H), 7.64 (br. s, 1 H), 7.09 - 7.20 (m, 1 H), 7.03 (dd, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 3.65 (br. s, 2 H), 3.06 (br. s, 4 H), 2.82 (br. s, 2 H), 1.49 (s, 9 H)。

【0245】

步驟E：5-[2-(1-{3-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-5-氰基苯基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

標題化合物係根據製備2b''之步驟B中描述之方法使用前述步驟之化合物及製備1b''之步驟B之化合物獲得。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ ppm : 7.40 - 7.76 (m, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 7.05 - 7.16 (m, 4 H), 6.95 - 7.05 (m, 2 H), 6.82 - 6.90 (m, 2 H), 6.67 (br. s, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 3.58 - 3.67 (m, 2 H), 2.96 - 3.07 (m, 4 H), 2.70 - 2.81 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H), 1.00 (s, 9 H), 0.22 (s, 6 H)。

【0246】

製備21b''：4-(2-{2-[(5-{[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]胺基}-嘧啶-2-基)氧基]乙氧基}乙氧基)-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-羧酸第三丁基酯

【0247】

步驟A：5-溴-2-[2-(2-氯乙氧基)乙氧基]嘧啶

將碳酸銨(11.73 g，36 mmol)添加至5-溴-2-氯嘧啶(3.48 g；18 mmol)及2-(2-氯乙氧基)-乙醇(3.59 g；28.8 mmol)於乙腈(50 mL)中之溶液，及然後在60℃下將整個溶液攪拌14小時。冷卻後，過濾該反應混合物及然後濃縮濾液。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用庚烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (500 MHz, dmsO-d_6 , 300 K) δ ppm : 8.75 (s, 2 H), 4.41 (m, 2 H), 3.8 (m, 2 H), 3.72 (s, 4 H)。

【0248】

步驟B：4-{2-[2-({5-[(4-羥基苯基)胺基]嘧啶-2-基}氧基)-乙氧基]-乙氧基}-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-羧酸第三丁基酯

向步驟A中獲得之化合物(2.81 g；10 mmol)及製備6b'之化合物(2.5 g；10 mmol)於乙腈(100 mL)中之溶液添加碳酸銨(3.9 g，12 mmol)及碘化鉀(0.35 g；2.1 mmol)，及然後在60℃下將整個溶液攪拌14小時。恢復

至周圍溫度後，濃縮該反應混合物。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用庚烷及乙酸乙酯作為溶析液純化。

如此獲得之殘餘物(3.3 g ; 6.87 mmol)及製備15b''之步驟B之化合物(1.44 g ; 9.6 mmol)於四氫呋喃(60 mL)中之溶液用氫脫氣10分鐘。添加碳酸銨(2.91 g ; 8.9 mmol)及氯(2-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈹(II) (180 mg ; 0.26 mmol)，及然後將整個溶液在回流下攪拌5小時及然後在50°C下攪拌15小時。冷卻後，濃縮該反應混合物。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用庚烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

¹H NMR (500 MHz, dmso-d₆, 300 K) δppm : 9.00 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.65 (1H, s), 6.90 (1H, d), 6.89 (1H, d), 7.24 (1H, t), 6.86 (2H, m), 6.68 (2H, m), 4.45 – 4.57 (4H, m), 4.33 (2H, m), 4.16 (2H, m), 3.81 (4H, m), 1.44 (9H, s)。

【0249】

步驟C：4-(2-{2-[(5-{[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]胺基}嘧啶-2-基)氧基]乙氧基}乙氧基)-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-羧酸第三丁基酯

標題化合物係根據製備16b''之步驟C中描述之方法使用步驟B之苯酚獲得。

¹H NMR (500 MHz, dmso-d₆, 300 K) δppm : 8.29/8.28 (s, 2 H), 7.81 (brs, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 6.93 (m, 2 H), 6.9 (m, 1 H), 6.88 (m, 1 H), 6.86 (m, 2 H), 6.03 (m, 1 H), 5.37/5.24 (m+m, 2 H), 4.57/4.55 (brs, 2 H), 4.48/4.45 (brs, 2 H), 4.38-3.78 (m, 8 H), 1.44 (s, 9 H)。

【0250】

製備22b''：5-(2-{2-[(5-{[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]胺基}-嘧啶-2-基)氧基]乙氧基}乙氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

標題化合物係根據製備21b''之方法在步驟B中用製備3b'之化合物置換製備6b'之化合物獲得。

¹H NMR (500 MHz, dmsO-d₆, 300 K) δppm : 8.29 (s, 2 H), 7.82 (s, 1 H), 7.12 (t, 1 H), 6.94 (m, 2 H), 6.86 (m, 2 H), 6.8 (d, 1 H), 6.73 (d, 1 H), 6.02 (m, 1 H), 5.37/5.23 (m+m, 2 H), 4.49 (m, 2 H), 4.45 (br., 2 H), 4.36 (m, 2 H), 4.1 (m, 2 H), 3.81 (m, 2 H), 3.81 (m, 2 H), 3.51 (t, 2 H), 2.61 (t, 2 H), 1.4 (s, 9 H)。

【0251】

製備23b''：5-({6-[(5-{[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]胺基}嘧啶-2-基)氧基]己基}氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

標題化合物係根據製備22b''之方法，在步驟A中用6-氯己醇置換2-(2-氯乙氧基)-乙醇獲得。

高解析度質譜(ESI+)：

實驗式：C₃₃H₄₂N₄O₅

[M+H]⁺計算值：575.32，

[M+H]⁺量測值：575.4。

【0252】

製備24b''：5-({5-[(5-{[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]胺基}嘧啶-2-基)氧基]戊基}氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

標題化合物係根據製備22b''之方法，在步驟A中用6-氯戊醇置換2-(2-氯乙氧基)-乙醇獲得。

^1H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ ppm : 8.29 (s, 2 H), 7.79 (s, 1 H), 7.12 (t, 1 H), 6.93 (m, 2 H), 6.86 (m, 2 H), 6.79 (d, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 6.03 (m, 1 H), 5.38/5.24 (m, 2 H), 4.49 (dt, 2 H), 4.45 (br., 2 H), 4.24 (t, 2 H), 3.98 (t, 2 H), 3.53 (t, 2 H), 2.61 (t, 2 H), 1.78 (m, 2 H), 1.78 (m, 2 H), 1.56 (m, 2 H), 1.41 (s, 3 H)。

【0253】

製備25b''：5-{4-[(5-{[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]胺基}嘧啶-2-基)氧基]丁氧基}-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

標題化合物係根據製備22b''之方法，在步驟A中用6-氯丁醇置換2-(2-氯乙氧基)-乙醇獲得。

^1H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ ppm 8.29 (s, 2 H), 7.8 (s, 1 H), 7.12 (t, 1 H), 6.93 (d, 2 H), 6.86 (d, 2 H), 6.8 (d, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 6.07-5.98 (m, 1 H), 5.4-5.21 (m, 2 H), 4.48 (dt, 2 H), 4.45 (br, 2 H), 4.28 (t, 2 H), 4.02 (t, 2 H), 3.53 (t, 2 H), 2.62 (t, 2 H), 1.87 (br, 4 H), 1.4 (s, 9 H)。

【0254】

製備26b''：3-[(2-{2-[(5-{[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]胺基}-嘧啶-2-基)氧基]乙氧基}乙氧基)甲基]哌啶-1-羧酸第三丁基酯

【0255】

步驟A：3-({2-[2-(苯甲氧基)乙氧基]乙氧基}甲基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯

在0°C下將於油中之60%氫化鈉(1.6 g；40.2 mmol)添加至3-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯(7.54 g；35 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺中之溶

液。然後將整個溶液攪拌60分鐘。恢復至周圍溫度後，添加2-(2-苯甲氧基乙氧基)乙基-4-甲基苯磺酸酯(12.26 g, 35 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之溶液。然後將整個溶液攪拌60分鐘及然後緩慢水解。用二氯甲烷萃取後，蒸發去除有機相且殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷及甲醇作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (500 MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.36-7.29 (m, 4 H), 7.27 (m, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 4-3.77/2.7-2.36 (br, 2 H), 3.75/2.74 (br+td, 2 H), 3.59-3.44 (m, 8 H), 3.27/3.21 (dd, 2 H), 1.66/1.11 (br, 2 H), 1.62 (br, 1 H), 1.55/1.29 (m, 2 H), 1.37 (s, 9 H)。

【0256】

步驟B：3-{[2-(2-羥基乙氧基)乙氧基]甲基}哌啶-1-羧酸第三丁基酯

將碳載鈀(10質量%)添加至步驟A中獲得之化合物(11.0 g; 27.95 mmol)於乙醇(85 mL)中之溶液。在周圍溫度下在4 bar下將整個溶液氫化10小時。過濾該反應混合物及然後濃縮至乾燥以獲得標題產物。

^1H NMR (500 MHz, dms o-d_6) δ ppm 4.45 (t, 1 H), 3.87/2.57 (brm+brs, 2 H), 3.74/2.78 (m+m, 2 H), 3.56-3.46 (m, 4 H), 3.49 (m, 2 H), 3.43 (t, 2 H), 3.28/3.23 (dd+dd, 2 H), 1.68/1.15 (m+m, 2 H), 1.64 (m, 1 H), 1.58/1.32 (m+m, 2 H), 1.39 (s, 9 H)。

【0257】

步驟C：3-[(2-{2-[(5-溴嘧啶-2-基)氧基]乙氧基}乙氧基)-甲基]-哌啶-1-羧酸第三丁基酯

將碳酸銨(17.9 g, 55 mmol)添加至步驟B中獲得之化合物(8.34 g, 27.5 mmol)及5-溴-2-氯嘧啶(5.31 g; 27 mmol)於乙腈(160 mL)中之溶

液，及然後在85°C下將整個溶液攪拌7小時。冷卻後，過濾該反應混合物及然後濃縮濾液。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用庚烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (500 MHz, dms o-d6) δ ppm 8.75 (s, 2 H), 4.4 (m, 2 H), 4.04-2.27 (brm, 4 H), 3.75 (m, 2 H), 3.57 (t, 2 H), 3.49/3.47 (m+m, 2 H), 3.25/3.2 (dd+dd, 2 H), 1.64/1.1 (m+m, 2 H), 1.6 (m, 1 H), 1.55/1.29 (m+m, 2 H), 1.37 (s, 9 H)。

【0258】

步驟D：3-[(2-{2-[(5-{[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]胺基}嘧啶-2-基)氧基]-乙氧基}乙氧基)甲基]哌啶-1-羧酸第三丁基酯

標題化合物係根據製備2b''之步驟B中描述之方法使用前述步驟之化合物及製備15b''之步驟B中獲得之化合物獲得。

^1H NMR (500 MHz, dms o-d6) δ ppm 8.29 (s, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 6.94 (m, 2 H), 6.86 (m, 2 H), 4.33 (m, 2 H), 4-3.73/2.71-2.34 (br+br., 2 H), 3.73/2.74 (br+m, 2 H), 3.73 (m, 2 H), 3.58 (t, 2 H), 3.49 (m, 2 H), 3.27/3.21 (dd+dd, 2 H), 1.66/1.1 (brd+br., 2 H), 1.62 (br., 1 H), 1.55/1.29 (m+m, 2 H), 1.37 (s, 9 H)。

【0259】

製備27b''：4-[(2-{2-[(5-{[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]胺基}-嘧啶-2-基)氧基]乙氧基}乙氧基)甲基]哌啶-1-羧酸第三丁基酯

標題化合物係根據製備26b''之方法，在步驟A中用4-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯置換3-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯獲得。

^1H NMR (500 MHz, dms o-d6) δ ppm 8.29 (s, 2 H), 7.82 (s, 1 H),

6.94 (m, 2 H), 6.86 (m, 2 H), 6.03 (m, 1 H), 5.38/5.24 (m+m, 2 H), 4.49 (m, 2 H), 4.32 (m, 2 H), 3.91/2.67 (br+br., 4 H), 3.73 (m, 2 H), 3.57 (m, 2 H), 3.49 (m, 2 H), 3.23 (d, 2 H), 1.67 (m, 1 H), 1.61/0.98 (brd+qd, 4 H), 1.37 (s, 9 H)。

【0260】

製備28b''：5-[2-(甲基{2-[(5-{[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]胺基}-噻啉-2-基)氧基]乙基}胺基)乙氧基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

【0261】

步驟A：2-{[2-(苯甲氧基)乙基](甲基)胺基}乙醇

將碘化鉀(1.0 g, 6 mmol)添加至2-氯乙氧基甲基苯(4.6 mL; 30 mmol)及2-(甲基胺基)乙醇(3.1 mL; 39 mmol)於N,N-二甲基乙醯胺(40 mL)中之溶液，及然後添加三乙胺(5.4 mL; 39 mmol)。在120°C下將整個溶液攪拌整夜。在過濾沈澱後，將濾液濃縮至乾燥及然後藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷及甲醇作為溶析液純化以獲得標題產物。

¹H NMR (500 MHz, dmsO-d₆) δ ppm 7.38-7.24 (m, 5 H), 4.46 (s, 2 H), 4.34 (brt, 1 H), 3.51 (t, 2 H), 3.45 (brt, 2 H), 2.58 (t, 2 H), 2.45 (t, 2 H), 2.21 (s, 3 H)。

【0262】

步驟B：5-(2-{[2-(苯甲氧基)乙基](甲基)胺基}乙氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

在氮氣氛下在0°C下向步驟A中獲得之化合物(6.28 g, 30 mmol)及製備3b'中獲得之化合物(4.99 g, 20 mmol)於四氫呋喃(150 mL)中之溶液添加三苯膦(7.87 g, 30 mmol)，及然後，滴加於甲苯中之40%偶氮二羧酸

二乙酯溶液(14 mL, 30 mmol)。恢復至周圍溫度後，將該混合物攪拌1小時。在將溶劑蒸發後，將殘餘物兩次溶解於二異丙醚中及然後藉由層析術在RP-18上使用乙腈、水及碳酸銨作為溶析液純化以獲得標題產物。

¹H NMR (500 MHz, dmsO-d6) δ ppm 7.35-7.24 (m, 5 H), 7.11 (t, 1 H), 6.79 (dd, 1 H), 6.72 (dd, 1 H), 4.46 (s, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 4.02 (t, 2 H), 3.53 (t, 2 H), 3.51 (t, 2 H), 2.7 (t, 2 H), 2.65 (t, 2 H), 2.6 (t, 2 H), 2.3 (s, 3 H), 1.41 (s, 9 H)。

【0263】

步驟C：5-{2-[(2-羥基乙基)(甲基)胺基]乙氧基}-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

向步驟B中獲得之化合物(3.88 g；8.8 mmol)於四氫呋喃(50 mL)及乙醇(80 mL)中之溶液添加於二噁烷中之4 M鹽酸(2.4 mL)及然後添加碳載鈀(570 mg)。在周圍溫度下在4 bar下將該混合物氫化15小時。在過濾及蒸發後，將殘餘物溶解於水中，及然後添加2 M氫氧化鈉水溶液直至達成pH = 12。在用乙酸乙酯萃取並將溶劑蒸發後，獲得標題產物。

¹H NMR (400 MHz, dmsO-d6) δ ppm 7.12 (t, 1 H), 6.8 (dd, 1 H), 6.73 (dd, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 4.34 (t, 1 H), 4.03 (t, 2 H), 3.53 (t, 2 H), 3.47 (t, 2 H), 2.77 (t, 2 H), 2.62 (t, 2 H), 2.51 (t, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H)。

【0264】

步驟D：5-{2-[[2-[(5-溴嘧啶-2-基)氧基]乙基](甲基)胺基]乙氧基}-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

標題化合物係根據製備28b''之步驟B中描述之方法使用前述步驟之

化合物及5-溴嘧啶-2-醇獲得。

^1H NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8.72 (s, 1 H), 7.11 (t, 1 H), 6.78 (d, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 4.38 (t, 2 H), 4.03 (t, 2 H), 3.49 (t, 2 H), 2.84 (t, 2 H), 2.83 (t, 2 H), 2.57 (t, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 1.41 (s, 9 H)。

【0265】

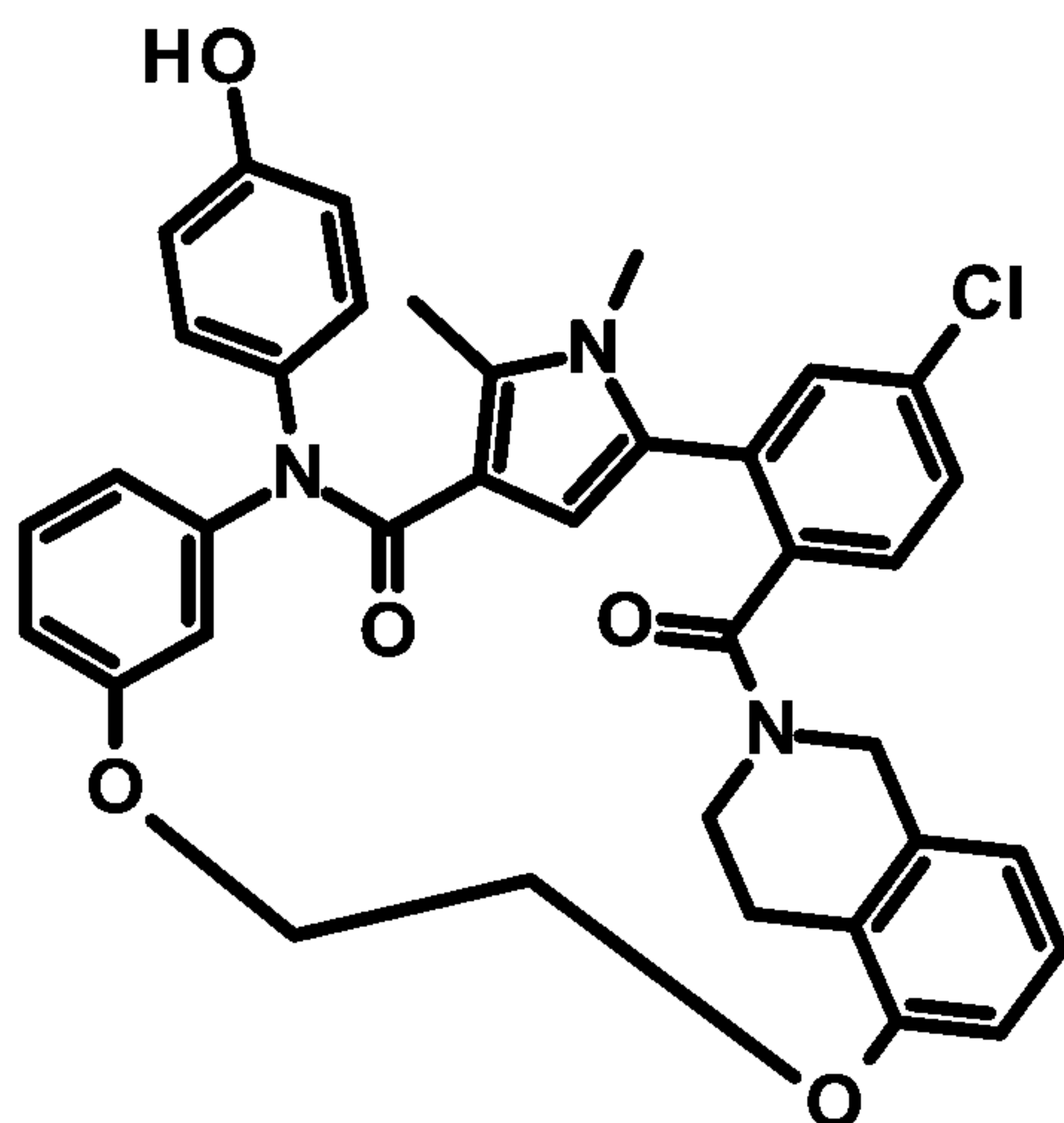
步驟E：5-[2-(甲基{2-[(5-{[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]胺基}嘧啶-2-基)氧基]乙基}胺基)乙氧基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

標題化合物係根據製備26b''之步驟D中描述之方法使用前述步驟之化合物獲得。

^1H NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 8.28 (s, 2 H), 7.8 (s, 1 H), 7.11 (t, 1 H), 6.93 (m, 2 H), 6.85 (m, 2 H), 6.8 (dd, 1 H), 6.72 (dd, 1 H), 6.03 (m, 1 H), 5.38/5.24 (dq, 2 H), 4.49 (dt, 2 H), 4.44 (brs, 2 H), 4.32 (t, 2 H), 4.04 (t, 2 H), 3.5 (t, 2 H), 2.84 (t, 2 H), 2.83 (t, 2 H), 2.59 (t, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 1.4 (s, 9 H)。

【0266】

實例1：6-氯-14-(4-羥基苯基)-10,11-二甲基-20,23-二氧雜-1,10,14-三氮雜六環 [26.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~24,29~] 三十四-3,5,7,9(34),11,15(33),16,18,24,26,28-十一烯-2,13-二酮



【0267】

步驟A：5-(5-氯-2-{[5-(丙-2-烯-1-基氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-羰基}苯基)-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯

向製備1a中獲得之化合物(9.5 g；29.5 mmol)於二氯甲烷(110 mL)中之溶液依次添加製備1a'中獲得之化合物(7.32 g；32.4 mmol)、1-羥基苯并三唑(4.78 g；35.4 mmol)、1,(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(6.1 g；35.4 mmol)及三乙胺(20.6 mL；147.5 mmol)。然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌整夜。該反應混合物用二氯甲烷及水之混合物稀釋。傾析後，有機相用飽和氯化銨水溶液及飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用石油醚及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, 300 K) δppm : 7.54/7.45 (2m, 3 H), 7.12/7 (2t, 1 H), 6.75/6.45 (2d, 1 H), 6.75/6.65 (2d, 1 H), 6.35/6.25 (2s, 1 H), 6.05 (m, 1 H), 5.4 (m, 1 H), 5.25 (m, 1 H), 4.55-3.95/2.95 (m, 8 H), 3.45/3.21 (2s, 3 H), 2.6-2.2 (m, 2 H), 2.49/2.05 (2s, 3 H), 1.22 (t, 3 H)。

IR : ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1695 cm^{-1} 。

【0268】

步驟B：5-(5-氯-2-{[5-(丙-2-烯-1-基氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-羰基}苯基)-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸

將氫氧化鋰(1.8 g；43.8 mmol)於50 mL水中之溶液添加至步驟A中獲得之化合物(10.8 g；21.9 mmol)於甲醇(100 mL)中之溶液。然後在90 °C下將整個溶液攪拌48小時。濃縮該反應混合物以移除甲醇及然後藉由添加1 N鹽酸水溶液酸化至pH = 4且最終用二氯甲烷萃取。該有機相係於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。標題產物係以粉末之形式獲得且無需純化即可用於下一步驟中。

¹H NMR (400 MHz, dmsO-d₆, 300 K) δppm : 11.55 (br. s, 1 H), 7.52/7.45 (m, 3 H), 7.12/7 (2t, 1 H), 6.78/6.7/6.48 (3d, 2 H), 6.32/6.25 (2s, 1 H), 6.05 (m, 1 H), 5.4 (m, 1 H), 5.25 (m, 1 H), 4.8-3 (m, 6 H), 3.45/3.2 (2s, 3 H), 2.5 (m, 2 H), 2.5/2.05 (2s, 3 H)。

【0269】

步驟C：N-(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)-N-[3-(2-氯乙氧基)苯基]-5-(5-氯-2-{[5-(丙-2-烯-1-基氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-羰基}苯基)-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺

將1-氯-N,N,2-三甲基-丙-1-烯-1-胺(0.31 mL；2.4 mmol)添加至步驟B中獲得之化合物(1 g；2.15 mmol)於二氯乙烷(20 mL)中之溶液。在周圍溫度下將該反應混合物攪拌2小時，及然後添加製備1a''之化合物(1.6 g；4.3 mmol)。在80 °C下將整個溶液攪拌24小時。將該反應混合物稀釋於二氯甲烷及飽和碳酸氫鈉水溶液之混合物中。在用二氯甲烷萃取水相後，組合有機相，於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於

矽膠上使用二氯甲烷及甲醇作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (500 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, 300 K) δppm : 7.5-7.25 (m, 3 H), 7.2 (m, 2 H), 6.95/6.65 (m, 4 H), 6.85-6.6 (m, 5 H), 6.05 (m, 1 H), 5.4/5.25 (m, 2 H), 5.35-5.2 (m, 1 H), 4.8-3.9 (m, 2 H), 4.5 (m, 2 H), 4.15 (m, 2 H), 3.85 (m, 2 H), 3.3-2.9 (m, 2 H), 3.3-3.2 (m, 3 H), 2.8-2.5 (m, 2 H), 2.35-2.2 (m, 3 H), 0.85 (m, 9 H), 0.1 (m, 6 H)。

【0270】

步驟D：N-(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)-N-[3-(2-氯乙氧基)苯基]-5-{5-氯-2-[(5-羥基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)羰基]苯基}-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺

將1,3-二甲基巴比妥酸(0.49 g ; 3.15 mmol)添加至步驟C中獲得之化合物(1.3 g ; 1.57 mmol)於二氯甲烷(6 mL)及甲醇(3 mL)之混合物中之溶液。該反應混合物係藉由通過氫鼓泡脫氣10分鐘，並添加肆-(三苯膦)鈀(0) (0.09 g ; 0.07 mmol)。在40°C下將整個溶液加熱19小時。在濃縮甲醇後，將該反應混合物稀釋於乙酸乙酯及水之混合物中。傾析後，有機相用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷及甲醇作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (500 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, 300 K) δppm : 9.45 (m, 1 H), 7.5-7.25 (m, 3 H), 7.2 (m, 1 H), 7-6.95 (m, 1 H), 6.8-6.6 (m, 2 H), 6.8-6.6 (m, 3 H), 6.75-6.6 (m, 4 H), 5.4-5.2 (m, 1 H), 4.8-4.1 (m, 2 H), 4.15 (m, 2 H), 3.9 (m, 2 H), 3.85 (m, 2 H), 3.3-3.2 (m, 3 H), 2.9-2.5 (m, 2 H), 2.35-2.2 (m, 3 H), 0.85 (m, 9 H), 0.1 (m, 6 H)。

IR : ν : -OH : 3260 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1624 cm^{-1} 。

【0271】

步驟E：N-(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)-5-{5-氯-2-[(5-羥基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)羰基]苯基}-N-[3-(2-碘乙氧基)苯基]-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺

將碘化鈉(0.35 g ; 2.34 mmol)添加至步驟D中獲得之化合物(0.88 g ; 1.17 mmol)於丙酮(15 mL)中之溶液。在 80°C 下將該反應混合物攪拌24小時。在過濾該反應混合物後，濃縮濾液。將獲得之殘餘物溶解於乙酸乙酯及水之混合物中。用乙酸乙酯萃取水相後，組合有機相，於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。獲得之殘餘物無需純化即可直接用於下一步驟中。

【0272】

步驟F：14-(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)-6-氯-10,11-二甲基-20,23-二氧雜-1,10,14-三氮雜六環[26.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~24,29~]三十四-3,5,7,9(34),11,15(33),16,18,24,26,28-十一烯-2,13-二酮

在一小時時間間隔下及在周圍溫度下，分三次將碳酸銫(0.36 g ; 1.12 mmol)添加至步驟E中獲得之化合物(0.98 g ; 1.12 mmol)於乙腈(112 mL)中之溶液。然後在 50°C 下將該反應混合物加熱4小時，然後濃縮。將獲得之殘餘物溶解於二氯甲烷及水之混合物中。傾析後，有機相用水及飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮。獲得之殘餘物無需純化即可直接用於下一步驟中。

【0273】

步驟G：6-氯-14-(4-羥基苯基)-10,11-二甲基-20,23-二氧雜-1,10,14-三氮雜六環 [26.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~24,29~] 三十四-3,5,7,9(34),11,15(33),16,18,24,26,28-十一烯-2,13-二酮

將於四氫呋喃中之1 N四丁基氟化銨溶液(1 mL；1.01 mmol)添加至步驟F中獲得之化合物(0.5 g；0.67 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液。在周圍溫度下將整個溶液攪拌1小時。然後將該反應混合物稀釋於二氯甲烷及水之混合物中。傾析後，有機相用水及飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮。如此獲得之殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷及於甲醇中之氨作為溶析液純化，接著藉由層析術在對掌性IC管柱上使用乙腈、異丙醇及二乙胺純化。將如此獲得之固體溶解於水/乙腈混合物中，過濾及然後凍乾。

高解析度質譜(ESI+)：

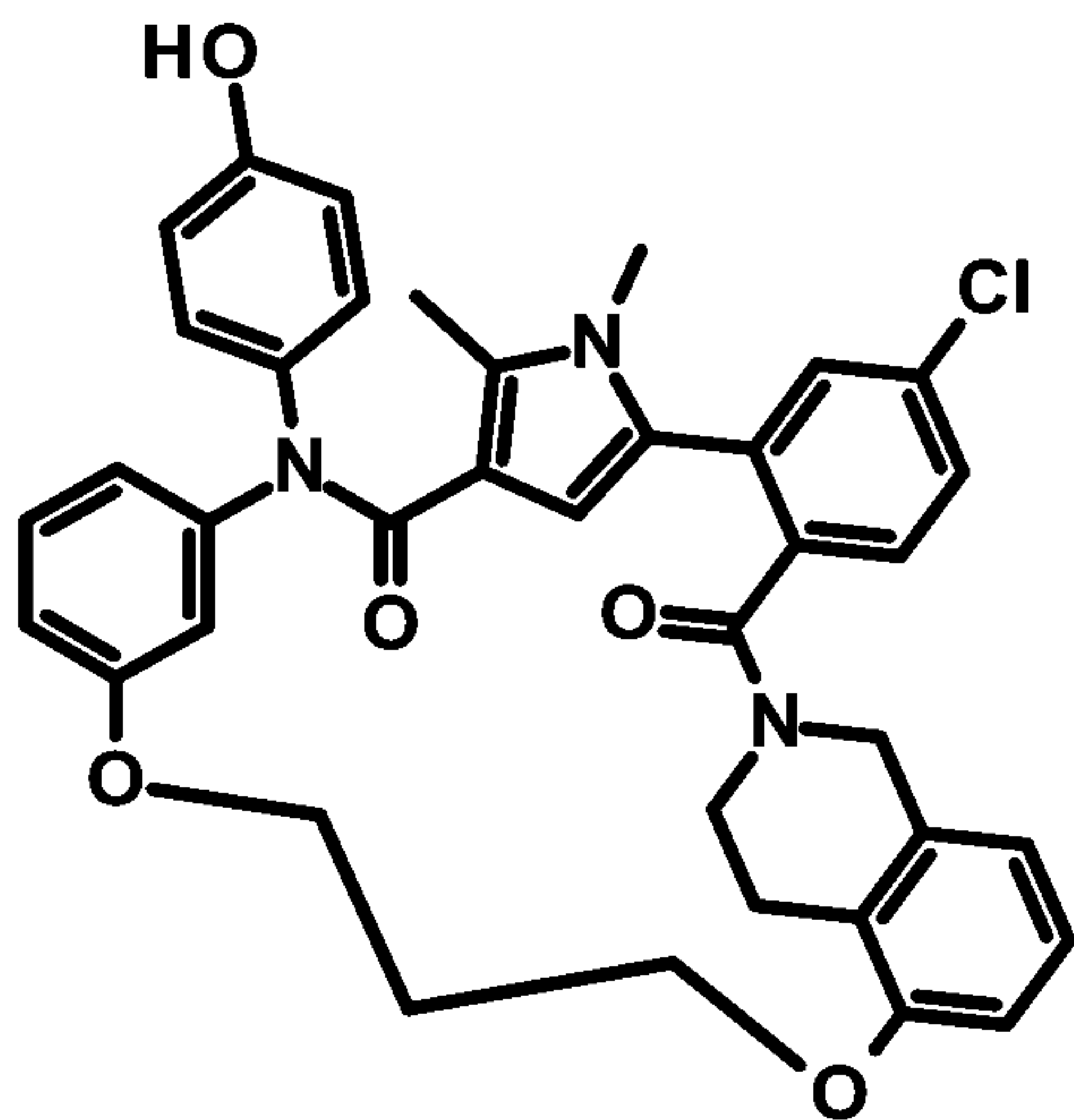
實驗式： $C_{37}H_{32}ClN_3O_5$

[M+H]⁺計算值：634.2103，

[M+H]⁺量測值：634.2102。

【0274】

實例2：6-氯-14-(4-羥基苯基)-10,11-二甲基-20,24-二氧雜-1,10,14-三氮雜六環 [27.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~25,30~] 三十五-3,5,7,9(35),11,15(34),16,18,25,27,29-十一烯-2,13-二酮



標題化合物係根據實例1之方法在步驟A中使用製備1a之酸及製備1a’之化合物，及在步驟C中使用製備2a’’之化合物獲得。

元素微量分析：(%理論值:量測值)

%C = 70.42 : 69.92 ; %H = 5.29 : 5.00 ; %N = 6.48 : 6.48 。

高解析度質譜(ESI+)：

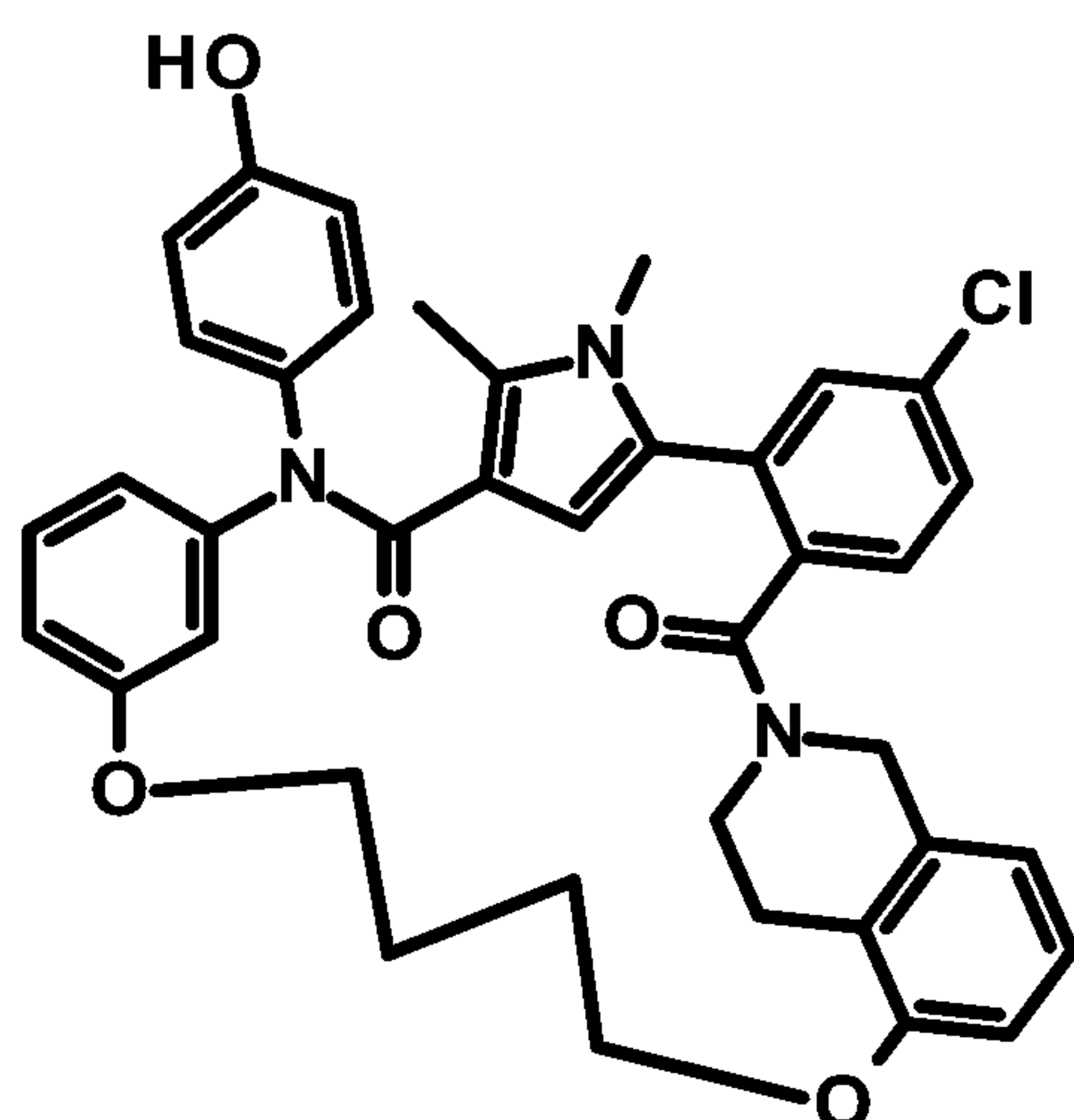
實驗式：C₃₈H₃₄ClN₃O₅

[M+H]⁺計算值：648.2259，

[M+H]⁺量測值：648.2260。

【0275】

實例3：6-氯-14-(4-羥基苯基)-10,11-二甲基-20,25-二氧雜-1,10,14-三氮雜六環 [28.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~26,31~] 三十六-3,5,7,9(36),11,15(35),16,18,26,28,30-十一烯-2,13-二酮



標題化合物係根據實例1之方法在步驟A中使用製備1a之酸及製備1a’之化合物，及在步驟C中使用製備3a’’之化合物獲得。

元素微量分析：(%理論值:量測值)

%C = 70.74 : 70.22 ; %H = 5.48 : 5.37 ; %N = 6.35 : 6.27 。

高解析度質譜(ESI+)：

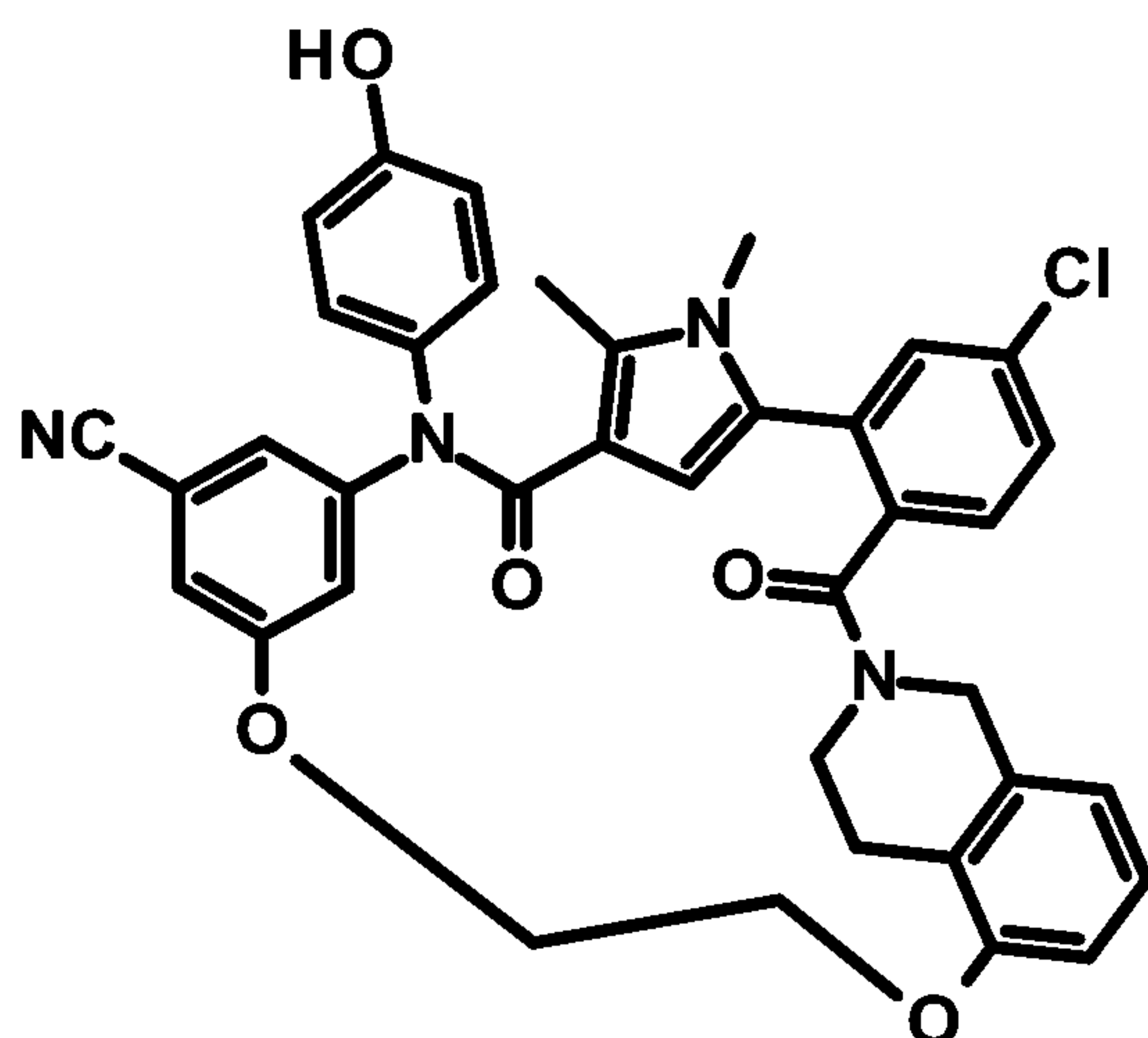
實驗式： $C_{39}H_{36}ClN_3O_5$

[M+H]⁺計算值：662.2416，

[M+H]⁺量測值：662.2422 。

【0276】

實例4：6-氯-14-(4-羥基苯基)-10,11-二甲基-2,13-二側氧基-20,23-二氧雜-1,10,14-三氮雜六環[26.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~24,29~]三十四-3,5,7,9(34),11,15(33),16,18,24,26,28-十一烯-17-甲腈



標題化合物係根據實例1之方法在步驟A中使用製備1a之酸及製備1a’之化合物，及在步驟C中使用製備4a’’之化合物獲得。

元素微量分析：(%理論值:量測值)

%C = 69.24 : 68.29 ; %H = 4.74 : 4.68 ; %N = 8.50 : 8.70 ; %Cl = 5.38 : 5.33 。

高解析度質譜(ESI+)：

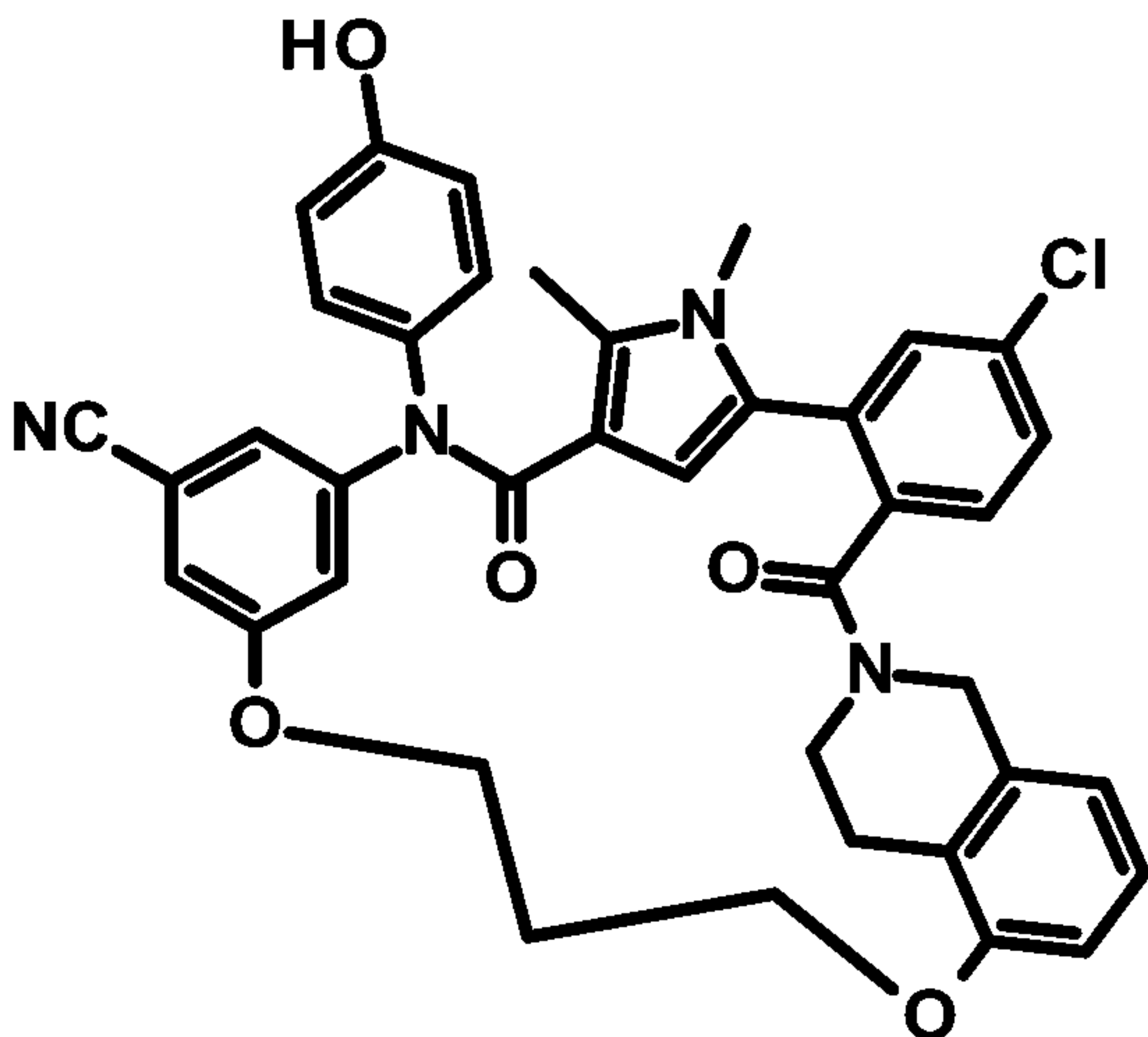
實驗式： $C_{38}H_{31}ClN_4O_5$

[M+H]⁺計算值：659.2057，

[M+H]⁺量測值：659.2056。

【0277】

實例5：6-氯-14-(4-羥基苯基)-10,11-二甲基-2,13-二側氧基-20,24-二氧雜-1,10,14-三氮雜六環[27.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~25,30~]三十五-3,5,7,9(35),11,15(34),16,18,25,27,29-十一烯-17-甲腈



標題化合物係根據實例1之方法在步驟A中使用製備1a之酸及製備1a'之化合物，及在步驟C中使用製備5a''之化合物獲得。

高解析度質譜(ESI+)：

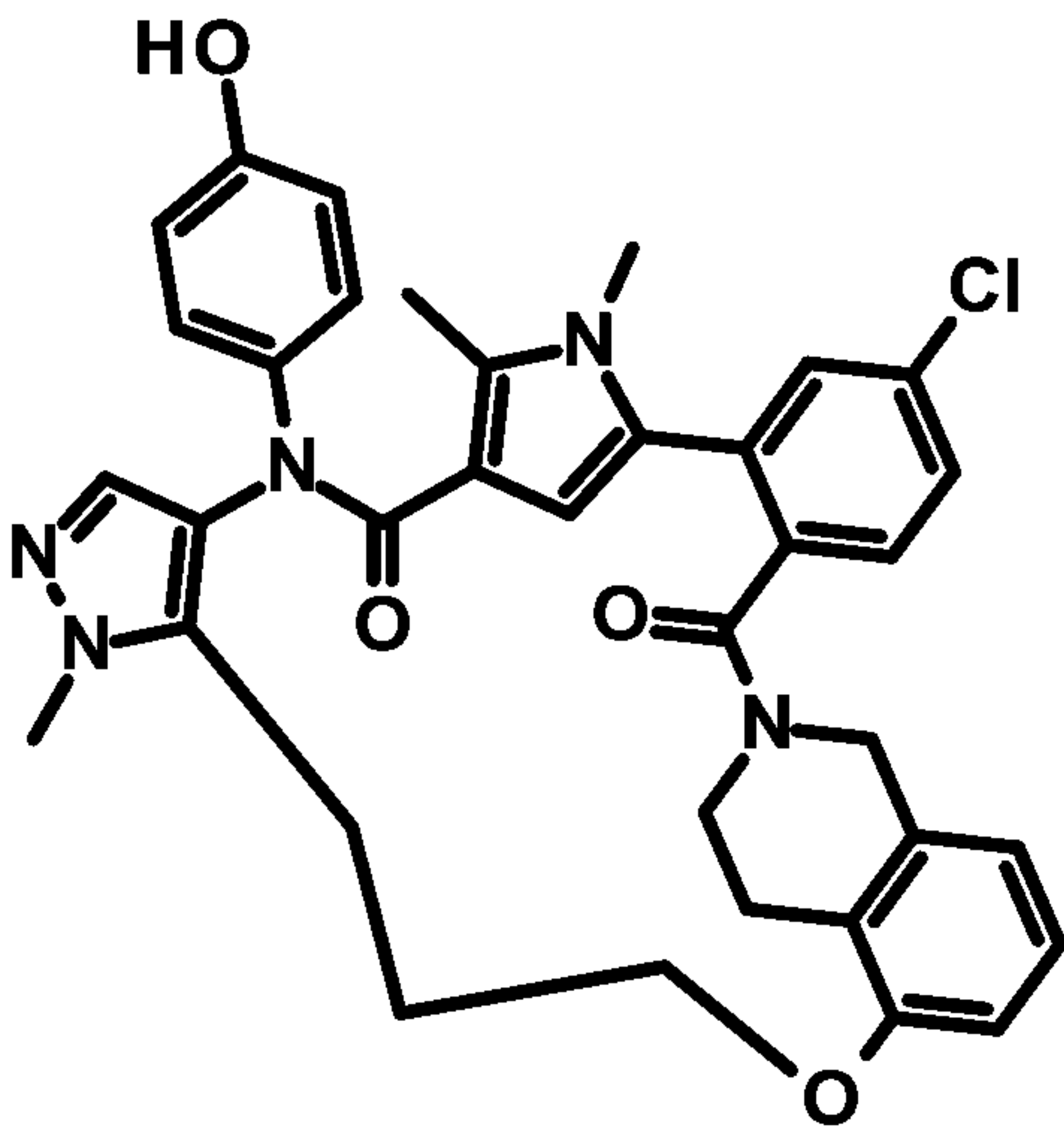
實驗式： $\text{C}_{39}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_5$

[M+H]⁺計算値：673.2212，

[M+H]⁺量測値：673.2211。

【0278】

實例6： 11-氯-4-(4-羥基苯基)-1,7,8-三甲基-4,16,17,23,24,25-六氫-1H,14H-15,18-甲橋-6,9-(亞甲橋)二苯并[b,h]吡啶并[4,3-p]-[1,6,11,15]氧雜三氮雜環二十烷-5,14(8H)-二酮



【0279】

步驟A：N-(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)-5-(5-氯-2-{[5-(丙-2-烯-1-基氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]羰基}苯基)-N-[5-(3-氯丙基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基]-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺

將草醯氯(0.28 mL ; 3.2 mmol)添加至實例1之步驟B中獲得之化合物(0.75 g ; 1.6 mmol)於二氯乙烷(40 mL)中之溶液。在周圍溫度下將該反應混合物攪拌1小時及然後濃縮。將殘餘物溶解於二氯乙烷中及然後濃縮，將此操作進行兩次。將最終殘餘物溶解於二氯乙烷(20 mL)中及然後添加至製備6a''之化合物(0.61 g ; 1.6 mmol)及吡啶(0.4 mL ; 4.8 mmol)於二氯乙烷(10 mL)中之溶液。在110°C下將整個溶液攪拌16小時。濃縮該反應混合物及然後將殘餘物溶解於二氯甲烷及飽和碳酸氫鈉水溶液之混合物中。在用二氯甲烷萃取水相後，組合有機相，於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

¹H NMR (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δppm : 7.5-7.25 (m, 3 H), 7.2-7.1 (m, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 7.15-6.93 (m, 2 H), 6.82-6.7 (m, 2 H), 6.8 (m, 1 H), 6.62-6.5 (m, 1 H), 6.08 (m, 1 H), 5.5-5.2 (m, 2 H), 5.38-5.2 (m, 1 H), 4.75-2.9 (m, 2 H), 4.55 (m, 2 H), 4.25-3.9 (m, 2 H), 3.73 (m, 3 H), 3.55 (m, 2 H), 3.3-3.15 (m, 3 H), 2.7-2.3 (m, 2 H), 2.6 (m, 2 H), 2.3-2.15 (m, 3 H), 1.6 (m, 2 H), 0.8 (m, 9 H), 0.1 (m, 6 H)。

【0280】

步驟B：11-氯-4-(4-羥基苯基)-1,7,8-三甲基-4,16,17,23,24,25-六氫-1H,14H-15,18-甲橋-6,9-(亞甲橋)二苯并[b,h]吡啶并[4,3-p][1,6,11,15]-氧雜三氮雜環二十烷-5,14(8H)-二酮

標題化合物係根據實例1之步驟D、E、F及G中描述之方法，使用前述步驟之化合物作為起始材料獲得。

元素微量分析：(%理論值:量測值)

%C = 67.97 : 68.05 ; %H = 5.39 : 5.25 ; %N = 11.01 : 10.77 。

高解析度質譜(ESI+)：

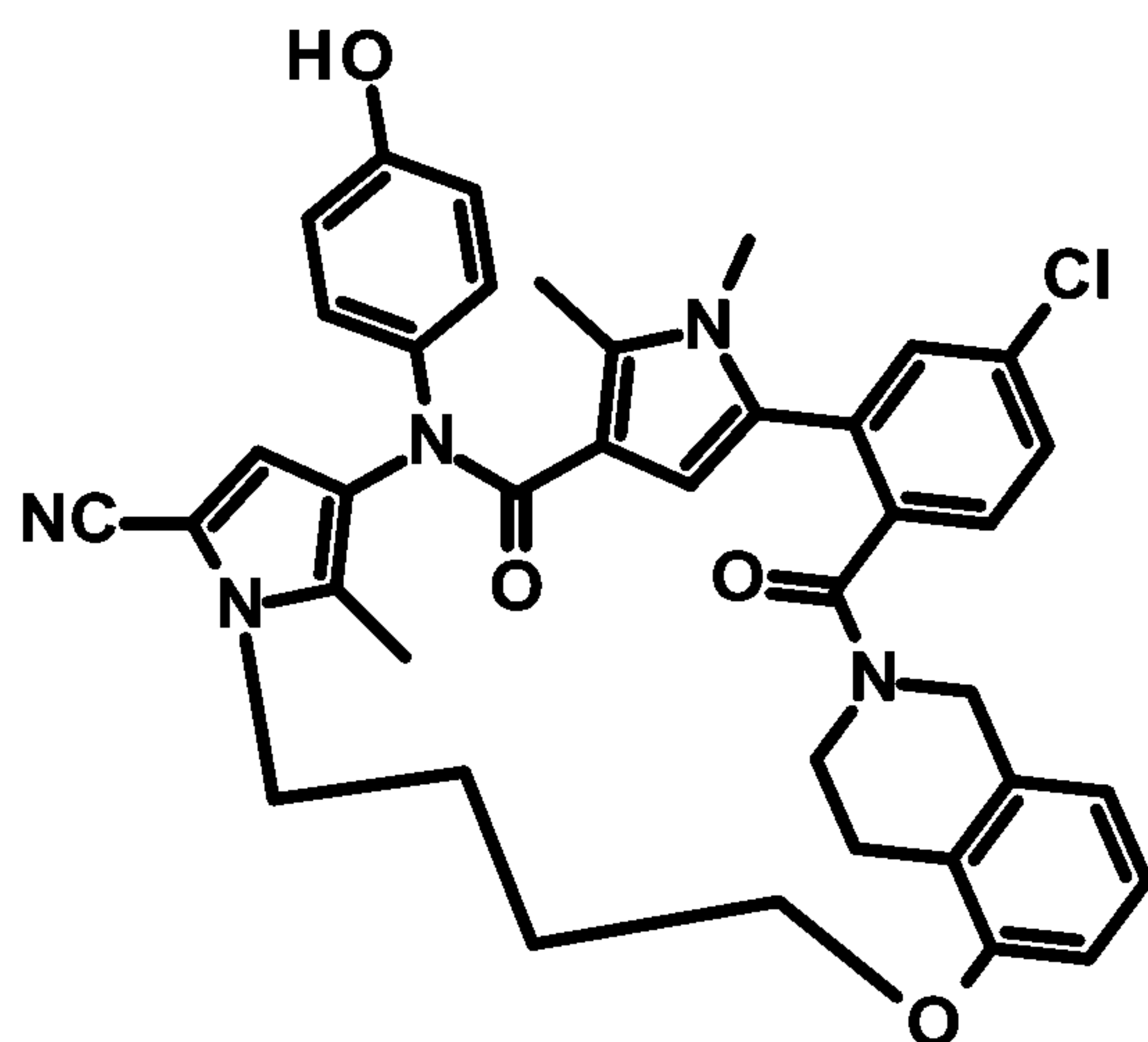
實驗式： $C_{36}H_{34}ClN_5O_4$

[M+H]⁺計算值：636.2372，

[M+H]⁺量測值：636.2369 。

【0281】

實例7：6-氯-14-(4-羥基苯基)-10,11,33-三甲基-2,13-二側氧基-23-氧雜-1,10,14,18-四氮雜六環[26.3.1.1~9,12~.1~15,18~.0~3,8~.0~24,29~]三十四-3,5,7,9(34),11,15(33),16,24,26,28-十烯-17-甲腈



標題化合物係根據實例6之方法使用實例1之步驟B中獲得之酸及製備7a''之胺獲得。

元素微量分析：(%理論值:量測值)

%C = 69.48 : 69.01 ; %H = 5.38 : 5.34 ; %N = 10.39 : 10.19 。

高解析度質譜(ESI+)：

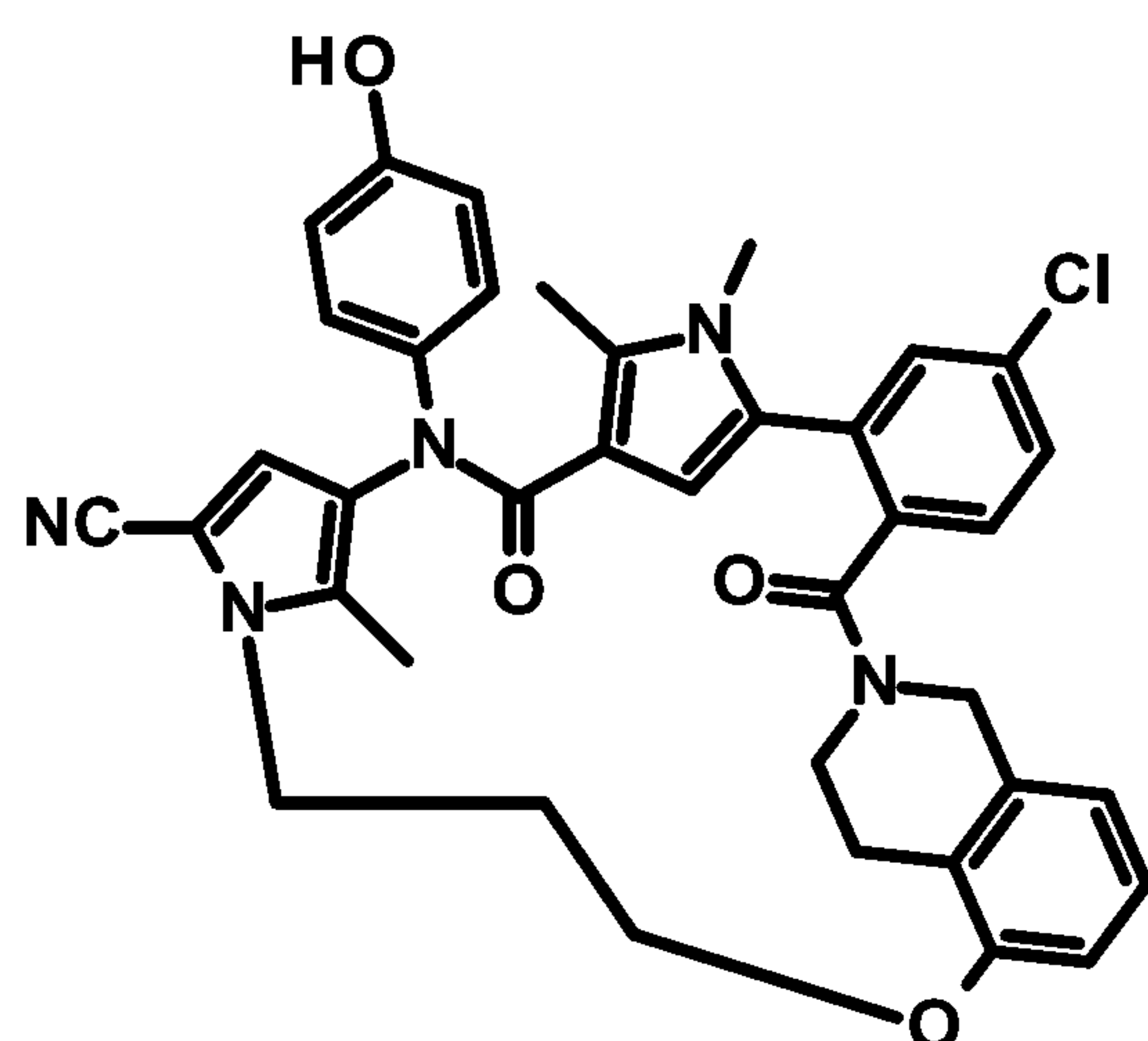
實驗式： $C_{39}H_{36}ClN_5O_4$

$[M+H]^+$ 計算值：674.2529，

$[M+H]^+$ 量測值：674.2515。

【0282】

實例8：6-氯-14-(4-羥基苯基)-10,11,32-三甲基-2,13-二側氧基-22-氧雜-1,10,14,18-四氮雜六環[25.3.1.1~9,12~.1~15,18~.0~3,8~.0~23,28~]三十三-3,5,7,9(33),11,15(32),16,23,25,27-十烯-17-甲腈



標題化合物係根據實例6之方法使用實例1之步驟B中獲得之酸及製備8a''之胺獲得。

高解析度質譜(ESI+)：

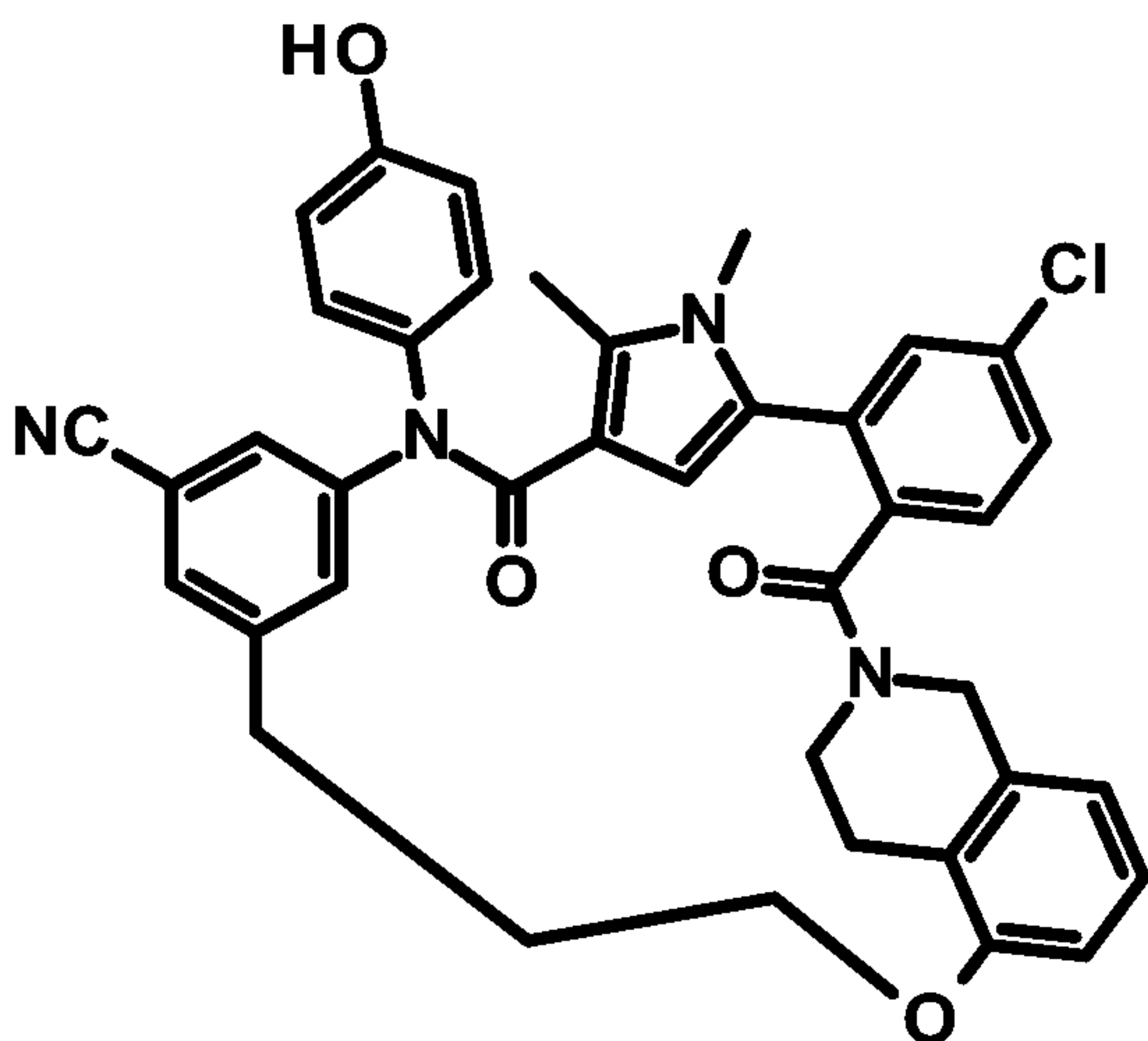
實驗式： $C_{38}H_{34}ClN_5O_4$

$[M+H]^+$ 計算值：660.2372，

$[M+H]^+$ 量測值：660.2377。

【0283】

實例9：6-氯-14-(4-羥基苯基)-10,11-二甲基-2,13-二側氧基-23-氧雜-1,10,14-三氮雜六環[26.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~24,29~]三十四-3,5,7,9(34),11,15(33),16,18,24,26,28-十一烯-17-甲腈



標題化合物係根據實例6之方法使用實例1之步驟B中獲得之酸及製備9a''之胺獲得。

高解析度質譜(ESI+)：

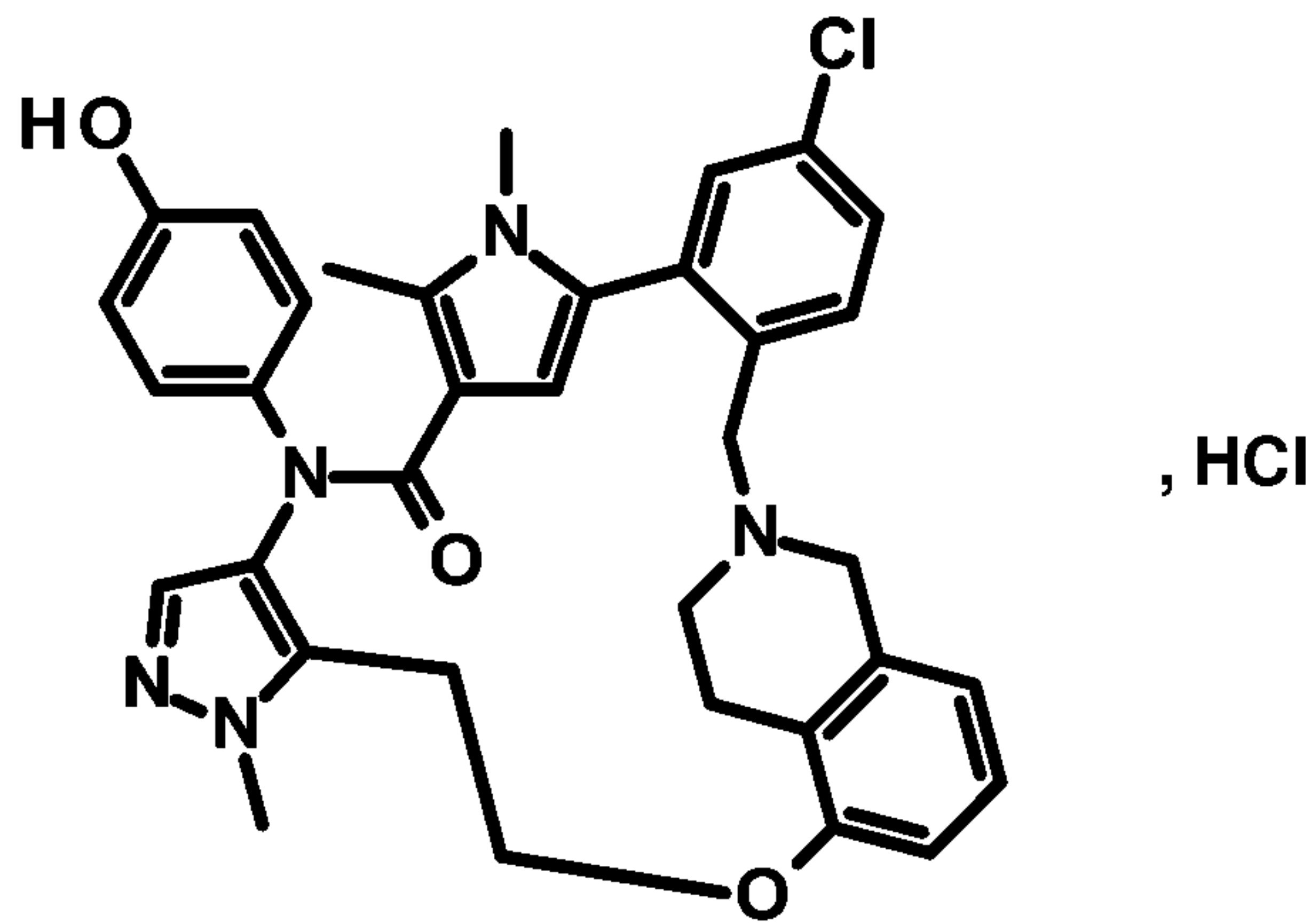
實驗式： $\text{C}_{39}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_4$

[M+H]⁺計算値：657.2263，

[M+H]⁺量測値：657.2267。

【0284】

實例10： 11-氯-4-(4-羥基苯基)-1,7,8-三甲基-1,4,16,17,23,24-六氫-14H-15,18-甲橋-6,9-(亞甲橋)二苯并[1,r]吡唑并[3,4-d]-[1,6,10,15]氧雜三氮雜環十九烷-5(8H)-酮鹽酸鹽



【0285】

步驟A：5-(5-氯-2-{[5-(丙-2-烯-1-基氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-

第 127 頁(發明說明書)

基]甲基}苯基)-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯

向製備1a之步驟B中獲得之化合物(2 g ; 6.54 mmol)於二氯甲烷(25 mL)中之溶液依次添加製備1a'中獲得之化合物(1.5 g ; 6.54 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(2.2 g ; 10 mmol)。然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌整夜。將該反應混合物倒於水及氯化銨之混合物上。傾析後，有機相係於硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用庚烷及於乙醇中之氨作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm : 7.6 (d, 1 H), 7.47 (dd, 1 H), 7.3 (d, 1 H), 7.03 (t, 1 H), 6.74 (d, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 6.43 (s, 1 H), 6.03 (m, 1 H), 5.38 (m, 1 H), 5.23 (m, 1 H), 4.54 (m, 2 H), 4.16 (四重峰, 2 H), 3.42 (s, 2 H), 3.4 (s, 2 H), 3.22 (s, 3 H), 2.64 (m, 2 H), 2.56 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 1.25 (t, 3 H)。

IR : ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1692 cm^{-1} ; $>\text{C}-\text{O}-\text{C}<$: 1063 cm^{-1} 。

【0286】

步驟B : 5-(5-氯-2-{[5-(丙-2-烯-1-基氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]甲基}苯基)-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸

將1 N氫氧化鋰水溶液(13 mL ; 13.1 mmol)添加至步驟A中獲得之化合物(2.1 g ; 4.4 mmol)於二噁烷(12 mL)中之溶液。在微波(300 W)下在120°C下將整個溶液攪拌4.5小時。將該反應混合物倒於1 N鹽酸水溶液及冰之混合物上。產物用二氯甲烷萃取。組合有機相，於硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮以提供標題產物而無需進一步純化。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm : 7.61 (d, 1 H), 7.45 (dd, 1 H), 7.27 (br. s, 1 H), 7.03 (t, 1 H), 6.73 (d, 1 H), 6.57 (d, 1 H),

6.33 (s, 1 H), 6.04 (m, 1 H), 5.39 (d, 1 H), 5.23 (d, 1 H), 4.53 (m, 2 H), 3.45 (s, 2 H), 3.39 (s, 2 H), 3.2 (s, 3 H), 2.63 (m, 2 H), 2.55 (m, 2 H), 2.5 (s, 3 H)。

IR : ν : -OH : 3300-2200 cm^{-1} ; >C=O : 1661 cm^{-1} ; >C-O-C< : 1258 cm^{-1} 。

【0287】

步驟C：N-(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)-5-(5-氯-2-{[5-(丙-2-烯-1-基氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]甲基}苯基)-1,2-二甲基-N-{1-甲基-5-[2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙基]-1H-吡啶-4-基}-1H-吡咯-3-甲醯胺

將1-氯-N,N,2-三甲基-丙-1-烯-1-胺(0.59 mL ; 4.87 mmol)添加至步驟B中獲得之化合物(2 g ; 4.43 mmol)於二氯乙烷(50 mL)中之溶液。在周圍溫度下將該反應混合物攪拌2小時及然後添加製備10a''之化合物(3.2 g ; 7.4 mmol)及吡啶(1.8 mL ; 22.1 mmol)。在80°C下將整個溶液攪拌24小時。將該反應混合物倒於飽和碳酸氫鈉水溶液及冰之混合物上。在用二氯甲烷萃取水相後，組合有機相，於硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷及異丙醇作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (500 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm : 7.45 (d, 1 H), 7.3 (dd, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 6.97 (t, 1 H), 6.9/6.6 (ab, 4 H), 6.5 (d, 1 H), 5.95 (m, 1 H), 5.3 (s, 1 H), 5.3/5.15 (m, 2 H), 4.48 (m, 2 H), 4.3 (m, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.5-3.25 (m, 6 H), 3.2-3.1 (m, 4 H), 3.08 (s, 3 H), 2.8-2.5 (m, 2 H), 2.5 (m, 2 H), 2.3 (s, 3 H), 1.6-1.2

(m, 6 H), 0.87-0.8 (s, 9 H), 0.1-0 (s, 6 H)。

【0288】

步驟D：N-(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)-5-{5-氯-2-[(5-羥基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基]苯基}-N-[5-(2-羥基乙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺

標題化合物係以兩個步驟獲得。步驟C之化合物首先根據實例1之步驟D中描述之方法經受去保護反應並用於下一步驟中。

向如此獲得之產物(430 mg ; 0.52 mmol)於甲醇(15 mL)中之溶液添加對甲苯磺酸吡啶(140 mg ; 0.52 mmol)。在80°C下將該反應混合物攪拌整夜及然後濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷及甲醇作為溶析液純化以獲得標題產物。

¹H NMR (500 MHz, dmso-d₆, 300 K) δppm : 9.2 (s, 1 H), 4.62 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.3 (d, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.94-6.6 (m, 4 H), 6.8 (t, 1 H), 6.5 (d, 1 H), 6.35 (d, 1 H), 5.7-5.3 (s, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.3 (m, 2 H), 3.2 (m, 2 H), 3.1 (m, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 2.6 (m, 2 H), 2.5 (m, 2 H), 2.48 (m, 2 H), 2.3 (s, 3 H), 0.8 (s, 9 H), 0.15 (s, 6 H)。

【0289】

步驟E：11-氯-4-(4-羥基苯基)-1,7,8-三甲基-1,4,16,17,23,24-六氫-14H-15,18-甲橋-6,9-(亞甲橋)二苯并[1,r]吡唑并[3,4-d][1,6,10,15]氧雜三氮雜環十九烷-5(8H)-酮鹽酸鹽

步驟D中獲得之化合物(250 mg ; 0.34 mmol)於四氫呋喃(80 mL)及甲苯(80 mL)之混合物中之溶液用氫脫氣10分鐘。向其中添加氰基亞甲基三正丁基正膦(0.18 mL ; 0.75 mmol)，及然後密封整個溶液並在110°C下

攪拌48小時。濃縮該反應混合物及然後稀釋於乙酸乙酯及水之混合物中。傾析後，有機相用水及飽和碳酸氫鈉水溶液清洗，於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用於二氯甲烷中之氨作為溶析液純化及然後用於下一步驟中。

向獲得之產物於甲醇(5 mL)中之溶液添加於甲醇中之1 M氫氧化鉀溶液(0.34 mL；0.34 mmol)。在周圍溫度下將該反應混合物攪拌2小時及然後倒於飽和碳酸氫鈉水溶液及冰之混合物上。在用二氯甲烷萃取水相後，組合有機相，於硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷及於乙醇中之氨作為溶析液純化。將如此獲得之固體溶解於1 N鹽酸水溶液及乙腈之混合物中，過濾及然後凍乾以獲得標題產物。

高解析度質譜(ESI+)：

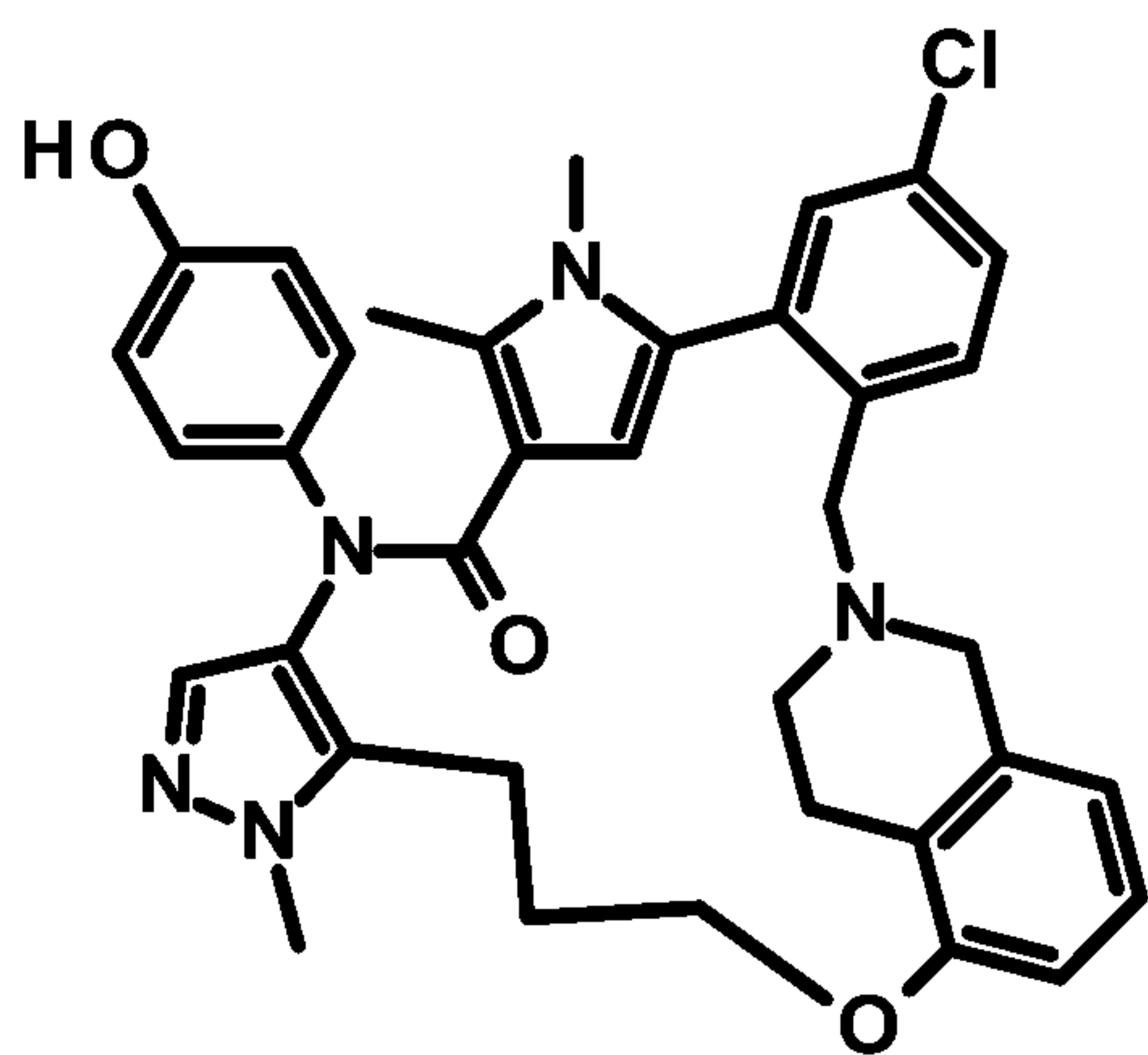
實驗式： $C_{35}H_{34}ClN_5O_3 \cdot HCl$

[M+H]⁺計算值：608.2423，

[M+H]⁺量測值：608.2425。

【0290】

實例11：11-氯-4-(4-羥基苯基)-1,7,8-三甲基-4,16,17,23,24,25-六氫-1H,14H-15,18-甲橋-6,9-(亞甲橋)二苯并[b,h]吡啶并[4,3-p]-[1,6,11,15]氧雜三氮雜環二十烷-5(8H)-酮



【0291】

步驟A：N-(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)-5-(5-氯-2-{[5-(丙-2-烯-1-基氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]甲基}苯基)-N-[5-(3-氯丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺

標題化合物係根據實例6之步驟A中描述之方法，使用實例10之步驟B之酸及製備6a''之胺獲得。

^1H NMR (500 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm : 7.53 (d, 1 H), 7.41 (dd, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.1 (d, 1 H), 7.05 (t, 1 H), 6.99 (d, 2 H), 6.75 (d, 1 H), 6.69 (d, 2 H), 6.59 (d, 1 H), 6.04 (m, 1 H), 5.4/5.24 (m+m, 1+1 H), 5.4 (s, 1 H), 4.55 (d, 2 H), 3.7 (s, 3 H), 3.59 (t, 2 H), 3.34 (s, 2 H), 3.22 (br. s, 2 H), 3.15 (s, 3 H), 2.63 (m, 2 H), 2.62 (m, 2 H), 2.5 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 1.73 (m, 2 H), 0.87 (s, 9 H), 0.08 (s, 6 H)。

【0292】

步驟B：N-(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)-5-{5-氯-2-[(5-羥基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基]苯基}-N-[5-(3-氯丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺

標題化合物係根據實例1之步驟D中描述之方法起始自前述步驟中獲得之化合物獲得。

^1H NMR (500 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, 300 K) δ ppm 7.55 (d, 1 H), 7.4 (dd, 1 H), 7.3 (s, 1 H), 7.1 (d, 1 H), 7 (d, 2 H), 6.9 (t, 1 H), 6.7 (d, 2 H), 6.6 (d, 1 H), 6.4 (d, 1 H), 5.4 (s, 1 H), 3.7 (s, 3 H), 3.6 (t, 2 H), 3.3 (s, 2 H), 3.2 (br. s, 2 H), 3.15 (s, 3 H), 2.6 (m, 2 H), 2.55 (m, 2 H), 2.5 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 1.7 (五重峰, 2 H), 0.85 (s, 9 H), 0.1 (s, 6 H)。

IR : ν : -OH : 3500-2500 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1635及1622 cm^{-1} 。

【0293】

步驟C：N-(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)-5-{5-氯-2-[(5-羥基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)甲基]苯基}-N-[5-(3-碘丙基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基]-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺

標題化合物係根據實例1之步驟E中描述之方法起始自前述步驟中獲得之化合物獲得。獲得之殘餘物無需純化即可直接用於下一步驟中。

【0294】

步驟D：11-氯-4-(4-羥基苯基)-1,7,8-三甲基-4,16,17,23,24,25-六氫-1H,14H-15,18-甲橋-6,9-(亞甲橋)二苯并[b,h]吡啶并[4,3-p][1,6,11,15]-氧雜三氮雜環二十烷-5(8H)-酮

標題化合物係根據實例1之步驟F及G中描述之方法起始自前述步驟中獲得之化合物獲得。

高解析度質譜(ESI+)：

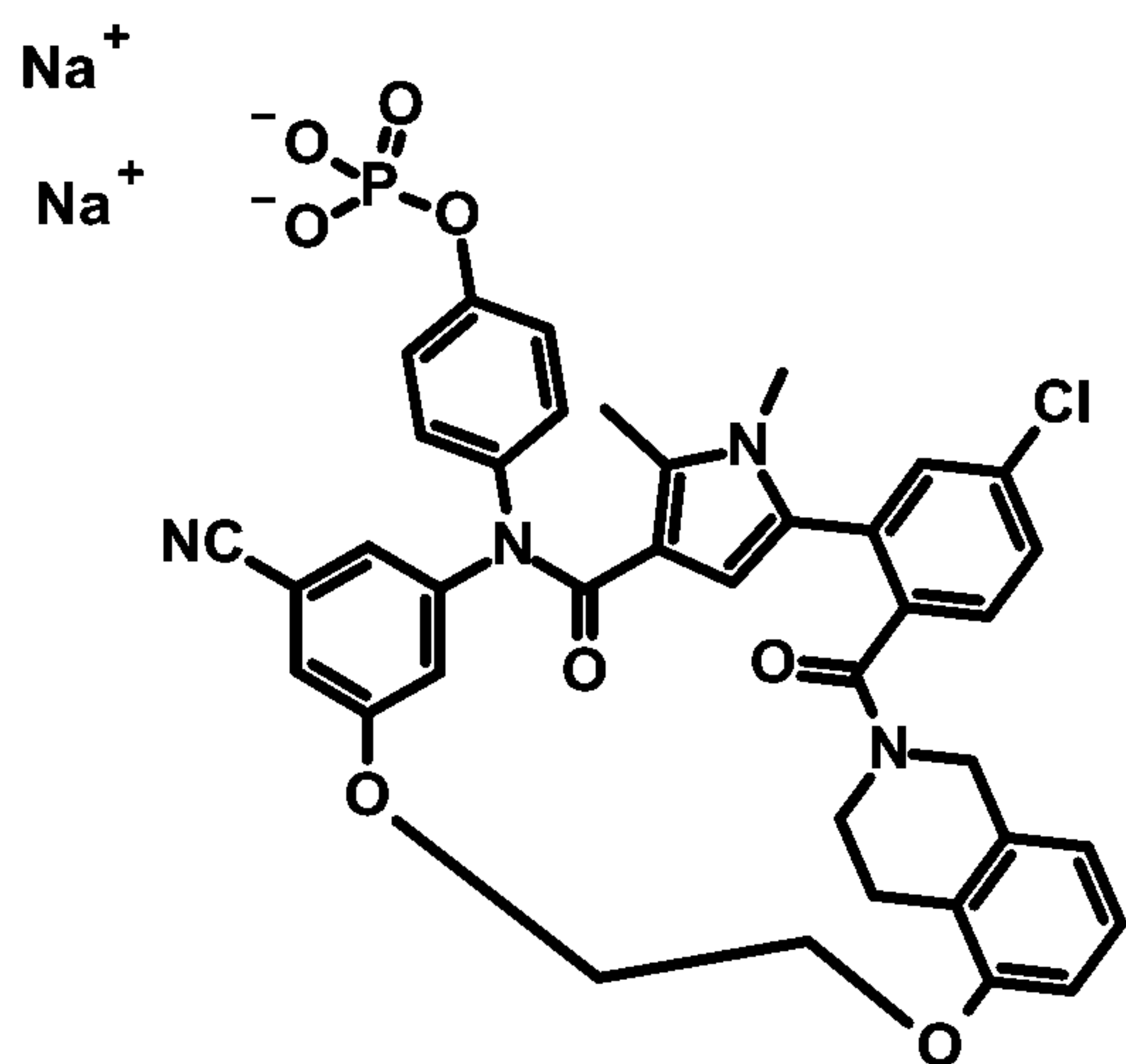
實驗式： $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{ClN}_5\text{O}_3$

[M+H]⁺計算值：622.2579，

[M+H]⁺量測值：622.2573。

【0295】

實例12： 4-[6-氯-17-氰基-10,11-二甲基-2,13-二側氧基-20,23-二氧雜-1,10,14-三氮雜六環[26.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~24,29~]-三十四-3,5,7,9(34),11,15(33),16,18,24,26,28-十一烯-14-基]苯基磷酸二鈉



向實例4之化合物(75 mg ; 0.113 mmol)於二氯甲烷(1.5 mL)中之溶液添加1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯(34 μ L ; 0.227 mmol)及然後添加雙(二甲基胺基)磷醯氯(16.5 μ L ; 0.113 mmol)。在周圍溫度下將該反應混合物攪拌16小時及然後稀釋於乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液之混合物中。用二氯甲烷萃取後，組合有機相並於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。

向獲得之產物於乙腈(2 mL)中之溶液添加三氟乙酸(1 mL)於水(0.5 mL)中之溶液。在周圍溫度下將該反應混合物攪拌24小時及然後濃縮至乾燥。將獲得之殘餘物溶解於乙腈中，及然後滴加飽和碳酸氫鈉水溶液至 pH = 7。將該混合物濃縮至乾燥及然後溶解於乙醇中並過濾。濃縮濾液及然後獲得之殘餘物係藉由層析術在Oasis®相上使用乙腈及水作為溶析液純化，然後凍乾以獲得標題產物。

高解析度質譜(ESI+)：

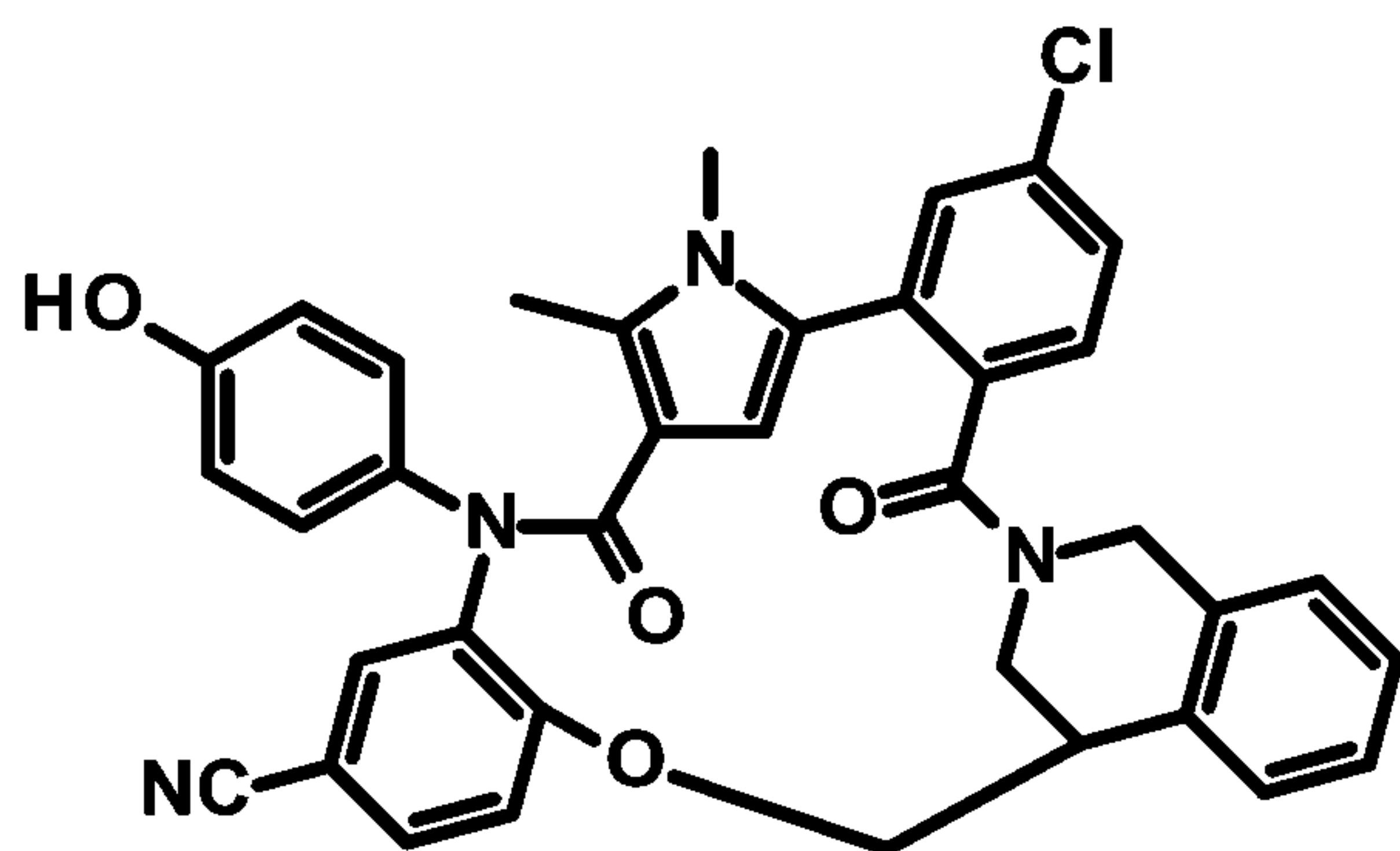
實驗式： $C_{38}H_{30}ClN_4O_8P \cdot 2 Na$

[M+H]⁺計算值：783.1358，

[M+H]⁺量測值：783.1361。

【0296】

實例 13：12-氯-5-(4-羥基苯基)-8,9-二甲基-6,15-二側氧基-6,9,22,23-四氫-5H,15H,17H-16,22-甲橋-7,10-(亞甲橋)三苯并[b,j,o][1,4,8,13]-氧雜三氮雜環十八烷-3-甲腈



步驟A：5-(2-{[4-({[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}甲基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]羰基}-5-氯苯基)-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯

向製備2a' (2.95 g；18.1 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液添加咪唑(3.08 g；45.25 mmol)、4-(二甲基)-胺基-吡啶(0.11 g；0.9 mmol)及氯-第三丁基-二甲基矽烷(3.28 g；21.72 mmol)。在周圍溫度下將整個溶液攪拌2小時。水解後，有機相用水清洗並於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷及甲醇作為溶析液純化及然後無需純化即可用於下一步驟中。

標題化合物係根據實例1之步驟A中描述之方法，使用上文之中間殘餘物及製備1a之酸獲得。

¹H NMR (500 MHz, dmsO-d₆, 300 K) δppm：7.6-7.35 (m, 3 H), 7.2-6.85 (m, 4 H), 6.45-5.9 (4s, 1 H), 5.05-2.7 (m, 4 H), 4.1/3.95 (2m, 2 H), 3.85-3.2 (m, 2 H), 3.45/3.3 (2s, 3 H), 2.9/2.6 (2m, 1 H),

2.45/2.35/2.2 (3s, 3 H), 1.2/1.05 (2m, 3 H), 0.85/0.7 (2br. s, 9 H), 0.05-0 (3br. s, 6 H)。

IR : ν : $>C=O$: 1697及1634 cm^{-1} 。

【0297】

步驟B : 5-(5-氯-2-[4-(羥基甲基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]羰基)-苯基)-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸

標題化合物係根據實例1之步驟B中描述之方法使用前述步驟中獲得之酯獲得。

^1H NMR (500 MHz, dmsO-d_6 , 300 K) δppm : 7.6-7.4 (m, 3 H), 7.2-7 (m, 4 H), 6.5-6.2 (4br. s, 1 H), 5.05/4.3-3.95 (5m, 2 H), 4.3-2.8 (6m, 2 H), 3.75-2.8 (m, 2 H), 3.47/3.3 (2s, 3 H), 2.85/2.6 (3m, 1 H), 2.5/2.35/2.25 (3s, 3 H)。

IR : ν : $>C=O$: 1662及1613 cm^{-1} 。

【0298】

步驟C : 5-(2-[4-([第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基)甲基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]-羰基)-5-氯苯基)-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸

向步驟B中獲得之化合物(3.65 g ; 8.32 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液添加氯-第三丁基-二甲基矽烷(3 g ; 20 mmol)及4-(二甲基)-胺基-吡啶(0.11 g ; 0.9 mmol)，及然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌15分鐘。然後在0℃下滴加2,3,4,6,7,8,9,10-八氫嘧啶并[1,2-a]氮呋(1.65 mL ; 10.8 mmol)。在70℃下將該反應混合物攪拌24小時。添加0.1 N鹽酸水溶液(10 mL)後，將該反應混合物攪拌3小時。將該反應混合物稀釋於水及乙酸乙酯之混合物中。用乙酸乙酯萃取後，組合有機相，於硫酸鎂上乾燥，過濾

並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷、甲醇及乙酸作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm : 7.5-7.1 (m, 7 H), 6.3 (m, 1 H), 3.6-3.4 (m, 2 H), 3.5 (m, 4 H), 3.4 (m, 3 H), 3 (s, 1 H), 2.5-2.3 (m, 3 H), 0.9 (s, 9 H), 0.1 (s, 6 H)。

【0299】

步驟D：5-(2-{[4-({[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}甲基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]羰基}-5-氯苯基)-N-(5-氰基-2-氟苯基)-1,2-二甲基-N-[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺

化合物係根據實例6之步驟A中描述之方法使用前述步驟中獲得之酸及製備11a''之胺獲得。獲得之殘餘物無需純化即可直接用於下一步驟中。

【0300】

步驟E：5-(5-氯-2-{[4-(羥基甲基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基]羰基}-苯基)-N-(5-氰基-2-氟苯基)-1,2-二甲基-N-[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺

標題化合物係根據實例1之步驟G中描述之方法，使用前述步驟中獲得之化合物獲得。獲得之殘餘物無需純化即可直接用於下一步驟中。

【0301】

步驟F：12-氯-5-(4-羥基苯基)-8,9-二甲基-6,15-二側氧基-6,9,22,23-四氫-5H,15H,17H-16,22-甲橋-7,10-(亞甲橋)三苯并[b,j,o][1,4,8,13]氧雜三氮雜環十八烷-3-甲腈

在0°C下將氫化鈉(4.64 mg；0.012 mmol)添加至步驟E中獲得之化合

物(40 mg；0.058 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液，及然後在40℃下將該混合物攪拌16小時。再添加兩次相同數量之氫化鈉，及然後在40℃下將該反應混合物攪拌16小時，然後稀釋於飽和氯化銨水溶液中。用乙酸乙酯萃取後，組合有機相，用飽和氯化鈉水溶液清洗，於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。標題化合物係根據實例1之步驟D中描述之方法使用上文之殘餘物獲得。

高解析度質譜(ESI+)：

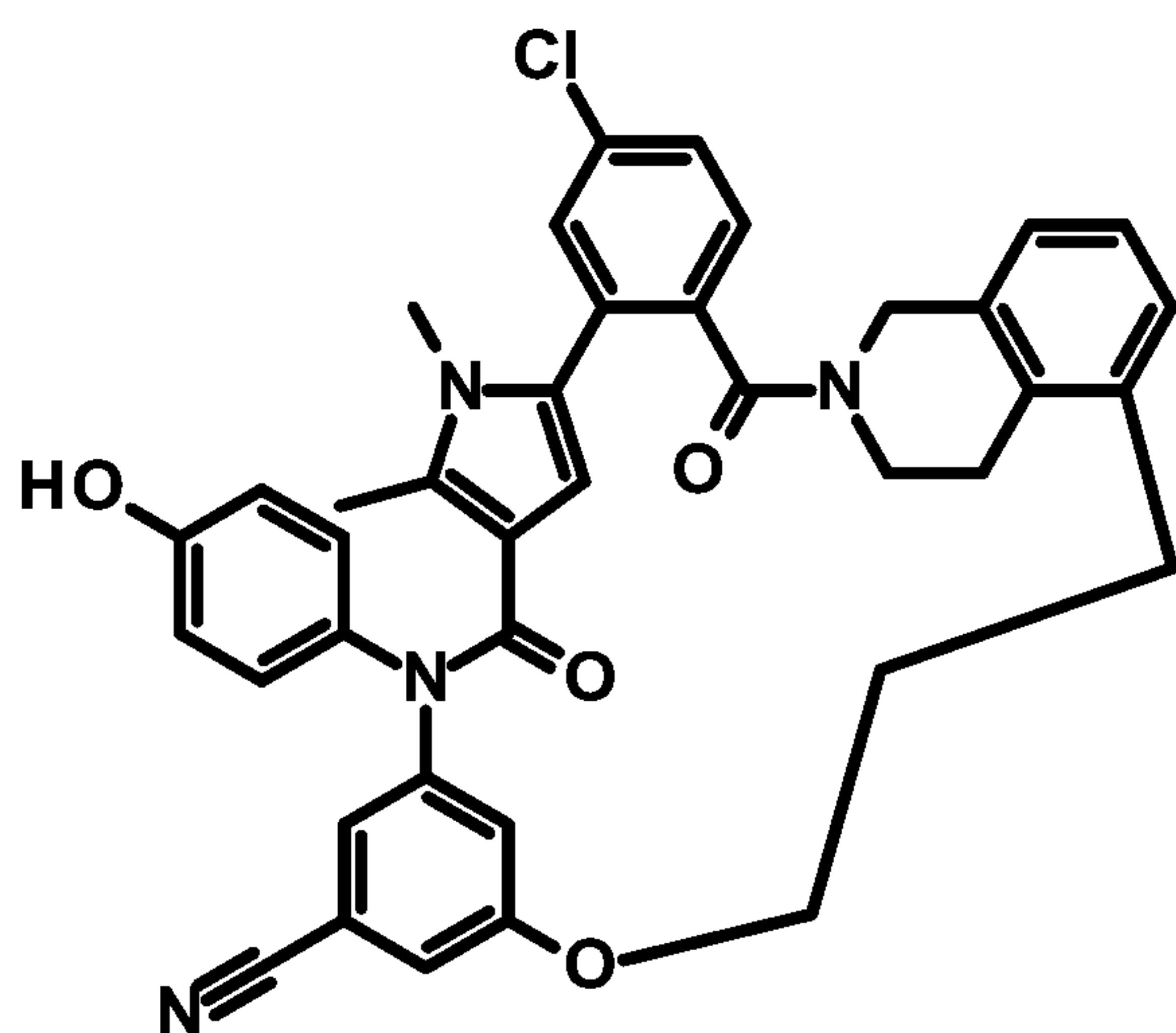
實驗式： $C_{37}H_{29}ClN_4O_4$

[M+H]⁺計算值：629.195，

[M+H]⁺量測值：629.194。

【0302】

實例14：6-氯-14-(4-羥基苯基)-10,11-二甲基-2,13-二側氧基-20-氧雜-1,10,14-三氮雜六環[26.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~24,29~]三十四-3,5,7,9(34),11,15(33),16,18,24,26,28-十一烯-17-甲腈



【0303】

步驟A：5-[3-(3-氰基-5-{[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]胺基}-苯氧基)-丙基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

在0℃下將於四氫呋喃中之1 N四丁基氟化銨溶液(2.45 mL；2.45 mmol)添加至製備1b''之化合物(1 g；1.63 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液。在周圍溫度下將整個溶液攪拌30分鐘。濃縮該反應混合物及然後稀釋於乙酸乙酯及水之混合物中。傾析後，有機相用水及用飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮。

向獲得之殘餘物於乙腈中之溶液添加溴丙烯(142 µL；1.63 mmol)及然後添加碳酸銨(0.53 g；1.63 mmol)。添加0.2當量之烯丙基溴後，將整個溶液在周圍溫度下攪拌16小時，及然後在60℃下攪拌2小時。濃縮該反應混合物及然後稀釋於乙酸乙酯及水之混合物中。傾析後，有機相用水及用飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮。如此獲得之殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用石油醚及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (500 MHz, dms o-d_6 , 300 K) δ ppm : 8.24 (s, 1 H), 7.1 (dd, 1 H), 7.06 (dd, 2 H), 7 (d, 2 H), 6.94 (d, 2 H), 6.77-6.6 (3dd, 3 H), 6.04 (m, 1 H), 5.4/5.26 (2*d, 2 H), 4.54 (d, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 3.96 (t, 2 H), 3.52 (t, 2 H), 2.76-2.64 (m, 4 H), 1.92 (m, 2 H), 1.42 (s, 9 H)。

IR : ν : >NH : 3340 cm^{-1} ; -CN : 2225 cm^{-1} ; >C=O : 1624 cm^{-1} 。

【0304】

步驟B：5-[3-(3-{{5-[2-(第三丁氧基羰基)-5-氯苯基]-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-基}羰基}[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]胺基}-5-氰基苯氧基)丙基]-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

將1-氯-N,N-2-三甲基-丙-1-烯-1-胺(0.53 mL；4 mmol)添加至製備1b中獲得之化合物(0.7 g；2 mmol)於二氯甲烷(20 mL)及N,N-二甲基甲醯

胺(5滴)中之溶液。在周圍溫度下將該反應混合物攪拌1小時及然後濃縮。將殘餘物溶解於二氯乙烷中及然後濃縮，將此操作進行兩次。將最終殘餘物溶解於二氯乙烷(10 mL)中及然後添加至步驟A中獲得之化合物(1.08 g ; 2 mmol)及吡啶(0.48 mL ; 6 mmol)於二氯乙烷(10 mL)中之溶液。在80℃下將整個溶液加熱16小時。將該反應混合物稀釋於二氯甲烷及飽和氯化鈉水溶液之混合物中。在用二氯甲烷萃取水相後，組合有機相，於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用石油醚及乙酸乙酯作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (500 MHz, dms o-d_6 , 300 K) δ ppm : 7.8 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.15 (d, 2 H), 7.15/7.05/7 (3s, 3 H), 7.1-6.95 (m, 3 H), 6.9 (d, 2 H), 6 (m, 1 H), 5.35/5.2 (d+d, 1+1 H), 5.25 (s, 1 H), 4.55 (d, 2 H), 4.45 (br. s, 2 H), 4 (t, 2 H), 3.5 (t, 2 H), 3.15 (s, 3 H), 2.7 (m, 4 H), 2.45 (s, 3 H), 1.9 (五重峰, 2 H), 1.4 (s, 9 H), 1.3 (s, 9 H)。

IR : ν : -CN : 2230 cm^{-1} ; >C=O : 1695 cm^{-1} ; >C=O : 1645 cm^{-1} 。

【0305】

步驟C：6-氯-14-(4-羥基苯基)-10,11-二甲基-2,13-二側氧基-20-氧雜-1,10,14-三氮雜六環[26.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~24,29~]三十四-3,5,7,9(34),11,15(33),16,18,24,26,28-十一烯-17-甲腈

向步驟B中獲得之化合物(0.58 g ; 0.67 mmol)於二噁烷(15 mL)中之溶液添加三乙胺(1.38 mL ; 10 mmol)及三氟甲磺酸三甲基甲矽烷基酯(1.8 mL ; 10 mmol)。在回流下將該反應混合物攪拌2小時及然後倒入冰-水中。用乙酸乙酯萃取後，組合有機相，於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮。

向如此獲得之殘餘物於二氯甲烷(200 mL)中之溶液依次添加1-羥基

苯并三唑(0.108 g ; 0.67 mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(0.153 g ; 0.8 mmol)及二異丙基乙胺(0.57 mL ; 3.33 mmol)。然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌24小時。該反應混合物用二氯甲烷及水之混合物稀釋。傾析後，該有機相係於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷及乙酸乙酯作為溶析液純化。

向如此獲得之殘餘物於二氯甲烷(10 mL)及甲醇(5 mL)之混合物中之溶液添加1,3-二甲基巴比妥酸(0.036 g ; 0.23 mmol)。該反應混合物用氬脫氣10分鐘，並添加肆-(三苯膦)鈀(0) (0.013 g ; 0.01 mmol)。在40℃下將該反應混合物加熱45分鐘。在濃縮甲醇後，將該反應混合物稀釋於乙酸乙酯及水之混合物中。傾析後，該有機相係於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術在Oasis®相上使用乙腈及水作為溶析液純化。將如此獲得之固體溶解於水及乙腈之混合物中，過濾及然後凍乾以獲得標題產物。

元素微量分析：(%理論值:量測值)

%C = 71.28 : 70.81 ; %H = 5.06 : 4.94 ; %N = 8.53 : 8.51 。

高解析度質譜(ESI+)：

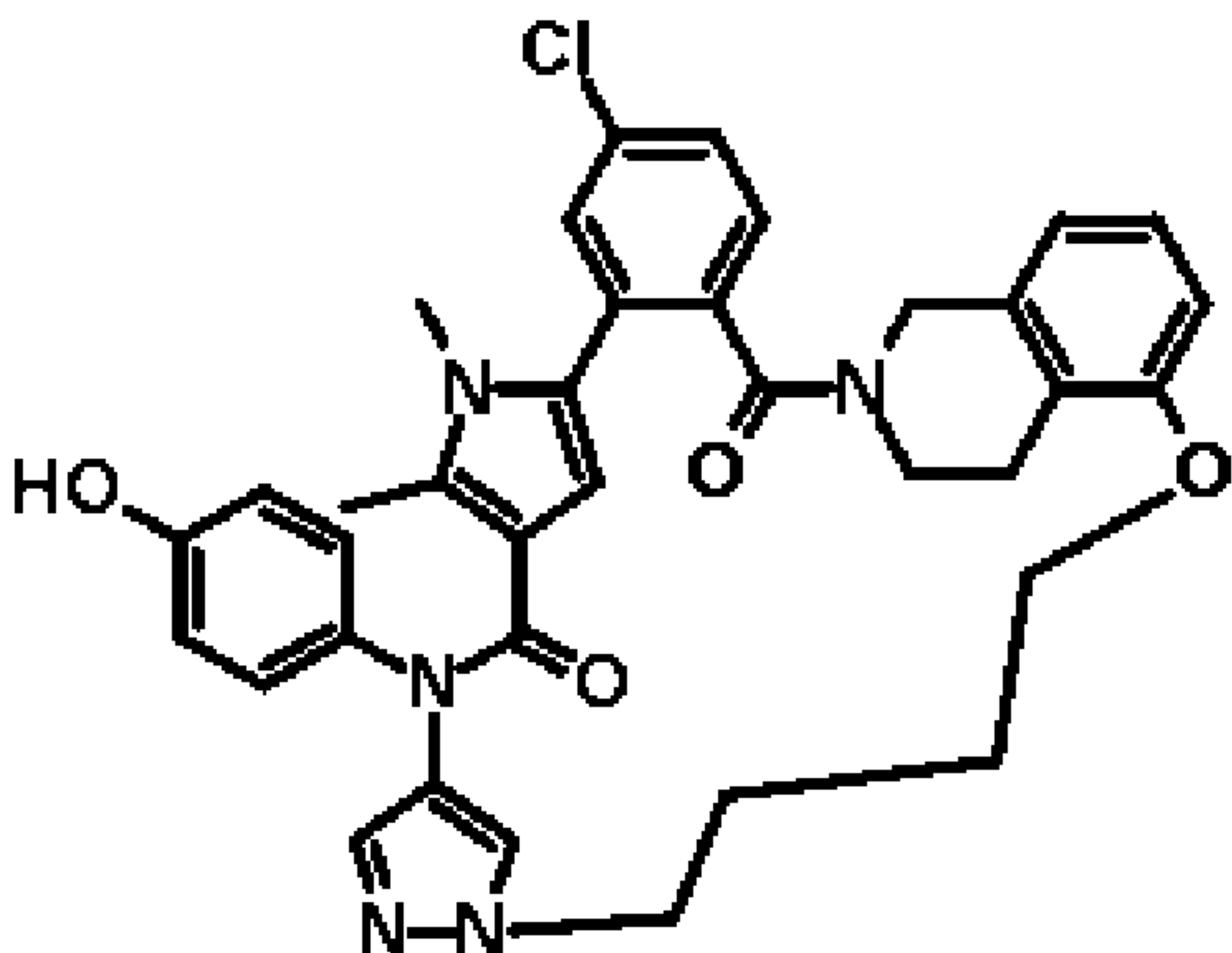
實驗式： $C_{39}H_{33}ClN_4O_5$

[M+H]⁺計算值：673.2212，

[M+H]⁺量測值：673.2211。

【0306】

實例 15：6-氯-14-(4-羥基苯基)-10,11-二甲基-23-氧雜-1,10,14,17,18-五氮雜六環[26.3.1.1~9,12~.1~15,18~.0~3,8~.0~24,29~]三十四-3,5,7,9(34),11,15(33),16,24,26,28-十烯-2,13-二酮



【0307】

步驟A：5-(4-{4-[(5-[2-(第三丁氧基羰基)-5-氯苯基]-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-基)羰基](4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-1H-吡唑-1-基}丁氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

標題化合物係根據實例14之步驟B中描述之方法，使用製備1b之化合物(酸)及製備2b''之化合物(胺)獲得。

¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆, 300 K) δppm : 7.83 (s, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.51 (dd, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.14-7.06 (m, 3 H), 7.1 (s, 1 H), 6.82 (d, 2 H), 6.73 (dd, 2 H), 4.97 (s, 1 H), 4.46 (s, 2 H), 4.1 (t, 2 H), 3.91 (t, 2 H), 3.53 (t, 2 H), 3.15 (s, 3 H), 2.59 (t, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 1.64 (m, 2 H), 1.41 (s, 9 H), 1.27 (s, 9 H), 0.86 (s, 9 H), 0.07 (s, 6 H) .

IR : ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1695 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1633 cm^{-1} .

【0308】

步驟B：6-氯-14-(4-羥基苯基)-10,11-二甲基-23-氧雜-1,10,14,17,18-五氮雜六環 [26.3.1.1~9,12~.1~15,18~.0~3,8~.0~24,29~] 三十四-3,5,7,9(34),11,15(33),16,24,26,28-十烯-2,13-二酮

向步驟A中獲得之化合物(0.13 g ; 0.14 mmol)於二噁烷(5 mL)中之

溶液添加三乙胺(0.1 mL ; 0.71 mmol)及三氟甲磺酸三甲基甲矽烷基酯(0.13 mL ; 0.71 mmol)。在回流下將該反應混合物攪拌1小時及然後倒入冰-水中。用乙酸乙酯萃取後，組合有機相，於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮。

向獲得之殘餘物於二氯甲烷(85 mL)中之溶液依次添加1-羥基苯并三唑(0.046 g ; 0.34 mmol)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(0.065 g ; 0.34 mmol)及二異丙基乙胺(0.243 mL ; 1.42 mmol)。然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌20小時。該反應混合物用二氯甲烷及水之混合物稀釋。傾析後，該有機相係於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷及甲醇作為溶析液純化。

向獲得之殘餘物於甲醇(3 mL)中之溶液添加於甲醇中之1 N氫氧化鉀溶液(0.11 mL ; 0.11 mmol)。然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌18小時。在濃縮甲醇後，將該反應混合物稀釋於二氯甲烷及水之混合物中。傾析後，該有機相係於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術在Oasis®相上使用乙腈及水作為溶析液純化。將如此獲得之固體溶解於水及乙腈之混合物中及然後凍乾以獲得標題產物。

高解析度質譜(ESI+)：

實驗式： $C_{36}H_{34}ClN_5O_4$

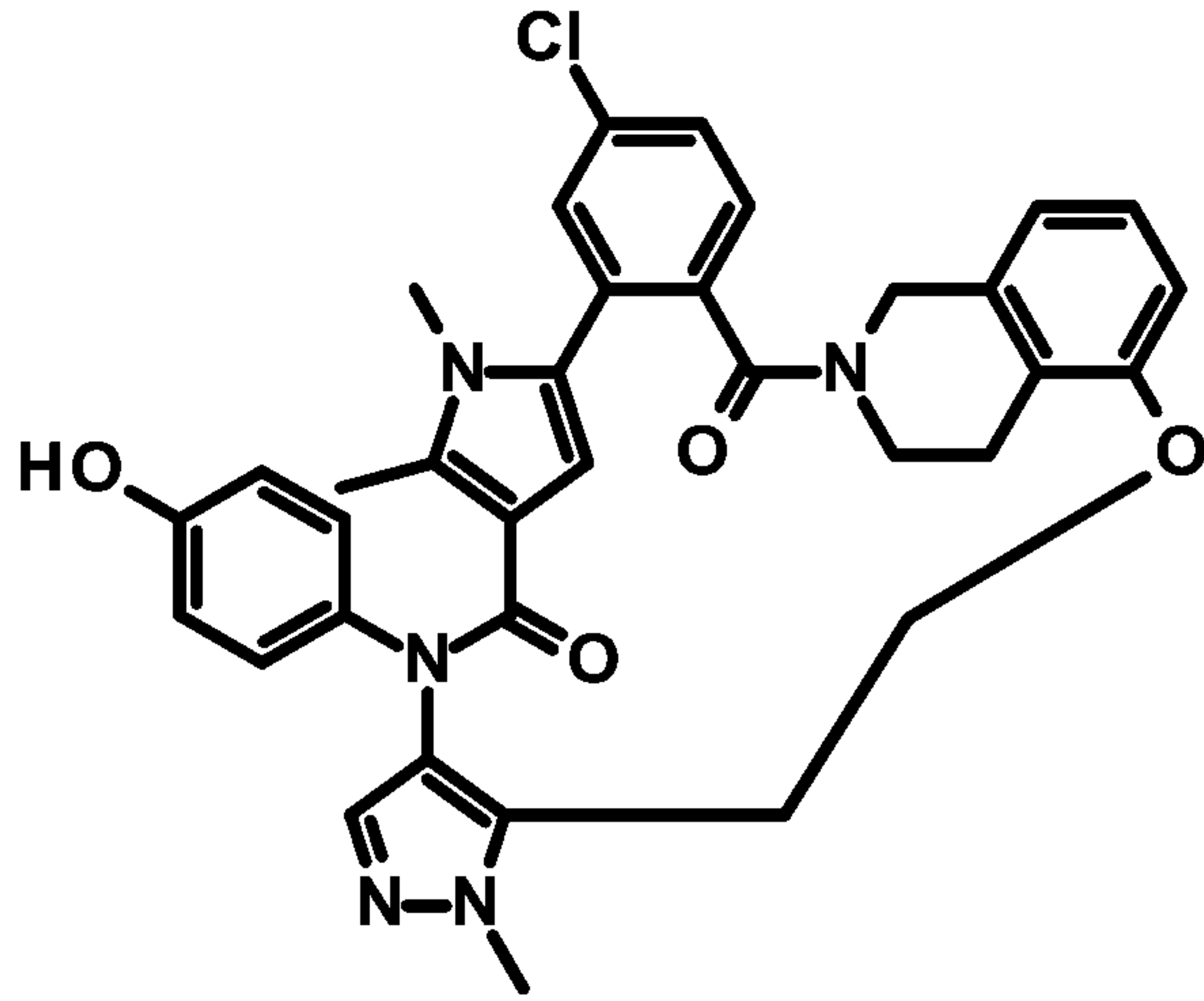
[M+H]⁺計算值：636.2372，

[M+H]⁺量測值：636.2375。

【0309】

實例16：11-氯-4-(4-羥基苯基)-1,7,8-三甲基-1,4,16,17,23,24-六氫-14H-15,18-甲橋-6,9-(亞甲橋)二苯并[1,r]吡唑并[3,4-d][1,6,10,15]-氧雜三

氮雜環十九烷-5,14(8H)-二酮



標題化合物係根據實例15之方法使用製備**1b**之酸及製備**3b''**之胺獲得。

元素微量分析：(%理論值:量測值)

%C = 67.57 : 67.70 ; %H = 5.18 : 4.89 ; %N = 11.26 : 11.16 。

高解析度質譜(ESI+)：

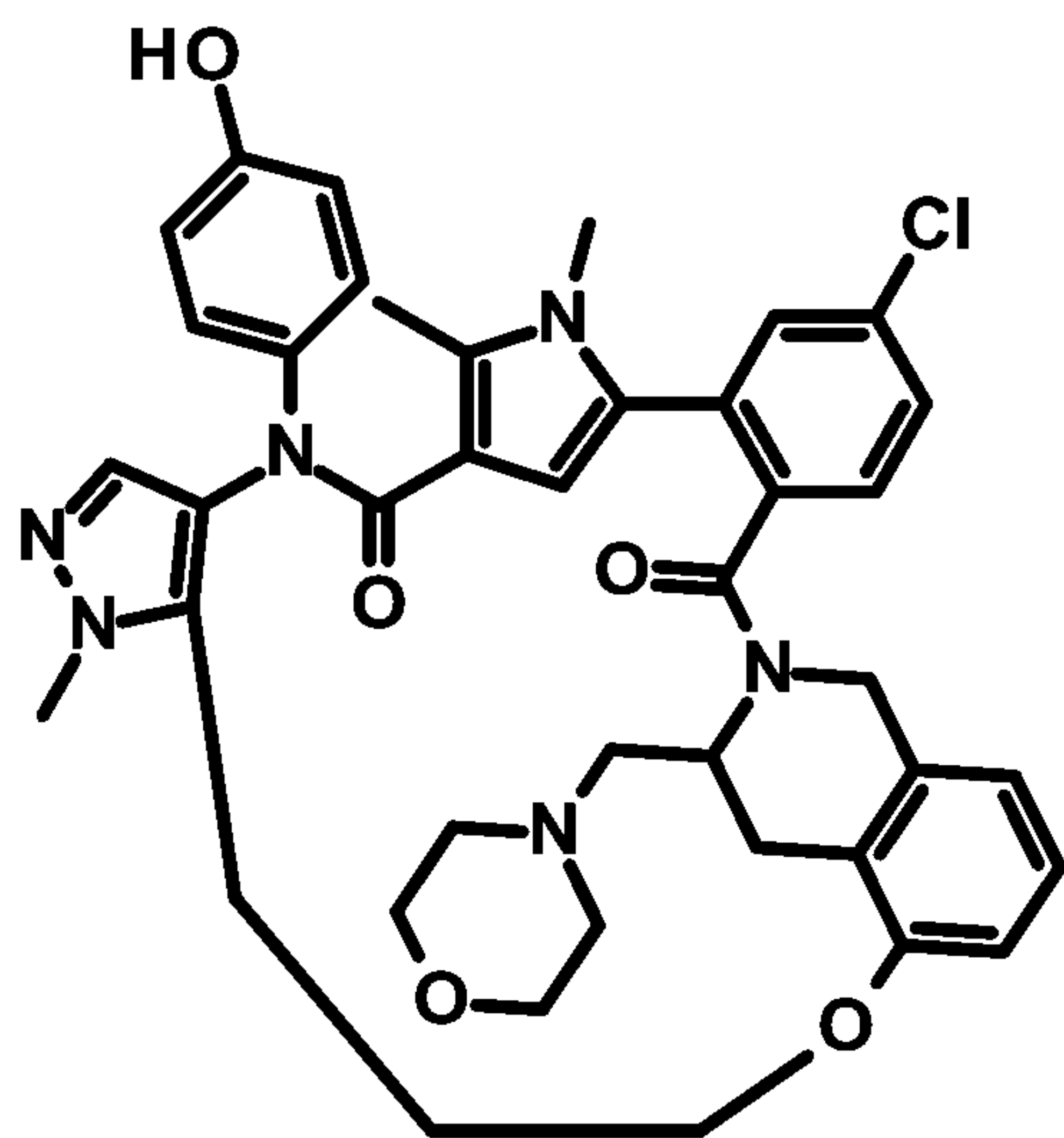
實驗式：C₃₅H₃₂ClN₅O₄

[M+H]⁺計算值：622.2209，

[M+H]⁺量測值：622.2216 。

【0310】

實例17：11-氯-4-(4-羥基苯基)-1,7,8-三甲基-16-(嗎啉-4-基甲基)-4,16,17,23,24,25-六氫-1H,14H-15,18-甲橋-6,9-(亞甲橋)二苯并-[b,h]-吡唑并[4,3-p][1,6,11,15]氧雜三氮雜環二十烷-5,14(8H)-二酮



【0311】

步驟A：2-{4-[(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基){1-甲基-5-[3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)丙基]-1H-吡唑-4-基}胺甲醯基]-1,5-二甲基-1H-吡咯-2-基}-4-氯苯甲酸第三丁基酯

標題化合物係根據實例14之步驟B中描述之方法使用製備1b之酸及製備4b''之胺獲得。

¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆, 300 K) δppm : 7.75 (d, 1 H), 7.52 (dd, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.1 (d, 1 H), 7.02 (d, 2 H), 6.71 (d, 2 H), 6.19 (s, 1 H), 4.5 (t, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.7-3.2 (4m, 4 H), 3.15 (s, 3 H), 2.55 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 1.7-1.2 (m, 8 H), 1.3 (s, 9 H), 0.85 (s, 9 H), 0.1 (s, 6 H) °

IR : ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1706 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1640 cm^{-1} .

【0312】

步驟B：2-(4-{(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)[5-(3-羥丙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]胺甲醯基}-1,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)-4-氯苯甲酸第三丁基酯

將對甲苯磺酸吡啶鎨(1.5 g ; 0.42 mmol)添加至步驟A中獲得之化合

物(3.28 g ; 4.21 mmol)於甲醇(30 mL)中之溶液，及然後在80℃下將整個溶液攪拌4小時。恢復至周圍溫度後，該反應混合物用二氯甲烷及飽和氯化銨水溶液稀釋。傾析後，有機相用水清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷及甲醇作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm : 7.75 (d, 1 H), 7.59 (dd, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 7.05 (d, 2 H), 6.75 (d, 2 H), 5.15 (s, 1 H), 4.5 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.3 (t, 2 H), 3.2 (s, 3 H), 2.5 (t, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 1.5 (m, 2 H), 1.31 (s, 9 H), 0.9 (s, 9 H), 0.1 (s, 6 H)。

IR : ν : -OH : 3421 cm^{-1} ; >C=O : 1708 cm^{-1} ; >C=O : 1634 cm^{-1} 。

【0313】

步驟C：5-(3-{4-[(5-[2-(第三丁氧基羰基)-5-氯苯基]-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-基}羰基)(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]-1-甲基-1H-吡唑-5-基}丙氧基)-3-(嗎啉-4-基甲基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

將偶氮二羧酸二異丙酯(1 mL ; 3.5 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液滴加至步驟B中獲得之化合物(1.67 g ; 2.9 mmol)、三苯膦(1.26 g ; 3.5 mmol)及製備4'-之化合物(0.84 g ; 2.9 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液。在周圍溫度下將該反應混合物攪拌2小時及然後稀釋於乙酸乙酯及水之混合物中。用乙酸乙酯萃取水相後，組合有機相，用飽和氯化銨水溶液、飽和氯化鈉水溶液清洗，及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術在RP-18相上使用乙腈及水作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (400 MHz, dms o-d_6 , 300 K) δppm : 7.74 (d, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.1 (t, 1 H), 7.03 (d, 2 H), 6.74 (d, 1 H), 6.73 (d, 1 H), 6.69 (d, 2 H), 5.15 (s, 1 H), 4.64/4.08 (d+m, 1+1 H), 4.59/4.46 (m+m, 1 H), 3.9 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.49 (m, 4 H), 3.16 (s, 3 H), 2.73/2.58 (m+m, 1+1 H), 2.69 (m, 2 H), 2.5-2.2 (m, 4 H), 2.42 (s, 3 H), 2.24/1.98 (m+m, 1+1 H), 1.79 (m, 2 H), 1.42 (s, 9 H), 1.25 (s, 9 H), 0.85 (s, 9 H), 0.07 (s, 6 H)。

IR : ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1693 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1641 cm^{-1} 。

【0314】

步驟D : 11-氯-4-(4-羥基苯基)-1,7,8-三甲基-16-(嗎啉-4-基甲基)-4,16,17,23,24,25-六氫-1H,14H-15,18-甲橋-6,9-(亞甲橋)二苯并[b,h]-吡啶并-[4,3-p][1,6,11,15]氧雜三氮雜環二十烷-5,14(8H)-二酮

向步驟C中獲得之化合物(0.315 g ; 0.31 mmol)於二氯乙烷(12.5 mL)中之溶液添加三乙胺(0.13 mL ; 0.92 mmol)及溴化鋅(0.34 g ; 1.53 mmol)。在 120°C 下在微波(150 W)下將該反應混合物攪拌2小時，進行3次，及然後倒入二氯甲烷及冰-水之混合物中。用二氯甲烷萃取後，組合有機相，於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮。

向如此獲得之殘餘物於二氯甲烷(15 mL)中之溶液依次添加1-羥基苯并三唑(0.052 g ; 0.23 mmol)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(0.072 g ; 0.23 mmol)及二異丙基乙胺(0.2 mL ; 0.6 mmol)。然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌16小時。該反應混合物用二氯甲烷及水之混合物稀釋。傾析後，該有機相係於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。

向如此獲得之殘餘物於四氫呋喃(14 mL)中之溶液添加於四氫呋喃中

之1 M四丁基氟化銨溶液(0.5 mL；0.5 mmol)。然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌30分鐘。在濃縮後，將殘餘物溶解於乙酸乙酯及飽和氯化鈉水溶液之混合物中。傾析後，該有機相係於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷及於甲醇中之氨作為溶析液純化。將如此獲得之固體溶解於水及乙腈之混合物中及然後凍乾以獲得標題產物。

高解析度質譜(ESI+)：

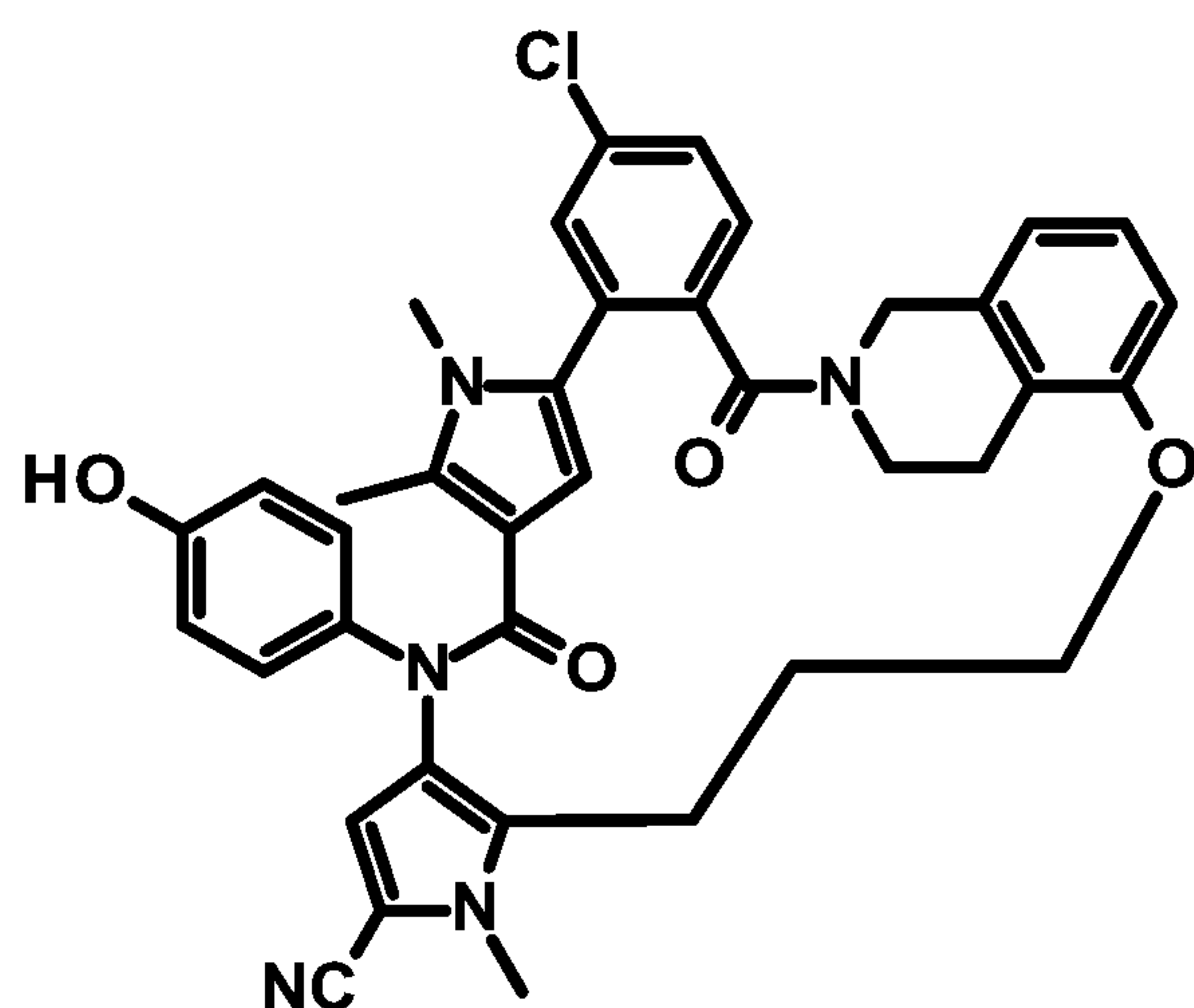
實驗式： $C_{41}H_{43}ClN_6O_5$

[M+H]⁺計算值：735.3056，

[M+H]⁺量測值：735.3061。

【0315】

實例 18：11-氯-4-(4-羥基苯基)-1,7,8-三甲基-5,14-二側氧基-4,5,8,16,17,23,24,25-八氫-1H,14H-15,18-甲橋-6,9-(亞甲橋)二苯并[b,h]-吡咯并[3,2-p][1,6,11,15]氧雜三氮雜環二十烷-2-甲腈



標題化合物係根據實例15之方法使用製備1b之酸及製備5b''之胺獲得。

元素微量分析：(%理論值:量測值)

$\%C = 69.14 : 68.70$; $\%H = 5.19 : 5.16$; $\%N = 10.61 : 9.97$ 。

高解析度質譜(ESI+)：

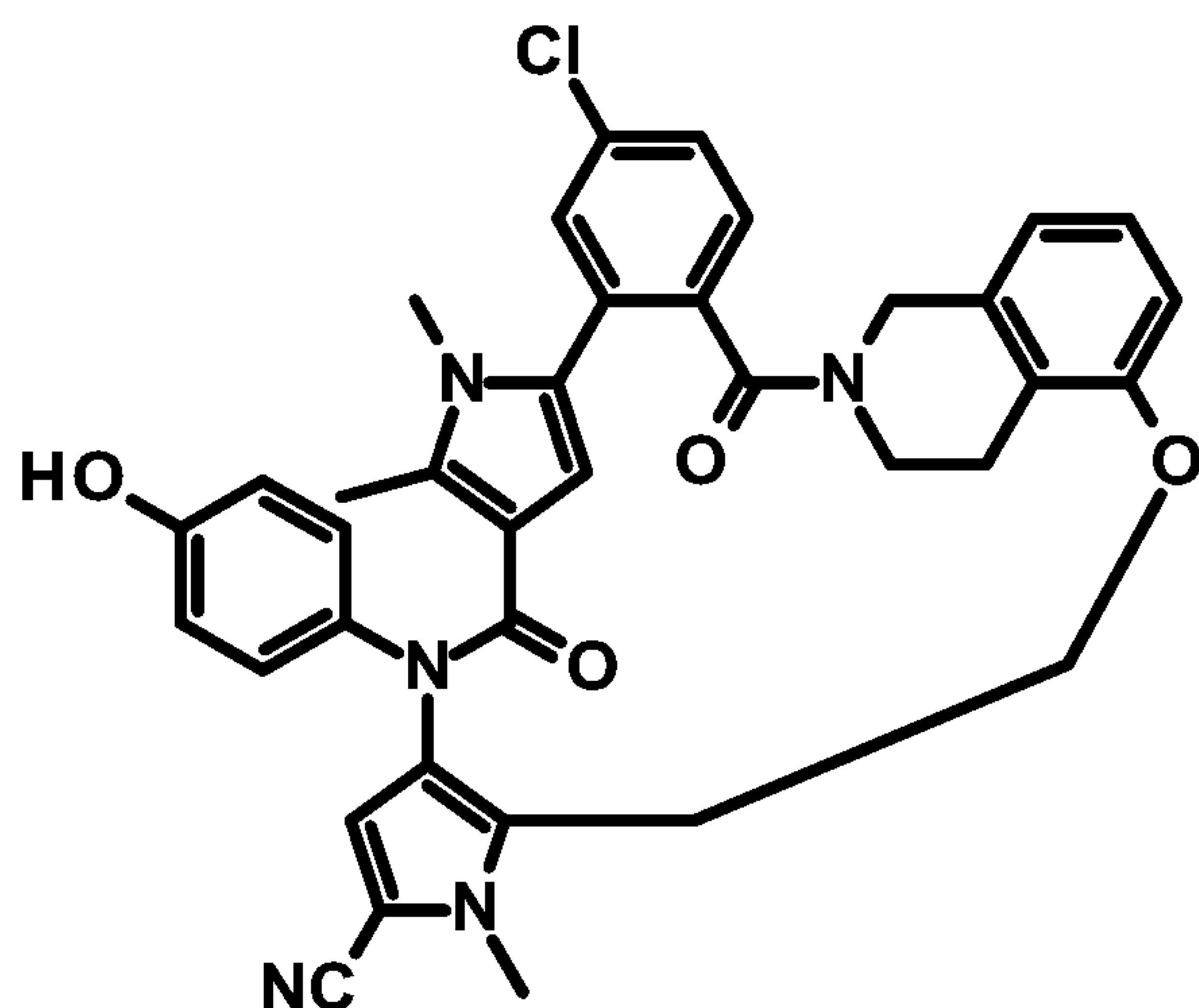
實驗式： $C_{38}H_{34}ClN_5O_4$

$[M+H]^+$ 計算值：660.2372，

$[M+H]^+$ 量測值：660.2374。

【0316】

實例 19：11-氯-4-(4-羥基苯基)-1,7,8-三甲基-5,14-二側氧基-1,4,5,8,16,17,23,24-八氫-14H-15,18-甲橋-6,9-(亞甲橋)二苯并[1,r]吡咯并-[2,3-d][1,6,10,15]氧雜三氮雜環十九烷-2-甲腈



標題化合物係根據實例15之方法使用製備1b之酸及製備6b''之胺獲得。

元素微量分析：(%理論值:量測值)

$\%C = 68.78 : 68.64$; $\%H = 4.99 : 5.01$; $\%N = 10.84 : 10.66$ 。

高解析度質譜(ESI+)：

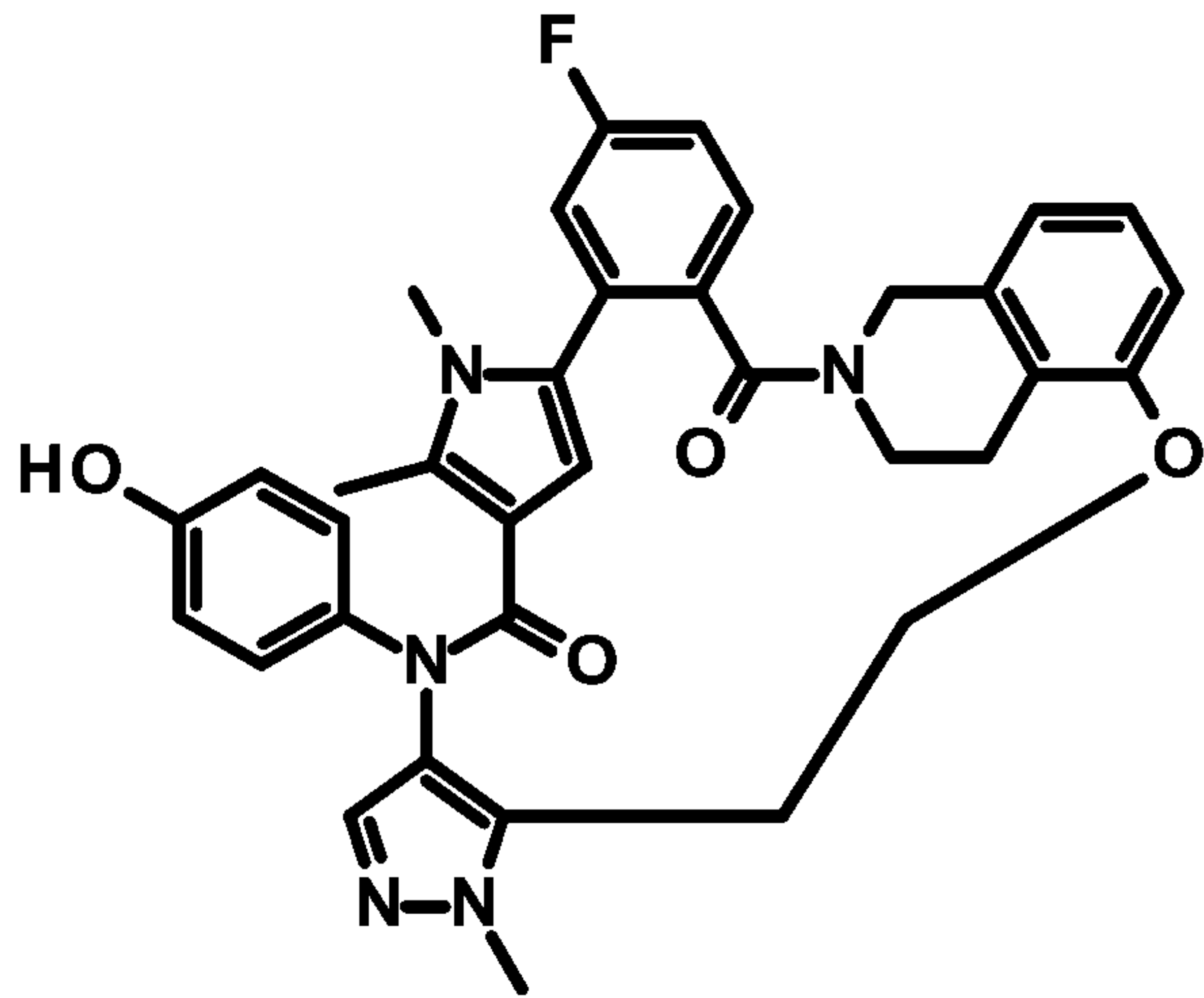
實驗式： $C_{37}H_{32}ClN_5O_4$

$[M+H]^+$ 計算值：646.2217，

$[M+H]^+$ 量測值：646.2216。

【0317】

實例20： 11-氟-4-(4-羥基苯基)-1,7,8-三甲基-1,4,16,17,23,24-六氫-14H-15,18-甲橋-6,9-(亞甲橋)二苯并[1,r]吡唑并[3,4-d][1,6,10,15]-氧雜三氮雜環十九烷-5,14(8H)-二酮



標題化合物係根據實例15之方法使用製備2b之酸及製備3b’’之胺獲得。

高解析度質譜(ESI+)：

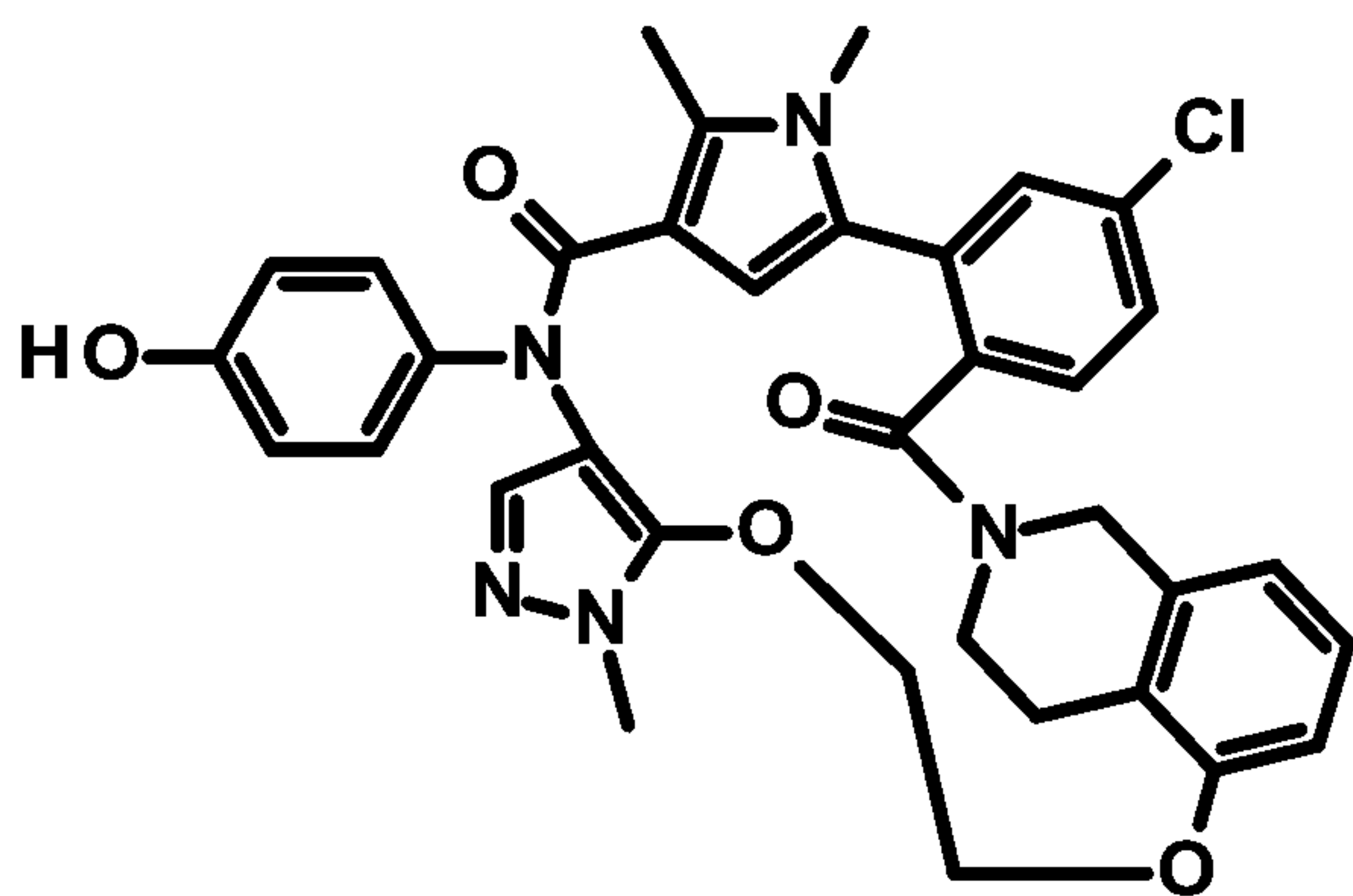
實驗式： $C_{35}H_{33}FN_5O_4$

[M+H]⁺計算值：606.2511，

[M+H]⁺量測值：606.2517。

【0318】

實例21： 11-氯-4-(4-羥基苯基)-1,7,8-三甲基-1,4,16,17,23,24-六氫-14H-15,18-甲橋-6,9-(亞甲橋)二苯并[m,s]吡唑并[3,4-e][1,4,7,11,16]-二氧雜三氮雜環二十烷-5,14(8H)-二酮



標題化合物係根據實例15之方法使用製備1b之酸及製備7b''之胺獲得。

元素微量分析：(%理論值:量測值)

%C = 65.88 : 65.61 ; %H = 5.05 : 4.98 ; %N = 10.60 : 10.94 。

高解析度質譜(ESI+)：

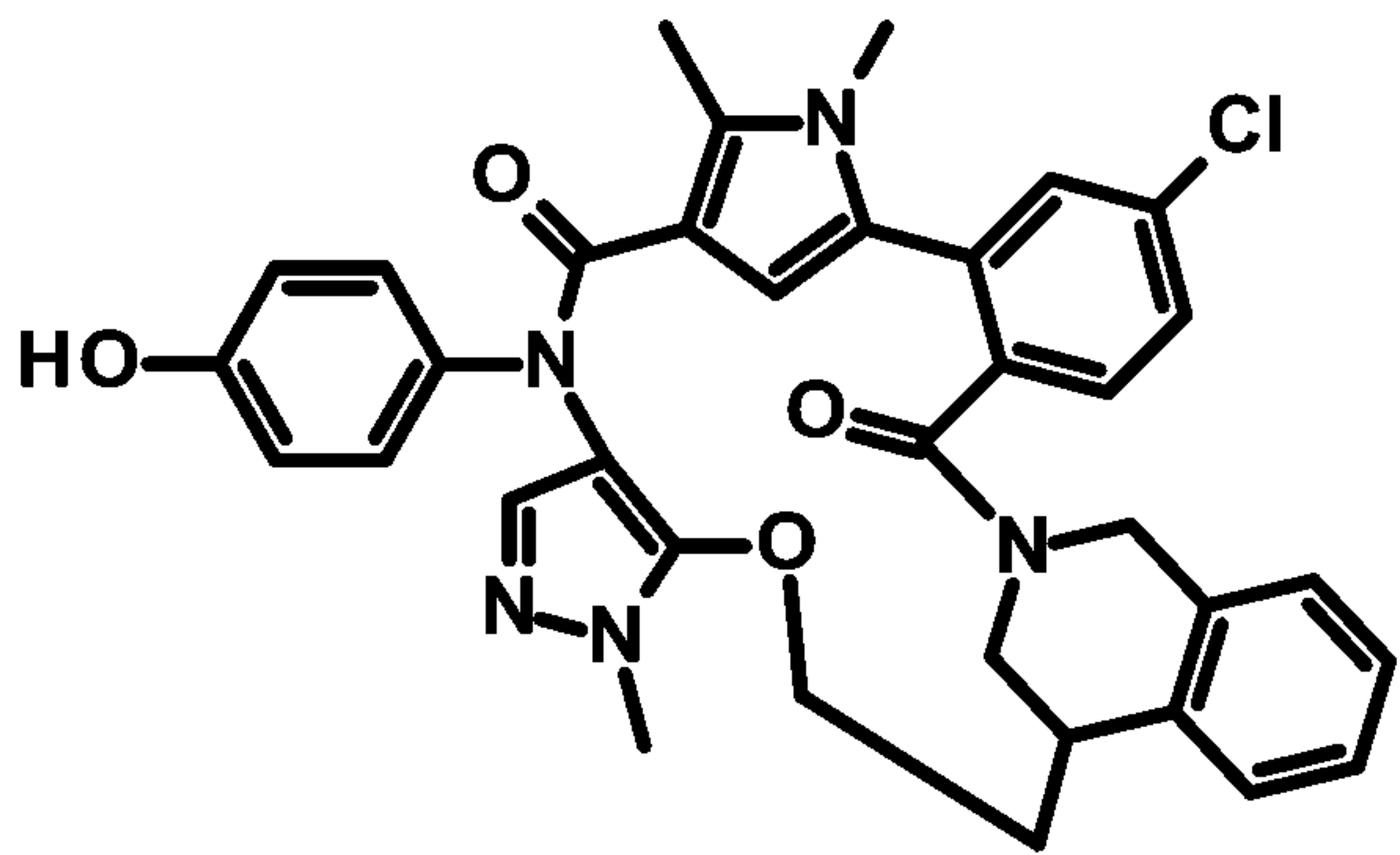
實驗式：C₃₅H₃₂ClN₅O₅

[M+H]⁺計算值：638.2165，

[M+H]⁺量測值：638.2166 。

【0319】

實例22：11-氯-4-(4-羥基苯基)-1,7,8-三甲基-1,4,16,21,22,23-六氫-14H-15,21-甲橋-6,9-(亞甲橋)二苯并[j,o]吡啶并[3,4-b][1,4,8,13]氧雜三氮雜環十九烷-5,14(8H)-二酮



標題化合物係根據實例15之方法使用製備1b之酸及製備8b''之胺獲得。

高解析度質譜(ESI+)：

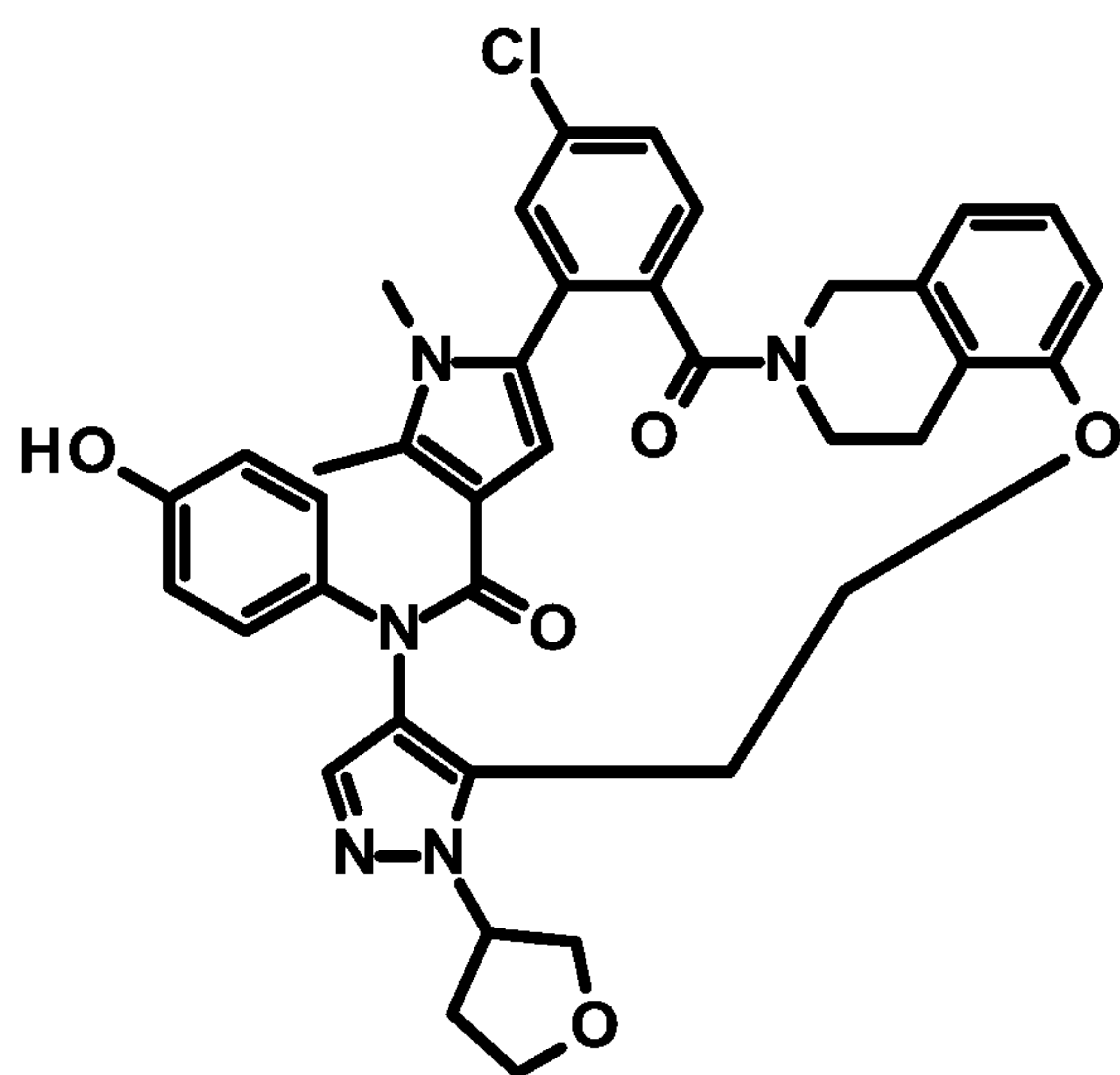
實驗式： $C_{35}H_{32}ClN_5O_4$

[M+H]⁺計算值：622.2216，

[M+H]⁺量測值：622.2208。

【0320】

實例 23：11-氯-4-(4-羥基苯基)-7,8-二甲基-1-(四氫呋喃-3-基)-1,4,16,17,23,24-六氫-14H-15,18-甲橋-6,9-(亞甲橋)二苯并[1,r]吡唑并[3,4-d][1,6,10,15]氧雜三氮雜環十九烷-5,14(8H)-二酮



標題化合物係根據實例15之方法使用製備1b之酸及製備9b''之胺獲得。

元素微量分析：(%理論值:量測值)

%C = 67.30: 67.12；%H = 5.35：5.08；%N = 10.33：10.31。

高解析度質譜(ESI+)：

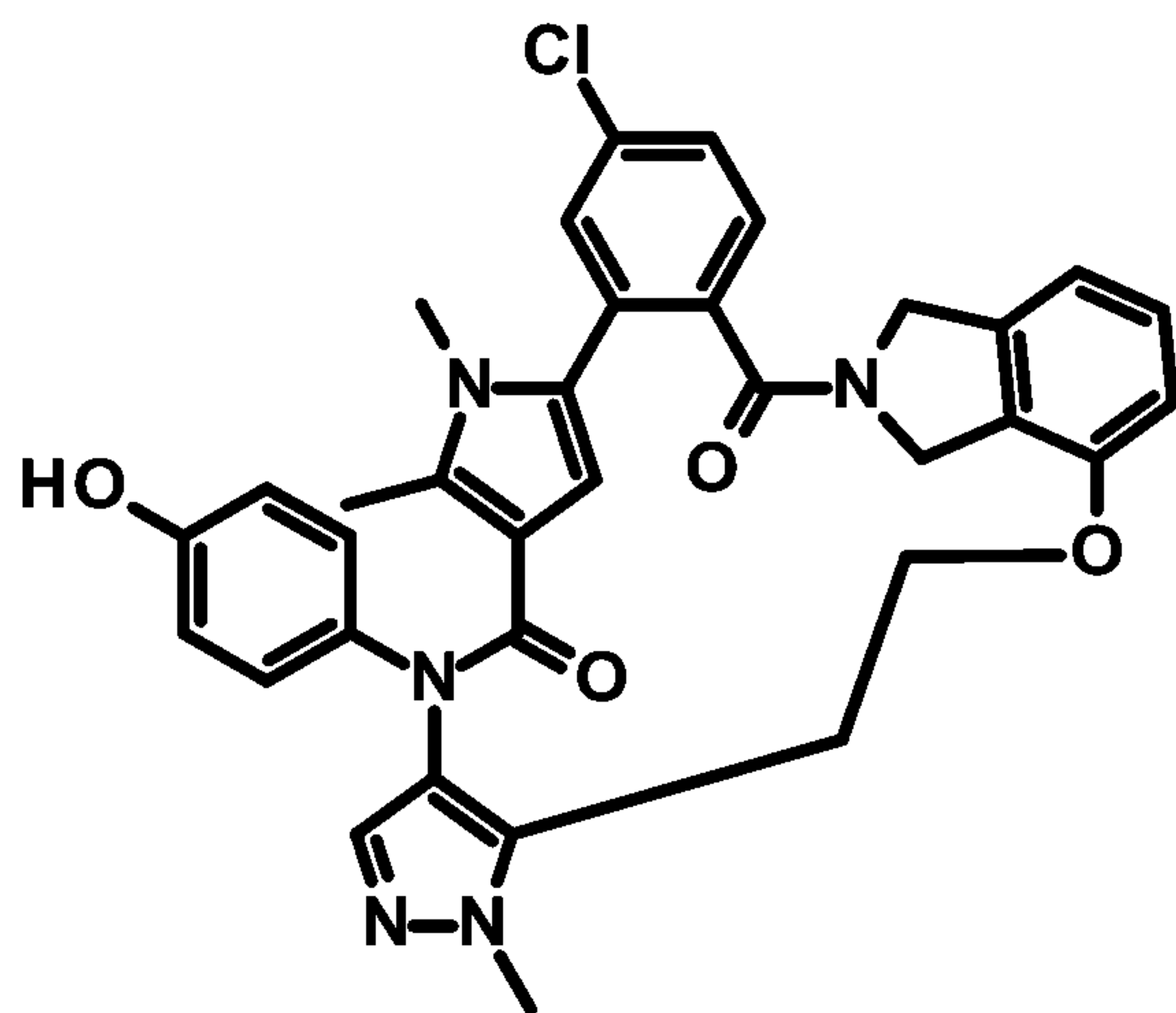
實驗式： $C_{38}H_{36}ClN_5O_5$

[M+H]⁺計算值：678.2478，

[M+H]⁺量測值：678.2481。

【0321】

實例 24：11-氯-4-(4-羥基苯基)-1,7,8-三甲基-1,4,22,23-四氫-14H,16H-15,17-甲橋-6,9-(亞甲橋)二苯并[b,g]吡啶并[4,3-o][1,5,10,14]氧雜三氮雜環十八烷-5,14(8H)-二酮



標題化合物係根據實例15之方法使用製備1b之酸及製備10b''之胺獲得。

元素微量分析：(%理論值:量測值)

%C = 67.16: 67.31；%H = 4.97：4.91；%N = 11.52：11.30。

高解析度質譜(ESI+)：

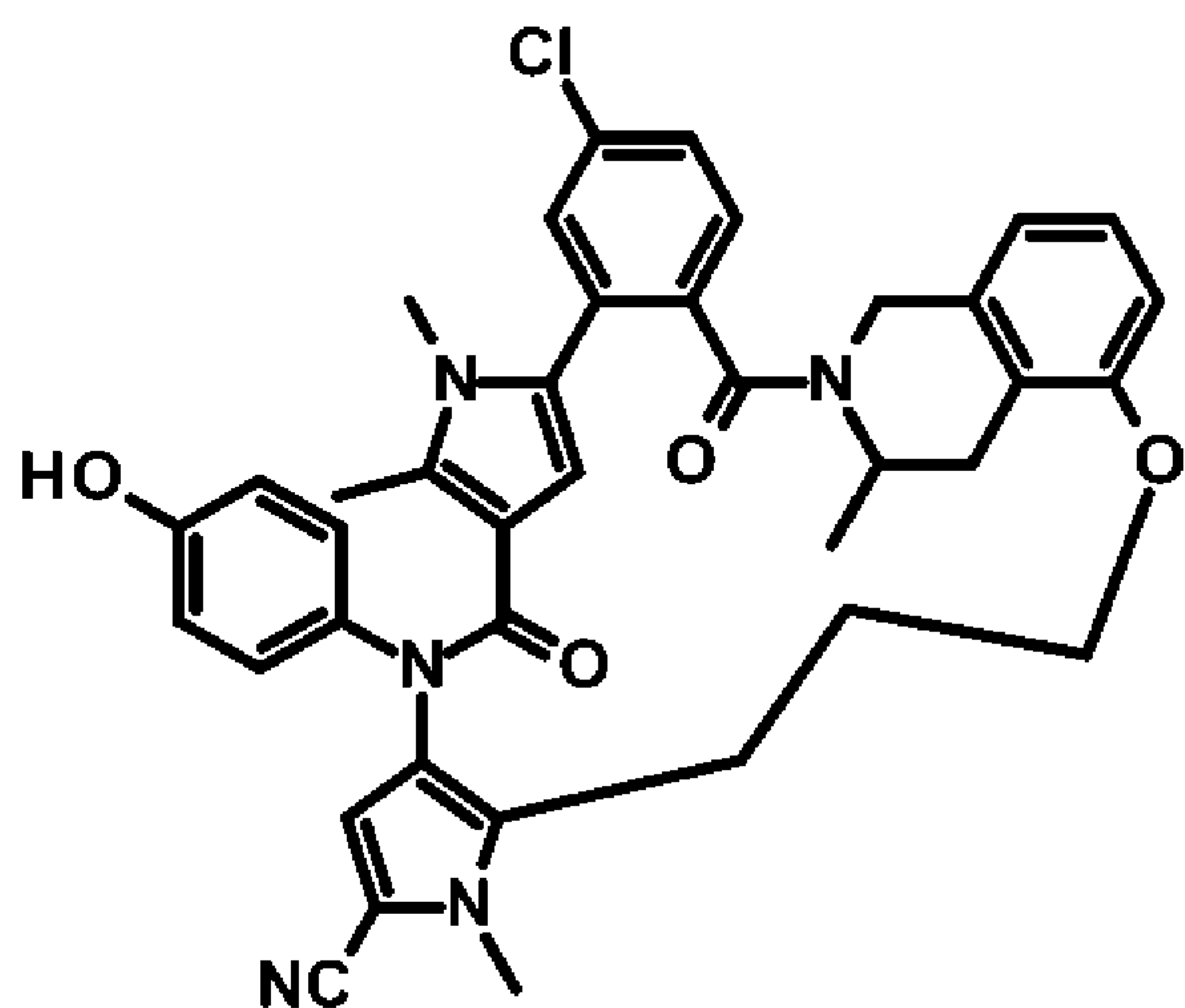
實驗式： $C_{34}H_{30}ClN_5O_4$

[M+H]⁺計算值：608.2059，

[M+H]⁺量測值：608.2074。

【0322】

實例 25：(16R或S)-11-氯-4-(4-羥基苯基)-1,7,8,16-四甲基-5,14-二側氧基-4,5,8,16,17,23,24,25-八氫-1H,14H-15,18-甲橋-6,9-(亞甲橋)二苯并-[b,h]-吡咯并[3,2-p][1,6,11,15]氧雜三氮雜環二十烷-2-甲腈



對映異構體1

標題化合物係根據實例15之方法使用製備1b之酸及製備11b''之胺獲得。

元素微量分析：(%理論值:量測值)

%C = 69.48: 69.13 ； %H = 5.38 ； 5.37 ； %N = 10.39 ； 10.05 。

高解析度質譜(ESI+)：

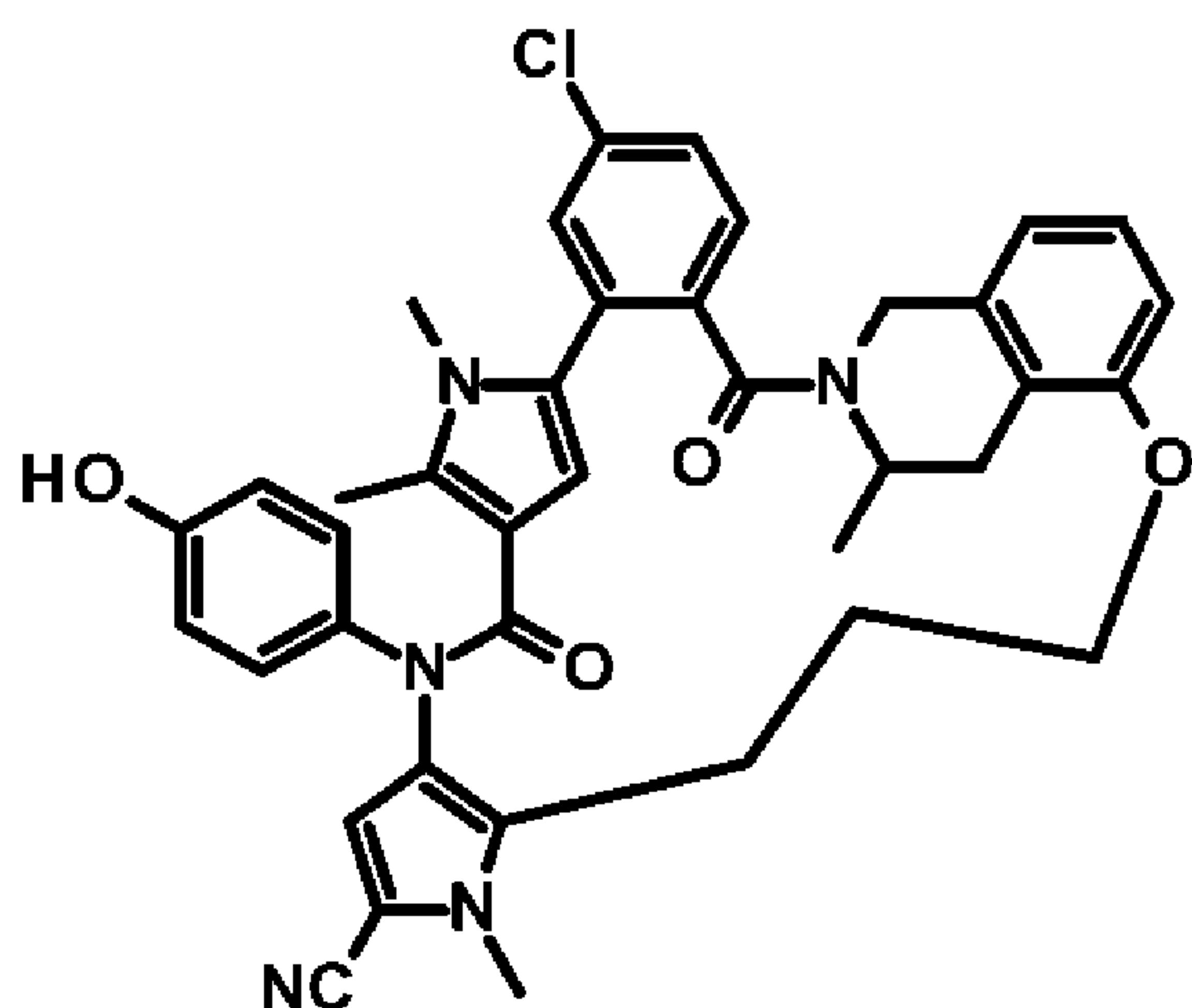
實驗式：C₃₉H₃₆ClN₅O₄

[M+H]⁺計算值：674.2529，

[M+H]⁺量測值：674.253。

【0323】

實例26：(16S或R)-11-氯-4-(4-羥基苯基)-1,7,8,16-四甲基-5,14-二側氧基-4,5,8,16,17,23,24,25-八氫-1H,14H-15,18-甲橋-6,9-(亞甲橋)-二苯并[b,h]-吡咯并-[3,2-p][1,6,11,15]氧雜三氮雜環二十烷-2-甲腈



對映異構體2

標題化合物係根據實例15之方法使用製備**1b**之酸及製備**12b''**之胺獲得。

元素微量分析：(%理論值:量測值)

%C = 69.48: 68.73 ； %H = 5.38 : 5.47 ； %N = 10.39 : 10.13 。

高解析度質譜(ESI+)：

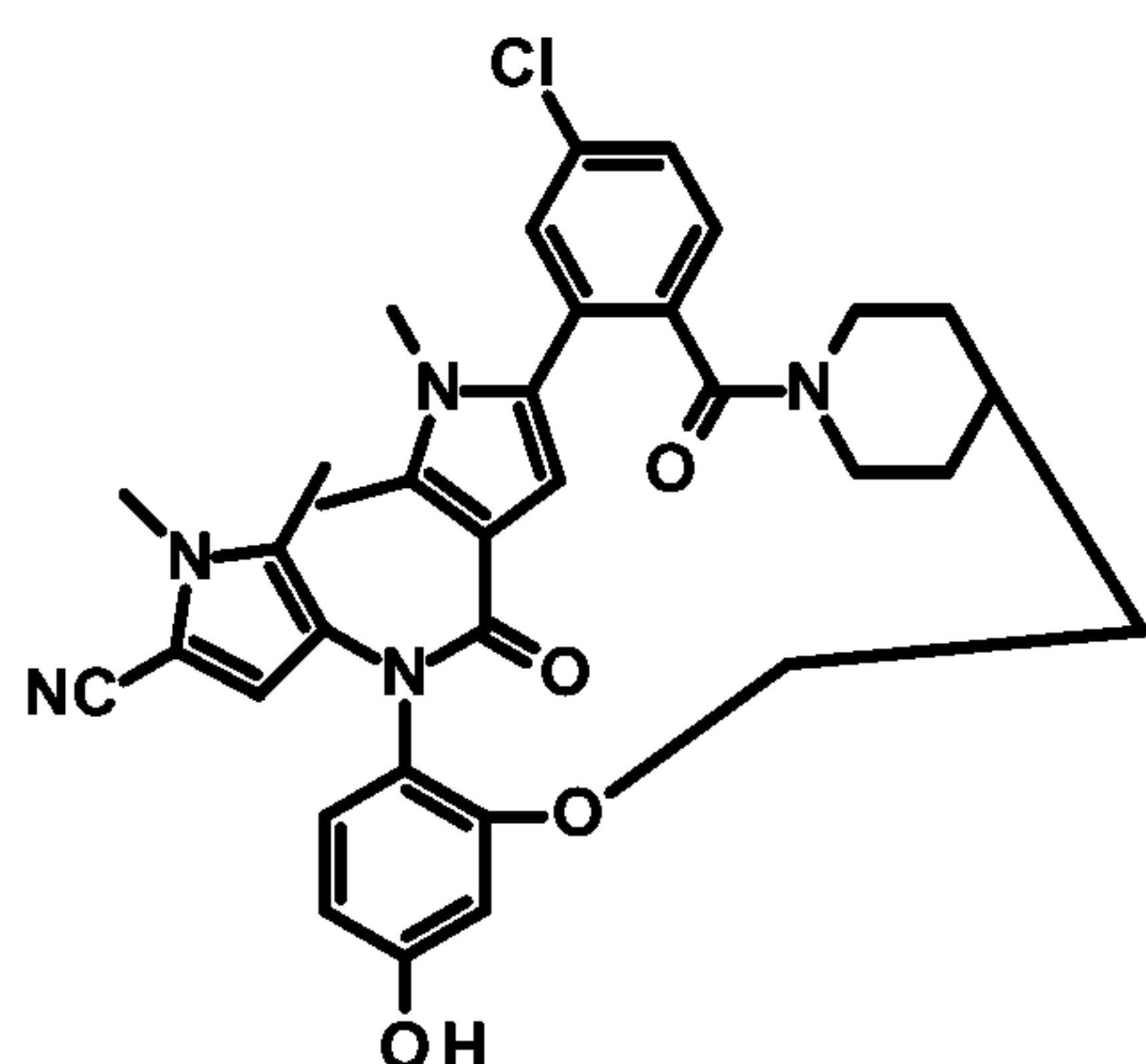
實驗式：C₃₉H₃₆ClN₅O₄

[M+H]⁺計算值：674.2529，

[M+H]⁺量測值：674.2532。

【0324】

實例 27：4-[15- 氯 -3- 羥基 -18,19- 二甲基 -12,21- 二側氧基 -7,8,9,10,18,21- 六氫 -6H,12H,22H-8,11- 橋亞乙基 -20,17-(亞甲橋)二苯并 [b,j][1,4,8,13]-氧雜三氮雜環十八烷-22-基]-1,5-二甲基-1H-吡咯-2-甲腈



【0325】

步驟A：4-(2-{5-(苯甲氧基)-2-[(5-[2-(第三丁氧基羰基)-5-氯苯基]-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-基)羰基](5-氰基-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-基)胺基]-苯氧基}乙基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯

標題化合物係根據實例14之步驟B中描述之方法使用製備1b之酸及製備13b''之胺獲得。

^1H NMR (500 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$, 300 K) δ ppm : 7.8 (d, 1 H), 7.55 (dd, 1 H), 7.45-7.25 (m, 5 H), 7.05 (d, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.65 (br. s, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 6.5 (d, 1 H), 5.35 (br. s, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 3.95 (br. s, 2 H), 3.85/2.55 (2br. s, 4H), 3.55 (s, 3 H), 3.15 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 2.1 (br. s, 3 H), 1.6/0.95 (m+m, 2+2 H), 1.55 (m, 1 H), 1.55 (m, 2 H), 1.35 (s, 9 H), 1.25 (s, 9 H)。

IR : ν : -CN : 2209 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1715 、 1688 及 1640 cm^{-1} 。

【0326】

步驟B：4-[15-氯-3-羥基-18,19-二甲基-12,21-二側氧基-7,8,9,10,18,21-六氫-6H,12H,22H-8,11-橋亞乙基-20,17-(亞甲橋)二苯并[b,j][1,4,8,13]氧雜三氮雜-環十八烷-22-基]-1,5-二甲基-1H-吡咯-2-甲腈

將溴化鋅(1.45 g ; 6.44 mmol)添加至步驟A中獲得之化合物(1.3 g ;

1.29 mmol)於二氯甲烷(12 mL)中之溶液。在回流下將該反應混合物攪拌17小時及然後倒入水中。然後將該反應混合物攪拌2小時並用二氯甲烷萃取。組合有機相，於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷及甲醇作為溶析液純化。

向獲得之殘餘物於二氯甲烷(470 mL)中之溶液依次添加1-羥基苯并三唑(0.252 g ; 1.86 mmol)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(0.320 g ; 1.86 mmol)及二異丙基乙胺(1.28 mL ; 7.77 mmol)。然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌20小時。該反應混合物用二氯甲烷及水之混合物稀釋。傾析後，該有機相係於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷及甲醇作為溶析液純化。

向如此獲得之殘餘物於甲醇(25 mL)及乙酸乙酯(25 mL)之混合物中之溶液添加碳載鈀(15質量%)，及然後在周圍溫度下在0.6 bar下將整個溶液氫化4小時。將該反應混合物過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷及甲醇作為溶析液純化及然後藉由層析術在RP-18上於超臨界相中使用具有0.1%二乙胺之乙醇作為溶析液純化。將如此獲得之固體溶解於水及乙腈之混合物中及然後凍乾以獲得標題產物。

元素微量分析：(%理論值:量測值)

%C = 66.71 : 66.25 ; %H = 5.60 : 5.52 ; %N = 11.44 : 11.37 。

高解析度質譜(ESI+)：

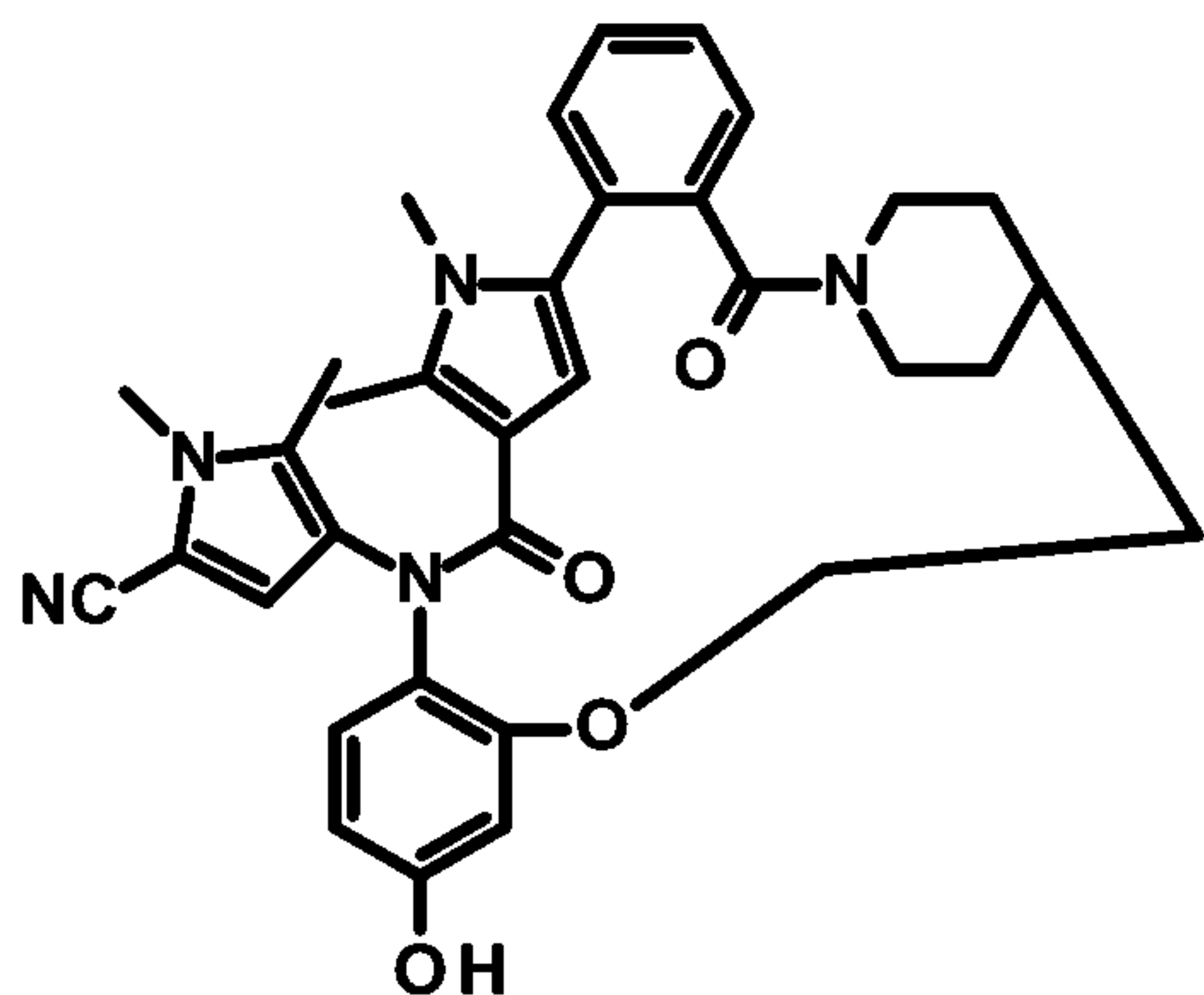
實驗式： $C_{34}H_{34}ClN_5O_4$

[M+H]⁺計算值：612.2367，

[M+H]⁺量測值：612.2372。

【0327】

實例28：4-[3-羟基-18,19-二甲基-12,21-二侧氧基-7,8,9,10,18,21-六氢-6H,12H,22H-8,11-桥亚乙基-20,17-(亚甲桥)二苯并[b,j][1,4,8,13]氧杂三氮杂环十八烷-22-基]-1,5-二甲基-1H-吡咯-2-甲脒



標題化合物係在實例27之步驟B中作為第二產物獲得。

元素微量分析：(%理論值:量測值)

%C = 70.69 : 70.15 ; %H = 6.11 : 6.13 ; %N = 12.12 : 12.86 。

高解析度質譜(ESI+)：

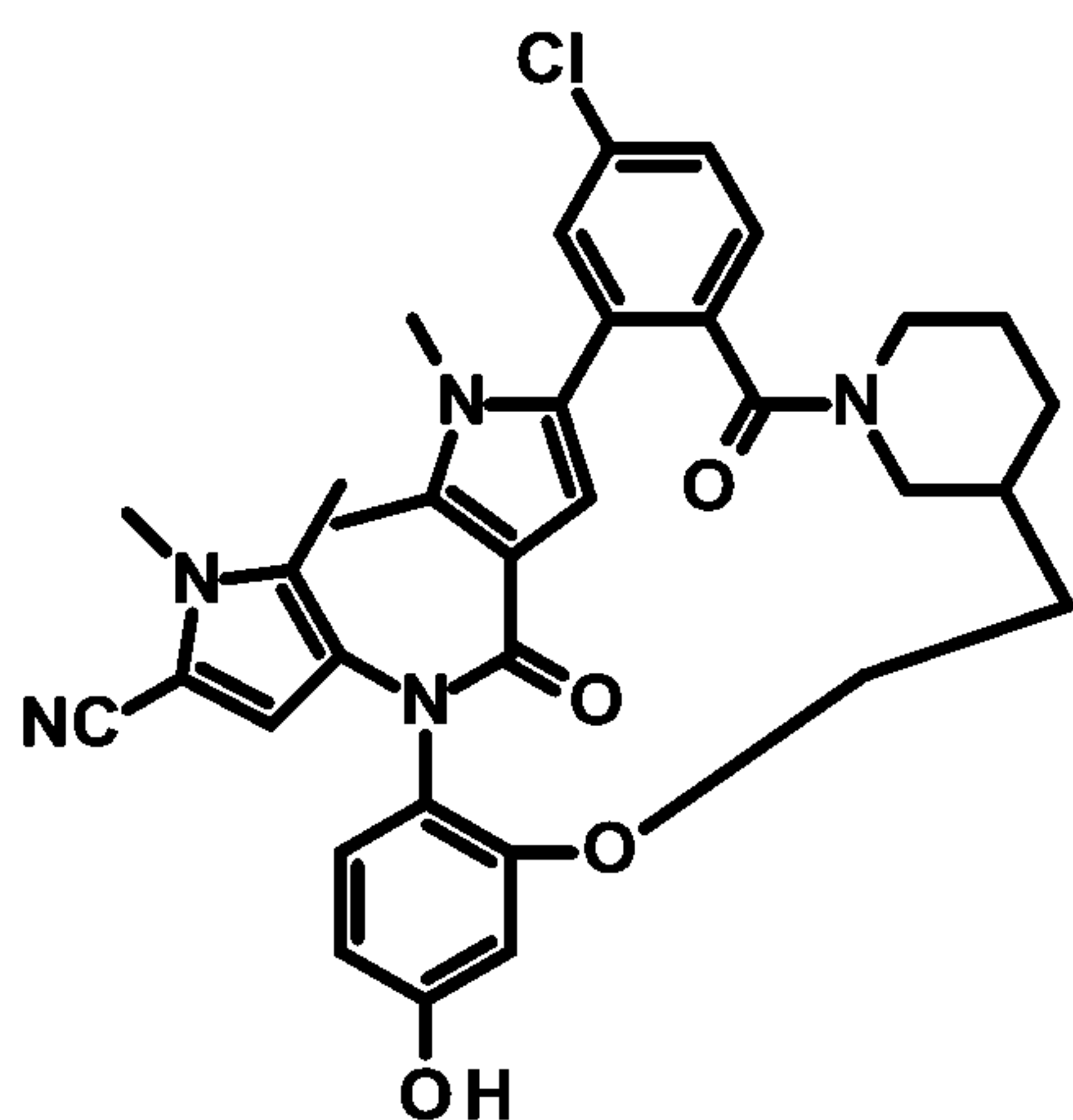
實驗式： $C_{34}H_{35}N_5O_4$

[M+H]⁺計算值：578.2773，

[M+H]⁺量測值：578.2762 。

【0328】

實例 29：4-[16- 氯 -3- 羟基 -19,20- 二 甲 基 -13,22- 二 側 氧 基 -6,7,8,9,10,11,19,22- 八 氫 -13H,23H-8,12- 甲 橋 -21,18-(亞 甲 橋) 二 苯 并 [b,j][1,4,8,13]氧杂三氮杂环十九烷-23-基]-1,5-二甲基-1H-吡咯-2-甲脒



標題化合物係根據實例27之方法使用製備**1b**之酸及製備**14b''**之胺獲得。

高解析度質譜(ESI+)：

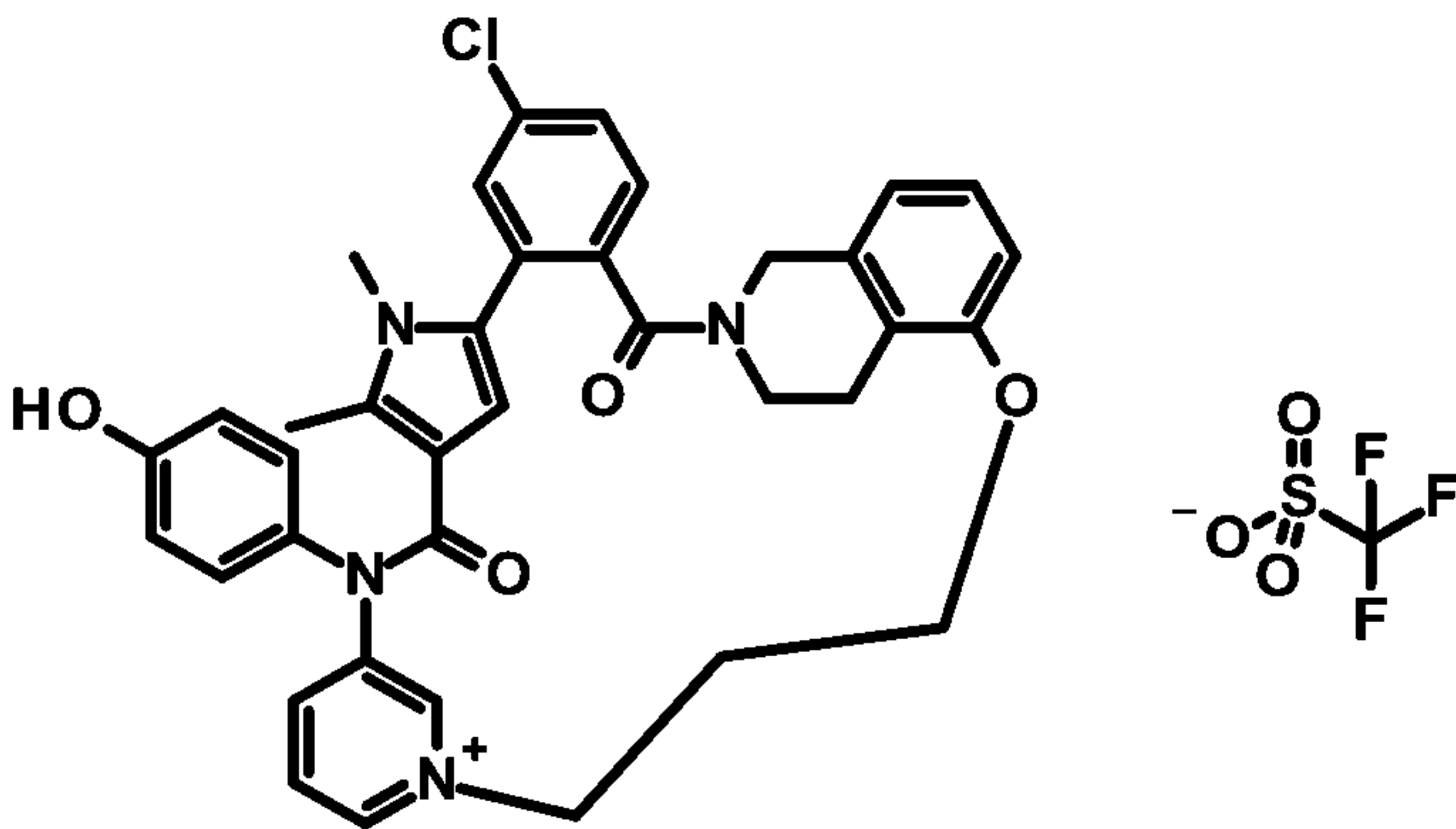
實驗式： $C_{34}H_{34}ClN_5O_4$

[M+H]⁺計算值：612.2372，

[M+H]⁺量測值：612.2367。

【0329】

實例30：6-氯-14-(4-羟基苯基)-10,11-二甲基-2,13-二侧氧基-23-氧
雜-1,10,14-三氮雜-19-氮鎗六環
[26.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~24,29~]三十四-
3,5,7,9(34),11,15(33),16,18,24,26,28-十一烯三氟甲磺酸鹽



【0330】

步驟A：3-{{{5-[2-(第三丁氧基羰基)-5-氯苯基]-1,2-二甲基-1H-吡咯

-3-基}羰基)[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]胺基}-1-(3-{[2-(第三丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基]氧基}丙基)吡啶鎘

將1-氯-N,N-2-三甲基-丙-1-烯-1-胺(0.183 mL ; 1.49 mmol)添加至製備1b中獲得之化合物(0.47 g ; 1.36 mmol)於二氯甲烷(34 mL)中之溶液。在周圍溫度下將該反應混合物攪拌1小時及然後濃縮。將殘餘物溶解於四氫呋喃(14 mL)中。

同時，製備氫化鈉(65 mg ; 1.63 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液及製備15b''之化合物(960 mg ; 1.49 mmol)於四氫呋喃(15 mL)中之溶液，在周圍溫度下將該溶液攪拌30分鐘。預先向其中添加獲得之殘餘物並將整個溶液攪拌3小時。將該反應混合物稀釋於二氯甲烷及水之混合物中。在用二氯甲烷萃取水相後，組合有機相，於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷及甲醇作為溶析液純化以獲得標題產物。

¹H NMR (400 MHz, dmso-d6, 300 K) δppm : 9.14 (br. s, 1 H), 8.87 (d, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.06 (dd, 1 H), 7.81 (d, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.17 (d, 2 H), 7.13 (t, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.95 (d, 2 H), 6.77 (d, 1 H), 6.77 (d, 1 H), 6.01 (m, 1 H), 5.34 (d, 1 H), 5.21 (d, 1 H), 5.2 (s, 1 H), 4.8 (t, 2 H), 4.57 (d, 2 H), 4.45 (br. s, 2 H), 4.05 (t, 2 H), 3.48 (m, 2 H), 3.16 (s, 3 H), 2.46 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.4 (m, 2 H), 1.41/1.3 (2s, 18 H)。

【0331】

步驟B：6-氯-14-(4-羥基苯基)-10,11-二甲基-2,13-二側氧基-23-氧雜-1,10,14-三氮雜-19-氮54.六環
[26.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~24,29~]三十四-

3,5,7,9(34),11,15(33),16,18,24,26,28-十一烯三氟甲磺酸鹽

標題化合物係根據實例14之步驟C中描述之方法使用前述步驟中獲得之化合物獲得。

元素微量分析：(%理論值:量測值)

%C = 58.27 : 58.74 ; %H = 4.38 : 4.35 ; %N = 7.15 : 7.71 。

高解析度質譜(ESI+)：

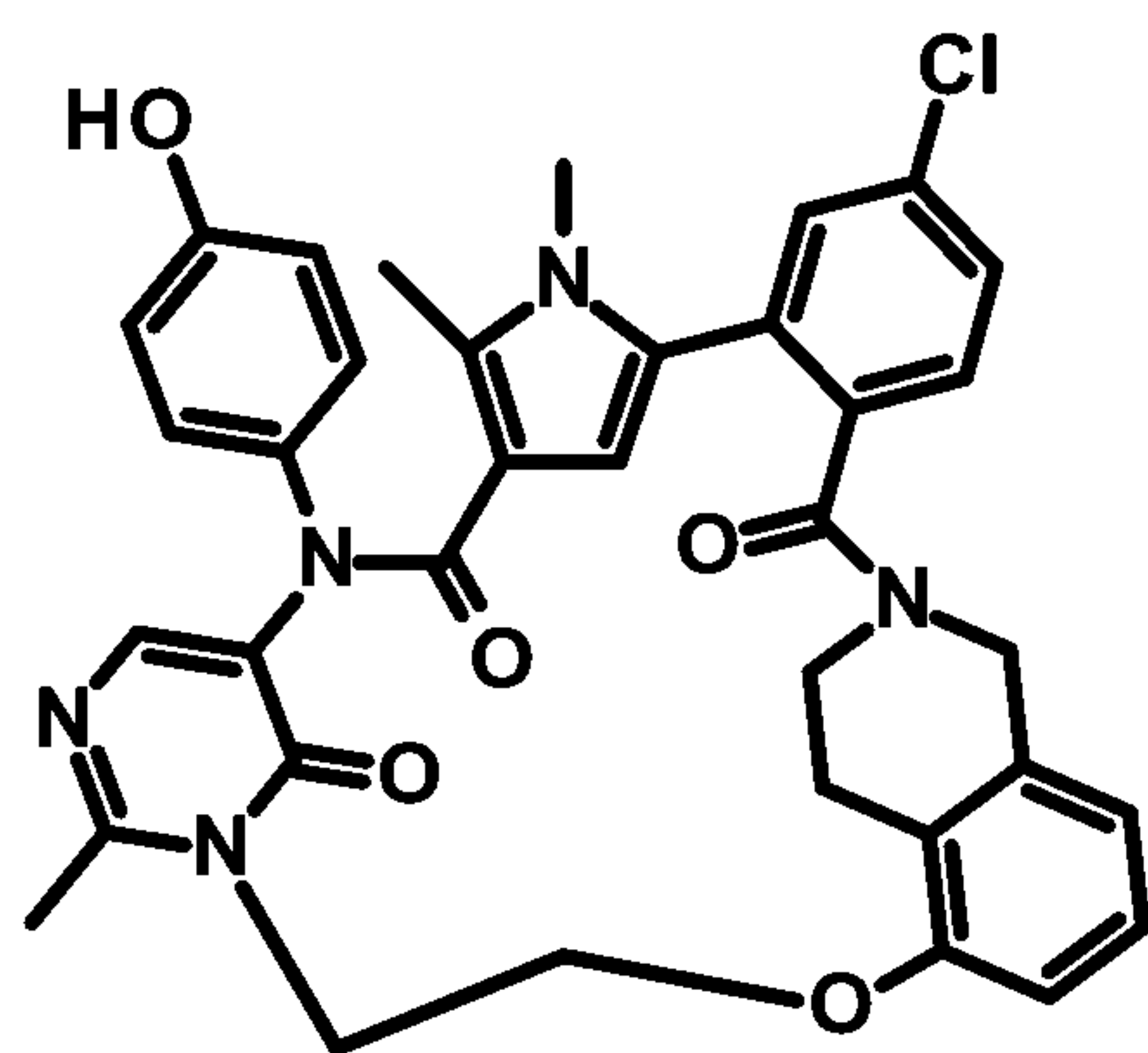
實驗式： $C_{38}H_{34}ClF_3N_4O_7S$

[M-CF₃SO₃]+計算值：633.2249，

[M-CF₃SO₃]+量測值：633.2263。

【0332】

實例 31：6-氯-14-(4-羥基苯基)-10,11,18-三甲基-22-氧雜-1,10,14,17,19-五氮雜六環[25.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~23,28~]三十三-3,5,7,9(33),11,15,17,23,25,27-十烯-2,13,32-三酮



【0333】

步驟A：4-氯-2-[1,5-二甲基-4-({2-甲基-4-[2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基]嘧啶-5-基} [4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]胺甲醯基)-1H-吡咯-2-基]-苯甲酸第三丁基酯

標題化合物係根據實例30之步驟A中描述之方法使用製備1b之化合

物及製備16b''之化合物獲得。

^1H NMR (500 MHz, dms o-d_6 , 300 K) δ ppm : 8.36 (s, 1 H), 7.79 (d, 1 H), 7.56 (dd, 1 H), 7.21 (d, 2 H), 7.05 (d, 1 H), 6.87 (d, 2 H), 5.99 (m, 1 H), 5.33 (d, 1 H), 5.29 (s, 1 H), 5.2 (d, 1 H), 4.56 (m, 1 H), 4.53 (d, 2 H), 4.45 (m, 2 H), 3.83/3.61 (2m, 2 H), 3.69/3.35 (2m, 2 H), 3.15 (s, 3 H), 2.5 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 1.63/1.37 (2m, 2 H), 1.51/1.38 (2m, 2 H), 1.42/1.32 (2m, 2 H), 1.29 (s, 9 H)。

IR : ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1703 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1644 cm^{-1} 。

【0334】

步驟B : 5-{2-[5-{{5-[2-(第三丁氧基羰基)-5-氯苯基]-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-基}羰基}[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]胺基}-2-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基]乙氧基}-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

將對甲苯磺酸吡啶鎘(0.34 g ; 1.35 mmol)添加至步驟A中獲得之化合物(0.97 g ; 1.35 mmol)於甲醇(7 mL)中之溶液，及然後在 80°C 下將整個溶液攪拌4小時。恢復至周圍溫度後，濃縮該反應混合物及然後用乙酸乙酯及水稀釋。傾析後，有機相用水及飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。

向獲得之殘餘物(0.579 g ; 0.915 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液添加對甲苯磺醯氯(0.349 g ; 1.83 mmol)及三乙胺(514 μL ; 3.66 mmol)，及然後在周圍溫度下將整個溶液攪拌16小時。該反應混合物用二氯甲烷及水稀釋。傾析後，有機相用水及飽和氯化鈉水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。

向獲得之殘餘物(0.7 g ; 0.752 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中

之溶液添加製備3b'之化合物(0.225 g ; 0.903 mmol)及碳酸鉀(0.313 g ; 2.26 mmol)，及然後在125℃下將整個溶液攪拌2小時。該反應混合物用乙酸乙酯及水稀釋。傾析後，有機相用水及飽和氯化鋰水溶液清洗及然後於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮至乾燥。殘餘物係藉由層析術於矽膠上使用二氯甲烷及甲醇作為溶析液純化以獲得標題產物。

^1H NMR (500 MHz, dmso-d₆, 300 K) δ ppm : 7.88 (s, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.5 (dd, 1 H), 7.15 (d, 2 H), 7.08 (t, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 6.84 (d, 2 H), 6.74 (d, 1 H), 6.74 (d, 1 H), 5.99 (m, 1 H), 5.36 (s, 1 H), 5.33 (d, 1 H), 5.2 (d, 1 H), 4.52 (d, 2 H), 4.43 (br. s, 2 H), 4.39 (t, 2 H), 4.2 (t, 2 H), 3.48 (t, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 2.62 (s, 3 H), 2.47 (t, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 1.41/1.28 (2s, 18 H)。

IR : ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1682 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1639 cm^{-1} 。

【0335】

步驟 C : 6-氯-14-(4-羥基苯基)-10,11,18-三甲基-22-氧雜-1,10,14,17,19-五氮雜六環[25.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~23,28~]三十三-3,5,7,9(33),11,15,17,23,25,27-十烯-2,13,32-三酮

標題化合物係根據實例14之步驟C中描述之方法使用前述步驟之化合物獲得。

元素微量分析 : (%理論值:量測值)

%C = 66.51 : 66.29 ; %H = 4.96 : 4.95 ; %N = 10.77 : 10.38 。

高解析度質譜(ESI+) :

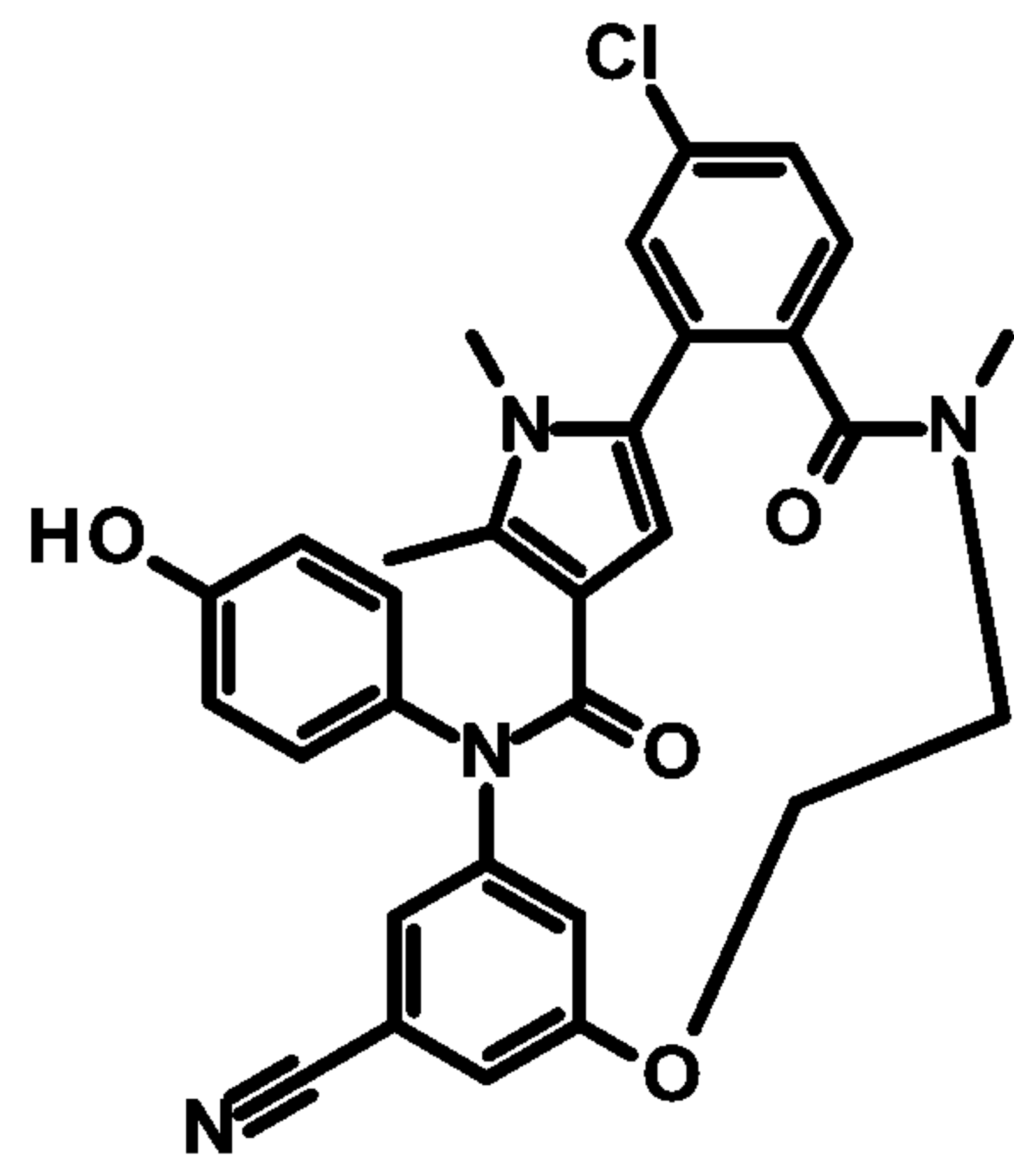
實驗式 : $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_5$

[M+H]⁺計算值 : 650.2169 ,

[M+H]⁺量測值：650.2165。

【0336】

實例32： 18-氯-11-(4-羥基苯基)-2,14,15-三甲基-1,12-二側氧基-1,2,3,4,12,15-六氫-11H-6,10:13,16-二(亞甲橋)-5,2,11,15-苯并氧雜三氮雜環十八烷-8-甲腈



【0337】

步驟A： 2-(4-{(3-{2-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]乙氧基}-5-氰基苯基)[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]胺甲醯基}-1,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)-4-氯苯甲酸第三丁基酯

標題化合物係根據實例14之步驟B中描述之方法使用製備1b之化合物及製備17b''之化合物獲得。

¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆, 300 K) δppm : 7.78 (d, 1 H), 7.56 (dd, 1 H), 7.28 (br. s, 1 H), 7.19 (br. s, 1 H), 7.14 (d, 2 H), 7.07 (d, 1 H), 6.99 (未解析峰, 1 H), 6.92 (d, 2 H), 6 (m, 1 H), 5.34/5.21 (2d四重峰, 2 H), 5.26 (s, 1 H), 4.55 (m, 2 H), 4.11 (m, 2 H), 3.48 (t, 2 H), 3.16 (s, 3 H), 2.8 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 1.3 (m, 18 H)。

IR : ν : >CN : 2230 cm⁻¹ ; >C=O : 1697及1645 cm⁻¹。

【0338】

步驟B：18-氯-11-(4-羥基苯基)-2,14,15-三甲基-1,12-二側氧基-1,2,3,4,12,15-六氫-11H-6,10:13,16-二(亞甲橋)-5,2,11,15-苯并氧雜三氮雜環十八烷-8-甲腈

標題化合物係根據實例14之步驟C中描述之方法使用前述步驟之化合物獲得。

元素微量分析：(%理論值:量測值)

%C = 66.60 : 65.92 ; %H = 4.66 : 4.62 ; %N = 10.36 : 10.08 。

高解析度質譜(ESI+)：

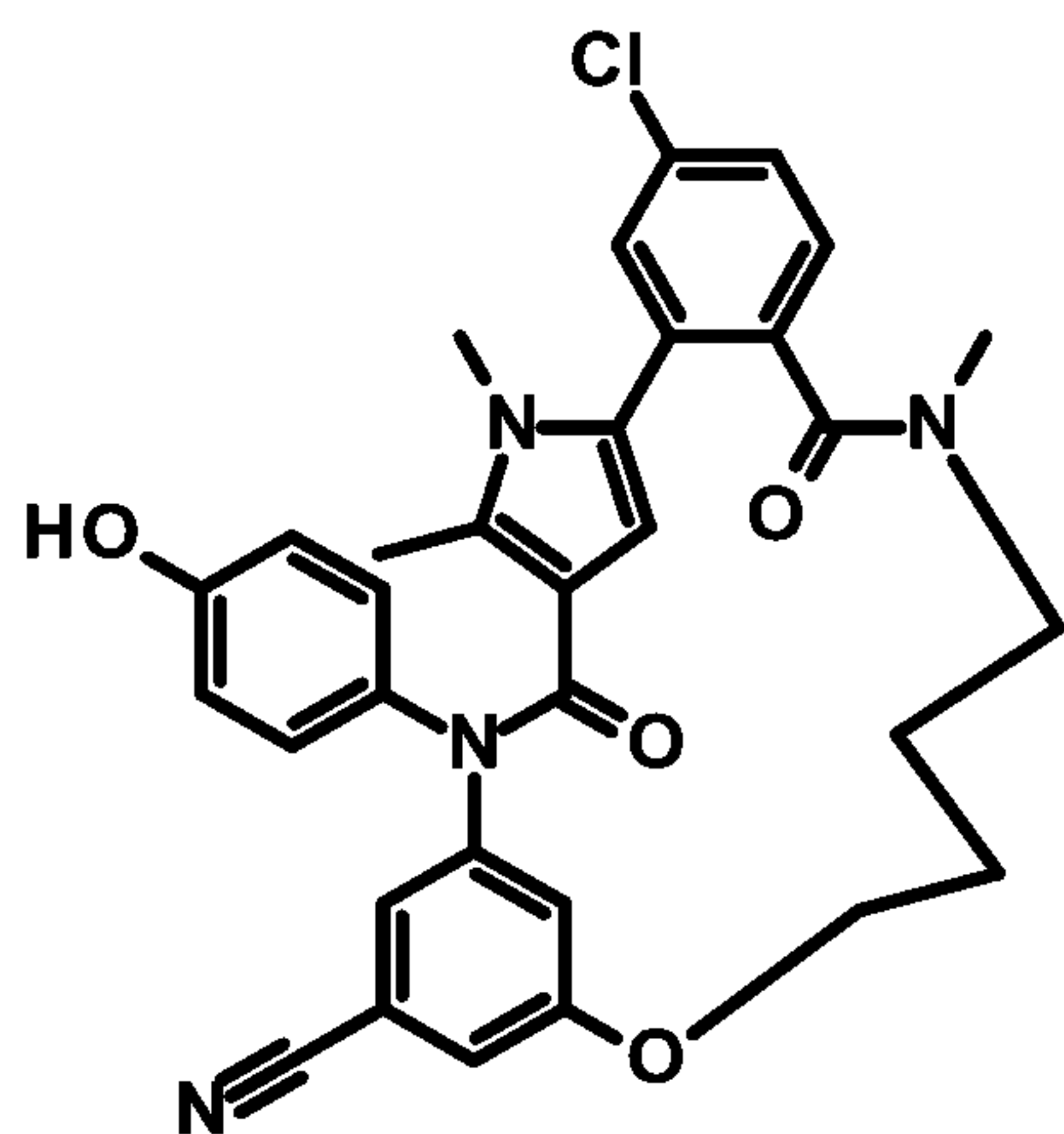
實驗式： $C_{30}H_{25}ClN_4O_4$

[M+H]⁺計算值：541.1642，

[M+H]⁺量測值：541.1637 。

【0339】

實例33：21-氯-6-(4-羥基苯基)-2,3,17-三甲基-5,18-二側氧基-5,6,13,14,15,16,17,18-八氫-2H-4,1:11,7-二(亞甲橋)-12,2,6,17-苯并氧雜三氮雜環二十烷-9-甲腈



標題化合物係根據實例32之方法使用製備1b之酸及製備18b''之胺獲得。

元素微量分析：(%理論值:量測值)

%C = 67.54 : 67.16 ; %H = 5.14 : 5.05 ; %N = 9.85 : 9.27 。

高解析度質譜(ESI+)：

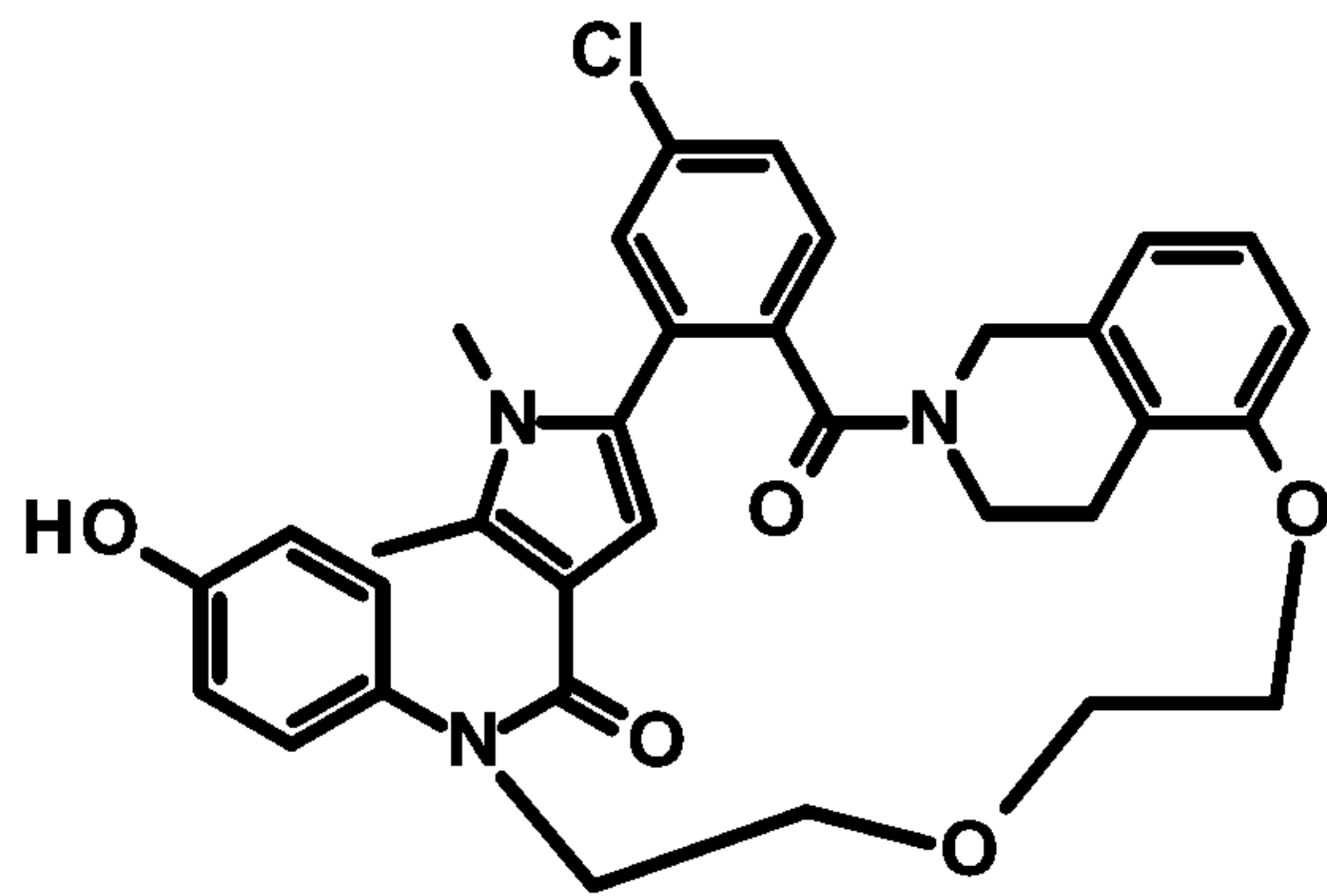
實驗式： $C_{32}H_{29}ClN_4O_4$

[M+H]⁺計算值：569.1955，

[M+H]⁺量測值：569.1950 。

【0340】

實例34：18-氯-11-(4-羥基苯基)-14,15-二甲基-6,7,10,11,23,24-六氫-9H,21H-1,22-甲橋-13,16-(亞甲橋)二苯并[m,s][1,4,7,11,16]-二氧雜三氮雜環二十烷-12,21(15H)-二酮



【0341】

步驟A：5-(2-{2-[(5-[2-(第三丁氧基羰基)-5-氯苯基]-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-基}羰基)(4-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}苯基)胺基]乙氧基}乙氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁基酯

標題化合物係根據實例14之步驟B中描述之方法使用製備1b之酸及製備19b''之胺獲得。

¹H NMR (500 MHz, dmsO-d₆, 300 K) δppm : 7.7 (d, 1 H), 7.5 (dd, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 7.05 (m, 2 H), 6.8 (t, 1 H), 6.7 (d, 2 H), 6.65 (m, 2 H), 4.85 (s, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 4.05 (m, 2 H), 3.87 (m, 2 H), 3.7 (m, 2 H), 3.65 (m, 2 H), 3.45 (m, 2 H), 3.15 (s, 3 H), 2.6 (m, 2 H), 2.4 (s, 3

H), 1.4-0.8 (s, 27 H), 0.1 (s, 6 H)。

【0342】

步驟B：18-氯-11-(4-羥基苯基)-14,15-二甲基-6,7,10,11,23,24-六氫-9H,21H-1,22-甲橋-13,16-(亞甲橋)二苯并[m,s][1,4,7,11,16]二氧雜三氮雜環二十烷-12,21(15H)-二酮

標題化合物係根據實例17之步驟D中描述之方法使用前述步驟之化合物獲得。

高解析度質譜(ESI+)：

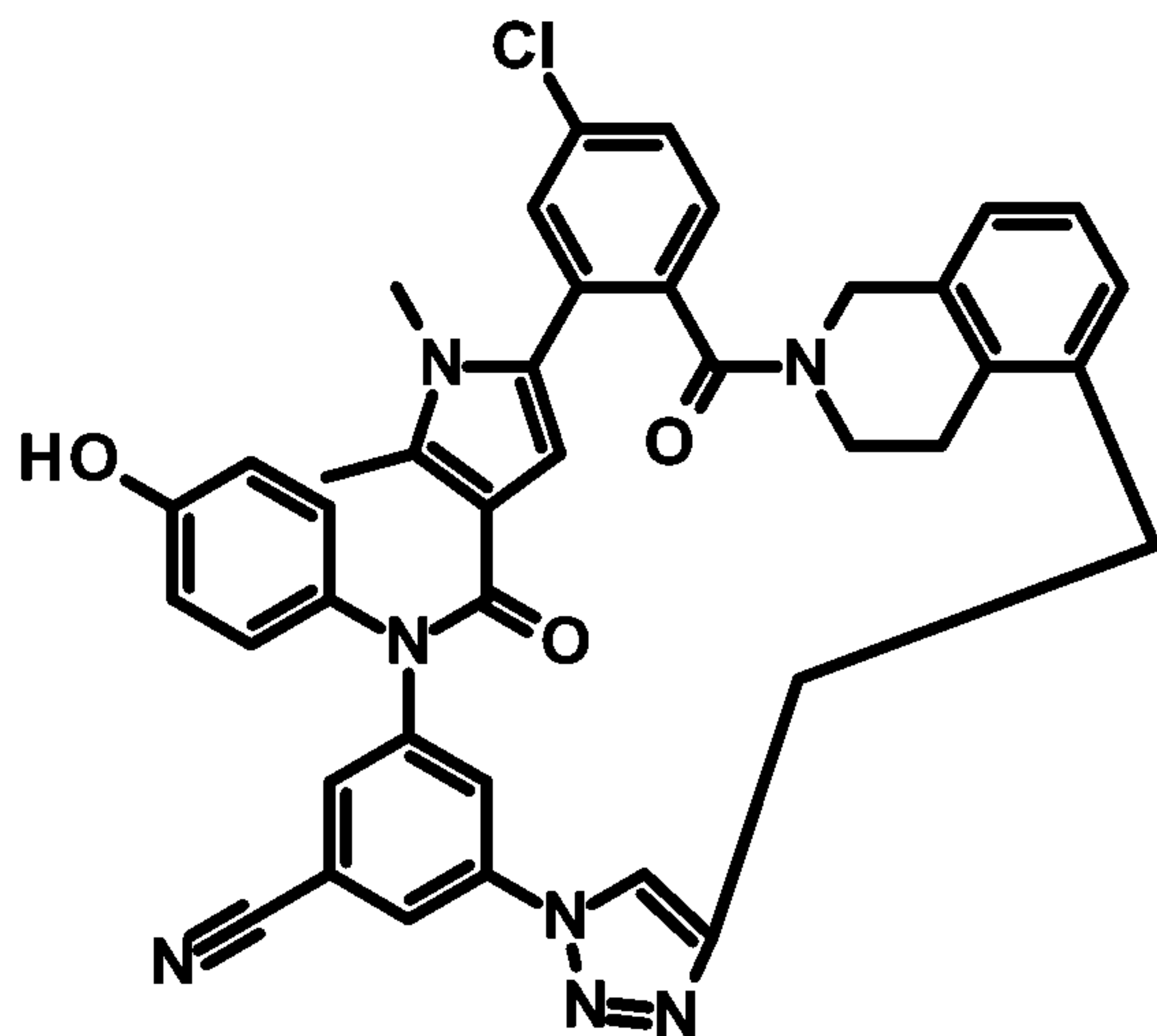
實驗式： $C_{33}H_{32}ClN_3O_5$

[M+H]⁺計算值：586.2103，

[M+H]⁺量測值：586.2124。

【0343】

實例35：21-氯-29-(4-羥基苯基)-25,26-二甲基-17,28-二側氧基-2,3,4,16,25,29-六氮雜七環[28.3.1.1~2,5~.1~12,16~.1~24,27~.0~8,13~.0~18,23~]-三十七-1(34),3,5(37),8,10,12,18,20,22,24(35),26,30,32-十三烯-32-甲腈



標題化合物係根據實例34之方法使用製備1b之酸及製備20b''之胺獲

得。

高解析度質譜(ESI+)：

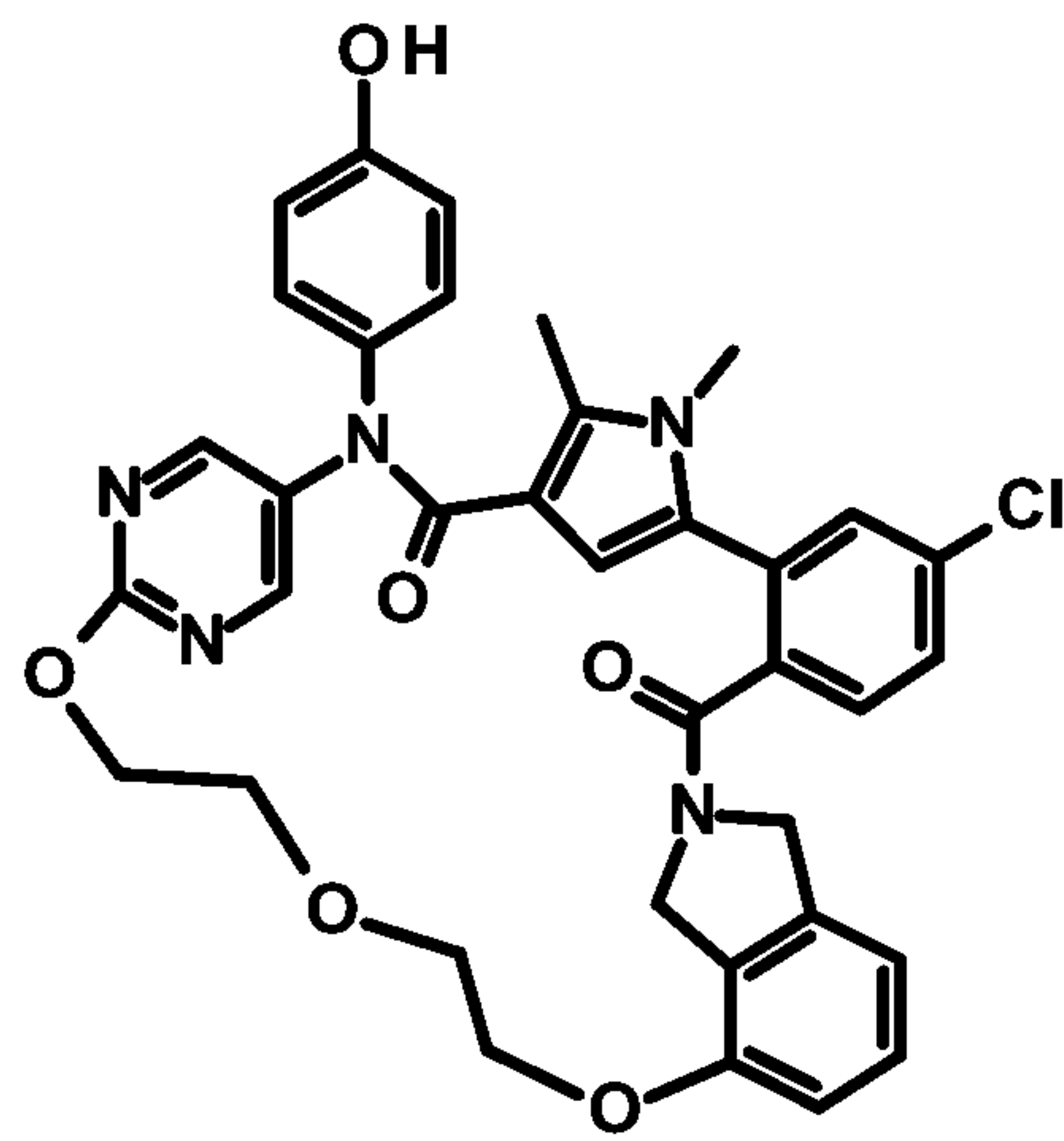
實驗式： $C_{40}H_{32}ClN_7O_3$

[M+H]⁺計算值：694.2328，

[M+H]⁺量測值：694.233。

【0344】

實例 36：10- 氯 -2-(4- 羥基 苯基)-5,6- 二 甲 基 -23,26,29- 三 氧 雜 -2,6,15,31,34- 五 氮 雜 六 環 [28.2.2.1~4,7~.1~15,18~.0~8,13~.0~17,22~] 三 十 六 -1(32),4,7(36),8,10,12,17,19,21,30,33- 十 一 烯 -3,14- 二 酮



【0345】

步驟 A：4-(2-{2-[(5-{((5-[2-(第三丁氧基羰基)-5-氯苯基]-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-基}羰基)[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]胺基}嘧啶-2-基)氧基]乙氧基}乙氧基)-1,3-二氫-2H-異吲哚-2-羧酸第三丁基酯

標題化合物係根據實例14之步驟B中描述之方法使用製備1b之酸及製備21b’’之胺獲得。

¹H NMR (500 MHz, dmso-d₆, 300 K) δppm：8.46/8.45 (s, 2 H), 7.77 (d, 1 H), 7.54 (dd, 1 H), 7.26-6.83 (m, 3 H), 7.21 (m, 2 H), 7.08 (d,

1 H), 6.92 (m, 2 H), 5.99 (m, 1 H), 5.33/5.2 (m+m, 2 H), 5.23/5.22 (s, 1 H), 4.6-4.41 (m, 4 H), 4.54 (m, 2 H), 4.45-3.75 (m, 8 H), 3.15 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 1.46-1.25 (s, 18 H)。

【0346】

步驟B：4-氯-2-(4-{(2-{2-[2-(2,3-二氫-1H-異吡啶-4-基氧基)乙氧基]乙氧基}-嘧啶-5-基)[4-(丙-2-烯-1-基氧基)苯基]胺甲鹽基}-1,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)-苯甲酸

向步驟A中獲得之化合物(1.2 g；1.36 mmol)於二噁烷(18 mL)中之溶液添加三乙胺(1.9 mL；13.6 mmol)及三氟甲磺酸三甲基甲矽烷基酯(2.46 mL；13.6 mmol)。在周圍溫度下將該反應混合物攪拌20分鐘及然後倒入冰-水中。濾除獲得之沈澱及然後藉由層析術在RP-18相上使用乙腈、水及乙酸銨作為溶析液純化以獲得標題產物。

¹H NMR (500 MHz, dmsO-d₆, 300 K) δppm：10.98 (brs, 2 H), 8.36 (s, 2 H), 7.58 (d, 1 H), 7.3 (dd, 1 H), 7.28 (t, 1 H), 7.16 (m, 2 H), 6.97 (d, 1 H), 6.95 (m, 2 H), 6.95 (d, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 6.03 (m, 1 H), 5.41 (s, 1 H), 5.38/5.25 (m+m, 2 H), 4.57 (m, 2 H), 4.41 (brs, 2 H), 4.4-3.72 (m, 8 H), 4.33 (brs, 2 H), 3.15 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H)。

【0347】

步驟C：10-氯-2-(4-羥基苯基)-5,6-二甲基-23,26,29-三氧雜-2,6,15,31,34-五氮雜六環[28.2.2.1~4,7~.1~15,18~.0~8,13~.0~17,22~]三十六-1(32),4,7(36),8,10,12,17,19,21,30,33-十一烯-3,14-二酮

將四氟硼酸4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基-嗎啉-4-鎘(237 mg；0.7 mmol)添加至步驟B中獲得之化合物(370 mg；0.61 mmol)於二

氯甲烷(50 mL)中之溶液。在周圍溫度下將該反應混合物攪拌1小時。在水清洗後，該有機相係於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮。

向如此獲得之殘餘物於二氯甲烷(10 mL)及甲醇(5 mL)之混合物中之溶液添加1,3-二甲基巴比妥酸(0.159 g；1 mmol)。該反應混合物用氬脫氣10分鐘，並添加肆-(三苯基膦)鈰(0) (0.030 g；0.02 mmol)。然後在周圍溫度下將該混合物攪拌16小時。在濃縮溶劑後，殘餘物係藉由層析術在RP-18相上使用乙腈、水及乙酸銨作為溶析液純化以獲得標題產物。

高解析度質譜(ESI+)：

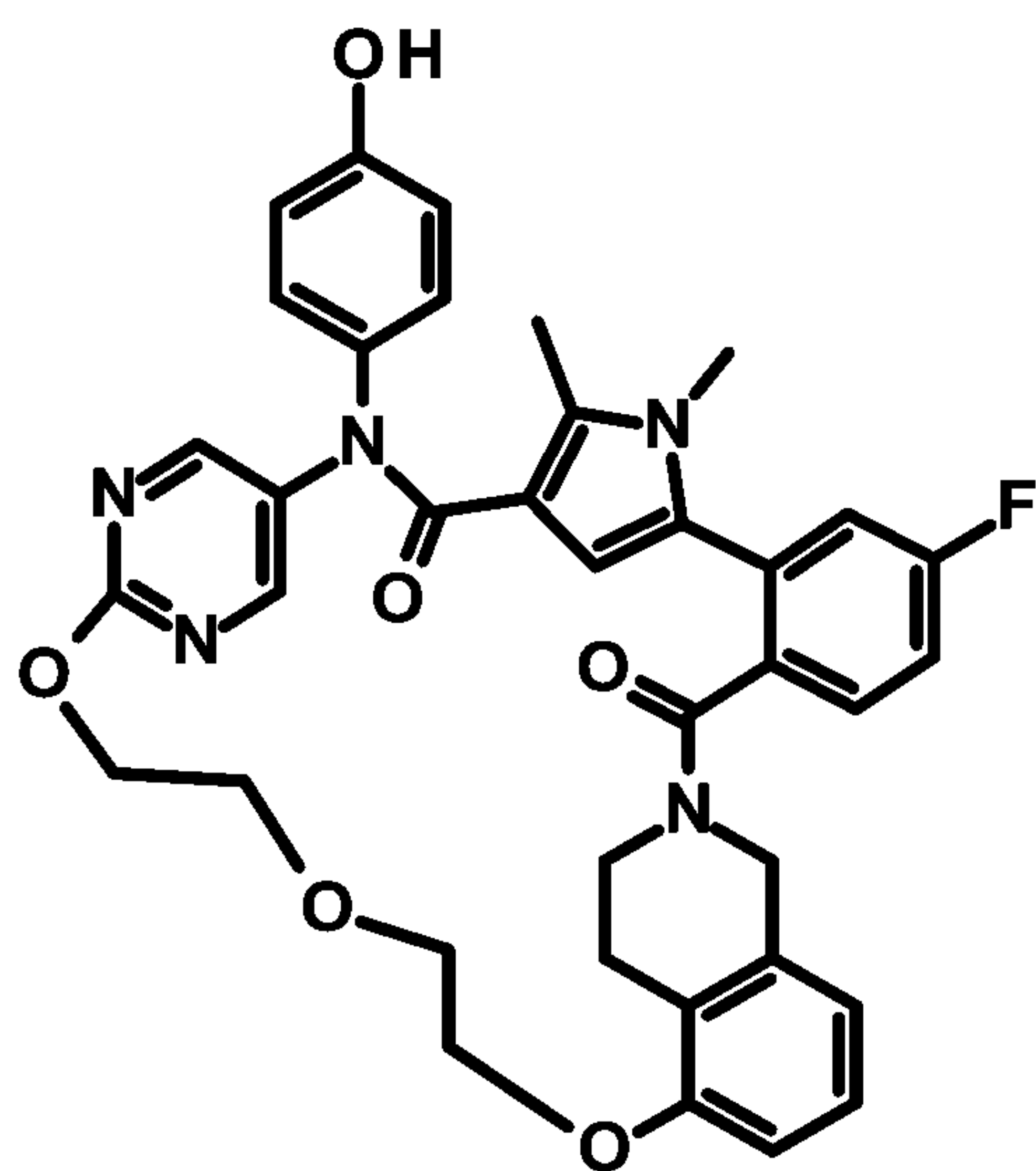
實驗式： $C_{36}H_{32}ClN_5O_6$

[M+H]⁺計算值：666.2198，

[M+H]⁺量測值：666.2108。

【0348】

實例 37：10- 氟 -2-(4- 羥基 苯基)-5,6- 二 甲 基 -24,27,30- 三 氧 雜 -2,6,15,32,35- 五 氮 雜 六 環 [29.2.2.1~4,7~.1~15,19~.0~8,13~.0~18,23~] 三十七-1(33),4,7(37),8,10,12,18,20,22,31,34- 十 一 烯 -3,14- 二 酮



標題化合物係根據實例36之方法使用製備2b之酸及製備22b''之胺獲

得。

高解析度質譜(ESI+)：

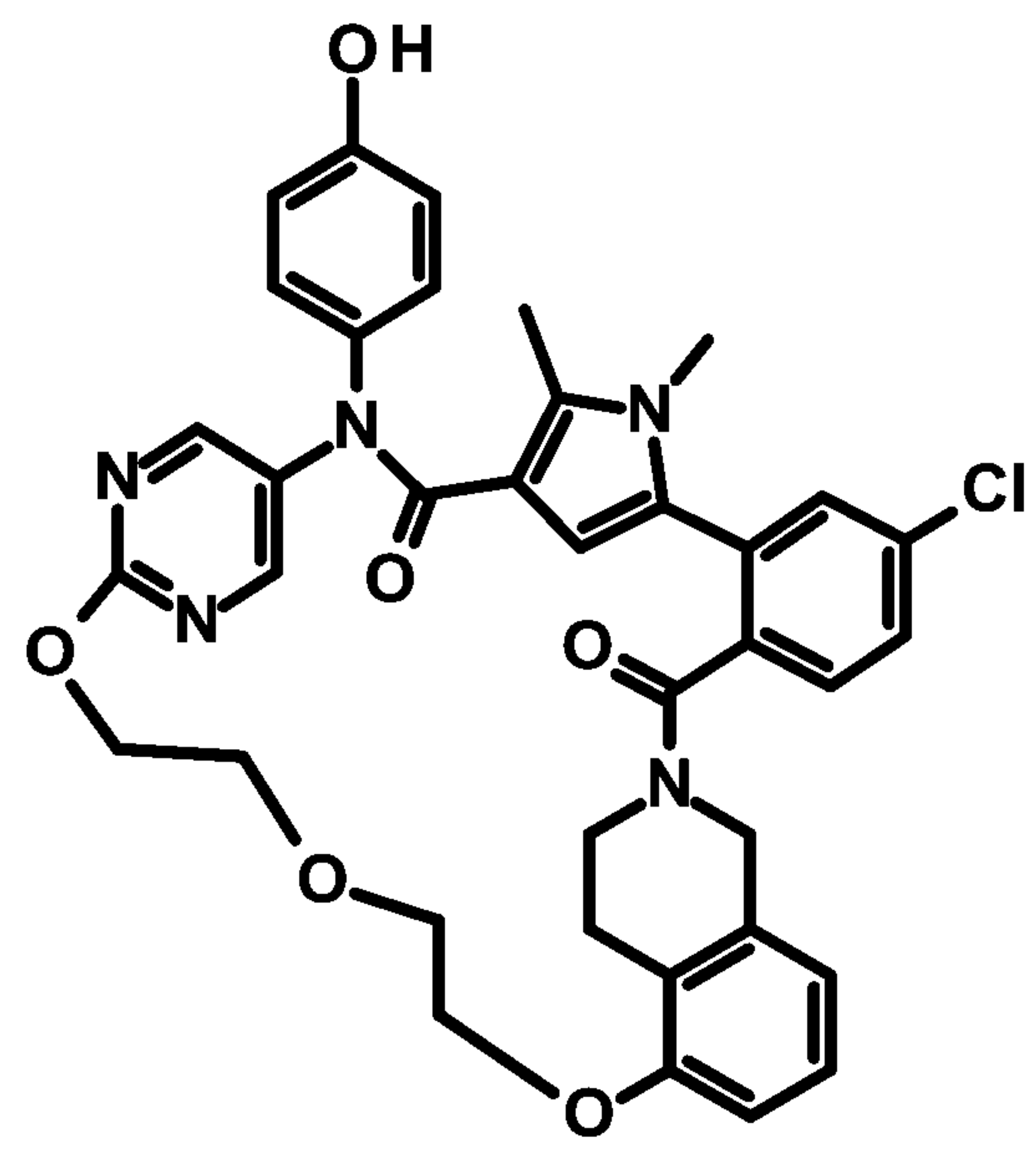
實驗式： $C_{37}H_{34}FN_5O_6$

[M+H]⁺計算值：664.2559，

[M+H]⁺量測值：664.2571。

【0349】

實例 38：10- 氯 -2-(4- 羥基 苯基)-5,6- 二 甲 基 -24,27,30- 三 氧 雜 -2,6,15,32,35- 五 氮 雜 六 環 [29.2.2.1~4,7~.1~15,19~.0~8,13~.0~18,23~] 三 十 七 -1(33),4,7(37),8,10,12,18,20,22,31,34- 十 一 烯 -3,14- 二 酮



標題化合物係根據實例36之方法使用製備**1b**之酸及製備**22b''**之胺獲得。

高解析度質譜(ESI+)：

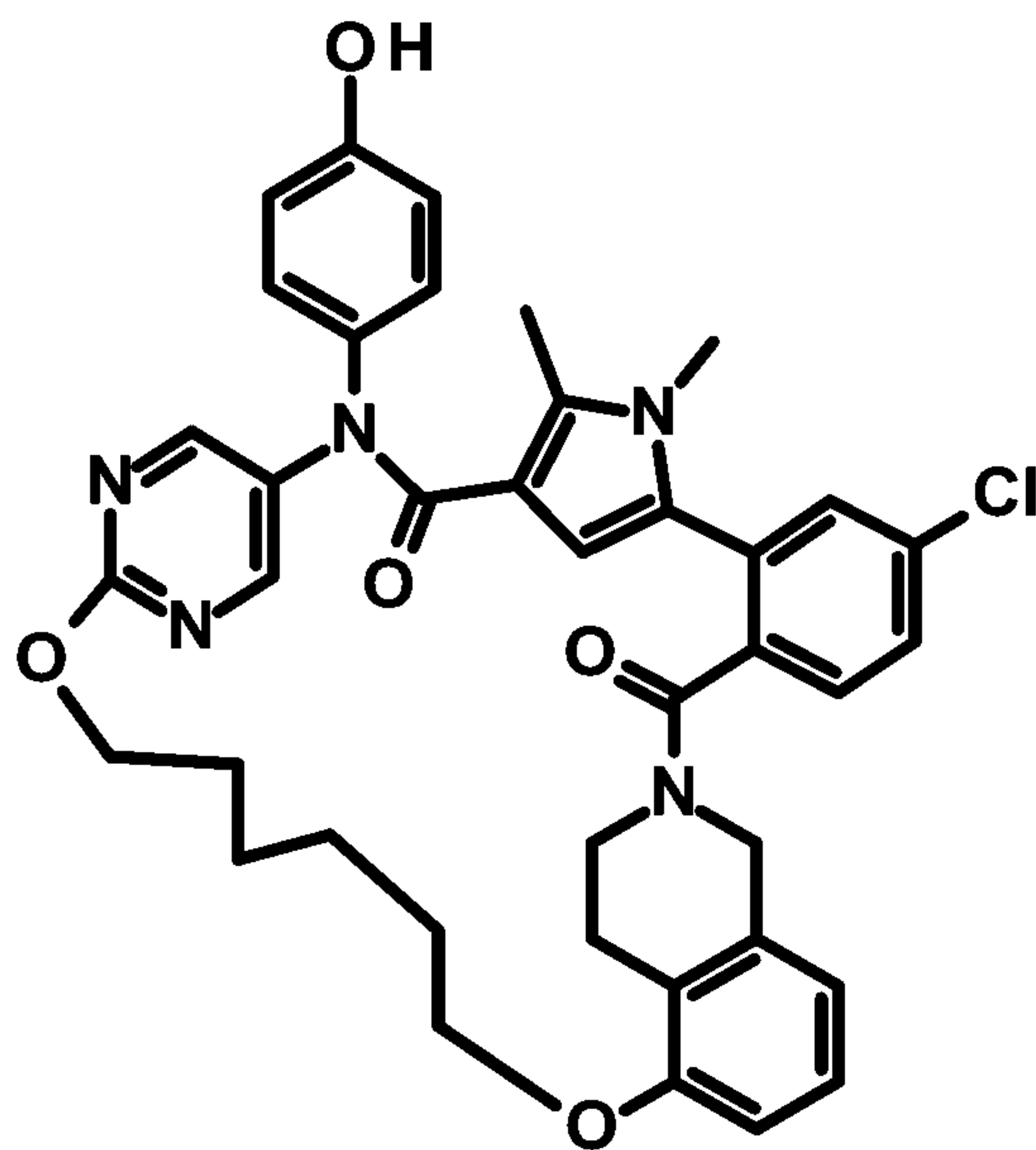
實驗式： $C_{37}H_{34}ClN_5O_6$

[M+H]⁺計算值：680.2276，

[M+H]⁺量測值：680.2280。

【0350】

實例 39：10- 氯 -2-(4- 羥基 苯基)-5,6- 二 甲 基 -24,31- 二 氧 雜 -
2,6,15,33,36- 五 氮 雜 六 環 [30.2.2.1~4,7~.1~15,19~.0~8,13~.0~18,23~] 三
十 八 -1(34),4,7(38),8,10,12,18,20,22,32,35- 十 一 烯 -3,14- 二 酮



標題化合物係根據實例38之方法使用製備23b’’之胺獲得。

高解析度質譜(ESI+)：

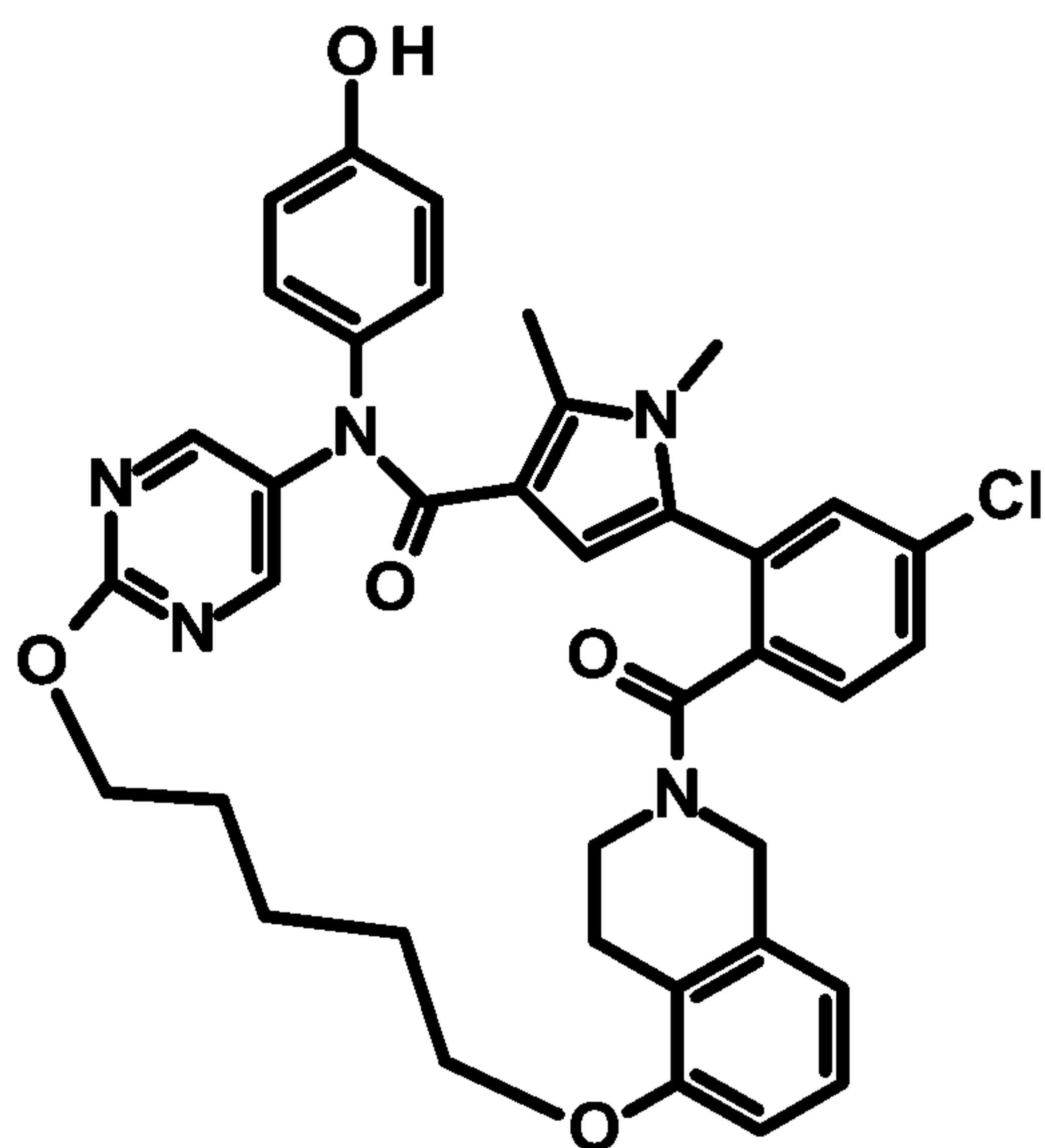
實驗式： $C_{39}H_{38}ClN_5O_5$

[M+H]⁺計算值：692.2640，

[M+H]⁺量測值：692.2646。

【0351】

實例 40：10- 氯 -2-(4- 羥基 苯基)-5,6- 二 甲 基 -24,30- 二 氧 雜 -
2,6,15,32,35- 五 氮 雜 六 環 [29.2.2.1~4,7~.1~15,19~.0~8,13~.0~18,23~] 三
十 七 -1(33),4,7(37),8,10,12,18,20,22,31,34- 十 一 烯 -3,14- 二 酮



標題化合物係根據實例38之方法使用製備24b''之胺獲得。

高解析度質譜(ESI+)：

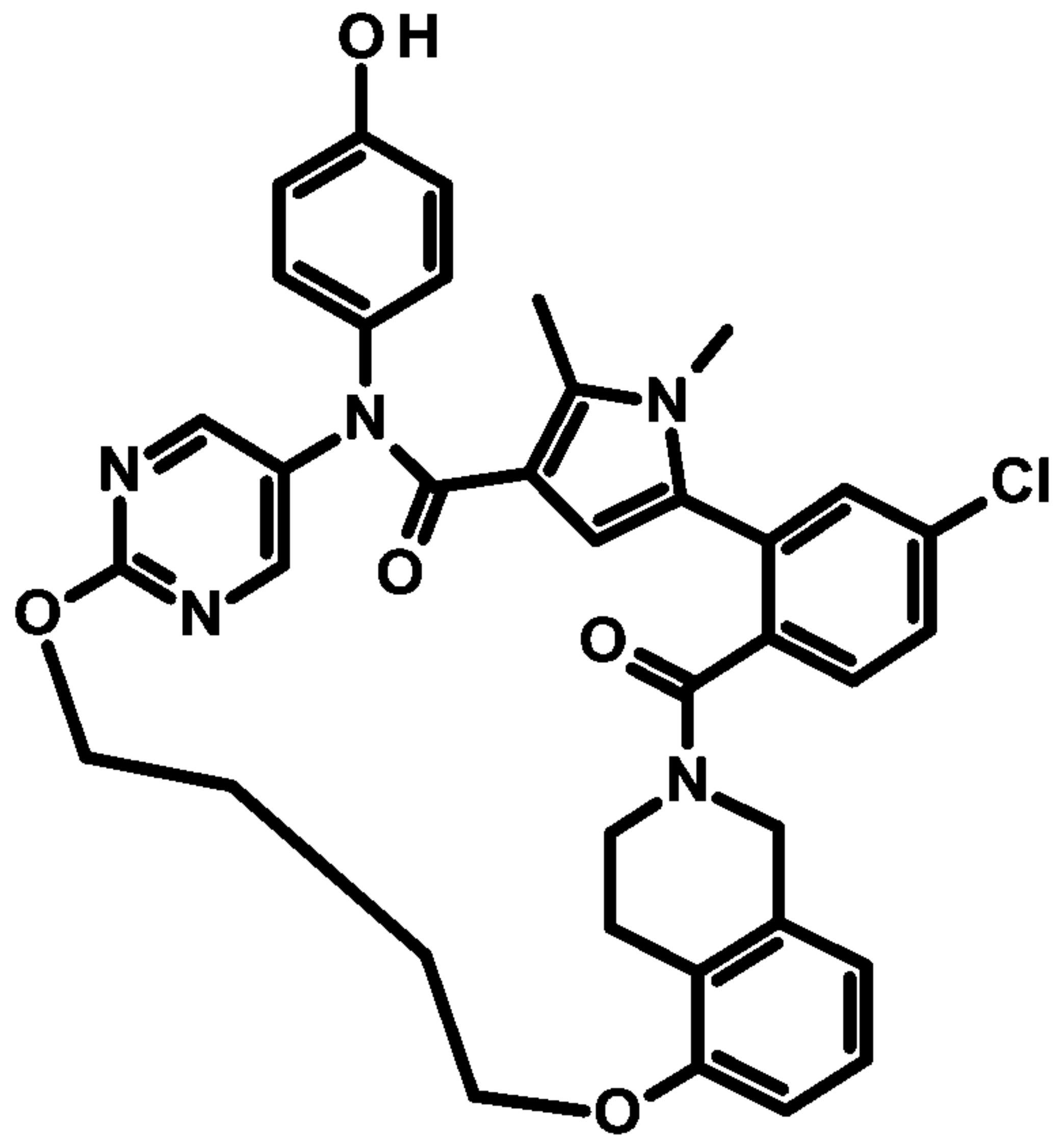
實驗式： $C_{38}H_{36}ClN_5O_5$

[M+H]⁺計算值：678.2484，

[M+H]⁺量測值：678.2488。

【0352】

實例 41：10-氯-2-(4-羥基苯基)-5,6-二甲基-24,29-二氧雜-2,6,15,31,34-五氮雜六環[28.2.2.1~4,7~.1~15,19~.0~8,13~.0~18,23~]三十六-1(32),4,7(36),8,10,12,18,20,22,30,33-十一烯-3,14-二酮



標題化合物係根據實例38之方法使用製備25b''之胺獲得。

高解析度質譜(ESI+)：

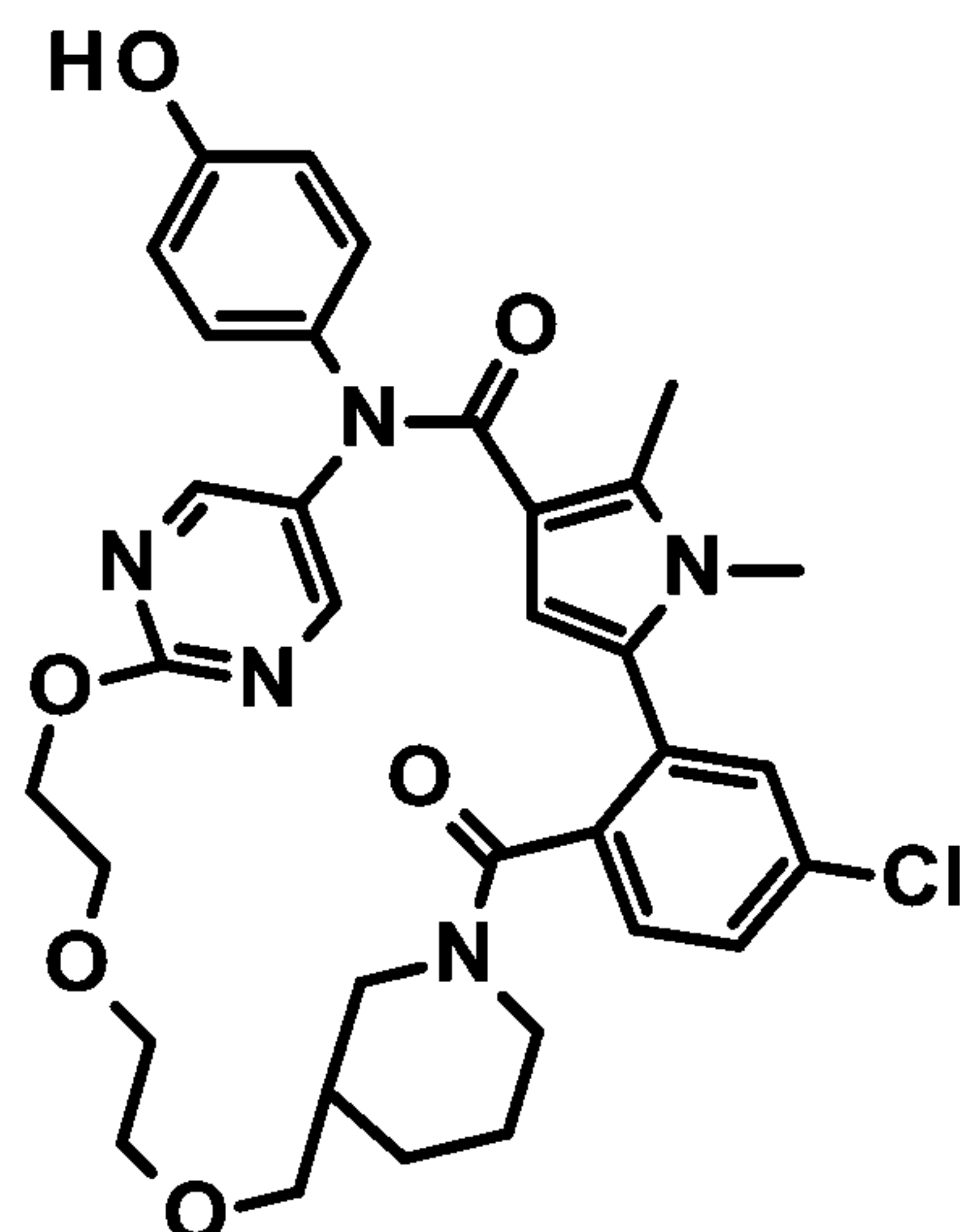
實驗式： $C_{37}H_{34}ClN_5O_5$

[M+H]⁺計算值：664.2328，

[M+H]⁺量測值：664.2331。

【0353】

實例 42：10-氯-2-(4-羥基苯基)-5,6-二甲基-21,24,27-三氧雜-2,6,15,29,32-五氮雜五環[26.2.2.1~4,7~.1~15,19~.0~8,13~]三十四-1(30),4,7(34),8,10,12,28,31-八烯-3,14-二酮



標題化合物係根據實例38之方法使用製備26b''之胺獲得。

高解析度質譜(ESI+)：

實驗式： $C_{34}H_{36}ClN_5O_6$

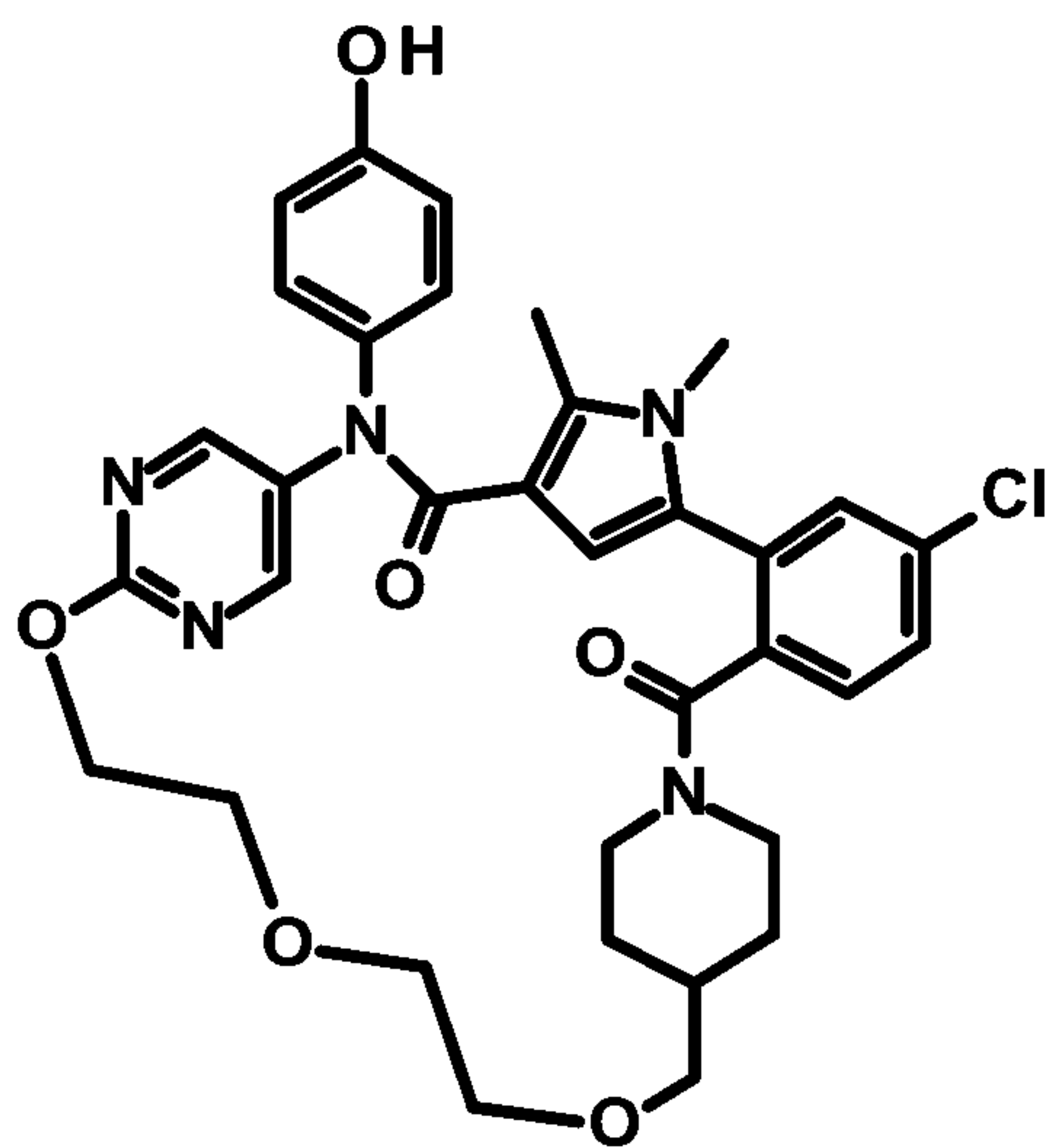
[M+H]⁺計算值：646.2433，

[M+H]⁺量測值：646.2427。

【0354】

實例 43：6-氯-14-(4-羥基苯基)-10,11-二甲基-19,22,25-三氧雜-1,10,14,17,32-五氮雜五環[25.2.2.2~15,18~.1~9,12~.0~3,8~]三十四-

3,5,7,9(34),11,15,17,32-八烯-2,13-二酮



標題化合物係根據實例38之方法使用製備27b’’之胺獲得。

高解析度質譜(ESI+)：

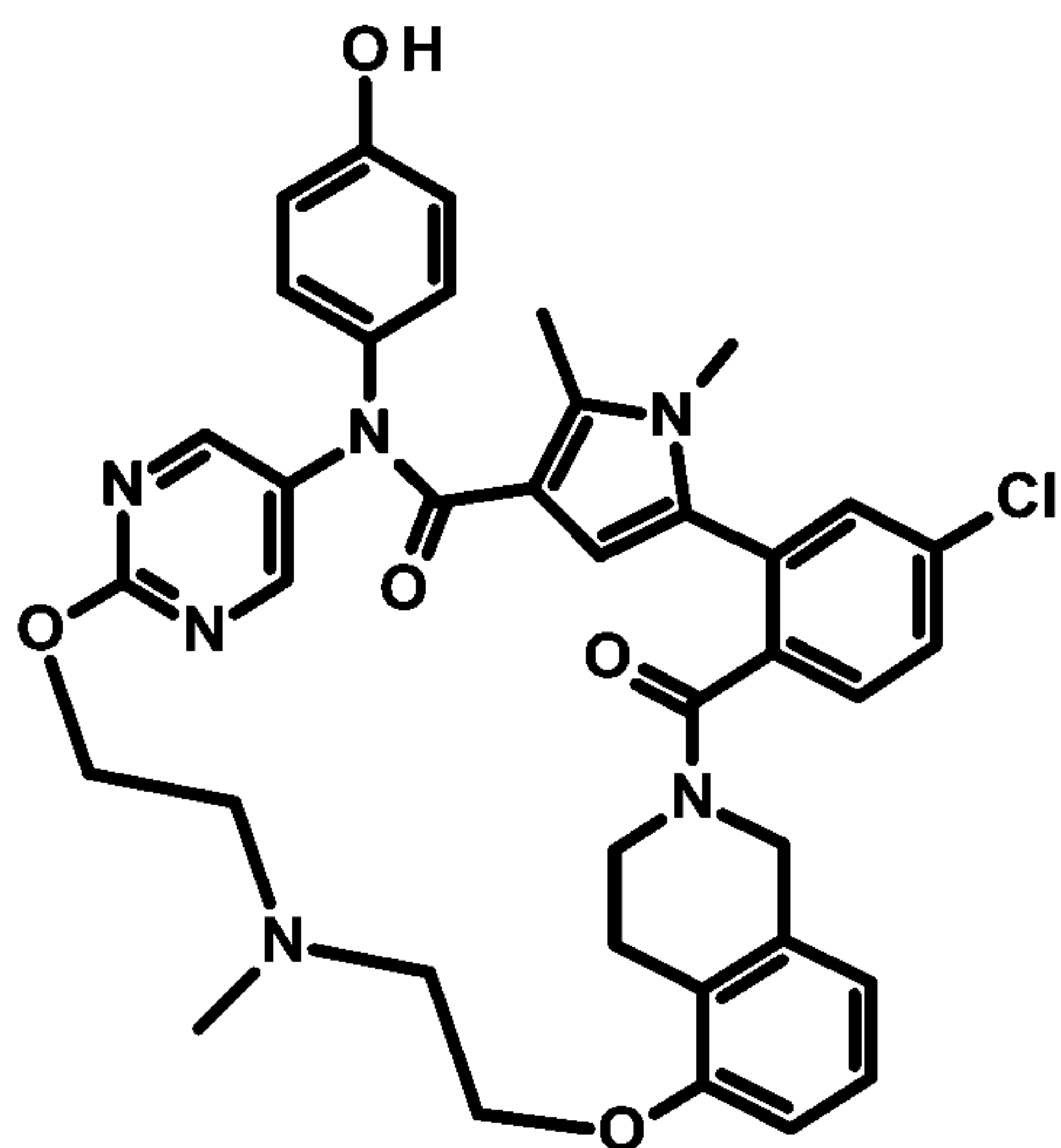
實驗式： $C_{34}H_{36}ClN_5O_6$

[M+H]⁺計算值：646.2433，

[M+H]⁺量測值：646.2426。

【0355】

實例 44：10-氯-2-(4-羟基苯基)-5,6,27-三甲基-24,30-二氧雜-2,6,15,27,32,35-六氮雜六環[29.2.2.1~4,7~.1~15,19~.0~8,13~.0~18,23~]-三十七-1(33),4,7(37),8,10,12,18,20,22,31,34-十一烯-3,14-二酮



標題化合物係根據實例38之方法使用製備28b''之胺獲得。

高解析度質譜(ESI+)：

實驗式： $C_{38}H_{37}ClN_6O_5$

[M+H]⁺計算值：693.2593，

[M+H]⁺量測值：693.2583。

【0356】

藥理學研究

【0357】

實例A：藉由螢光偏振技術抑制Bcl-2

【0358】 螢光偏振測試係於微盤(384孔)上進行。使 5×10^{-9} M最終濃度之Bcl-2蛋白(經標記(histag-Bcl-2使得Bcl-2對應於UniProtKB[®] 初級登錄號碼：P10415))在存在或缺乏漸增濃度之測試化合物之情況下與 1.00×10^{-9} M最終濃度之螢光肽(螢光素-REIGAQLRRMADDLNAQY)混合於緩衝溶液(Hepes 10 mM、NaCl 150 mM、Tween20 0.05%，pH 7.4)中。在培養2小時後，量測螢光偏振。

【0359】 結果係以IC₅₀ (抑制50%螢光偏振之化合物濃度)表示且呈現於下表1中。

【0360】 結果顯示本發明之化合物抑制在上文中描述之Bcl-2蛋白與螢光肽之間的相互作用。

【0361】

實例B：活體外細胞毒性

【0362】 細胞毒性研究係在RS4;11白血病腫瘤系上進行。

【0363】 將細胞分佈於微盤上並曝露於測試化合物，歷時48小時。

然後，細胞存活率係藉由比色檢定、微培養四氮唑分析(Cancer Res., 1987, 47, 939-942)進行定量。

【0364】 結果係以IC₅₀ (抑制50%細胞存活率之化合物濃度)表示且呈現於下表1中。

【0365】 結果顯示本發明之化合物為細胞毒性的。

表1：RS4;11細胞之Bcl-2抑制之IC₅₀(螢光偏振測試)及RS4;11細胞之細胞毒性

	IC ₅₀ (μM) Bcl-2 FP	IC ₅₀ (M) MTT RS4;11		IC ₅₀ (μM) Bcl-2 FP	IC ₅₀ (M) MTT RS4;11
實例1	0.0067	1.07E-07	實例22	0.0153	1.18E-08
實例2	0.0044	1.79E-07	實例23	0.0143	7.33E-08
實例3	0.0655	7.49E-07	實例24	0.0149	1.06E-07
實例4	0.0023	7.73E-09	實例25	0.268	8.09E-07
實例5	0.00205	2.14E-08	實例26	0.0041	1.66E-09
實例6	0.0052	2.66E-08	實例27	0.0098	1.04E-07
實例7	0.003	4.94E-09	實例28	0.0288	4.01E-07
實例8	0.00615	4.93E-08	實例29	未經測試	7.05E-08
實例9	0.0023	5.24E-09	實例30	0.0314	>1.88E-06
實例10	0.299	>3E-07	實例31	74.55% @ 1.1 μM	1.33E-06
實例11	0.157	4.48E-07	實例34	0.0693	1.24E-06
實例12	未經測試	未經測試	實例36	41.5% @ 10 μM	>6E-07
實例13	0.0332	2.39E-07	實例37	0.0102	4.96E-08
實例14	0.0147	1.46E-08	實例38	0.00385	2.31E-08
實例15	0.0037	1.16E-08	實例39	0.0768	1.49E-07
實例16	0.00555	5.33E-08	實例40	0.0064	2.99E-08
實例17	0.0123	6.28E-08	實例41	0.0467	1.97E-07
實例18	0.00365	8.36E-09	實例42	39.2% @ 10 μM	>6E-07
實例19	0.0055	1.03E-08	實例43	34.8% @ 10 μM	>1.88E-06

實例20	0.0123	8.12E-08	實例44	0.00497	3.54E-08
實例21	0.0148	1.31E-07			

【0366】

實例C：活體內卡斯蛋白酶3之裂解形式之定量

【0367】 本發明之化合物活化卡斯蛋白酶3之能力係於RS4;11白血病細胞之異種移植模型中進行評估。

【0368】 將 1×10^7 個RS4;11細胞皮下移植至免疫抑制小鼠(SCID品系)中。移植後25至30天，動物用各種化合物經口治療。在2小時之治療後，回收腫瘤塊並溶解，及定量腫瘤溶解產物中之卡斯蛋白酶3之裂解(活化)形式。

【0369】 此定量係使用「Meso Scale Discovery (MSD) ELISA平臺」測試進行，該測試具體分析卡斯蛋白酶3之裂解形式。其表示為活化因子形式，對應於經處理之小鼠中之裂解卡斯蛋白酶3之量除以對照小鼠中之裂解卡斯蛋白酶3之量之間的比率之。

【0370】 結果顯示本發明之化合物可誘導RS4;11腫瘤細胞之活體內細胞凋亡。

表2：藉由經口途徑(括號內為精確劑量)治療後之活體內卡斯蛋白酶活化因子(在經治療之小鼠相對於對照小鼠之腫瘤中之裂解卡斯蛋白酶3 MSD測試)

經測試之化合物	調配物	劑量(mg/kg)	活化因子 ± SEM (相對於對照)
實例6	PEG/EtOH/水	12.5	6.8 ± 4.2
實例6	PEG/EtOH/水	25	32.3 ± 9.1
實例16	PEG/EtOH/水	25	31.7 ± 2.9
實例16	PEG/EtOH/水	50	75.1 ± 13.2

實例18	PEG/EtOH/ Phosal	6.25	7.8 ± 2.5
實例18	PEG/EtOH/ Phosal	12.5	31.7 ± 6.0
實例29	PEG/EtOH/ Phosal	25	13.3 ± 6.3
實例29	PEG/EtOH/ Phosal	50	54.4 ± 9.7

【0371】

實例D：藥物組合物：錠劑

含有5 mg劑量之選自實例1至44之化合物之之1000錠劑 5 g

- 小麥澱粉..... 20 g
- 玉米澱粉..... 20 g
- 乳糖 30 g
- 硬脂酸鎂..... 2 g
- 二氧化矽..... 1 g
- 羥丙基纖維素 2 g

【序列表】

<110> 法商施維雅藥廠
英商佛納利斯(R&D)股份有限公司

<120> 新穎之巨環化合物，其製備方法及含彼之藥物組合物

<130> MACRO

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> BINDING
<222> (1)..(18)

<400> 1

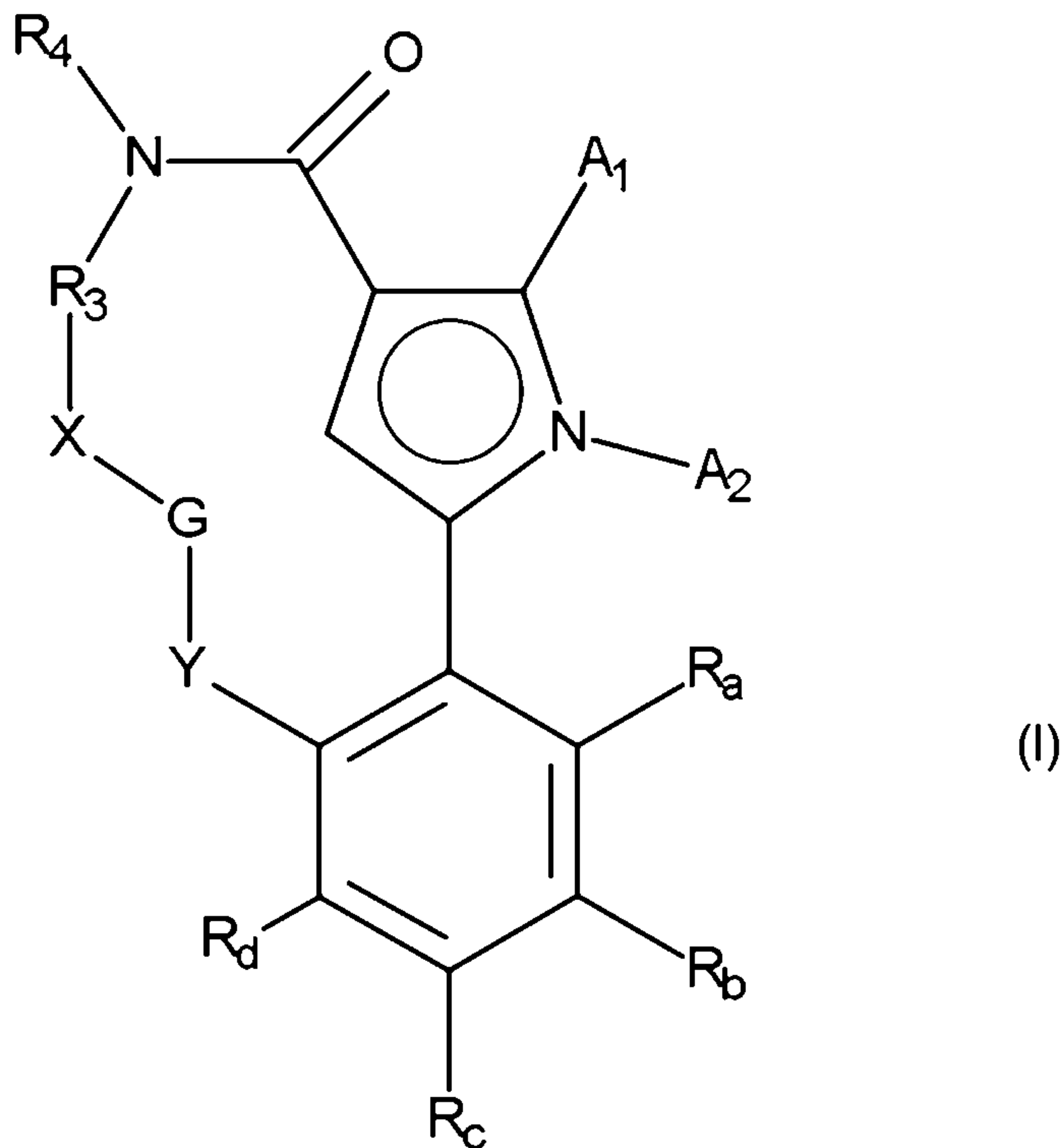
Arg Glu Ile Gly Ala Gln Leu Arg Arg Met Ala Asp Asp Leu Asn Ala
1 5 10 15

Gln Tyr

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)化合物，



其中：

A₁及A₂彼此獨立地表示氫或鹵素原子、直鏈或分支鏈聚鹵基-(C₁-C₆)烷基、直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基或環烷基，

或A₁及A₂與攜載其等之原子一起形成由5、6或7個環成員構成之芳族或非芳族雜環Het，除氮外，其亦可含有一至3個獨立地選自氧、硫及氮之雜原子，應瞭解所述氮可經表示氫原子、直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基或基團-C(O)-O-Alk之基團取代，其中Alk係直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基，

G表示基團-NR₇-、視需要經基團T取代之基團1,2,3,4-四氫伸異喹啉基、視需要經基團T取代之基團2,3-二氫-1H-伸異吲哚基或伸哌啶基，

T表示氫原子、視需要經一至三個鹵素原子取代之直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₄)烷基-NR₁R₂基團或(C₁-C₄)烷基-OR₆基團，

X表示(C₂-C₈)伸烷基，其中1至3個碳原子可經選自氧、硫及N-R₅之雜原子置換，或經伸芳基或伸雜芳基置換，

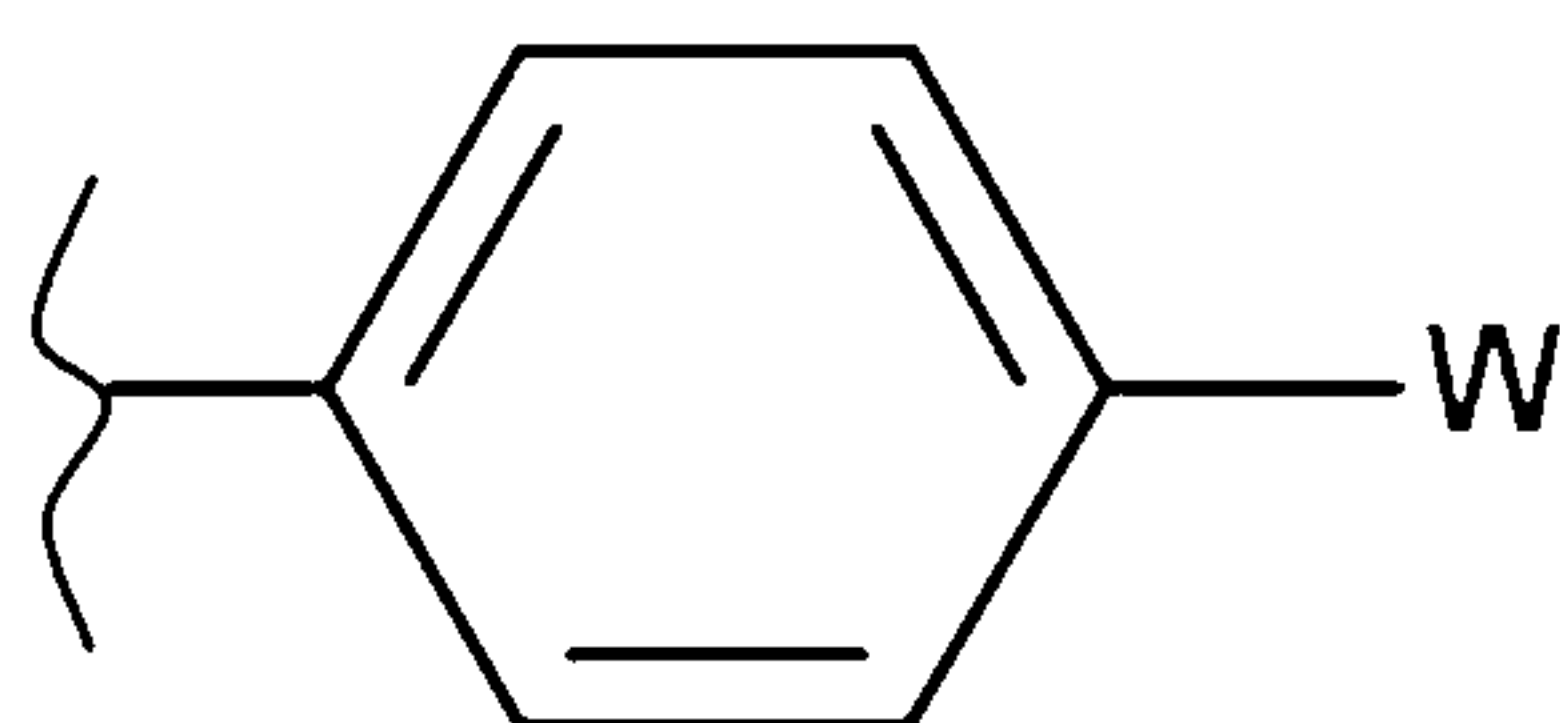
Y表示基團-CH₂-或-CO-，

R₁及R₂彼此獨立地表示氫原子或直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基，

或R₁及R₂與攜載其等之氮原子一起形成雜環烷基，

R₃及R₄係如下：

其等中之一者表示下式之苯基：



其中 W 表示羥基或選自以下之磷酸基： $-\text{OPO}(\text{OM})(\text{OM}')$ 、 $-\text{OPO}(\text{OM})(\text{O}^-\text{M}_1^+)$ 、 $-\text{OPO}(\text{O}^-\text{M}_1^+)(\text{O}^-\text{M}_2^+)$ 、 $-\text{OPO}(\text{O}^-)(\text{O}^-)\text{M}_3^{2+}$ 、 $-\text{OPO}(\text{OM})(\text{O}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{CH}_3)$ 及 $-\text{OPO}(\text{O}^-\text{M}_1^+)(\text{O}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{CH}_3)$ ，其中 M 及 M' 彼此獨立地表示氫原子、直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、直鏈或分支鏈(C₂-C₆)烯基、直鏈或分支鏈(C₂-C₆)炔基、環烷基或雜環烷基，兩者均由5至6個環成員構成，而M₁⁺及M₂⁺彼此獨立地表示醫藥上可接受之單價陽離子、M₃²⁺表示醫藥上可接受之二價陽離子且n係1至5之整數，

而另一者表示芳基、雜芳基、雜環烷基、環烷基或直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基，應瞭解前述基團或其等可能之取代基中之一或多個碳原子可經氘化，

R₅表示氫原子或直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基，

R₆及R₇彼此獨立地表示氫原子或直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基，

R_a、R_b、R_c及R_d彼此獨立地表示氫原子、直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、鹵素原子、直鏈或分支鏈(C₁-C₆)-烷氧基、羥基、直鏈或分支鏈聚鹵

基-(C₁-C₆)烷基、三氟甲氧基或配對(R_a,R_b)、(R_b,R_c)或(R_c,R_d)中之任何一者之取代基與攜載其等之碳原子一起形成由5至7個環成員構成之環，其可含有一至2個選自氧及硫之雜原子，亦應瞭解上文中定義之環之一或多個碳原子可經氘化或經一至3個選自鹵素及直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基之基團取代，

應瞭解：

「芳基」意指苯基、萘基、聯苯基或茚基，

「雜芳基」意指由5至10個環成員構成之任何單環或二環基團，其具有至少一個芳族部分且含有1至4個選自氧、硫、氮及四級氮之雜原子，

「環烷基」意指含有3至10個環成員之任何單環或二環非芳族碳環形基團，

「雜環烷基」意指由3至10個環成員構成之任何單環或二環、稠合或螺接、非芳族基團，其可含有1至3個選自氧、硫、SO、SO₂及氮之雜原子，

伸芳基、伸雜芳基、1,2,3,4-四氫伸異喹啉基、2,3-二氫-1H-伸異吲哚基或伸哌啶基意指二價芳基、雜芳基、1,2,3,4-四氫異喹啉或哌啶基團，

如此定義之芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基及該等基團烷基、烯基、炔基及烷氧基可經1至3個選自以下之基團取代：視需要經經基取代之直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基、嗎啉基、3,3-二氟哌啶基或3,3-二氟吡咯啶基；(C₃-C₆)螺；視需要經嗎啉基取代之直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷氧基；(C₁-C₆)烷基-S-；經基；側氧基；N-氧化物；硝基；氰基；-COOR'；-OCOR'；NR'R''；直鏈或分支鏈聚鹵基-(C₁-C₆)烷基；三氟甲氧基；(C₁-

C₆)烷基磺醯基；鹵素；視需要經一或多個鹵素原子取代之芳基；雜芳基；芳氧基；芳基硫基；環烷基；視需要經一或多個鹵素原子或直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基取代之雜環烷基；應瞭解R'及R''彼此獨立地表示氫原子或視需要經甲氧基取代之直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基，

其對映異構體及非對映異構體，或其與醫藥上可接受之酸或鹼形成之加成鹽。

【第2項】

如請求項1之式(I)化合物，其中A₁及A₂各表示甲基。

【第3項】

如請求項1之式(I)化合物，其中A₁及A₂與攜載其等之原子一起形成由6個環成員構成之雜環。

【第4項】

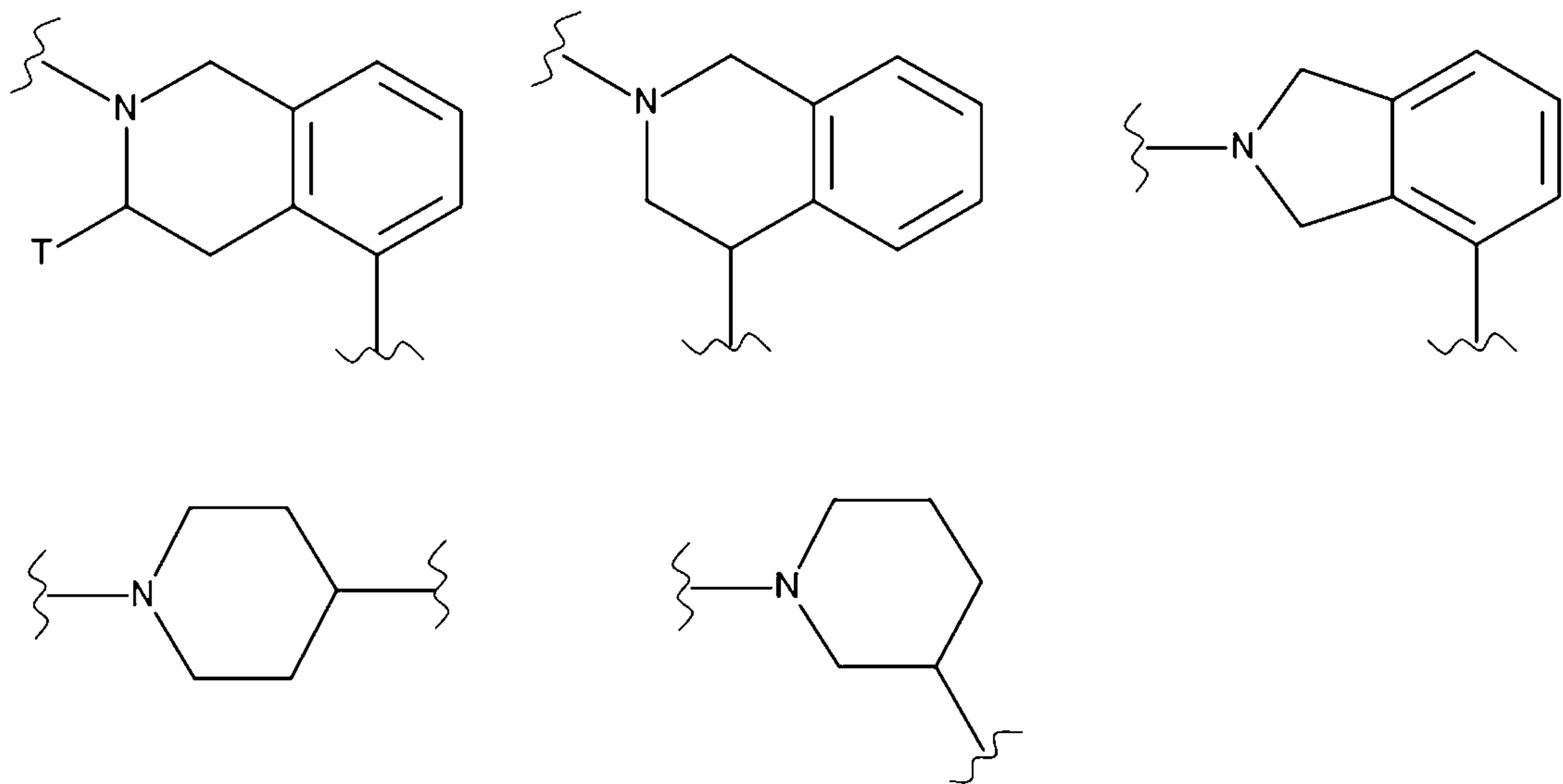
如請求項1至3中任一項之式(I)化合物，其中R_a、R_c及R_d各表示氫原子且R_b表示氫或鹵素原子。

【第5項】

如請求項1至3中任一項之式(I)化合物，其中Y表示基團-CO-。

【第6項】

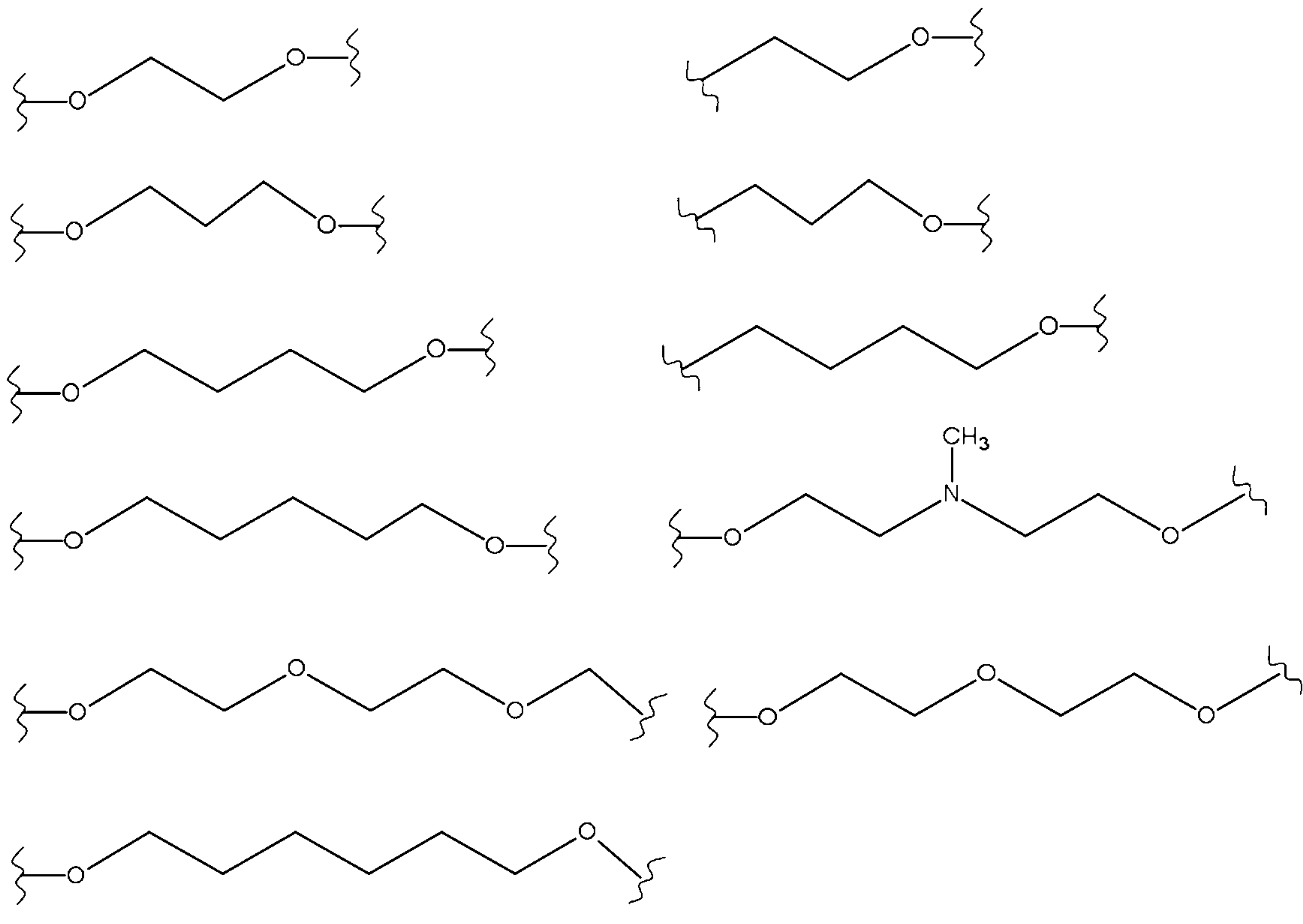
如請求項1至3中任一項之式(I)化合物，其中G表示選自下列基團之基團：



其中T表示甲基或(4-嗎啉基)甲基。

【第7項】

如請求項1至3中任一項之式(I)化合物，其中X表示選自下列基團之基團：



【第8項】

如請求項1至3中任一項之式(I)化合物，其中該等基團R₃或R₄中之一

者表示4-羥基苯基，而另一者表示選自下列列表之基團：

視需要經氰基取代之苯基，

吡唑基，

1-甲基-1*H*-吡唑基，

1-(四氫呋喃-3-基)-1*H*-吡唑基，

5-甲基-2-氰基-1*H*-吡咯基，

1-甲基-2-氰基-1*H*-吡咯基，

1,2-二甲基-1*H*-吡咯基，

1,5-二甲基-2-氰基-1*H*-吡咯基，

嘧啶基，

乙基，

吡啶鎘基團。

【第9項】

如請求項8之式(I)化合物，其中R₄表示4-羥基苯基。

【第10項】

如請求項8之式(I)化合物，其中R₃表示4-羥基苯基。

【第11項】

如請求項10之式(I)化合物，其中R₃表示4-羥基苯基且G表示伸哌啶基。

【第12項】

如請求項1之式(I)化合物，其選自下列基團：

6-氯-14-(4-羥基苯基)-10,11-二甲基-2,13-二側氧基-20,23-二氧雜-1,10,14-三氮雜六環[26.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~24,29~]三十四-

3,5,7,9(34),11,15(33),16,18,24,26,28-十一烯-17-甲腈，

11-氯-4-(4-羟基苯基)-1,7,8-三甲基-4,16,17,23,24,25-六氢-1H,14H-15,18-甲桥-6,9-(亚甲桥)二苯并[b,h]吡唑并[4,3-p][1,6,11,15]氧杂三氮杂环二十烷-5,14(8H)-二酮，

6-氯-14-(4-羟基苯基)-10,11-二甲基-2,13-二侧氧基-23-氧杂-1,10,14-三氮杂六环[26.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~24,29~]三十四-3,5,7,9(34),11,15(33),16,18,24,26,28-十一烯-17-甲腈，

11-氯-4-(4-羟基苯基)-1,7,8-三甲基-5,14-二侧氧基-4,5,8,16,17,23,24,25-八氢-1H,14H-15,18-甲桥-6,9-(亚甲桥)二苯并[b,h]吡咯并[3,2-p][1,6,11,15]氧杂三氮杂环二十烷-2-甲腈，

11-氯-4-(4-羟基苯基)-1,7,8-三甲基-5,14-二侧氧基-1,4,5,8,16,17,23,24-八氢-14H-15,18-甲桥-6,9-(亚甲桥)二苯并[l,r]吡咯并[2,3-d][1,6,10,15]氧杂三氮杂环十九烷-2-甲腈，

11-氯-4-(4-羟基苯基)-1,7,8-三甲基-1,4,16,21,22,23-六氢-14H-15,21-甲桥-6,9-(亚甲桥)二苯并[j,o]吡唑并[3,4-b][1,4,8,13]氧杂三氮杂环十九烷-5,14(8H)-二酮，

(16S或R)-11-氯-4-(4-羟基苯基)-1,7,8,16-四甲基-5,14-二侧氧基-4,5,8,16,17,23,24,25-八氢-1H,14H-15,18-甲桥-6,9-(亚甲桥)二苯并[b,h]吡咯并[3,2-p][1,6,11,15]氧杂三氮杂环二十烷-2-甲腈，

4-[16-氯-3-羟基-19,20-二甲基-13,22-二侧氧基-6,7,8,9,10,11,19,22-八氢-13H,23H-8,12-甲桥-21,18-(亚甲桥)二苯并[b,j][1,4,8,13]氧杂三氮杂环十九烷-23-基]-1,5-二甲基-1H-吡咯-2-甲腈，

10-氟-2-(4-羟基苯基)-5,6-二甲基-24,27,30-三氧杂-2,6,15,32,35-五

氮 雜 六 環 [29.2.2.1~4,7~.1~15,19~.0~8,13~.0~18,23~] 三 十 七 -
1(33),4,7(37),8,10,12,18,20,22,31,34-十一烯-3,14-二酮，

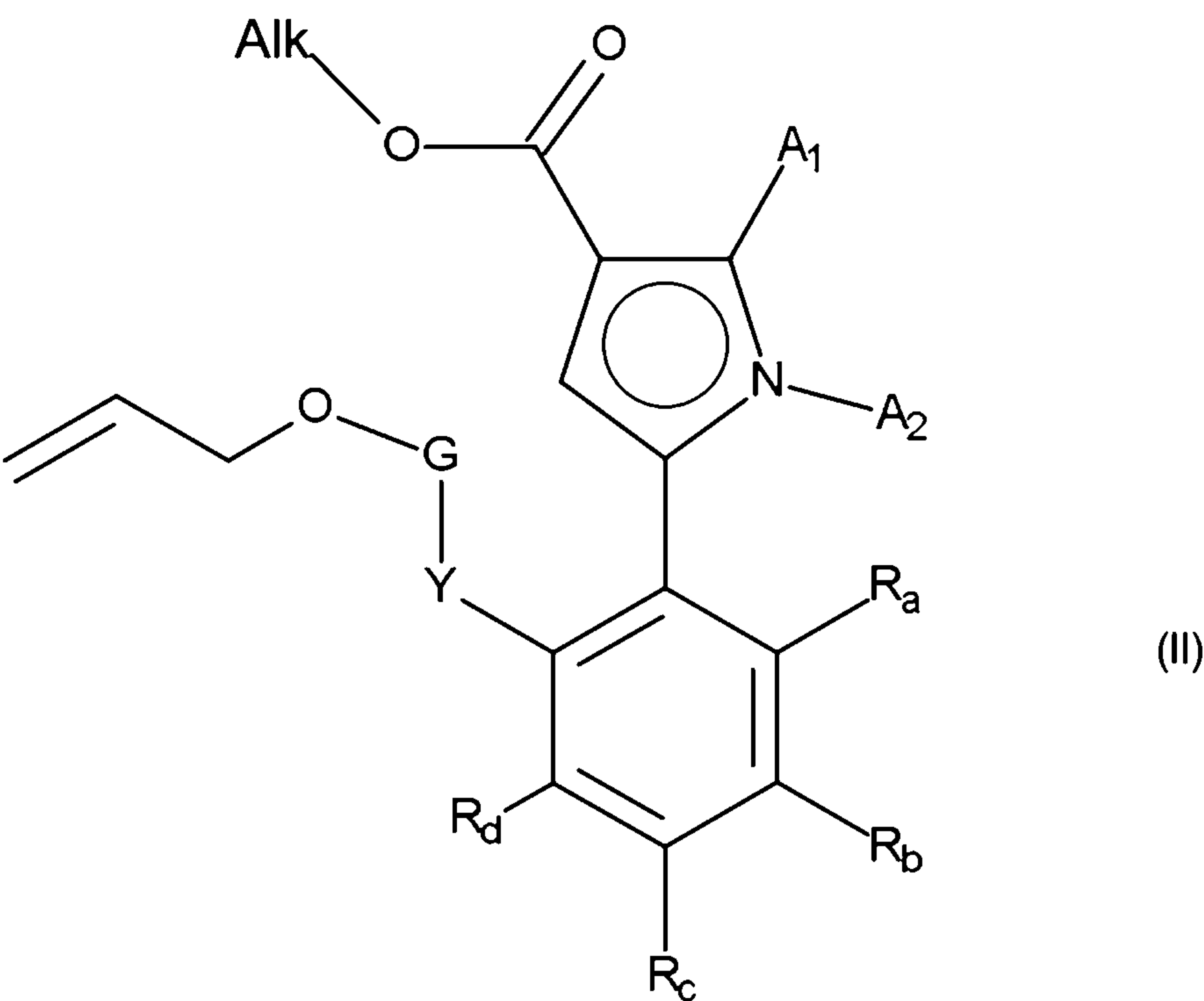
10-氯-2-(4-羟基苯基)-5,6-二甲基-24,30-二氧杂-2,6,15,32,35-五氮
雜 六 環 [29.2.2.1~4,7~.1~15,19~.0~8,13~.0~18,23~] 三 十 七 -
1(33),4,7(37),8,10,12,18,20,22,31,34-十一烯-3,14-二酮，

10-氯-2-(4-羟基苯基)-5,6,27-三甲基-24,30-二氧杂-2,6,15,27,32,35-
六 氮 雜 六 環 [29.2.2.1~4,7~.1~15,19~.0~8,13~.0~18,23~] 三 十 七 -
1(33),4,7(37),8,10,12,18,20,22,31,34-十一烯-3,14-二酮，

11- 氯 -4-(4- 羟基 苯 基)-1,7,8- 三 甲 基 -1,4,16,17,23,24- 六 氢 -14H-
15,18-甲桥-6,9-(亚甲桥)二苯并[1,r]吡唑并[3,4-d][1,6,10,15]氧杂三氮杂
環十九烷-5,14(8H)-二酮。

【第13項】

一種用於製備如請求項1之式(I)化合物之方法，其特徵在於使用式
(II)化合物作為起始材料：



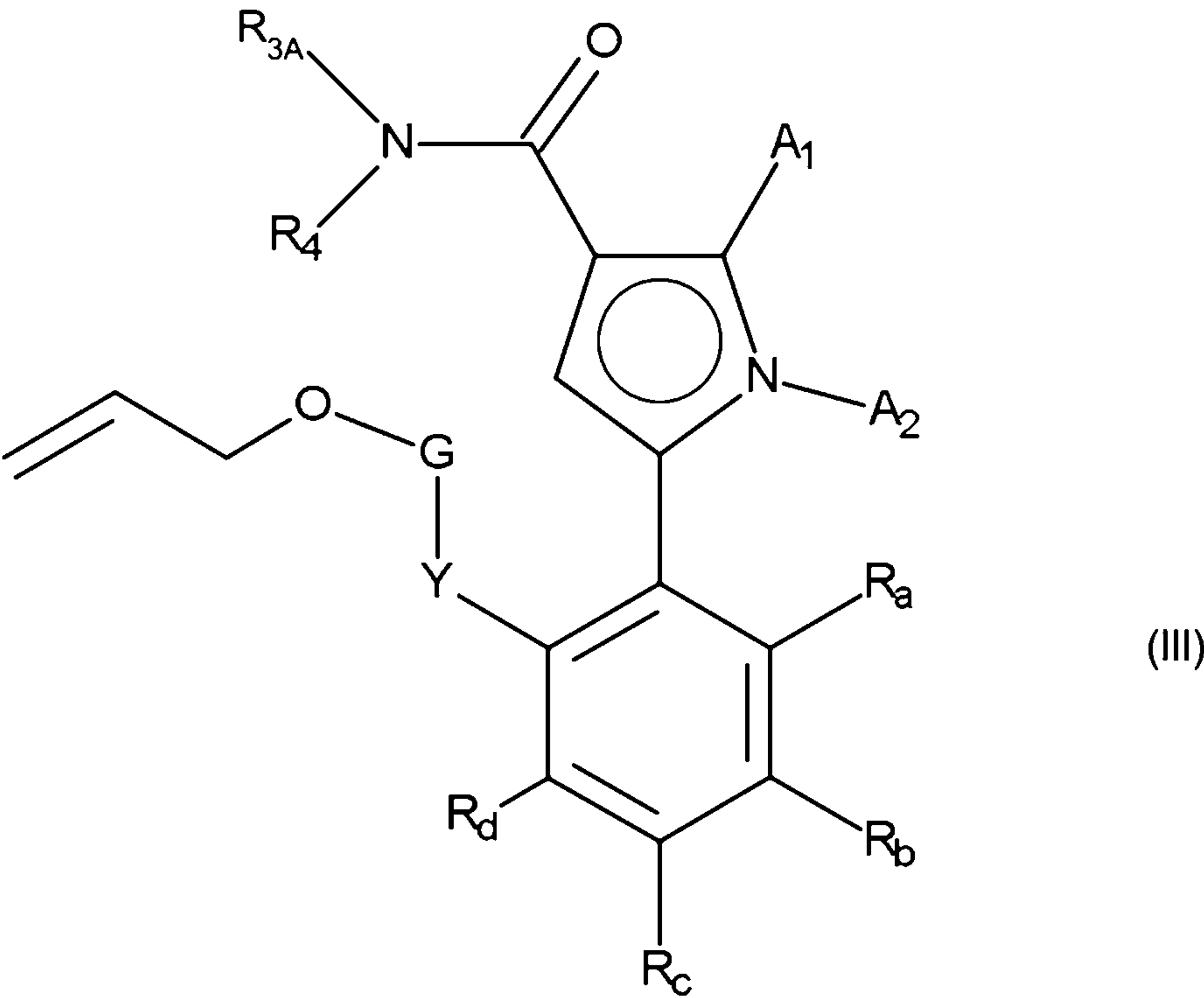
其中A₁、A₂、R_a、R_b、R_c、R_d、Y及G具有如請求項1中定義之式(I)所述之相同含義，及Alk表示直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基，

式(II)化合物之酯官能基-OAlk係經水解以產生相應之羧酸或羧酸鹽，可將其轉化為相應之醯氯或酸酐，然後與胺NHR_{3A}R₄偶合，其中R₄具有如式(I)所述之相同含義及R_{3A}表示：

如式(I)中定義之基團R₃

或基團R₃-O-Alk'-Z、R₃-Alk'-Z或R₃-Z，其中Alk'表示直鏈或分支鏈(C₁-C₆)烷基及Z表示鹵素原子或-OH基團，

以形成式(III)化合物：



其中A₁、A₂、R_a、R_b、R_c、R_d、R₄、Y及G具有如式(I)所述之相同含義，

其經受醇官能基之去保護反應，接著進行分子內親核取代或光延反應或芳族親核取代，

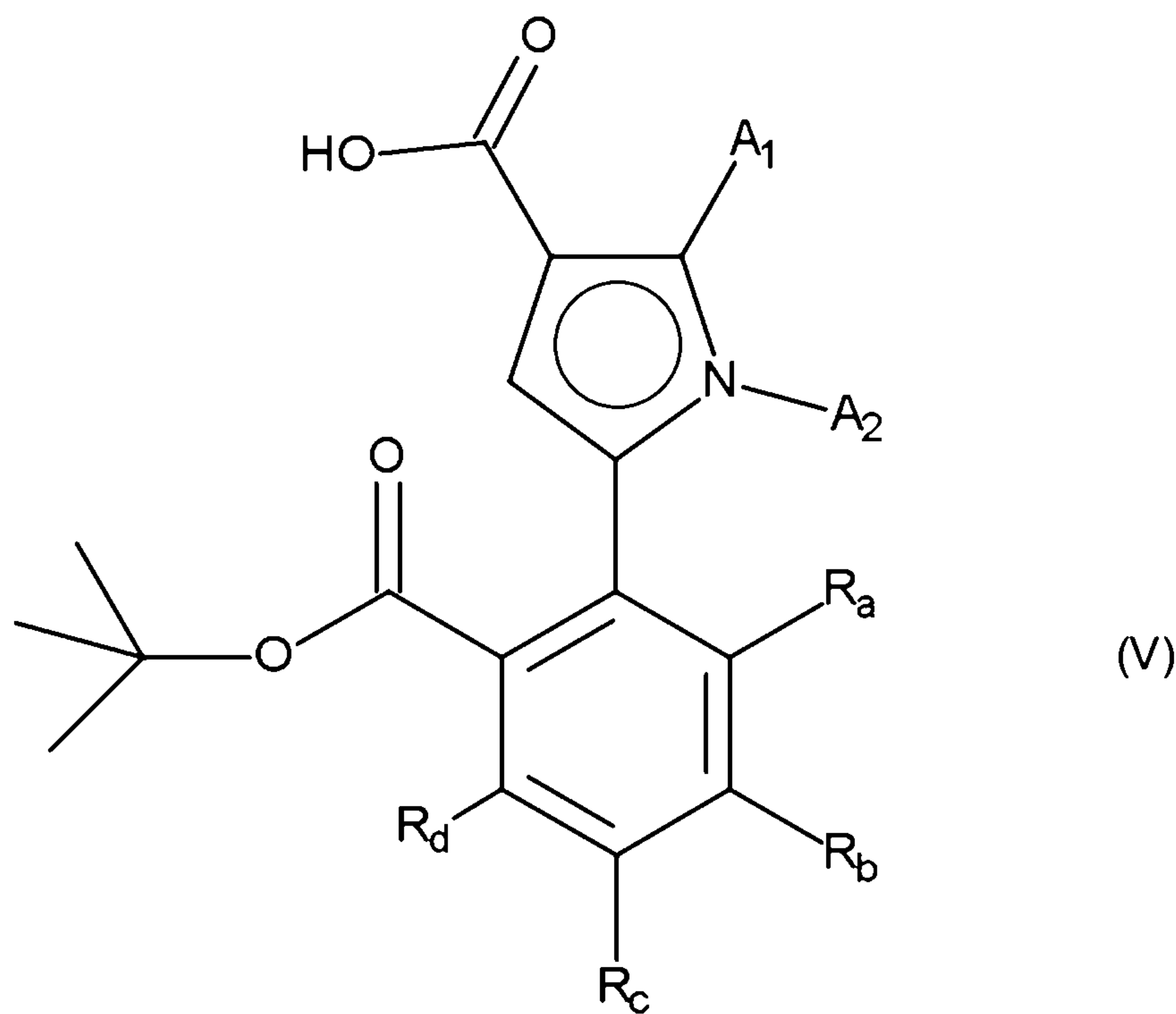
該式(I)化合物可根據習知分離技術純化，該式(I)化合物可用醫藥上可接受之酸或鹼轉化為其加成鹽並根據習知分離技術視需要分成其異構體，

【第14項】

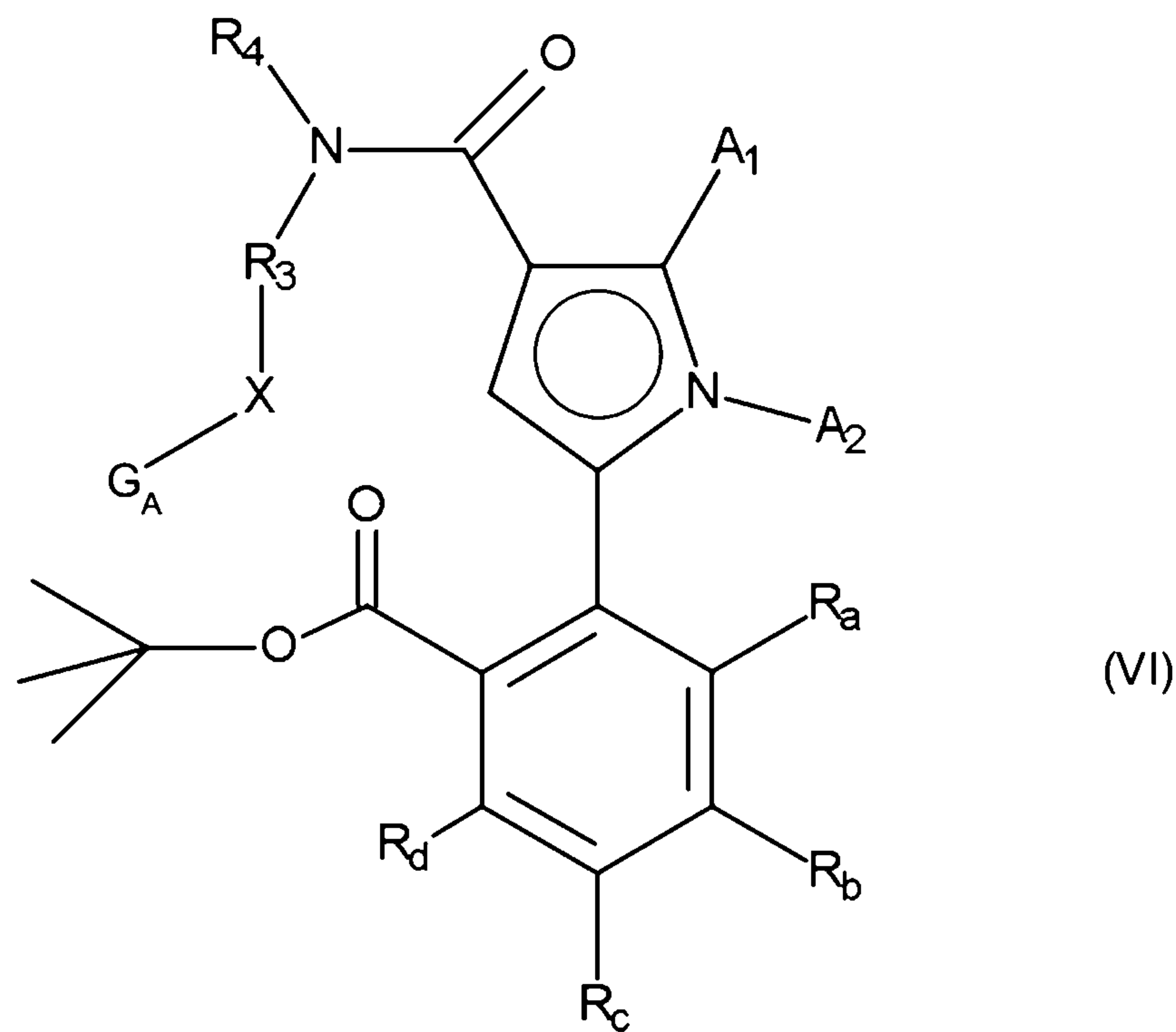
$$\begin{array}{c} R_4 \\ | \\ NH \\ | \\ R_3 \\ | \\ X \\ | \\ G_A \end{array} \quad (IV)$$

Chemical structures of various compounds, including a bicyclic amide with a tert-butyl ester and a thioether, a bicyclic amide with a tert-butyl ester, a bicyclic amide with a tert-butyl ester, a bicyclic amide with a tert-butyl ester, a bicyclic amide with a tert-butyl ester, and a bicyclic amide with a tert-butyl ester.

第 10 頁(發明申請專利範圍)



其中A₁、A₂、R_a、R_b、R_c及R_d具有如式(I)所述之相同含義，
以產生式(VI)化合物：



其中A₁、A₂、R_a、R_b、R_c、R_d、R₃、R₄及X具有如式(I)所述之相同含義，

其經受去保護反應，接著經受分子內偶合以產生式(I)化合物，

該式(I)化合物可根據習知分離技術純化，該式(I)化合物可用醫藥上可接受之酸或鹼轉化為其加成鹽並根據習知分離技術視需要分成其異構體，

應瞭解，在上文描述之方法之過程中被認為適當之任何時間下，合成之試劑或中間物之羥基及胺基可受保護及然後根據合成之要求去保護。

【第15項】

一種藥物組合物，其包含如請求項1至12中任一項之式(I)化合物，或其與醫藥上可接受之酸或鹼形成之加成鹽，與一或多種醫藥上可接受之賦形劑之組合。

【第16項】

如請求項15之藥物組合物，其用作促細胞凋亡劑。

【第17項】

如請求項15之藥物組合物，其用於治療癌症、自體免疫疾病及免疫系統之疾病。

【第18項】

如請求項17之藥物組合物，其中該癌症係選自下列列表：膀胱、大腦、乳房及子宮之癌症、慢性類淋巴細胞性白血病、結腸直腸癌、食道癌及肝癌、淋巴母細胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、黑色素瘤、惡性血液病、骨髓瘤、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌及小細胞肺癌。

【第19項】

一種如請求項1至12中任一項之式(I)化合物之用途，其用於製造用作促細胞凋亡劑之藥劑。

【第20項】

一種如請求項1至12中任一項之式(I)化合物之用途，其用於製造用於治療癌症、免疫疾病及自體免疫疾病之藥劑。

【第21項】

如請求項20之式(I)化合物之用途，其中該癌症係選自下列列表：膀胱、大腦、乳房及子宮之癌症、慢性類淋巴細胞性白血病、結腸直腸癌、食道癌及肝癌、淋巴母細胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、黑色素瘤、惡性血液病、骨髓瘤、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌及小細胞肺癌。

【第22項】

一種如請求項1至12中任一項之式(I)化合物與抗癌劑之組合，該抗癌劑選自以下：遺傳毒物、有絲分裂毒物、抗代謝物、蛋白酶體抑制劑、激酶抑制劑及抗體。

【第23項】

一種藥物組合物，其包含如請求項22之組合與一或多種醫藥上可接受之賦形劑之組合。

【第24項】

如請求項22之組合，其用於治療癌症。

【第25項】

一種如請求項22之組合之用途，其用於製造用於治療癌症之藥劑。

【第26項】

如請求項1至3中任一項之式(I)化合物，其在癌症之治療中與放射治療聯合使用。