



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201217381 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100133825

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 20 日

(51)Int. Cl. : **C07D487/04 (2006.01)**

A61K31/53 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/09/20 美國

61/384,694

(71)申請人：艾維沃製藥公司 (美國) ENVIVO PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：瑞普卡 愛咪 RIPKA, AMY (US)；莎普羅 吉登 SHAPIRO, GIDEON (US)；馬克
納 安德魯 J MCRINER, ANDREW J. (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 229 頁

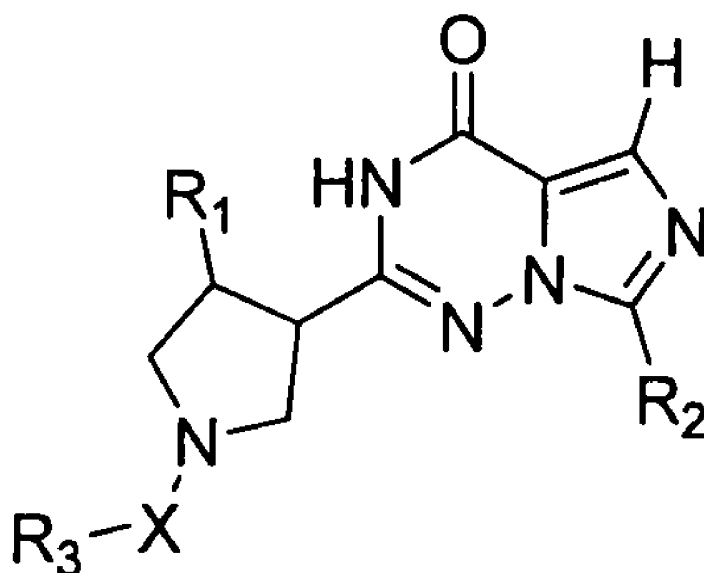
(54)名稱

咪唑三吡酮化合物

IMIDAZOTRIAZINONE COMPOUNDS

(57)摘要

本發明提供咪唑三吡酮化合物，其為磷酸二酯酶 9 之抑制劑。本發明進一步提供該等化合物用於治療哺乳動物(包括人類)中與 PDE9 有關之疾病或病症的方法、其醫藥組合物、醫藥製劑及醫藥用途。



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201217381 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100133825

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 20 日

(51)Int. Cl. : **C07D487/04 (2006.01)**

A61K31/53 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/09/20 美國

61/384,694

(71)申請人：艾維沃製藥公司 (美國) ENVIVO PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：瑞普卡 愛咪 RIPKA, AMY (US)；莎普羅 吉登 SHAPIRO, GIDEON (US)；馬克
納 安德魯 J MCRINER, ANDREW J. (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 229 頁

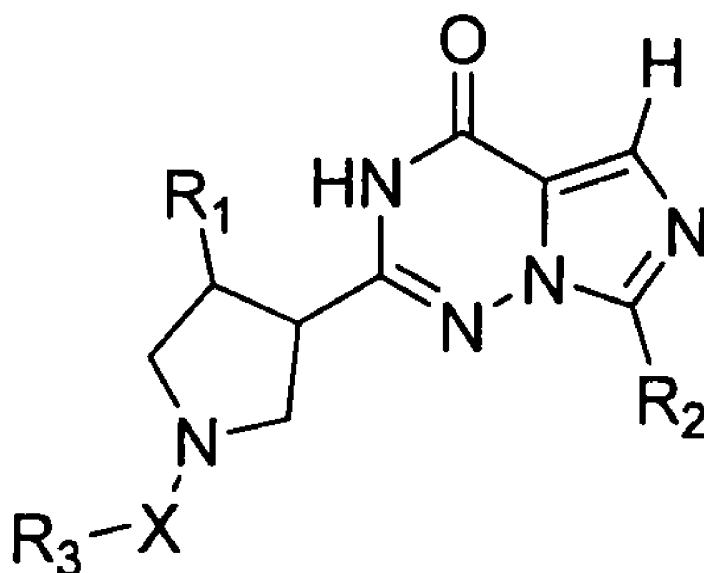
(54)名稱

咪唑三吡酮化合物

IMIDAZOTRIAZINONE COMPOUNDS

(57)摘要

本發明提供咪唑三吡酮化合物，其為磷酸二酯酶 9 之抑制劑。本發明進一步提供該等化合物用於治療哺乳動物(包括人類)中與 PDE9 有關之疾病或病症的方法、其醫藥組合物、醫藥製劑及醫藥用途。



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本申請案主張2010年9月20日申請之美國臨時申請案第61/384,694號之權利，該案之全部內容在此以引用的方式明確併入本文中。

【先前技術】

磷酸二酯酶(PDE)為具有11個由21種基因編碼之成員之酶的超家族，該等基因調節細胞內環核苷酸信號傳導(亦即環單磷酸腺苷(cAMP)及環單磷酸鳥苷(cGMP))。PDE含有可變的N端調節域及高度保守的C端催化域且在其細胞及組織代謝區(包括CNS)中之受質特異性、表現及定位方面不同。在神經元中，該等環核苷酸充當G蛋白偶聯受體之信號傳導級聯中的第二信使且使得激酶活化，激酶活化又將使與突觸傳導及內穩定之調節有關的蛋白質磷酸化。

與cAMP相比，PDE9酶優先選擇性水解cGMP且任何PDE均對cGMP具有最高親和力， K_m 為約170 nM(Fisher等人，*Journal of Biological Chemistry* 1998, 273 (25), 15559-15564)。發現PDE9存在於多種人類組織中，包括前列腺、結腸、小腸、脾、腎、腦及骨骼肌。特定而言，在海馬形成中發現PDE9 mRNA，進一步提示其在學習及記憶中之作用。研究亦顯示cGMP路徑牽涉於突觸可塑性中。在PDE9剔除小鼠中，長時程增強(LTP)得到提高，表明PDE9抑制可改良學習及記憶力。實情為，顯示選擇性PDE9抑制劑增強斯卡福(Schaeffer)側部/CA1突觸(其為已知牽涉於

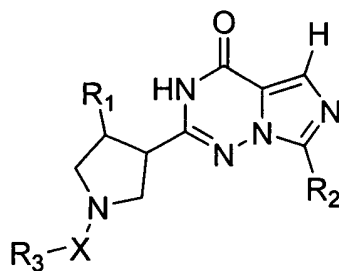
學習及記憶中的海馬區域)處之LTP(Van der Staay等人, *Neuropharmacology*, 2008, **55** (5), 908-918; Huttson et al., *Neuropharmacology*, 2011, **61** (4), 665-676)。在多項研究中, 選擇性PDE9抑制劑有效削弱在被動回避、新目標識別、社會認知及T型迷宮行為檢定中觀測到的缺陷(Van der Staay等人, *Neuropharmacology*, 2008, **55** (5), 908-918)。此外, 在兩項研究中, 神經突生長(突觸可塑性之量度)在PDE9抑制後得到增強(Huttson等人, *Neuropharmacology*, 2011, **61** (4), 665-676; Menitti, ICAD, 2009)。總而言之, 資料提示經抑制PDE9來調控神經元cGMP可改變突觸過程, 包括學習及記憶。

因此, 仍迫切需要用於提高突觸可塑性及突觸過程(例如牽涉於學習、記憶以及與cGMP含量調控有關之CNS疾病或病症中)的新穎PDE9抑制劑。

【發明內容】

本發明提供咪唑三吡啶化合物, 其為磷酸二酯酶9之抑制劑。本發明進一步提供該等化合物用於治療哺乳動物(包括人類)中與PDE9有關之疾病或病症的方法、其醫藥組合物、醫藥製劑及醫藥用途。在特定實施例中, 本發明化合物適用於治療中樞神經系統(CNS)疾病及病症以及其他可能影響CNS功能之病症(其與cGMP含量之調控有關)。在一特定實施例中, 本發明化合物適用於治療將由突觸可塑性及突觸過程(包括學習及記憶)增強受益之疾病或病症。

因此, 本發明之一態樣提供式(I)化合物



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

X係選自一鍵、C(O)或S(O)₂；

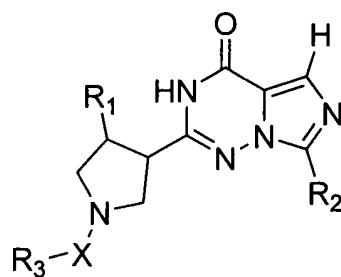
R₁獨立地選自由以下組成之群：H、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₇)環烷基、(C₃-C₇)環烷基(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₇)環烷氧基、雜環烷基、雜環烷基(C₁-C₄)烷基及雜環烷氧基，其中各者均可視情況經一或多個選自由鹵素、-S(O)₂(C₁-C₄)烷基、OH、-C(O)-(C₁-C₄)烷基、側氧基(oxo)、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₃-C₇)環烷基、-C(O)NH(C₁-C₄)烷基、-C(O)N[(C₁-C₄)烷基(C₁-C₄)烷基]、(C₁-C₄烷基)-C(O)-、(C₁-C₄)烷基磺醯基、-S(O)₂NH(C₁-C₄)烷基及-S(O)₂N[(C₁-C₄)烷基(C₁-C₄)烷基]組成之群的取代基取代；

R₂獨立地選自由以下組成之群：(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₃-C₇)環烷基(C₁-C₄)烷基、雜環烷基、雜環烷基(C₁-C₄)烷基、雜芳基、雜芳基(C₁-C₄)烷基、受阻苯基及受阻苯基(C₁-C₄)烷基，其中各者均可視情況經一或多個選自由鹵素、-S(O)₂(C₁-C₄)烷基、OH、-C(O)-(C₁-C₄)烷基、側氧基、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₃-C₇)環烷

基、 $-C(O)NH(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(O)N[(C_1-C_4)$ 烷基 (C_1-C_4) 烷基]、 (C_1-C_4) 烷基)- $C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基磺醯基-、 $-S(O)_2NH(C_1-C_4)$ 烷基及 $-S(O)_2N[(C_1-C_4)$ 烷基 (C_1-C_4) 烷基] 組成之群的取代基取代；及

R_3 獨立地選自由以下組成之群： (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、 (C_3-C_7) 環烷基 (C_1-C_4) 烷基、雜環烷基、雜環烷基 (C_1-C_4) 烷基、雜芳基、雜芳基 (C_1-C_4) 烷基、受阻苯基及受阻苯基 (C_1-C_4) 烷基，其中各者均可視情況經一或多個選自由鹵素、 $-S(O)_2(C_1-C_4)$ 烷基、 OH 、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、側氧基、 CN 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_3-C_7) 環烷基、 $-C(O)NH(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(O)N[(C_1-C_4)$ 烷基 (C_1-C_4) 烷基]、 (C_1-C_4) 烷基)- $C(O)-$ 、 (C_1-C_4) 烷基磺醯基-、 $-S(O)_2NH(C_1-C_4)$ 烷基及 $-S(O)_2N[(C_1-C_4)$ 烷基 (C_1-C_4) 烷基] 組成之群的取代基取代。

本發明之另一態樣提供式(I)化合物



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

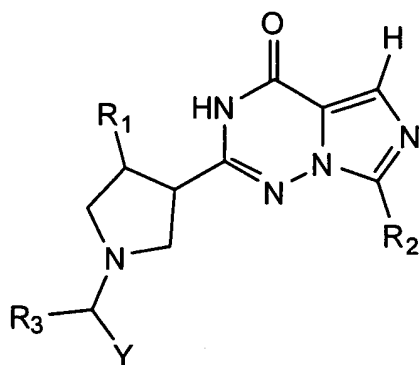
X 係選自一鍵、 $C(O)$ 或 $S(O)_2$ ；

R_1 為 (C_1-C_6) 烷基；

R_2 係選自由雜環烷基、 (C_3-C_{10}) 環烷基(例如金剛烷基)及受阻苯基組成之群，其中各者可視情況經一或多個選自由鹵素、 $-S(O)_2(C_1-C_4)$ 烷基、OH、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、CN、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_4) 烷氧基組成之群的取代基取代；及

R_3 係選自由單環或雙環雜芳基 (C_1-C_4) 烷基及受阻苯基 (C_1-C_4) 烷基組成之群，其中各者可視情況經一或多個選自由鹵素、 $-S(O)_2(C_1-C_4)$ 烷基、OH、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、CN、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_4) 烷氧基組成之群的取代基取代。

在另一態樣中，本發明提供式(I)化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

Y為H或 (C_1-C_3) 烷基；

R_1 為 (C_1-C_6) 烷基；

R_2 係選自由雜環烷基、 (C_3-C_{10}) 環烷基(例如金剛烷基)及受阻苯基組成之群，其中各者可視情況經一或多個選自由鹵素、 $-S(O)_2(C_1-C_4)$ 烷基、OH、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、CN、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_4) 烷氧基組成之群的取代基取

代；及

R₃係選自由單環或雙環雜芳基及受阻苯基組成之群，其中各者可視情況經一或多個選自由鹵素、-S(O)₂(C₁-C₄)烷基、OH、-C(O)-(C₁-C₄)烷基、CN、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₄)烷氧基組成之群的取代基取代。

在又一態樣中，本發明提供選自以下之化合物：

(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-1-(咪唑并[1,2-b]噻吡-2-基甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-1-(咪唑并[1,2-b]噻吡-6-基甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-1-(3-氟苯甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-1-(4-氟苯甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-3-(((3S,4S)-3-甲基-4-(4-側氧基-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3,4-二氫咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-2-基)吡咯啉-1-基)甲基)苯甲腈
(-)-4-(((3,4-反)-3-甲基-4-(4-側氧基-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3,4-二氫咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-2-基)吡咯啉-1-基)甲基)苯甲腈
(+)-2-((3,4-反)-1-(2-氟苯甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮

(+)-2-(((3,4-反)-3-甲基-4-(4-側氧基-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3,4-二氫咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-2-基)吡咯啉-1-基)甲基)苯甲腈
(+)-2-((3S,4S)-4-甲基-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(喹啉-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(喹啉-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(喹啉-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮
(+)-7-((1s,3R)-金剛烷-1-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮
(-)-7-((1s,3R)-金剛烷-1-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(5-氯-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(5-氯-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4-氟-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4-氟-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4,4-二氟環己基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮

(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4,4-二氟環己基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(喹唑啉-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-1-(咪唑并[1,2-b]噻吡-2-基甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-1-(咪唑并[1,2-b]噻吡-6-基甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-7-((1s,3R)-金剛烷-1-基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮 部分1
2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮 部分2
2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮 部分3

(+)-2-((3,4-反)-1-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(鄰甲苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-7-(4-氟-2-甲基苯基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-7-(4,4-二氟環己基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-((R)-1-苯基乙基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-((S)-1-苯基乙基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-7-(5-氟-2-甲基苯基)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(呋喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(呋喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(2-羥基丙-2-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮

(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(2-羥基丙-2-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-7-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-7-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮

或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之另一態樣提供包含本發明化合物(例如式(I)化合物)及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑之醫藥組合物。

本發明之另一態樣提供用於治療與PDE9有關之疾病或病症的方法，其包含向個體投與有效量之本發明化合物(例如以本發明之醫藥組合物形式)以便治療與PDE9有關之疾病或病症。

在另一態樣中，本發明提供抑制個體中之PDE9的方法，其中該方法包含向個體投與治療有效量之本發明化合物(例如式(I)化合物)以便個體中之PDE9得到抑制。

【實施方式】

本發明提供咪唑三吡啶化合物，其為磷酸二酯酶9之抑制劑。本發明進一步提供該等化合物用於治療哺乳動物(包括人類)中與PDE9有關之疾病或病症的方法、其醫藥組合物、醫藥製劑及醫藥用途。將參考為方便起見於下文中闡述之以下定義描述本發明，包括化合物、方法及醫藥組合物。除非另有說明，否則本文中使用的以下術語定義如下：

I. 定義

如本文中所用，除非本文中另有說明或與上下文明顯矛盾，否則本發明之上下文中(尤其申請專利範圍之上下文中)所用術語「一」、「該」及類似術語被視為涵蓋單數及複數兩者。

如本文中所用，片語「與PDE9有關之疾病或病症」描述與PDE9活性異常或cGMP含量異常有關之類型的病症。在某些實施例中，與PDE9有關之疾病或病症為中樞神經系統(CNS)疾病或病症、神經退化病症或可能影響CNS功能之病症，其中該等疾病或病症中之每一者均與cGMP含量之調控有關。在某些實施例中，與PDE9有關之疾病或病症為由突觸可塑性及突觸過程(例如學習或記憶)之相對減弱引起之疾病或病症。在一特定實施例中，本發明化合物藉由用於提高突觸可塑性及突觸過程來治療該等病症，其中片語提高突觸可塑性及突觸過程包括誘導突觸可塑性及突觸過程。

例示性CNS病症包括阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、肌萎縮性側索硬化(ALS或格里克氏疾病(Lou Gerig's disease))、賓斯旺格氏癡呆(Binswanger's dementia)(皮質下動脈硬化性腦病)、雙極性躁鬱症、唐氏症候群(Down's syndrome)、額顳葉退化或額顳葉型癡呆、青光眼、亨庭頓氏病(Huntington's disease)(舞蹈病)、與HIV有關之癡呆、路易體性癡呆(Lewy body dementia)、多發性硬化、多系統萎縮症、帕金森氏病(Parkinson's disease)、初老期癡呆(輕度認知障礙)、精神分裂症、脊髓小腦失調症、斯-里-奧三氏疾病(Steel-Richardson-Olszewski disease)(進行性核上麻痺)、血管性癡呆、注意力不足病症(ADD)及注意力不足過動症(ADHD)。例示性神經退化病症包括創傷性(封閉性或開放性、穿通性頭部損傷)或非創傷性(中風、動脈瘤、缺氧)腦損傷。在某些實施例中，由cGMP含量異常表徵之與PDE9有關之疾病或病症亦可包括張力障礙，包括例如全身性、局部性、節段性、性別性、中度、急性張力障礙反應及遺傳性/原發性張力障礙；及運動障礙，包括例如急性、藥理性、慢性/遲發性及非運動性運動障礙。在某些實施例中，由突觸可塑性及突觸過程之相對減弱表徵之與PDE9有關之疾病或病症包括例如強迫症、X脆折病(Fragile X)、拉赫特氏病(Rhett's)、威廉氏症候群(Williams syndrome)、雷朋寧症候群(Renpenning's syndrome)、泛自閉症障礙(包括自閉症)、埃斯博格症候群(Asperger's syndrome)、廣泛性發展障礙、拉赫特氏症候

群(Rhett's syndrome)及兒童期崩解症。

如本文中所用，術語「調控」係指特定細胞指示物(例如cGMP)含量相對增加或減少。在此態樣中，本文中所描述之疾病/病症之特徵在於cGMP含量相對減少，其中本發明化合物用於經由抑制PDE9來增加cGMP含量。

如本文中所用，術語「醫藥學上可接受」係指自醫藥學上可接受之無毒鹼及酸(包括無機鹼及有機鹼及無機酸及有機酸)製備之鹽。源自無機鹼之鹽包括(但不限於)鋰、鈉、鉀、鎂、鈣及鋅鹽。源自有機鹼之鹽包括(但不限於)氨、一級胺(例如緩血酸胺)、二級胺及三級胺以及胺基酸(例如離胺酸)。源自無機酸之鹽包括(但不限於)硫酸鹽、鹽酸鹽、磷酸鹽、甲烷磺酸鹽、氫溴酸鹽。源自有機酸之鹽包括(但不限於)C₁₋₆烷基羧酸鹽、二羧酸鹽及三羧酸鹽，諸如乙酸鹽、丙酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、己二酸鹽及檸檬酸鹽以及烷基磺酸鹽，諸如甲烷磺酸鹽及芳基磺酸鹽，諸如對甲苯磺酸鹽及苯磺酸鹽。關於鹽之詳細清單參見P.H.Stahl及C.G.Wermuth (編)「Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use」Wiley-VCH (ISBN 3-906390-26-8)。

如本文中所用且除非另有說明，否則術語「治療」係指根除或緩解疾病或病症或與疾病或病症有關的一或多種症狀。在某些實施例中，該等術語係指由向患有疾病或病症之患者投與本發明化合物引起的該疾病或病症之發展或惡化之最小化。在一些實施例中，該等術語係指在特定疾病

之症狀發作後在有或無其他額外活性劑存在下投與本文所提供之化合物。如本文中所用之術語「治療」或其類似術語涵蓋治療個體(例如哺乳動物)之疾病狀態且包括以下至少一者：(i)抑制疾病狀態，亦即部分或完全中止其進程；(ii)緩解疾病狀態，亦即使疾病狀態之症狀消退或緩解疾病症狀；及(iii)逆轉或使疾病狀態消退，較佳消除或治癒疾病。在一特定實施例中，術語「治療」或其類似術語涵蓋治療哺乳動物(例如靈長類動物，例如人類)之疾病狀態且包括以上(i)、(ii)及(iii)中之至少一者。如此項技術中已知，可能需要針對全身與局部傳遞、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投藥時間、藥物相互作用及病狀嚴重性進行調節且其將由一般技術者根據常規實驗確定。

如本文中所用，術語「個體」與「患者」可互換使用。術語「個體」及「患者」係指動物(例如禽類，諸如雞、鵪鶉或火雞)或哺乳動物，包括非靈長類動物(例如牛、豬、馬、綿羊、兔、天竺鼠、大鼠、貓、狗及小鼠)及靈長類動物(例如猴子、黑猩猩及人類)。在一特定實施例中，個體為人類。

如本文中所用且除非另有說明，否則術語「預防」係指預防疾病或病症或其一或多種症狀之發作、復發或傳播。在某些實施例中，該等術語係指在症狀發作之前在有或無其他額外活性化合物存在下向個體(尤其向處於罹患本文所提供之疾病或病症之風險下的患者)投與本文所提供之化合物。該等術語涵蓋抑制或減輕特定疾病之症狀。在某

些實施例中，具有家族病史之個體尤其為預防療法之候選人。此外，具有復發症狀病史之個體亦為預防療法之潛在候選人。在此方面，術語「預防」可與術語「預防性治療」互換使用。在某些實施例中，藉由投與預防有效量之本發明化合物實現預防。

如本文中所用且除非另有說明，否則化合物之「治療有效量」為足以在疾病或病症之治療或防治中提供治療效益或延緩或使與疾病或病症有關的一或多種症狀最小化之量。化合物之治療有效量意謂在疾病或病症之治療或防治中提供治療效益之治療劑(單獨或與其他療法組合)之量。術語「治療有效量」可涵蓋改良整體療法、減輕或避免疾病或病症之症狀或起因或增強另一種治療劑(例如膽鹼酯酶抑制劑、多奈哌齊(donepezil)、雷斯替明(rivastigmine)、加蘭他敏(galantamine)及/或美金胺(memantine))之治療功效的量。

如本文中所用且除非另有說明，否則術語「防治」係指預防或減緩疾病或病症或其一或多種症狀之進程、傳播或惡化。通常，個體自預防性及/或治療性藥劑獲得之有益作用不能使疾病或病症治癒。在此方面，術語「防治」涵蓋治療罹患特定疾病之個體以求預防或使疾病復發最小化。

如本文中所用且除非另有說明，否則化合物之「預防有效量」為足以預防疾病或病症或預防其復發之量。化合物之預防有效量意謂在疾病之預防中提供預防效益的治療劑

(單獨或與其他藥劑組合)之量。術語「預防有效量」可涵蓋改良整體預防或增強另一種預防性藥劑之預防功效的量。

除非指定某一其他碳原子數目，否則烷基意謂表示直鏈或分支鏈飽和或不飽和脂族 C_1 - C_8 烴。呈碳-碳雙鍵或碳-碳參鍵之不飽和現象可位於內部或末端且在雙鍵情況下，包括順式異構體及反式異構體。視情況經取代之烷基可獨立地經一或多個選自以下之取代基取代：F、側氧基、OH、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_3-C_6) 環烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基硫基、 (C_3-C_6) 環烷基硫基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(O)N[(C_1-C_4) \text{ 烷基 } (C_1-C_4) \text{ 烷基}]$ 、 $(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C(O)-$ 、 $(C_1-C_4) \text{ 烷基 磺 醯 基 } -$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NH(C_1-C_4) \text{ 烷基}$ 、 $-S(O)_2N[(C_1-C_4) \text{ 烷基 } (C_1-C_4) \text{ 烷基}]$ 。烷基之實例包括(但不限於)甲基、三氟甲基、乙基、三氟乙基、異丁基、新戊基、順-2-丁烯基及反-2-丁烯基、異丁烯基及炔丙基。 C_1 - C_4 烷基為限於總共至多4個碳原子之烷基之子集。在其他情況下，視情況經取代之烷基可獨立地經一或多個選自F、OH、側氧基及 (C_1-C_4) 烷氧基之取代基取代。在其他情況下，視情況經取代之烷基可獨立地經至多3個氟取代。

在揭示環或鏈中原子數目之大小範圍的各種情況下，均揭示所有子集。因此， C_x - C_y 包括所有子集，例如 C_1 - C_4 包括 C_1 - C_2 、 C_2 - C_4 及 C_1 - C_3 以及 C_1 、 C_2 、 C_3 及 C_4 。

醯基為烷基- $C(O)$ -基團，其中烷基如上文所定義。醯基

之實例包括(但不限於)乙醯基及丙醯基。

烷氧基為烷基-O-基團，其中烷基如上文所定義，包括視情況進行之取代。 C_1 - C_4 烷氧基為烷基-O-之子集，其中烷基之子集限於總共至多4個碳原子。烷氧基之實例包括(但不限於)甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、三氟乙氧基及丙氧基。

烷氧基烷基為烷基-O- $(C_1$ - C_4 烷基)-基團，其中烷基如上文所定義。烷氧基烷基之實例包括(但不限於)甲氧基甲基及乙氧基甲基。

烷氧基烷基氧基為烷氧基-烷基-O-基團，其中烷氧基及烷基如上文所定義。烷氧基烷基氧基之實例包括(但不限於)甲氧基甲基氧基(CH_3OCH_2O-)及甲氧基乙基氧基($CH_3OCH_2CH_2O-$)。

烷硫基為烷基-S-基團，其中烷基如上文所定義。 C_1 - C_4 烷硫基為烷基-S-之子集，其中烷基之子集限於總共至多4個碳原子。

烷基磺醯基為烷基-SO₂-，其中烷基如上文所定義。烷基磺醯基之實例包括(但不限於)甲烷磺醯基及異丙基磺醯基。

烷基胺基為烷基-NH-，其中烷基如上文所定義。

二烷基胺基為(烷基)₂-N-，其中烷基如上文所定義。

醯胺基為H₂NC(O)-。

烷基醯胺基為烷基-NHC(O)-，其中烷基如上文所定義。

二烷基醯胺基為(烷基)₂-NC(O)-，其中烷基如上文所定

義。

芳族基為雜芳基或芳基，其中雜芳基及芳基如下文所定義。

芳基為苯基或萘基。視情況經取代之芳基可獨立地經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 CF_3 、 CN 、 OH 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基硫基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基硫基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷氧基、芳氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、雜 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷氧基、雜芳氧基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{NHR}_a$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)\text{C}(\text{O})\text{-NH}(\text{R}_b)$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)\text{-C}(\text{O})\text{-N}(\text{R}_b)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_a$ 、 $-\text{COR}_a$ 及 R_c ，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 獨立地選自 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ 、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基及雜 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基，其中各者視情況且獨立地經至多3個選自以下之取代基取代：鹵素、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷氧基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基烷氧基、 CN 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 NHMe 、 NMe_2 、哌啶基、嗎啉基、 N-Me- 哌啶基、哌啶基、 OCF_3 、 OCHF_2 、 OCH_2CF_3 、 SMe ，其中各者經碳-碳或碳-氮或碳-氧單鍵連接且其均未經取代；或 R_a 及 R_b 與其所連接之原子共同形成5-6員環。在其他情況下，視情況經取代之芳基可獨立地經一或多個選自以下之取代基取代：

鹵素、 CF_3 、 CN 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基硫基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷氧基、雜 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$ ，其中 R_a 及 R_b 如上文所定義。在其他情況下，視情況經取代之芳基可獨立地經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 CF_3 、 CN 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷氧基及雜 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基。

芳基烷基為芳基-烷基-基團，其中芳基及烷基如上文所定義，包括視情況進行之取代。

芳氧基為芳基-O-基團，其中芳基如上文所定義，包括視情況進行之取代。

芳基烷氧基為芳基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基-O-基團，其中芳基如上文所定義，包括視情況進行之取代。

羧基為 CO_2H 或 CO_2R_d 基團，其中 R_d 獨立地選自 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基及烷氧基烷基，其中烷基、環烷基、芳基及烷氧基如上文所定義，包括視情況進行之取代。

環烷基為 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 環狀非芳族烴，例如 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 環狀非芳族烴，其可含有單一雙鍵。視情況經取代之環烷基可獨立地經一或多個選自以下之取代基取代：F、側氧基、OH、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、 $-(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷硫基、 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基硫基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基]、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基)- $\text{C}(\text{O})$ -、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基磺

鹽基 -、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基]。在其他情況下，視情況經取代之環烷基可獨立地經一或多個選自以下之取代基取代：F、側氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基]、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基)- $\text{C}(\text{O})$ -、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基磺鹽基 -、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基]。在其他情況下，視情況經取代之環烷基可獨立地經選自以下之一取代基取代：側氧基、OH、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷硫基、 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基硫基 -、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基]、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基)- $\text{C}(\text{O})$ -、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基磺鹽基 -、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基]。在其他情況下，視情況經取代之環烷基可獨立地經選自以下之一取代基取代：側氧基、OH、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基烷基及 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷氧基。

環烷基之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環戊烯基及金剛烷基。

環烷氧基為環烷基-O-基團，其中環烷基如上文所定義，包括視情況進行之取代。實例包括(但不限於)環丙氧基、環丁氧基及環戊氧基。 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷氧基為環烷基-O-之子集，其中環烷基含有3-6個碳原子。

環烷基硫基為環烷基-S-基團，其中環烷基如上文所定

義，包括視情況進行之取代。實例包括(但不限於)環丙基硫基、環丁基硫基及環戊基硫基。

環烷基烷基為環烷基-(C₁-C₄烷基)-基團，其中環烷基及烷基如上文所定義，包括視情況進行之取代。實例包括(但不限於)環丙基甲基、環丙基乙基、環己基甲基及環己基乙基。

環烷基烷氧基為環烷基-(C₁-C₄烷基)-O-基團，其中環烷基及烷氧基如上文所定義，包括視情況進行之取代。環烷基烷氧基之實例包括(但不限於)環丙基甲氧基、環戊基甲氧基及環己基甲氧基。

環烷基烷硫基為環烷基-(C₁-C₄)烷基-S-基團，其中環烷基及烷基如上文所定義。環烷基烷硫基之實例包括(但不限於)環丙基甲烷硫基、環丁基甲烷硫基及環戊基甲烷硫基。

鹵素為F、Cl、Br或I。在特定實施例中，鹵素為F、Cl及Br。在一特定實施例中，鹵素為F。

雜芳基可為：(a)四唑，(b)1,2,3,4-噁三唑，(c)1,2,3,5-噁三唑或(d)單環或雙環芳族環系統，或具有1個芳族環之雜雙環系統，該芳族環具有5至10個獨立地選自C、N、O及S之環原子，其限制條件為任何單環中不超過3個環原子不為C。雜芳基之實例包括(但不限於)噻吩基、呋喃基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、哌唑基、咪唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基、嘧啶基、吡咩基、吡啶基、喹啉基、四氫喹啉

基、異喹啉基、四氫異喹啉基、吲唑基、苯并噻二唑基、
 苯并噁二唑基及苯并咪唑基。視情況經取代之雜芳基可獨立地經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 CF_3 、 CN 、 OH 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷硫基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基硫基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷氧基、芳氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、雜 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷氧基、雜芳氧基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}_a$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}_b)$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_b)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_a$ 、 $-\text{COR}_a$ 及 R_c ，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 獨立地選自 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ 、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基及雜 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基，其中各者視情況且獨立地經至多3個選自以下之基團取代：鹵素、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷氧基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基烷氧基、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 NHMe 、 NMe_2 、哌啶基、嗎啉基、 N-Me- 哌啶基、哌啶基、 OCF_3 、 OCHF_2 、 OCH_2CF_3 、 SMe ，其中各者經碳-碳或碳-氮或碳-氧單鍵連接且其均未經取代；或 R_a 及 R_b 與其所連接之原子共同形成5-6員環。在其他情況下，視情況經取代之雜芳基可獨立地經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 CF_3 、 CN 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環

烷基硫基、(C₃-C₇)環烷氧基、雜(C₃-C₇)環烷基、C(O)NH₂、-C(O)NHR_a、-C(O)N(R_a)(R_b)，其中R_a及R_b如上文所定義。在其他情況下，視情況經取代之雜芳基可獨立地經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、CF₃、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、(C₃-C₇)環烷氧基及雜(C₃-C₇)環烷基。

雜芳基烷基為雜芳基-(C₁-C₄烷基)-基團，其中雜芳基及烷基如上文所定義，包括視情況進行之取代。雜芳基烷基之實例包括(但不限於)4-吡啶基甲基及4-吡啶基乙基。

雜芳基氧基為雜芳基-O基團，其中雜芳基如上文所定義，包括視情況進行之取代。

雜芳基烷氧基為雜芳基-(C₁-C₄烷基)-O-基團，其中雜芳基及烷氧基如上文所定義，包括視情況進行之取代。雜芳基烷基之實例包括(但不限於)4-吡啶基甲氧基及4-吡啶基乙氧基。

雜雙環系統為具有8-10個獨立地選自C、N、O及S之原子的雙環系統，其限制條件為任何單環中不超過3個環原子不為碳且限制條件為至少一個環為芳環。視情況經取代之雜雙環系統可獨立地經一或多個選自以下之取代基取代：(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₃-C₇)環烷基、(C₃-C₇)環烷氧基、(C₃-C₇)環烷基(C₁-C₃)烷基、鹵素、烷基磺醯基及氰基。在其他情況下，視情況經取代之雜雙環系統可獨立地經一或多個選自以下之取代基取代：(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、(C₃-C₇)環烷氧基、鹵素及氰基。8-10

員雜雙環系統之實例包括(但不限於)1,5-噻啉基、1,2,3,4-四氫-1,5-噻啉基、1,6-噻啉基、1,2,3,4-四氫-1,6-噻啉基、1,7-噻啉基、1,2,3,4-四氫-1,7-噻啉基、1,8-噻啉基、1,2,3,4-四氫-1,8-噻啉基、2,6-噻啉基、2,7-噻啉基、吡啶基、異喹啶基、四氫異喹啶基、酞嗪基、喹啶基、1,2,3,4-四氫喹啶基、喹啶基、四氫喹啶基、喹啶基、四氫喹啶基、苯并[d][1,2,3]三嗪基(triazyl)、苯并[e][1,2,4]三嗪基、吡啶并[2,3-b]吡啶基、吡啶并[2,3-c]噻吩基、吡啶并[2,3-d]噻吩基、吡啶并[3,2-b]吡啶基、吡啶并[3,2-c]噻吩基、吡啶并[3,2-d]噻吩基、吡啶并[3,4-b]吡啶基、吡啶并[3,4-c]噻吩基、吡啶并[3,4-d]噻吩基、吡啶并[4,3-b]吡啶基、吡啶并[4,3-c]噻吩基、吡啶并[4,3-d]噻吩基、喹啶基、喹啶基、1H-苯并[d][1,2,3]三嗪基、1H-苯并[d]咪唑基、1H-吡啶基、1H-吡啶基、2H-苯并[d][1,2,3]三嗪基、2H-吡啶并[3,4-b]吡啶基、2H-吡啶并[4,3-b]吡啶基、[1,2,3]三嗪并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三嗪并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三嗪并[4,3-a]吡啶基、苯并[b]噻吩基、苯并[c][1,2,5]噻二唑基、苯并[c][1,2,5]噻二唑基、苯并[d]異噻唑基、苯并[d]異噻唑基、苯并[d]噻唑基、苯并[d]噻唑基、苯并呋喃基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]噻吩基、咪唑并[1,2-b]噻吩基、咪唑并[1,2-c]噻吩基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,5-b]噻吩基、咪唑并[1,5-c]噻吩基、吡啶并[1,5-a]吡啶基、吡啶

并[1,5-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、吡唑并[1,5-b]噻吩、吡唑并[1,5-c]嘧啶、吡咯并[1,2-a]吡啶、吡咯并[1,2-a]嘧啶基、吡咯并[1,2-b]噻吩基、吡咯并[1,2-c]嘧啶基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、1H-咪唑并[4,5-c]吡啶基、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-c]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、2H-噁唑基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、3H-咪唑并[4,5-c]吡啶基、苯并[c]異噻唑基、苯并[c]異噁唑基、呋喃并[2,3-b]吡啶基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、異噻唑并[4,5-b]吡啶基、異噻唑并[4,5-c]吡啶基、異噻唑并[5,4-b]吡啶基、異噻唑并[5,4-c]吡啶基、異噁唑并[4,5-b]吡啶基、異噁唑并[4,5-c]吡啶基、異噁唑并[5,4-b]吡啶基、異噁唑并[5,4-c]吡啶基、噁唑并[4,5-b]吡啶基、噁唑并[4,5-c]吡啶基、噁唑并[5,4-b]吡啶基、噁唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻吩并[2,3-b]吡啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、噻吩并[3,2-b]吡啶基及噻吩并[3,2-c]吡啶基。在一些情況下，視情況經取代之雜雙環系統可獨立地在碳上經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、CF₃、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₃-C₇)環烷基、(C₃-C₇)環烷氧基及雜(C₃-C₇)環烷基。

雜環烷基為包含5-10個選自C、N、O及S之環原子的非

芳族、單環或雙環飽和或部分不飽和環系統，其限制條件為任何單環中不超過2個環原子不為C。視情況經取代之雜環烷基可獨立地在碳原子上經選自OH、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₄)烷氧基之一或多個取代基及至多2個側氧基取代。在雜環烷基含有氮之一種情況下，視情況經取代之雜環烷基可獨立地在該氮上經選自(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、(C₃-C₇)環烷基(C₁-C₃)烷基、鹼基、-C(O)O-(C₁-C₄)烷基、-C(O)NH-(C₁-C₄)烷基或-C(O)N((C₁-C₄)烷基)₂基團之一或多個取代基取代。在雜環烷基含有氮之其他情況下，視情況經取代之雜環烷基可獨立地在該氮上經選自(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、(C₃-C₇)環烷基(C₁-C₃)烷基及鹼基之一或多個取代基取代。雜環烷基可經碳或氮環原子連接至分子之其餘部分。雜環烷基之實例包括四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫-2H-哌喃基、四氫-2H-硫哌喃基、吡咯啉基、吡咯啉酮基、丁二鹼亞胺基、哌啉基、哌啶基、N-甲基哌啶基、嗎啉基、嗎啉-3-酮、硫嗎啉基、硫嗎啉-3-酮、2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷基、2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷、2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷及八氫-1H-吡啶并[1,2-a]吡啶。

雜環烷基烷基為雜環烷基-(C₁-C₄烷基)-基團，其中雜環烷基及烷基如上文所定義，包括視情況進行之取代。

雜環烷基氧基為雜環烷基-O-基團，其中雜環烷基如上文所定義，包括視情況進行之取代。

雜環烷基烷氧基為雜環烷基-(C₁-C₄烷基)-O-基團，其中

雜環烷基及烷基如上文所定義，包括視情況進行之取代。

側氧基為-C(O)-基團。

苯基為苯環。視情況經取代之苯基可獨立地經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 CF_3 、 CN 、 OH 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷硫基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基硫基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷氧基、芳氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、雜 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷氧基、雜芳氧基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{NHR}_a$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)\text{C}(\text{O})\text{-NH}(\text{R}_b)$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)\text{-C}(\text{O})\text{-N}(\text{R}_b)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_a$ 、 $-\text{COR}_a$ 及 R_c ，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 獨立地選自 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ 、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基及雜 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基，其中各者視情況且獨立地經至多3個選自以下之基團取代：鹵素、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷氧基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基烷氧基、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 NHMe 、 NMe_2 、哌啶基、嗎啉基、 N-Me- 哌啶基、哌啶基、 OCF_3 、 OCHF_2 、 OCH_2CF_3 、 SMe ，其中各者經碳-碳或碳-氮或碳-氧單鍵連接且其均未經取代；或 R_a 及 R_b 與其所連接之原子共同形成5-6員環。在其他情況下，視情況經取代之苯基可獨立地經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 CF_3 、 CN 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷

基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₃-C₇)環烷基硫基、(C₃-C₇)環烷氧基、雜(C₃-C₇)環烷基、C(O)NH₂、-C(O)NHR_a、-C(O)N(R_a)(R_b)，其中R_a及R_b如上文所定義。在其他情況下，視情況經取代之苯基可獨立地經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、CF₃、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、(C₃-C₇)環烷氧基及雜(C₃-C₇)環烷基。

受阻苯基為視情況經取代之苯環，其可獨立地經至多3個選自以下之基團取代：鹵素、CF₃、CN、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₃-C₇)環烷基硫基、(C₃-C₇)環烷氧基、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷氧基、雜(C₃-C₇)環烷氧基、-OC(O)NHR_a、-OC(O)N(R_a)(R_b)、-C(O)NH₂、-C(O)NHR_a、-C(O)N(R_a)(R_b)、-COR_a及R_c，其中R_a、R_b及R_c獨立地選自(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷基、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂OMe、(C₃-C₇)環烷基、(C₃-C₇)環烷基(C₁-C₄)烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜(C₃-C₇)環烷基及雜(C₃-C₇)環烷基(C₁-C₄)烷基，其中各者視情況且獨立地經至多3個選自以下之基團取代：鹵素、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、(C₃-C₇)環烷氧基、(C₃-C₇)環烷基烷氧基、CN、CHF₂、CF₃、CH₂CF₃、哌啶基、嗎啉基、N-Me-哌啶基、哌啶基、OCF₃、OCHF₂、OCH₂CF₃、SMe，其中各者經碳-碳或碳-氮或碳-氧單鍵連接且其均未經取代；或R_a及R_b與其所連接之原子共同形成5-6員環。

受阻苯基烷基為受阻苯基-(C₁-C₄烷基)-基團，其中受阻苯基及烷基如上文所定義，包括視情況進行之取代。受阻

苯基烷基之實例包括(但不限於)4-氟基-苯基甲基及3-氯-苯基乙基。

以下實例及製備方法中所用縮寫包括：

Ac	醯基 (Me-C(O)-)
AcN	乙腈
ACN	乙腈
BINAP	2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘
Bn	苯甲基
Celite®	矽藻土
DABCO	1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯
DCC	N,N'-二環己基碳化二亞胺
DCM	二氯甲烷
DIEA	二-異丙基乙基胺
DIPEA	二-異丙基乙基胺
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DMF	二甲基甲醯胺
DMP	迪斯馬丁(Dess Martin)高碘烷
DMSO	二甲亞砷
Dppf	1,4-雙(二苯膦基)二茂鐵
EDC	1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽 酸鹽
Et ₃ N	三乙胺
g	公克
h	小時

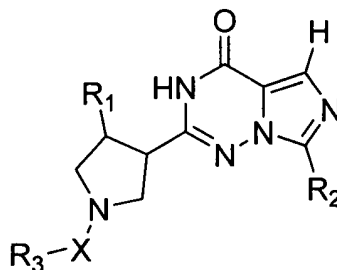
hr	小時
HATU	六 氟 磷 酸 2-(7- 氮 雜 -1H- 苯 并 三 唑 -1- 基)- 1,1,3,3-四 甲 錫
HMDS	六 甲 基 二 矽 烷 胺 化 物
HOBt	1-羥 基 苯 并 三 唑
HPLC	高 壓 液 相 層 析
HRMS	高 解 析 度 質 譜 分 析
i.v.	靜 脈 內
KHMDS	六 甲 基 二 矽 烷 胺 化 鉀
LDA	二-異 丙 基 胺 基 鋰
IPA	異 丙 醇
m	多 重 峰
m-	間
MEM	甲 氧 基 乙 氧 基 甲 基
MeOH	甲 醇
min	分 鐘
mmol	毫 莫 耳
mmole	毫 莫 耳
Ms	甲 磺 酸 鹽
MS	質 譜 分 析
MW	分 子 量
NBS	N-溴 丁 二 醯 亞 胺
NIS	N-碘 丁 二 醯 亞 胺
NMR	核 磁 共 振
NMM	N-甲 基 嗎 啉

NMP	N-甲基-2-吡咯啉酮
o	鄰
o/n	隔夜
p	對
PCC	氯鉻酸吡啶
PEPPSI	二氯化 1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑啉)(3-氯吡啶基)鈹(II)
PhNTf ₂	1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺醯基)甲磺醯胺
POPd	二氫二氯雙(二-第三丁基亞膦酸基-kp)鈹酸鹽(2-)
p.s.i.	磅/平方吋
PPA	聚磷酸
PPAA	1-丙烷膦酸環酐
PTSA	對甲苯磺酸
PyBOP®	六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啉基鎂
RT(或 rt)	室溫(約 20-25℃)
s	單峰
sat.	飽和
SuOH	N-羥基丁二醯亞胺
t	三重峰
TBAF	四丁基氟化銨
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃

TLC	薄層層析
TMS	三甲基矽烷基
Tf	三氟甲磺酸鹽
Tof-MS	飛行時間式質譜法
Ts	甲苯磺酸鹽
v/v	體積/體積
wt/v	重量/體積

II. 本發明化合物

在一實施例中，本發明提供式(I)化合物



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

X係選自一鍵、C(O)或S(O)₂；

R₁獨立地選自由以下組成之群：H、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₇)環烷基、(C₃-C₇)環烷基(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₇)環烷氧基、雜環烷基、雜環烷基(C₁-C₄)烷基及雜環烷氧基，其中各者可視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素(例如F或Cl)、-S(O)₂(C₁-C₄)烷基、OH、-C(O)-(C₁-C₄)烷基、側氧基、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₃-C₇)環烷基、-C(O)NH(C₁-C₄)烷基、

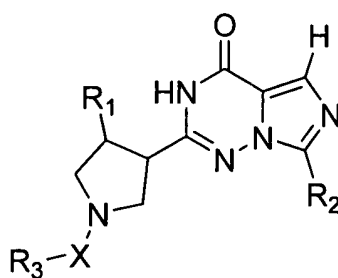
-C(O)N[(C₁-C₄)烷基 (C₁-C₄)烷基]、(C₁-C₄烷基)-C(O)-、(C₁-C₄)烷基磺醯基-、-S(O)₂NH(C₁-C₄)烷基及-S(O)₂N[(C₁-C₄)烷基 (C₁-C₄)烷基]；

R₂獨立地選自由以下組成之群：(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₃-C₇)環烷基 (C₁-C₄)烷基、雜環烷基、雜環烷基 (C₁-C₄)烷基、雜芳基、雜芳基 (C₁-C₄)烷基、受阻苯基及受阻苯基 (C₁-C₄)烷基，其中各者可視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素(例如F或Cl)、-S(O)₂(C₁-C₄)烷基、OH、-C(O)-(C₁-C₄)烷基、側氧基、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₃-C₇)環烷基、-C(O)NH(C₁-C₄)烷基、-C(O)N[(C₁-C₄)烷基 (C₁-C₄)烷基]、(C₁-C₄烷基)-C(O)-、(C₁-C₄)烷基磺醯基-、-S(O)₂NH(C₁-C₄)烷基及-S(O)₂N[(C₁-C₄)烷基 (C₁-C₄)烷基]；及

R₃獨立地選自由以下組成之群：(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、(C₃-C₇)環烷基 (C₁-C₄)烷基、雜環烷基、雜環烷基 (C₁-C₄)烷基、雜芳基、雜芳基 (C₁-C₄)烷基、受阻苯基及受阻苯基 (C₁-C₄)烷基，其中各者均可視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素(例如F或Cl)、-S(O)₂(C₁-C₄)烷基、OH、-C(O)-(C₁-C₄)烷基、側氧基、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₃-C₇)環烷基、-C(O)NH(C₁-C₄)烷基、-C(O)N[(C₁-C₄)烷基 (C₁-C₄)烷基]、(C₁-C₄烷基)-C(O)-、(C₁-C₄)烷基磺醯基-、-S(O)₂NH(C₁-C₄)烷基及-S(O)₂N[(C₁-C₄)烷基 (C₁-C₄)烷基]。在某些實施例中，取代基係選自鹵素(例如F或Cl)、CN、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₄)烷

氧基。在某些實施例中， R_1 係選自 (C_1-C_6) 烷基，例如甲基。在某些實施例中， R_2 係選自由以下組成之群：雜環烷基(例如四氫哌喃基或哌啶基)、 (C_3-C_{10}) 環烷基(例如金剛烷基)及受阻苯基，其可視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、 $-S(O)_2(C_1-C_4)$ 烷基、OH、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、CN、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_4) 烷氧基。在某些實施例中， R_3 係選自由單環或雙環雜芳基 (C_1-C_4) 烷基及受阻苯基 (C_1-C_4) 烷基組成之群，其可視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、 $-S(O)_2(C_1-C_4)$ 烷基、OH、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、CN、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_4) 烷氧基。在某些實施例中，X為一鍵。在某些實施例中， R_3 為嘧啶基甲基-，其可視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素(例如F或Cl)、 $-S(O)_2(C_1-C_4)$ 烷基、OH、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、CN、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_4) 烷氧基。在某些替代性實施例中， R_3 為(受阻苯基)甲基-，其可視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素(例如F或Cl)、 $-S(O)_2(C_1-C_4)$ 烷基、OH、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、CN、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_4) 烷氧基。

在另一實施例中，本發明提供式(I)化合物



(I)

其中：

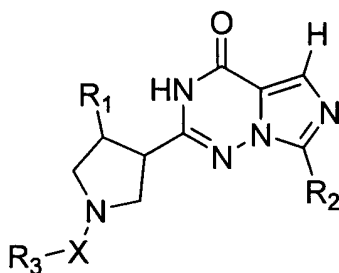
X係選自一鍵、C(O)及S(O)₂；

R₁獨立地選自H、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₇)環烷基、(C₃-C₇)環烷基(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₇)環烷氧基、雜環烷基、雜環烷基(C₁-C₄)烷基及雜環烷氧基，其均可視情況經取代；

R₂獨立地選自(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、(C₃-C₇)環烷基(C₁-C₄)烷基、雜環烷基、雜環烷基(C₁-C₄)烷基、雜芳基、雜芳基(C₁-C₄)烷基、受阻苯基及受阻苯基(C₁-C₄)烷基，其均可視情況經取代；及

R₃獨立地選自(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、(C₃-C₇)環烷基(C₁-C₄)烷基、雜環烷基、雜環烷基(C₁-C₄)烷基、雜芳基、雜芳基(C₁-C₄)烷基、受阻苯基及受阻苯基(C₁-C₄)烷基，其均可視情況經取代。在另一實施例中，化合物可為其醫藥學上可接受之鹽。

在又一實施例中，本發明提供式(I)化合物



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

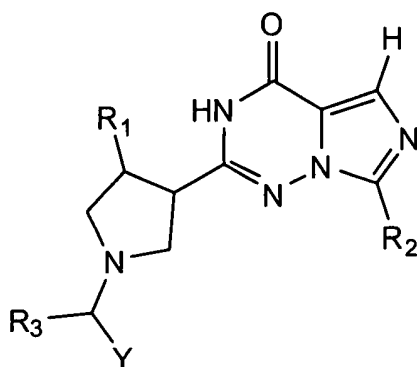
X係選自一鍵、C(O)及S(O)₂；

R_1 為(C₁-C₆)烷基，例如甲基；

R_2 係選自由雜環烷基(例如四氫哌喃基或哌啶基)、(C₃-C₁₀)環烷基(例如金剛烷基)及受阻苯基組成之群，其中各者均可視情況經一或多個選自由鹵素(例如F或Cl)、-S(O)₂(C₁-C₄)烷基、OH、-C(O)-(C₁-C₄)烷基、CN、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₄)烷氧基組成之群的取代基取代；及

R_3 係選自由單環或雙環雜芳基(C₁-C₄)烷基及受阻苯基(C₁-C₄)烷基組成之群，其中各者均可視情況經一或多個選自由鹵素(例如F或Cl)、-S(O)₂(C₁-C₄)烷基、OH、-C(O)-(C₁-C₄)烷基、CN、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₄)烷氧基組成之群的取代基取代。

式(I)之另一實施例可表示為



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

Y為H或(C₁-C₃)烷基，例如甲基或乙基；

R_1 為(C₁-C₆)烷基，例如甲基；

R_2 係選自由雜環烷基(例如四氫哌喃基或哌啶基)、(C₃-C₁₀)環烷基(例如金剛烷基)及受阻苯基組成之群，其中各者均可視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取

代：鹵素(例如F或Cl)、 $-S(O)_2(C_1-C_4)$ 烷基(例如 $-S(O)_2CH_2CH_3$)、OH、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基(例如 $-C(O)CH_3$)、CN、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_4) 烷氧基；及

R_3 係選自由單環或雙環雜芳基及受阻苯基組成之群，其中各者均可視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素(例如F或Cl)、 $-S(O)_2(C_1-C_4)$ 烷基(例如 $-S(O)_2CH_2CH_3$)、OH、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基(例如 $-C(O)CH_3$)、CN、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_4) 烷氧基。在某些實施例中， R_3 為嘧啶基，其可視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素(例如F或Cl)、 $-S(O)_2(C_1-C_4)$ 烷基(例如 $-S(O)_2CH_2CH_3$)、OH、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基(例如 $-C(O)CH_3$)、CN、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_4) 烷氧基。在某些替代性實施例中， R_3 為受阻苯基，其可視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素(例如F或Cl)、 $-S(O)_2(C_1-C_4)$ 烷基(例如 $-S(O)_2CH_2CH_3$)、OH、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基(例如 $-C(O)CH_3$)、CN、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_4) 烷氧基。

在本發明之其中 R_1 為H的某些實施例中，本發明化合物為反式(-)立體異構體。

在本發明之其中 R_1 為H的某些實施例中，本發明化合物為反式(+)立體異構體。

A. 本發明之其他實施例

在一實施例中，烷基不管是單獨存在或作為另一基團(例如烷基胺基)之一部分均為完全飽和的。

在某些實施例中，取代基不經進一步取代。

在多個實施例中，任何定義為視情況經取代之基團均可獨立地視情況經單取代或多取代。

在一實施例中，本發明化合物含有1個經1-3個氟原子取代之烷基。

在另一實施例中，本發明化合物含有1個烷基，該烷基含有1個雙鍵。

在一實施例中，本發明化合物含有2個經1-3個氟原子取代之烷基。

在另一實施例中，本發明化合物含有1個烷基，該烷基含有1個參鍵。

在另一實施例中，本發明化合物含有1個經側氧基取代之烷基。

在另一實施例中，本發明化合物含有1個經羰基取代之烷基。

在另一實施例中，本發明化合物含有1個經(C₁-C₄)烷氧基取代之烷基。

在另一實施例中，本發明化合物含有1個經(C₁-C₄)烷基磺基取代之烷基。

在另一實施例中，本發明化合物含有1個經1-3個氟原子取代之烷氧基。

在一實施例中，飽和單環雜環烷基在碳上經至多2個選自OH、(C₁-C₆)烷基或(C₁-C₄)烷氧基之基團取代。

在一實施例中，飽和單環雜環烷基在氮上經選自-S(O)₂(C₁-C₄)烷基(例如-S(O)₂乙基)及-C(O)-(C₁-C₄)烷基

(例如 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$) 之基團取代。

在一實施例中，飽和單環雜環烷基在氮上經選自 (C_1-C_6) 烷基、醯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{烷基})_2$ 及 (C_1-C_4) 烷基磺醯基之基團取代。

在一實施例中，雜芳基在碳上經 1-3 個選自鹵素、 CN 、 OH 、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基及 (C_1-C_4) 烷基磺醯基之基團取代。

在一實施例中，受阻苯基經 1-3 個選自鹵素、 CN 、 OH 、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_6) 環烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基及 (C_1-C_4) 烷基磺醯基之基團取代。

在多個實施例中，雜芳基可定義為四唑基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、吡唑基、咪唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基、嘧啶基及吡嗪基，其均可視情況經取代。在一特定實施例中，雜芳基為嘧啶基。

在其他實施例中，雜芳基可定義為 1,5-噻啶基、1,2,3,4-四氫-1,5-噻啶基、1,6-噻啶基、1,2,3,4-四氫-1,6-噻啶基、1,7-噻啶基、1,2,3,4-四氫-1,7-噻啶基、1,8-噻啶基、1,2,3,4-四氫-1,8-噻啶基、2,6-噻啶基、2,7-噻啶基、吡啶基、異喹啶基、四氫異喹啶基、酞嗪基、喹啶基、1,2,3,4-四氫喹啶基、喹啶基、四氫喹啶基、喹喏啶基及四氫喹喏啶基，其均可視情況經取代。

在其他實施例中，雜芳基可定義為苯并[d][1,2,3]三

𠵿(triazyl)基、苯并[e][1,2,4]三𠵿基、𠵿啖并[2,3-*b*]𠵿唑基、𠵿啖并[2,3-*c*]噻𠵿基、𠵿啖并[2,3-*d*]噻啖基、𠵿啖并[3,2-*b*]𠵿唑基、𠵿啖并[3,2-*c*]噻𠵿基、𠵿啖并[3,2-*d*]噻啖基、𠵿啖并[3,4-*b*]𠵿唑基、𠵿啖并[3,4-*c*]噻𠵿基、𠵿啖并[3,4-*d*]噻啖基、𠵿啖并[4,3-*b*]𠵿唑基、𠵿啖并[4,3-*c*]噻𠵿基、𠵿啖并[4,3-*d*]噻啖基、𠵿啖并[4,3-*d*]噻啖基、𠵿啖并[4,3-*d*]噻啖基、𠵿啖并[4,3-*d*]噻啖基、1H-苯并[*d*][1,2,3]三唑基、1H-苯并[*d*]咪唑基、1H-𠵿唑基、1H-𠵿啖基、2H-苯并[*d*][1,2,3]三唑基、2H-𠵿唑并[3,4-*b*]𠵿啖基、2H-𠵿唑并[4,3-*b*]𠵿啖基、[1,2,3]三唑并[1,5-*a*]𠵿啖基、[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]𠵿啖基及[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]𠵿啖基，其均可視情況經取代。

在其他實施例中，雜芳基可定義為苯并[*b*]噻吩基、苯并[*c*][1,2,5]噻二唑基、苯并[*c*][1,2,5]噻二唑基、苯并[*d*]異噻唑基、苯并[*d*]異噻唑基、苯并[*d*]噻唑基、苯并[*d*]噻唑基、苯并呋喃基、咪唑并[1,2-*a*]𠵿唑基、咪唑并[1,2-*a*]𠵿啖基、咪唑并[1,2-*a*]噻啖基、咪唑并[1,2-*b*]噻𠵿基、咪唑并[1,2-*c*]噻啖基、咪唑并[1,5-*a*]𠵿唑基、咪唑并[1,5-*a*]𠵿啖基、咪唑并[1,5-*a*]噻啖基、咪唑并[1,5-*b*]噻𠵿基、咪唑并[1,5-*c*]噻啖基、𠵿啖并[1,5-*a*]𠵿唑基、𠵿啖并[1,5-*a*]噻啖基、𠵿啖并[1,5-*b*]噻𠵿、𠵿啖并[1,5-*c*]噻啖、𠵿啖并[1,2-*a*]𠵿𠵿、𠵿啖并[1,2-*a*]噻啖基、𠵿啖并[1,2-*b*]噻𠵿基、𠵿啖并[1,2-*c*]噻啖基、1H-咪唑并[4,5-*b*]𠵿啖基、1H-咪唑并[4,5-*c*]𠵿啖基、1H-𠵿唑并[3,4-*b*]𠵿啖基、1H-𠵿唑并[3,4-*c*]𠵿啖基、1H-

吡唑并[4,3-*b*]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-*c*]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-*c*]吡啶基、1H-吡咯并[3,2-*b*]吡啶基、1H-吡咯并[3,2-*c*]吡啶基、2H-噁唑基、3H-咪唑并[4,5-*b*]吡啶基及3H-咪唑并[4,5-*c*]吡啶基，其均可視情況經取代。

在其他實施例中，雜芳基可定義為苯并[*c*]異噻唑基、苯并[*c*]異噁唑基、呋喃并[2,3-*b*]吡啶基、呋喃并[2,3-*c*]吡啶基、呋喃并[3,2-*b*]吡啶基、呋喃并[3,2-*c*]吡啶基、異噻唑并[4,5-*b*]吡啶基、異噻唑并[4,5-*c*]吡啶基、異噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、異噻唑并[5,4-*c*]吡啶基、異噁唑并[4,5-*b*]吡啶基、異噁唑并[4,5-*c*]吡啶基、異噁唑并[5,4-*b*]吡啶基、異噁唑并[5,4-*c*]吡啶基、噁唑并[4,5-*b*]吡啶基、噁唑并[4,5-*c*]吡啶基、噁唑并[5,4-*b*]吡啶基、噁唑并[5,4-*c*]吡啶基、噻唑并[4,5-*b*]吡啶基、噻唑并[4,5-*c*]吡啶基、噻唑并[5,4-*b*]吡啶基、噻唑并[5,4-*c*]吡啶基、噻吩并[2,3-*b*]吡啶基、噻吩并[2,3-*c*]吡啶基、噻吩并[3,2-*b*]吡啶基及噻吩并[3,2-*c*]吡啶基，其均可視情況經取代。

在一實施例中，X係選自C(O)及S(O)₂。

在另一實施例中，X為C(O)。

在另一實施例中，X為S(O)₂。

在另一實施例中，X為一鍵。

在另一實施例中，Y為H。

在另一實施例中，Y為(C₁-C₃)烷基，例如甲基或乙基。

在一實施例中，R₁係選自H、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷

基及(C₃-C₇)環烷基(C₁-C₄)烷基。

在另一實施例中，R₁係選自(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基及(C₃-C₇)環烷基(C₁-C₄)烷基。

在另一實施例中，R₁係選自(C₁-C₆)烷氧基及(C₃-C₇)環烷氧基。

在另一實施例中，R₁係選自(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₆)烷氧基。

在另一實施例中，R₁係選自(C₁-C₆)烷基及(C₃-C₇)環烷基。

在另一實施例中，R₁係選自雜環烷基、雜環烷基(C₁-C₄)烷基及雜環烷氧基。

在另一實施例中，R₁為H。

在另一實施例中，R₁為(C₁-C₆)烷基。

在另一實施例中，R₁為(C₁-C₃)烷基。

在另一實施例中，R₁為甲基。

在另一實施例中，R₁為(C₁-C₆)烷氧基。

在另一實施例中，R₁為(C₁-C₃)烷氧基。

在另一實施例中，R₁為(C₃-C₇)環烷基。

在另一實施例中，R₁為(C₃-C₅)環烷基。

在另一實施例中，R₁為(C₃-C₇)環烷基(C₁-C₄)烷基。

在另一實施例中，R₁為(C₃-C₅)環烷基(C₁-C₂)烷基。

在另一實施例中，R₁為(C₃-C₇)環烷氧基。

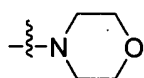
在另一實施例中，R₁為(C₃-C₅)環烷氧基。

在另一實施例中，R₁為雜環烷基。

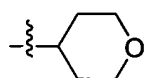
在另一實施例中， R_1 為僅具有6個環原子之雜環烷基。
實例包括(但不限於)N-嗎啉基、哌啶基、哌啉基、N-Me-哌啉基及哌喃基。

在另一實施例中， R_1 為僅具有5個環原子之雜環烷基。
實例包括(但不限於)四氫呋喃基及吡咯啉基。

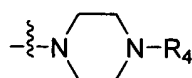
在另一實施例中， R_1 為選自以下描繪之式B1-B16之雜環烷基：



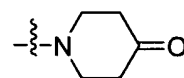
B1



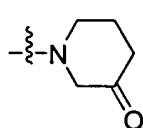
B2



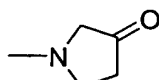
B3



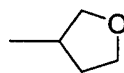
B4



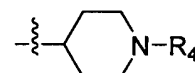
B5



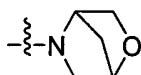
B6



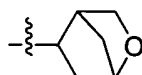
B7



B8



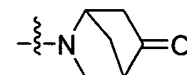
B9



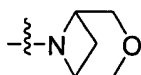
B10



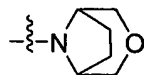
B11



B12



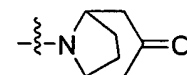
B13



B14



B15



B16

其中 R_4 係選自氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基及 C_3 - C_6 環烷基烷基。

在另一實施例中， R_1 為雜環烷基(C_1 - C_4)烷基。

在另一實施例中， R_1 為雜環烷氧基。

在一實施例中， R_2 係選自(C_1 - C_6)烷基、(C_3 - C_{10})環烷基及(C_3 - C_7)環烷基(C_1 - C_4)烷基。

在一實施例中， R_2 係選自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 環烷基及 (C_3-C_7) 環烷基 (C_1-C_4) 烷基。

在一實施例中， R_2 係選自由雜環烷基、 (C_3-C_{10}) 環烷基及受阻苯基組成之群。

在另一實施例中， R_2 係選自雜環烷基及雜環烷基 (C_1-C_4) 烷基。

在另一實施例中， R_2 係選自受阻苯基、受阻苯基 (C_1-C_4) 烷基、雜芳基及雜芳基 (C_1-C_4) 烷基。

在另一實施例中， R_2 係選自雜芳基及雜芳基 (C_1-C_4) 烷基。

在另一實施例中， R_2 係選自 (C_3-C_7) 環烷基、雜環烷基、雜芳基及受阻苯基。

在另一實施例中， R_2 係選自 (C_3-C_7) 環烷基、雜環烷基及雜芳基。

在另一實施例中， R_2 為 (C_1-C_6) 烷基。

在另一實施例中， R_2 為 (C_1-C_3) 烷基。

在另一實施例中， R_2 為 (C_3-C_7) 環烷基。

在另一實施例中， R_2 為經1或2個氟取代之 (C_3-C_7) 環烷基。

在另一實施例中， R_2 為 (C_3-C_{10}) 環烷基。

在另一實施例中， R_2 經1或2個氟取代之 (C_3-C_{10}) 環烷基。

在另一實施例中， R_2 為 (C_3-C_5) 環烷基。

在另一實施例中， R_2 為 (C_3-C_7) 環烷基 (C_1-C_4) 烷基。

在另一實施例中， R_2 為(C_3-C_5)環烷基(C_1-C_2)烷基。

在另一實施例中， R_2 為雜環烷基。

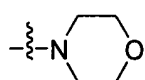
在另一實施例中， R_2 為僅具有6個環原子之雜環烷基。

實例包括(但不限於)N-嗎啉基、哌啶基、哌啶基、N-Me-哌啶基及哌喃基。其他實例包括4-哌啶基、3-四氫哌喃基及4-四氫哌喃基，其可視情況經一或多個選自由鹵素(例如F或Cl)、 $-S(O)_2(C_1-C_4)$ 烷基、OH、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、CN、(C_1-C_6)烷基及(C_1-C_4)烷氧基組成之群的基團取代。

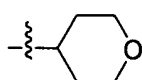
在另一實施例中， R_2 為僅具有5個環原子之雜環烷基。

實例包括(但不限於)四氫呋喃基及吡咯啶基。

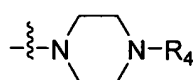
在另一實施例中， R_2 為選自以下描繪之式B1-B16之雜環烷基：



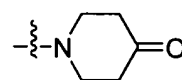
B1



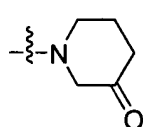
B2



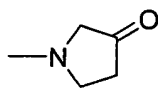
B3



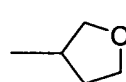
B4



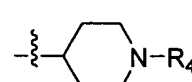
B5



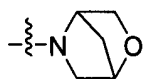
B6



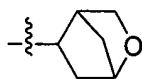
B7



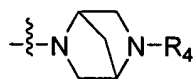
B8



B9



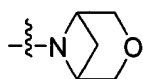
B10



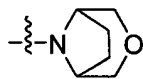
B11



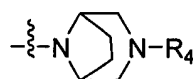
B12



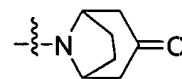
B13



B14



B15



B16

其中 R_4 係選自氫、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 環烷基及 C_3-C_6 環烷基

烷基。

在另一實施例中， R_2 為雜環烷基(C_1 - C_4)烷基。

在另一實施例中， R_2 為雜芳基。

在另一實施例中， R_2 為雜雙環系統。

在另一實施例中， R_2 為具有5-6個選自C、O、S及N之原子的單環芳族環，其限制條件為不超過3個環原子不為C且其中該環可視情況且獨立地經至多2個選自以下之基團取代： C_1 - C_4 烷基、環烷基、環烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧基、 CF_3 、羧基、烷氧基烷基、 C_1 - C_4 環烷基烷氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、硫烷基、鹵素、氰基及硝基。

在另一實施例中， R_2 為含有5個選自C、O、S及N之原子的單環芳族環，其限制條件為不超過3個環原子不為C且其中該環可視情況且獨立地經至多2個選自以下之基團取代： C_1 - C_4 烷基、環烷基、環烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧基、 CF_3 、羧基、烷氧基烷基、 C_1 - C_4 環烷基烷氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、硫烷基、鹵素、氰基及硝基。

在另一實施例中， R_2 為含有6個選自C及N之原子的單環芳族環，其限制條件為不超過3個環原子不為C且其中該環可視情況且獨立地經至多2個選自以下之基團取代： C_1 - C_4 烷基(例如甲基)、環烷基、環烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧基、 CF_3 、羧基、烷氧基烷基、 C_1 - C_4 環烷基烷氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺

基、硫烷基、鹵素(例如F或Cl)、氰基及硝基。

在另一實施例中， R_2 為雜芳基(C_1-C_4)烷基。

在另一實施例中， R_2 為受阻苯基。

在另一實施例中， R_2 為受阻苯基(C_1-C_4)烷基。

在一實施例中， R_3 係選自(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_7)環烷基、雜環烷基、雜芳基及受阻苯基。

在一實施例中， R_3 係選自(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_7)環烷基、雜環烷基及雜芳基。

在另一實施例中， R_3 係選自(C_3-C_7)環烷基(C_1-C_4)烷基、雜環烷基(C_1-C_4)烷基及雜芳基(C_1-C_4)烷基。

在另一實施例中， R_3 係選自雜環烷基(C_1-C_4)烷基及雜芳基(C_1-C_4)烷基。

在另一實施例中， R_3 係選自雜環烷基及雜芳基。

在另一實施例中， R_3 為(C_1-C_6)烷基。

在另一實施例中， R_3 為(C_1-C_3)烷基。

在另一實施例中， R_3 為(C_3-C_7)環烷基。

在另一實施例中， R_3 為(C_3-C_5)環烷基。

在另一實施例中， R_3 為(C_3-C_7)環烷基(C_1-C_4)烷基。

在另一實施例中， R_3 為(C_3-C_5)環烷基(C_1-C_2)烷基。

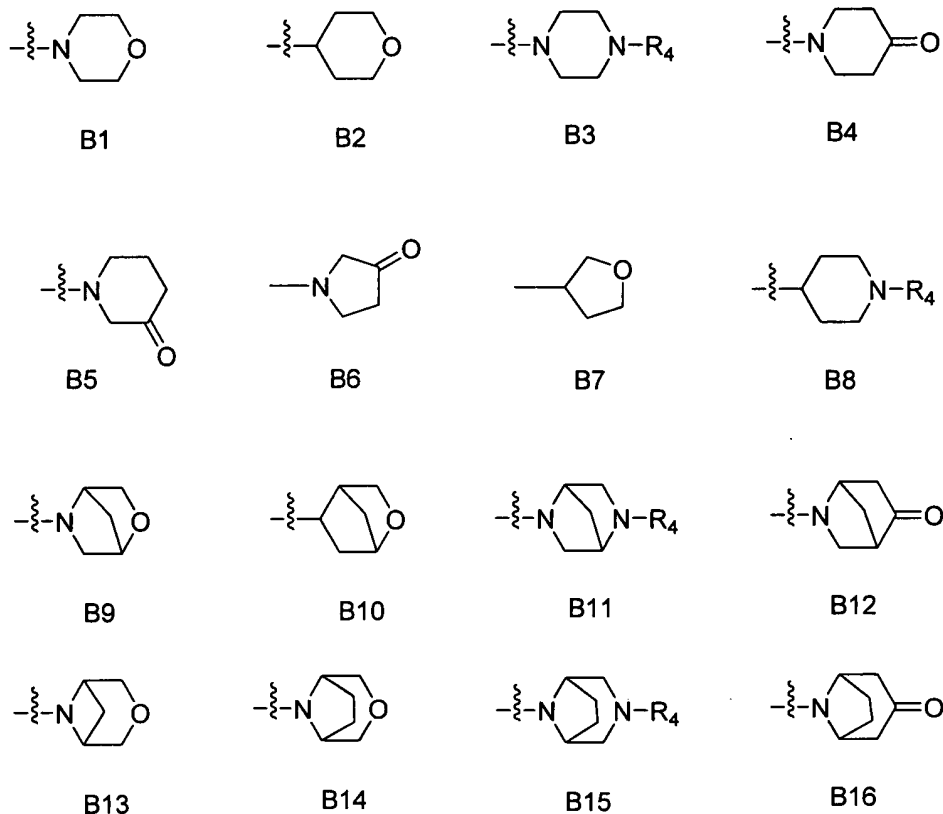
在另一實施例中， R_3 為雜環烷基。

在另一實施例中， R_3 為僅具有6個環原子之雜環烷基。實例包括(但不限於)N-嗎啉基、哌啶基、哌啶基、N-Me-哌啶基及哌喃基。

在另一實施例中， R_3 為僅具有5個環原子之雜環烷基。

實例包括(但不限於)四氫呋喃基及吡咯啉基。

在另一實施例中， R_3 為選自以下描繪之式B1-B16之雜環烷基：



其中 R_4 係選自氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基及 C_3 - C_6 環烷基烷基。

在另一實施例中， R_3 係選自由單環或雙環雜芳基及受阻苯基組成之群。

在另一實施例中， R_3 為嘧啶基甲基-，其可視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素(例如F或Cl)、 $-S(O)_2(C_1-C_4)$ 烷基、OH、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、CN、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_4) 烷氧基。

在另一實施例中， R_3 為(受阻苯基)甲基-，其可視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素(例如F

或 Cl)、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、OH、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、CN、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_4) 烷氧基。

在另一實施例中， R_3 為雜環烷基 (C_1-C_4) 烷基。

在另一實施例中， R_3 為雜芳基，例如單環或雙環雜芳基。

在另一實施例中， R_3 為雜雙環系統。

在另一實施例中， R_3 為具有 5-6 個選自 C、O、S 及 N 之原子的單環芳族環，其限制條件為不超過 3 個環原子不為 C 且其中該環可視情況且獨立地經至多 2 個選自以下之基團取代： C_1-C_4 烷基、環烷基、環烷氧基、 C_1-C_4 烷氧基、 CF_3 、羧基、烷氧基烷基、 C_1-C_4 環烷基烷氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、硫烷基、鹵素、氰基及硝基。

在另一實施例中， R_3 為含有 5 個選自 C、O、S 及 N 之原子的單環芳族環，其限制條件為不超過 3 個環原子不為 C 且其中該環可視情況且獨立地經至多 2 個選自以下之基團取代： C_1-C_4 烷基、環烷基、環烷氧基、 C_1-C_4 烷氧基、 CF_3 、羧基、烷氧基烷基、 C_1-C_4 環烷基烷氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、硫烷基、鹵素、氰基及硝基。

在另一實施例中， R_3 為含有 6 個選自 C 及 N 之原子的單環芳族環，其限制條件為不超過 3 個環原子不為 C 且其中該環可視情況且獨立地經至多 2 個選自以下之基團取代： C_1-C_4 烷基、環烷基、環烷氧基、 C_1-C_4 烷氧基 (例如 -OMe)、

CF₃、羧基、烷氧基烷基、C₁-C₄環烷基烷氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、硫烷基、鹵素(例如F)、氰基及硝基。

在另一實施例中，R₃係選自由單環或雙環雜芳基(C₁-C₄)烷基及受阻苯基(C₁-C₄)烷基組成之群。

在另一實施例中，R₃為嘧啶基，其可視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素(例如F或Cl)、-S(O)₂(C₁-C₄)烷基、OH、-C(O)-(C₁-C₄)烷基、CN、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₄)烷氧基。

在另一實施例中，R₃為受阻苯基，其可視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素(例如F或Cl)、-S(O)₂(C₁-C₄)烷基、OH、-C(O)-(C₁-C₄)烷基、CN、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₄)烷基。

在另一實施例中，R₃為雜芳基(C₁-C₄)烷基。

在另一實施例中，R₂為雜芳基-CH₂-。

在另一實施例中，R₃為受阻苯基。

在另一實施例中，R₃為受阻苯基(C₁-C₄)烷基。

在另一實施例中，R₃為受阻苯基-CH₂-。

在某些實施例中，取代基係選自鹵素、CN、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₄)烷基。

在某些實施例中，雜環烷基為四氫吡喃基。

在某些實施例中，雜環烷基為吡啶基。

在某些實施例中，鹵素為F或Cl。

在一特定實施例中，本發明化合物係選自以下個別化合

物清單中之一者，其中各者意欲為各別實施例且為方便起見僅以表格/清單形式提供：

(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-1-(咪唑并[1,2-b]噻吡-2-基甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-1-(咪唑并[1,2-b]噻吡-6-基甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-1-(3-氟苯甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-1-(4-氟苯甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-3-(((3S,4S)-3-甲基-4-(4-側氧基-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3,4-二氫咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-2-基)吡咯啉-1-基)甲基)苯甲腈
(-)-4-(((3,4-反)-3-甲基-4-(4-側氧基-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3,4-二氫咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-2-基)吡咯啉-1-基)甲基)苯甲腈
(+)-2-((3,4-反)-1-(2-氟苯甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-2-(((3,4-反)-3-甲基-4-(4-側氧基-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3,4-二氫咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-2-基)吡咯啉-1-基)甲基)苯甲腈
(+)-2-((3S,4S)-4-甲基-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮

(+)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(喹啉-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(喹啉-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(喹啉-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮
(+)-7-((1s,3R)-金剛烷-1-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮
(-)-7-((1s,3R)-金剛烷-1-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(5-氯-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(5-氯-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4-氯-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4-氯-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4,4-二氟環己基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4,4-二氟環己基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(喹啉-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮

(-)-2-((3,4-反)-1-(咪唑并[1,2-b]噻吡-2-基甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-1-(咪唑并[1,2-b]噻吡-6-基甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-7-((1s,3R)-金剛烷-1-基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮 部分1
2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮 部分2
2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮 部分3
(+)-2-((3,4-反)-1-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(鄰甲苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮

(-)-7-(4-氟-2-甲基苯基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮
(+)-7-(4,4-二氟環己基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-((R)-1-苯基乙基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-((S)-1-苯基乙基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮
(-)-7-(5-氟-2-甲基苯基)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(呋喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(呋喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮
(-)-7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮
(+)-7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(2-羥基丙-2-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(2-羥基丙-2-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮

(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮
(-)-7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮
(+)-7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮
(+)-7-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮
(-)-7-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮

或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明意欲包括本文所述之任何新穎化合物或組合物，例如醫藥組合物。此外，在本發明之某些實施例中，本發明包括本發明化合物之所有活性代謝物，例如式(I)化合物之N-氧化物衍生物。

本發明化合物(例如式(I)化合物)可呈醫藥學上可接受之鹽形式。片語「醫藥學上可接受」係指自醫藥學上可接受之無毒鹼及酸(包括無機鹼及有機鹼與無機酸及有機酸)製備之鹽。源自無機鹼之鹽包括(但不限於)鋰、鈉、鉀、鎂、鈣及鋅鹽。源自有機鹼之鹽包括(但不限於)氨、一級胺(例如緩血酸胺)、二級胺及三級胺及胺基酸(例如離胺酸)。源自無機酸之鹽包括(但不限於)硫酸鹽、鹽酸鹽、磷酸鹽、甲烷磺酸鹽、氫溴酸鹽。源自有機酸之鹽包括(但不限於)C₁₋₆烷基羧酸鹽、二羧酸鹽及三羧酸鹽，諸如乙酸

鹽、丙酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、己二酸鹽及檸檬酸鹽以及烷基磺酸鹽，諸如甲烷磺酸鹽及芳基磺酸鹽，諸如對甲苯磺酸鹽及苯磺酸鹽。關於鹽之詳細清單參見 P.H.Stahl 及 C.G. Wermuth (編)「Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use」Wiley-VCH (ISBN 3-906390-26-8)。

如本文中說明，本發明亦包括化合物之對映異構體、非對映異構體或外消旋體。對映異構體為一對立體異構體對，該對立體異構體為彼此之不重疊鏡像。對映異構體對之 1:1 混合物為外消旋混合物。在適當情況下，術語「對映異構體」用於表示外消旋混合物。非對映異構體為具有至少兩個不對稱原子但不為彼此之鏡像的立體異構體。可根據卡恩-英格爾-普雷洛格(Cahn-Ingold-Prelog)R-S系統指定絕對立體化學。當化合物為純對映異構體時，可由R或S指定各對掌性碳處之立體化學。視化合物旋轉鈉D線之波長之平面偏振光之方向(右旋或左旋)而定，解析化合物可表示為(+)或(-)。本文所述之某些化合物含有一或多個不對稱中心或軸且因此可產生對映異構體、非對映異構體及根據絕對立體化學可定義為(R)-或(S)-之其他立體異構形式。本發明意欲包括所有該等可能的異構體，包括外消旋混合物、光學純形式及中間混合物。光活性(R)-及(S)-異構體可使用對掌性合成組元或對掌性試劑製備或使用習知技術解析。若化合物含有雙鍵，則取代基可為E或Z組態。若化合物含有經雙取代之環烷基，則環烷基取代基可具有

順式或反式組態。

此外，本發明化合物可以互變異構形式存在，該等互變異構形式可彼此平衡。本發明涵蓋式(I)之所有互變異構形式。

可基於成分之物理化學差異將任何所得異構體混合物分離為純或實質上純的幾何或光學異構體、非對映異構體、外消旋體，例如藉由層析及/或分步結晶。

可藉由已知方法，例如藉由分離用光活性酸或鹼獲得之其非對映異構鹽並釋放光活性酸性或鹼性化合物將任何所得最終產物或中間物之外消旋體解析為光學對映體。詳言之，因此可使用鹼性部分將本發明化合物解析為其光學對映體，例如藉由對用光活性酸(例如酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二乙醯基酒石酸、二-*O,O'*-對甲苯甲醯基酒石酸、扁桃酸、蘋果酸或樟腦-10-磺酸)形成之鹽進行分步結晶。亦可使用對掌性吸附劑藉由對掌性層析(例如高壓液相層析(HPLC))解析外消旋產物。

如本文中所用，術語「異構體」係指具有相同分子式但在原子排列及組態方面不同的不同化合物。亦如本文中所用，術語「光學異構體」或「立體異構體」係指可因本發明之既定化合物而存在之各種立體異構組態中之任一者且包括幾何異構體。

本文中提供之任何化學式亦意欲表示化合物之未經標記之形式以及同位素標記之形式。同位素標記化合物具有由本文中提供之化學式描繪之結構，但例外在於一或多個原

子由具有所選原子質量或質量數之原子置換。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，分別諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I 。舉例而言，用較重同位素（諸如氘(^2H))進行之取代可提供由較高代謝穩定性產生的某些治療優點，較高代謝穩定性可較佳且產生較長活體內半衰期或使哺乳動物或人類之劑量減少。本發明包括各種如本文中所定義之同位素標記化合物，例如其中存在諸如 ^3H 、 ^{13}C 及 ^{14}C 之放射性同位素的化合物。該等同位素標記化合物可能亦適用於代謝研究(使用 ^{14}C)；反應動力學研究(使用例如 ^2H 或 ^3H)；偵測或成像技術，諸如正電子發射斷層攝影法(PET)或單光子發射電腦斷層攝影法(SPECT)，包括藥物或受質組織分佈檢定；或患者之放射性治療。詳言之， ^{18}F 或標記化合物可尤其適用於PET或SPECT研究。通常可藉由執行下文描述之流程或實例及製備中揭示之程序藉由用易於獲得之同位素標記試劑取代非同位素標記試劑來製備本發明之同位素標記化合物及其前藥。

此外，用較重同位素，尤其氘(亦即 ^2H 或D)進行之取代可產生由較高代謝穩定性產生的某些治療優點，例如活體內半衰期提高或所需劑量降低或治療指數改良。應理解，在此情形下，氘被視為式(I)化合物之取代基。該較重同位素(特定言之氘)之濃度可由同位素增濃因數限定。如本文中所用之術語「同位素增濃因數」意謂指定同位素之同位素豐度與天然豐度之間的比率。若本發明化合物中之取代

基為所示氘，則該化合物之各指定氘原子之同位素增濃因數為至少3500(各指定氘原子處52.5%氘併入)、至少4000(60%氘併入)、至少4500(67.5%氘併入)、至少5000(75%氘併入)、至少5500(82.5%氘併入)、至少6000(90%氘併入)、至少6333.3(95%氘併入)、至少6466.7(97%氘併入)、至少6600(99%氘併入)或至少6633.3(99.5%氘併入)。

通常可使用合適同位素標記試劑代替先前使用之非標記試劑，藉由熟習此項技術者已知之習知技術或與伴隨實例及製備中所述類似之方法製備同位素標記之式(I)化合物。

本發明化合物可以不同晶體形式存在。晶體形式包括單組分晶體形式及多組分晶體形式，且包括(但不限於)多晶型、溶劑合物、水合物及/或其他分子複合物。在某些實施例中，結晶形式為實質上純的，以1種結晶形式分離或增濃，及/或實質上不含非晶形式及/或其他晶體形式。

此外，在某些實施例中，化合物及其醫藥學上可接受之鹽可呈溶劑合物(亦即由指定重量比之兩種或兩種以上元素或成分之化合形成的物質)形式。在某些實施例中，此情況在式(I)化合物以將溶劑分子併入晶格中之方式結晶時出現。形成溶劑合物之溶劑之實例為水(水合物)、MeOH、EtOH、iPrOH及丙酮。式(I)涵蓋所描繪化合物之所有溶劑合物。根據本發明之醫藥學上可接受之溶劑合物亦包括其中結晶溶劑可經同位素(例如D₂O、d₆-丙酮、d₆-DMSO)取代之溶劑合物。

本發明化合物，亦即含有能夠充當氫鍵之供體及/或受

體之基團的式(I)化合物能夠與合適共晶體形成物形成共晶體。該等共晶體可藉由已知共晶體形成程序自式(I)化合物製備。該等程序包括在溶液中將式(I)化合物與共晶體形成物一起在結晶條件下研磨、加熱、共昇華、共熔融或接觸及分離由此形成之共晶體。合適共晶體形成物包括 WO 2004/078163 中描述之共晶體形成物。因此，本發明進一步提供包含式(I)化合物之共晶體。

本發明化合物以游離形式(以其鹽形式)或其前藥衍生物形式獲得。

當鹼性基團及酸性基團存在於同一分子中時，本發明化合物亦可形成內鹽，例如兩性離子分子。

本發明亦提供本發明化合物之前藥，其在活體內轉化為本發明化合物。前藥為在向個體投與前藥後經活體內生理作用(諸如水解、代謝及其類似作用)化學改質為本發明化合物之化合物。製造及使用前藥所涉及之適用性及技術已為熟習此項技術者所熟知。前藥在概念上可劃分為兩種非互斥類別，生物前驅體前藥及載劑前藥。參見 *The Practice of Medicinal Chemistry*, 第 31-32 章(Wermuth 編, Academic Press, San Diego, Calif., 2001)。通常，生物前驅體前藥為含有一或多個保護基且藉由代謝或溶劑分解轉化為活性形式的非活性或與相應活性藥物化合物相比活性較低的化合物。活性藥物形式及任何釋放之代謝產物均應具有可接受之低毒性。

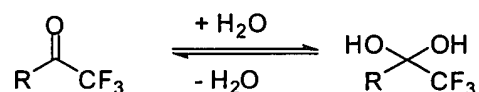
載劑前藥為含有(例如)改良作用位點之吸收及/或定位傳

遞之轉運部分的藥物化合物。該載劑前藥中，藥物部分與轉運部分之間的鍵聯需為共價鍵，該前藥不具有活性或比藥物化合物活性低，且任何所釋放之轉運部分均為可接受之無毒性。若前藥之轉運部分意欲增強吸收時，轉運部分之釋放通常應為快速。在其他情況下，需要利用提供緩慢釋放之部分體(例如某些聚合物或其他部分體，諸如環糊精)。載劑前藥可(例如)用於改良下列一種或多種性質：提高親脂性、延長藥理作用持續時間、提高位點特異性、減少毒性及不良反應及/或改良藥物調配(例如穩定性、水溶性、抑制非所需之感官或生物化學性質)。舉例而言，可由(a)羥基與親脂性羧酸(例如具有至少一個親脂性部分之羧酸)或(b)羧酸基與親脂性醇(例如具有至少一個親脂性部分之醇，例如脂族醇)之酯化反應提高親脂性。

例示性前藥為例如游離羧酸之酯及硫醇之S-醯基衍生物及醇或酚之O-醯基衍生物，其中醯基具有如本文中定義之含義。合適前藥通常為醫藥學上可接受之酯衍生物，其可在生理條件下藉由溶劑分解轉化為母羧酸，例如此項技術中習知使用的低碳烷基酯、環烷基酯、低碳烯基酯、苯甲酯、單取代之低碳烷基酯或雙取代之低碳烷基酯，諸如 ω -(胺基、單-低碳烷基胺基或二-低碳烷基胺基、羧基、低碳烷氧基羧基)-低碳烷基酯、 α -(低碳烷醯氧基、低碳烷氧基羧基或二-低碳烷基胺基羧基)-低碳烷基酯，諸如特戊醯氧甲基酯及其類似物。此外，胺已經遮蔽為經芳基羧氧基甲基取代之衍生物，其由活體內酯酶分解，從而釋放游離藥

物及甲醛(Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989))。此外，含有酸性NH基團(諸如咪唑、醯亞胺、吡啶及其類似基團)之藥物已用N-醯氧基甲基遮蔽(Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985))；且羥基已經遮蔽為酯及醚。EP 039,051(Sloan及Little)揭示曼尼期(Mannich)鹼氧肟酸前藥、其製備方法及用途。

此項技術之實踐者將認識到某些親電子酮可以水合形式存在。本揭示案之範疇包括所有該等水合形式。舉例而言，可經由向羰基中添加水使三氟甲基酮以水合形式存在。此描繪於以下圖式中。此實例不意欲限制水合形式之範疇。



其他治療劑可與本發明化合物同時投與、在本發明化合物之前投與或在本發明化合物之後投與。本發明化合物可由相同或不同投藥途徑單獨投與，或與其他藥劑一起於同一醫藥組合物中共同投與。

在一實施例中，本發明提供呈組合製劑形式之包含式(I)化合物及至少一種其他治療劑的產品以供在療法中同時、單獨或連續使用。在一實施例中，療法為由PDE9或cGMP含量介導之疾病或病狀之治療。以組合製劑形式提供之產品包括組合物，其包含共同存在於同一醫藥組合物中之式(I)化合物及其他治療劑，或呈各別形式(例如呈套組形式)之式(I)化合物及其他治療劑。

本發明化合物亦可與習知認知增強或神經保護藥物(包括多奈哌齊、雷斯替明、加蘭他敏及美金胺)聯合用於哺乳動物及人類。其他藥物可包括其他膽鹼酯酶抑制劑、NMDA受體拮抗劑、菸鹼促效劑(包括 $\alpha 7$ 促效劑)、蕁毒鹼促效劑(包括 M_1 促效劑)及5-HT₆拮抗劑。式(I)化合物與低於治療劑量之上述習知認知增強劑或神經保護藥物之組合可提供某些治療優點，包括改良之副作用概況及降低之給藥需求。

III. 本發明之方法

本發明化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥以及化合物之代謝物亦可用於治療與PDE9有關之疾病或病症，例如CNS病症及病狀、泌尿生殖系統病症及心血管病症。在某些實施例中，式(I)之咪唑三吡啶化合物適用作至少一種磷酸二酯酶9之抑制劑。此外，在特定實施例中，式(I)化合物選擇性抑制PDE9A。

本發明之另一態樣提供治療與PDE9有關之疾病或病症的方法，其包含向個體投與有效量之本發明化合物，例如以本發明之醫藥組合物形式。

在另一態樣中，本發明提供抑制個體中之PDE9的方法，其中該方法包含向個體投與治療有效量之本發明化合物，例如式(I)化合物。

A. 使用方法

本發明之另一實施例提供一種治療與PDE9有關之疾病或病症的方法，其包含向個體投與有效量之本發明化合物

(例如以本發明之醫藥組合物形式)以便抑制個體中之PDE9。可由本發明化合物治療之與PDE9有關之疾病或病症為與PDE9活性異常或cGMP含量異常有關之病症或疾病。在某些實施例中，與PDE9有關之疾病或病症為中樞神經系統(CNS)疾病或病症、神經退化病症或可能影響CNS功能之病症，其中該等疾病或病症中之每一者均與cGMP含量之調控有關。在某些實施例中，與PDE9有關之疾病或病症為由突觸可塑性及突觸過程(例如學習或記憶)之相對減弱引起之疾病或病症。在一特定實施例中，本發明化合物藉由用於提高突觸可塑性及突觸過程來治療該等病症。

例示性CNS病症包括阿茲海默氏症、肌萎縮性側索硬化(ALS或格里克氏疾病)、賓斯旺格氏癡呆(皮質下動脈硬化性腦病)、雙極性躁鬱症、唐氏症候群、額顳葉退化或額顳葉型癡呆、青光眼、亨庭頓氏病(舞蹈病)、與HIV有關之癡呆、路易體性癡呆、多發性硬化、多系統萎縮症、帕金森氏病、初老期癡呆(輕度認知障礙)、精神分裂症、脊髓小腦失調症、斯-里-奧三氏疾病(進行性核上麻痺)、血管性癡呆、注意力不足病症(ADD)及注意力不足過動症(ADHD)。例示性神經退化病症包括創傷性(封閉性或開放性，穿通性頭部損傷)或非創傷性(中風、動脈瘤、缺氧)腦損傷。在某些實施例中，由cGMP含量異常表徵之與PDE9有關之疾病或病症亦可包括張力障礙，包括例如全身性、局部性、節段性、性別性、中度、急性張力障礙反應及遺

傳性/原發性張力障礙；及運動障礙，包括例如急性、慢性/遲發性及非運動性運動障礙。在某些實施例中，由突觸可塑性及突觸過程之相對減弱表徵之與PDE9有關之疾病或病症包括例如強迫症、X脆折病、拉赫特氏病、威廉氏症候群、雷朋寧症候群、泛自閉症障礙(包括自閉症)、埃斯博格症候群、廣泛性發展障礙、拉赫特症候群及兒童期崩解症。

在一實施例中，由本發明化合物治療之與PDE9有關之疾病或病症可包括阿茲海默氏症、肌萎縮性側索硬化(ALS或格里克氏疾病)、賓斯旺格氏癡呆(皮質下動脈硬化性腦病)、雙極性躁鬱症、唐氏症候群、額顳葉退化或額顳葉型癡呆、青光眼、亨庭頓氏病(舞蹈病)、與HIV有關之癡呆、路易體性癡呆、多發性硬化、多系統萎縮症、帕金森氏病、初老期癡呆(輕度認知障礙)、精神分裂症、脊髓小腦失調症、斯-里-奧三氏疾病(進行性核上麻痺)、血管性癡呆、注意力不足病症(ADD)及注意力不足過動症(ADHD)。

在另一實施例中，由本發明化合物治療之CNS病症及病狀可包括阿茲海默氏症、肌萎縮性側索硬化(ALS或格里克氏疾病)、雙極性躁鬱症、額顳葉型癡呆、多系統萎縮症、帕金森氏病、初老期癡呆(輕度認知障礙)及血管性癡呆。

在另一實施例中，本發明化合物可用於治療由創傷性(封閉性或開放性，穿通性頭部損傷)或非創傷性(中風、動脈瘤、缺氧)腦損傷引起之神經退化病症。本發明亦可適用於治療由腦損傷或神經退化病症造成之認知障礙或功能

障礙。

在本發明之另一實施例中，提供一種治療與PDE9有關之疾病或病症的方法，其包含向個體投與有效量之本發明化合物(例如以本發明之醫藥組合物形式)及適用於提供單次投藥之優點(包括例如改良之治療有效性及降低的本發明化合物之治療劑量)的第二治療劑。在特定實施例中，本發明之方法可包括投與第二治療劑之額外步驟。本發明化合物亦可與習知認知增強或神經保護藥物(包括多奈哌齊、雷斯替明、加蘭他敏及美金胺)聯合用於例如哺乳動物及人類。其他藥物可包括其他膽鹼酯酶抑制劑、NMDA受體拮抗劑、菸鹼促效劑(包括 $\alpha 7$ 促效劑)、蕁毒鹼促效劑(包括 M_1 促效劑)及5-HT₆拮抗劑。式(I)化合物與低於治療劑量之上述習知認知增強劑或神經保護藥物之組合可提供某些治療優點，包括改良之副作用概況及降低之給藥需求。

在某些實施例中，個體已診斷患有阿茲海默氏症或阿茲海默氏症前症。在某些實施例中，個體已診斷患有輕度至中度阿茲海默氏症。在某些實施例中，個體已診斷患有中度至重度阿茲海默氏症。在某些實施例中，個體已診斷患有精神分裂症或分裂情感性精神障礙。

在本文所述方法之任一者中，該方法可改良例如與阿茲海默氏症有關之認知障礙的一或多個方面，選自(但不限於)學習力、延遲記憶力、注意力、工作記憶力、視覺學習力、處理速度、警惕性、語言學習力、視覺運動功能、

社會認知、長期記憶力或執行功能。

在另一實施例中，本文所述方法可用於治療阿茲海默氏症(AD)，亦稱為阿茲海默氏病、阿茲海默型老年癡呆症、原發性阿茲海默型退化性癡呆或簡稱為阿茲海默病，其為癡呆之最常見形式。其為最常在65週歲以上個體中診斷出之退化性疾病。不希望受理論約束，通常將阿茲海默氏症之第一症狀誤認為與老年化及壓力有關。早期症狀可影響大部分日常生活活動，包括自行進食、沐浴、著裝、清潔、工作、家政、休閒活動及記憶喪失。此癡呆症前期亦稱為輕度阿茲海默氏症(此項技術中熟知的術語)或輕度認知障礙，且包括輕微的以下問題：注意力、規劃力、靈活性及抽象思維之執行功能以及語義記憶力受損。中度AD(亦為此項技術中熟知的術語)之特徵在於言語困難、閱讀及寫作能力受損以及複雜運動順序之協調性變低使得摔倒之風險越來越高。在中度AD期間，記憶力問題惡化且個體可能無法認出親屬。長期記憶力亦受損。中度AD通常導致晚期或重度AD(均為此項技術中熟知的術語)，屆時個體完全依賴於護理者。語言減少為簡單片語或甚至單個字詞，最終導致言語完全喪失。儘管口語能力喪失，但個體通常可理解並回復以情感信號。儘管可仍存在攻擊性，但極度冷漠及衰弱為更普遍之結果。個體最終將不能在無幫助情況下執行甚至最簡單的任務。肌肉質量及活動性退化為臥床不起的程度且其自行進食之能力喪失。

在另一實施例中，本發明提供一種抑制個體中PDE9之

方法，其中該方法包含向個體投與治療有效量之本發明化合物(例如式(I)化合物)以便個體中之PDE9得到抑制。

在另一實施例中，本發明化合物可用於經由調控cGMP含量來改良或增強與PDE9有關之功能，例如與記憶及認知有關之功能。

B. 製備方法

使用如本文例示部分之流程及描述中所示之本發明之新穎方法製備本發明之某些化合物。如熟練技術人員應瞭解，該等方法意欲屬於本發明之範疇內(包括微小變化)且其不涉及不當實驗，例如對溫度、反應時間及起始物質相對量之一般反應控制因素之微小修改以及對任何純化、分離或隔離技術之微小修改。

IV. 本發明之醫藥組合物

本發明亦提供用於治療患有與PDE9有關之疾病或病症之個體的醫藥組合物。

在一實施例中，本發明提供一種用於治療與PDE9有關之疾病或病症的醫藥組合物，其包含治療有效量之本發明化合物(例如式(I)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑。

醫藥組合物可以多種劑型投與，包括(但不限於)固體劑型或液體劑型、口服劑型、非經腸劑型、鼻內劑型、栓劑、口含錠、糖衣錠、頰內劑、控制釋放劑型、脈衝釋放劑型、立即釋放劑型、靜脈內溶液、懸浮液或其組合。劑型可為口服劑型，亦即控制釋放劑型。口服劑型可為錠劑

或囊片。化合物可例如藉由以下經口或非經腸途徑投與，包括靜脈內、肌肉內、腹膜內、皮下、經皮、氣道(氣溶膠)、經直腸、經陰道及局部(包括頰內及舌下)投藥。在一實施例中，化合物或包含該等化合物之醫藥組合物藉由連續注射經分路傳遞至所需部位，諸如腦部。

在另一實施例中，可非經腸投與化合物，諸如靜脈內(i.v.)投藥。供投藥之調配物通常將包含式(I)化合物溶解於醫藥學上可接受之載劑中之溶液。可使用之可接受之媒劑及溶劑包括水及林格氏溶液(Ringer's solution)、等張氯化鈉。此外，可習知地使用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。為達成此目的，可使用任何溫和不揮發性油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。此外，諸如油酸之脂肪酸可同樣用於製備可注射製劑。該等溶液為無菌的且通常不含非所需物質。該等調配物可藉由習知的熟知滅菌技術進行滅菌。調配物可視需要含有醫藥學上可接受之助劑物質以符合生理條件，諸如pH值調節劑及緩衝劑、毒性調節劑，例如乙酸鈉、氯化鈉、氯化鉀、氯化鈣、乳酸鈉及其類似物。根據所選特定投藥模式及患者需要，該等調配物中式(I)化合物之濃度可廣泛變化且將主要基於流體體積、黏度、體重及其類似因素進行選擇。對於靜脈內投藥，調配物可為無菌可注射製劑，諸如無菌可注射水性或油性懸浮液。可使用彼等合適的分散劑或濕潤劑及懸浮劑，根據已知技術調配此懸浮液。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，

諸如 1,3-丁二醇之溶液。

在一實施例中，可藉由引入個體之中樞神經系統中(例如引入個體之腦脊髓液中)來投與式(I)化合物。供投藥之調配物通常將包含式(I)化合物溶解於醫藥學上可接受之載劑中之溶液。在某些態樣中，經鞘內腔將式(I)化合物引入例如腦室、腰部區域或腦部大池中。在另一態樣中，眼內引入式(I)化合物，藉此接觸視網膜神經節細胞。

醫藥學上可接受之調配物可易於懸浮於水性媒劑中且經習知皮下注射針或使用輸注泵引入。在引入之前，調配物可藉由(較佳) γ 輻射或電子束滅菌進行滅菌。

在一實施例中，包含式(I)化合物之醫藥組合物經鞘內腔投入個體中。如本文中所用，術語「鞘內腔投藥」意欲包括藉由包括經鑽孔或腦池進行之側腦室內注射或腰椎穿刺或其類似手段之技術將包含式(I)化合物之醫藥組合物直接傳遞至個體之腦脊髓液中(描述於 Lazorthes 等人 *Advances in Drug Delivery Systems and Applications in Neurosurgery*, 143-192 及 Omayya 等人, *Cancer Drug Delivery*, 1: 169-179 中，其內容以引用方式併入本文中)。術語「腰部區域」意欲包括第三腰椎與第四腰椎(下背)之間的區域。術語「腦部大池」意欲包括後腦杓顱骨末端及脊髓始端之區域。術語「腦室」意欲包括腦部中與脊髓之髓管相連之腔室。可藉由直接注射包含式(I)化合物之醫藥組合物或藉由使用輸注泵達成對任一上述部位投與式(I)化合物。注射時，可於液體溶液中調配醫藥組合物，較佳於生理相容性

緩衝液(諸如亨克氏溶液(Hank's solution)或林格氏溶液)中調配。此外，醫藥組合物可調配為固體形式且在臨用前再溶解或懸浮。亦包括冷凍乾燥形式。注射可為例如醫藥組合物之快速注射或連續輸注(例如使用輸注泵)形式。

在一實施例中，藉由經側腦室注射入個體之腦中來投與包含式(I)化合物之醫藥組合物。注射可例如經由個體顱骨中形成之鑽孔進行。在另一實施例中，經由以手術方式插入個體腦室中之分路投與囊封之治療劑。舉例而言，可注射入側腦室中(側腦室較大)，但亦可注射入第三及第四較小腦室中。

在又一實施例中，藉由注射入個體之腦部大池或腰部區域中來投與醫藥組合物。

對於經口投與，化合物通常將以如下形式提供：錠劑、丸劑、糖衣藥丸、口含錠或膠囊之單位劑型；散劑或粒劑；或適於由患者攝取之水溶液、懸浮液、液體、凝膠、糖漿、研磨漿等。供經口使用之錠劑可包括活性成分與醫藥學上可接受之賦形劑(諸如惰性稀釋劑、崩解劑、黏合劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑)之混合物。合適惰性稀釋劑包括(但不限於)碳酸鈉及碳酸鈣、磷酸鈉及磷酸鈣以及乳糖，而玉米澱粉及褐藻酸為合適的崩解劑。黏合劑可包括(但不限於)澱粉及明膠，而潤滑劑(若存在)通常將為硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。若需要，錠劑則可包覆有諸如甘油單硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯之材料以延遲胃腸道中之吸收。

可經由組合式(I)化合物與固體賦形劑，視情況研磨所得混合物且在視需要添加適當其他化合物後處理顆粒混合物從而獲得錠劑或糖衣藥丸核心來獲得供經口使用之醫藥製劑。除先前提及之賦形劑之外，合適的固體賦形劑亦為碳水化合物或蛋白質填充劑，包括(但不限於)糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；自玉米、小麥、稻米、馬鈴薯或其他植物獲得之澱粉；纖維素，諸如甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素或羧甲基纖維素鈉；及膠體，包括阿拉伯膠及黃蓍膠；以及蛋白質，諸如明膠及膠原蛋白。若需要，則可添加崩解劑或增溶劑，諸如交聯聚乙烯吡咯啉酮、瓊脂、褐藻酸或其鹽，諸如褐藻酸鈉。

供經口使用之膠囊包括活性成分與固體稀釋劑混合之硬質明膠膠囊，及活性成分與水或油(諸如花生油、液態石蠟或橄欖油)混合之軟質明膠膠囊。

糖衣藥丸核心具有合適包衣。為達成此目的，可使用濃縮糖溶液，其可視情況含有阿拉伯膠、滑石、聚乙烯吡咯啉酮、卡波莫膠(carbopol gel)、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆液及合適有機溶劑或溶劑混合物。染料或顏料可添加至錠劑或糖衣藥丸包衣中以便鑑定或表徵活性化合物劑量之不同組合。

對於經黏膜投藥(例如頰內、直腸、鼻、眼等)，適用於待滲透之障壁的滲透劑可用於調配物中。該等滲透劑通常在此項技術中已知。

供直腸投藥之調配物可以使用合適基劑(包含(例如)可可

脂或水楊酸酯)之栓劑形式呈現。適用於陰道投藥之調配物可以陰道栓劑、棉球、乳膏、凝膠、糊狀物、泡沫或除活性成分外亦含有諸如此項技術中已知為適當載劑的噴霧調配物形式呈現。對於肌肉內、腹膜內、皮下及靜脈內使用，化合物通常將提供為無菌水溶液或懸浮液(緩衝至適當pH值及等張性)。合適的水性媒劑包括林格氏溶液及等張氯化鈉。水性懸浮液可包括懸浮劑(諸如纖維素衍生物、褐藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮及黃耆膠)及濕潤劑(諸如卵磷脂)。適用於水性懸浮液之防腐劑包括對羥基苯甲酸乙酯及對羥基苯甲酸正丙酯。

用於藥物之直腸投藥之栓劑可藉由混合藥物與合適的非刺激性賦形劑來製備，該非刺激性賦形劑在常溫下為固體但在直腸溫度下為液體且將因此在直腸中融化以釋放藥物。該等物質為可可脂及聚乙二醇。

化合物可藉由局部途徑經皮傳遞，調配成敷藥棒、溶液、懸浮液、乳液、凝膠、乳膏、軟膏、糊狀物、膠狀物、塗劑、散劑或氣溶膠。

化合物亦可以水性或脂質體調配物形式存在。水性懸浮液可含有式(I)化合物與適用於製造水性懸浮液之賦形劑的混雜物。該等賦形劑包括(但不限於)懸浮劑，諸如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、褐藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮、黃耆膠及阿拉伯膠；及分散劑或濕潤劑，諸如天然存在之磷脂(例如卵磷脂)、環氧烷與脂肪酸之縮合產物(例如聚環氧乙烷硬脂酸酯)、環氧乙烷與長

鏈脂肪醇之縮合產物(例如，十七伸乙基氧基十六醇)、環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇之偏酯的縮合產物(例如聚環氧乙烷山梨糖醇單油酸酯)或環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇酐之偏酯的縮合產物(例如聚環氧乙烷脫水山梨糖醇單油酸酯)。水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑，諸如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯；一或多種著色劑；一或多種調味劑；及一或多種甜味劑，諸如蔗糖、阿斯巴甜糖(aspartame)或糖精。可針對滲透性來調整調配物。

可藉由使式(I)化合物懸浮於植物油(諸如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)或礦物油(諸如液體石蠟)或該等油之混合物中來調配油性懸浮液。油性懸浮液可含有增稠劑，諸如蜂蠟、硬石蠟或十六醇。可添加甜味劑以提供適口的口服製劑，諸如甘油、山梨糖醇或蔗糖。該等調配物可藉由添加諸如抗壞血酸之抗氧化劑來防腐。作為可注射油媒劑之一實例，參見Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281:93-102, 1997。醫藥調配物亦可呈水包油乳液形式。油相可為上述植物油或礦物油或該等油之混合物。合適乳化劑包括天然存在之膠狀物，諸如阿拉伯膠及黃蓍膠；天然存在之磷脂，諸如大豆卵磷脂；衍生自脂肪酸與己糖醇酐之酯或偏酯，諸如脫水山梨糖醇單油酸酯；及該等偏酯與環氧乙烷之縮合產物，諸如聚環氧乙烷脫水山梨糖醇單油酸酯。如在糖漿及酞劑之調配物中，乳液亦可含有甜味劑及調味劑。該等調配物亦可含有緩和劑、防腐劑或著色劑。

除先前描述之調配物外，化合物亦可調配成儲槽式製劑。該等長效調配物可藉由植入或經皮傳遞(例如皮下或肌肉內)、肌肉內注射或經皮貼片劑投與。因此，舉例而言，化合物可與合適聚合或疏水性材料(例如於可接受之油中之乳液)或離子交換樹脂一起調配，或調配成微溶性衍生物，例如微溶性鹽。

醫藥組合物亦可包含合適固體或膠體相載劑或賦形劑。該等載劑或賦形劑之實例包括(但不限於)碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖、澱粉、纖維素衍生物、明膠及聚合物，諸如聚乙二醇。

對於吸入投藥，宜藉助於合適推進劑(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合適氣體)，以來自加壓包或噴霧器之氣溶膠噴霧劑外觀形式傳遞化合物。在加壓氣溶膠之情況下，劑量單位可藉由提供閥門以傳遞經計量之量來確定。用於吸入器或吹入器之例如明膠之膠囊及藥包可調配為含有化合物與諸如乳糖或澱粉之合適粉末基劑之粉末混合物。

通常，合適劑量將在0.001至150毫克/公斤受體體重/天範圍內，例如在0.01至100毫克/公斤受體體重/天範圍內，例如在0.2至10毫克/公斤受體體重/天範圍內。在一特定實施例中，每日一次提供所需劑量，但亦可全天以適當時間間隔2次、3次、4次、5次、6次或6次以上子劑量投與來給藥。

化合物可作為唯一活性劑投與或與其他已知有益於治療

神經系統異常之治療劑組合投與。在任何情況下，投藥醫師可基於對所治療病症之一或多種症狀(例如運動或認知功能，如由標準臨床量表或評估所量測)之觀測結果藉由調節投藥量及時間來提供預防性或治療性治療方法。

調配及投藥技術之細節於科學及專利文獻中充分描述，參見例如最新版 Remington 之 Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton Pa。在於可接受之載劑中調配醫藥組合物後，其可置放於適當容器中且經標記以用於治療所示病狀。對於式(I)化合物之投藥，該標記將包括例如與投藥量、頻率及方法有關之說明。

實例

藉由以下實例說明本發明，該等實例不意欲以任何方式限制本發明。

I. 生物檢定

實例 1

磷酸二酯酶篩選檢定

針對磷酸二酯酶之 PDE1A、PDE1B、PDE2A、PDE3A、PDE3B、PDE4A1A、PDE4B1、PDE4D3、PDE5A1、PDE6C、PDE7A、PDE8A1、PDE9A2、PDE10A2 及 PDE11A 同功異型物篩選本發明化合物以經由比較分析測定活性及總選擇性。檢定通常由在 10 種濃度下測試本發明化合物組成。其中 8-甲氧基-IBMX 及 紫普司特 (Zaprinast) 用作參考抑制劑。

材料及方法：

自商業零售商(Reaction Biology Corporation, Malvern, PA)獲得磷酸二酯酶同功異型物以用於本發明之篩選檢定。

使用 Caliper LabChip 3000 及 12 管 LabChip 完成分析。LabChip 檢定以分離為基礎，亦即電泳分離產物與受質，藉此使干擾最小化且產生可用於任何篩選平台之最高資料品質。EZ 讀取器及 LC3000 酶檢定之 Z' 因子通常在 0.8 至 0.9 範圍內。高 Z' 值、假陽性較少、假陰性較少及分析品質再現性為對 LabChip 檢定依賴性增加之原因。

離片培育(off-chip incubation)遷移率磷酸二酯酶檢定使用微流體晶片量測螢光環狀 AMP 受質轉化為 5'-AMP 產物之轉化率或環狀 GMP 受質轉化為 5'-GMP 產物之轉化率。反應混合物自微量滴定板孔經毛細管引入至晶片上，藉由電泳分離螢光受質與產物且經雷射誘導之螢光進行偵測。螢光信號隨時間推移之特徵揭示反應程度。微流體之精度使得研究人員能夠偵測藥物候選物與治療目標之間的微小相互作用。該技術能夠以高精度偵測強抑制劑及弱抑制劑且常規識別習知技術遺漏之藥物候選物。

實驗：

在 100 mM HEPES(pH 7.5)、5 mM $MgCl_2$ 、1 mM DTT、0.003% Brij、4.0 μM cGMP 受質中進行反應。藉由添加 cGMP 或 cAMP 且在室溫下培育 1 小時來開始反應。藉由添加含有 100 mM HEPES(pH 7.5)、15 mM EDTA、0.015% Brij-35、5% DMSO 之停止緩衝液來終止反應。使用電泳

遷移率藉由電荷分離環狀AMP/GMP受質與5'-AMP/5'-GMP產物。比較形成之產物與對照孔以測定酶活性之抑制或增強。

視磷酸二酯酶同功異型物而定，選自8-甲氧基-IBMX、紮普司特、曲喹辛(Trequinsin)、己酮可可鹼(Pentoxifyline)、洛利普南(Rolipram)及長春西汀(Vinpocetine)、待匹力達(Dipyridamole)及BRL-50481之一或多種參考化合物與受質樣品一起進行測試以確保資料品質。比較所得IC₅₀與歷史平均值且必須在此平均值之3倍範圍內。

資料點為一式四份孔之平均值且誤差條表示各點之SEM。使用GraphPad Prism 5.01版及log(抑制劑)對反應-可變斜率曲線擬合測定IC₅₀值。藉由比較各種同功異型物之IC₅₀值且計算為例如PDE9A2之IC₅₀與PDE1A或PDE1B之IC₅₀之比率來獲得下表中展示之選擇性值；其中值大於1表示對PDE9A2之選擇性較大。

表 1

實例名稱	色帶 (PDE9A 2 IC ₅₀)	PDE1A選 擇性(對比 PDE9A2)	PDE1B選 擇性(對比 PDE9A2)
(+)-2-((3,4-反)-1-(咪唑并[1,2-b]噻吡-2-基 甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌 喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮	A	1005	1413
(+)-2-((3,4-反)-1-(咪唑并[1,2-b]噻吡-6-基 甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌 喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮	A	232	633
(-)-2-((3,4-反)-1-(3-氟苯基)-4-甲基吡咯 啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并 [5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮	A	1110	1140

(+)-2-((3,4-反)-1-(4-氟苯基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氢-2H-咪唑-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮	A	664	714
(+)-3-(((3S,4S)-3-甲基-4-(4-侧氧基-7-(四氢-2H-咪唑-4-基)-3,4-二氢咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-2-基)吡咯啉-1-基)甲基)苯甲腈	A	942	343
(-)-4-(((3,4-反)-3-甲基-4-(4-侧氧基-7-(四氢-2H-咪唑-4-基)-3,4-二氢咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-2-基)吡咯啉-1-基)甲基)苯甲腈	A	640	1445
(+)-2-((3,4-反)-1-(2-氟苯基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氢-2H-咪唑-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮	A	300	442
(+)-2-(((3,4-反)-3-甲基-4-(4-侧氧基-7-(四氢-2H-咪唑-4-基)-3,4-二氢咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-2-基)吡咯啉-1-基)甲基)苯甲腈	A	241	220
(+)-2-((3S,4S)-4-甲基-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氢-2H-咪唑-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮	A	373	470
(+)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(喹啉-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氢-2H-咪唑-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮	A	621	1400
(+)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(喹唑啉-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氢-2H-咪唑-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮	A	973	1360
(-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(喹啉-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氢-2H-咪唑-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮	A	56	48
(+)-7-((1s,3R)-金刚烷-1-基)-2-((3,4-反)-1-苯基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮	A	N/A	N/A
(-)-7-((1s,3R)-金刚烷-1-基)-2-((3,4-反)-1-苯基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮	C	N/A	N/A
(-)-2-((3,4-反)-1-苯基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(5-氟-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮	B	N/A	N/A

(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(5-氟-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮	A	276	142
(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4-氟-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮	A	257	225
(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4-氟-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮	C	N/A	N/A
(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4,4-二氟環己基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮	A	309	496
(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4,4-二氟環己基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮	A	N/A	N/A
(-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(喹唑啉-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮	A	1213	2000
(-)-2-((3,4-反)-1-(咪唑并[1,2-b]噻唑-2-基甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮	A	8	12
(-)-2-((3,4-反)-1-(咪唑并[1,2-b]噻唑-6-基甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮	A	N/A	N/A
(-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮	C	N/A	N/A
(+)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮	A	393	386
(-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(吡唑-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮	B	N/A	N/A
(+)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(吡唑-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮	A	202	178
(+)-7-((1s,3R)-金剛烷-1-基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮	A	N/A	N/A

2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮 部分1	A	28	38
2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮 部分2	B	N/A	N/A
2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮 部分3	B	N/A	N/A
(+)-2-((3,4-反)-1-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮	A	579	571
(-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(鄰甲苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮	B	N/A	N/A
(-)-7-(4-氟-2-甲基苯基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮	A	132	175
(+)-7-(4,4-二氟環己基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮	A	165	313
(-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-((R)-1-苯基乙基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮	A	N/A	N/A
(+)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-((S)-1-苯基乙基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮	A	51	99
(-)-7-(5-氟-2-甲基苯基)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮	B	N/A	N/A
(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(呋喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮	A	N/A	N/A
(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(呋喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮	B	N/A	N/A
(-)-7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮	C	N/A	N/A

(+)-7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮	A	N/A	N/A
(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(2-羥基丙-2-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮	C	N/A	N/A
(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(2-羥基丙-2-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮	B	N/A	N/A
(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮	A	N/A	N/A
(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮	C	N/A	N/A
(-)-7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(噻啉-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮	C	N/A	N/A
(+)-7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(噻啉-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮	B	N/A	N/A
(+)-7-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(噻啉-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮	B	N/A	N/A
(-)-7-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(噻啉-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三唑-4(3H)-酮	C	N/A	N/A

A <1 μ M

B 1 μ M -10 μ M

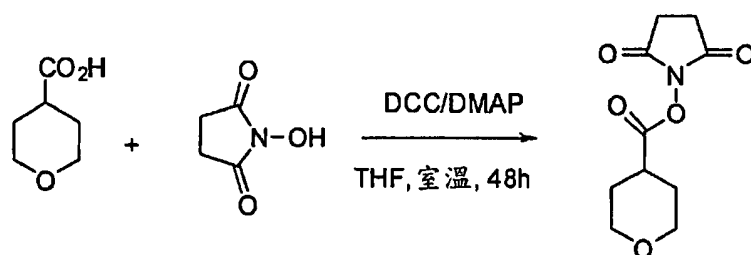
C >10 μ M

N/A 未獲得

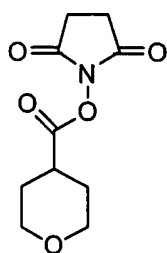
II. 本發明化合物之合成製備

A. 合成構築嵌段：

i. 四氫-2H-哌喃-4-甲酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯：

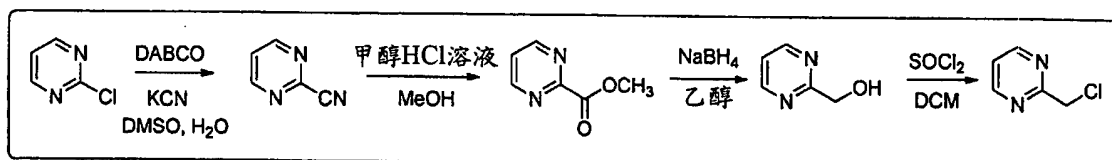


合成四氫-2H-哌喃-4-甲酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯：

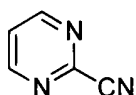


典型實驗程序：在室溫下，在氬氣氛圍下向四氫-哌喃-4-甲酸(11.28 g, 86.7 mmol)、N-羥基丁二醯亞胺(10.97 g, 95.3 mmol)及DMAP(1.16 g, 0.95 mmol)於THF(430 mL)中之溶液中緩慢添加DCC(19.67 g, 95.3 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物48小時。在冷凍器中冷卻反應混合物，接著過濾且用二氯甲烷(2×100 mL)沖洗濾餅。在減壓下濃縮合併之濾液得到淺黃色固體(24.50 g)。進行急驟層析(50% EtOAc/庚烷-僅ETOAc)，得到呈白色固體狀之四氫-2H-哌喃-4-甲酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(17.24 g, 84%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.02 (t, 1 H, *J*=3.8 Hz), 3.98 (t, 1 H, *J*=3.8 Hz), 3.56-3.46 (m, 2 H), 2.99-2.86 (m, 1 H), 2.85 (s, 3 H), 2.04-1.87 (m, 4 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.4, 168.9, 66.5, 37.6, 28.3, 25.6。

ii. 2-(氯甲基)嘓啶：

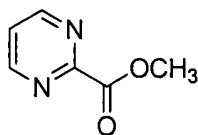


合成嘧啶-2-甲腈：



向經攪拌之2-氯嘧啶(20.0 g, 174.6 mmol)於DMSO(40 mL)中之溶液中添加DABCO(3.72 g, 33.17 mmol)、KCN(12.48 g, 192 mmol)且在室溫下逐滴添加H₂O(15 mL)。在室溫下攪拌所得溶液48小時。在藉由TLC確定起始物質耗盡後，反應混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮得到粗產物。粗物質用己烷濕磨得到呈深褐色固體狀之嘧啶-2-甲腈(12 g, 65%)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9.04 (s, 2H), 8.92 (d, 1H); LC-MS: 99.41%; 107.6 (M+2); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 1.14 min. 0.1%含水TFA: ACN; 0.8 ml/min); TLC: 30% EtOAc/己烷(R_f: 0.2)。

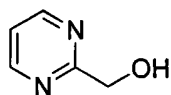
合成嘧啶-2-甲酸甲酯：



在0℃下向經攪拌之嘧啶-2-甲腈(12.0 g, 114.28 mmol)於MeOH(20 mL)中之溶液中添加甲醇HCl溶液(180 mL)且攪拌16小時。在藉由TLC確定起始物質耗盡後，在減壓下蒸發揮發性物質。殘餘物用飽和NaHCO₃溶液中和且用EtOAc萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮得到粗產物。粗物質用己烷濕磨得到呈黃色固體狀之嘧啶-2-甲酸甲酯(10.0 g, 粗產物)。¹H-NMR (DMSO-d₆,

400 MHz): δ 9.08 (d, 2H), 7.76 (t, 1H), 3.92 (s, 3H); LC-MS: 94.32%; 139 ($M^+ + 1$) (管柱; Chromolith RP-18, (100×4.6 mm); RT 2.85 min. 5 mM $\text{NH}_4\text{OAc}:\text{ACN}$; 0.8 ml/min); TLC: 70% EtOAc/己烷(R_f : 0.2)。

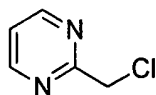
合成嘧啶-2-基甲醇：



在 0°C 下在惰性氛圍下向經攪拌之嘧啶-2-甲酸甲酯(10.0 g, 72.46 mmol)於 EtOH(100 mL)中之溶液中逐份添加 NaBH_4 (3.85 g, 101.31 mmol)。反應混合物溫至室溫且攪拌 2 小時。在藉由 TLC 確定起始物質耗盡後，在減壓下蒸發揮發性物質。殘餘物用飽和 K_2CO_3 溶液稀釋且用 EtOAc 萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮得到呈黃色半固體狀之嘧啶-2-基甲醇(4.5 g, 粗產物)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 8.76 (d, 2H), 7.42 (t, 1H), 5.29 (br s, 1H), 4.61 (s, 2H); LC-MS: 94.12%; 111 ($M^+ + 1$) (管柱; Chromolith RP-18, (100×4.6 mm); RT 2.24 min. 5 mM $\text{NH}_4\text{OAc}:\text{ACN}$; 0.8 ml/min); TLC: 100% EtOAc (R_f : 0.2)。

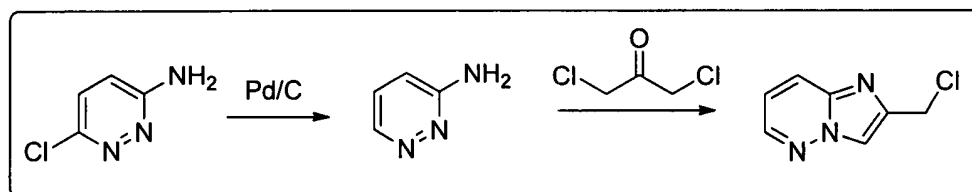
合成 2-(氯甲基)嘧啶：



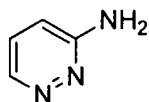
在 0°C 下在惰性氛圍下向經攪拌之嘧啶-2-基甲醇(4.5 g, 40.90 mmol)於 DCM(50 mL)中之溶液中添加 SOCl_2 (10 mL)。加熱反應混合物至 50°C 且攪拌 2 小時。在起始物質耗

盡後(藉由TLC確定),在減壓下蒸發揮發性物質。殘餘物相繼用冰冷水及飽和 NaHCO_3 淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥,過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質得到呈棕色液體狀之2-(氯甲基)嘧啶(960 mg, 18%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 8.84 (d, 2H), 7.52 (t, 1H), 4.82 (s, 2H); Mass (ESI): 128.5 $[\text{M}+1]$; LC-MS: 95.09%; 129 (M^++1) (管柱; Chromolith RP-18, (100 $\times$ 4.6 mm); RT 3.86 min. 5 mM $\text{NH}_4\text{OAc}:\text{ACN}$; 0.8 ml/min); TLC: 70% EtOAc/己烷(R_f : 0.6)。

iv. 2-(氯甲基)嘧啶:



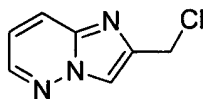
合成噻吡-3-胺:



向經攪拌之6-氯噻吡-3-胺(10 g, 77.19 mmol)於MeOH(100 mL)中之溶液中添加10% Pd-C(2.5 g)、二乙胺(16.0 mL, 154.38 mmol)且在 H_2 氛圍下(氣球壓力)在室溫下攪拌16小時。反應混合物穿過矽藻土墊且用MeOH(10 mL)洗滌。在真空中乾燥揮發性物質得到呈粗產物之噻吡-3-胺(7.3 g)。此物質未經進一步純化即用於下一步驟。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , 500 MHz): δ 8.84 (br s, 2H), 8.41-8.38 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.74 (d, 1H); LC-MS: 78.43%; 95.9

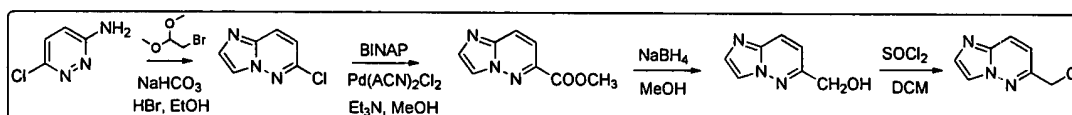
($M^+ + 1$); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 0.68 min. 5 mM AA於水中: ACN; 0.5 ml/min); TLC: 100% EtOAc (Rf: 0.2)。

合成2-(氯甲基)咪唑并[1,2-b]噻吩:

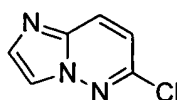


在RT下在惰性氛圍下向經攪拌之噻吩-3-胺(7.3 g, 77.65 mmol)於ACN(100 mL)中之溶液中添加1,3-二氯丙-2-酮(19.7 g, 155.3 mmol)。在回流下攪拌反應混合物16小時。在起始物質完全耗盡後(藉由TLC確定),冷卻反應混合物至室溫且在減壓下蒸發揮發性物質。殘餘物用NaHCO₃溶液中和且用EtOAc萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥,過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質得到呈紅色固體狀之2-(氯甲基)咪唑并[1,2-b]噻吩(1.5 g, 12%)。¹H-NMR (DMSO d₆, 500 MHz): δ 8.57-8.54 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 4.96 (s, 2H); LC-MS: 98.16%; 168.0 ($M^+ + 1$); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 2.02 min. 5 mM AA於水中: ACN; 0.8 ml/min); TLC: 100% EtOAc (Rf: 0.6)。

v. 6-(氯甲基)咪唑并[1,2-b]噻吩:

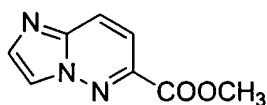


合成6-氯咪唑并[1,2-b]噻吩:



加熱 2-溴 -1,1-二甲氧基乙烷 (45.67 mg, 0.27 mmol) 及 48% HBr 水溶液 (9 mL) 之混合物至 120°C 且在惰性氛圍下攪拌 30 分鐘。冷卻反應混合物至 0°C，在 0°C 下向反應混合物中添加 NaHCO₃ (10 g, 119.69 mmol) 及 6-氯嘓啉-3-胺 (5.0 g, 38.61 mmol) 於 EtOH (250 mL) 中之溶液。加熱所得反應混合物至 80°C 且再繼續攪拌 2 小時。在藉由 TLC 確定起始物質耗盡後，在減壓下移除揮發性物質。殘餘物用 NaHCO₃ 溶液稀釋且用 EtOAc 萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質得到呈白色固體狀之 6-氯咪唑并 [1,2-b]嘓啉 (3 g, 50%)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.32 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.34 (d, 1H); LC-MS: 99.59%; 154.0 (M+1); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 2.60 min. 5 mM NH₄OAc 於水中: ACN; 0.8 ml/min); TLC: 70% EtOAc/己烷 (R_f: 0.5)。

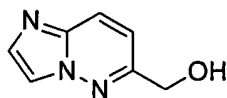
合成咪唑并 [1,2-b]嘓啉-6-甲酸甲酯：



在鋼製反應釜中在 N₂ 起泡氛圍下向經攪拌之 6-氯咪唑并 [1,2-b]嘓啉 (2.0 g, 13.15 mmol) 於 ACN:MeOH (60 mL, 1:1) 中之溶液中添加 BINAP (818 mg, 1.31 mmol)、Pd(ACN)₂Cl₂ (341 mg, 1.31 mmol) 及 Et₃N (1.60 g, 15.78 mmol)。在 100°C 下在 CO 氛圍 (150 psi) 下攪拌所得反應混合物 16 小時。在藉由 TLC 確定起始物質完全耗盡後，反應物用水稀

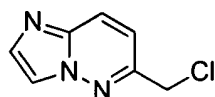
釋且用 EtOAc 萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質得到呈棕色固體狀之咪唑并[1,2-b]噻吡-6-甲酸酯(1.3 g, 65%)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 8.51 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 3.97 (s, 3H); LC-MS: 91.14%; 178 (M⁺+1) (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 2.28 min. 5 mM NH₄OAc:ACN; 0.8 ml/min); TLC: 70% EtOAc/己烷(Rf: 0.5)。

合成咪唑并[1,2-b]噻吡-6-基甲醇：



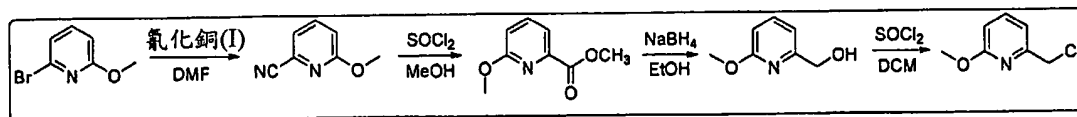
在 0°C 下向經攪拌之咪唑并[1,2-b]噻吡-6-甲酸酯(3.5 g, 22.77 mmol)於 MeOH:THF(45 mL, 1:2)中之溶液中逐份添加 NaBH₄(1.72 g, 45.26 mmol)且攪拌 2 小時。在藉由 TLC 確定起始物質完全耗盡後，反應物用飽和 Na₂CO₃ 溶液稀釋且用 EtOAc 萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮得到粗產物。粗物質用 50% EtOAc/己烷洗滌得到粗產物咪唑并[1,2-b]噻吡-6-基甲醇(2.5 g)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.21 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 5.68 (br s, 1H), 4.59 (s, 2H); LC-MS: 85.80%; 149.6 (M⁺+1) (管柱; X-Select C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 0.72 min. 5 mM NH₄OAc 於水中: ACN; 0.8 ml/min); TLC: 100% EtOAc (Rf: 0.2)。

合成 6-(氯甲基)咪唑并[1,2-b]噻吡：

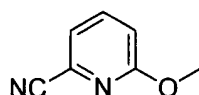


在 0℃ 下在惰性氛圍下向經攪拌之咪唑并[1,2-b]嘧啶-6-基甲醇(2.5 g, 16.77 mmol)於DCM(20 mL)中之溶液中添加 SOCl₂(8 mL)。加熱反應混合物至 50℃ 且攪拌 3 小時。在起始物質完全耗盡後(藉由 TLC 確定)，在減壓下蒸發揮發性物質。殘餘物相繼用冰冷水及飽和 Na₂SO₄ 淬滅且用 EtOAc 萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質得到呈灰白色固體狀之 6-(氯甲基)咪唑并[1,2-b]嘧啶(1.4 g, 50%)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 8.31 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.92 (s, 2H); LC-MS: 83.93%; 167.6 (M⁺+1) (管柱 X-Select C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 2.29 min. 5mM NH₄OAc 於水中: ACN; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 92.54%; (管柱: Acquity UPLC HSS T3, 2.1×100 mm, 1.7μ); RT 2.93 min. 0.025% 含水 TFA: ACN; 0.3 ml/min.; TLC: 70% EtOAc/己烷(R_f 0.6)。

vi. 6-(氯甲基)咪唑并[1,2-b]嘧啶：



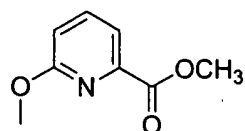
合成 6-甲氧基 2-氰基吡啶：



在室溫下向經攪拌之 2-溴-6-甲氧基吡啶(5.0 g, 26.59 mmol)於 DMF(50 mL)中之溶液中添加氰化銅(I)(7.14 g,

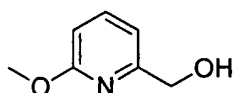
79.77 mmol)。在100℃下加熱所得反應混合物且攪拌16小時。反應混合物用水稀釋，經矽藻土墊過濾且濾液用EtOAc萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質得到呈白色固體狀之6-甲氧基吡啶-2-甲腈(1.4 g, 39%)。¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz): δ 7.94 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 3.92 (s, 3H); LC-MS: 99.14%; 135.8 (M⁺+1); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 3.31 min. 0.1%含水 TFA:ACN; 0.8 ml/min); TLC: 10% EtOAc/己烷(Rf: 0.3)。

合成6-甲氧基吡啶甲酸甲酯：



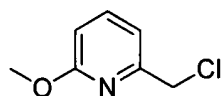
在0℃下向經攪拌之6-甲氧基吡啶-2-甲腈(1.4 g, 10.44 mmol)於MeOH(30 mL)中之溶液中添加SOCl₂(4 mL)。在70℃下加熱所得反應混合物16小時。在起始物質完全耗盡後(藉由TLC確定)，在減壓下蒸發揮發性物質。殘餘物相繼用冰冷水及飽和NaHCO₃淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮得到作為粗產物之6-甲氧基吡啶甲酸甲酯(1.2 g)。LC-MS: 79.02%; 167.5 (M⁺+1); (管柱; X-select C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 3.39 min. 5 mM NH₄OAc於水中: ACN; 0.50 ml/min); TLC: 10% EtOAc/己烷(Rf: 0.4)。

合成(6-甲氧基吡啶-2-基)甲醇：



在0℃下向經攪拌之6-甲氧基吡啶甲酸甲酯(1.2 g, 7.18 mmol)於乙醇(30 mL)中之溶液中逐份添加NaBH₄(409 mg, 10.77 mmol)且在室溫下攪拌3小時。藉由TLC監測反應進程。在減壓下蒸發揮發性物質。殘餘物用水稀釋且用EtOAc(2×25 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮得到粗產物(6-甲氧基吡啶-2-基)甲醇(0.7 g)。LC-MS: 52.48%; 139.5 (M⁺+1); (管柱; X-select C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 2.55 min. 5 mM NH₄OAc於水中: ACN; 0.50 ml/min); TLC: 20% EtOAc/己烷(R_f: 0.2)。

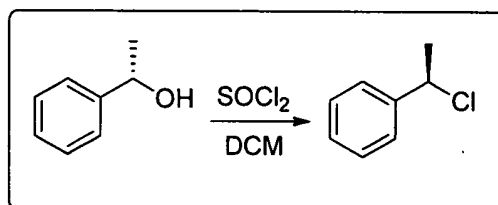
合成2-(氯甲基)-6-甲氧基吡啶：



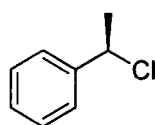
在0℃下在惰性氛圍下向經攪拌之(6-甲氧基吡啶-2-基)甲醇(0.7 g, 5.03 mmol)於CH₂Cl₂(20 mL)中之溶液中添加SOCl₂(2 mL)。加熱所得反應混合物至50℃且攪拌2小時。在起始物質耗盡後(藉由TLC確定)，在減壓下蒸發揮發性物質。殘餘物相繼用冰冷水及飽和NaHCO₃淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析純化粗物質得到呈液體狀之2-(氯甲基)-6-甲氧基吡啶(180 mg, 24%)。¹H-NMR (DMSO d₆, 500 MHz): δ 7.72 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.82 (s, 3H); LC-MS: 98.62%; 158.0 (M⁺+1); (管柱; X-select C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 4.12 min. 5 mM

NH_4OAc 於水中：ACN; 0.50 ml/min); TLC: 10% EtOAc/己烷 (R_f : 0.6)。

vii. (R)-(1-氯乙基)苯：

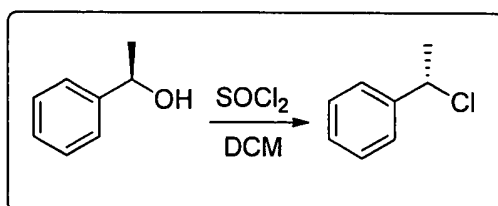


合成(R)-(1-氯乙基)苯：

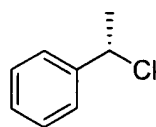


在 0°C 下在惰性氛圍下向經攪拌之(S)-1-苯基乙醇(0.5 g, 4.09 mmol)於DCM(5 mL)中之溶液中添加 SOCl_2 (1.48 mL, 20.49 mmol)。加熱所得反應混合物至 50°C 且攪拌2小時。在起始物質完全耗盡後(藉由TLC確定)，在減壓下蒸發揮發性物質。殘餘物用飽和 NaHCO_3 淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮得到呈淡黃色液體狀之(R)-(1-氯乙基)苯(0.4 g, 粗產物)。
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$, 400 MHz): δ 7.51-7.47 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 3H), 5.38-5.31 (m, 1H), 1.89 (d, 3H); TLC: 10% EtOAc/己烷 (R_f : 0.7)。

viii. (S)-(1-氯乙基)苯：

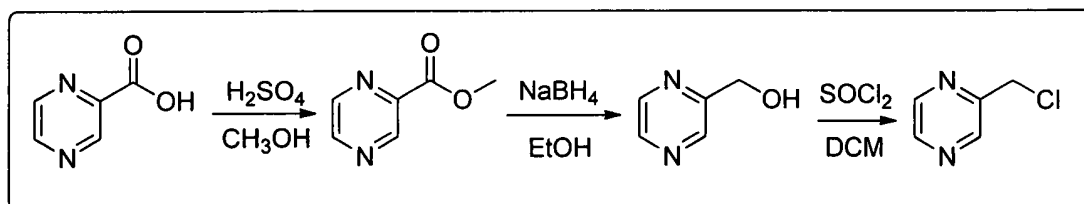


合成(S)-(1-氯乙基)苯：

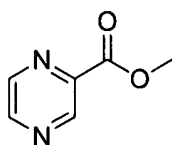


在 0℃ 下在惰性氛圍下向經攪拌之 (R)-1-苯基乙醇 (0.5 g, 4.09 mmol) 於 DCM (10 mL) 中之溶液中添加 SOCl_2 (2.438 g, 20.49 mmol)。加熱所得反應混合物至 50℃ 且攪拌 3 小時。在起始物質耗盡後 (藉由 TLC 確定)，在減壓下蒸發揮發性物質。殘餘物用飽和 NaHCO_3 淬滅且用 EtOAc 萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮得到呈淡黃色液體狀之 (S)-(1-氯乙基) 苯 (0.38 g, 66%)。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$, 400 MHz): δ 7.48-7.46 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 3H), 5.36-5.32 (m, 1H), 1.87 (d, 3H); TLC: 10% EtOAc/己烷 (R_f : 0.7)。

ix. 吡啶-2-甲酸甲酯：



合成吡啶-2-甲酸甲酯：

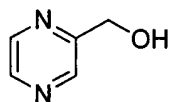


向經攪拌之吡啶-2-甲酸 (5 g, 40.29 mmol) 於 MeOH (20 mL) 中之溶液中逐滴添加濃硫酸 (1 mL) 且在回流下攪拌 5 小時。冷卻反應混合物至室溫；在減壓下蒸發揮發性物質。殘餘物用水稀釋且使用 NaHCO_3 鹼化至約 pH 8.5 且用 EtOAc 萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮

得到呈灰白色固體狀之吡啶-2-甲酸甲酯(3.5 g, 63.63%)。

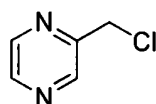
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$, 400 MHz): δ 9.21 (s, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 3.92 (s, 3H); TLC: 50% EtOAc/己烷 (Rf: 0.4)。

合成吡啶-2-基甲醇：



在 0°C 下向經攪拌之吡啶-2-甲酸甲酯(0.5 g, 3.62 mmol)於 H_2O (10 mL)中之溶液中逐份添加 NaBH_4 (685 g, 18.02 mmol)，溫至室溫且在惰性氛圍下攪拌30分鐘。向其中添加飽和 K_2CO_3 (10 mL)及 EtOH (5 mL)且在室溫下繼續再攪拌1小時。藉由 TLC 監測反應進程；反應混合物用 EtOAc 萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮得到粗產物吡啶-2-基甲醇(0.3 g)。LC-MS: 99.91%; 111.9 (M^++1) (管柱; X-bridge C-18, $(50\times 3.0 \text{ mm}, 3.5 \mu)$; RT 0.72 min. 0.1% TFA 於水中: ACN; 0.8 ml/min); TLC: 100% EtOAc(Rf: 0.2)。

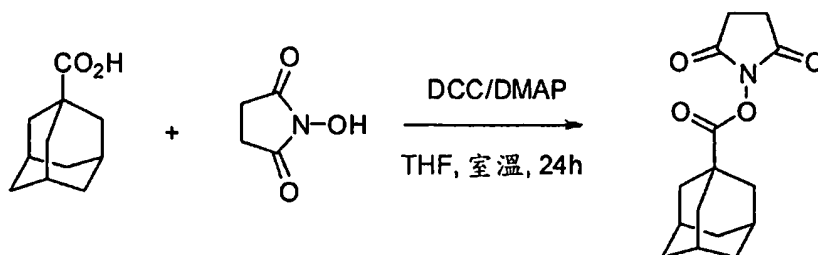
合成2-(氯甲基)吡啶：



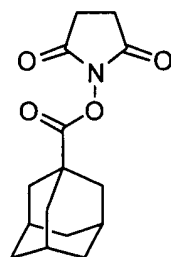
在 0°C 下在惰性氛圍下向經攪拌之吡啶-2-基甲醇(0.3 g, 2.72 mmol)於 DCM(10 mL)中之溶液中添加 SOCl_2 (1 mL)。加熱反應混合物至 50°C 且攪拌2小時。在起始物質耗盡後(藉由 TLC 確定)，在減壓下蒸發揮發性物質。殘餘物相繼用冰冷水及飽和 NaHCO_3 淬滅且用 EtOAc 萃取。合併之有機

層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質得到呈液體狀之2-(氯甲基)吡啶(110 mg, 20.4%)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.74 (s, 1H), 8.58-8.56 (m, 2H), 4.71 (s, 2H); LC-MS: 98.86%; 129 (M⁺+1) (管柱; Eclipse XDB C-18, (150×4.6 mm, 5.0 μ); RT 4.83 min. 5 mM NH₄OAc:ACN; 1.0 ml/min); TLC: 70% EtOAc/己烷(R_f: 0.6)。

x. 金剛烷-1-甲酸(3r,5r,7r)-2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯：



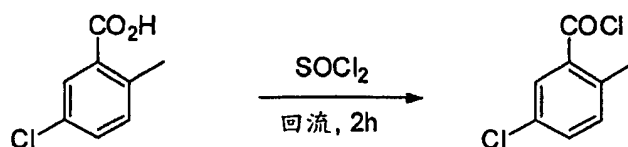
合成金剛烷-1-甲酸(3r,5r,7r)-2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯：



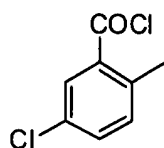
在室溫下在氫氣氛圍下向經攪拌之金剛烷-1-甲酸(1.80 g, 10 mmol)、N-羥基丁二醯亞胺(1.15 g, 10 mmol)及DMAP(0.12 g, 1.0 mmol)於無水THF(40 mL)中之溶液中緩慢添加DCC(2.27 g, 11 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。經矽藻土墊過濾所得懸浮液且用二氯甲烷沖洗濾餅。在減壓下濃縮合併之濾液得到白色固體。將此固體再

溶解於二氯甲烷(20 mL)中並過濾。在減壓下濃縮濾液得到呈白色固體狀之粗產物(3.19 g)。進行急驟層析(10-60% EtOAc/庚烷)得到呈白色固體狀之金剛烷-1-甲酸(3r,5r,7r)-2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(2.12 g, 產率 77%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.82 (s, 4 H), 2.08 (br s, 9 H), 1.76 (br s, 6 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172.1, 169.1, 40.4, 38.4, 36.2, 27.6, 25.7。

x. 5-氯-2-甲基苯甲醯氯：



合成 5-氯-2-甲基苯甲醯氯：

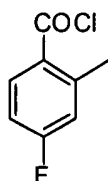


加熱 5-氯-2-甲基-苯甲酸(2.00 g, 11.7 mmol)於亞硫醯氯(10 mL)中之懸浮液至回流並保持2小時。之後，冷卻混合物至室溫且蒸發至乾燥。添加甲苯(20 mL)且再次蒸發所得混合物至乾燥得到呈棕色油狀之 5-氯-2-甲基苯甲醯氯(1.73 g, 產率 78%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 2.53 (s, 3 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.4, 139.4, 133.9, 133.6, 133.1, 132.0, 21.5。

xi. 4-氯-2-甲基苯甲醯氯：

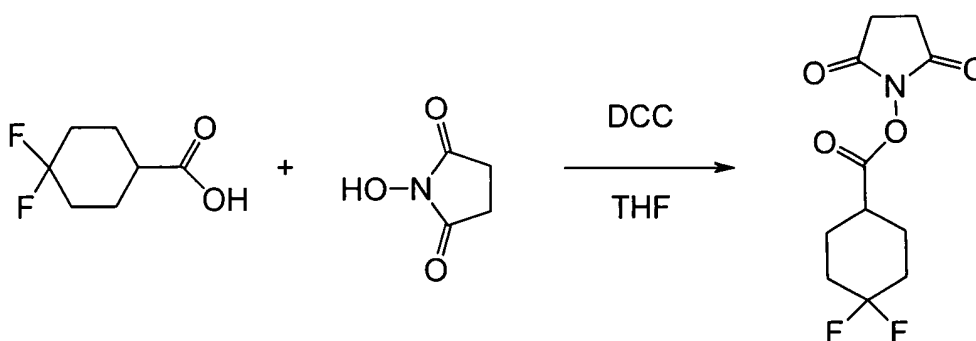


合成4-氟-2-甲基苯甲酰氯：

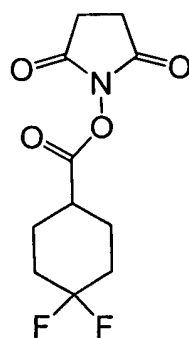


加熱4-氟-2-甲基苯甲酸(1.54 g, 10 mmol)於亞硫酰氯(10 mL)中之懸浮液至回流並保持2小時。之後，冷卻混合物至室溫。蒸發過量亞硫酰氯且殘餘物與甲苯(2×20 mL)一起旋轉蒸發2次得到1.74 g呈棕色油狀之粗產物6(粗產物6與甲苯之莫耳比為3:1，產率86%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.32-8.24 (m, 1 H), 7.07-6.95 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166.1, 165.6 (d, $J=257$ Hz), 145.2 (d, $J=9.5$ Hz), 137.1 (d, $J=10$ Hz), 128.5, 118.8 (d, $J=22$ Hz), 113.5 (d, $J=22$ Hz), 22.4。

xii. 4,4-二氟環己烷甲酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯：

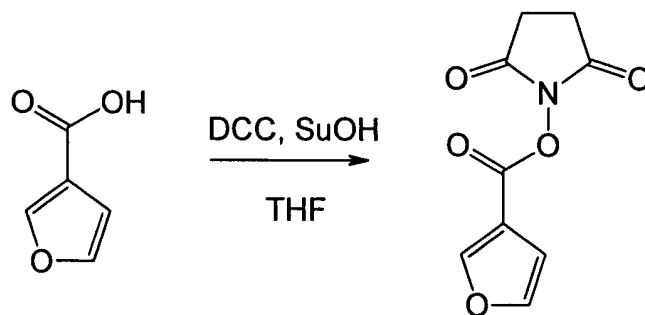


合成4,4-二氟環己烷甲酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯：

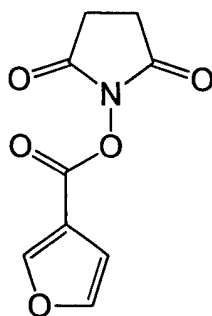


在 0℃ 下將 DCC(1.38 g, 6.7 mmol) 添加至含 4,4-二氟環己烷甲酸(1.0 g, 6.1 mmol)之 THF(50 mL)中。在室溫下攪拌反應混合物 1 小時且冷卻至 0℃。添加 N-羥基丁二醯亞胺(0.77 g, 6.7 mmol)且在室溫下繼續攪拌隔夜。過濾反應混合物，蒸發溶劑，藉由管柱層析(矽膠，EtOAc/庚烷，1:1-1:0)純化殘餘物以製備 4,4-二氟環己烷甲酸 2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(1.5 g, 產率 94%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ 2.81 (s, 4H), 2.2-1.8 (m, 8H), 1.2 (m, 1H)。

xiii. 呋喃-3-甲酸 2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯：



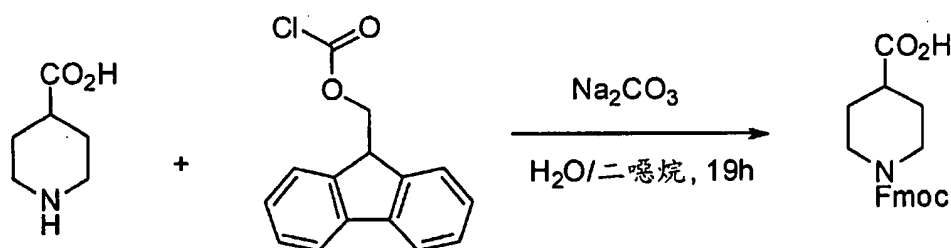
合成呋喃-3-甲酸 2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯：



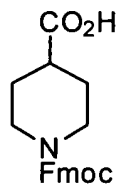
在 0℃ 下將 DCC(6.8 g, 33 mmol) 添加至含呋喃-3-甲酸

(3.36 g, 30 mmol)之THF(70 mL)中。在室溫下攪拌反應混合物1小時且冷卻至0℃。添加N-羥基丁二醯亞胺(3.8 g, 33 mmol)且在室溫下繼續攪拌隔夜。過濾反應混合物，蒸發溶劑，藉由管柱層析(矽膠，EtOAc/庚烷，1:1)純化殘餘物以製備呋喃-3-甲酸2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯(2.7 g, 產率43%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ 8.21 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.83 (s, 4H)。

xiv. 1-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)哌啶-4-甲酸：



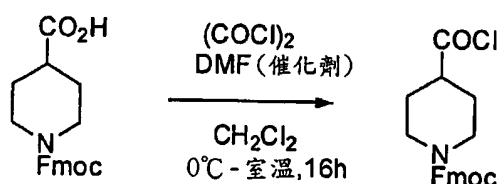
合成1-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)哌啶-4-甲酸：



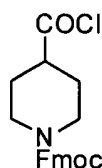
在室溫下將含Fmoc氯化物(3.30 g, 12.8 mmol)之二噁烷(50 mL)添加至異哌啶甲酸(1.50 g, 11.6 mmol)及碳酸鈉(6.15 g, 58.0 mmol)於水(50 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌所得白色懸浮液19小時。之後混合物用水(75 mL)稀釋且用乙醚(3×90 mL)萃取。接著水層用2 N鹽酸水溶液酸化至pH=2且用EtOAc(3×100 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥。過濾，濃縮且高真空乾燥得到呈白色固體狀之1-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)哌啶-4-甲酸(3.90 g, 產率95%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76

(d, 2 H, $J=7.2$ Hz), 7.57 (d, 2 H, $J=6.9$ Hz), 7.39 (t, 2 H, $J=7.4$ Hz), 7.31 (t, 2 H, $J=7.4$ Hz), 4.43 (s, 2 H), 4.24 (t, 1 H, $J=6.5$ Hz), 4.09-3.94 (m, 2 H), 2.95 (t, 2 H, $J=11.4$ Hz), 2.51 (t, 1 H, $J=10.4$ Hz), 1.90 (br s, 2 H), 1.64 (br s, 2 H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 179.6, 155.0, 143.8, 141.2, 127.6, 126.9, 124.8, 119.9, 67.3, 47.4, 43.2, 40.6, 27.6。

xv. 4-(氯羰基)哌啶-1-甲酸(9H-芴-9-基)甲酯：

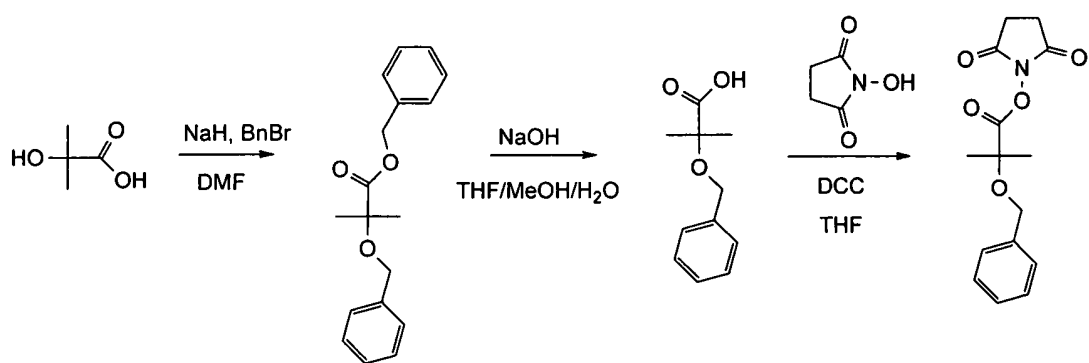


合成4-(氯羰基)哌啶-1-甲酸(9H-芴-9-基)甲酯：

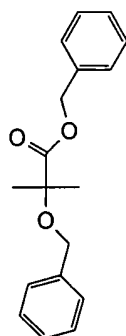


在 0°C 下向經攪拌之1-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)哌啶-4-甲酸(3.88 g, 11 mmol)及DMF(0.4 mL)於 CH_2Cl_2 (50 mL)中之懸浮液中逐滴添加乙二醯氯(2.80 g, 22 mmol)。5分鐘內反應混合物變為澄清溶液且接著在室溫下攪拌16小時。隨後在減壓下濃縮反應混合物得到呈淺黃色油性蠟狀之4-(氯羰基)哌啶-1-甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(4.07 g)，其在未經進一步純化下使用。

xvi. 2-(苯甲氧基)-2-甲基丙酸2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯：

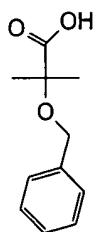


合成 2-(苯甲氧基)-2-甲基丙酸苯甲酯：



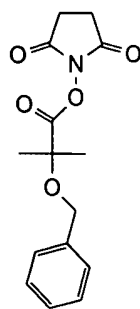
在 0℃ 下將氫化鈉(2.64 g, 60%於油中, 66 mmol)添加至含 2-羥基-2-甲基-丙酸(3.12 g, 30 mmol)之 DMF(30 mL)中。在室溫下攪拌反應混合物 30 分鐘。添加溴化苯(10.03 g, 60 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。反應混合物用 HCl(1 M)淬滅且用 Et₂O(3×50 mL)萃取。有機溶液用水、鹽水洗滌且經 MgSO₄ 乾燥。蒸發溶劑且藉由管柱純化殘餘物以製備 2-(苯甲氧基)-2-甲基丙酸苯甲酯(3.6 g, 產率 42%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.39-7.29 (m, 10H), 5.24 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 1.58 (s, 6H)。

合成 苯甲基 2-(苯甲氧基)-2-甲基丙酸：



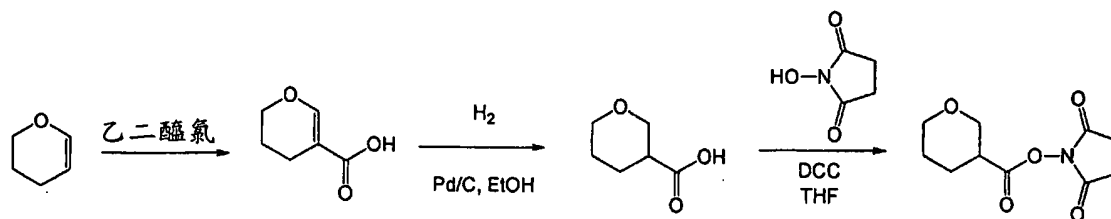
將 2-(苯甲氧基)-2-甲基丙酸苯甲酯 (3.6 g, 13 mmol) 於 THF/MeOH/NaOH 水溶液 (2.0 g, 40/40/40 mL) 中回流 1 小時。反應混合物用 HCl 酸化至 pH=2 且用 CH₂Cl₂ (2×50 mL) 萃取。蒸發 CH₂Cl₂，將殘餘物溶解於 NaOH 水溶液 (1 M, 40 mL) 中。水溶液用氯仿 (2×30 mL) 萃取。水溶液再用 HCl 酸化至 pH=2 且用氯仿萃取。有機溶液用水、鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥且蒸發以製備苯甲基 2-(苯甲氧基)-2-甲基丙酸 (2.4 g, 產率 99%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.45-7.28 (m, 5H), 4.58 (s, 2H), 1.62 (s, 6H)。

合成 2-(苯甲氧基)-2-甲基丙酸苯甲基 2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯：

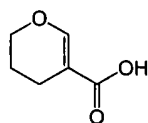


在 0°C 下將 DCC (2.79 g, 13.5 mmol) 添加至含苯甲基 2-(苯甲氧基)-2-甲基丙酸 (2.4 g, 12.3 mmol) 之 THF (70 mL) 中。在室溫下攪拌反應混合物 1 小時且冷卻至 0°C。添加 N-羥基丁二醯亞胺 (1.56 g, 13.5 mmol) 且在室溫下繼續攪拌隔夜。過濾反應混合物，蒸發溶劑，藉由管柱層析 (矽膠，EtOAc/庚烷，1:1) 純化殘餘物以製備 2-(苯甲氧基)-2-甲基丙酸 2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯 (2.2 g, 產率 61%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.42-7.24 (m, 5H), 4.59 (s, 2H), 2.81 (s, 4H), 1.67 (6H)。

xvii. 四氫-2H-呋喃-3-甲酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基
酯：

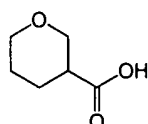


合成3,4-二氫-2H-呋喃-5-甲酸：



如 *J. Het. Chem.*, 2010, 47, 第1171頁中所描述來製備3,4-二氫-2H-呋喃-5-甲酸。冷卻乙二氯氣(7.2 mL, 83 mmol)至0°C且添加3,4-二氫-2H-呋喃(5.0 mL, 55.4 mmol)。溶液緩慢溫至環境溫度且持續攪拌1小時。在真空中在30°C下蒸發過量乙二氯氣。接著加熱混合物至120°C並保持0.5小時，冷卻至環境溫度且傾入冰冷的Na₂CO₃水溶液中。鹼性溶液用CH₂Cl₂萃取，接著用HCl(6 M)酸化。水層用CH₂Cl₂萃取且有機溶液經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發得到3,4-二氫-2H-呋喃-5-甲酸(5.1 g, 產率67%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ 11.4 (br s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.08 (t, *J*=5 Hz, 2H), 2.26 (t, *J*=7 Hz, 2H), 1.89 (m, 2H)。

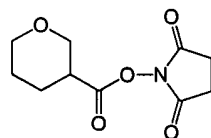
合成四氫-2H-呋喃-3-甲酸：



在室溫下於EtOH(100 mL)中在Pd/C(30%, 500 mg)下用H₂氫化3,4-二氫-2H-呋喃-5-甲酸(5.0 g, 39 mmol)2天。過

濾溶液，蒸發EtOH且粗產物四氫-2H-哌喃-3-甲酸(4.5 g)未經純化即用於下一步驟。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ 11.0 (br s, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.60 (1H), 3.45 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.76-1.59 (m, 3H)。

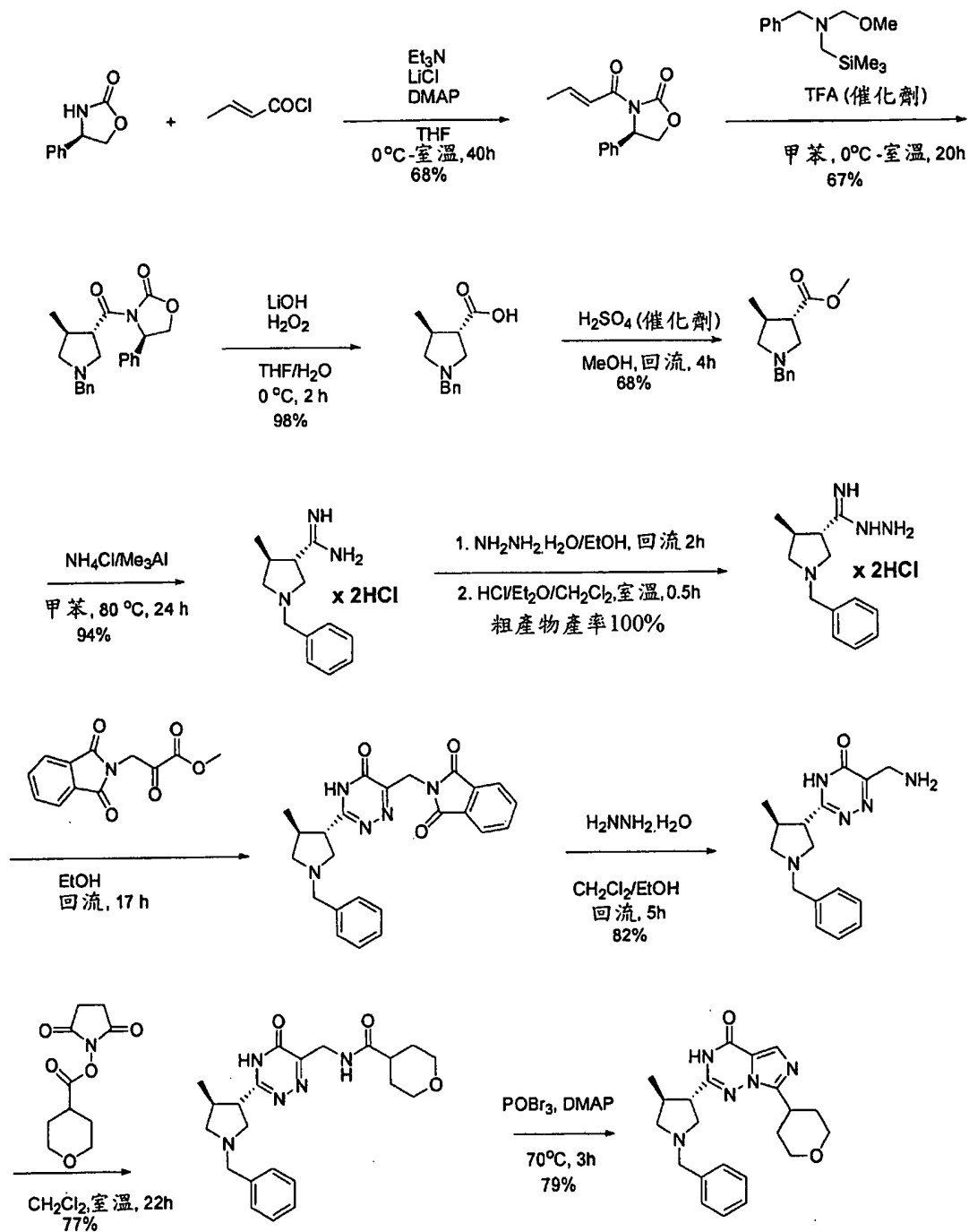
合成四氫-2H-哌喃-3-甲酸：



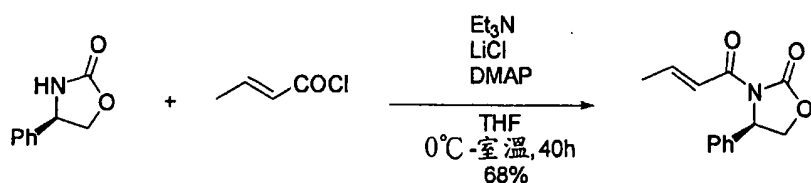
在0℃下將DCC(7.85 g, 38.1 mmol)添加至含四氫-2H-哌喃-3-甲酸(4.5 g, 34.6 mmol)之THF(100 mL)中。在室溫下攪拌反應混合物1小時且冷卻至0℃。添加N-羥基丁二醯亞胺(4.78 g, 41.5 mmol)且在室溫下持續攪拌隔夜。過濾反應混合物，蒸發溶劑且藉由管柱層析(矽膠，EtOAc/庚烷，1:1-1:0)純化殘餘物以製備四氫-2H-哌喃-3-甲酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(6.5 g, 產率83%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ 4.14-4.06 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.54-3.44 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.81 (s, 4H), 2.2-2.14 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.78-1.64 (m, 3H)。

B. 合成最終產物：

i. 不對稱合成2-((3S,4S)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮：



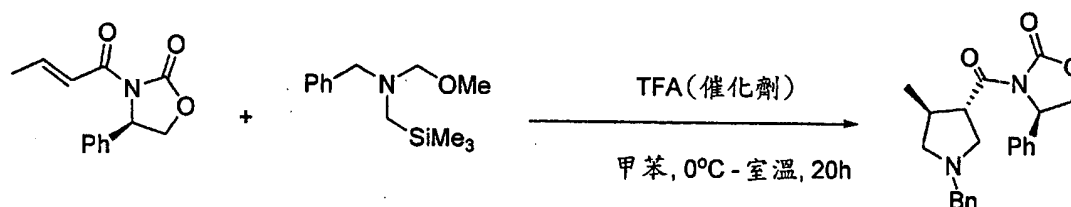
合成(R,E)-3-丁-2-烯醯基-4-苯基噁唑啉-2-酮：



向(R)-4-苯基噁唑啉-2-酮(8.30 g, 50.9 mmol)於無水 THF(80 mL)中之溶液中添加 LiCl(2.48 g, 58.5 mmol)及三

乙胺(10.30 g, 101.8 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液20分鐘，接著藉由冰水浴冷卻。添加 DMAP(0.63 g, 5.1 mmol)，接著逐滴添加 (E)-丁-2-烯醯氯(6.11 g, 58.5 mmol)。在0℃下攪拌所得黃色懸浮液0.5小時，接著在室溫下攪拌16小時。添加水(160 mL)以淬滅反應物且混合物用 EtOAc(1×150 mL, 2×100 mL)萃取。合併之有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥。在減壓下移除溶劑得到呈淺黃色油性蠟壯之粗產物，藉由層析(0-50% EtOAc/庚烷)純化該粗產物得到呈淺黃色蠟狀之(R,E)-3-丁-2-烯醯基-4-苯基噁唑啉-2-酮(8.0 g, 68%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.50-7.20 (m, 6H), 7.18-7.00 (m, 1H), 5.48 (dd, 1H, *J*=8.7, 3.9 Hz), 4.69 (t, 1H, *J*=8.7 Hz), 4.27 (dd, 1H, *J*=8.7, 3.9 Hz), 1.93 (dd, 3H, *J*=6.7, 1.3 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ 164.2, 153.5, 146.9, 138.9, 128.9, 128.3, 125.7, 121.5, 69.8, 57.6, 18.5。

合成(R)-3-((3*S*,4*S*)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-羧基)-4-苯基噁唑啉-2-酮：



用氫氣沖洗(R,E)-3-丁-2-烯醯基-4-苯基噁唑啉-2-酮(8.04 g, 34.8 mmol)於無水甲苯(150 mL)中之溶液。在0℃下向此溶液中添加N-苯甲基-1-甲氧基-N-((三甲基矽烷基)甲基)甲胺(9.92 g, 41.8 mmol)且在該溫度下攪拌所得溶液

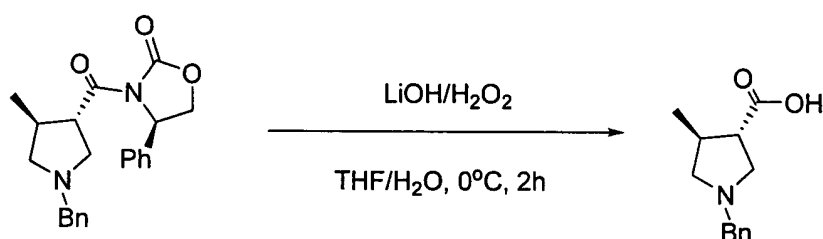
0.5 小時。在 0℃ 下經 10 分鐘逐滴添加 TFA 於 CH₂Cl₂ 中之溶液 (1 M, 3.5 mL)。添加完成後，在 0℃ 下攪拌反應混合物 0.5 小時，接著在室溫下在氫氣下攪拌 20 小時。反應混合物用 5% NaHCO₃ 水溶液 (100 mL)、鹽水 (50 mL) 洗滌且經硫酸鎂乾燥。在減壓下移除溶劑得到呈淺黃色油性蠟狀之粗產物，藉由層析 (10-100% EtOAc/庚烷) 分離該粗產物得到 (R)-3-((3S,4S)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-羰基)-4-苯基噁唑啉-2-酮 (8.10 g, 64%) 及 (R)-3-((3R,4R)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-羰基)-4-苯基噁唑啉-2-酮 (2.10 g, 17%)。

(R)-3-((3S,4S)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-羰基)-4-苯基噁唑啉-2-酮：淺黃色油性蠟狀物； $[\alpha]_D^{22}$ -69.7 (c 0.9, CHCl₃)；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.60-7.10 (m, 10H), 5.42 (dd, 1H, $J=8.7, 3.9$ Hz), 4.65 (t, 1H, $J=9.0$ Hz), 4.20 (dd, 1H, $J=8.7, 3.9$ Hz), 3.76-3.66 (m, 1H), 3.64 (d, 1H, $J=13.5$ Hz), 3.46 (d, 1H, $J=12.9$ Hz), 2.99 (t, 1H, $J=9.3$ Hz), 2.88 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.66 (dd, 1H, $J=10.0, 5.2$ Hz), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.06 (d, 3H, $J=6.6$ Hz)；¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ 173.4, 153.2, 138.8, 129.0, 128.4, 128.3, 127.9, 126.6, 125.5, 69.7, 61.6, 59.7, 57.7, 57.2, 50.2, 34.4, 19.0。

(R)-3-((3R,4R)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-羰基)-4-苯基噁唑啉-2-酮：淺黃色油性蠟狀物；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.40-7.15 (m, 10H), 5.36 (dd, 1H, $J=8.4, 3.9$ Hz), 4.58 (t, 1H, $J=8.8$ Hz), 4.17 (dd, 1H, $J=8.8, 3.9$

(Hz), 3.86-3.75 (m, 1H), 3.63 (d, 1H, $J=13.2$ Hz), 3.53 (d, 1H, $J=12.9$ Hz), 2.94 (t, 1H, $J=9.4$ Hz), 2.88-2.75 (m, 2H), 2.61-2.49 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.02 (d, 3H, $J=6.9$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3/TMS): δ 173.7, 153.3, 138.9, 138.8, 128.9, 128.4, 127.9, 126.6, 125.5, 69.6, 61.4, 59.8, 57.8, 57.0, 49.6, 36.2, 18.8。

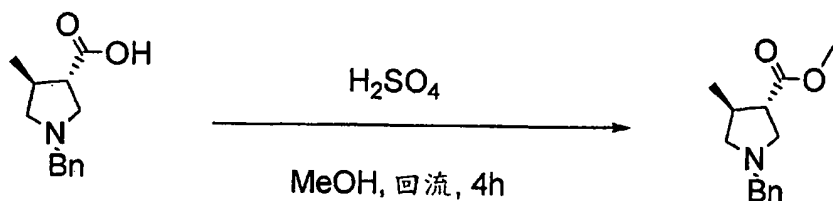
合成(3S,4S)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-甲酸：



在 0°C 下向 (R)-3-((3S,4S)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-羧基)-4-苯基噁唑啉-2-酮 (8.00 g, 21.9 mmol) 於 THF (120 mL) 中之溶液中逐滴添加 LiOH (1.32 g, 54.9 mmol) 及 H_2O_2 (35%, 4.26 g, 43.8 mmol) 於水 (35 mL) 中之溶液且在此溫度下攪拌所得混合物 2 小時，接著用水 (150 mL) 稀釋。添加亞硫酸鈉 (5.77 g, 45.8 mmol) 且溶液用 EtOAc (2×50 mL) 萃取。水相用 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10.3 g, 73 mmol) 及 10% HCl 調節至 pH 4.6，接著用 NaCl 使其飽和。溶液用 *i*-PrOH/ CH_2Cl_2 (1:3, 5×120 mL) 萃取。合併之有機相用鹽水 (100 mL) 洗滌，經硫酸鎂乾燥。在減壓下移除溶劑得到呈高吸濕性之淺黃色蠟狀之粗產物 (3S,4S)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-甲酸 (4.33 g, 90%)，其未經進一步純化即用於下一步驟； ^1H NMR (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{TMS}$): δ 7.55-7.45 (m, 5H), 4.39 (s, 2H), 3.68 (dd, 1H, $J=12.3, 7.2$ Hz), 3.61-

3.51 (m, 2H), 3.00 (t, 1H, $J=10.8$ Hz), 2.90 (dd, 1H, $J=16.5$, 8.7 Hz), 2.67-3.55 (m, 1H), 1.26 (d, 3H, $J=6.6$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{TMS}$): δ 174.6, 131.6, 131.3, 131.0, 130.3, 61.1, 59.9, 56.7, 50.3, 38.0, 17.2。

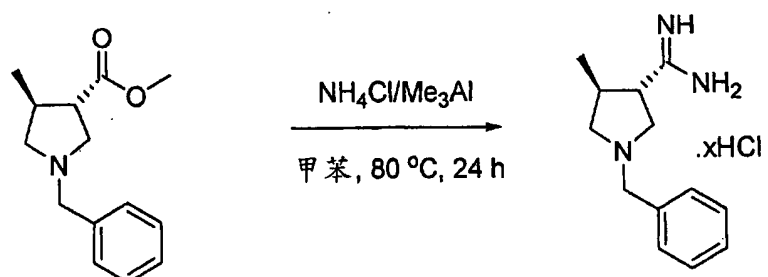
合成 1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-甲酸(3S,4S)-甲酯



在室溫下向(3S,4S)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-甲酸(4.30 g, 19.6 mmol)於無水甲醇(100 mL)中之溶液中添加濃硫酸(3 mL)，且攪拌所得溶液並在回流下加熱4小時。在減壓下移除溶劑且將殘餘物溶解於EtOAc(200 mL)中，用飽和 NaHCO_3 水溶液(100 mL)處理。分離各相且用EtOAc(2×50 mL)萃取水相。合併之有機相用鹽水(50 mL)洗滌且經硫酸鎂乾燥。在減壓下移除溶劑得到呈淺黃色油狀之粗產物，藉由層析(0.1/6/94-0.5/15/85 $\text{Et}_3\text{N}/\text{EtOAc}/\text{庚烷}$)純化該粗產物得到呈淺黃色油狀之1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-甲酸(3S,4S)-甲酯(3.51 g, 68%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3/TMS): δ 7.38-7.20 (m, 5H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (d, 1H, $J=12.9$ Hz), 3.56 (d, 1H, $J=12.9$ Hz), 2.91-2.73 (m, 3H), 2.60-2.42 (m, 2H), 2.21 (dd, 1H, $J=8.7$, 6.6 Hz), 1.13 (d, 3H, $J=6.6$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3/TMS): δ 174.8, 138.6, 128.5, 128.0, 126.7, 61.5, 60.0, 56.6, 51.7, 50.4, 36.7, 19.7。

合成(3S,4S)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-羧酸亞胺鹽

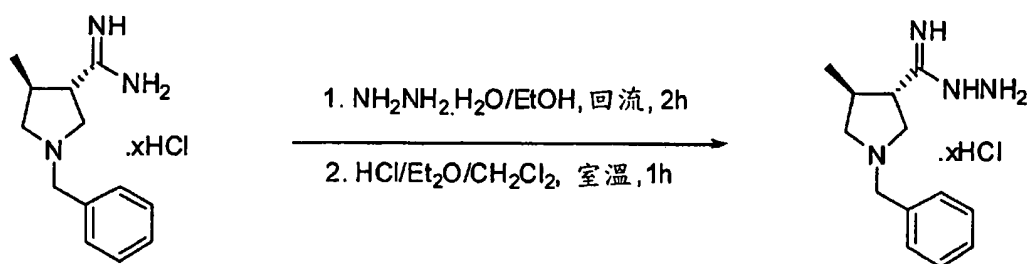
酸鹽：



將氯化銨(4.01 g, 7.5 mmol)懸浮於無水甲苯(90 mL)中且接著在氫氣下冷卻混合物至0℃。逐滴添加三甲基鋁於庚烷中之溶液(37.5 mL, 2.0 M, 7.5 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物直至觀測到不再放出氣體(約2小時)。在室溫下添加1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-甲酸(3S,4S)-甲酯(3.50 g, 1.5 mmol)後，在室溫下攪拌所得反應混合物0.5小時，接著在80℃下加熱24小時。冷卻反應混合物至0℃，藉由緩慢添加甲醇(75 mL)淬滅，接著在室溫下有力攪拌1小時。過濾混合物且用甲醇(2×20 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮合併之濾液得到黃色固體。固體用二氯甲烷/甲醇(1:1, 50 mL)濕磨並過濾。在減壓下濃縮濾液得到呈黃色蠟狀之粗產物(3S,4S)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-羧酸亞胺鹽胺鹽酸鹽(4.10 g, 94%)。此化合物未經進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.60-7.25 (m, 5 H), 4.06 (br s, 2 H), 3.46-3.16 (m, 3 H), 2.94 (br s, 1 H), 2.62 (br s, 2 H), 1.19 (d, 3 H, *J*=6.3 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.4, 135.8, 130.8, 129.9, 129.7, 61.3, 60.1, 57.3, 50.0, 40.3, 18.1。

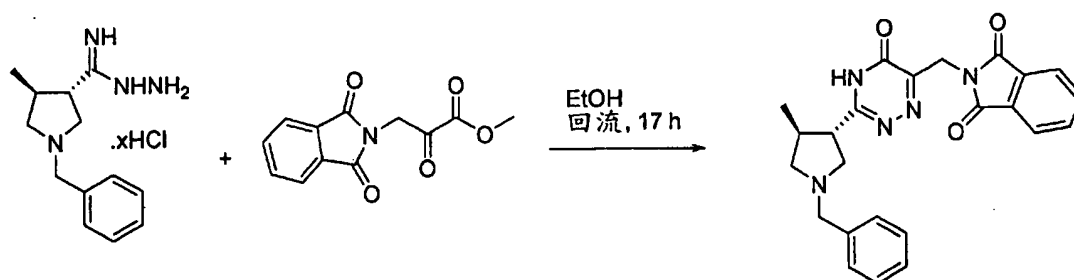
合成(3S,4S)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-羧酸亞胺鹽胺胍鹽

酸鹽：



在室溫下向(3S,4S)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-羧醯亞胺醯胺鹽酸鹽(3.98 g, 13.7 mmol)於乙醇(58 mL)中之溶液中緩慢添加單水合肼(0.69 g, 13.7 mmol)於EtOH(2 mL)中之溶液。在回流下攪拌所得淺黃色懸浮液2小時。冷卻反應混合物至室溫且過濾白色固體。在減壓下濃縮濾液得到淺粉色蠟狀物。將該物質溶解於最少量之CH₂Cl₂(10 mL)中且在室溫下伴隨攪拌向此黏稠溶液中逐滴添加2 M HCl之乙醚溶液(18 mL)。接著添加無水乙醚(20 mL)。在室溫下在氫氣下攪拌所得黃色懸浮液0.5小時。過濾固體且用乙醚沖洗，經高真空乾燥得到粗產物(3S,4S)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-羧醯亞胺醯肼鹽酸鹽(4.20 g, 100%)。此物質未經進一步純化即用於下一步驟。

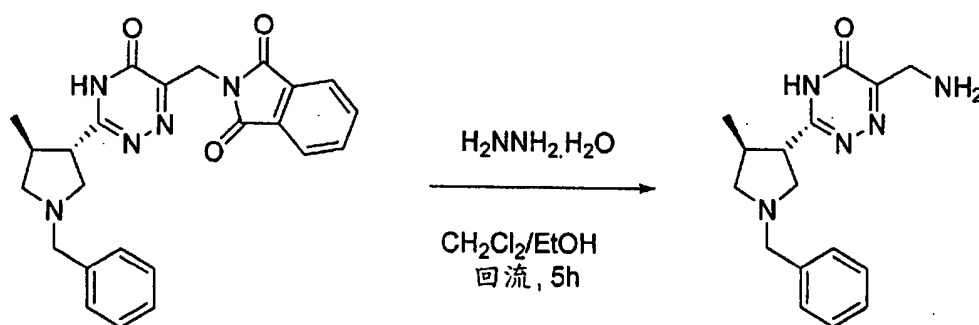
合成2-((3-((3S,4S)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡-6-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮：



在回流下且在氫氣下加熱(3S,4S)-1-苯甲基-4-甲基吡咯

啉-3-羧醯亞胺醯肼鹽酸鹽(4.00 g, 13.1 mmol)及3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-2-側氧基丙酸甲酯(3.24 g, 13.1 mmol)於無水乙醇(45 mL)中之混合物17小時。在減壓下濃縮冷卻之反應混合物且將殘餘物溶解於CHCl₃(100 mL)中, 且用飽和NaHCO₃調節至pH值為8。自水相分離有機相且用CHCl₃(2×20 mL)萃取水相。合併之有機相經MgSO₄乾燥。濃縮後藉由矽膠管柱急驟層析(0.1/1.5/98.4-0.5/7.5/92 NH₄OH/MeOH/CH₂Cl₂)純化殘餘物得到呈黃色固體狀之2-(((3-((3S,4S)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡-6-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮(2.14 g, 38%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS) δ 9.81 (br s, 1H), 7.86 (dd, 2 H, *J*=5.6, 2.8 Hz), 7.72 (dd, 2 H, *J*=5.3, 3.1 Hz), 7.30 (m, 5 H), 5.01 (s, 2 H), 3.97 (br s, 1 H), 3.81 (d, 1 H, *J*=10.5 Hz), 3.40-3.00 (m, 4 H), 2.60-2.50 (m, 2 H), 0.95 (d, 3 H, *J*=6.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS) δ 167.8, 165.0, 162.6, 148.7, 133.7, 132.2, 129.3, 128.7, 128.5, 123.1, 60.2, 59.3, 56.5, 50.3, 38.5, 37.6, 17.6。

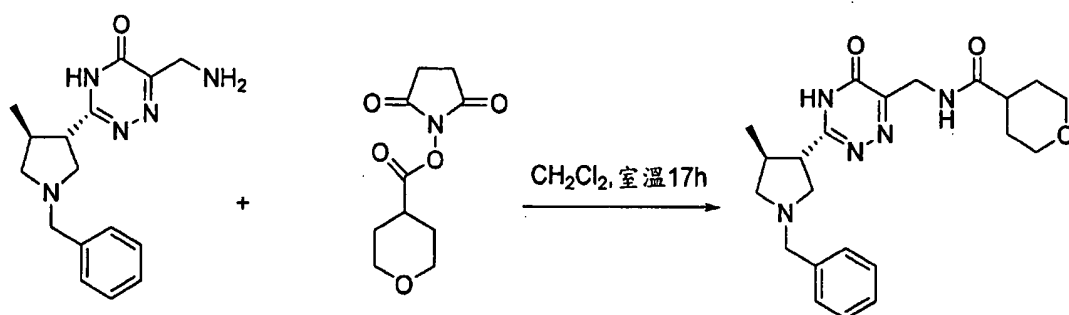
合成6-(胺基甲基)-3-((3S,4S)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-1,2,4-三吡-5(4H)-酮：



在室溫下向 2-((3-((3S,4S)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡-6-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮 (2.10 g, 4.88 mmol) 於二氯甲烷/乙醇 (1:1, 80 mL) 中之混合物中添加單水合肼 (0.62 g, 12.2 mmol) 且攪拌所得溶液並加熱至回流保持 5 小時。過濾冷卻之反應混合物且用二氯甲烷/乙醇 (1:1, 60 mL) 沖洗濾餅。在減壓下濃縮合併之濾液得到粗產物混合物，藉由急驟管柱層析 (0.5/7.5/92-1/15/84 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 純化該粗產物混合物得到呈黃色蠟狀之 6-(胺基甲基)-3-((3S,4S)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-1,2,4-三吡-5(4H)-酮 (1.19 g, 81%)。

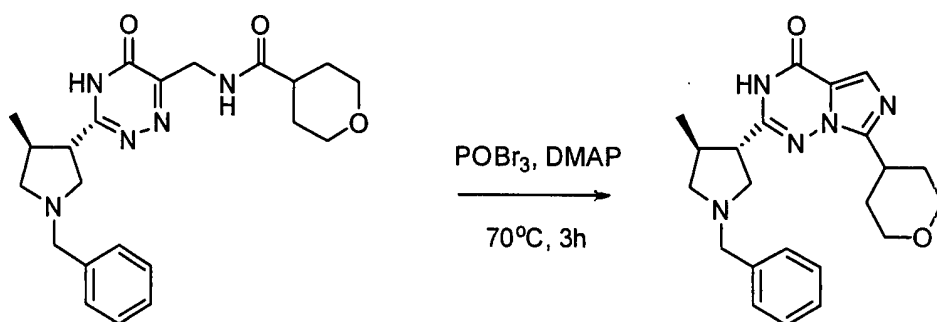
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.22 (m, 5 H), 4.04 (s, 2 H), 3.86 (d, 1 H, $J=12.6$ Hz), 3.78 (d, 1 H, $J=12.6$ Hz), 3.20-2.92 (m, 4 H), 2.64-2.53 (m, 2 H), 1.08 (d, 3 H, $J=6.3$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{TMS}$) δ 170.0, 166.5, 150.3, 138.0, 130.6, 129.5, 128.8, 62.5, 61.3, 60.2, 53.3, 41.4, 39.9, 18.8。

合成 N-((3-((3S,4S)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡-6-基)甲基)四氫-2H-嘓喃-4-甲醯胺：



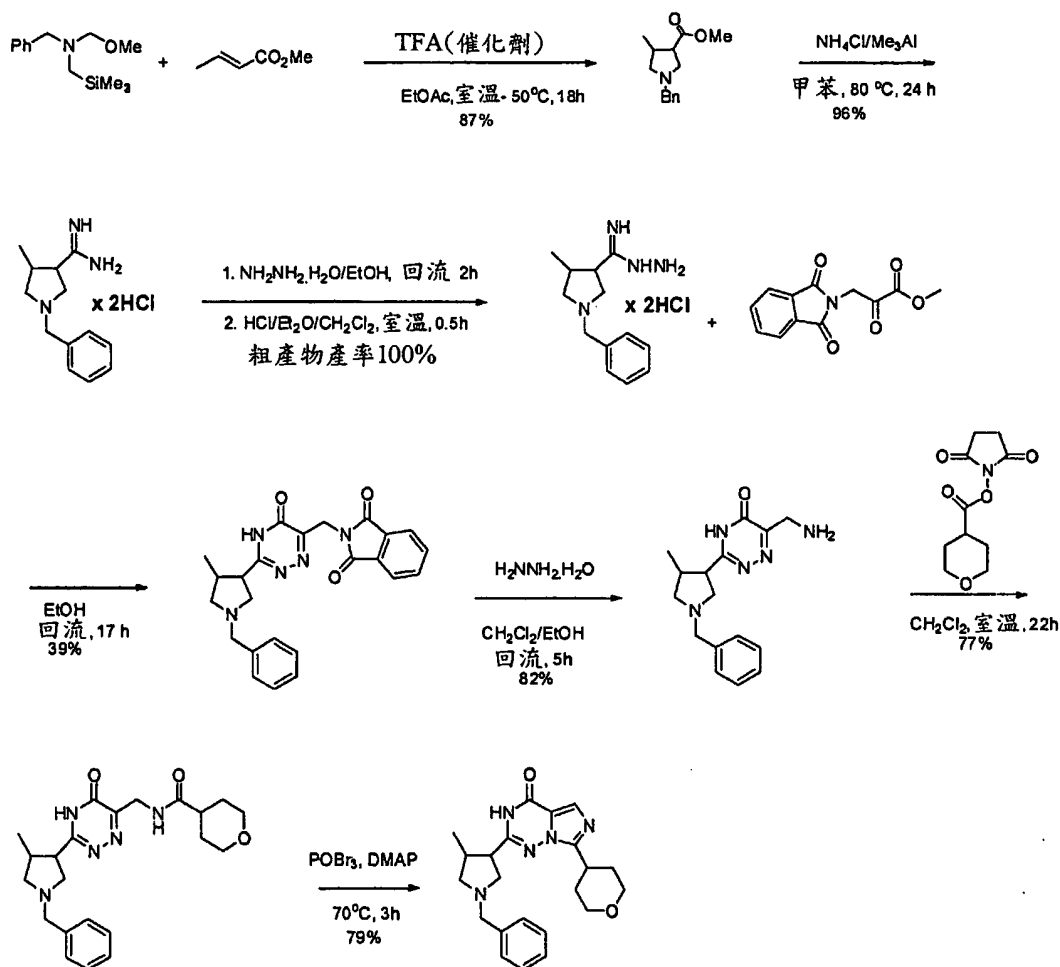
在室溫下向 6-(胺基甲基)-3-((3S,4S)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-1,2,4-三吡-5(4H)-酮 (1.10 g, 3.68 mmol) 於 CH_2Cl_2 (60 mL) 中之溶液中添加四氫-2H-嘧喃-4-甲酸 2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯 (1.30 g, 5.51 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液 20 小時。過濾反應混合物。濾液用飽和 NaHCO_3 (2×20 mL) 洗滌。水相用 CHCl_3 (2×20 mL) 萃取。合併之有機相經 MgSO_4 乾燥。濃縮且藉由矽膠管柱急驟層析 (0.1/1.5/98.4-1/15/84 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 純化得到呈黃色固體狀之 N-((3-((3S,4S)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡-6-基)甲基)四氫-2H-嘧喃-4-甲醯胺 (1.07 g, 71%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.30 (m, 5 H), 7.00 (br s, 1H), 6.84 (br s, 1H), 4.52 (br s, 2 H), 4.08-3.82 (m, 4 H), 3.48-3.38 (m, 3 H), 3.29 (br s, 1H), 3.22-3.04 (m, 2 H), 2.70-2.38 (m, 3 H), 1.92-1.77 (m, 4 H), 1.06 (d, 3 H, $J=6.3$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.3, 165.3, 162.7, 150.7, 134.2, 129.2, 128.7, 128.4, 67.2, 60.4, 59.6, 56.6, 50.3, 42.0, 39.7, 38.6, 29.2, 18.3。

合成 2-((3S,4S)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-嘧喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮：

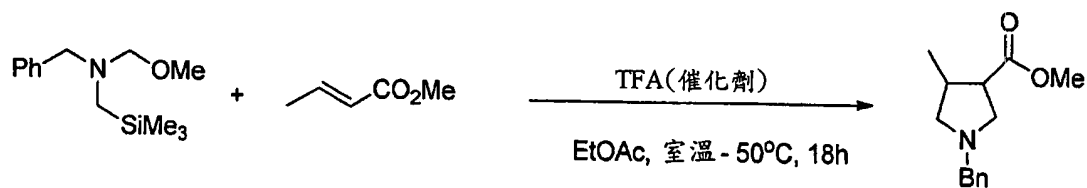


在室溫下向N-((3-((3S,4S)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡-6-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-甲醯胺(1.04 g, 2.53 mmol)、DMAP(34 mg, 0.25 mmol)於乙腈(65 mL)中之溶液中添加POBr₃(2.18 g, 7.61 mmol)於乙腈(25 mL)中之溶液且加熱所得懸浮液至70°C並保持3小時。冷卻混合物至室溫後，將其傾入飽和NaHCO₃溶液(200 mL)中且有力攪拌0.5小時，接著用CH₂Cl₂(1×90 mL, 2×40 mL)萃取。有機萃取物經MgSO₄乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(0.1/1.5/98.4-0.3/4.5/95.2 NH₄OH/MeOH/CH₂Cl₂)純化殘餘物得到呈白色蠟狀之2-((3S,4S)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(0.72 g, 70%)。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS) δ 8.33 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.42-7.22 (m, 5 H), 4.13-4.02 (m, 2 H), 3.81 (d, 1 H, *J*=12.6 Hz), 3.65-3.52 (m, 3 H), 3.50-3.34 (m, 2 H), 2.99 (d, 1 H, *J*=9.9 Hz), 2.83-2.75 (m, 1 H), 2.57 (dd, 1 H, *J*=9.9, 6.3 Hz), 2.52-2.40 (m, 1 H), 2.19-1.84 (m, 5 H), 1.23 (d, 3 H, *J*=6.9 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS) δ 154.25, 153.53, 148.32, 137.16, 128.49, 128.44, 127.34, 127.22, 118.67, 67.42, 67.38, 60.95, 59.15, 55.93, 47.78, 38.15, 32.47, 30.23, 29.97, 19.97。

ii. 外消旋合成(+/-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮：



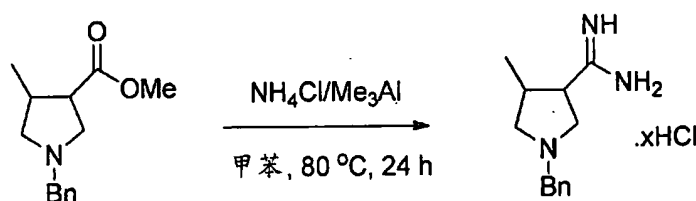
合成 1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-甲酸(+/-)-(3,4-反)-甲酯：



以使溫度維持低於50°C之速率向經攪拌之反-2-戊烯酸甲酯(50.00 g, 500 mmol)及TFA(1.0 mL)於無水乙酸乙酯(1000 mL)中之溶液中逐滴添加苯甲基甲氧基甲基-三甲基矽烷基甲基胺(118.71 g, 500 mmole)。添加完成後，在室溫下在氫氣下攪拌反應混合物5小時。添加飽和 NaHCO_3 (200 mL)且攪拌混合物0.5小時。自水相分離有機相且用

EtOAc(150 mL)萃取水相。合併之有機相用鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥。在減壓下移除溶劑得到呈淺黃色油狀之粗產物，藉由層析(1/20/79-1/30/69 Et₃N/EtOAc/庚烷)純化該粗產物得到101.37 g呈淺黃色油狀之1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-甲酸(+/-)-(3-(3,4-反)-甲酯(87%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.35-7.18 (m, 5H), 3.68 (s, 3H), 3.64 (d, 1H, *J*=12.9 Hz), 3.56 (d, 1H, *J*=12.9 Hz), 2.95-2.74 (m, 3H), 2.60-2.44 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.13 (d, 3H, *J*=6.6 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ 174.9, 138.8, 128.5, 128.1, 126.8, 61.6, 60.1, 56.6, 51.7, 50.5, 36.8, 19.8。

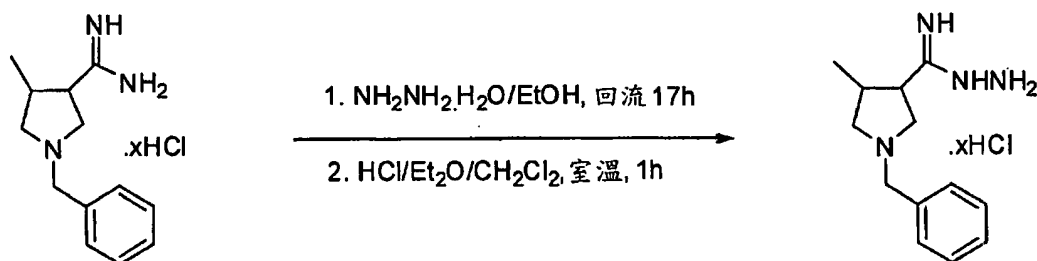
合成(+/-)-(3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-羧醯亞胺鹽酸鹽：



將氯化銨(26.75 g, 500 mmol)懸浮於無水甲苯(600 mL)中，接著冷卻混合物至0℃。逐滴添加三甲基鋁於己烷中之溶液(250 mL, 2.0 M, 500 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物直至觀測到不再放出氣體(約3小時)。添加1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-甲酸(+/-)-(3-(3,4-反)-甲酯(23.33 g, 100 mmol)且在80℃下加熱所得混合物24小時。冷卻至0℃後，藉由緩慢添加甲醇(500 mL)淬滅反應混合物，接著在室溫下有力攪拌1小時。過濾混合物且用甲醇(3×150 mL)

洗滌濾餅。在減壓下濃縮合併之濾液得到黃色固體。固體用二氯甲烷/甲醇(1:1, 300 mL)濕磨。在減壓下濃縮濾液得到呈黃色蠟狀之(+/-)-(3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-羧醯亞胺鹽酸鹽(28.00 g, 96%)。此化合物未經進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.60-7.25 (m, 5 H), 4.08 (br s, 2 H), 3.46-3.16 (m, 3 H), 3.03-2.90 (m, 1 H), 2.72-2.50 (m, 2 H), 1.19 (d, 3 H, *J*=6.3 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.2, 135.7, 130.8, 129.9, 129.7, 61.2, 60.0, 57.2, 50.0, 40.3, 18.0。

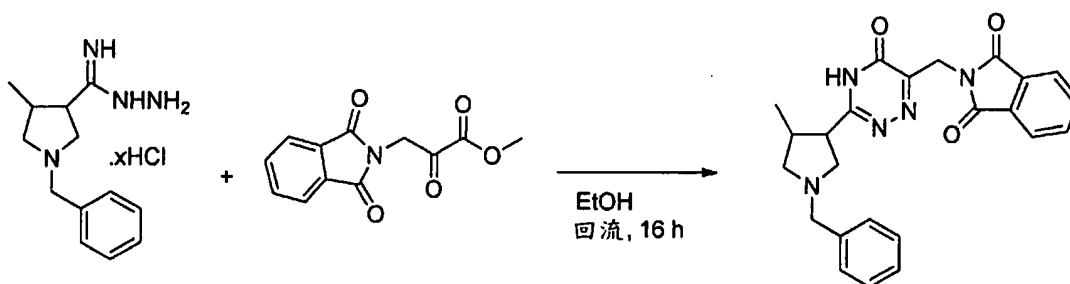
合成(+/-)-(3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-羧醯亞胺鹽肼鹽酸鹽：



向(+/-)-(3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-羧醯亞胺鹽酸鹽(15.21 g, 52.4 mmol)於乙醇(200 mL)中之溶液中緩慢添加單水合肼(2.62 g, 52.4 mmol)於EtOH(20 mL)中之溶液。在回流下攪拌所得白色懸浮液2小時。冷卻反應混合物至室溫且過濾白色固體。在減壓下濃縮濾液得到淡粉色蠟狀物。將該物質溶解於最少量之CH₂Cl₂(20 mL)中且在室溫下伴隨攪拌向此黏稠溶液中逐滴添加2 M HCl之乙醚溶液(70 mL)。接著添加無水乙醚(50 mL)。在室溫下在氫氣下攪拌所得黃色懸浮液0.5小時。過濾固體且用乙

醚沖洗，經高真空乾燥得到粗鹽(+/-)-(3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-羧醯亞胺醯肼鹽酸鹽(16.50 g, 103%)。此物質未經進一步純化即用於下一步驟。

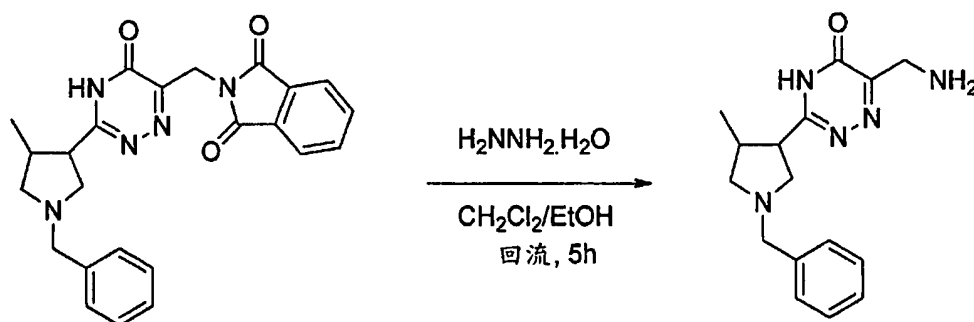
合成(+/-)-2-((3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡-6-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮：



在回流下且在氬氣下加熱(+/-)-(3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-羧醯亞胺醯肼鹽酸鹽(2.69 g, 8.8 mmol)及3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-2-側氧基丙酸甲酯(2.18 g, 8.8 mmol)於無水乙醇(25 mL)中之混合物17小時。在減壓下濃縮冷卻之反應混合物且殘餘物用2% MeOH/ CH_2Cl_2 (20 mL)濕磨得到黃色固體。將固體懸浮於 CHCl_3 (25 mL)中且用飽和 NaHCO_3 調節pH值至8。自水相分離有機相且用 CHCl_3 (2×10 mL)萃取水相。合併之有機相經 MgSO_4 乾燥。濃縮後，藉由矽膠管柱急驟層析(0.1/1.5/98.4-0.6/9/90.4 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)純化殘餘物得到呈淺黃色固體狀之(+/-)-2-((3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡-6-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮(1.46 g, 39%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$) δ 7.92-7.85 (m, 2 H), 7.81-7.74 (m, 2 H), 7.34 (m, 5 H), 4.97 (s, 2 H),

3.98 (d, 1 H, $J=12.3$ Hz), 3.89 (d, 1 H, $J=12.3$ Hz), 3.40-3.24 (m, 1 H), 3.22-3.17 (m, 2 H), 3.08-2.98 (m, 1 H), 2.65-2.50 (m, 2 H), 1.03 (d, 3 H, $J=6.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$) δ 168.3, 165.7, 163.7, 148.6, 134.3, 134.0, 132.2, 129.6, 128.9, 128.7, 123.4, 60.6, 59.6, 57.4, 50.3, 38.8, 37.7, 17.6。

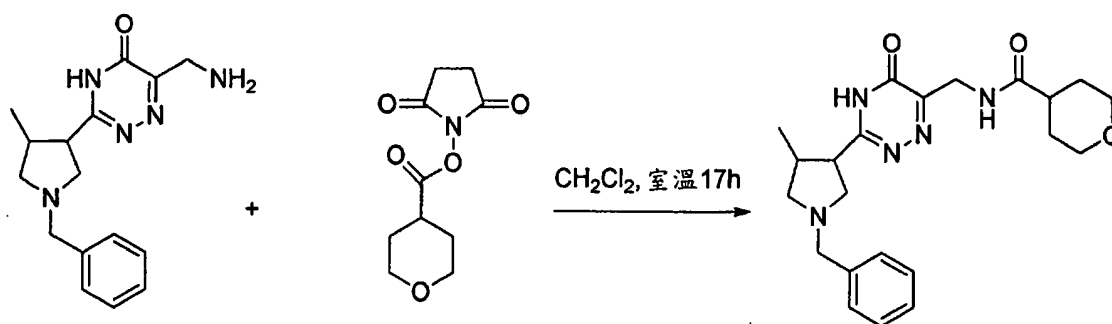
合成(+/-)-6-(胺基甲基)-3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-1,2,4-三吡-5(4H)-酮：



在室溫下向(+/-)-2-((3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡-6-基)甲基)異吡啶-1,3-二酮(2.19 g, 5.1 mmol)於二氯甲烷/乙醇(1:1, 80 mL)中之混合物中添加單水合肼(0.64 g, 12.7 mmol)且攪拌所得懸浮液並加熱至回流保持5小時。過濾冷卻之反應混合物且用二氯甲烷/乙醇(1:1, 80 mL)沖洗濾餅。在減壓下濃縮合併之濾液得到粗產物混合物，藉由急驟管柱層析(0.5/7.5/92-1/15/84 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)純化該粗產物混合物得到呈灰白色蠟狀之(+/-)-6-(胺基甲基)-3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-1,2,4-三吡-5(4H)-酮(1.25 g, 82%)。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.27 (m, 5 H),

4.04 (br s, 2 H), 3.88 (d, 1 H, $J=12.6$ Hz), 3.80 (d, 1 H, $J=12.6$ Hz), 3.20-2.92 (m, 4 H), 2.63-2.55 (m, 2 H), 1.08 (d, 3 H, $J=5.7$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 170.0, 166.5, 150.1, 137.8, 130.6, 129.6, 128.9, 62.4, 61.3, 60.1, 53.2, 41.3, 39.9, 18.8。

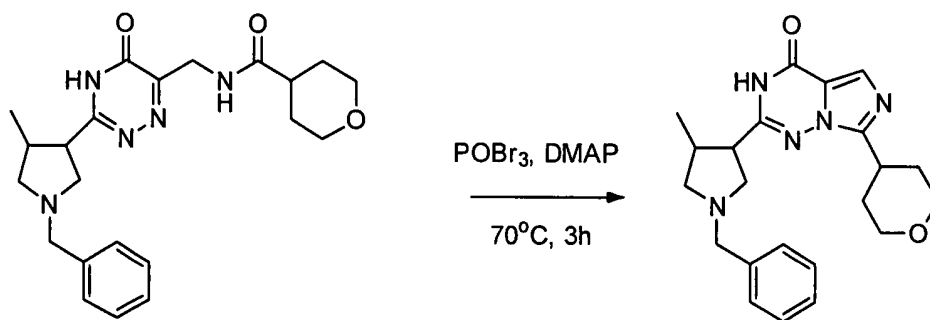
合成(+/-)-N-((3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡-6-基)甲基)四氫-2H-嘓喃-4-甲醯胺：



在室溫下向(+/-)-6-(胺基甲基)-3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-1,2,4-三吡-5(4H)-酮(1.00 g, 3.34 mmol)於 CH_2Cl_2 (45 mL)中之懸浮液中添加四氫-2H-嘓喃-4-甲酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(1.19 g, 5.01 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液22小時。過濾反應混合物。濾液用飽和 NaHCO_3 (2×10 mL)洗滌。水相用 CHCl_3 (3×10 mL)萃取。合併之有機相經 MgSO_4 乾燥。濃縮且藉由矽膠管柱急驟層析(0.1/1.5/98.4-1/15/84 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)純化得到呈黃色固體狀之(+/-)-N-((3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡-6-基)甲基)四氫-2H-嘓喃-4-甲醯胺(1.06 g, 77%)。 ^1H NMR (300 MHz,

CDCl₃) δ 9.99 (br s, 1 H, br), 7.36-7.26 (m, 5 H), 6.81 (br s, 1H), 4.50 (d, 2 H, $J=4.5$ Hz), 4.04-3.78 (m, 4 H), 3.46-3.37 (m, 3 H), 3.20 (br s, 1H), 3.04-2.75 (m, 2 H), 2.60-2.28 (m, 2 H), 2.28-2.15 (m, 1 H), 1.91-1.77 (m, 4 H), 1.13 (d, 3 H, $J=6.3$ Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 174.2, 165.8, 162.3, 151.0, 134.8, 129.0, 128.8, 128.2, 67.3, 60.5, 59.6, 56.4, 50.0, 42.2, 39.9, 38.8, 29.2, 19.5。

合成(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮及(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮：



在室溫下向(+/-)-N-((3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡-6-基)甲基)四氫-2H-哌喃-4-甲醯胺(500 mg, 1.2 mmol)、DMAP(15 mg, 0.12 mmol)於乙腈(25 mL)中之溶液中添加POBr₃(1045 mg, 3.6 mmol)於乙腈(5 mL)中之溶液且加熱所得懸浮液至70°C並保持3小時。冷卻混合物至室溫後，將其傾入飽和NaHCO₃溶液(100 mL)中且有力攪拌0.5小時，接著用CH₂Cl₂(3×25 mL)萃取。有機萃取物經MgSO₄乾燥且在減

壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(0.1/1.5/98.4-0.5/7.5/92 NH₄OH/MeOH/CH₂Cl₂)純化殘餘物得到呈黃色蠟狀之(+/-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啶-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(380 mg, 79%)。

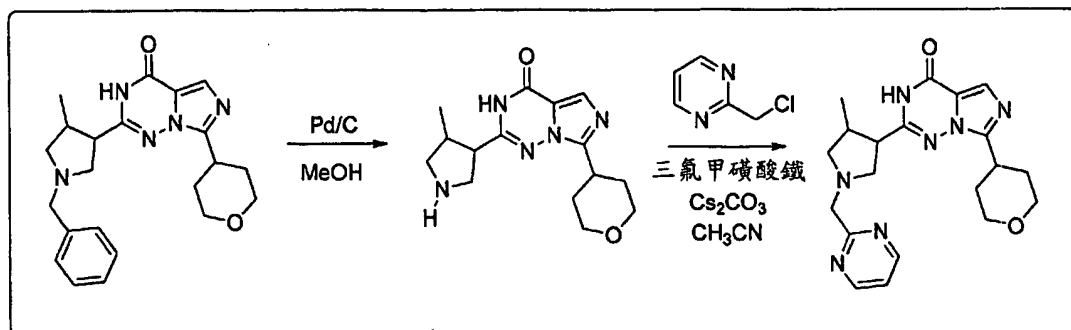
藉由 Chiralpak IA, 250×20 mm, 5 μm(100 mg 負載; 含 0.1% TEA 之正己烷:IPA(90:10)作為移動相)純化外消旋(+/-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啶-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮, 得到(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啶-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮及(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啶-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮。

(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啶-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮: ¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz): δ 7.65 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 4H), 7.24-7.21 (m, 1H), 3.94-3.92 (m, 2H), 3.68-3.64 (m, 2H), 3.52-3.47 (m, 4H), 2.98-2.87 (m, 4H), 2.64-2.61 (m, 1H), 2.28-2.24 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 4H), 1.09 (d, 3H); Mass (ESI): 394 [M⁺+1]; UPLC (純度): 99.07%; (管柱; Acquity BEH C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μ; RT 1.42 min. 0.025% TFA(水溶液): ACN: 水; 0.50 ml/min.; 對掌性 HPLC: 99.34% ee R_t=17.21 min (Chiralpak IA, 250×4.6 mm, 5 μ; 移動相(A)含 0.1% TEA 之正己烷(B)乙醇(A:B : 90:10); 流

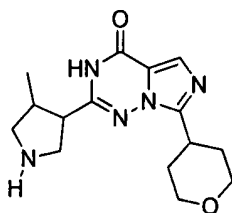
動速率: 1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{27}$: -22.72° ($c=0.25$, DCM)。

(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , 400 MHz): δ 7.64 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 4H), 7.24-7.21 (m, 1H), 3.94-3.92 (m, 2H), 3.68-3.64 (m, 2H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.42-3.39 (m, 2H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.82-2.78 (m, 2H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.32-2.27 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 4H), 1.09 (d, 3H); Mass (ESI): 394 $[M^++1]$; UPLC (純度): 99.73%; (管柱; Acquity BEH C-18, 50 $\times$ 2.1 mm, 1.7 μ ; RT 1.42 min. 0.025% TFA(水溶液): ACN:水; 0.50 ml/min.; 對掌性 HPLC: 99.55% ee $R_t=21.37$ min (Chiralpak IA, 250 $\times$ 4.6 mm, 5 μ ; 移動相(A)含0.1% TEA之正己烷(B) 乙醇(A: B:90:10); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{27}$: $+22.22^\circ$ ($c=0.25$, DCM)。

iii. 合成(+)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮:



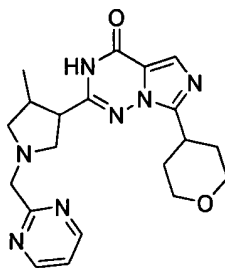
合成(-)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮:



向經攪拌之(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(0.5 g, 1.27 mmol)於MeOH(30 mL)中之溶液中添加10% Pd-C(150 mg)且在室溫下在H₂氛圍下(氣球壓力)攪拌16小時。反應混合物穿過矽藻土墊且在真空中乾燥得到粗產物。粗物質用戊烷濕磨得到呈灰白色固體狀之(-)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(360 mg, 1.18 mmol, 94%)。

¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz): δ 7.58 (s, 1H), 3.95-3.85 (m, 4H), 3.54-3.48 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.24-3.22 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.44-2.41 (m, 2H), 1.87-1.82 (m, 4H), 1.04 (d, 3H); Mass (ESI): 304 [M⁺+1]; LC-MS: 98.57%; 304 (M⁺+1); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 1.77 min. 5 mM NH₄OAc:ACN; 0.8 ml/min); UPLC(純度): 97.43%; (管柱; Acquity UPLC HSS T3, 2.1×100 mm, 1.7 μ; RT 2.83 min. 0.025% TFA水溶液:ACN:水; 0.3 ml/min.; TLC: 10% MeOH/CH₂Cl₂(R_f: 0.2); 旋光度[α]_D²⁷: -69° (c=0.25, DMF)。

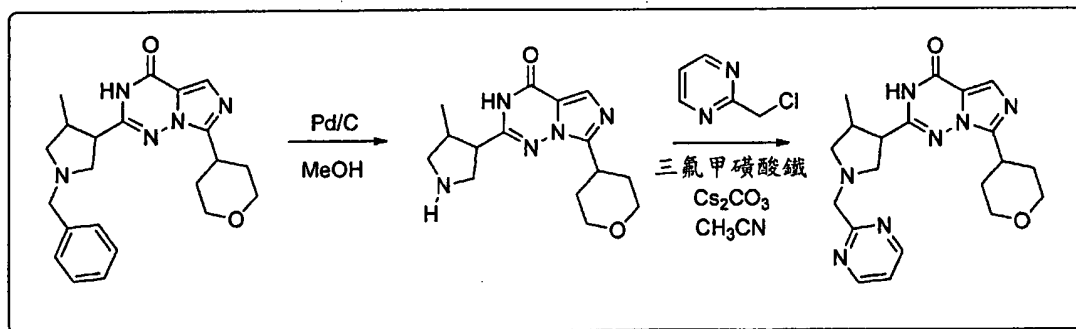
合成(+)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮：



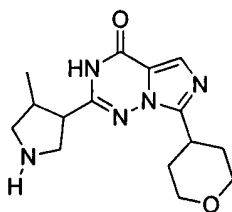
在室溫下在惰性氛圍下向經攪拌之(-)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(100 mg, 0.33 mmol)於ACN(10 mL)中之溶液中添加2-(氯甲基)嘧啶(46.46 mg, 0.36 mmol)、三氟甲磺酸鐵(33.20 mg, 0.066 mmol)及Cs₂CO₃(236 mg, 0.72 mmol)。加熱反應混合物至70℃且攪拌4小時。在起始物質耗盡後(藉由TLC確定),反應混合物用水稀釋且用EtOAc(3×25 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥,過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質得到呈灰白色固體狀之(+)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(60 mg, 46%)。¹H-NMR (DMSO d₆, 500 MHz): δ 8.78 (d, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.94-3.87 (m, 2H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.29-2.27 (m, 2H), 2.81-2.76 (m, 1H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.18-2.16 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 4H), 1.04 (d, 3H); Mass (ESI): 396.5 [M⁺+1]; LC-MS: 95.73%; 396.4 (M⁺+1); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 2.91 min. 5 mM NH₄OAc:ACN; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 99.06%; (管柱;

Acquity UPLC HSS T3, 2.1×100 mm, 1.7 μ; RT 2.75 min.
0.025% TFA(水溶液):ACN:水; 0.3 ml/min.; 對掌性HPLC:
100% ee R_t =26.48 min (Chiralpak IC, 250×4.6 mm, 5 μ; 移
動相(A)含0.1% TEA之正己烷(B) 乙醇(A:B : 50:50); 流動
速率: 1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: +115.88° (c=0.5,
DCM); TLC: 10% MeOH/DCM(R_f : 0.7)。

iv. 合成(-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘓啶-2-基甲基)吡咯
啉-3-基)-7-(四氫-2H-嘓喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡
4(3H)-酮:



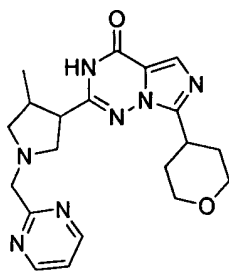
合成(+)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-嘓
喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮:



向經攪拌之(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-
基)-7-(四氫-2H-嘓喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-
酮(0.5 g, 1.27 mmol)於MeOH(30 mL)中之溶液中添加10%
Pd-C(150 mg)且在室溫下在H₂氛圍下(氣球壓力)攪拌16小
時。反應混合物穿過矽藻土墊且在真空中乾燥得到粗產

物。粗物質用正戊烷濕磨得到呈灰白色固體狀之(+)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-嘓喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(365 mg, 1.20 mmol, 95%)。¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz): δ 7.56 (s, 1H), 3.96-3.87 (m, 5H), 3.52-3.48 (m, 3H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 2H), 3.18-3.14 (m, 1H), 2.67-2.64 (m, 1H), 2.42-2.38 (m, 2H), 1.89-1.86 (m, 2H), 0.96 (d, 3H); LC-MS: 98.34%; 304.8 (M⁺+1); (管柱; Chromolith RP-18e, (100×4.6 mm); RT 3.47 min. 5 mM NH₄OAc:ACN; 1.0 ml/min); UPLC(純度): 98.81%; (管柱; Acquity HSS T3, 2.1×100 mm, 1.7 μ; RT 2.77 min. 0.025% TFA水溶液: ACN:水; 0.3 ml/min.; TLC: 10% MeOH/CH₂Cl₂(R_f: 0.2); 旋光度[α]_D²⁷: +61° (c=0.25, DMF)。

合成(-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘓啉-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-嘓喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮:

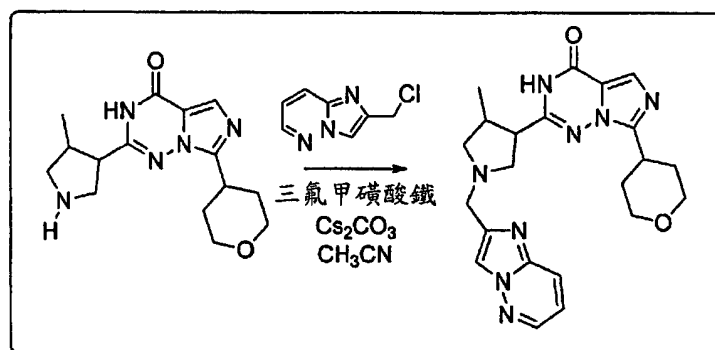


在室溫下在惰性氛圍下向經攪拌之(+)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-嘓喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(75 mg, 0.24 mmol)於ACN(10 mL)中之溶液中添加2-(氯甲基)嘓啉(34 mg, 0.27 mmol)、三氟

甲磺酸鐵(24 mg, 0.047 mmol)及 Cs_2CO_3 (161 mg, 0.49 mmol)。加熱反應混合物至 70°C 且攪拌4小時。在起始物質耗盡後(藉由TLC確定), 反應混合物用水稀釋且用 EtOAc ($3 \times 25 \text{ mL}$)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質, 接著用戊烷進一步洗滌得到呈灰白色固體狀之(-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘓啶-2-基甲基)吡咯啶-3-基)-7-(四氫-2H-嘓喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(50 mg, 52%)。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$, 400 MHz): δ 11.67 (br s, 1H), 8.79 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 2H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.41-3.38 (m, 2H), 3.18-3.14 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.62-2.59 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 4H), 1.14 (d, 3H); Mass (ESI): 396 [M^++1]; LC-MS: 96.67%; 396 (M^++1); (管柱; X-bridge C-18, ($50 \times 3.0 \text{ mm}$, 3.5μ); RT 2.64 min. 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 99.80%; (管柱; Acquity UPLC HSS T3, $2.1 \times 100 \text{ mm}$, 1.7μ ; RT 2.94 min. 0.025% TFA(水溶液): ACN:水; 0.3 ml/min.; 對掌性 HPLC: 99.35% ee $R_t=41.20 \text{ min}$ (Chiralpak IC, $250 \times 4.6 \text{ mm}$, 5μ ; 移動相(A)含0.1% TEA之正己烷(B) 乙醇(A:B : 50:50); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{24}$: -116.01° ($c=0.5$, DCM); TLC: 10% MeOH/DCM($R_f:0.5$)。

v. 合成(+)-2-((3,4-反)-1-(咪唑并[1,2-b]噻吡啶-2-基甲基)-4-甲基吡咯啶-3-基)-7-(四氫-2H-嘓喃-4-基)咪唑并[5,1-

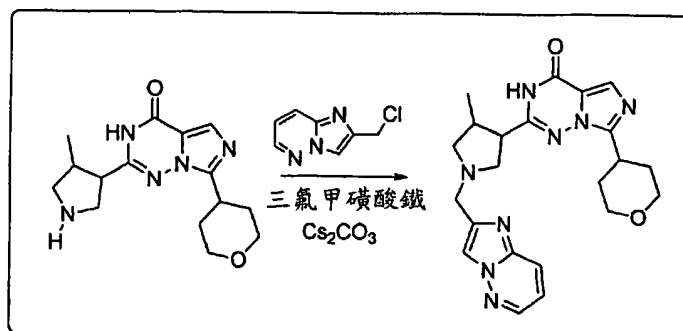
f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮：



在室溫下在惰性氛圍下向經攪拌之(-)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-吡喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(0.1 g, 0.33 mmol)於ACN(10 mL)中之溶液中添加2-(氯甲基)咪唑并[1,2-b]噻吡(60.62 mg, 0.36 mmol)、三氟甲磺酸鐵(33.20 mg, 0.066 mmol)及Cs₂CO₃(236 mg, 0.72 mmol)。加熱反應混合物至70℃且攪拌4小時。在起始物質耗盡後(藉由TLC確定)，反應混合物冷卻至室溫；用水稀釋且用EtOAc(3×25 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質得到呈灰白色固體狀之(+)-2-((3,4-反)-1-(咪唑并[1,2-b]噻吡-2-基甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-吡喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(70 mg, 51.95%)。¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz): δ 8.45 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 5H), 3.08-3.04 (m, 4H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.34-2.31 (m, 1H), 1.87-1.82 (m, 4H), 1.08 (d, 3H); Mass (ESI): 435 [M⁺+1]; LC-MS: 93.22%; 435 (M⁺+1); (管柱; X-

bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 2.62 min. 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 ml/min); HPLC (純度): 99.91%; (管柱; Acquity BEH C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μ ; RT 1.21 min. 0.025% TFA(水溶液): ACN:水; 0.50 ml/min.; 對掌性 HPLC: 99.14% ee R_t =22.18 min (Chiralpak IC, 250×4.6 mm, 5 μ ; 移動相(A)含0.1% TEA之正己烷(B)乙醇(A:B : 40:60); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: +48.76° (c=0.5, DCM); TLC: 10% MeOH/DCM(R_f : 0.5)。

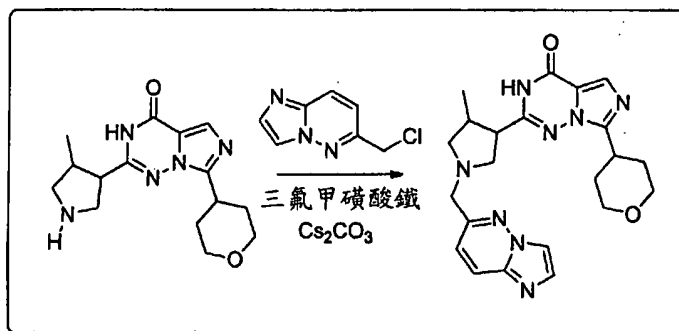
vi. 合成 (-)-2-((3,4-反)-1-(咪唑并[1,2-b]噻吩-2-基甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-呋喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮:



在室溫下在惰性氛圍下向經攪拌之(+)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-呋喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(150 mg, 0.49 mmol)於ACN(20 mL)中之溶液中添加2-(氯甲基)咪唑并[1,2-b]噻吩(90 mg, 0.54 mmol)、三氟甲磺酸鐵(48 mg, 0.095 mmol)及Cs₂CO₃(322 mg, 0.99 mmol)。加熱反應混合物至70°C且攪拌4小時。在起始物質耗盡後(藉由TLC確定),反應混合物用水稀釋且用EtOAc(3×25 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥,

過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質，接著用正戊烷進一步濕磨得到呈灰白色固體狀之(-)-2-((3,4-反)-1-(咪唑并[1,2-b]噻吡-2-基甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(78 mg, 36%)。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$, 400 MHz): δ 8.48 (t, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 3.46-3.34 (m, 6H), 3.12-3.04 (m, 3H), 2.96-2.94 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 4H), 1.09 (d, 3H); Mass (ESI): 435 [M^++1]; LC-MS: 97.00%; 435 (M^++1); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 2.54 min. 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 99.79%; (管柱; Acquity BEH C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μ ; RT 1.20 min. 0.025% TFA(水溶液): ACN: 水; 0.50 ml/min.; 對掌性 HPLC: 99.32% ee $R_t=36.69$ min (Chiralpak IC, 250×4.6 mm, 5 μ ; 移動相(A)含0.1% TEA之正己烷(B)乙醇(A: B : 40:60); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: -45.21° (c=0.5, DCM)。 TLC: 10% MeOH/DCM(R_f : 0.5)。

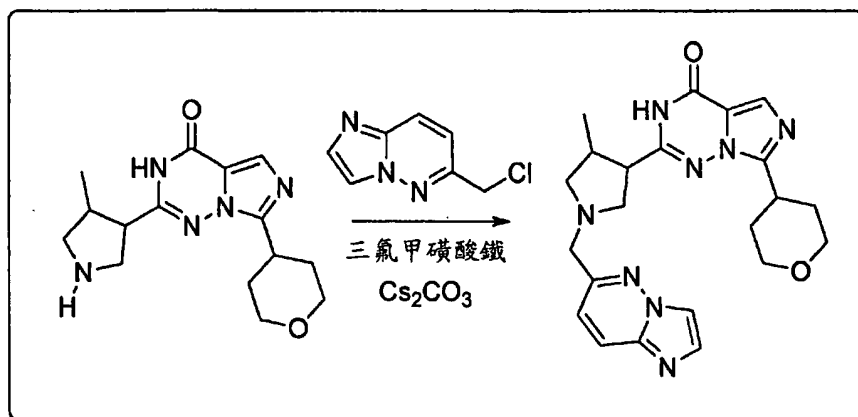
v. (-)-2-((3,4-反)-1-(咪唑并[1,2-b]噻吡-6-基甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮:



在室溫下在惰性氛圍下向經攪拌之(+)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(100 mg, 0.33 mmol)於ACN(10 mL)中之溶液中添加6-(氯甲基)咪唑并[1,2-b]噻吡(60.6 mg, 0.33 mmol)、三氟甲磺酸鐵(33.2 mg, 0.066 mmol)及 Cs_2CO_3 (215 mg, 0.66 mmol)。加熱反應混合物至70℃且攪拌4小時。在起始物質完全耗盡後(藉由TLC確定),反應混合物用水稀釋且用EtOAc(3×25 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥,過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質,接著用20% DCM/乙醚進一步洗滌得到呈灰白色固體狀之(-)-2-((3,4-反)-1-(咪唑并[1,2-b]噻吡-6-基甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(55 mg, 38%)。 ^1H -NMR (DMSO d_6 , 400 MHz): δ 11.67 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 3.94-3.78 (m, 4H), 3.52-3.48 (m, 3H), 3.18-2.82 (m, 4H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.38-2.32 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 4H), 1.12 (d, 3H); Mass (ESI): 435.5 [M^++1]; LC-MS: 96.67%; 435.6 (M^++1); (管柱; X-Select C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ);

RT 2.54 min. 5 mM NH_4OAc 於水中: ACN; 0.8 ml/min);
 UPLC (純度): 95.02%; (管柱; Acquity UPLC HSS T3,
 2.1×100 mm, 1.7μ ; RT 2.86 min. 0.025% TFA(水溶液):
 ACN:水; 0.3 ml/min.; 對掌性HPLC: 100% ee $R_t=35.95$ min
 (Chiralpak IC, 250×4.6 mm, 5μ ; 移動相(A)含0.1% TEA之
 正己烷(B)乙醇(A:B: 25:75); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋
 光度 $[\alpha]_D^{25}$: -101.22° ($c=0.5$, DCM) 。 TLC: 10%
 MeOH/DCM (R_f : 0.5) 。

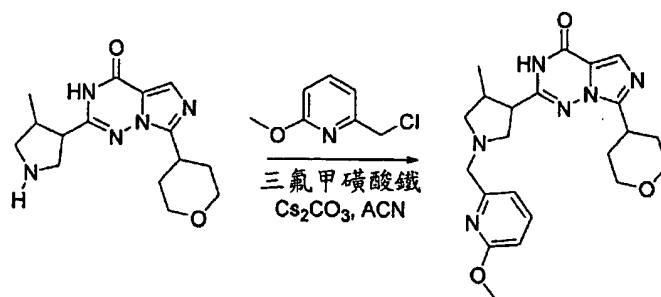
vi. (+)-2-((3,4-反)-1-(咪唑并[1,2-b]噻吩-6-基甲基)-4-
 甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-呋喃-4-基)咪唑并[5,1-
 f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮:



在室溫下在惰性氛圍下向經攪拌之(-)-2-((3,4-反)-4-甲
 基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-呋喃-4-基)咪唑并[5,1-
 f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(100 mg, 0.33 mmol)於ACN(10 mL)
 中之溶液中添加6-(氯甲基)咪唑并[1,2-b]噻吩(60.62 mg,
 0.36 mmol)、三氟甲磺酸鐵(33.2 mg, 0.066 mmol)及
 Cs_2CO_3 (236 mg, 0.72 mmol)。加熱反應混合物至 70°C 且攪
 拌4小時。在起始物質完全耗盡後(藉由TLC確定), 反應混

合物用水稀釋且用 EtOAc(3×25 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質，接著用 20% DCM/乙醚進一步洗滌得到呈灰白色固體狀之(+)-2-((3,4-反)-1-(咪唑并[1,2-b]噻吡-6-基甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(70 mg, 49%)。 ^1H -NMR (DMSO d_6 , 400 MHz): δ 11.62 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 3.92-3.74 (m, 4H), 3.52-3.49 (m, 2H), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.04-2.97 (m, 4H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.34-2.32 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 4H), 1.04 (d, 3H); Mass (ESI): 435.5 [M^++1]; LC-MS: 94.75%; 435.5 (M^++1); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 3.04 min. 5 mM NH_4OAc 於水中: ACN; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 97.45%; (管柱; Acquity UPLC HSS T3, 2.1×100 mm, 1.7 μ ; RT 2.89 min. 0.025% TFA(水溶液): ACN:水; 0.3 ml/min.; 對掌性HPLC: 98.98% ee R_t =53.89 min (Chiralpak IC, 250×4.6 mm, 5 μ ; 移動相(A)含0.1% TEA之正己烷(B)乙醇(A:B: 25:75); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{24}$: +118.00° (c=0.5, DCM); TLC: 10% MeOH/DCM (R_f :0.54)。

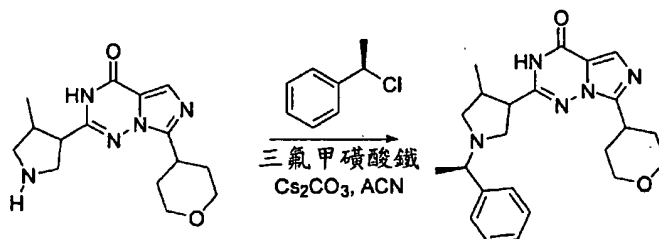
vii. 流程 X: (+)-2-((3,4-反)-1-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮:



在室溫下在惰性氛圍下向經攪拌之(-)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(75 mg, 0.24 mmol)於ACN(10 mL)中之溶液中添加2-(氯甲基)-6-甲氧基吡啶(39 mg, 0.27 mmol)、三氟甲磺酸鐵(24.90 mg, 0.049 mmol)及Cs₂CO₃(177 mg, 0.54 mmol)。加熱反應混合物至70℃且攪拌4小時。在起始物質耗盡後(藉由TLC確定),反應混合物用水稀釋且用EtOAc(2×15 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥,過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質得到呈淡綠色固體狀之(+)-2-((3,4-反)-1-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(55 mg, 52%)。¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz): δ 11.48 (br s, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 3.94-3.92 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.78-3.72 (m, 2H), 3.51-3.48 (m, 2H), 3.42-3.39 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.98-2.97 (m, 1H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.64-2.62 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 4H), 1.14 (d, 3H); Mass (ESI): 425.4 [M⁺+1]; LC-MS: 95.85%; 425 (M⁺+1); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 3.05 min. 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8

ml/min); UPLC (純度): 97.10%; (管柱; Acquity UPLC BEH C-18, (2.1×50 mm, 1.7 μ); RT 1.35 min. 0.025% TFA(水溶液): ACN: 水; 0.5 ml/min.; 對掌性 HPLC: 95.11% ee, R_t =12.04 min (Chiralpak IC, 250×4.6 mm, 5 μ ; 移動相(A) 含 0.1% TEA之正己烷(B)乙醇(A: B : 50:50); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: +7.28° (c=0.5, DCM)。TLC: 10% MeOH/DCM (R_f : 0.6)。

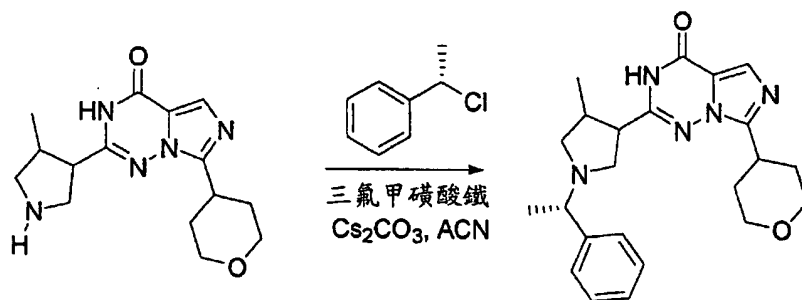
viii. (-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-((R)-1-苯基乙基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-嘧喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮:



在室溫下在惰性氛圍下向經攪拌之(-)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-嘧喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(75 mg, 0.24 mmol)於ACN(10 mL)中之溶液中添加(R)-1-氯乙基苯(38 mg, 0.27 mmol)、三氟甲磺酸鐵(24.90 mg, 0.049 mmol)及Cs₂CO₃(177 mg, 0.54 mmol)。加熱反應混合物至70°C且攪拌4小時。在起始物質耗盡後(藉由TLC確定),反應混合物用水稀釋且用EtOAc(2×25 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥,過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質得到呈外消旋混合物之所需產物,在對掌性製備型

HPLC純化後得到呈灰白色固體狀之(-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-((R)-1-苯基乙基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮 (9 mg, 9%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , 400 MHz): δ 7.62 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 4H), 7.21-7.18 (m, 1H), 3.97-3.93 (m, 2H), 3.54-3.47 (m, 4H), 3.34-3.31 (m, 1H), 2.84-2.81 (m, 4H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.31-2.27 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 4H), 1.28 (d, 3H), 1.07 (d, 3H); Mass (ESI): 406 $[\text{M}^- - 1]$; LC-MS: 86.11%; 408.5 ($\text{M}^+ + 1$); (管柱; X-bridge C-18, (50 $\times$ 3.0 mm, 3.5 μ); RT 2.69 min. 0.1% Aq TFA: ACN; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 87.57%; (管柱; Acquity UPLC BEH C-18, 2.1 $\times$ 50mm, 1.7 μ ; RT 1.43 min. 0.025% TFA(水溶液): ACN:水; 0.50 ml/min; 對掌性HPLC: 100% ee R_t =8.82 min (Chiralpak IC, 250 $\times$ 4.6 mm, 5 μ ; 移動相(A)含0.1% TEA之正己烷(B)乙醇(A:B : 50:50); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{24}$: -85.66° (c =0.5, DCM)。 TLC: 10% MeOH/DCM (R_f : 0.6)。

ix. (+)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-((S)-1-苯基乙基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮:

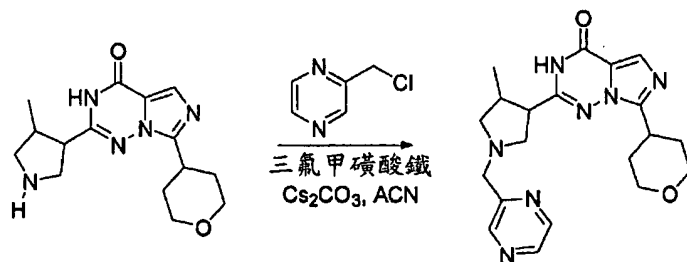


在室溫下在惰性氛圍下向經攪拌之(-)-2-((3,4-反)-4-甲

基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(75 mg, 0.24 mmol)於ACN(10 mL)中之溶液中添加(S)-(1-氯乙基)苯(38 mg, 0.27 mmol)、三氟甲磺酸鐵(24.90 mg, 0.049 mmol)及Cs₂CO₃(177 mg, 0.54 mmol)。加熱反應混合物至70℃且攪拌4小時。在起始物質耗盡後(藉由TLC確定),反應混合物用水稀釋且用EtOAc(2×15 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥,過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質得到呈外消旋混合物之所需產物,在對掌性製備型HPLC純化後得到呈灰白色固體狀之(+)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-((S)-1-苯基乙基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(12 mg, 12%)。 ¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz): δ 7.64 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 4H), 7.21-7.18 (m, 1H), 3.56-3.52 (m, 3H), 3.42-3.37 (m, 4H), 2.94 (t, 2H), 2.75-2.71 (m, 1H), 2.68-2.65 (m, 1H), 2.61-2.58 (m, 1H), 2.14-2.11 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 4H), 1.32 (d, 3H), 1.04 (d, 3H); Mass (ESI): 408 [M⁺+1]; LC-MS: 86.88%; 408.5 (M⁺+1); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 2.67 min. 0.1% TFA水溶液: ACN; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 87.11%; (管柱; Acquity UPLC BEH C-18, 2.1×50 mm, 1.7 μ; RT 1.42 min. 0.025% TFA(水溶液): ACN:水; 0.50 ml/min.; 對掌性 HPLC: 99.44% ee R_t=11.01 min (Chiralpak IC, 250×4.6 mm, 5 μ; 移動相(A)含0.1% TEA之正己烷(B)乙醇(A:B : 50:50); 流動速率:

1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: +96.90° (c=0.5, DCM)。TLC: 10% MeOH/DCM(Rf:0.4)。

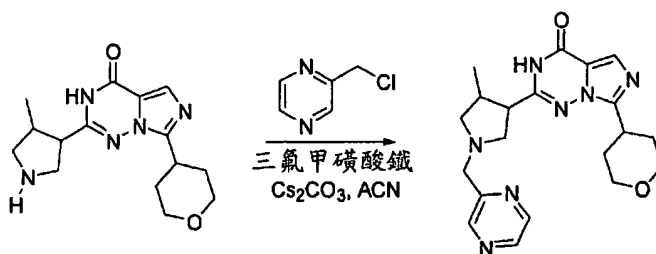
x. (-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-呋喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮:



在室溫下在惰性氛圍下向經攪拌之(+)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-呋喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(75 mg, 0.24 mmol)於ACN(5 mL)中之溶液中添加2-(氯甲基)吡啶(34.85 mg, 0.27 mmol)、三氟甲磺酸鐵(24.90 mg, 0.049 mmol)及Cs₂CO₃(177 mg, 0.54 mmol)。加熱反應混合物至70°C且攪拌4小時。在起始物質耗盡後(藉由TLC確定),反應混合物用水稀釋且用EtOAc(3×25 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥,過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質得到呈灰白色固體狀之(-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-呋喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(45 mg, 46%)。¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz): δ 11.78 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58-8.54 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 3.97-3.94 (m, 3H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.02-2.94 (m, 4H),

2.67-2.62 (m, 1H), 2.34-2.31 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 4H), 1.04 (d, 3H); Mass (ESI): 396 [$M^+ + 1$]; LC-MS: 97.39%; 396 ($M^+ + 1$); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 2.44 min. 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 98.61%; (管柱; Acquity UPLC HSS T3 (2.1×100 mm, 1.7 μ); RT 2.89 min. 0.025% TFA(水溶液): ACN:水; 0.3 ml/min.; 對掌性HPLC: 99.90% ee R_t =38.93 min (Chiralpak IC, 250×4.6 mm, 5 μ); 移動相(A)含0.1% TEA之正己烷(B)乙醇(A:B: 50:50); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{24}$: -67.24° (c=0.5, DCM); TLC: 10% MeOH/DCM (R_f :0.46)。

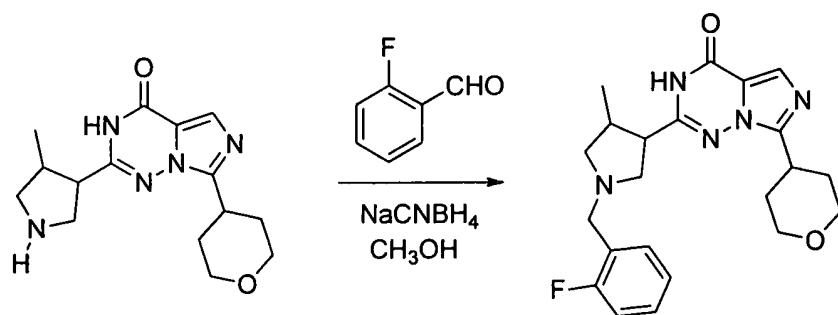
xi. (+)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-嘔喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮:



在室溫下在惰性氛圍下向經攪拌之(-)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-嘔喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(75 mg, 0.24 mmol)於ACN(5 mL)中之溶液中添加2-(氯甲基)吡啶(34.85 mg, 0.27 mmol)、三氟甲磺酸鐵(24.90 mg, 0.049 mmol)及 Cs_2CO_3 (177 mg, 0.54 mmol)。加熱反應混合物至70°C且攪拌4小時。在起始物質耗盡後(藉由TLC確定),反應混合物用水稀釋且用

EtOAc(3×25 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質得到呈灰白色固體狀之(+)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(42 mg, 43%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , 400 MHz): δ 11.67 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (d, 2H), 7.64 (s, 1H), 3.94-3.91 (m, 3H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.94-2.92 (m, 2H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.34-2.31 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 4H), 1.04 (d, 3H); Mass (ESI): 396 [M^+ +1]; LC-MS: 94.22%; 396 (M^+ +1); (管柱; Eclipse XDB C-18, (150×4.6 mm, 5.0 μ); RT 5.35 min. 5 mM $\text{NH}_4\text{OAc}:\text{ACN}$; 1.0 ml/min); UPLC (純度): 95.66%; (管柱; Acquity BEH C-18 (50×2.1 mm, 1.7 μ ; RT 1.11 min. 0.025% TFA(水溶液): ACN : 水; 0.50 ml/min.; 對掌性 HPLC: 100% ee R_t =25.25 min (Chiralpak IC, 250×4.6 mm, 5 μ ; 移動相(A)含0.1% TEA之正己烷(B)乙醇(A:B: 50:50); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{26}$: +60.52° (c =0.5, DCM); TLC: 10% MeOH/DCM (R_f : 0.46)。

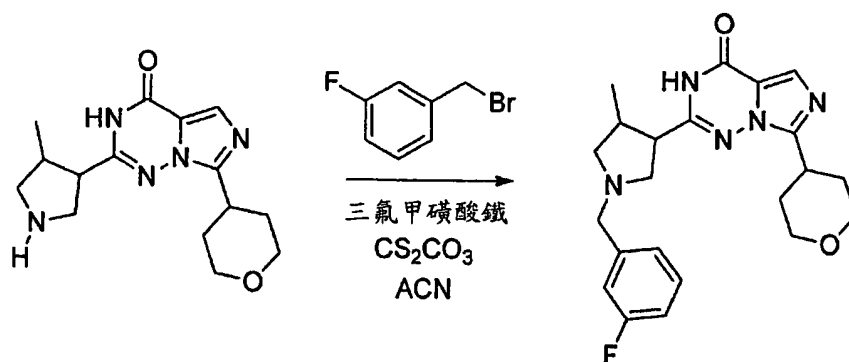
xii. (+)-2-((3,4-反)-1-(2-氟苯甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮：



在室溫下製備(-)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(60 mg, 0.198 mmol)及2-氟苯甲醛(27 mg, 0.22 mmol)於MeOH(5 mL)中之混合物且在惰性氛圍下攪拌2小時。向其中添加NaCNBH₄(37 mg, 0.59 mmol)且在室溫下再繼續攪拌6小時。在起始物質耗盡後(藉由TLC確定),在減壓下蒸發揮發性物質。殘餘物用水稀釋且用DCM(2×15 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥,過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質得到呈黏性固體狀之(+)-2-((3,4-反)-1-(2-氟苯基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(0.06 mg, 75%)。¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz): δ 7.67 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.53-3.49 (m, 3H), 3.41-3.37 (m, 3H), 2.99-2.97 (m, 1H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.87-2.82 (m, 2H), 2.65-2.63 (m, 1H), 2.34-2.32 (m, 1H), 1.84-1.81 (m, 4H), 1.07 (d, 3H); Mass (ESI): 412.4 [M⁺+1]; LC-MS: 97.97%; 412.6 (M⁺+1); (管柱; X-bridge C-18, (50×4.6 mm, 5.0 μ); RT 2.55 min. 0.1% TFA: ACN; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 96.92%; (管柱; Acquity UPLC BEH C-18, (2.1×50 mm, 1.7

μ); RT 1.37 min. 0.025% TFA(水溶液):ACN:水; 0.5 ml/min.; 旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: +14.83° ($c=0.5$, DCM)。TLC: 5% MeOH/DCM (R_f : 0.7)。

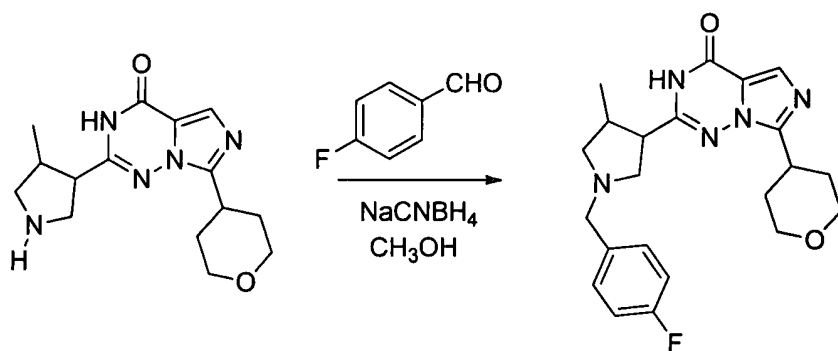
xiii. (-)-2-((3,4-反)-1-(3-氟苯甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-呋喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮:



在室溫下在惰性氛圍下向經攪拌之(-)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-呋喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮鹽酸鹽(50 mg, 0.16 mmol)於ACN(5 mL)中之溶液中添加1-(溴甲基)-3-氟苯(37.7 mg, 0.19 mmol)、三氟甲磺酸鐵(16.6 mg, 0.03 mmol)及 Cs_2CO_3 (118 mg, 0.36 mmol)。加熱反應混合物至70°C且攪拌12小時。在起始物質耗盡後(藉由TLC確定),反應混合物用水稀釋且用EtOAc(2×15 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥,過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由製備型HPLC純化粗物質得到呈黏性固體狀之(-)-2-((3,4-反)-1-(3-氟苯甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-呋喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(15 mg, 22%)。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 7.64 (s, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.18-7.09

(m, 3H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.67-3.61 (m, 2H), 3.52-3.48 (m, 3H), 2.94-2.91 (m, 3H), 2.81-2.78 (m, 2H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.29-2.26 (m, 1H), 1.89-1.87 (m, 4H), 1.07 (d, 3H); Mass (ESI): 412.5 $[M^++1]$; LC-MS: 94.10%; 412.4 (M^++1); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 3.87 min. 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 96.81%; (管柱; Acquity UPLC BEH C-18, (50×2.1 mm, 1.7 μ); RT 1.41 min. 0.025% TFA(水溶液):ACN:水; 0.50 ml/min.; 旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: -1.216° ($c=0.5$, MeOH)。TLC: 5% MeOH/DCM (R_f :0.6)。

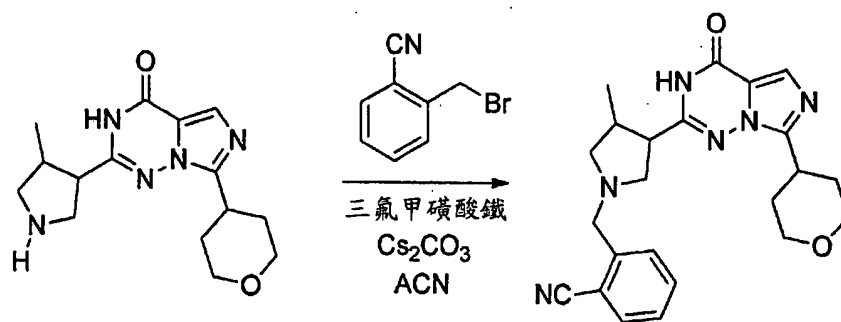
xiv. (+)-2-((3,4-反)-1-(4-氟苯基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-嘓喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮:



在室溫下製備(-)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-嘓喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(50 mg, 0.16 mmol)及4-氟苯甲醛(22.5 mg, 0.18 mmol)於MeOH(5 mL)中之混合物且在惰性氛圍下攪拌2小時。向其中添加 NaCNBH_4 (31 mg, 0.49 mmol)且在室溫下再繼續攪拌6小時。在起始物質耗盡後(藉由TLC確定), 在減壓下蒸

發揮發性物質。殘餘物用冰冷水稀釋且用DCM(2×15 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質，接著用正戊烷濕磨得到呈灰白色固體狀之(+)-2-(((3,4-反)-1-(4-氟苯基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(45 mg, 66%)。¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz): δ 7.62 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 2H), 3.96-3.94 (m, 2H), 3.67-3.64 (m, 2H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 4H), 2.95-2.93 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.64-2.62 (m, 1H), 2.24-2.21 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 4H), 1.07 (d, 3H); LC-MS: 94.33%; 412.5 (M⁺+1); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 2.71 min. 0.1% TFA:ACN; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 95.95%; (管柱; Acquity BEH C-18, (50×2.1 mm, 1.7 μ); RT 1.51 min. 0.025% TFA(水溶液): ACN:水; 0.50 ml/min.; 旋光度 [α]_D²⁴: +16.44° (c=0.5, DCM)。TLC: 5% MeOH/DCM (R_f: 0.8)。

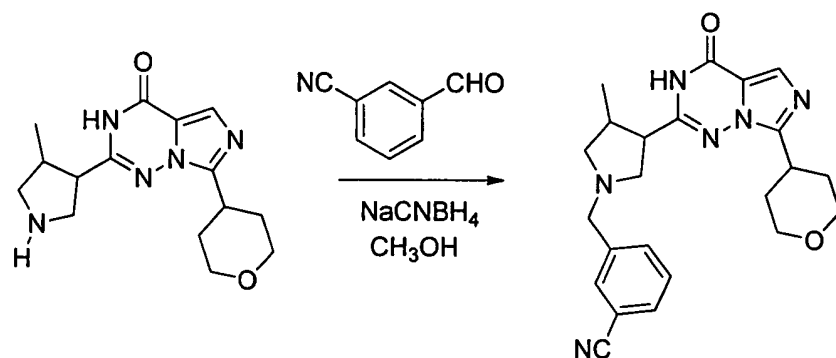
xv. (+)-2-(((3,4-反)-3-甲基-4-(4-側氧基-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3,4-二氫咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-2-基)吡咯啉-1-基)甲基)苯甲腈:



在室溫下在惰性氛圍下向經攪拌之(-)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-嘓喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(75 mg, 0.24 mmol)於ACN(5 mL)中之溶液中添加2-(溴甲基)苯甲腈(53.37 mg, 0.27 mmol)、三氟甲磺酸鐵(24.90 mg, 0.049 mmol)及Cs₂CO₃(177 mg, 0.54 mmol)。加熱反應混合物至70℃且攪拌4小時。在起始物質耗盡後(藉由TLC確定),反應混合物用水稀釋且用EtOAc(2×20 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥,過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質得到呈灰白色固體狀之(+)-2-(((3,4-反)-3-甲基-4-(4-側氧基-7-(四氫-2H-嘓喃-4-基)-3,4-二氫咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-2-基)吡咯啉-1-基)甲基)苯甲腈(35 mg, 34%)。 ¹H-NMR (DMSO d₆, 500 MHz): δ 11.62 (br s, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 2H), 3.84-3.82 (m, 2H), 3.53-3.49 (m, 2H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.37-2.34 (m, 1H), 1.86-1.81 (m, 4H), 1.04 (d, 3H); Mass (ESI): 419.4 [M⁺+1]; LC-MS: 95.93%; 419.7 (M⁺+1); (管柱; Eclipse XDB C-18, (150×4.6 mm, 5.0 μ); RT 7.21 min. 5 mM NH₄OAc: ACN; 1.0 ml/min); UPLC (純度): 99.32%; (管柱; Acquity BEH C-18 (50×2.1 mm, 1.7 μ); RT 1.41 min. 0.025% TFA(水溶液): ACN:水; 0.50 ml/min.; 旋光度 [α]_D²⁵: +7.28° (c=0.5, DCM)。 TLC: 5% MeOH/DCM (Rf:

0.5)。

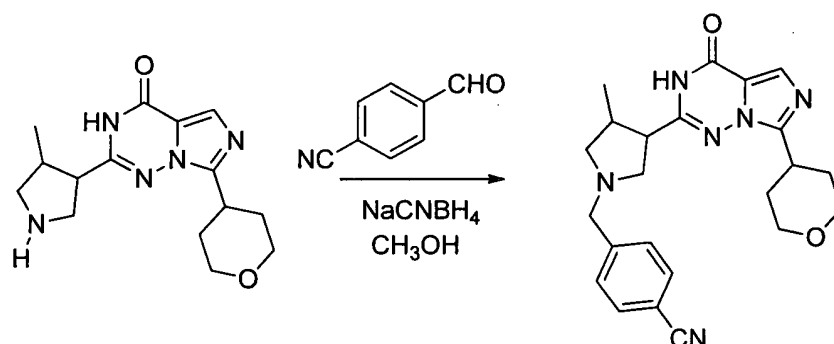
xvi. (+)-3-(((3,4-反)-3-甲基-4-(4-側氧基-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3,4-二氫咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-2-基)吡咯啉-1-基)甲基)苯甲腈：



在室溫下製備(-)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(50 mg, 0.16 mmol)及3-甲醯基苯甲腈(23.7 mg, 0.18 mmol)於MeOH(5 mL)中之混合物且在惰性氛圍下攪拌2小時。向其中添加NaCNBH₄(31 mg, 0.49 mmol)且在室溫下再繼續攪拌6小時。在起始物質耗盡後(藉由TLC確定)，在減壓下蒸發揮發性物質。殘餘物用冰冷水稀釋且用DCM(2×15 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由製備型HPLC純化粗物質得到呈灰白色固體狀之(+)-3-(((3S,4S)-3-甲基-4-(4-側氧基-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3,4-二氫咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-2-基)吡咯啉-1-基)甲基)苯甲腈(40 mg, 58%)。¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz): δ 7.78-7.74 (m, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.56-7.51 (m, 1H), 3.97-3.94 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.89-

2.87 (m, 1H), 2.81-2.77 (m, 2H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.31-2.27 (m, 1H), 1.87-1.82 (m, 4H), 1.12 (d, 3H); LC-MS: 97.10%; 419.7 ($M^+ + 1$); (管柱; X-bridge C-18, (50×4.6 mm, 5 μ); RT 2.49 min. 0.1% TFA: ACN; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 96.81%; (管柱; Acquity BEH C-18, (50×2.1 mm, 1.7 μ); RT 1.44 min. 0.025% TFA(水溶液):ACN:水; 0.50 ml/min.; 旋光度 $[\alpha]_D^{23}$: +5.11° (c=0.5, DCM)。TLC: 5% MeOH/DCM (Rf: 0.8)。

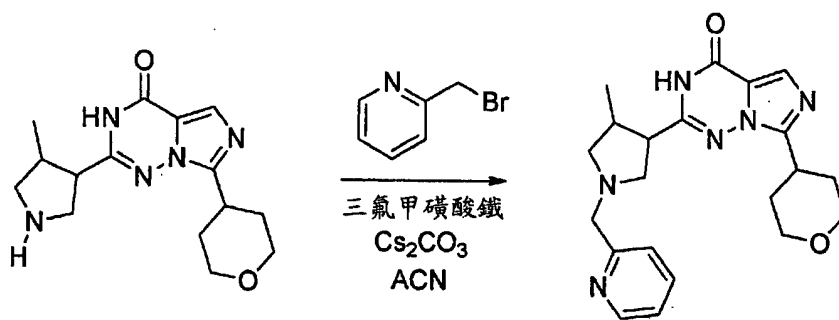
xvii. (-)-4-(((3,4-反)-3-甲基-4-(4-側氧基-7-(四氫-2H-嘧啶-4-基)-3,4-二氫咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-2-基)吡咯啉-1-基)甲基)苯甲腈:



在室溫下製備(-)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-嘧啶-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(50 mg, 0.16 mmol)及4-甲醯基苯甲腈(23.7 mg, 0.18 mmol)於MeOH(5 mL)中之混合物且在惰性氛圍下攪拌2小時。向其中添加NaCNBH₄(31 mg, 0.49 mmol)且在室溫下再繼續攪拌6小時。在起始物質耗盡後(藉由TLC確定), 在減壓下蒸發揮發性物質。殘餘物用冰冷水稀釋且用DCM(2×15 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且在真空中濃縮

得到粗產物。藉由製備型HPLC純化粗物質得到呈灰白色固體狀之(-)-4-(((3,4-反)-3-甲基-4-(4-側氧基-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3,4-二氫咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-2-基)吡咯啶-1-基)甲基)苯甲腈(40 mg, 58%)。¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz): δ 7.78 (d, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (d, 2H), 4.95-4.91 (m, 2H), 3.78-3.72 (m, 2H), 3.54-3.51 (m, 2H), 3.42-3.37 (m, 2H), 2.99-2.97 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 3H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 1.87-1.82 (m, 4H), 1.12 (d, 3H); Mass (ESI): 419.5 [M⁺+1]; LC-MS: 97.59%; 419.6 (M⁺+1); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 2.46 min. 0.1% TFA: ACN; 0.8 ml/min); UPLC(純度): 98.56%; (管柱; Acquity BEH C-18, (50×2.1 mm, 1.7 μ); RT 1.43 min. 0.025% TFA(水溶液):ACN:水; 0.50 ml/min.; 旋光度 [α]_D²³: -5.368° (c=0.5, DCM)。TLC: 5% MeOH/DCM (Rf: 0.7)。

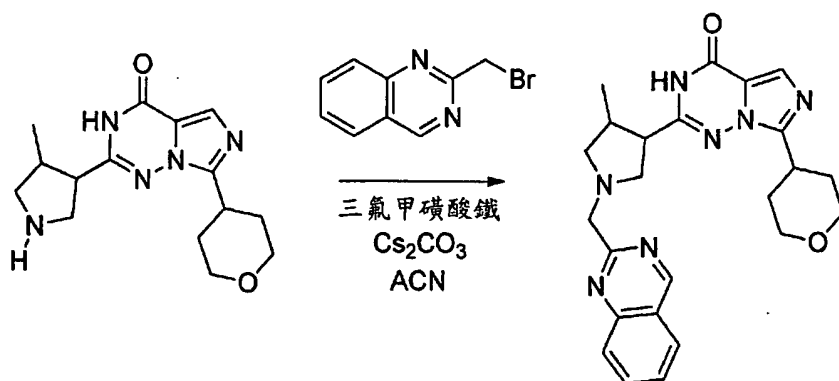
xviii.(+)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啶-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮：



在室溫下在惰性氛圍下向經攪拌之(-)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啶-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-

f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(75 mg, 0.24 mmol)於ACN(5 mL)中之溶液中添加2-(氯甲基)吡啶(44.46 mg, 0.27 mmol)、三氯甲磺酸鐵(24.90 mg, 0.049 mmol)及Cs₂CO₃(177 mg, 0.54 mmol)。加熱反應混合物至70℃且攪拌4小時。在起始物質耗盡後(藉由TLC確定),反應混合物用水稀釋且用EtOAc(2×20 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥,過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質得到呈黏性固體狀之(+)-2-((3S,4S)-4-甲基-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-嘧啶-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(20 mg, 20%)。 ¹H-NMR (DMSO d₆, 500 MHz): δ 8.47 (d, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 2H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.54-3.48 (m, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.01-3.27 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 2H), 2.64-2.62 (m, 1H), 2.37-2.34 (m, 1H), 1.85-1.82 (m, 4H), 1.12 (d, 3H); Mass (ESI): 395.3 [M⁺+1]; LC-MS: 98.60%; 395.2 (M⁺+1); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 2.16 min. 0.1% TFA於水中: ACN; 0.50 ml/min); UPLC(純度): 97.79%; (管柱; Acquity UPLC BEH C-18 (2.1×50 mm, 1.7 μ); RT 1.23 min. 0.025% TFA(水溶液):ACN:水; 0.5 ml/min.; 旋光度[α]_D²⁵: +11.24° (c=0.5, DCM)。 TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.6)。

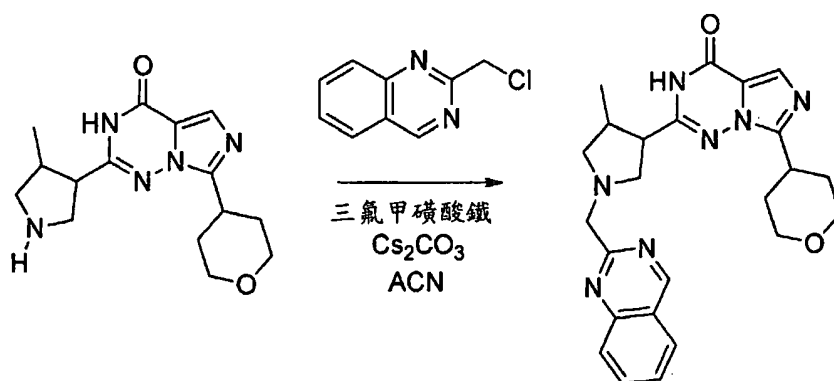
xix. (-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(噻唑啉-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-嘧啶-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-

4(3H)-酮：

在室溫下在惰性氛圍下向經攪拌之化合物(+)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(75 mg, 0.247 mmol)於ACN(5 mL)中之溶液中添加2-(氯甲基)喹啉(48.6 mg, 0.272 mmol)、三氟甲磺酸鐵(24.9 mg, 0.049 mmol)及Cs₂CO₃(177.5 mg, 0.54 mmol)。加熱所得反應混合物至70℃且攪拌6小時。在起始物質耗盡後(藉由TLC確定),反應混合物用水稀釋且用EtOAc(3×25 mL)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥,過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質得到呈灰白色固體狀之(-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(喹啉-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(50 mg, 45%)。¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz): δ 9.63 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.09-8.01 (m, 2H), 7.77 (t, 2H), 4.24 (d, 1H), 4.01-3.92 (m, 3H), 3.52 (t, 2H), 3.25-3.20 (m, 2H), 3.14 (t, 1H), 2.98 (t, 1H), 2.81 (q, 1H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.41 (t, 1H), 1.85 (s, 4H), 1.14 (d, 3H); Mass (ESI): 446 [M⁺+1]; LC-MS: 97.83%; 447.1 (M⁺+1); (管柱; XDB C-18, (150×4.6

mm, 5 μ m); RT 5.04 min. 0.1% TFA於水中: ACN; 1.0 ml/min); UPLC(純度): 99.01%; (管柱: Acquity BEH C-18, 50 $\times$ 2.1 mm, 1.7 μ ; RT 1.42 min. 0.025% TFA(水溶液): ACN:DMSO; 0.50 ml/min.; TLC: 5% MeOH/DCM (Rf:0.5)。
對掌性 HPLC: 96.49% ee R_t =43.76 min (Chiralpak IC, 250 $\times$ 4.6 mm, 5 μ ; 移動相(A)含0.1% TEA之正己烷(B)乙醇(A:B : 50:50); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{24}$: -128.77° (c=0.5, DCM)。

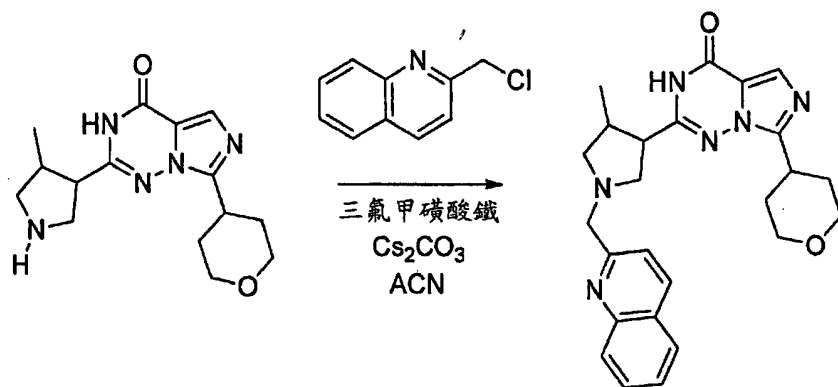
xx. (+)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(喹唑啉-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-呋喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮:



在室溫下在惰性氛圍下向經攪拌之(-)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-呋喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(75 mg, 0.24 mmol)於ACN(5 mL)中之溶液中添加2-(氯甲基)喹唑啉(48.46 mg, 0.27 mmol)、三氟甲磺酸鐵(24.90 mg, 0.049 mmol)及Cs₂CO₃(177 mg, 0.54 mmol)。加熱反應混合物至70°C且攪拌4小時。在起始物質耗盡後(藉由TLC確定),反應混合物用水稀釋且用EtOAc(2 $\times$ 20 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥,過濾

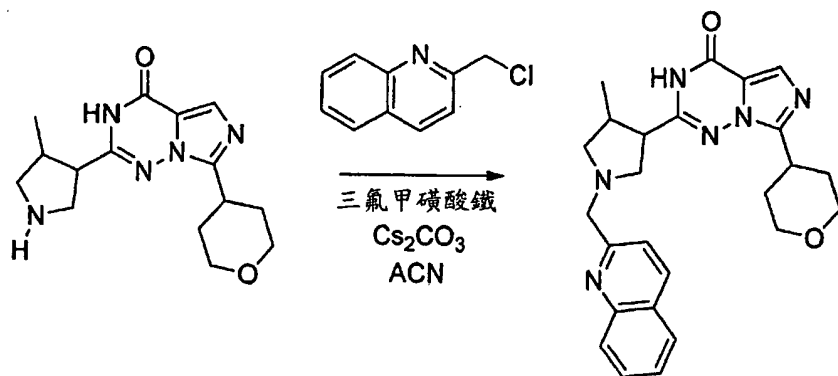
且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質得到呈灰白色固體狀之(+)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(喹啉-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-嘓喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮 (40.2 mg, 37%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , 400 MHz): δ 9.58 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.78-7.65 (m, 2H), 4.24-4.21 (m, 1H), 4.01-3.95 (m, 3H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.28-3.24 (m, 2H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.98-2.94 (m, 1H); 2.87-2.85 (m, 1H), 2.67-2.64 (m, 1H), 2.42-2.37 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 4H), 1.12 (d, 3H); Mass (ESI): 446.3 [M^++1]; LC-MS: 96.13%; 446.6 (M^++1); (管柱; Eclipse XDB C-18, (150 $\times$ 4.6 mm, 5 μ); RT 6.84 min. 5.0 mM NH_4OAc : ACN; 1.0 ml/min); UPLC (純度): 97.52%; (管柱; Acquity BEH C-18 (50 $\times$ 2.1 mm, 1.7 μ); RT 1.46 min. 0.025% TFA(水溶液): ACN:水; 0.50 ml/min.; 旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: +130.89 $^\circ$ (c=0.5, DCM)。 TLC: 10% MeOH/DCM (Rf:0.7)。

xxi. (-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(喹啉-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-嘓喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮：



在室溫下在惰性氛圍下向經攪拌之(+)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(75 mg, 0.247 mmol)於ACN(10 mL)中之溶液中添加2-(氯甲基)喹啉(58.3 mg, 0.272 mmol)、三氟甲磺酸鐵(24 mg, 0.049 mmol)及Cs₂CO₃(177 mg, 0.54 mmol)。加熱所得反應混合物至70℃且攪拌6小時。反應完成後，反應混合物用水稀釋且用EtOAc(3×25 mL)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質得到呈灰白色固體狀之(-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(喹啉-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(50 mg, 42%)。 ¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz): δ 8.33 (d, 1H), 8.01-7.98 (m, 2H), 7.77-7.52 (m, 4H), 4.01-3.97 (m, 4H), 3.52-3.48 (m, 4H), 3.04 (t, 2H), 2.85 (q, 1H), 2.75 (t, 1H), 2.71-2.69 (m, 1H), 2.39 (t, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.12 (d, 3H); Mass (ESI): 445 [M⁺+1]; LC-MS: 93.62%; 445.5 (M⁺+1); (管柱; XDB C-18, (150×4.6 mm, 3.5 μm); RT 5.39 min. 0.1% TFA水溶液:ACN; 1.0 ml/min); UPLC (純度): 96.63%; (管柱; Acquity BEH C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μm; RT 1.59 min. 0.025% TFA(水溶液): ACN:水; 0.50 ml/min.; TLC: 5% MeOH/DCM (R_f:0.5)。對掌性HPLC: 99.12% ee R_t=20.83 min (Chiralpak IC, 250×4.6 mm, 5 μm; 移動相(A)含0.1% TEA之正己烷(B)乙醇(A:B : 50:50); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度[α]_D²⁴: -87.99° (c=0.5, DCM)。

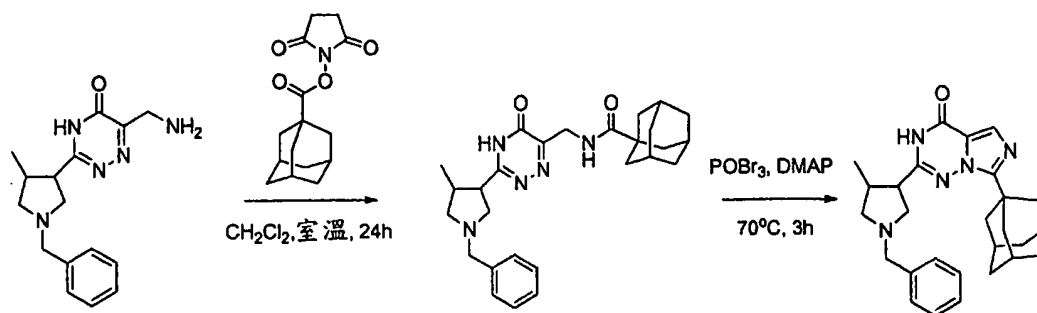
xxii. (+)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(喹啉-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮：



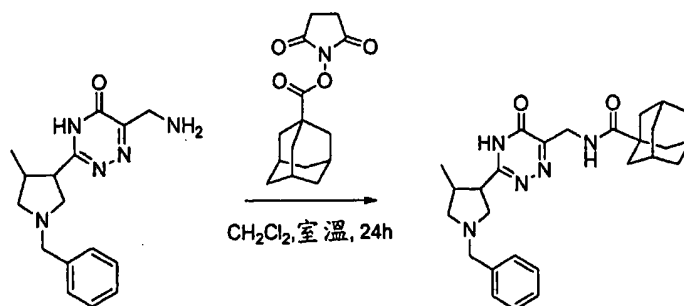
在室溫下在惰性氛圍下向經攪拌之(-)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(75 mg, 0.24 mmol)於ACN(5 mL)中之溶液中添加2-(氯甲基)喹啉(63 mg, 0.29 mmol)、三氟甲磺酸鐵(24 mg, 0.049 mmol)及Cs₂CO₃(177 mg, 0.54 mmol)。加熱反應混合物至70℃且攪拌4小時。在起始物質耗盡後(藉由TLC確定)，反應混合物用水稀釋且用EtOAc(2×20 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質得到呈黏性固體狀之(+)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(喹啉-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(65 mg, 59%)。¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz): δ 8.32 (d, 1H), 8.07-7.95 (m, 2H), 7.76 (t, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 4.08-3.92 (m, 4H), 3.57-3.47 (m, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.37-

2.34 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 4H), 1.12 (d, 3H); Mass (ESI): 445.7 $[M^++1]$; LC-MS: 94.58%; 445.2 (M^++1); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 2.21 min. 0.1% TFA於水中: ACN; 0.80 ml/min); UPLC (純度): 94.28%; (管柱; Acquity BEH C-18 (50×2.1 mm, 1.7 μ); RT 1.56 min. 0.025% TFA(水溶液): ACN:水; 0.50 ml/min.; 旋光度 $[\alpha]_D^{21}$: +78.42° (c=0.5, DCM) 。 TLC: 5% MeOH/DCM (Rf: 0.6) 。

xxiii. (+)-7-((1*s*,3*R*)-金剛烷-1-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-*f*][1,2,4]三吡-4(3*H*)-酮及(-)-7-((1*s*,3*R*)-金剛烷-1-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-*f*][1,2,4]三吡-4(3*H*)-酮：

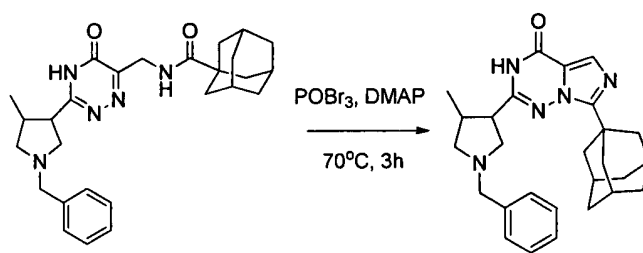


合成(+/-)-(3*S*,5*S*,7*S*)-*N*-((3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡-6-基)甲基)金剛烷-1-甲醯胺：



在室溫下向(+/-)-6-(胺基甲基)-3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-1,2,4-三吡-5(4H)-酮 (1.05 g, 3.51 mmol)於CH₂Cl₂(45 mL)中之懸浮液中添加金剛烷-1-甲酸(3r,5r,7r)-2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(1.46 g, 5.26 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液24小時。在減壓下移除溶劑得到黃色固體。經矽膠管柱進行急驟層析(0.1/1.5/98.4-1/15/84 NH₄OH/MeOH/CH₂Cl₂)得到呈黃色固體狀之(+/-)-(3S,5S,7S)-N-((3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡-6-基)甲基)金剛烷-1-甲醯胺(1.19 g, 產率74%)。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.41 (br s, 1 H), 7.38-7.30 (m, 5 H), 7.07 (br s, 1 H), 4.49 (d, 2 H, *J*=4.8 Hz), 4.04 (d, 1 H, *J*=12.6 Hz), 3.92 (d, 1 H, *J*=12.9 Hz), 3.45-3.37 (m, 1 H), 3.34-3.22 (m, 1H), 3.22-3.10 (m, 2 H), 2.70-2.45 (m, 2 H), 2.03 (br s, 3 H), 1.90 (br s, 6 H), 1.72 (br s, 6 H), 1.08 (d, 3 H, *J*=6.3 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178.0, 165.1, 162.8, 150.7, 134.3, 131.9, 129.2, 128.6, 128.3, 60.3, 59.5, 56.8, 50.1, 40.7, 39.7, 39.1, 38.5, 36.4, 28.0, 18.3。

合成(+)-7-((1s,3R)-金剛烷-1-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮及(-)-7-((1s,3R)-金剛烷-1-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮：



在室溫下向(+/-)-(3*S*,5*S*,7*S*)-*N*-((3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡-6-基)甲基)金剛烷-1-甲醯胺(200 mg, 0.43 mmol)、DMAP(5 mg, 0.04 mmol)於乙腈(8 mL)中之溶液中添加POBr₃(373 mg, 1.3 mmol)於乙腈(2 mL)中之溶液且加熱所得懸浮液至70°C並保持3小時。冷卻混合物至室溫後，將其傾入冷的NaHCO₃飽和溶液(30 mL)中且有力攪拌0.5小時，接著用CH₂Cl₂(3×10 mL)萃取。有機萃取物經MgSO₄乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(0.1/1.5/98.4-0.3/4.5/95.2 NH₄OH/MeOH/CH₂Cl₂)純化殘餘物得到呈白色泡沫狀之(+/-)-7-((1*s*,3*R*)-金剛烷-1-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-*f*][1,2,4]三吡-4(3*H*)-酮(120 mg, 產率 62%)。純度(HPLC): 96.1%; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS) δ 9.10 (br s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50-7.24 (m, 5H), 3.81 (d, *J*=12.3 Hz, 1H), 3.57 (d, *J*=12.6 Hz, 1H), 3.36 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.99 (d, *J*=10.2 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J*=6.2, 2.4 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J*=9.9, 6.6 Hz, 1H), 2.52-2.40 (m, 1H), 2.26 (br s, 6H), 2.08 (br s, 3H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.80 (br s, 6H), 1.22 (d, *J*=6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS) δ 154.61, 152.15, 151.79, 137.29, 128.53, 128.50, 127.40, 126.89, 119.35, 61.12, 59.32, 56.10, 48.15,

39.09, 38.24, 36.71, 36.06, 28.25, 20.14; HRMS: $C_{27}H_{34}N_5O_2$ (MH^+)計算值: 444.2758; 實驗值: 444.2768。

藉由 Chiralpak IC, 250×20 mm, 5 μ m(80 mg負載; 含 0.1% TEA之正己烷:乙醇(90:10)作為移動相)純化外消旋 (+/-)-7-((1s,3R)-金剛烷-1-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮得到純溶離份1((+)-7-((1s,3R)-金剛烷-1-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮)及純溶離份2((-)-7-((1s,3R)-金剛烷-1-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮)。

表徵細節如下:

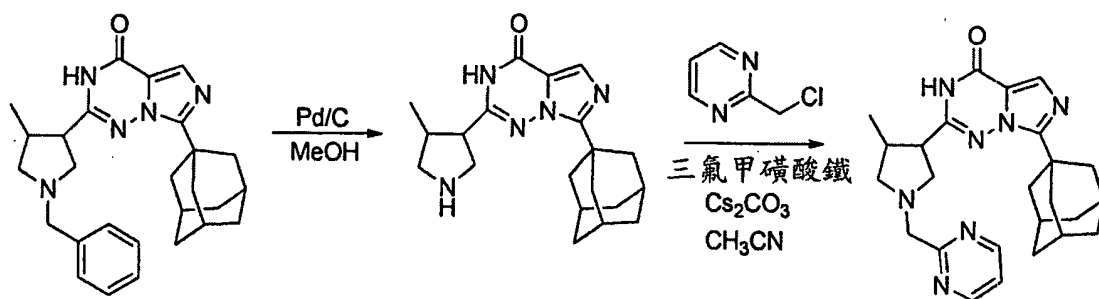
(+)-7-((1s,3R)-金剛烷-1-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮: ^1H -NMR (DMSO d_6 , 400 MHz): δ 7.62 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 4H), 7.24-7.21 (m, 1H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.82-2.78 (m, 3H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.28-2.25 (m, 6H), 2.09-2.07 (m, 3H), 1.78-1.74 (m, 6H), 1.14 (d, 3H); Mass (ESI): 444 [M^++1]; LC-MS: 97.86%; 444 (M^++1); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 4.44 min. 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 99.51%; (管柱; Acquity BEH C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μ ; RT 2.00 min. 0.025% TFA(水溶液):ACN:水; 0.50 ml/min.; 對掌性HPLC: 99.73% ee R_t =9.70 min (Chiralpak IC, 250×4.6 mm, 5 μ ; 移動相

(A)含0.1% TEA之正己烷(B)乙醇(A:B : 80:20); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{24}$: +16.15° (c=0.5, DCM)。

(-)-7-((1s,3R)-金剛烷-1-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , 400 MHz): δ 7.62 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 4H), 7.24-7.21 (m, 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 2H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 3H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.28-2.23 (m, 1H), 2.24-2.18 (m, 6H), 2.07-2.02 (m, 3H), 1.78-1.74 (m, 4H), 1.18 (d, 3H); Mass (ESI): 444 $[M^++1]$; LC-MS: 98.74%; 444 (M^++1); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 4.43 min. 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 99.17%; (管柱; Acquity BEH C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μ ; RT 1.99 min. 0.025% TFA(水溶液):ACN:水; 0.50 ml/min.; 對掌性HPLC: 98.98% ee R_t =12.32 min (Chiralpak IC, 250×4.6 mm, 5 μ ; 移動相 (A)含0.1% TEA之正己烷(B)乙醇(A:B : 80:20); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: -20.78° (c=0.5, DCM)。

16875

xxiv. (+)-7-((1s,3R)-金剛烷-1-基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮:



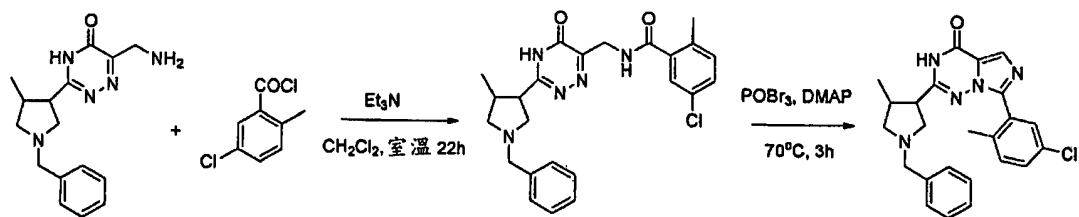
在 N_2 氛圍下向經攪拌之 (+)-7-((1s,3R)-金剛烷-1-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮 (160 mg, 0.36 mmol) 於 MeOH (10 mL) 中之溶液中添加 Pd/C (55 mg, 催化劑)。在室溫下在 H_2 氛圍下 (氣球壓力) 攪拌反應物 16 小時。反應混合物穿過矽藻土墊且在真空中乾燥揮發性物質。所得殘餘物用正戊烷洗滌 (2 次) 且在減壓下乾燥得到呈灰白色固體狀之 7-((1s,3R)-金剛烷-1-基)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮 (95 mg, 75%)。 ^1H -NMR (DMSO d_6 , 400 MHz): δ 7.59 (s, 1H), 3.31 (t, 1H), 3.25 (t, 1H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.71 (q, 1H), 2.21 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 1.05 (d, 3H); LC-MS: 92.03%; 355.5 $[(M^++2)]$; (管柱; Eclipse XDBC-18, (150 $\times$ 4.6 mm, 5 μ m); RT 5.35 min. 0.1% TFA 水溶液:ACN; 1.0 ml/min); UPLC (純度): 96.4%; (管柱; Acquity BEH C18, 2.1 $\times$ 50 mm, 1.7 μ m); RT 1.61 min. 0.025% TFA 水溶液:ACN:水; 0.5 ml/min.; TLC: 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f 0.1)。

在室溫下在惰性氛圍下向 7-((1s,3R)-金剛烷-1-基)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮 (50 mg, 0.14 mmol) 於 ACN (5 mL) 中之溶液中相繼

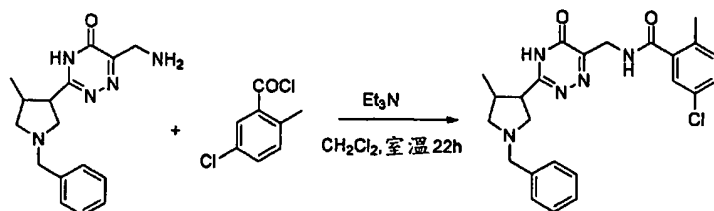
添加 2-(氯甲基)嘧啶(19 mg, 0.1 mmol)、三氟甲磺酸鐵(14 mg, 0.02 mmol)及 Cs_2CO_3 (92 mg, 0.2 mmol)。加熱反應混合物至 70°C 且攪拌 4 小時。在起始物質耗盡後(藉由 TLC 確定), 反應物用水稀釋且用 EtOAc(2×30 mL)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質得到呈灰白色固體狀之 (+)-7-((1s,3R)-金剛烷-1-基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(20 mg, 32%)。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$, 400 MHz): δ 8.79 (d, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.09 (q, 2H), 2.98 (t, 1H), 2.80 (q, 1H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.42 (t, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.04 (br s, 3H), 1.75 (s, 6H), 1.12 (d, 3H); Mass (ESI): 446 $[(M^++1)]$; LC-MS: 97.27%; 446 $[(M^++1)]$; (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 3.91 min. 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 97.78%; (管柱; Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 mm, 1.7 μ ; RT 1.63 min. 0.025% TFA 水溶液: ACN:水; 0.5 ml/min.; 對掌性 HPLC: 99.28% ee R_t =10.92 min (Chiralpak IC, 250×4.6 mm, 5 μ ; 移動相(A)含 0.1% TEA 之正己烷(B)乙醇(A:B : 50:50); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: +98.4° (c=0.5, DCM)。

xxv. (+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(5-氯-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮及 (-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(5-氯-2-甲基苯

基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮：



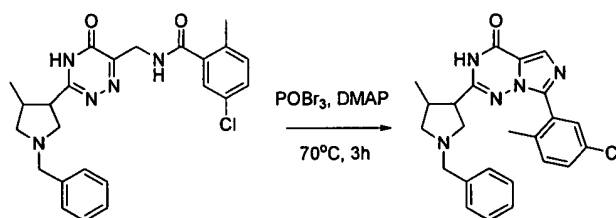
合成(+/-)-N-((3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡-6-基)甲基)-5-氯-2-甲基苯甲醯胺：



在室溫下向(+/-)-6-(胺基甲基)-3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-1,2,4-三吡-5(4H)-酮(1.02 g, 3.41 mmol)及三乙胺(1.04 g, 10.23 mmol)於CH₂Cl₂(45 mL)中之懸浮液中逐滴添加5-氯-2-甲基苯甲醯氯(0.97 g, 5.11 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液22小時。之後過濾沈澱物且用CHCl₃洗滌濾餅。濾液與飽和NaHCO₃(30 mL)混合。自水相分離有機相且用CHCl₃(20 mL)萃取水相。合併之有機相經MgSO₄乾燥。過濾且濃縮得到黃色泡沫。經矽膠管柱進行急驟層析(0.1/1.5/98.4-1/15/84 NH₄OH/MeOH/CH₂Cl₂)得到呈黃色固體狀之(+/-)-N-((3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡-6-基)甲基)-5-氯-2-甲基苯甲醯胺(1.10 g, 產率71%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, 1 H, *J*=1.8 Hz), 7.38-7.30 (m, 5 H),

7.24 (dd, 1 H, $J=7.8, 2.1$ Hz), 7.14 (d, 1 H, $J=7.8$ Hz), 6.97 (br s, 1 H), 4.66 (d, 2 H, $J=5.1$ Hz), 3.91 (d, 1 H, $J=12.3$ Hz), 3.78 (d, 1 H, $J=12.3$ Hz), 3.48-3.37 (m, 1 H), 3.25-3.14 (m, 1 H), 3.05-2.78 (m, 2 H), 2.58-2.42 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.30-2.14 (m, 1 H), 1.13 (d, 3 H, $J=6.6$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.3, 165.8, 160.7, 151.0, 1137.3, 135.9, 134.6, 132.2, 131.3, 129.8, 128.8, 128.7, 128.0, 126.9, 60.6, 59.5, 56.3, 49.8, 40.1, 38.9, 19.8, 19.4。

合成(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(5-氯-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮及(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(5-氯-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮：



在室溫下向(+/-)-N-((3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡-6-基)甲基)-5-氯-2-甲基苯甲醯胺(110 mg, 0.24 mmol)、DMAP(4 mg, 0.03 mmol)於乙腈(5 mL)中之溶液中添加 POBr_3 (210 mg, 0.73 mmol)於乙腈(1 mL)中之溶液且加熱所得懸浮液至 70°C 並保持3小時。冷卻混合物至室溫後，將其傾入冷的 NaHCO_3 飽和溶液(20 mL)中且有力攪拌0.5小時，接著用 CH_2Cl_2 (3×10 mL)萃取。有機萃取物經 MgSO_4 乾燥且在減

壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(0.05/0.75/99.2-0.3/4.5/95.2 NH₄OH/MeOH/CH₂Cl₂)純化殘餘物得到呈白色泡沫狀之(+/-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啶-3-基)-7-(5-氯-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(68 mg, 產率 64%)。純度(HPLC): 97.2%; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS) δ 7.98 (s, 1H), 7.54 (d, *J*=1.8 Hz, 1H) 7.42-7.21 (m, 7H), 3.82 (d, *J*=12.3 Hz, 1H), 3.57 (d, *J*=12.6 Hz, 1H), 3.40 (t, *J*=8.6 Hz, 1H), 2.97 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.52-2.37 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.92 (t, *J*=8.7 Hz, 1H), 1.17 (d, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS) δ 154.51, 154.25, 143.18, 137.17, 136.86, 131.73, 130.92, 130.66, 129.68, 129.49, 128.70, 128.67, 128.49, 127.65, 119.30, 61.10, 59.32, 55.96, 47.75, 38.50, 20.25, 20.00; HRMS: C₂₄H₂₅ClN₅O (MH⁺)計算值: 434.1742; 實驗值: 434.1742。

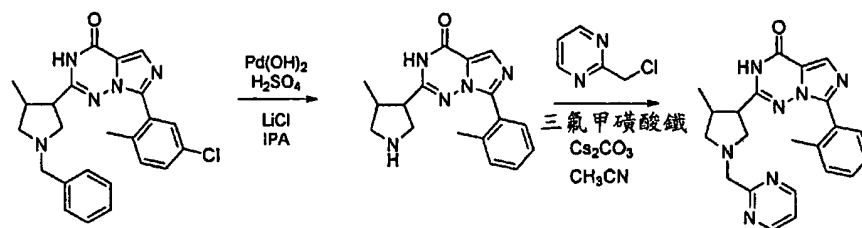
藉由 Chiralpak AD-H, 250×20 mm, 5 μm(160 mg負載; 含0.1% TEA之正己烷:乙醇(95:05)作為移動相)純化(+/-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啶-3-基)-7-(5-氯-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮得到純溶離份1((-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啶-3-基)-7-(5-氯-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮)及純溶離份2((+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啶-3-基)-7-(5-氯-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮)。兩個溶離份之表徵細節如下:

(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(5-氯-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮：¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.32-7.29 (m, 5H), 3.62-3.57 (m, 4H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.82-2.78 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.07 (d, 3H); Mass (ESI): 434 [M⁺+1]; LC-MS: 96.91%; 434 (M⁺+1); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 3.71 min. 5 mM NH₄OAc:ACN; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 99.01%; (管柱; Acquity BEH C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μ; RT 1.95 min. 0.025% TFA(水溶液): ACN:水; 0.50 ml/min.; 對掌性 HPLC: 99.65% ee R_t=10.64 min (Chiralpak AD-H, 250×4.6 mm, 5 μ; 移動相(A)含 0.1% TEA 之正己烷(B)乙醇(A:B : 90:10); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度[α]_D²⁵: -28.52° (c=0.5, DCM)。

(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(5-氯-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮：¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.36-7.29 (m, 5H), 3.62-3.57 (m, 4H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.82-2.777 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.21 (m, 1H), 1.07 (d, 3H); Mass (ESI): 434 [M⁺+1]; LC-MS: 95.15%; 434 (M⁺+1); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 3.71 min. 5 mM NH₄OAc:ACN; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 98.14%; (管柱; Acquity BEH C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μ; RT 1.95 min. 0.025% TFA(水溶液): ACN:水;

0.50 ml/min.; 對掌性 HPLC: 99.94% ee $R_t=18.33$ min (Chiralpak AD-H, 250×4.6 mm, 5 μ ; 移動相(A)含0.1% TEA之正己烷(B)乙醇(A:B : 90:10); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: +23.42° (c=0.5, DCM)。

xxvi. (-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘓啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(鄰甲苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮:



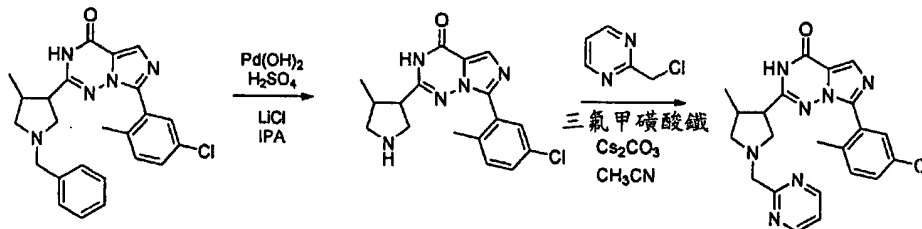
在 N_2 氛圍下向經攪拌之(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(5-氯-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(150 mg, 0.34 mmol)於MeOH(10 mL)中之溶液中添加Pd/C(50 mg)。在室溫下在 H_2 氛圍下(氣球壓力)攪拌反應物3小時。反應混合物穿過矽藻土墊且在真空中乾燥揮發性物質。所得殘餘物用正戊烷洗滌(2次)得到呈固體狀之2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(鄰甲苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(100 mg, 94%)。 ^1H -NMR (DMSO d_6 , 400 MHz): δ 12.34 (br s, 1H), 9.65 (br s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.55-7.32 (m, 3H), 3.65 (t, 1H), 3.46-3.40 (m, 2H), 3.01 (q, 1H), 2.83 (t, 1H), 2.61-2.57 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.09 (d, 3H); LC-MS: 91.38%; 310 (M^++1); (管柱; Eclipse XDB C-18, (150×4.6 mm, 5.0 μ); RT 5.30 min. 5 mM NH_4OAc : ACN; 1.0 ml/min); TLC: 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (Rf 0.1)。

在室溫下在惰性氛圍下向經攪拌之2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(鄰甲苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(100 mg, 0.29 mmol)於ACN(10 mL)中之溶液中相繼添加2-(氯甲基)嘧啶(41 mg, 0.32 mmol)、三氟甲磺酸鐵(29.32 mg, 0.06 mmol)及Cs₂CO₃(209 mg, 0.641 mmol)。加熱反應混合物至70℃且攪拌3小時。在起始物質耗盡後(藉由TLC確定),反應物用水稀釋且用EtOAc(2×30 mL)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥,過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質且藉由製備型層析進一步純化得到呈灰白色固體狀之(-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(鄰甲苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(42 mg, 36%)。 ¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz): δ 8.79 (d, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.41-7.25 (m, 4H), 3.98 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.09 (t, 2H), 2.99-2.90 (m, 3H), 2.72 (q, 1H), 2.34 (d, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.05 (d, 3H); Mass (ESI): 402 [(M⁺+1)]; LC-MS: 97.87%; 403.7 [(M⁺+2)]; (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 2.66 min. 0.1% TFA水溶液:ACN; 0.8 ml/min); UPLC(純度): 98.7%; (管柱; Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 mm, 1.7 μ; RT 1.41 min. 0.025% TFA水溶液:ACN:水; 0.5 ml/min.; 對掌性HPLC: 100% ee R_t=33.0 min (Chiralpak IC, 250×4.6 mm, 5 μ; 移動相(A)含0.1% TEA之正己烷(B)乙醇(A:B : 50:50); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度[α]_D²⁴: -86.78° (c=0.5, DCM)。



TLC: 10% MeOH/CH₂Cl₂ (R_f 0.5)。

xxvii. (-)-7-(5-氯-2-甲基苯基)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮：



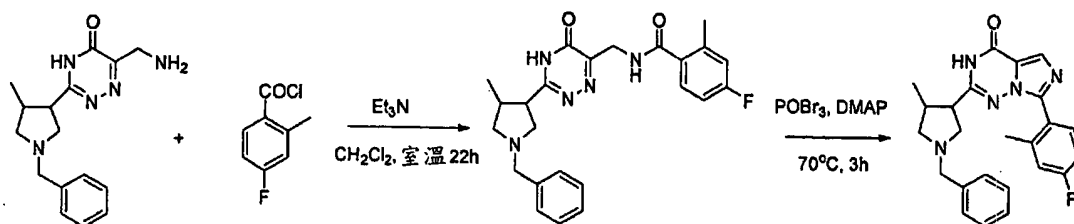
在 N₂ 氛圍下向經攪拌之(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(5-氯-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(120 mg, 0.276 mmol)於IPA(20 mL)中之溶液中相繼添加 LiCl(24 mg)、Pd(OH)₂(36 mg)及 H₂SO₄(36 mg)。在室溫下在 H₂ 氛圍下(氣球壓力)攪拌反應物 8 小時。反應混合物穿過矽藻土墊且在真空中乾燥揮發性物質。所得殘餘物與 PhCH₃(2×20 mL)一起共蒸餾得到呈固體狀之 7-(5-氯-2-甲基苯基)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(140 mg, 粗產物)。其未經進一步純化即用於下一步驟。Mass (ESI): 344 [M⁺+1]; LC-MS: 34.66%; 344.9 (M⁺+1); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 2.94 min. 0.1% TFA:ACN; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 37.41%; (管柱; Acquity BEH C18, 2.1×100 mm, 1.7 μ; RT 1.63 min. 0.025% TFA水溶液:ACN:水; 0.5 ml/min.; TLC: 10% MeOH/CH₂Cl₂ (R_f 0.2)。

在室溫下在惰性氛圍下向經攪拌之 7-(5-氯-2-甲基苯基)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(60 mg, 0.174 mmol)於 ACN(10 mL)中之溶液中相

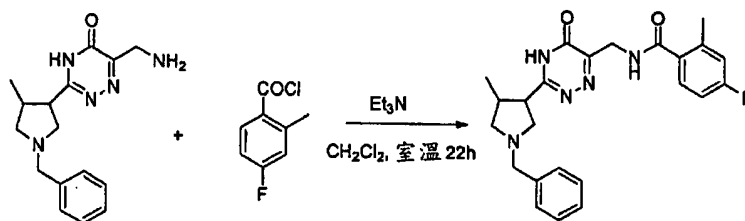
繼添加 2-(氯甲基)嘧啶(24.6 mg, 0.19 mmol)、三氟甲磺酸鐵(17.5 mg, 0.03 mmol)及 Cs_2CO_3 (114 mg, 0.34 mmol)。加熱反應混合物至 70°C 且攪拌 4 小時。在起始物質耗盡後(藉由 TLC 確定), 反應物用水稀釋且用 EtOAc 萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質且藉由製備型層析進一步純化得到呈灰白色固體狀之(-)-7-(5-氯-2-甲基苯基)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啶-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(12 mg, 16%)。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$, 500 MHz): δ 8.79 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 4.03 (d, 1H), 3.82-3.80 (m, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.15 (t, 1H), 3.03-2.97 (m, 3H), 2.79 (q, 1H), 2.38 (t, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.05 (d, 3H); Mass (ESI): 436 [M^+]; LC-MS: 87.85%; 436 (M^+); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 3.68 min. 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 87.41%; (管柱; Acquity BEH C18, 2.1×100 mm, 1.7 μ ; RT 1.66 min. 0.025% TFA 水溶液: ACN: 水; 0.5 ml/min.; 對掌性 HPLC: 98.3% ee R_t =23.57 min (Chiralpak IC, 250×4.6 mm, 5 μ ; 移動相(A)含 0.1% TEA 之正己烷(B)乙醇 (A:B : 40:60); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: -64.53° (c=0.25, DCM)。 TLC: 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f 0.35)。

xxviii. (+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啶-3-基)-7-(4-氯-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮及(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啶-3-基)-7-(4-氯-2-甲基

苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮：



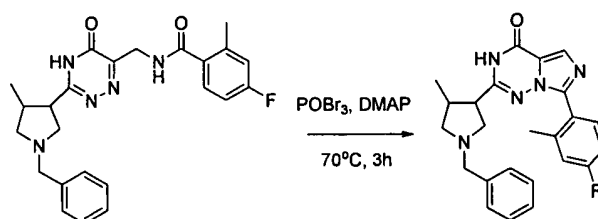
合成(+/-)-N-((3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡-6-基)甲基)-4-氟-2-甲基苯甲醯胺：



在室溫下向(+/-)-6-(胺基甲基)-3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-1,2,4-三吡-5(4H)-酮(1.02 g, 3.41 mmol)及三乙胺(1.04 g, 10.23 mmol)於CH₂Cl₂(40 mL)中之懸浮液中逐滴添加4-氟-2-甲基苯甲醯氯(0.88 g, 5.11 mmol)於CH₂Cl₂(5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液17小時。之後過濾沈澱物且用CHCl₃洗滌濾餅。濃縮濾液得到黃色固體。經矽膠管柱進行急驟層析(0.1/1.5/98.4-0.8/12/87.2 NH₄OH/MeOH/CH₂Cl₂)得到呈黃色固體狀之(+/-)-N-((3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡-6-基)甲基)-4-氟-2-甲基苯甲醯胺(1.17 g, 產率79%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.43 (br s, 1 H), 7.45 (dd, 1 H, *J*=8.4, 6.0 Hz), 7.40-7.26 (m, 5 H),

7.05 (br s, 1 H), 6.94-6.82 (m, 2 H), 4.67 (d, 2 H, $J=5.4$ Hz), 3.96 (d, 1 H, $J=11.4$ Hz), 3.84 (d, 1 H, $J=11.4$ Hz), 3.48-3.37 (m, 1 H), 3.30-3.20 (m, 1 H), 3.15-2.85 (m, 2 H), 2.60-2.45 (m, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 2.39-2.25 (m, 1 H), 1.11 (d, 3 H, $J=6.9$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.9, 165.5, 163.1 (d, $J=247$ Hz), 150.8, 139.4 (d, $J=8.4$ Hz), 131.8, 129.0, 128.7, 128.3, 117.6 (d, $J=22$ Hz), 112.4 (d, $J=21$ Hz), 60.4, 59.5, 56.4, 49.9, 40.2, 38.7, 20.2, 19.0。

合成(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4-氟-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮及(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4-氟-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮：



在室溫下向(+/-)-N-((3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡-6-基)甲基)-4-氟-2-甲基苯甲醯胺(1.17 g, 2.69 mmol)、DMAP(33 mg, 0.27 mmol)於乙腈(50 mL)中之溶液中添加 POBr_3 (2.31 g, 8.06 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液且加熱所得懸浮液至 70°C 並保持3小時。冷卻混合物至室溫後，將其傾入冷的 NaHCO_3 飽和溶液(200 mL)中且有力攪拌0.5小時，接著用 CH_2Cl_2 (3×60 mL)萃取。有機萃取物經 MgSO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(0.05/0.75/99.2-0.3/4.5/95.2

NH₄OH/MeOH/CH₂Cl₂) 純化殘餘物得到呈白色泡沫狀之 (+/-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4-氟-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮 (0.72 g, 產率 64%)。純度(HPLC): 96.9%; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS) δ 7.98 (s, 1H), 7.51 (dd, *J*=8.4, 6.0 Hz, 1H) 7.44-7.24 (m, 5H), 7.06-6.94 (m, 2H), 3.82 (d, *J*=12.3 Hz, 1H), 3.56 (d, *J*=12.9 Hz, 1H), 3.39 (t, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.96 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.52-2.37 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.91 (t, *J*=8.7 Hz, 1H), 1.16 (d, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS) δ 163.12 (d, *J*=247 Hz), 154.22, 143.73, 141.20 (d, *J*=8.4 Hz), 137.13, 132.62 (d, *J*=9.0 Hz), 128.62, 128.58, 128.33, 127.55, 124.41, 119.12, 117.10 (d, *J*=21.5 Hz), 112.39 (d, *J*=21.5 Hz), 61.07, 59.27, 55.94, 47.84, 38.44, 20.47, 20.11; HRMS: C₂₄H₂₅FN₅O (MH⁺) 計算值: 418.2038; 實驗值: 418.2043。

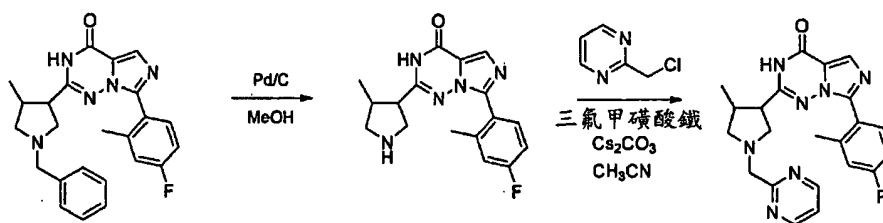
藉由 Chiralpak AD-H, 250×20 mm, 5 μm (135 mg 負載; 含 0.1% TEA 之正己烷:乙醇 (90:10) 作為移動相) 純化 (+/-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4-氟-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮 得到純溶離份 1 ((+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4-氟-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮) 及純溶離份 2 ((-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4-氟-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮)。兩個溶離份之表徵細節如下:

(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4-氟-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮：¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz): δ 7.89 (s, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 6H), 7.21-7.16 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 3H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.82-2.74 (m, 3H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.23-2.18 (m, 1H), 1.07 (d, 3H); Mass (ESI): 418 [M⁺+1]; LC-MS: 95.17%; 418 (M⁺+1); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 3.44 min. 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 ml/min); UPLC(純度): 97.01%; (管柱; Acquity BEH C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μ; RT 1.83 min. 0.025% TFA(水溶液):ACN:水; 0.50 ml/min.; 對掌性 HPLC: 100% ee R_t=27.33 min (Chiralpak IA, 250×4.6 mm, 5 μ; 移動相(A) 含 0.1% TEA之正己烷(B) IPA (A:B : 95:05); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度[α]_D²⁴: +11.61° (c=0.5, DCM)。

(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4-氟-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮：¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz): δ 7.89 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 6H), 7.19-7.14 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 3H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 3H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.04 (d, 3H); Mass (ESI): 418 [M⁺+1]; LC-MS: 97.42%; 418 (M⁺+1); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 3.44 min. 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 ml/min); UPLC(純度): 99.30%; (管柱; Acquity BEH C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μ; RT 1.83 min. 0.025% TFA(水

溶液):ACN:水; 0.50 ml/min.; 對掌性 HPLC: 100% ee
 $R_t=34.31$ min (Chiralpak IA, 250×4.6 mm, 5μ ; 移動相(A)
 含 0.1% TEA之正己烷(B) IPA (A:B : 95:05); 流動速率:
 1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{24}$: -19.16° ($c=0.5$, DCM)。

xxix. (-)-7-(4-氟-2-甲基苯基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-
 酮:



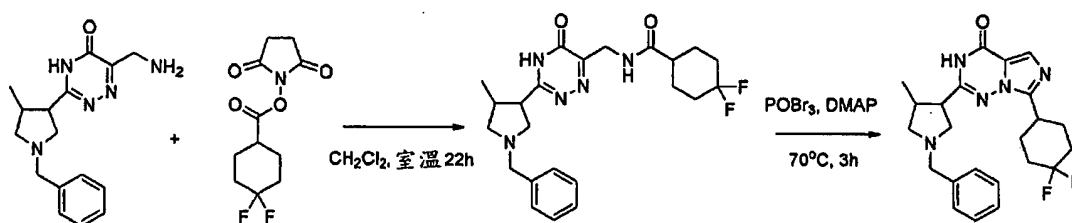
在 N_2 氛圍下向經攪拌之(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基
 吡咯啉-3-基)-7-(4-氟-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三
 吡-4(3H)-酮(100 mg, 0.24 mmol)於 MeOH(5 mL)中之溶液
 中添加無水 Pd/C(30 mg)。在室溫下在 H_2 氛圍下(氣球壓力)
 攪拌反應物 8 小時。反應混合物穿過矽藻土墊; 用
 MeOH/ CH_2Cl_2 洗滌濾床且在真空中乾燥揮發性物質。所得
 殘餘物用正戊烷洗滌(2次)得到呈灰白色固體狀之化合物 7-
 (4-氟-2-甲基苯基)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并
 [5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(75 mg, 96%)。 ^1H -NMR ($DMSO$
 d_6 , 400 MHz): δ 7.73 (s, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.21 (dd, 2H),
 3.31-3.20 (m, 4H), 2.67-2.55 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 2H),
 2.34 (s, 3H), 1.02 (d, 3H); LC-MS: 93.25%; 328 $[(M^++1)]$;
 (管柱; X-Bridge C-18, (50×3.0 mm, 5.0μ); RT 2.36 min. 5
 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 ml/min); TLC: 5% MeOH/ CH_2Cl_2

(Rf 0.05)。

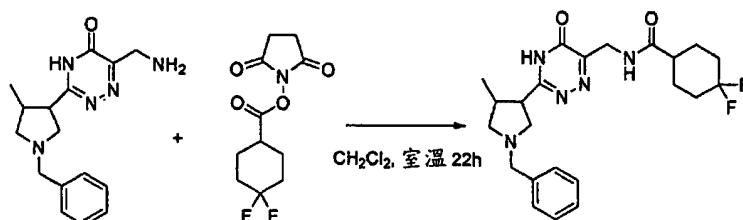
在室溫下在惰性氛圍下向經攪拌之化合物 7-(4-氟-2-甲基苯基)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮 (75 mg, 0.23 mmol) 於 ACN (10 mL) 中之溶液中相繼添加 2-(氟甲基)嘧啶 (32.29 mg, 0.253 mmol)、三氟甲磺酸鐵 (23 mg, 0.045 mmol) 及 Cs_2CO_3 (164 mg, 0.504 mmol)。加熱反應混合物至 70°C 且攪拌 4 小時。在起始物質耗盡後 (藉由 TLC 確定)，反應物用水稀釋且用 EtOAc (2×30 mL) 萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質得到呈灰白色固體狀之 (-)-7-(4-氟-2-甲基苯基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮 (60 mg, 63%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , 400 MHz): δ 8.83 (d, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.20 (t, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.13 (t, 1H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.79 (q, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.35 (s, 4H), 1.12 (d, 3H); Mass (ESI): 420 $[(M^++1)]$; LC-MS: 97.74%; 420 $[(M^++1)]$; (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 3.24 min. 5.0 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 99.07%; (管柱; Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 mm, 1.7 μ ; RT 1.51 min. 0.025% TFA 水溶液: ACN: 水; 0.5 ml/min.; 對掌性 HPLC: 98.87% ee R_t =17.71 min (Chiralpak IC, 250×4.6 mm, 5 μ ; 移動相 (A) 含 0.1% TEA 之正己烷 (B) 乙醇 (A:B : 50:50); 流動速率:

1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{24}$: -70.93° ($c=0.5$, DCM)。TLC: 10% MeOH/CH₂Cl₂ (Rf 0.55)。

xxx. (+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4,4-二氟環己基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮及(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4,4-二氟環己基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮:



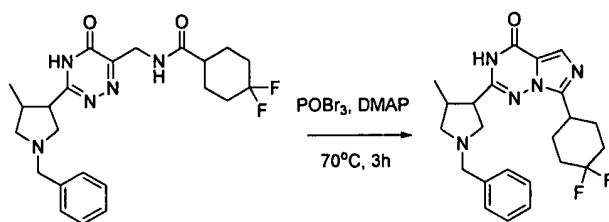
合成(+/-)-N-((3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡-6-基)甲基)-4,4-二氟環己烷甲醯胺:



在室溫下攪拌(+/-)-6-(胺基甲基)-3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-1,2,4-三吡-5(4H)-酮(1.0 g, 3.3 mmol)及4,4-二氟環己烷甲酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(1.0 g, 3.8 mmol)於CH₂Cl₂(50 mL)中之混合物隔夜。過濾沈澱物且用水洗滌濾液。水溶液用氯仿(4×100 mL)萃取。合併CH₂Cl₂溶液與氯仿萃取物且蒸發溶劑。藉由管柱層析(矽膠, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 10:1:0.5%)純化殘餘物以製備(+/-)-N-((3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧

基-4,5-二氫-1,2,4-三吡啶-6-基)甲基)-4,4-二氟環己烷甲醯胺 (670 mg, 產率 45%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.31 (m, 5H), 4.46 (d, *J*=4 Hz, 2H), 4.00 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3.86 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3.39 (t, *J*=9 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.53-2.43 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.13-1.60 (m, 9H), 1.04 (d, *J*=7 Hz, 3H)。

合成 (+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4,4-二氟環己基)咪唑并[5,1-*f*][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮及 (-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4,4-二氟環己基)咪唑并[5,1-*f*][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮：



將氧溴化磷(1.26 g, 4.4 mmol)溶解於MeCN(10 mL)中且在室溫下將溶液逐滴添加至含(+/-)-N-((3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡啶-6-基)甲基)-4,4-二氟環己烷甲醯胺(670 mg, 1.5 mmol)及DMAP(50 mg)之MeCN(30 mL)中。加熱反應混合物至70°C且攪拌3小時。將反應混合物傾入冷的濃NaHCO₃水溶液(100 mL)中。用CH₂Cl₂(3×50 mL)萃取有機物。有機溶液用鹽水洗滌且經MgSO₄乾燥。蒸發溶劑且藉由管柱層析(矽膠, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 10:1:1%)純化殘餘物以製備(+/-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4,4-二氟環己基)咪唑并[5,1-*f*][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(380 mg, 產

率59%)。純度(HPLC): 97.2%; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3/TMS): δ 7.75 (s, 1H), 7.34-7.24 (m, 5H), 3.80 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 3.37 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.95 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 2.73-2.72 (m, 1H), 2.53-2.38 (m, 2H), 2.24-1.81 (m, 9H), 1.19 (d, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3/TMS): δ 154.6, 154.2, 148.3, 137.5, 128.9, 127.9, 127.7, 123.1 (t, $J=241$ Hz), 119.2, 61.4, 59.6, 56.3, 48.2, 38.7, 33.8, 33.5, 33.1, 27.0 (dd, $J=9.0$ Hz, $J=10.0$ Hz), 20.5; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3/TMS): δ -93.10 (d, $J=236$ Hz), 101.1 (d, $J=236$ Hz)。

藉由 Chiralpak IC, 250×20 mm, 5 μm (45 mg負載; 含 0.1% TEA之正己烷:乙醇(90:10)作為移動相)純化(+/-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4,4-二氟環己基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮得到純溶離份1((+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4,4-二氟環己基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮)及純溶離份2((-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4,4-二氟環己基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮)。兩個溶離份之表徵細節如下:

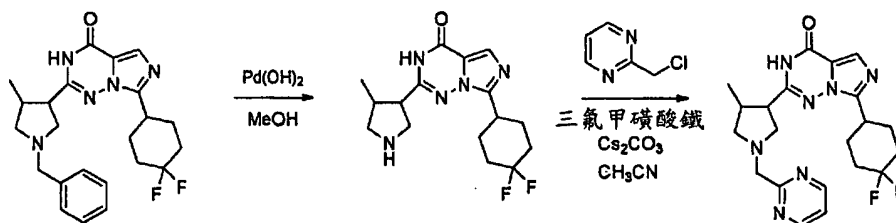
(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4,4-二氟環己基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮: ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 7.64 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 4H), 7.24-7.21 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 3H), 3.38-3.32 (m, 3H), 2.98-2.96 (m, 1H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.79-2.74 (m, 2H),

2.65-2.62 (m, 1H), 2.18-2.15 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 4H), 1.07 (d, 3H); Mass (ESI): 428 [$M^+ + 1$]; LC-MS: 97.43%; 428 ($M^+ + 1$); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 3.40 min. 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 99.76%; (管柱; Acquity BEH C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μ ; RT 1.81 min. 0.025% TFA(水溶液):ACN:水; 0.50 ml/min.; 對掌性HPLC: 100% ee R_t =24.69 min (Chiralpak IC, 250×4.6 mm, 5 μ ; 移動相(A)含0.1% TEA之正己烷(B)乙醇(A:B : 90:10); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{24}$: +20.19° (c=0.5, DCM)。

(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4,4-二氟環己基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮: H-NMR (DMSO d_6 , 400 MHz): δ 7.62 (s, 1H), 7.37-7.29 (m, 4H), 7.24-7.21 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 3H), 3.34-3.31 (m, 3H), 2.98-2.96 (m, 1H), 2.86-2.84 (m, 1H), 2.79-2.74 (m, 2H), 2.65-2.63 (m, 1H), 2.28-2.26 (m, 1H), 2.18-2.14 (m, 2H), 2.09-1.97 (m, 4H), 1.09 (d, 3H); Mass (ESI): 428 [$M^+ + 1$]; LC-MS: 98.16%; 428 ($M^+ + 1$); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 3.42 min. 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 99.58%; (管柱; Acquity BEH C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μ ; RT 1.81 min. 0.025% TFA(水溶液): ACN:水; 0.50 ml/min.; 對掌性HPLC: 98.94% ee R_t =28.81 min (Chiralpak IC, 250×4.6 mm, 5 μ ; 移動相(A)含0.1% TEA之正己烷(B)乙醇(A:B : 90:10); 流動速率: 1.00

mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{24}$: -24.91° ($c=0.5$, DCM)。

xxxii. (+)-7-(4,4-二氟環己基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮：



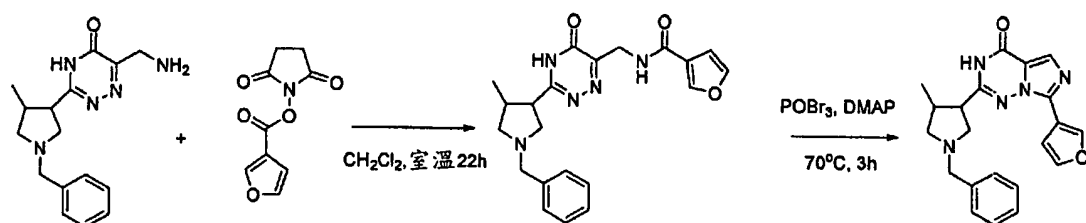
在 N_2 氛圍下向經攪拌之(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4,4-二氟環己基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(125 mg, 0.3 mmol)於MeOH(15 mL)中之溶液中添加10% $Pd(OH)_2$ (38 mg, 催化劑)。在室溫下在 H_2 氛圍下(氣球壓力)攪拌反應物8小時。反應混合物穿過矽藻土墊; 用MeOH及 CH_2Cl_2 洗滌濾床且在真空中乾燥揮發性物質。所得殘餘物用正戊烷洗滌(2次)且在減壓下乾燥得到呈灰白色固體狀之7-(4,4-二氟環己基)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(95 mg, 97%)。LC-MS: 77.88%; 338 $[(M^++1)]$; (管柱; X-Bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ m); RT 2.38 min. 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 96.84%; (管柱; Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 mm, 1.7 μ m; RT 1.35 min. 0.025% TFA水溶液: ACN:水; 0.5 ml/min.; TLC: 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (Rf 0.1)。

在室溫下在惰性氛圍下向經攪拌之7-(4,4-二氟環己基)-

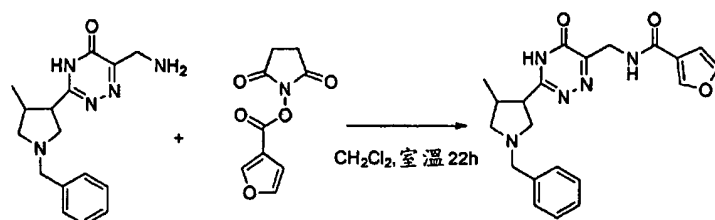
2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(75 mg, 0.22 mmol)於ACN(10 mL)中之溶液中相繼添加2-(氯甲基)嘧啶(31.33 mg, 0.24 mmol)、三氟甲磺酸鐵(22.4 mg, 0.04 mmol)及Cs₂CO₃(145 mg, 0.4 mmol)。加熱反應混合物至70℃且攪拌3小時。在起始物質耗盡後(藉由TLC確定),反應物用水稀釋且用EtOAc(3×25 mL)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥,過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質得到呈灰白色固體狀之(+)-7-(4,4-二氟環己基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(50 mg, 53%)。 ¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz): δ 8.79 (d, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.15 (t, 1H), 3.02-2.98 (m, 2H), 2.78 (q, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.38 (t, 1H), 2.21-1.98 (m, 9H), 1.13 (d, 3H); Mass (ESI): 430 [(M⁺+1)]; LC-MS: 99.05%; 430.9 [(M⁺+1)]; (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 2.67 min. 0.1% TFA: ACN; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 99.04%; (管柱; Acquity BEH C18, 2.1×50 mm, 1.7 μ; RT 1.56 min. 0.025% TFA水溶液: ACN:水; 0.5 ml/min.; 對掌性HPLC: 100% ee R_t=9.04 min (Chiralpak IC, 250×4.6 mm, 5 μ; 移動相(A)含0.1% TEA之正己烷(B)乙醇(A:B : 40:60); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度[α]_D²⁵: +103.4° (c=0.5, DCM)。 TLC: 10% MeOH/CH₂Cl₂ (R_f 0.5)。

xxxii. (+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-

(呋喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮及(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(呋喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮：



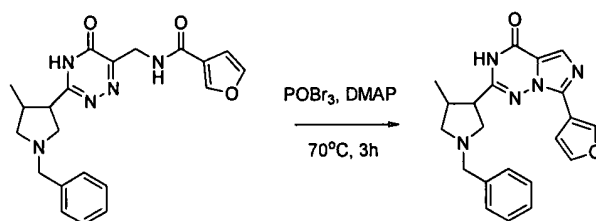
合成(+/-)-N-((3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡-6-基)甲基)呋喃-3-甲醯胺：



在室溫下攪拌(+/-)-6-(胺基甲基)-3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-1,2,4-三吡-5(4H)-酮(1.5 g, 5.0 mmol)及呋喃-3-甲酸呋喃-2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(1.15 g, 5.5 mmol)於CH₂Cl₂(50 mL)中之混合物隔夜。過濾沈澱物且用水洗滌濾液。水溶液用氯仿(4×100 mL)萃取。合併CH₂Cl₂溶液與氯仿萃取物且蒸發溶劑並藉由管柱層析(矽膠, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 10:1:0.5%)純化殘餘物以製備(+/-)-N-((3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡-6-基)甲基)呋喃-3-甲醯胺(1.05 g, 產率45%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.98 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36-7.26 (m, 5H), 6.70 (s, 1H), 4.60 (d, *J*=4 Hz, 2H), 4.00 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3.90 (d, *J*=12 Hz, 1H),

3.44-3.13 (m, 4H), 2.60-2.45 (m, 2H), 1.02 (d, $J=6$ Hz, 3H).

合成(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(呋喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮及(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(呋喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮：



將氧溴化磷(2.31 g, 8.0 mmol)溶解於乙腈(20 mL)中且將溶液在室溫下逐滴添加至含(+/-)-N-((3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡-6-基)甲基)呋喃-3-甲醯胺(1.05 g, 2.7 mmol)及DMAP(50 mg)之乙腈(40 mL)中。加熱反應混合物至70°C且攪拌3小時。將反應混合物傾入冷的濃NaHCO₃水溶液(100 mL)中。有機層用CH₂Cl₂(3×50 mL)萃取，有機溶液用鹽水洗滌且經MgSO₄乾燥，蒸發溶劑且藉由管柱層析(矽膠，CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 30:1:1%)純化殘餘物得到(+/-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(呋喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(370 mg, 產率37%)。藉由HPLC測定純度：97.3%；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ 8.39 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37-7.28 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 3.81 (d, $J=12$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J=12$ Hz, 1H), 3.39 (t, $J=8$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J=10$ Hz, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.56-2.42 (m, 2H), 1.93 (t, $J=10$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J=7$ Hz,

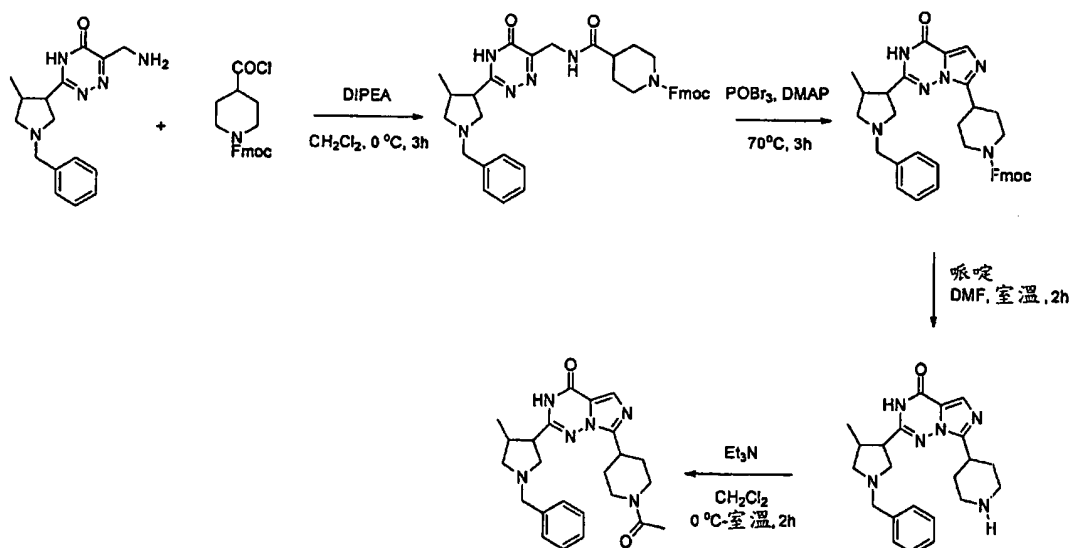
3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3/TMS): δ 154.4, 154.0, 142.8, 142.6, 138.7, 137.0, 128.8, 128.6, 127.5, 119.2, 115.4, 109.2, 60.9, 59.2, 55.9, 48.1, 38.4, 20.2。

藉由 Chiralpak IC, 250×20 mm, 5 μm (20 mg 負載; 含 0.1% TEA 之正己烷:乙醇 (70:30) 作為移動相) 純化 (+/-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(呋喃-3-基)咪唑并 [5,1-f][1,2,4] 三吡-4(3H)-酮 得到純溶離份 1((+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(呋喃-3-基)咪唑并 [5,1-f][1,2,4] 三吡-4(3H)-酮) 及純溶離份 2((-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(呋喃-3-基)咪唑并 [5,1-f][1,2,4] 三吡-4(3H)-酮)。兩個溶離份之表徵細節如下:

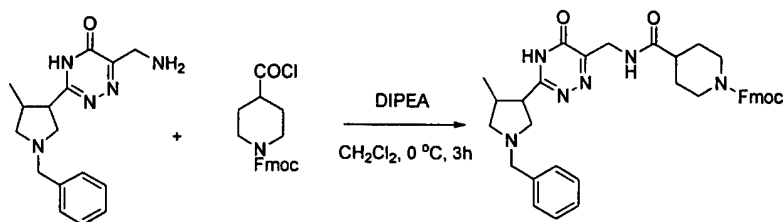
(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(呋喃-3-基)咪唑并 [5,1-f][1,2,4] 三吡-4(3H)-酮: ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): δ 8.43 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.34 (s, 4H), 7.24 (br s, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.63 (q, 2H), 2.99 (t, 1H), 2.90-2.83 (m, 4H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.29 (t, 1H), 1.16 (d, 3H); LC-MS: 99.09%; 376.5 (M^++1); (管柱; X select C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 3.43 min. ACN:5 mM NH_4OAc 水溶液; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 99.9%; (管柱; Acquity BEH C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μ ; RT 1.62 min. 0.025% TFA(水溶液):ACN:水; 0.50 ml/min.; 對掌性 HPLC: 98.99% ee R_t =8.18 min (Chiralpak IC, 250×4.6 mm, 5 μ ; 移動相 (A) 含 0.1% TEA 之正己烷 (B) 乙醇 (A:B : 70:30); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: +28.12° (c =0.25, DCM)。

(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(呋喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮：¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz): δ 12.72-10.80 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.34 (s, 4H), 7.34 (br s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.62 (q, 2H), 2.99-2.79 (m, 4H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.29 (t, 1H), 1.13 (d, 3H); LC-MS: 95.47%; 376.5 (M⁺+1); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 5.19 min. 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 99.94%; (管柱; Acquity BEH C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μ; RT 1.60 min. 0.025% TFA(水溶液): ACN:水; 0.50 ml/min.; 對掌性 HPLC: 99.29% ee R_t=10.3 min (Chiralpak IC, 250×4.6 mm, 5 μ; 移動相(A)含 0.1% TEA之正己烷(B)乙醇(A: B : 70:30); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度 [α]_D²⁴: -36.51° (c=0.25, DCM)。

xxxiii. (+)-7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮及(-)-7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮：



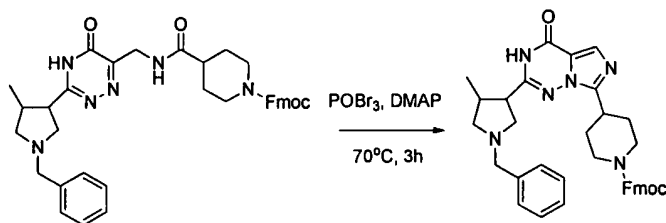
合成4-(((3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡-6-基)甲基)胺甲醯基)哌啶-1-甲酸(+/-)-(9H-第-9-基)甲酯：



在0°C下向4-(氯羰基)哌啶-1-甲酸(9H-第-9-基)甲酯(2.45 g, 6.6 mmol)於CH₂Cl₂(75 mL)中之溶液中逐滴添加(+/-)-6-(胺基甲基)-3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-1,2,4-三吡-5(4H)-酮(1.80 g, 6.0 mmol)及二異丙基乙胺(0.93 g, 7.2 mmol)於CH₂Cl₂(75 mL)中之溶液。在此溫度下攪拌所得溶液3小時。之後過濾沈澱物且用CHCl₃洗滌濾餅。濾液用飽和NaHCO₃(50 mL)處理。分離各相且用CHCl₃(2×20 mL)萃取水相。合併之有機相經MgSO₄乾燥。濃縮且藉由層析(0-10% MeOH/CH₂Cl₂)純化得到呈黃色固體狀之4-(((3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側

氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡啶-6-基)甲基)胺甲鹽基)哌啶-1-甲酸(+/-)-(9H-芴-9-基)甲酯(2.06 g, 產率 54%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, 2 H, $J=7.5$ Hz), 7.57 (d, 2 H, $J=7.8$ Hz), 7.43-7.24 (m, 9 H), 6.74 (br s, 1 H), 4.55-4.35 (m, 4 H), 4.28-4.05 (m, 3 H), 3.90-3.70 (m, 2 H, 3.45-3.35 (m, 1 H), 3.20-3.10 (m, 1 H), 2.98-2.70 (m, 4 H), 2.55-2.40 (m, 1 H), 2.38-2.27 (m, 1 H), 2.25-2.00 (m, 1 H), 1.90-1.80 (m, 2 H), 1.74-1.58 (m, 2H), 1.15 (d, 3 H, $J=6.3$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.1, 165.3, 162.6, 154.8, 150.5, 143.7, 141.0, 134.3, 129.2, 128.7, 128.3, 127.4, 126.8, 124.7, 119.7, 67.2, 60.3, 59.5, 56.6, 50.2, 47.2, 43.3, 42.8, 39.7, 38.5, 28.4, 18.4。

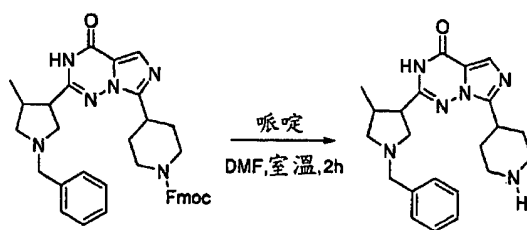
合成 4-(2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啶-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸(+/-)-(9H-芴-9-基)甲酯：



在室溫下向 4-(((3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啶-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡啶-6-基)甲基)胺甲鹽基)哌啶-1-甲酸(+/-)-(9H-芴-9-基)甲酯(2.14 g, 3.38 mmol)及 DMAP(40 mg, 0.34 mmol)於乙腈(100 mL)中之溶液中添加 POBr_3 (2.91 g, 10.15 mmol)於乙腈(70 mL)中之溶液且加熱所得懸浮液至 70°C 並保持 3 小時。冷卻混合物至室溫後，

將其傾入冷的 NaHCO_3 飽和溶液 (250 mL) 中且有力攪拌 0.5 小時，接著用 CH_2Cl_2 (1×150 mL, 2×50 mL) 萃取。合併之有機萃取物經 MgSO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠梯度急驟層析 (0-10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 純化殘餘物得到呈白色泡沫狀之 4-(2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸(+/-)-(9H-芴-9-基)甲酯 (1.67 g, 產率 80%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3/TMS) δ 9.40 (br s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.44-7.22 (m, 9H), 4.52-4.16 (m, 5H), 3.79 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 3.35 (t, $J=8.3$ Hz, 2H), 3.20-2.88 (m, 3H), 2.80-2.64 (m, 1H), 2.60-2.34 (m, 2H), 2.14-1.80 (m, 5H), 1.19 (d, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3/TMS) δ 154.8, 154.1, 153.7, 148.0, 143.8, 141.0, 137.1, 128.5, 127.4, 127.3, 126.8, 124.7, 119.7, 118.8, 67.2, 60.9, 59.1, 55.8, 47.7, 47.2, 43.6, 38.2, 33.1, 29.4, 29.1, 20.1。

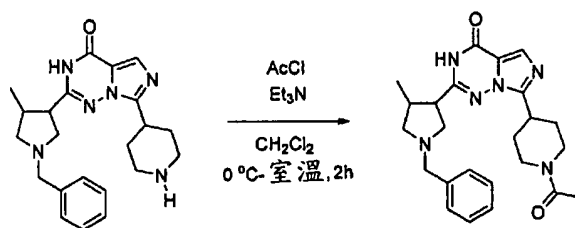
合成(+/-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(哌啶-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮：



在室溫下向 4-(2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸(+/-)-(9H-芴-9-基)甲酯 (1.67 g, 3.24 mmol) 於

DMF(50 mL)中之溶液中添加哌啶(5.53 g, 64.90 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液2小時。在減壓下移除溶劑及過量哌啶。藉由矽膠急驟層析(0.1/1.5/98.4-1/15/84 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)純化殘餘物得到呈灰白色泡沫狀之(+/-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(哌啶-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(0.75 g, 產率 70%)。純度(HPLC): 99.5%; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3/TMS) δ 7.78 (s, 1 H), 7.40-7.24 (m, 5 H), 5.25 (br s, 2H), 3.82 (d, 1 H, $J=12.6$ Hz), 3.57 (d, 1 H, $J=12.6$ Hz), 3.42-3.16 (m, 4 H), 2.97 (d, 1 H, $J=9.9$ Hz), 2.87-2.72 (m, 3 H), 2.58-2.36 (m, 2 H), 2.02-1.76 (m, 5 H), 1.22 (d, 3 H, $J=7.2$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3/TMS) δ 154.35, 153.55, 149.11, 137.14, 128.54, 127.47, 127.42, 118.57, 61.07, 59.25, 55.95, 47.80, 46.17, 38.27, 33.72, 30.89, 30.63, 20.11; HRMS: $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}$ (MH^+)計算值: 393.2397; 實驗值: 393.2410。

合成(+)-7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮及(-)-7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮：



在 0°C 下向(+/-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(哌啶-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(0.30

g, 0.76 mmol)及三乙胺(0.23 g, 2.29 mmol)於CH₂Cl₂(5 mL)中之溶液中逐滴添加乙醯氯(0.09 g, 1.15 mmol)。添加完成後, 移除冰-水浴且在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應混合物用CH₂Cl₂(15 mL)稀釋且用飽和NaHCO₃(5 mL)洗滌, 經MgSO₄乾燥。濃縮且藉由矽膠急驟層析(0.1/1.5/98.4-0.4/6.0/93.6 NH₄OH/MeOH/CH₂Cl₂)純化得到呈無色蠟狀之(+/-)-7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啶-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(0.29 g, 產率87%)。純度(HPLC): 99.3%; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS) δ 8.58 (br s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.42-7.23 (m, 5 H), 4.62 (t, 1 H, *J*=12.3 Hz), 3.94 (t, 1 H, *J*=11.3 Hz), 3.82 (d, 1 H, *J*=12.6 Hz), 3.57 (d, 1 H, *J*=12.6 Hz), 3.50-3.34 (m, 2 H), 3.32-3.18 (m, 1 H), 2.98 (d, 1 H, *J*=9.9 Hz), 2.90-2.74 (m, 2 H), 2.60-2.52 (m, 1 H), 2.50-2.40 (m, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 2.08-1.72 (m, 5 H), 1.23 (d, 3 H, *J*=6.9 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS) δ 168.54, 154.16, 153.80, 147.83, 137.15, 128.49, 127.40, 127.29, 118.78, 60.97, 59.17, 55.92, 47.75, 46.11, 41.16, 38.19, 33.11, 29.88, 29.59, 29.48, 29.23, 21.40, 20.09。

藉由Chiralcel OJ-H, 250×20 mm, 5 μm(30 mg負載; 含0.1% TEA之正己烷:乙醇(90:10)作為移動相)純化(+/-)-7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啶-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮得到純溶離份1((-)-7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啶-

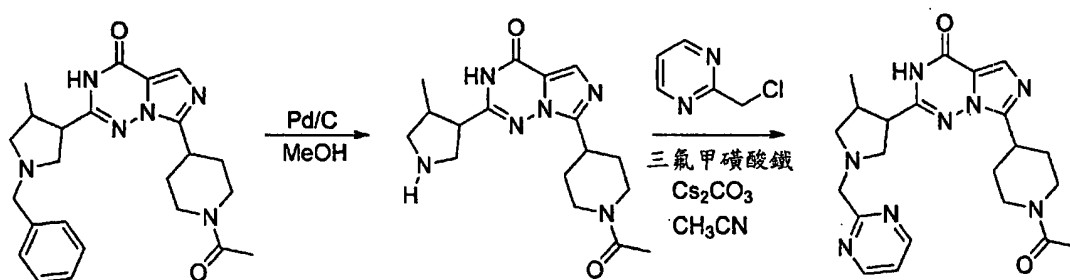
3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮)及純溶離份2((+)-7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮)。兩個溶離份之表徵細節如下：

(-)-7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮：¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz): δ 7.64 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 4H), 7.24-7.21 (m, 1H), 4.39-4.32 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 2H), 3.48-3.47 (m, 1H), 2.98-2.94 (m, 6H), 2.72-2.67 (m, 2H), 2.34-2.31 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.98-1.96 (m, 2H), 1.84-1.81 (m, 1H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.09 (d, 3H); LC-MS: 93.15%; 435 (M⁺+1); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 2.86 min. 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 100%; (管柱; Acquity BEH C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μ ; RT 1.36 min. 0.025% TFA(水溶液): ACN:水; 0.50 ml/min.; 對掌性HPLC: 100% ee R_t=38.92 min (Chiralcel OJ-H, 250×4.6 mm, 5 μ ; 移動相(A)含0.1% TEA之正己烷(B)乙醇(A:B : 90:10); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: -25.72° (c=0.25, DCM)。

(+)-7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮：¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz): δ 7.62 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 4H), 7.24-7.22 (m, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 3.92-3.89 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.47-3.41 (m, 2H), 3.28-3.26 (m, 2H),

2.98-2.96 (m, 1H), 2.67-2.63 (m, 2H), 2.29-2.27 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.98-1.94 (m, 2H), 1.84-1.82 (m, 1H), 1.64-1.61 (m, 1H), 1.08 (d, 3H); LC-MS: 91.25%; 435 ($M^+ + 1$); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 2.85 min. 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 99.35%; (管柱; Acquity BEH C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μ ; RT 1.35 min. 0.025% TFA(水溶液):ACN:水; 0.50 ml/min.; 對掌性HPLC: 100% ee R_t =45.10 min (Chiralcel OJ-H, 250×4.6 mm, 5 μ ; 移動相(A)含0.1% TEA之正己烷(B)乙醇(A:B : 90:10); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: +26.38° (c =0.25, DCM)。

xxxiv. (-)-7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘓啶-2-基甲基)吡咯啶-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮:



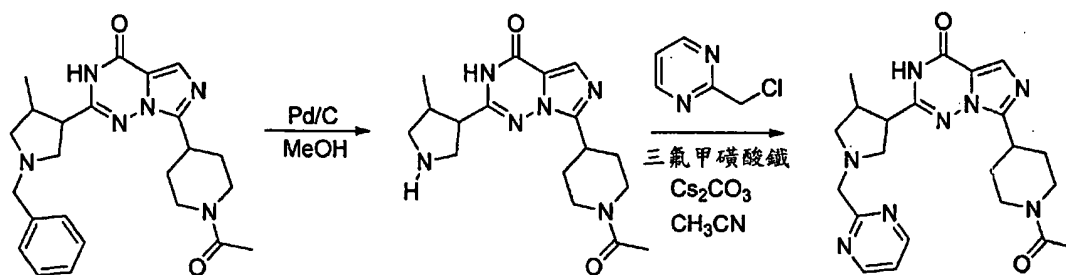
在 N_2 氛圍下向經攪拌之(-)-7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啶-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮 (25 mg, 0.057 mmol) 於 MeOH (8 mL) 中之溶液中添加 10% Pd-C (6 mg)。在室溫下在 H_2 氛圍下(氣球壓力)攪拌反應混合物 10 小時。反應混合物穿過矽藻土墊且在真空中乾燥得到粗產物。用正戊烷洗滌粗物

質得到呈灰白色固體狀之7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啶-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(16 mg, 粗產物)。¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz): δ 7.65 (s, 1H), 7.47 (br s, 1H), 4.76 (q, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 3H), 2.97 (d, 1H), 2.82 (t, 2H), 2.64-2.60 (m, 1H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.72-1.70 (m, 2H), 1.01 (s, 3H); Mass (ESI): 345 [(M⁺+1)]; LC-MS: 48.83%; 345 (M⁺+1); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μm); RT 1.69 min. 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 ml/min); TLC: 10% MeOH/CH₂Cl₂ (R_f 0.1)。

在室溫下在惰性氛圍下向經攪拌之7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啶-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(35 mg, 0.1 mmol)於ACN(10 mL)中之溶液中添加2-(氯甲基)嘧啶(14.3 mg, 0.11 mmol)、三氟甲磺酸鐵(10 mg, 0.02 mmol)及Cs₂CO₃(66 mg, 0.2 mmol)。在70℃下加熱所得反應混合物且攪拌3小時。在起始物質完全耗盡後(藉由TLC確定), 反應混合物用水稀釋且用EtOAc(2×25 mL)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質得到呈灰白色固體狀之(-)-7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啶-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(20 mg, 22%)。¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz): δ 8.79 (d, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.44 (t, 1H),

4.39-4.30 (m, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.89 (d, 2H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.14 (t, 2H), 3.03-2.97 (m, 2H), 2.81-2.76 (m, 2H), 2.64-2.60 (m, 1H), 2.38 (t, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.95 (t, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.11 (d, 3H); Mass (ESI): 437.6 [$M^+ + 1$]; LC-MS: 97.43%; 437.5 ($M^+ + 1$); (管柱; Xbridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ m); RT 2.73 min. 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 96.67%; (管柱; Acquity UPLC HSS T3, 100×2.1 mm, 1.7 μ m; RT 2.95 min. 0.025% TFA(水溶液): ACN:水; 0.3 ml/min.; TLC: 10% MeOH/DCM (R_f :0.5)。對掌性HPLC: 99.44% ee R_t =14.61 min (Chiralpak IA, 250×4.6 mm, 5 μ m; 移動相(A)含0.1% DBA之正己烷(B) IPA (A:B : 60:40); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{23}$: -29.92° (c =0.125, DCM)。

xxxv. (+)-7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啶-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮:



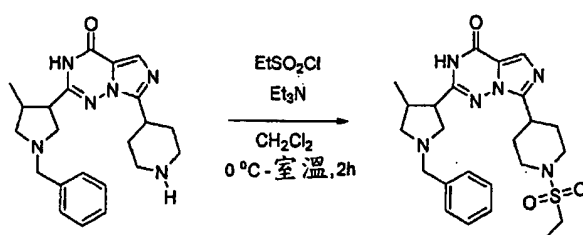
在 N_2 氛圍下向經攪拌之(+)-7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啶-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(90 mg, 0.207 mmol)於 MeOH(10 mL)中之溶液中添加10% Pd-C(25 mg)。在室溫下在 H_2 氛圍

下(氣球壓力)攪拌反應混合物物10小時。反應混合物穿過矽藻土墊且在真空中乾燥得到呈灰白色固體狀之粗產物7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啶-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(75 mg, 粗產物)。Mass (ESI): 345 [(M⁺+1)]; LC-MS: 87.06%; 345 (M⁺+1); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μm); RT 1.82 min. 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 ml/min); TLC: 5% MeOH/CH₂Cl₂ (Rf 0.1)。

在室溫下在惰性氛圍下向經攪拌之7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啶-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(75 mg, 0.2 mmol)於ACN(5 mL)中之溶液中添加2-(氯甲基)嘧啶(30 mg, 0.23 mmol)、三氟甲磺酸鐵(21 mg, 0.04 mmol)及Cs₂CO₃(142 mg, 0.4 mmol)。加熱所得反應混合物至70℃且攪拌4小時。在起始物質完全耗盡後(藉由TLC確定), 反應混合物用水稀釋且用EtOAc(3×25 mL)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質得到呈灰白色固體狀之(+)-7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啶-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(20 mg, 21%)。 ¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz): δ 8.79 (d, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 4.39-4.30 (m, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.89 (d, 2H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.14 (t, 1H), 3.03-2.97 (m, 2H), 2.81-2.76 (m, 2H), 2.64-2.60 (m, 2H), 2.38 (t, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.95 (t, 2H), 1.80-1.72

(m, 2H), 1.11 (d, 3H); Mass (ESI): 437.6 [M^++1]; LC-MS: 95.86%; 437.6 (M^++1); (管柱; Xbridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ m); RT 2.78 min. 0.1% TFA水溶液: ACN; 0.8 ml/min); HPLC(純度): 96.55%; (管柱; Eclipse XDB C-18, 150×3.0 mm, 3 μ m; RT 7.42 min. ACN: 5 mM NH_4OAc : ACN:水; 1.0 ml/min. ; TLC: 5% MeOH/DCM (R_f :0.4). 對掌性HPLC: 98.67% ee R_t =11.24 min (Chiralpak IA, 250×4.6 mm, 5 μ m; 移動相(A)含0.1% DBA之正己烷(B) IPA (A:B : 60:40); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{23}$: +140.64° (c =0.125, DCM)。

xxxvi. (+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮及(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮:



在0℃下向(+/-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(哌啶-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(0.31 g, 0.79 mmol)及三乙胺(0.24 g, 2.37 mmol)於 CH_2Cl_2 (5 mL)中之溶液中逐滴添加乙烷磺醯氯(0.15 g, 1.18 mmol)。添加完成後, 移除冰-水浴且在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應混合物用 CH_2Cl_2 (15 mL)稀釋且用飽和

NaHCO₃(5 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥。濃縮且藉由矽膠急驟層析(0.1/1.5/98.4-0.3/4.5/95.2 NH₄OH/MeOH/CH₂Cl₂)純化得到呈白色泡沫狀之(+/-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(0.33 g，產率86%)。HPLC: 98.0% (滯留時間= 11.09 min); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS) δ 7.78 (s, 1 H), 7.47-7.24 (m, 5 H), 4.00-3.79 (m, 3 H), 3.56 (d, 1 H, *J*=12.3 Hz), 3.45-3.25 (m, 2 H), 3.15-2.94 (m, 5 H), 2.82-2.72 (m, 1 H), 2.60-2.46 (m, 2 H), 2.20-1.90 (m, 5 H), 1.39 (t, 3 H, *J*=7.4 Hz) 1.22 (d, 3 H, *J*=6.6 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS) δ 154.12, 153.94, 147.55, 137.07, 128.57, 127.52, 127.41, 118.92, 61.02, 59.20, 55.86, 47.77, 45.34, 45.31, 44.54, 38.31, 32.60, 29.49, 29.20, 20.16, 7.98。

藉由Chiralcel OJ-H，250×20 mm，5 μm(40 mg負載；含0.1% TEA之正己烷:乙醇(50:50)作為移動相)純化(+/-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮得到純溶離份1((+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮)及純溶離份2((-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮)。兩個溶離份之表徵細節如下：

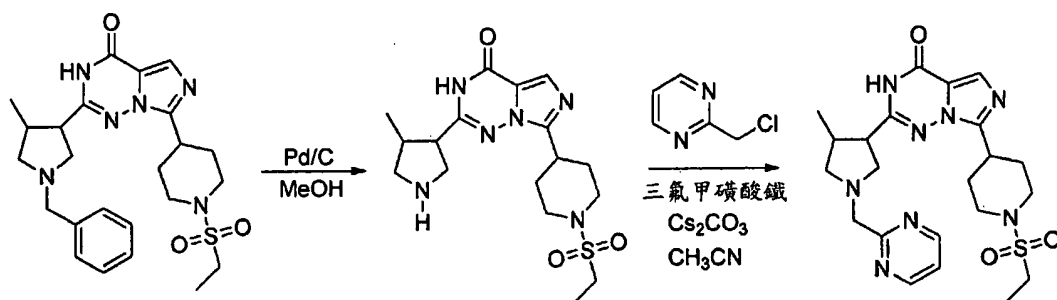
(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(1-(乙基

磺醯基)哌啶-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮：¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz): δ 7.58 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 4H), 7.24-7.21 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 4H), 3.18-3.14 (m, 4H), 3.94-3.92 (m, 2H), 3.87-3.84 (m, 1H), 2.79-2.74 (m, 2H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.24-2.21 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.24 (t, 3H), 1.08 (d, 3H); Mass (ESI): 485 [M⁺+1]; LC-MS: 97.97%; 485 (M⁺+1); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 3.34 min. 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 99.85%; (管柱; Acquity BEH C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μ; RT 1.56 min. 0.025% TFA(水溶液): ACN:水; 0.50 ml/min.; 對掌性HPLC: 100% ee R_t=13.31 min (Chiralcel OJ-H, 250×4.6 mm, 5 μ; 移動相(A)含0.1% TEA之正己烷(B)乙醇(A:B : 50:50); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度[α]_D²⁴: +18.32° (c=0.25, DCM)。

(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啶-3-基)-7-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮：¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz): δ 7.68 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 4H), 7.24-7.21 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 4H), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.12-3.07 (m, 4H), 2.98-2.96 (m, 1H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.79-2.77 (m, 2H), 2.64-2.62 (m, 1H), 2.29-2.27 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.26 (t, 3H), 1.07 (d, 3H); Mass (ESI): 485 [M⁺+1]; LC-MS: 94.38%; 485 (M⁺+1); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 3.28 min. 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 ml/min); UPLC(純度):

99.05%; (管柱; Acquity BEH C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μ ; RT 1.58 min. 0.025% TFA(水溶液): ACN:水; 0.50 ml/min.; 對掌性 HPLC: 98.67% ee R_t =20.84 min (Chiralcel OJ-H, 250×4.6 mm, 5 μ ; 移動相(A)含0.1% TEA之正己烷(B)乙醇(A:B : 50:50); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: -21.98° (c=0.25, DCM)。

xxxvii. (+)-7-(1-(乙基磺基)哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啶-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮:

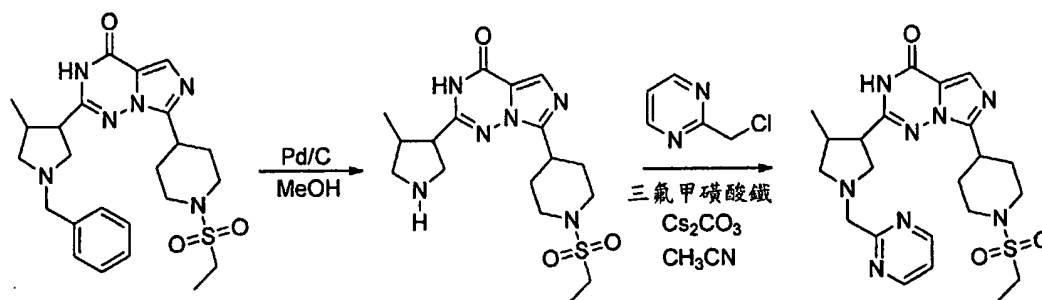


在 N_2 氛圍下向經攪拌之(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啶-3-基)-7-(1-(乙基磺基)哌啶-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(80 mg, 0.165 mmol)於MeOH(10 mL)中之溶液中添加10% Pd-C(25 mg)。在室溫下在 H_2 氛圍下(氣球壓力)攪拌反應混合物物10小時。反應混合物穿過矽藻土墊且在真空中乾燥得到呈灰白色固體狀之粗產物7-(1-(乙基磺基)哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啶-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(100 mg, 粗產物)。LC-MS: 88.31%; 395.5 (M^+ +1); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ m); RT 2.16 min. 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 ml/min); TLC: 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f 0.1)。

在室溫下在惰性氛圍下向經攪拌之7-(1-(乙基磺基)哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啶-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(100 mg, 0.2 mmol)於ACN(10 mL)中之溶液中添加2-(氯甲基)嘧啶(35 mg, 0.27 mmol)、三氟甲磺酸鐵(25 mg, 0.05 mmol)及Cs₂CO₃(165 mg, 0.5 mmol)。在70°C下加熱所得反應混合物且攪拌4小時。在起始物質完全耗盡後(藉由TLC確定), 反應混合物用水稀釋且用EtOAc(3×25 mL)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質且藉由製備型層析進一步純化得到呈半固體狀之(+)-7-(1-(乙基磺基)哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啶-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(20 mg, 16%)。 ¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz): δ 8.79 (d, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.39-3.20 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 3H), 2.78 (q, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.37 (t, 1H), 2.01 (d, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.52 (t, 2H), 1.34-1.30 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.12 (d, 3H); Mass (ESI): 487.6 [M⁺+1]; LC-MS: 96.31%; 487.9 (M⁺+1); (管柱; Xbridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μm); RT 2.45 min. 0.1% TFA水溶液: ACN; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 96.89%; (管柱; Aquity BEH C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μ; RT 1.34 min. ACN: 0.025% TFA水溶液: ACN:水; 0.5 ml/min.; TLC: 5% MeOH/DCM (R_f:0.4)。對掌性UPLC: 99.63% ee R_t=12.15

min (Chiralpak IA, 250×4.6 mm, 5 μ m; 移動相(A)含0.1% DBA之正己烷(B) IPA (A:B : 60:40); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{24}$: +53.12° (c=0.125, DCM)。

xxxviii. (-)-7-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啶-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮:



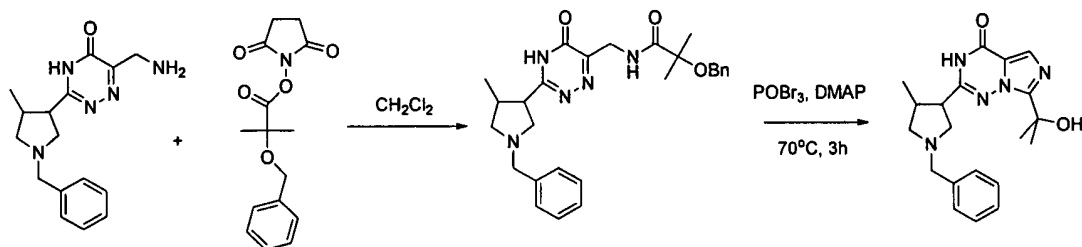
在 N_2 氛圍下向經攪拌之(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啶-3-基)-7-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(90 mg, 0.185 mmol)於MeOH(10 mL)中之溶液中添加10% Pd-C(25 mg)。在室溫下在 H_2 氛圍下(氣球壓力)攪拌反應混合物物10小時。反應混合物穿過矽藻土墊且在真空中乾燥得到呈灰白色固體狀之粗產物7-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啶-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(80 mg, 粗產物)。LC-MS: 47.32%; 395 ($M^+ + 1$); (管柱; X-bridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ m); RT 2.04 min. 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 mL/min); TLC: 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (Rf 0.1)。

在室溫下向經攪拌之7-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啶-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(80 mg, 0.2 mmol)於ACN(5 mL)中之溶液中添加

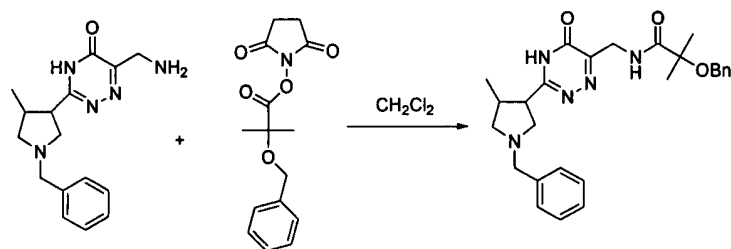
2-(氯甲基)嘧啶(28 mg, 0.22 mmol)、三氟甲磺酸鐵(20 mg, 0.04 mmol)及Cs₂CO₃(132 mg, 0.4 mmol)。加熱所得反應混合物至70°C且攪拌4小時。在起始物質完全耗盡後(藉由TLC確定), 反應混合物用水稀釋且用EtOAc(2×25 mL)及CH₂Cl₂(2×25 mL)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且在真空中濃縮得到粗產物。藉由矽膠管柱層析純化粗物質得到呈灰白色固體狀之(-)-7-(1-(乙基磺基)哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啶-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(22 mg, 22%)。 ¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz): δ 8.79 (d, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.29-3.19 (m, 8H), 2.78 (q, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.41 (t, 1H), 2.02 (d, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.25 (t, 4H), 1.12 (d, 3H); Mass (ESI): 487 [M⁺+1]; LC-MS: 96.21%; 487.6 (M⁺+1); (管柱; Xbridge C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μm); RT 3.22 min. 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 ml/min); HPLC (純度): 98.53%; (管柱; Eclipse XDB C-18, 150×4.6 mm, 5 μm; RT 8.29 min. ACN: 5 mM NH₄OAc: ACN:水; 1.0 ml/min.; TLC: 5% MeOH/DCM (R_f:0.45)。對掌性 HPLC: 99.12% ee R_t=16.93 min (Chiralpak IA, 250×4.6 mm, 5 μm; 移動相(A)含0.1% DBA之正己烷(B) IPA (A:B : 60:40); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度 [α]_D²⁶: -83.3° (c=0.125, DCM)。

xxxix. (+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啶-3-基)-7-

(2-羥基丙-2-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮及(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(2-羥基丙-2-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮：



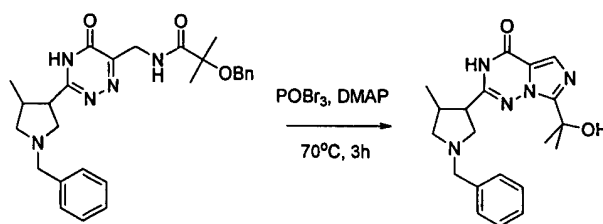
合成(+/-)-N-((3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡-6-基)甲基)-2-(苯甲氧基)-2-甲基丙醯胺：



在室溫下攪拌(+/-)-6-(胺基甲基)-3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-1,2,4-三吡-5(4H)-酮(1.3 g, 4.3 mmol)與2-(苯甲氧基)-2-甲基丙酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(1.4 g, 4.8 mmol)於CH₂Cl₂(50 mL)中之混合物隔夜。過濾沈澱物且用水洗滌濾液。水溶液用氯仿(4×100 mL)萃取。合併CH₂Cl₂溶液與氯仿萃取物，蒸發溶劑且藉由管柱層析(矽膠，CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH，10:1:0.5%)純化殘餘物以製備(+/-)-N-((3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡-6-基)甲基)-2-(苯甲氧基)-2-甲基丙醯胺(2.0 g，產率100%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ 8.4 (br s, 1H), 7.34-7.22 (m, 10H), 4.50 (s, 2H), 4.02 (s,

2H), 3.44-3.30 (m, 4H), 2.69 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.48 (s, 6H), 1.09 (s, 3H)。

合成(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(2-羥基丙-2-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮及(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(2-羥基丙-2-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮：



將氧溴化磷(3.65 g, 12.6 mmol)溶解於MeCN(30 mL)中且將溶液在室溫下逐滴添加至含(+/-)-N-((3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡-6-基)甲基)-2-(苯甲氧基)-2-甲基丙醯胺(2.0 g, 4.2 mmol)及DMAP(100 mg)之MeCN(40 mL)中。在70°C下加熱反應混合物且攪拌3小時。將反應混合物傾入冷的濃NaHCO₃水溶液(100 mL)中。用CH₂Cl₂(3×50 mL)萃取有機物。有機溶液用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，蒸發溶劑且藉由管柱層析(矽膠，CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH，30:1:0.5%)純化殘餘物以製備(+/-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(2-羥基丙-2-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮(135 mg，產率9%)。純度(HPLC): 96.6%; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.77 (s, 1H), 7.39-7.29 (m, 5H), 3.85 (d, J=12 Hz, 1H), 3.58 (d, J=12 Hz, 1H), 3.42 (t, J=8 Hz, 1H), 3.01 (d, J=10 Hz, 1H), 2.76-2.74 (m, 1H), 2.57-2.43 (m, 2

H), 1.96 (t, $J=10$ Hz, 1H), 1.72 (d, 5 Hz, 6 H), 1.22 (d, $J=7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3/TMS): δ 153.9, 149.4, 136.9, 128.6, 128.5, 127.5, 126.8, 119.4, 70.4, 60.9, 59.1, 55.8, 53.3, 47.8, 38.4, 28.5, 28.3, 20.1。

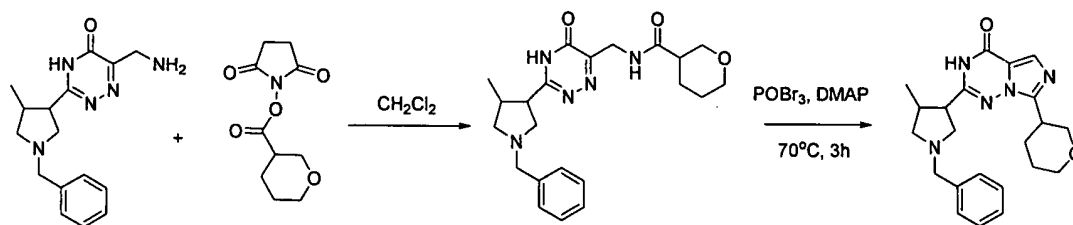
藉由 Chiralcel OJ-H, 250×20 mm, 5 μm (15 mg 負載; 含 0.1% TEA 之正己烷:乙醇 (90:10) 作為移動相) 純化 (+/-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(2-羥基丙-2-基) 咪唑并 [5,1-f] [1,2,4] 三吡啶-4(3H)-酮 得到純溶離份 1((-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(2-羥基丙-2-基) 咪唑并 [5,1-f] [1,2,4] 三吡啶-4(3H)-酮) 及純溶離份 2((+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(2-羥基丙-2-基) 咪唑并 [5,1-f] [1,2,4] 三吡啶-4(3H)-酮)。兩個溶離份之表徵細節如下:

(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(2-羥基丙-2-基) 咪唑并 [5,1-f] [1,2,4] 三吡啶-4(3H)-酮: ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 7.65 (s, 1H), 7.32 (s, 5H), 5.15 (br s, 1H), 3.66 (q, 2H), 2.99 (t, 1H), 2.85-2.60 (m, 3H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.25 (t, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.12 (d, 3H); Mass (ESI): 368.5 [M^++1]; LC-MS: 98.01%; 368.5 (M^++1); (管柱; X Select C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 2.81 min. ACN:5 mM NH_4OAc ; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 98.29%; (管柱; Acquity BEH C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μ ; RT 1.36 min. 0.025% TFA(水溶液):ACN:水; 0.50 ml/min.; 對掌性 HPLC: 100% ee $R_t=14.72$ min (Chiralcel OJ-H, 250×4.6 mm, 5 μ ; 移動

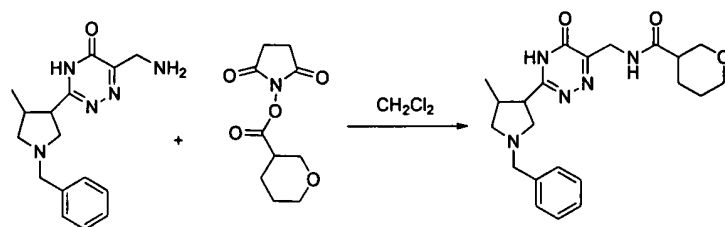
相(A)含0.1% TEA之正己烷(B)乙醇(A:B : 90:10); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{21}$: -12.64° ($c=0.125$, DCM)。

(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(2-羥基丙-2-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , 400 MHz): δ 7.65 (s, 1H), 7.32 (s, 5H), 5.15 (br s, 1H), 3.66 (q, 2H), 2.99 (t, 1H), 2.85-2.60 (m, 4H), 2.25 (t, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.12 (d, 3H); Mass (ESI): 368.5 $[M^++1]$; LC-MS: 98.81%; 368.5 (M^++1); (管柱; X select C-18, (50×3.0 mm, 3.5 μ); RT 2.82 min. ACN: 5 mM NH_4OAc ; 0.8 ml/min); UPLC (純度): 97.17%; (管柱; Acquity BEH C-18, 50×2.1 mm, 1.7 μ ; RT 1.36 min. 0.025% TFA(水溶液): ACN:水; 0.50 ml/min.; 對掌性HPLC: 96.74% ee $R_t=16.74$ min (Chiralcel OJ-H, 250×4.6 mm, 5 μ ; 移動相(A)含0.1% TEA之正己烷(B)乙醇(A: B : 90:10); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{21}$: 21.44° ($c=0.125$, DCM)。

xxxx. 2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-呋喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮:

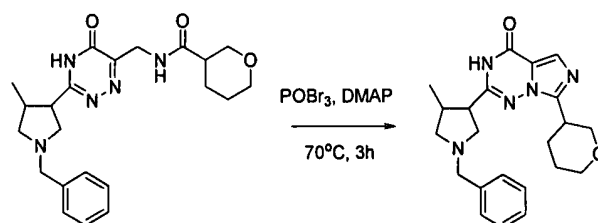


合成N-((3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡-6-基)甲基)四氫-2H-呋喃-3-甲醯胺:



在室溫下攪拌(+/-)-6-(胺基甲基)-3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-1,2,4-三吡-5(4H)-酮(1.0 g, 3.3 mmol)及四氫-2H-哌喃-3-甲酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(0.99 g, 4.4 mmol)於CH₂Cl₂(50 mL)中之混合物隔夜。過濾沈澱物，濃縮濾液且藉由管柱層析(矽膠，CH₂Cl₂/MeOH，10:1)純化殘餘物。將所得產物(1.63 g)溶解於CH₂Cl₂(50 mL)中且用水(3×20 mL)洗滌。水溶液用氯仿(4×100 mL)萃取。合併CH₂Cl₂溶液與氯仿萃取物且蒸發溶劑以製備N-((3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡-6-基)甲基)四氫-2H-哌喃-3-甲酯胺(750 mg, 產率55%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.42-7.34 (m, 5H), 4.37 (d, 2 Hz, 1H), 4.07-3.58 (m, 4H), 3.51-3.27 (m, 6H), 3.00 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.00-1.50 (m, 5H), 1.09 (d, *J*=6 Hz, 3H)。

合成2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮：



將氧溴化磷(1.57 g, 5.4 mmol)溶解於MeCN(10 mL)中且將溶液在室溫下逐滴添加至含N-((3-((3,4-反)-1-苯甲基-4-

甲基吡咯啉-3-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三吡啶-6-基)甲基)四氫-2H-嘓喃-3-甲醯胺(750 mg, 1.8 mmol)及DMAP(50 mg)之MeCN(30 mL)中。加熱反應混合物至70°C且攪拌3小時。將反應混合物傾入冰冷的濃NaHCO₃水溶液(100 mL)中。有機物用CH₂Cl₂(3×50 mL)萃取,用鹽水洗滌且經MgSO₄乾燥。蒸發CH₂Cl₂溶劑且藉由管柱層析(矽膠, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 10:1:1%)純化殘餘物以製備呈無色玻璃狀之2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-嘓喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮(330 mg, 產率46%)。藉由HPLC測定純度: 95.9%; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.73 (s, 1H), 7.73-7.21 (m, 5H), 4.07 (m, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.63-3.43 (m, 4 H), 3.28 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.94 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.09-1.88 (m, 3H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.16 (d, *J*=8.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ 148.9, 148.4, 140.9, 140.8, 131.8, 123.2, 123.1, 122.1, 113.4, 64.8, 64.7, 62.8, 55.7, 53.9, 50.6, 42.5, 32.9, 28.7, 28.6, 22.2, 21.9, 20.1, 14.7 (4種立體異構體之混合物)。

藉由Chiralpak AD-H, 250×20 mm, 5 μm(35 mg負載; 含0.1% TEA之正己烷:乙醇(90:10)作為移動相)純化2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-嘓喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮得到純溶離份1(2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-嘓喃-3-基)

咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮溶離份1)、純溶離份2(2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮溶離份2)及溶離份3(2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮溶離份3)。所有溶離份之表徵細節如下：

2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮溶離份1：

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.79 (s, 1H), 7.37 (s, 4H), 7.29 (s, 1H), 4.13 (t, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.71 (t, 1H), 3.58-3.50 (m, 3H), 3.41 (t, 1H), 2.99 (d, 1H), 2.75 (d, 1H), 2.52-2.49 (m, 1H), 2.41 (q, 1H), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.91 (t, 1H), 1.87-1.70 (m, 3H), 1.20 (d, 3H); 對掌性 HPLC: 100% ee R_t =21.15 min (Chiralpak IC, 250×4.6 mm, 5 μ ; 移動相(A)含0.1% TEA之正己烷(B)乙醇(A:B : 80:20); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: +19.71° (c=0.5, DCM)。

2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮溶離份2：

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.79 (s, 1H), 7.37 (s, 4H), 7.29 (s, 1H), 4.13 (dd, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.71 (t, 1H), 3.58-3.50 (m, 3H), 3.41 (t, 1H), 2.99 (d, 1H), 2.75 (d, 1H), 2.52-2.49 (m, 1H), 2.41 (q, 1H), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.91 (t, 1H), 1.87-1.70 (m, 3H), 1.20 (d, 3H); 對掌性

HPLC: 98.44% ee R_t =22.79 min (Chiralpak IC, 250×4.6 mm, 5 μ ; 移動相(A)含0.1% TEA之正己烷(B)乙醇(A:B : 80:20); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: -15.46° (c=0.5, DCM)。

2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮溶離份3:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.79 (s, 1H), 7.37 (s, 4H), 7.29-2.5 (m, 2H), 4.13 (dd, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.61-3.40 (m, 5H), 2.99 (d, 1H), 2.75 (d, 1H), 2.52-2.49 (m, 1H), 2.41 (q, 1H), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.91 (t, 1H), 1.87-1.70 (m, 2H), 1.20 (d, 3H), 0.01 (s, 2H); 對掌性 HPLC: 96.69% ee R_t =24.95 min (Chiralpak IC, 250×4.6 mm, 5 μ ; 移動相(A)含0.1% TEA之正己烷(B)乙醇(A:B : 80:20); 流動速率: 1.00 mL/min); 旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: -17.65° (c=0.5, DCM)。

以引用方式併入

本文中引用之所有專利案、公開之專利申請案及其他參考文獻之全部內容在此以引用方式全面地明確併入本文中。

相等物

熟習此項技術者將認識到或能夠僅使用常規實驗確定本文所述之特定程序的許多相等物。該等相等物被視為屬於本發明之範疇內且涵蓋於以下申請專利範圍中。此外，本文中提供之任何數字或字母範圍意欲包括該等範圍之上限

值及下限值。另外，任何列表或分組意欲(至少在一實施例中)表示所列獨立實施例之簡寫或便利形式；因而，列表之每一成員應被視為各別實施例。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：

100133825

※申請日：

100.08.23

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

咪唑三吡啶化合物

IMIDAZOTRIAZINONE COMPOUNDS

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/53 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

A61P25/60 (2006.01)

二、中文發明摘要：

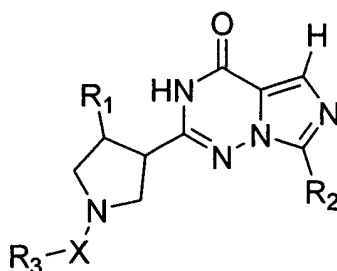
本發明提供咪唑三吡啶化合物，其為磷酸二酯酶9之抑制劑。本發明進一步提供該等化合物用於治療哺乳動物(包括人類)中與PDE9有關之疾病或病症的方法、其醫藥組合物、醫藥製劑及醫藥用途。

三、英文發明摘要：

The present invention provides imidazotriazinone compounds which are inhibitors of phosphodiesterase 9. The present invention further provides processes, pharmaceutical compositions, pharmaceutical preparations and pharmaceutical use of the compounds in the treatment of PDE9 associated diseases or disorders in mammals, including humans.

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

X係選自一鍵、C(O)或S(O)₂；

R₁獨立地選自由以下組成之群：H、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₇)環烷基、(C₃-C₇)環烷基(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₇)環烷氧基、雜環烷基、雜環烷基(C₁-C₄)烷基及雜環烷氧基，其中各者均可視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-S(O)₂(C₁-C₄)烷基、OH、-C(O)-(C₁-C₄)烷基、側氧基(oxo)、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₃-C₇)環烷基、-C(O)NH(C₁-C₄)烷基、-C(O)N[(C₁-C₄)烷基(C₁-C₄)烷基]、(C₁-C₄烷基)-C(O)-、(C₁-C₄)烷基磺醯基、-S(O)₂NH(C₁-C₄)烷基及-S(O)₂N[(C₁-C₄)烷基(C₁-C₄)烷基]；

R₂獨立地選自由以下組成之群：(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₃-C₇)環烷基(C₁-C₄)烷基、雜環烷基、雜環烷基(C₁-C₄)烷基、雜芳基、雜芳基(C₁-C₄)烷基、受阻

苯基及受阻苯基(C₁-C₄)烷基，其中各者均可視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-S(O)₂(C₁-C₄)烷基、OH、-C(O)-(C₁-C₄)烷基、側氧基、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₃-C₇)環烷基、-C(O)NH(C₁-C₄)烷基、-C(O)N[(C₁-C₄)烷基(C₁-C₄)烷基]、(C₁-C₄烷基)-C(O)-、(C₁-C₄)烷基磺醯基-、-S(O)₂NH(C₁-C₄)烷基及-S(O)₂N[(C₁-C₄)烷基(C₁-C₄)烷基]；及

R₃獨立地選自由以下組成之群：(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基、(C₃-C₇)環烷基(C₁-C₄)烷基、雜環烷基、雜環烷基(C₁-C₄)烷基、雜芳基、雜芳基(C₁-C₄)烷基、受阻苯基及受阻苯基(C₁-C₄)烷基，其中各者均可視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、-S(O)₂(C₁-C₄)烷基、OH、-C(O)-(C₁-C₄)烷基、側氧基、CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₃-C₇)環烷基、-C(O)NH(C₁-C₄)烷基、-C(O)N[(C₁-C₄)烷基(C₁-C₄)烷基]、(C₁-C₄烷基)-C(O)-、(C₁-C₄)烷基磺醯基-、-S(O)₂NH(C₁-C₄)烷基及-S(O)₂N[(C₁-C₄)烷基(C₁-C₄)烷基]。

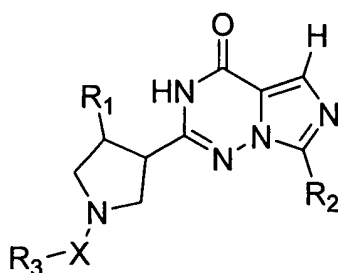
2. 如請求項1之化合物，其中該等取代基係選自鹵素、-S(O)₂(C₁-C₄)烷基、OH、-C(O)-(C₁-C₄)烷基、CN、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₄)烷氧基。
3. 如請求項1或2之化合物，其中R₁係選自(C₁-C₆)烷基。
4. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中R₂係選自由雜環烷基、(C₃-C₁₀)環烷基及受阻苯基組成之群，其可視情況經一或多個選自由鹵素、-S(O)₂(C₁-C₄)烷基、OH、

-C(O)-(C₁-C₄)烷基、CN、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₄)烷氧基組成之群的取代基取代。

5. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中R₃係選自由單環或雙環雜芳基(C₁-C₄)烷基及受阻苯基(C₁-C₄)烷基組成之群，其可視情況經一或多個選自由鹵素、-S(O)₂(C₁-C₄)烷基、OH、-C(O)-(C₁-C₄)烷基、CN、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₄)烷氧基組成之群的取代基取代。

6. 如請求項1至5中任一項之化合物，其中X為一鍵。

7. 一種式(I)化合物



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

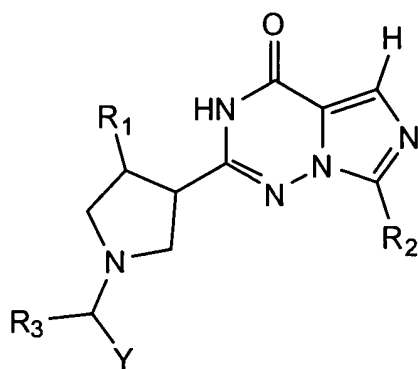
X係選自一鍵、C(O)或S(O)₂；

R₁為(C₁-C₆)烷基；

R₂係選自由雜環烷基；(C₃-C₁₀)環烷基，例如金剛烷基；及受阻苯基組成之群，其中各者均可視情況經一或多個選自由鹵素、-S(O)₂(C₁-C₄)烷基、OH、-C(O)-(C₁-C₄)烷基、CN、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₄)烷氧基組成之群的取代基取代；及

R_3 係選自由單環或雙環雜芳基(C_1 - C_4)烷基及受阻苯基(C_1 - C_4)烷基組成之群，其中各者均可視情況經一或多個選自由鹵素、 $-S(O)_2(C_1$ - C_4)烷基、OH、 $-C(O)-(C_1$ - C_4)烷基、CN、(C_1 - C_6)烷基及(C_1 - C_4)烷氧基組成之群的取代基取代。

8. 如請求項7之化合物，其中X為一鍵。
9. 如請求項1至8中任一項之化合物，其中 R_1 為甲基。
10. 如請求項1至9中任一項之化合物，其中該雜環烷基為四氫吡喃基或吡啶基，其可視情況經一或多個選自由鹵素、 $-S(O)_2(C_1$ - C_4)烷基、OH、 $-C(O)-(C_1$ - C_4)烷基、CN、(C_1 - C_6)烷基及(C_1 - C_4)烷氧基組成之群的取代基取代。
11. 如請求項1至10中任一項之化合物，其中該鹵素為F或Cl。
12. 一種式(I)化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

Y為H或(C_1 - C_3)烷基；

R_1 為(C_1 - C_6)烷基；

R_2 係選自由雜環烷基；(C_3 - C_{10})環烷基，例如金剛烷

基；及受阻苯基組成之群，其中各者可視情況經一或多個選自由鹵素、 $-S(O)_2(C_1-C_4)$ 烷基、OH、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、CN、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_4) 烷氧基組成之群的取代基取代；及

R_3 係選自由單環或雙環雜芳基及受阻苯基組成之群，其中各者可視情況經一或多個選自由鹵素、 $-S(O)_2(C_1-C_4)$ 烷基、OH、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、CN、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_4) 烷氧基組成之群的取代基取代。

13. 如請求項12之化合物，其中Y為H。
14. 如請求項12或13之化合物，其中 R_1 為甲基。
15. 如請求項12至14中任一項之化合物，其中該雜環烷基為四氫哌喃基或哌啶基，其可視情況經一或多個選自由鹵素、 $-S(O)_2(C_1-C_4)$ 烷基、OH、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、CN、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_4) 烷氧基組成之群的取代基取代。
16. 如請求項12至15中任一項之化合物，其中該鹵素為F或Cl。
17. 如請求項12至16中任一項之化合物，其中 R_3 為嘧啶基，其可視情況經一或多個選自由鹵素、 $-S(O)_2(C_1-C_4)$ 烷基、OH、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、CN、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_4) 烷氧基組成之群的取代基取代。
18. 如請求項12至16中任一項之化合物，其中 R_3 為受阻苯基，其可視情況經一或多個選自由鹵素、 $-S(O)_2(C_1-C_4)$ 烷基、OH、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基、CN、 (C_1-C_6) 烷基及 (C_1-C_4) 烷氧基組成之群的取代基取代。

19. 如請求項1至11中任一項之化合物，其中R₃為嘧啶基甲基-，其可視情況經一或多個選自由鹵素、-S(O)₂(C₁-C₄)烷基、OH、-C(O)-(C₁-C₄)烷基、CN、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₄)烷氧基組成之群的取代基取代。
20. 如請求項1至11中任一項之化合物，其中R₃為(受阻苯基)甲基-，其可視情況經一或多個選自由鹵素、-S(O)₂(C₁-C₄)烷基、OH、-C(O)-(C₁-C₄)烷基、CN、(C₁-C₆)烷基及(C₁-C₄)烷氧基組成之群的取代基取代。
21. 一種化合物，其係選自以下：

(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-嘧喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-嘧喃-4-基)咪唑并[1,5-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-1-(咪唑并[1,2-b]噻吡-2-基甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-嘧喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-1-(咪唑并[1,2-b]噻吡-6-基甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-嘧喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-1-(3-氟苯甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-嘧喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-1-(4-氟苯甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-嘧喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-3-(((3S,4S)-3-甲基-4-(4-側氧基-7-(四氫-2H-嘧喃-4-基)-3,4-二氫咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-2-基)吡咯啉-1-基)甲基)苯甲腈

(-)-4-(((3,4-反)-3-甲基-4-(4-側氧基-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3,4-二氫咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-2-基)吡咯啉-1-基)甲基)苯甲腈
(+)-2-(((3,4-反)-1-(2-氟苯甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-2-(((3,4-反)-3-甲基-4-(4-側氧基-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)-3,4-二氫咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-2-基)吡咯啉-1-基)甲基)苯甲腈
(+)-2-(((3S,4S)-4-甲基-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-2-(((3,4-反)-4-甲基-1-(喹啉-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-2-(((3,4-反)-4-甲基-1-(喹啉-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-2-(((3,4-反)-4-甲基-1-(喹啉-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-7-(((1s,3R)-金剛烷-1-基)-2-(((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-7-(((1s,3R)-金剛烷-1-基)-2-(((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-2-(((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(5-氟-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-2-(((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(5-氟-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-2-(((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4-氟-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮

(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4-氟-2-甲基苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4,4-二氟環己基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(4,4-二氟環己基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(喹啉-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-1-(咪唑并[1,2-b]噻吡-2-基甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-1-(咪唑并[1,2-b]噻吡-6-基甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-7-((1s,3R)-金剛烷-1-基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮溶離份1

2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮溶離份2
2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮溶離份3
(+)-2-((3,4-反)-1-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)-7-(鄰甲苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-7-(4-氟-2-甲基苯基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-7-(4,4-二氟環己基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-((R)-1-苯基乙基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-((S)-1-苯基乙基)吡咯啉-3-基)-7-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-7-(5-氟-2-甲基苯基)-2-((3,4-反)-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(呋喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(呋喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮

(+)-7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(2-羥基丙-2-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(2-羥基丙-2-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-2-((3,4-反)-1-苯甲基-4-甲基吡咯啉-3-基)-7-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-7-(1-乙醯基哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(+)-7-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮
(-)-7-(1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基)-2-((3,4-反)-4-甲基-1-(嘧啶-2-基甲基)吡咯啉-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮

或其醫藥學上可接受之鹽。

22. 一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。
23. 一種用於治療與PDE9有關之疾病或病症的方法，其包含向個體投與有效量之式(I)化合物，以便治療該與PDE9有關之疾病或病症。

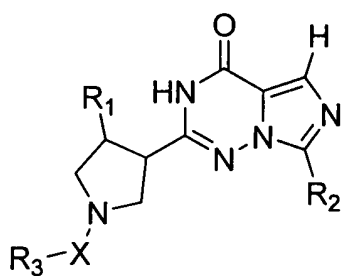
24. 如請求項21之方法，其中該與PDE9有關之疾病或病症為CNS或神經退化病症。
25. 如請求項24之方法，其中該病症為阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)。
26. 一種抑制個體中之PDE9的方法，其中該方法包含向該個體投與治療有效量之式(I)化合物，以便抑制該個體之PDE9。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)