



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I841630 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：108141848 (22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 11 月 18 日

(51)Int. Cl. : C07D401/06 (2006.01) C07D403/06 (2006.01)  
C07D413/06 (2006.01) C07D417/06 (2006.01)  
A61K31/40 (2006.01) A61K31/445 (2006.01)  
A61K31/5377(2006.01) A61K31/541 (2006.01)  
A61P7/06 (2006.01)

(30)優先權：2018/11/19 美國 62/769,196  
2019/03/20 美國 62/821,314  
2019/05/16 美國 62/848,773  
2019/08/06 美國 62/883,313

(71)申請人：美商全球血液治療公司 (美國) GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS, INC. (US)  
美國

(72)發明人：李 喆 LI, ZHE (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：  
WO 2014150268A1

審查人員：藍昇軒

申請專利範圍項數：28 項 圖式數：0 共 222 頁

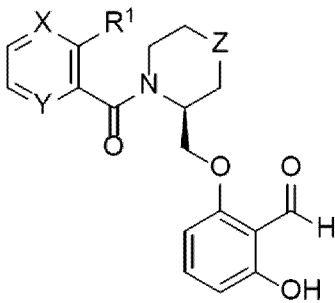
(54)名稱  
血紅素的調節劑

(57)摘要

本發明大體上係關於適用作血紅素調節劑之化合物及醫藥組合物，以及其用於治療由血紅素介導之病症的方法。

The present disclosure relates generally to compounds and pharmaceutical compositions suitable as modulators of hemoglobin, and methods for their use in treating disorders mediated by hemoglobin.

特徵化學式：





I841630

## 【發明摘要】

## 【中文發明名稱】

血紅素的調節劑

## 【英文發明名稱】

MODULATORS OF HEMOGLOBIN

## 【中文】

本發明大體上係關於適用作血紅素調節劑之化合物及醫藥組合物，  
以及其用於治療由血紅素介導之病症的方法。

## 【英文】

The present disclosure relates generally to compounds and pharmaceutical compositions suitable as modulators of hemoglobin, and methods for their use in treating disorders mediated by hemoglobin.

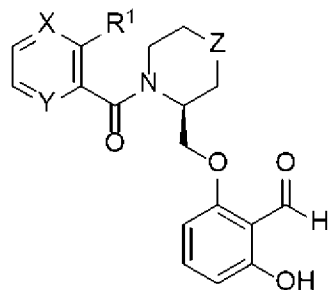
## 【指定代表圖】

無

## 【代表圖之符號簡單說明】

無

## 【特徵化學式】



I

# 【發明說明書】

## 【中文發明名稱】

血紅素的調節劑

## 【英文發明名稱】

MODULATORS OF HEMOGLOBIN

## 【技術領域】

【0001】 本文提供適用作血紅素調節劑之化合物及醫藥組合物，以及其用於治療由血紅素介導之病症的方法。

## 【先前技術】

【0002】 鎌狀細胞疾病為紅血球之病症，尤其見於非洲及地中海血統之彼等者中。鎌狀細胞疾病之基礎發現於鎌狀血紅素(HbS)中，其含有相對於血紅素A (HbA)之普遍肽序列的點突變。

【0003】 血紅素(Hb)將氧分子自肺轉運至全身之各種組織及器官。血色素經由構形變化結合且釋放氧。鎌狀血紅素(HbS)含有一個點突變，其中麩胺酸經纈胺酸置換，使HbS在低氧條件下容易發生聚合，從而使含有紅血球的HbS得到其特徵性的鎌狀形狀。鎌狀之細胞亦比正常紅血球更為剛性，且其可撓性之缺乏可導致血管堵塞。

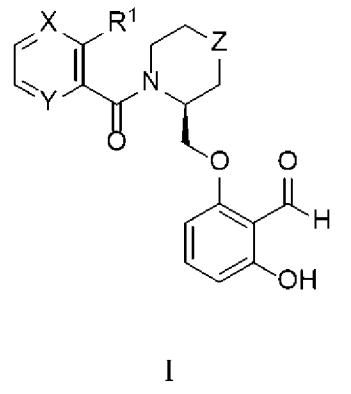
【0004】 2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛(亦稱為沃洛特(voxelotor)或GBT440)為一種血紅素調節劑，其增加血紅素對氧之親和力且因此抑制HbS在經受低氧條件時之聚合，其當前處於針對治療鎌狀細胞疾病之第3階段臨床試驗中(NCT03036813)。

【0005】 WO 2014/150268描述了在結構上與本文所揭示之化合物相關的血紅素調節劑。

【0006】 需要可治療由異常Hb (諸如HbS)介導之病症的化合物及治療此類病症的方法。具有相對於已知血紅素調節劑改良之藥物動力學概況且同時維持或改良功效之化合物備受關注，因為此類化合物會允許有利之給藥方案(例如較低及/或較不頻繁之劑量)。

【發明內容】

【0007】 本文提供一種式I化合物：



或其經同位素增濃類似物、立體異構體、立體異構體混合物或前藥，或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中：

X為CH或N；

Y為CH或N；

Z為不存在的、為CH<sub>2</sub>、O或S；且

R<sup>1</sup>為 單 羥 基-(C<sub>1-4</sub>烷 基)、 二 羥 基-(C<sub>1-4</sub>烷 基)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-



【0008】 一些實施例提供醫藥組合物，其包含如本文所描述之化合物，或其經同位素增濃類似物、立體異構體、立體異構體混合物或前藥，或其各自之醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之賦形劑。一些實施例提供醫藥組合物，其包含如本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之賦形劑。一些實施例提供醫藥組合物，其包

含如本文所描述之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

**【0009】** 本文亦提供用於增加有需要之個體之血紅素(例如血紅素S)之氧親和力的方法，其包含向該個體投與如本文所描述之化合物或如本文所描述之醫藥組合物。

**【0010】** 本文亦提供用於治療有需要之個體的由血紅素介導之病症的方法，其包含向該個體投與如本文所描述之化合物或如本文所描述之醫藥組合物。

**【0011】** 本文亦提供用於治療有需要之個體之鎌狀細胞疾病的方法，其包含向該個體投與如本文所描述之化合物或如本文所描述之醫藥組合物。

#### **【實施方式】**

#### **相關申請案之交叉參考**

**【0012】** 本申請案主張2018年11月19日申請之美國臨時申請案第62/769,196號、2019年3月20日申請之美國臨時申請案第62/821,314號、2019年5月16日申請之美國臨時申請案第62/848,773號及2019年8月6日申請之美國臨時申請案第62/883,313號根據35 U.S.C. §119(e)之權益，該等申請案中之每一者以全文引用之方式併入本文中。

#### **定義**

**【0013】** 如本說明書中所用，以下字語、片語及符號一般意欲具有如下文所闡述之含義，但使用其之上下文另有說明之情況除外。

**【0014】** 不在兩個字母或符號之間的短劃線(「-」)用以指示取代基之連接點。舉例而言，-C(O)NH<sub>2</sub>係經由碳原子連接。在化學基團之前端或末端處之短劃線係出於方便之目的；可在存在或不存在一或多個短劃線

之情況下描繪化學基團而不會丟失其普通含義。在結構中穿過或垂直於線的末端繪製之波浪線或虛線指示基團之指定連接點。除非化學或結構上需要，否則不由化學基團所書寫或提出的次序指示或暗示方向性或立體化學。

**【0015】** 字首「C<sub>u-v</sub>」指示以下基團具有u至v個碳原子。舉例而言，「C<sub>1-6</sub>烷基」指示該烷基具有1至6個碳原子。在另一實例中，「C<sub>1-4</sub>烷基」指示該烷基具有1至4個碳原子。

**【0016】** 本文中對「約」一個值或參數之提及包括(及描述)針對該值或參數本身之實施例。在某些實施例中，術語「約」包括指示量 $\pm 10\%$ 。在其他實施例中，術語「約」包括指示量 $\pm 5\%$ 。在某些其他實施例中，術語「約」包括指示量 $\pm 1\%$ 。此外，術語「約x」包括「x」之描述。此外，除非上下文另有明確規定，否則單數形式「一」及「該」包括複數個提及物。因此，例如對「化合物」之提及包括複數種此類化合物，且對「分析」之提及包括對熟習此項技術者已知之一或多種分析及其等效物的提及。

**【0017】** 「烷基」係指非分支鏈或分支鏈飽和烴鏈。如本文所用，烷基具有1至20個碳原子(亦即，C<sub>1-20</sub>烷基)、1至12個碳原子(亦即，C<sub>1-12</sub>烷基)、1至8個碳原子(亦即，C<sub>1-8</sub>烷基)、1至6個碳原子(亦即，C<sub>1-6</sub>烷基)或1至4個碳原子(亦即，C<sub>1-4</sub>烷基)。烷基之實例包括例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、戊基、2-戊基、異戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基及3-甲基戊基。當具有特定碳數之烷基藉由化學名稱命名或藉由分子式鑑別時，可涵蓋具有該碳數之所有位置異構體；因此，舉例而言，「丁基」包括正丁基(亦即，-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>)、

第二丁基(亦即， $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、異丁基(亦即， $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )及第三丁基(亦即， $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ )；且「丙基」包括正丙基(亦即， $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ )及異丙基(亦即， $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )。

**【0018】** 可使用某些常用替代性化學名稱。舉例而言，諸如二價「烷基」、二價「芳基」等二價基團亦可分別稱為「伸烷基(alkylene或alkylenyl)」、「伸芳基(arylene或arylenyl)」。

此外，除非明確指示，否則當本文將基團之組合稱為一個部分(例如芳基烷基或芳烷基)時，最後提及之基團含有該部分藉以連接至分子之其餘部分的原子。

**【0019】** 「烯基」係指含有至少一個碳碳雙鍵且具有2至20個碳原子(亦即， $\text{C}_{2-20}$ 烯基)、2至8個碳原子(亦即， $\text{C}_{2-8}$ 烯基)、2至6個碳原子(亦即， $\text{C}_{2-6}$ 烯基)或2至4個碳原子(亦即， $\text{C}_{2-4}$ 烯基)之烷基。烯基之實例包括例如乙烯基、丙烯基、丁二烯基(包括1,2-丁二烯基及1,3-丁二烯基)。

**【0020】** 「炔基」係指含有至少一個碳碳參鍵且具有2至20個碳原子(亦即， $\text{C}_{2-20}$ 炔基)、2至8個碳原子(亦即， $\text{C}_{2-8}$ 炔基)、2至6個碳原子(亦即， $\text{C}_{2-6}$ 炔基)或2至4個碳原子(亦即， $\text{C}_{2-4}$ 炔基)之烷基。術語「炔基」亦包括具有一個參鍵及一個雙鍵之彼等基團。

**【0021】** 「烷氧基」係指基團「烷基-O-」。烷氧基之實例包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基、正戊氧基、正己氧基及1,2-二甲基丁氧基。

**【0022】** 「烷硫基」係指基團「烷基-S-」。「烷基亞磺醯基」係指基團「烷基-S(O)-」。「烷基磺醯基」係指基團「烷基-S(O)<sub>2</sub>-」。

**【0023】** 「醯基」係指基團 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^y$ ，其中 $\text{R}^y$ 為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其中之每一者可視情況

經取代，如本文所定義。醯基之實例包括例如甲醯基、乙醯基、環己羧基、環己基甲基-羧基及苯甲醯基。

【0024】「醯胺基」係指「C-醯胺基」及「N-醯胺基」兩者，「C-醯胺基」係指基團- $C(O)NR^yR^z$ 且「N-醯胺基」係指基團- $NR^yC(O)R^z$ ，其中 $R^y$ 及 $R^z$ 獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其中之每一者可視情況經取代，如本文所定義，或 $R^y$ 及 $R^z$ 一起形成環烷基或雜環基；其中之每一者可視情況經取代，如本文所定義。

【0025】「胺基」係指基團- $NR^yR^z$ ，其中 $R^y$ 及 $R^z$ 獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其中之每一者可視情況經取代，如本文所定義。

【0026】「甲脒基」係指- $C(NR^y)(NR^z_2)$ ，其中 $R^y$ 及 $R^z$ 獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其中之每一者可視情況經取代，如本文所定義。

【0027】「芳基」係指具有單個環(例如單環)或多個環(例如雙環或三環)之包括稠合系統之芳族碳環基。如本文所用，芳基具有6至20個環碳原子(亦即， $C_{6-20}$ 芳基)、6至12個環碳原子(亦即， $C_{6-12}$ 芳基)或6至10個環碳原子(亦即， $C_{6-10}$ 芳基)。芳基之實例包括例如苯基、萘基、蒽基及蒽基。然而，芳基不以任何方式涵蓋下文所定義之雜芳基或與其重疊。若一或多個芳基與雜芳基稠合，則所得環系統為雜芳基，無論連接點如何。若一或多個芳基與雜環基稠合，則所得環系統為雜環基，無論連接點如何。

【0028】「芳基烷基」或「芳烷基」係指基團「芳基-烷基-」。

【0029】「胺甲醯基」係指「O-胺甲醯基」及「N-胺甲醯基」，「O-胺甲醯基」係指基團- $O-C(O)NR^yR^z$ 且「N-胺甲醯基」係指基團-

$\text{NR}^y\text{C}(\text{O})\text{OR}^z$ ，其中 $\text{R}^y$ 及 $\text{R}^z$ 獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其中之每一者可視情況經取代，如本文所定義。

**【0030】**「羧基酯」或「酯」係指 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^x$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^x$ 兩者，其中 $\text{R}^x$ 為烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其中之每一者可視情況經取代，如本文所定義。

**【0031】**「環烷基」係指具有單個環或多個環之包括稠合、橋接及螺環系統之飽和或部分不飽和環烷基。術語「環烷基」包括環烯基(亦即，具有至少一個雙鍵之環基)及具有至少一個 $\text{sp}^3$ 碳原子之碳環稠環系統(亦即，至少一個非芳族環)。如本文所用，環烷基具有3至20個環碳原子(亦即， $\text{C}_{3-20}$ 環烷基)、3至12個環碳原子(亦即， $\text{C}_{3-12}$ 環烷基)、3至10個環碳原子(亦即， $\text{C}_{3-10}$ 環烷基)、3至8個環碳原子(亦即， $\text{C}_{3-8}$ 環烷基)或3至6個環碳原子(亦即， $\text{C}_{3-6}$ 環烷基)。單環基團包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。多環基團包括例如雙環[2.2.1]庚烷基、雙環[2.2.2]辛烷基、金剛烷基、降莰基、十氫萘基、7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚烷基及類似基團。此外，術語環烷基意欲涵蓋任何可與芳環稠合之非芳族環，無論與分子之其餘部分的連接如何。再者，當在同一碳原子上存在兩個取代位時，環烷基亦包括「螺環烷基」，例如螺[2.5]辛烷基、螺[4.5]癸烷基或螺[5.5]十一烷基。

**【0032】**「環烷基烷基」係指基團「環烷基-烷基-」。

**【0033】**「胍基」係指 $-\text{NR}^y\text{C}(=\text{NR}^z)(\text{NR}^y\text{R}^z)$ ，其中各 $\text{R}^y$ 及 $\text{R}^z$ 獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其中之每一者可視情況經取代，如本文所定義。

【0034】「亞胺基」係指基團- $C(NR^Y)R^Z$ ，其中 $R^Y$ 及 $R^Z$ 各獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其中之每一者可視情況經取代，如本文所定義。

【0035】「醯亞胺基」係指基團- $C(O)NR^Y C(O)R^Z$ ，其中 $R^Y$ 及 $R^Z$ 各獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其中之每一者可視情況經取代，如本文所定義。

【0036】「鹵素」或「鹵基」係指佔據元素週期表之VIIA族的原子，諸如氟、氯、溴或碘。

【0037】「鹵烷基」係指如上文所定義之非分支鏈或分支鏈烷基，其中一或多個(例如1至6或1至3個)氫原子經鹵素置換。舉例而言，在殘基經超過一個鹵素取代之情況下，其可藉由使用對應於所連接之鹵素部分之數目的字首來提及。二鹵烷基及三鹵烷基係指經兩個(「二」)或三個(「三」)鹵基取代之烷基，該等鹵基可為(但並非必須為)相同鹵素。鹵烷基之實例包括例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基及其類似基團。

【0038】「鹵烷氧基」係指如上文所定義之烷氧基，其中一或多個(例如1至6或1至3個)氫原子經鹵素置換。

【0039】「羥基烷基」係指如上文所定義之烷基，其中一或多個(例如1至6或1至3個)氫原子經羥基置換。「單羥基( $C_{1-4}$ 烷基)」係指如上文所定義之 $C_{1-4}$ 烷基，其中一個氫原子經羥基置換。「二羥基-( $C_{1-4}$ 烷基)」係指如上文所定義之 $C_{1-4}$ 烷基，其中兩個氫原子經羥基置換。

【0040】「雜烷基」係指其中碳原子(及任何相關氫原子)中之一或多者各獨立地經相同或不同雜原子基團置換之烷基，其限制條件為與分子

之其餘部分之連接點係經由碳原子。術語「雜烷基」包括具有碳及雜原子之非分支鏈或分支鏈飽和鏈。舉例而言，1、2或3個碳原子可獨立地經相同或不同雜原子基團置換。雜原子基團包括(但不限於)： $-\text{NR}^y-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 及其類似基團，其中 $\text{R}^y$ 為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其中之每一者可視情況經取代，如本文所定義。雜烷基之實例包括例如醚基(例如 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 等)、硫醚基(例如 $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 等)、磺基(例如 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 等)及胺基(例如 $-\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NR}^y\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_3$ 等)，其中 $\text{R}^y$ 為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其中之每一者可視情況經取代，如本文所定義)。如本文所用，雜烷基包括1至10個碳原子、1至8個碳原子或1至4個碳原子；及1至3個雜原子、1至2個雜原子或1個雜原子。

**【0041】**「雜芳基」係指具有單個環、多個環或多個稠合環之芳族基，其中一或多個環雜原子獨立地選自氮、氧及硫。如本文所用，雜芳基包括1至20個環碳原子(亦即， $\text{C}_{1-20}$ 雜芳基)、3至12個環碳原子(亦即， $\text{C}_{3-12}$ 雜芳基)或3至8個環碳原子(亦即， $\text{C}_{3-8}$ 雜芳基)，以及1至5個環雜原子、1至4個環雜原子、1至3個環雜原子、1至2個環雜原子或1個環雜原子，該等環雜原子獨立地選自氮、氧及硫。在某些情況下，雜芳基包括5員至10員環系統、5員至7員環系統或5員至6員環系統，其各獨立地具有1至4個環雜原子、1至3個環雜原子、1至2個環雜原子或1個環雜原子，該等環雜

原子獨立地選自氮、氧及硫。雜芳基之實例包括例如吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻二唑基、苯并蔡并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻吩基(benzothienyl/benzothiophenyl)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋喃基、噻吩基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、異噻唑基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、異吡啶基、異噻吩基、異噁唑基、蔡啶基、噁二唑基、噁唑基、1-氧離子基吡啶基、1-氧離子基嘧啶基、1-氧離子基吡嗪基、1-氧離子基噻吩基、呋喃基、酞嗪基、喹啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻吩基、噻唑基、噻啶基、噻吩基、噻二唑基、三唑基、四唑基及三嗪基。稠合雜芳基環之實例包括(但不限於)苯并[d]噻吩基、噻吩基、異噻吩基、苯并[b]噻吩基、吡啶基、苯并[d]咪唑基、吡啶并[1,5-a]吡啶基及咪唑并[1,5-a]吡啶基，其中該雜芳基可經由稠合系統之任一環結合。具有單個或多個稠合環、含有至少一個雜原子之任何芳族環視為雜芳基，無論與分子之其餘部分之連接如何(亦即，經由該等稠合環中之任一者)。雜芳基不涵蓋如上文所定義之芳基或與其重疊。

【0042】「雜芳基烷基」係指基團「雜芳基-烷基」。

**【0043】** 「雜環基」係指具有一或多個獨立地選自氮、氧及硫之環雜原子的飽和或部分不飽和環烷基。術語「雜環基」包括雜環烯基(亦即具有至少一個雙鍵之雜環基)、橋接雜環基、稠合雜環基及螺雜環基。雜環基可為單環或其中多個環可為稠環、橋接環或螺環的多環，且可包含一或多個(例如1至3個)側氧基(=O)部分或N-氧化物(-O<sup>-</sup>)部分。含有至少一個雜原子之任何非芳族環視為雜環基，無論連接如何(亦即，可經由碳原

子或雜原子結合)。此外，術語雜環基意欲涵蓋含有至少一個雜原子之任何非芳族環，該環可與芳環或雜芳環稠合，無論與分子之其餘部分之連接如何。如本文所用，雜環基具有2至20個環碳原子(亦即， $C_{2-20}$ 雜環基)、2至12個環碳原子(亦即， $C_{2-12}$ 雜環基)、2至10個環碳原子(亦即， $C_{2-10}$ 雜環基)、2至8個環碳原子(亦即， $C_{2-8}$ 雜環基)、3至12個環碳原子(亦即， $C_{3-12}$ 雜環基)、3至8個環碳原子(亦即， $C_{3-8}$ 雜環基)或3至6個環碳原子(亦即， $C_{3-6}$ 雜環基)；具有1至5個環雜原子、1至4個環雜原子、1至3個環雜原子、1至2個環雜原子或1個環雜原子，該等環雜原子獨立地選自氮、硫或氧。雜環基之實例包括例如氮雜環丁烷基、氮呋基、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并[b][1,4]二氧呋基、1,4-苯并二噁烷基、苯并哌喃基、苯并間二氧雜環己烯基、苯并哌喃酮基、苯并呋喃酮基、二氧戊環基、二氮哌喃基、氮哌喃基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氮異喹啉基、呋喃酮基咪唑啉基、咪唑啉基、吡啶基、吡啶基、異吡啶基、異噻唑啉基、異噻唑啉基、嗎啉基八氮吡啶基、八氮異吡啶基、2-側氧基哌嗪基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啉基、四氮噻唑基、環氧乙烷基、氧雜環丁烷基、啡噻嗪基、啡噻嗪基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯啉基、吡啶基、吡啶基、噻唑基、噻唑基、四氮呋喃基、四氮哌喃基、三噻烷基、四氮噻啉基、噻吩基(亦即，thiophenyl/thienyl)、四氮哌喃基硫嗎啉基、噻嗎啉基、1-側氧基-硫嗎啉基及1,1-二側氧基-硫嗎啉基。當同一碳原子上存在兩個取代位時，術語「雜環基」亦包括「螺雜環基」。螺雜環基環之實例包括例如雙環及三環系統，諸如2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬烷基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛烷基及6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚烷基。稠合雜環基環之實例包括(但不限於)：1,2,3,4-四氮異喹啉基、4,5,6,7-四氮噻吩并[2,3-c]吡啶

基、吡啶基及異吡啶基，其中該雜環基可經由稠合系統之任一環結合。

【0044】「雜環基烷基」係指基團「雜環基-烷基-」。

【0045】「肟」係指基團- $\text{CR}^y(\text{=NOH})$ ，其中 $\text{R}^y$ 為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其中之每一者可視情況經取代，如本文所定義。

【0046】「磺醯基」係指基團- $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^y$ ，其中 $\text{R}^y$ 為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其中之每一者可視情況經取代，如本文所定義。磺醯基之實例為甲磺醯基、乙磺醯基、苯磺醯基及甲苯磺醯基。

【0047】「亞磺醯基」係指基團- $\text{S}(\text{O})\text{R}^y$ ，其中 $\text{R}^y$ 為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其中之每一者可視情況經取代，如本文所定義。亞磺醯基之實例為甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、苯亞磺醯基及甲苯亞磺醯基。

【0048】「磺醯胺基」係指基團- $\text{SO}_2\text{NR}^y\text{R}^z$ 及- $\text{NR}^y\text{SO}_2\text{R}^z$ ，其中 $\text{R}^y$ 及 $\text{R}^z$ 各獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其中之每一者可視情況經取代，如本文所定義。

【0049】術語「視情況存在」或「視情況」意謂隨後所描述之事件或情形可發生或可不發生，且該描述包括該事件或情形發生之情況及該事件或情形不發生之情況。此外，術語「視情況經取代」係指指定原子或基團上之任一或多個(例如1至5或1至3個)氫原子可經或可不經除氫以外之部分置換。

【0050】本文所用之術語「經取代」意謂以上基團(亦即，烷基、烯

基、炔基、伸烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、環烷基、芳基、雜環基、雜芳基及/或雜烷基)中之任一者中至少一個(例如1至5或1至3個)氫原子經連至非氫原子之一鍵置換，該鍵諸如(但不限於)烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、醯基、醯胺基、胺基、甲脒基、芳基、芳烷基、疊氮基、胺甲醯基、羧基、羧基酯、氰基、環烷基、環烷基烷基、胍基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、羧烷基、雜烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $=\text{NNH}_2$ 、亞胺基、醯亞胺基、羧基、側氧基、肟、硝基、磺醯基、亞磺醯基、烷基磺醯基、烷基亞磺醯基、硫氰酸酯基、 $-\text{S}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、磺醯胺基、硫醇、硫酮基、N-氧化物或 $-\text{Si}(\text{R}^y)_3$ ，其中各 $\text{R}^y$ 獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基。

【0051】 在某些實施例中，「經取代」包括以上烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基中之任一者中一或多個(例如1至5或1至3個)氫原子獨立地經氘、鹵基、氰基、硝基、疊氮基、側氧基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^g\text{C}(=\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^g\text{C}(=\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^g\text{C}(=\text{O})\text{OR}^h$ 、 $-\text{NR}^g\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{R}^h$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^g$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{OR}^g$ 、 $-\text{SR}^g$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^g$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_{1-2}\text{R}^g$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{OR}^g$ 、 $-\text{NR}^g\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $=\text{NSO}_2\text{R}^g$ 、 $=\text{NOR}^g$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{SCF}_3$ 或 $-\text{OCF}_3$ 置換。在某些實施例中，「經取代」亦意謂以上基團中之任一者中一或多個(例如1至5個或1至3個)氫原子經 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}^g$ 或 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}^g\text{R}^h$ 置換。在前述內容中， $\text{R}^g$ 及 $\text{R}^h$ 為相同或不同的且獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、烷氧

基、硫烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、鹵烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基及/或雜芳基烷基。在某些實施例中，「經取代」亦意謂以上基團中之任一者中一或多個(例如1至5或1至3個)氫原子經連至以下之一鍵置換：胺基、氰基、羥基、亞胺基、硝基、側氧基、硫酮基、鹵基、烷基、烷氧基、烷胺基、硫烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、鹵烷基、雜環基、N-雜環基、雜環基烷基、雜芳基及/或雜芳基烷基，或 $R^g$ 及 $R^h$ 以及 $R^i$ 中之兩者與其所連接之原子一起形成視情況經側氧基、鹵基或烷基取代之雜環基環，該烷基視情況經側氧基、鹵基、胺基、羥基或烷氧基取代。

**【0052】** 本文不欲包括藉由用無限地附加之其他取代基(例如，具有經取代烷基之經取代芳基，該經取代烷基本身由經取代芳基取代，該經取代芳基進一步由經取代雜烷基取代等等)定義取代基所獲得之聚合物或類似無限結構。除非另外指出，否則本文所描述之化合物中的連續取代之最大數目為三。舉例而言，用兩個其他經取代芳基連續取代經取代芳基受限於經(經(經取代芳基)取代之芳基)取代之芳基。類似地，以上定義不意欲包括不允許之取代模式(例如，經5個氟取代之甲基或具有兩個鄰接氧環原子之雜芳基)。此類不允許之取代模式為熟習此項技術者所熟知。當用於修飾化學基團時，術語「經取代」可描述本文所定義之其他化學基團。

**【0053】** 在某些實施例中，如本文所用，片語「一或多個」係指一至五個。在某些實施例中，如本文所用，片語「一或多個」係指一至三個。

**【0054】** 本文中所給出之任何化合物或結構意欲表示該化合物的未經標記之形式以及經同位素標記之形式。此等化合物形式亦可稱作且包括

「經同位素增濃類似物」。經同位素標記之化合物具有本文中描繪之結構，但一或多個原子經具有所選原子質量或質量數之原子置換除外。可併入所揭示之化合物中之同位素的實例包括：氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯及碘之同位素，分別諸如 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{123}\text{I}$ 及 $^{125}\text{I}$ 。經各種同位素標記之本發明化合物係例如其中併有諸如 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 及 $^{14}\text{C}$ 之放射性同位素的彼等化合物。此等經同位素標記之化合物可適用於代謝研究；反應動力學研究；偵測或成像技術，諸如正電子發射斷層攝影術(PET)或單光子放射電腦斷層攝影術(SPECT)，包括藥物或受質組織分佈分析；或適用於患者之放射性治療。

**【0055】** 術語「經同位素增濃類似物」包括本文所描述之化合物的「氘化類似物」，其中一或多個氫，諸如碳原子上的氫經氘置換。此類化合物展現增加之代謝抗性，且因此當向哺乳動物(尤其人類)投與時，適用於增加任何化合物之半衰期。參見例如，Foster, 「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」, Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984)。此類化合物係藉由此項技術中熟知之手段合成，例如藉由採用其中一或多個氫已由氘置換之起始物質。

**【0056】** 本發明的經氘標記或取代之治療性化合物可具有經改良之DMPK (藥物代謝及藥物動力學)特性，該等特性與分佈、代謝及排泄(ADME)相關。用較重同位素(諸如氘)取代可得到由更大代謝穩定性產生之某些治療優勢，例如增加之活體內半衰期、降低之劑量需求及/或治療指數之改良。經 $^{18}\text{F}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 標記之化合物可適用於PET或SPECT或其他成像研究。本發明的經同位素標記之化合物及其前藥一般可藉由進行流程

中或下文所描述之實例及製備中所揭示之程序，藉由用易於獲得的經同位素標記之試劑取代非同位素標記之試劑來製備。應理解，在此上下文中，氘視為本文所描述之化合物的取代基。

【0057】 可藉由同位素增濃因子來界定此類較重同位素(尤其氘)之濃度。在本發明之化合物中，未明確指定為特定同位素之任何原子意在表示彼原子之任何穩定同位素。除非另有說明，否則當位置經明確指定為「H」或「氫」時，應理解該位置在其天然豐度同位素組成中具有氫。因此，在本發明之化合物中，明確指定為氘(D)之任何原子意在表示氘。此外，在一些實施例中，提供對應氘化類似物。

【0058】 在許多情況下，本發明之化合物能夠藉助於胺基及/或羧基或與其類似之基團的存在而形成酸鹽及/或鹼鹽。

【0059】 亦提供本文所描述之化合物之醫藥學上可接受之鹽、經同位素增濃類似物、氘化類似物、異構體(諸如立體異構體)、異構體混合物(諸如立體異構體混合物)、前藥及代謝物。

【0060】 「醫藥學上可接受」或「生理學上可接受」係指化合物、鹽、組合物、劑型及其他物質適用於製備適合於獸醫學或人類醫藥用途之醫藥組合物。

【0061】 術語給定化合物之「醫藥學上可接受之鹽」係指保留所給定化合物之生物學有效性及特性且在生物學上或其他方面並非不合需要的鹽。「醫藥學上可接受之鹽」或「生理學上可接受之鹽」包括例如與無機酸所成之鹽及與有機酸所成之鹽。另外，若本文所描述之化合物以酸加成鹽形式獲得，則可藉由使酸鹽溶液鹼化來獲得游離鹼。反之，若產物為游離鹼，則可根據自鹼化合物製備酸加成鹽之習知程序，藉由將該游離鹼溶

解於適合之有機溶劑中且用酸處理該溶液來產生加成鹽，尤其醫藥學上可接受之加成鹽。熟習此項技術者將認識到可用於製備無毒性醫藥學上可接受之加成鹽的各種合成方法。醫藥學上可接受之酸加成鹽可自無機酸及有機酸製備。衍生自無機酸之鹽包括例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似者之鹽。衍生自有機酸之鹽包括例如乙酸、丙酸、葡萄糖酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、丁二酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及類似物之鹽。同樣，醫藥學上可接受之鹼加成鹽可由無機鹼及有機鹼製備。僅舉例而言，衍生自無機鹼之鹽包括鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、鋁鹽、銨鹽、鈣鹽以及鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽包括(但不限於)以下之鹽：一級胺、二級胺及三級胺，諸如烷基胺(亦即， $\text{NH}_2(\text{烷基})$ )、二烷基胺(亦即， $\text{HN}(\text{烷基})_2$ )、三烷基胺(亦即， $\text{N}(\text{烷基})_3$ )、經取代烷基胺(亦即， $\text{NH}_2(\text{經取代烷基})$ )、二(經取代烷基)胺(亦即， $\text{HN}(\text{經取代烷基})_2$ )、三(經取代烷基)胺(亦即， $\text{N}(\text{經取代烷基})_3$ )、烯基胺(亦即， $\text{NH}_2(\text{烯基})$ )、二烯基胺(亦即， $\text{HN}(\text{烯基})_2$ )、三烯基胺(亦即， $\text{N}(\text{烯基})_3$ )、經取代之烯基胺(亦即， $\text{NH}_2(\text{經取代之烯基})$ )、二(經取代之烯基)胺(亦即， $\text{HN}(\text{經取代之烯基})_2$ )、三(經取代之烯基)胺(亦即， $\text{N}(\text{經取代之烯基})_3$ )、單、二或三環烷基胺(亦即， $\text{NH}_2(\text{環烷基})$ )、 $\text{HN}(\text{環烷基})_2$ 、 $\text{N}(\text{環烷基})_3$ )、單、二或三芳基胺(亦即， $\text{NH}_2(\text{芳基})$ 、 $\text{HN}(\text{芳基})_2$ 、 $\text{N}(\text{芳基})_3$ )或混合胺等。僅舉例而言，適合之胺之特定實例包括異丙胺、三甲胺、二乙胺、三(異丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲胺基乙醇、哌嗪、哌啶、嗎啉、N-乙基哌啶及其類似者。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽不包括一級胺之鹽。

【0062】術語「水合物」係指由本文所描述之化合物及水形成之複合物。

【0063】如本文所用，術語「溶劑合物」係指一或多個溶劑分子與本發明化合物之締合物或複合物。形成溶劑合物之溶劑之實例包括(但不限於)水、異丙醇、乙醇、甲醇、二甲亞碸、乙酸乙酯、乙酸及乙醇胺。

【0064】一些化合物以互變異構體之形式存在。互變異構體彼此處於平衡。舉例而言，含醯胺化合物可與亞胺酸互變異構體平衡存在。無論展示何種互變異構體且無論互變異構體之間的平衡性質如何，一般熟習此項技術者均將化合物理解為包含醯胺及亞胺酸互變異構體兩者。因此，含醯胺化合物應理解為包括其亞胺酸互變異構體。同樣，含亞胺酸化合物應理解為包括其醯胺互變異構體。

【0065】本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽包括不對稱中心，且因此可產生對映異構體、非對映異構體及其他立體異構形式，其針對胺基酸就絕對立體化學而言可定義為(R)-或(S)-或者(D)-或(L)-。本發明意在包括所有此類可能異構體，以及其外消旋及光學純形式。具光學活性之(+)及(-)、(R)-及(S)-或(D)-及(L)-異構體可使用對掌性合成子或對掌性試劑來製備，或使用習知技術(例如層析及分步結晶)來解析。用於製備/分離個別對映異構體之習知技術包括自適合光學純前驅體進行對掌性合成或使用例如對掌性高效液相層析(HPLC)解析外消旋體(或鹽或衍生物之外消旋體)。當本文所描述之化合物含有烯系雙鍵或其他幾何不對稱中心時，且除非另有規定，否則化合物意欲包括E及Z幾何異構體。

【0066】「立體異構體」係指由藉由相同鍵鍵結之相同原子構成但具有不可互換之不同三維結構的化合物。本發明涵蓋各種立體異構體及其

混合物且包括「對映異構體」，對映異構體係指分子互為不可重疊鏡像的兩種立體異構體。

【0067】「非對映異構體」為具有至少兩個不對稱原子但不互為鏡像之立體異構體。

【0068】本文所描繪之化合物的相對中心係使用「粗鍵」樣式(粗體或平行線)以圖形方式指示，且絕對立體化學係使用楔形鍵(粗體或平行線)描繪。

【0069】「前藥」意謂在向哺乳動物個體投與前藥時根據本文所描述之結構而活體內釋放出活性母體藥物的任何化合物。藉由修飾本文所描述之化合物中存在之官能基，以此方式使得該等修飾可活體內裂解以釋放母體化合物來製備本文所描述之化合物的前藥。可藉由修飾化合物中存在之官能基，以此方式使得該等修飾在常規處理中或在活體內裂解得到母體化合物來製備前藥。前藥包括本文所描述之化合物，其中本文所描述之化合物的羥基、胺基、羧基或硫氫基可鍵合至可活體內裂解從而分別再生游離羥基、胺基或硫氫基的任何基團。前藥之實例包括(但不限於)本文所描述之化合物中的羥基官能基的酯(例如乙酸酯、甲酸酯及苯甲酸酯衍生物)、醯胺、胍、胺基甲酸酯(例如N,N-二甲胺基羧基)及其類似物。前藥之製備、選擇及使用論述於T. Higuchi及V. Stella, 「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」, A.C.S. Symposium Series之第14卷；「Design of Prodrugs」, H. Bundgaard編, Elsevier, 1985；及Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche編, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中，其中之每一者以全文引用之方式併入本文中。

**【0070】** 如本文所用之術語「代謝物」係指當本文所揭示之化合物代謝時形成之所得產物。如本文所用，術語「代謝」係指諸如本文所揭示之化合物的特定物質被生物體改變之過程(包括(但不限於)水解反應及由酶催化之反應)之總和。舉例而言，本發明化合物之醛部分(-C(O)H)可在活體內還原為-CH<sub>2</sub>OH部分。

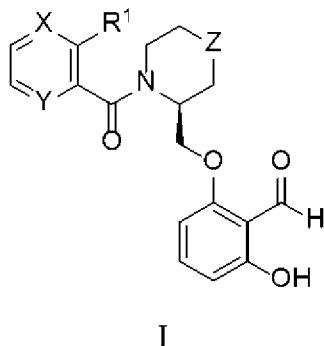
**【0071】** 術語「羥基保護基」係指添加至羥基官能基且隨後自其移除以在後續化學反應中獲得化學選擇性的化學部分。例示性保護基以及去除保護基之方法包括(但不限於)乙醯基(Ac)(藉由酸或鹼移除)、苯甲醯基(Bz)(藉由酸或鹼移除)、苯甲基(Bn)(藉由氫解移除)、β-甲氧基乙氧基甲醚(MEM)(藉由酸移除)、二甲氧基三苯甲基或[雙(4-甲氧基苯基)苯甲基](DMT)(藉由弱酸移除)、甲氧基甲醚(MOM)(藉由酸移除)、甲氧基三苯甲基或[(4-甲氧基苯基)二苯甲基] (MMT)(藉由酸及氫解移除)、對甲氧基苯甲醚(PMB)(藉由酸、氫解或氧化移除)、甲硫基甲醚(藉由酸移除)、特戊醯基(Piv)(藉由酸、鹼或還原劑移除)、四氫吡喃基(THP)(藉由酸移除)、四氫呋喃(THF)(藉由酸移除)、三苯甲基(三苯基甲基，Tr)(藉由酸及氫解移除)、矽烷基醚(例如三甲基矽烷基(TMS)、第三丁基二甲基矽烷基(TBDMS)、三異丙基矽烷氧基甲基(TOM)及三異丙基矽烷基(TIPS)醚)(藉由酸或氟離子，諸如NaF、TBAF (氟化四正丁基銨、HF-Py或HF-NEt<sub>3</sub>) 移除)、甲醚(藉由裂解移除，該裂解係藉由TMSI/二氯甲烷或乙腈或氯仿或者BBr<sub>3</sub>/DCM)、乙氧基乙醚(Ee)(藉由1 N鹽酸移除)。

## 化合物

**【0072】** 本文提供適用作血紅素調節劑之化合物。預期本文所揭示之化合物具有相對於已知血紅素調節劑改良之藥物動力學概況且同時維持

或改良功效。進一步預期本文所揭示之化合物具有相對於已知血紅素調節劑改良之安全藥理學概況。

【0073】 本文提供一種式I化合物：



或其經同位素增濃類似物、立體異構體、立體異構體混合物或前藥，或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中X、Y、Z及R<sup>1</sup>如本文所定義。

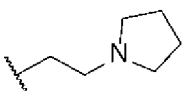
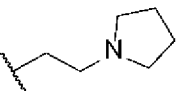
【0074】 在一些實施例中，X為CH或N。在一些實施例中，X為CH。在一些實施例中，X為N。

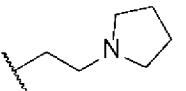
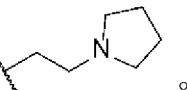
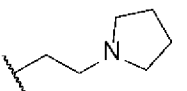
【0075】 在一些實施例中，Y為CH或N。在一些實施例中，Y為CH。在一些實施例中，Y為N。

【0076】 在一些實施例中，X為CH或N；且Y為CH。在一些實施例中，X為CH；且Y為CH。在一些實施例中，X為N；且Y為CH。在一些實施例中，X為CH；且Y為N。在一些實施例中，X為N；且Y為N。

【0077】 在一些實施例中，Z為不存在的、為CH<sub>2</sub>、O或S。在一些實施例中，Z為CH<sub>2</sub>、O或S。在一些實施例中，Z為O或S。在一些實施例中，Z為不存在的、為CH<sub>2</sub>或O。在一些實施例中，Z為不存在的。在一些實施例中，Z為CH<sub>2</sub>。在一些實施例中，Z為O。在一些實施例中，Z為S。

【0078】 在一些實施例中，R<sup>1</sup>為單羥基-(C<sub>1-4</sub>烷基)、二羥基-(C<sub>1-4</sub>烷

基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 或。在一些實施例中， $\text{R}^1$ 為單羥基- $(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、二羥基- $(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 或。在一些實施例中， $\text{R}^1$ 為單羥基- $(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、二羥基- $(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 。在一些實施例中， $\text{R}^1$ 為單羥基- $(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、二羥基- $(\text{C}_{1-4}$ 烷基)或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 。

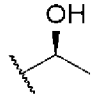
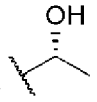
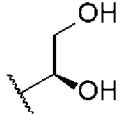
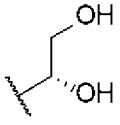
【0079】 在一些實施例中， $\text{R}^1$ 為 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 或。在一些實施例中， $\text{R}^1$ 為 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 或。在一些實施例中， $\text{R}^1$ 為 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 。在一些實施例中， $\text{R}^1$ 為 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 。在一些實施例中， $\text{R}^1$ 為 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。在一些實施例中， $\text{R}^1$ 為 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。在一些實施例中， $\text{R}^1$ 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。在一些實施例中， $\text{R}^1$ 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。在一些實施例中， $\text{R}^1$ 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 。在一些實施例中， $\text{R}^1$ 為。

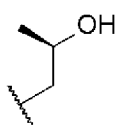
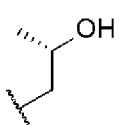
【0080】 在一些實施例中， $\text{R}^1$ 為單羥基- $(\text{C}_{1-4}$ 烷基)或二羥基- $(\text{C}_{1-4}$ 烷基)。在一些實施例中， $\text{R}^1$ 為單羥基- $(\text{C}_{1-4}$ 烷基)。在一些實施例中， $\text{R}^1$ 為二羥基- $(\text{C}_{2-4}$ 烷基)。在一些實施例中， $\text{R}^1$ 為單羥基- $(\text{C}_{1-3}$ 烷基)或二羥基- $(\text{C}_{1-3}$ 烷基)。在一些實施例中， $\text{R}^1$ 為單羥基- $(\text{C}_{1-3}$ 烷基)。在一些實施例中， $\text{R}^1$ 為二羥基- $(\text{C}_{2-3}$ 烷基)。在一些實施例中， $\text{R}^1$ 為單羥基- $(\text{C}_{1-3}$ 烷基)或二羥基- $(\text{C}_{1-2}$ 烷基)。

【0081】 在一些實施例中， $\text{R}^1$ 為羥甲基、1-羥乙基、2-羥乙基、1,2-二羥基乙基、2-羥丙基、3-羥丙基或2-羥基-2-甲基丙基。在一些實施例中， $\text{R}^1$ 為羥甲基、1-羥乙基、2-羥乙基、1,2-二羥基乙基或2-羥丙基。

在一些實施例中， $R^1$ 為羥甲基、1-羥乙基、2-羥乙基或2-羥丙基。

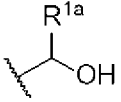
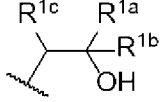
【0082】 在一些實施例中， $R^1$ 為羥甲基(亦即， $-\text{CH}_2\text{OH}$ )或2-羥乙基(亦即， $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ )。在一些實施例中， $R^1$ 為羥甲基。

【0083】 在一些實施例中， $R^1$ 為1-羥乙基或2-羥乙基。在一些實施例中， $R^1$ 為。在一些實施例中， $R^1$ 為。在一些實施例中， $R^1$ 為。在一些實施例中， $R^1$ 為。

【0084】 在一些實施例中， $R^1$ 為2-羥丙基。在一些實施例中， $R^1$ 為。在一些實施例中， $R^1$ 為。

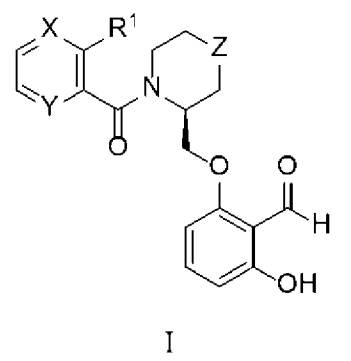
【0085】 在一些實施例中， $R^1$ 為3-羥丙基。

【0086】 在一些實施例中， $R^1$ 為2-羥基-2-甲基丙基。

【0087】 在一些實施例中， $R^1$ 為 或 ，其中 $R^{1a}$ 為氫或甲基； $R^{1b}$ 為氫或甲基；且 $R^{1c}$ 為氫或羥基。

【0088】 本發明涵蓋且提供X、Y、Z及 $R^1$ 之組合中之任一者。

【0089】 一些實施例提供一種式I化合物：



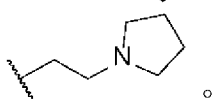
或其經同位素增濃類似物、立體異構體、立體異構體混合物或前藥，或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中：

X為CH或N；

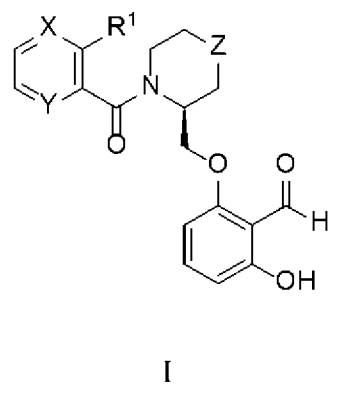
Y為CH或N；

Z為不存在的、為CH<sub>2</sub>、O或S；且

R<sup>1</sup>為-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN或



【0090】 一些實施例提供一種式I化合物：



或其經同位素增濃類似物、立體異構體、立體異構體混合物或前藥，或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中：

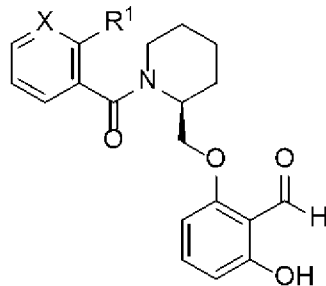
X為CH或N；

Y為CH或N；

Z為不存在的、為CH<sub>2</sub>或O；且

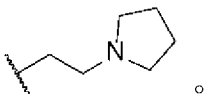
R<sup>1</sup>為-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN或

【0092】 一些實施例提供一種式Ia化合物：



或其經同位素增濃類似物、立體異構體、立體異構體混合物或前藥，或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中：

R<sup>1</sup>為-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN或



【0094】 在一些實施例中，X為CH或N；Y為CH；Z為CH<sub>2</sub>、O或S；且R<sup>1</sup>為如本文所描述之單羥基-(C<sub>1-4</sub>烷基)部分。

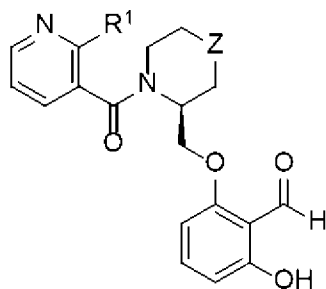
【0095】 在一些實施例中，X為N；Y為CH；Z為CH<sub>2</sub>、O或S；且R<sup>1</sup>為如本文所描述之單經基-(C<sub>1-4</sub>烷基)部分。

【0096】 在一些實施例中，X為N；Y為CH；Z為O或S；且R<sup>1</sup>為如本文所描述之單羥基-(C<sub>1-4</sub>烷基)部分。

【0097】 在一些實施例中，X為N；Y為CH；Z為CH<sub>2</sub>、O或S；且R<sup>1</sup>為-CH<sub>2</sub>OH或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH。在一些實施例中，X為N；Y為CH；Z為O

或S；且R<sup>1</sup>為-CH<sub>2</sub>OH或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH。在一些實施例中，X為N；Y為CH；Z為CH<sub>2</sub>；且R<sup>1</sup>為-CH<sub>2</sub>OH或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH。在一些實施例中，X為N；Y為CH；Z為O；且R<sup>1</sup>為-CH<sub>2</sub>OH或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH。在一些實施例中，X為N；Y為CH；Z為S；且R<sup>1</sup>為-CH<sub>2</sub>OH或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH。

【0098】 一些實施例提供一種式Ib化合物：



Ib ,

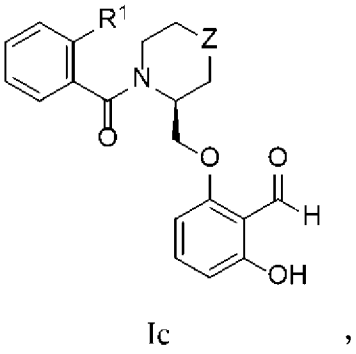
或其經同位素增濃類似物、立體異構體、立體異構體混合物或前藥，或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中：

Z為CH<sub>2</sub>、O或S；且

R<sup>1</sup>為如本文所描述之單羟基-(C<sub>1-4</sub>烷基)部分。

【0099】 在一些實施例中，X為CH或N；Y為CH；Z為CH<sub>2</sub>、O或S；且R<sup>1</sup>為如本文所描述之二羟基-(C<sub>2-4</sub>烷基)部分。在一些實施例中，X為CH；Y為CH；Z為CH<sub>2</sub>、O或S；且R<sup>1</sup>為如本文所描述之二羟基-(C<sub>2-4</sub>烷基)部分。在一些實施例中，X為CH；Y為CH；Z為O或S；且R<sup>1</sup>為如本文所描述之二羟基-(C<sub>2-4</sub>烷基)部分。在一些實施例中，X為CH；Y為CH；Z為CH<sub>2</sub>；且R<sup>1</sup>為如本文所描述之二羟基-(C<sub>2-4</sub>烷基)部分。在一些實施例中，X為CH；Y為CH；Z為O；且R<sup>1</sup>為如本文所描述之二羟基-(C<sub>2-4</sub>烷基)部分。在一些實施例中，X為CH；Y為CH；Z為S；且R<sup>1</sup>為如本文所描述之二羟基-(C<sub>2-4</sub>烷基)部分。

【0100】 一些實施例提供一種式Ic化合物：

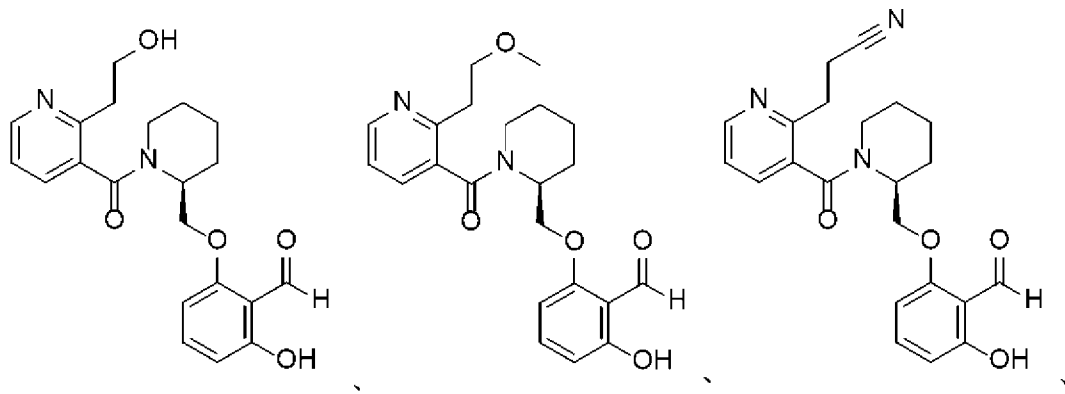


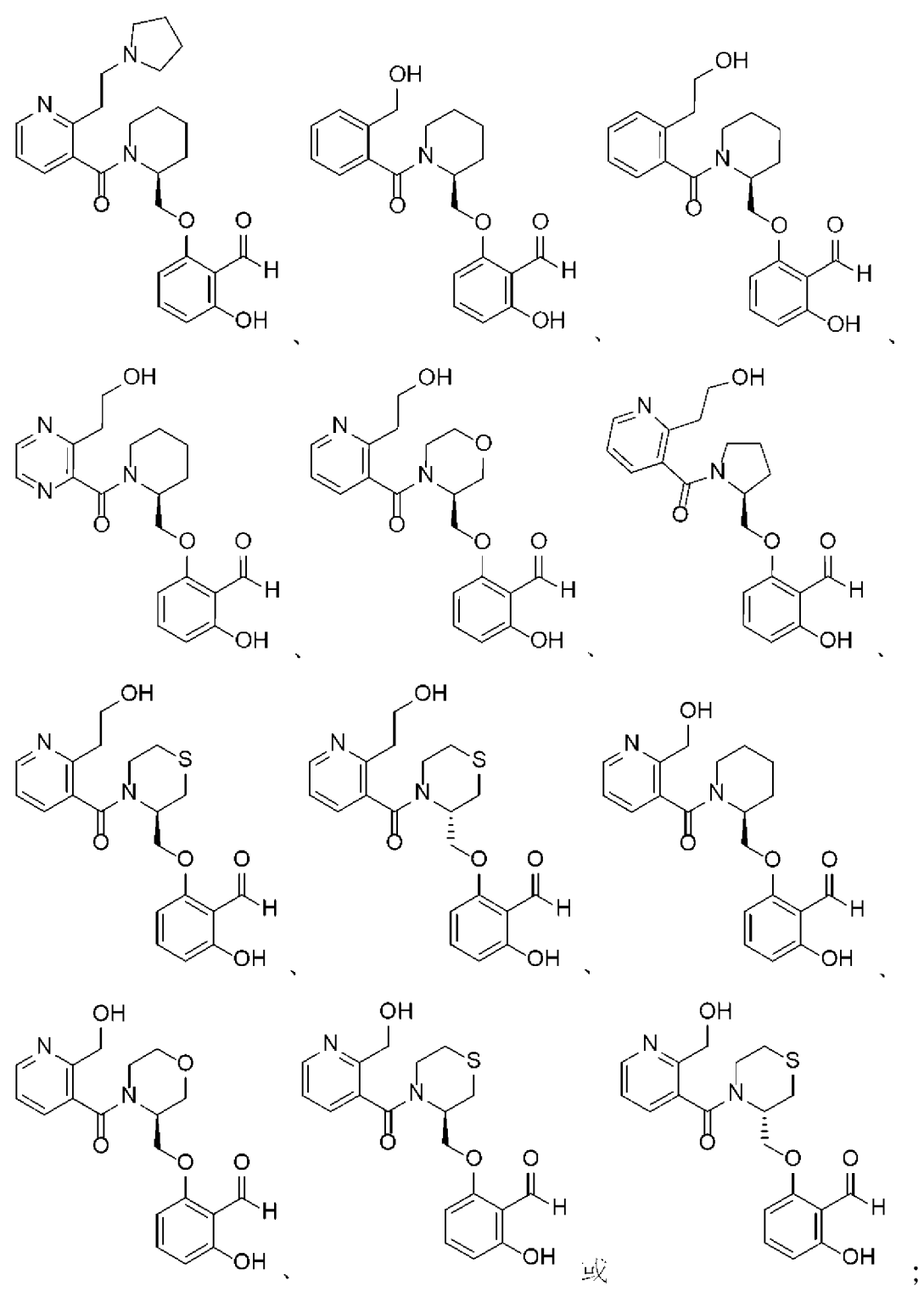
或其經同位素增濃類似物、立體異構體、立體異構體混合物或前藥，或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中：

Z為CH<sub>2</sub>、O或S；且

R<sup>1</sup>為如本文所描述之二羥基-(C<sub>1-4</sub>烷基)部分。

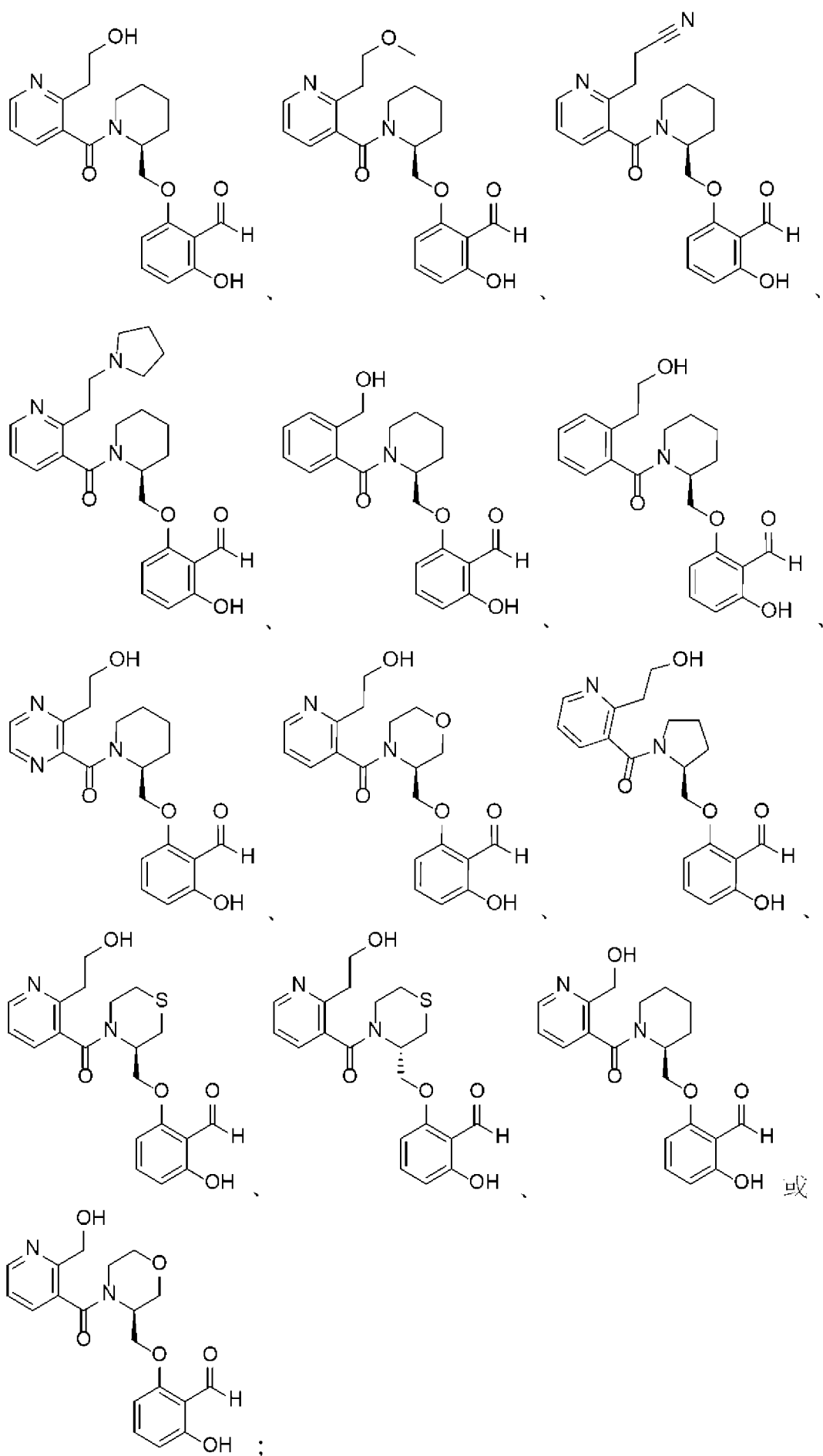
【0101】 本文提供一種下式化合物：





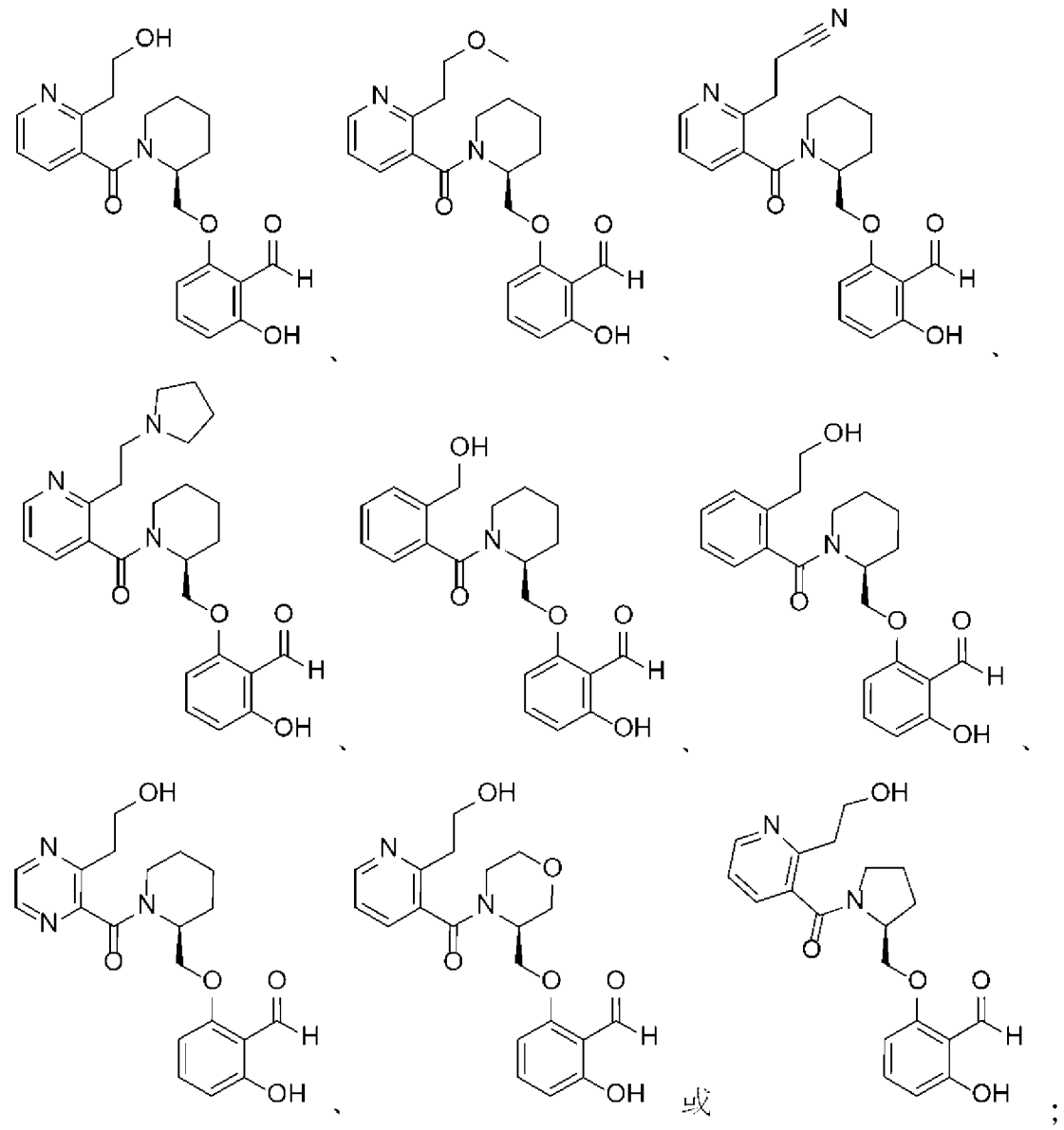
或其經同位素增濃類似物、立體異構體、立體異構體混合物或前藥，或其各自之醫藥學上可接受之鹽。

【0102】 本文提供一種下式化合物：



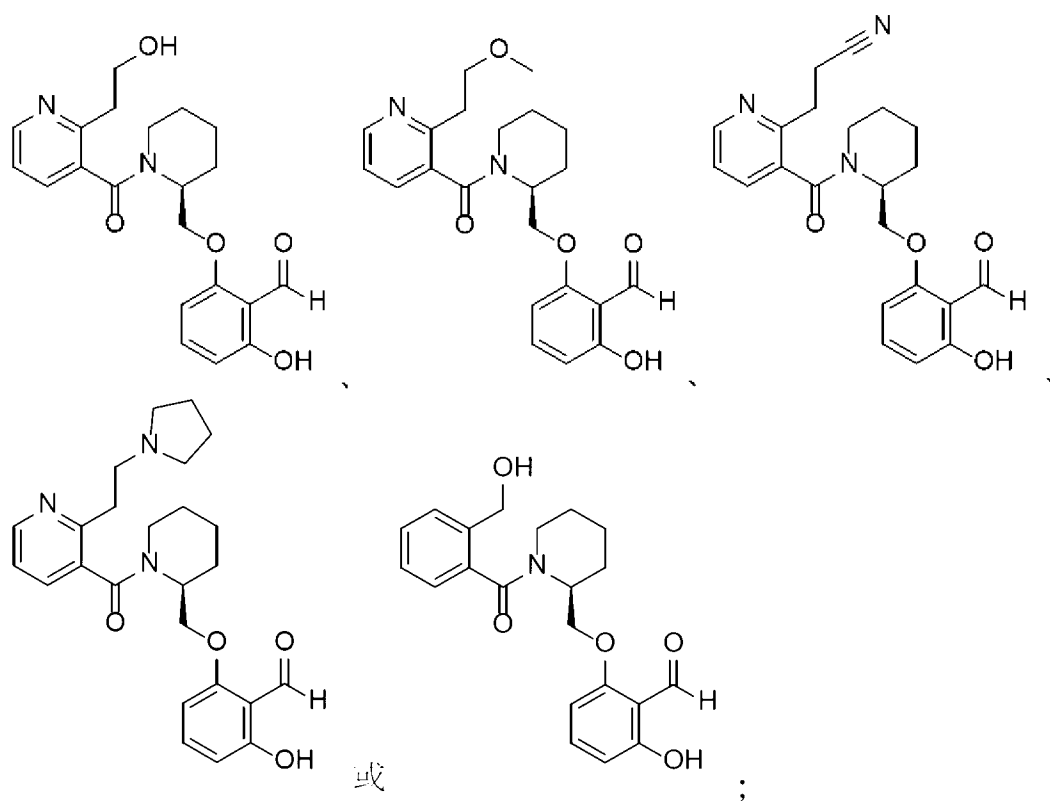
或其經同位素增濃類似物、立體異構體、立體異構體混合物或前藥，或其各自之醫藥學上可接受之鹽。

【0103】 本文提供一種下式化合物：



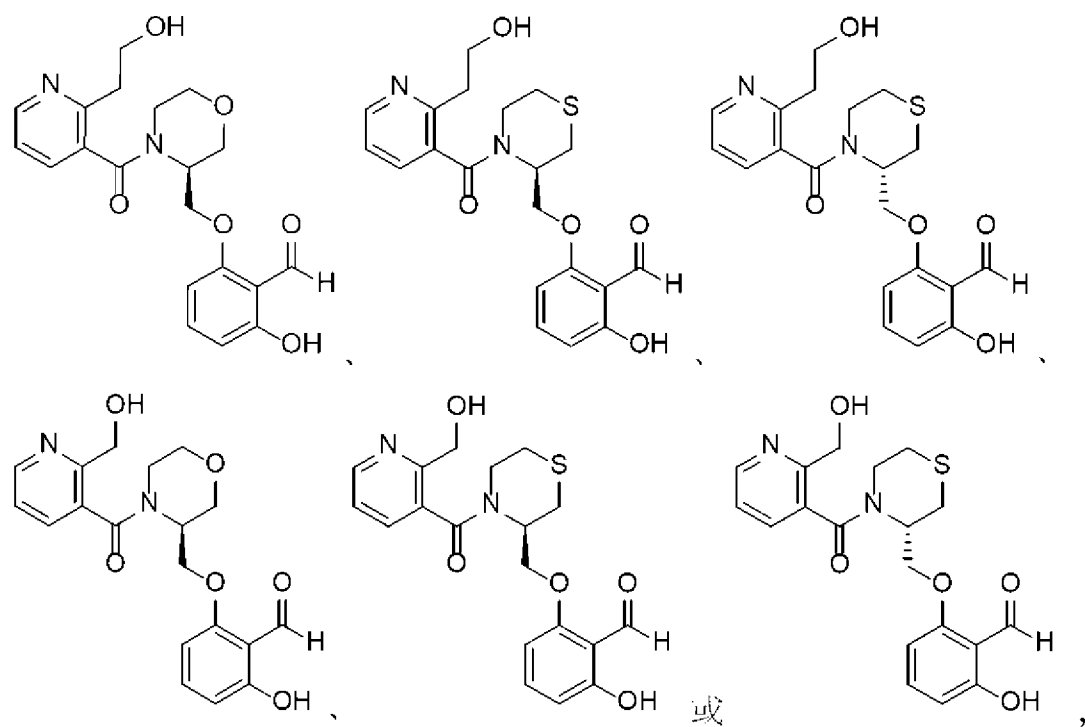
或其經同位素增濃類似物、立體異構體、立體異構體混合物或前藥，或其各自之醫藥學上可接受之鹽。

【0104】 本文提供一種下式化合物：



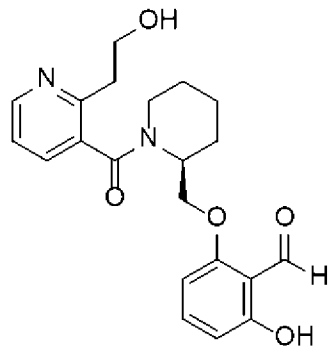
或其經同位素增濃類似物、立體異構體、立體異構體混合物或前藥，或其各自之醫藥學上可接受之鹽。

【0105】 本文提供一種下式化合物：



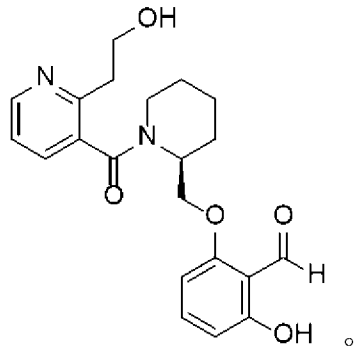
或其各自之醫藥學上可接受之鹽。

【0106】 在一些實施例中，該化合物為：

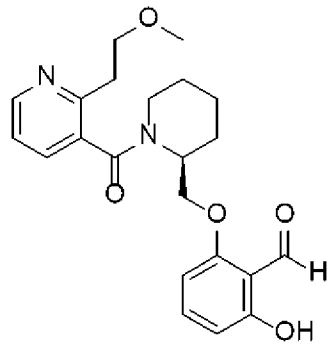


或其醫藥學上可接受之鹽。

【0107】 在一些實施例中，該化合物為：

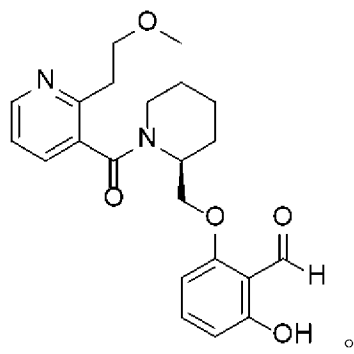


【0108】 在一些實施例中，該化合物為：

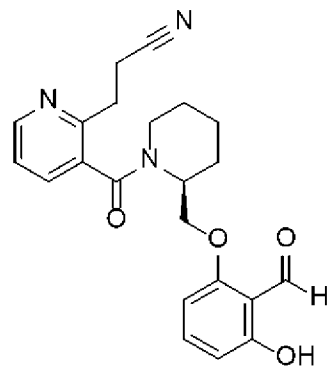


或其醫藥學上可接受之鹽。

【0109】 在一些實施例中，該化合物為：

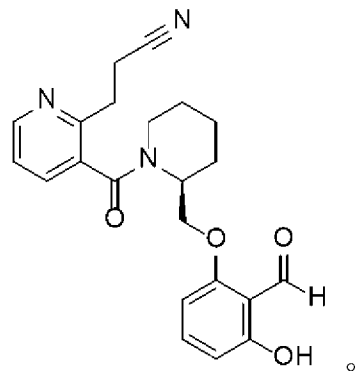


【0110】 在一些實施例中，該化合物為：

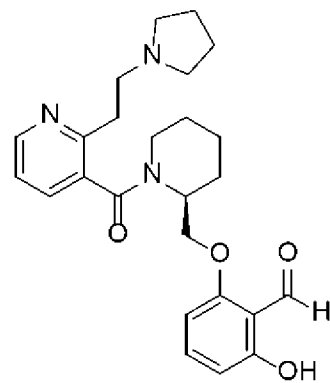


或其醫藥學上可接受之鹽。

【0111】 在一些實施例中，該化合物為：

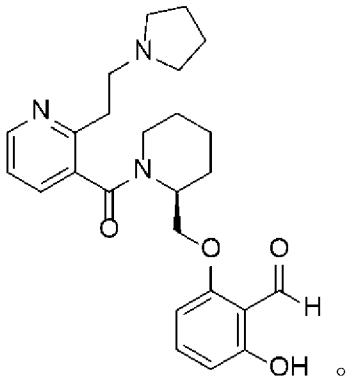


【0112】 在一些實施例中，該化合物為：

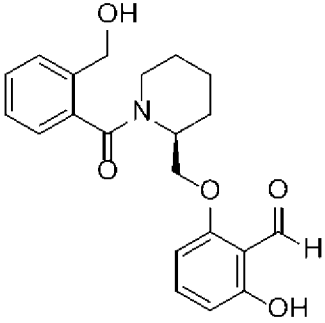


或其醫藥學上可接受之鹽。

【0113】 在一些實施例中，該化合物為：

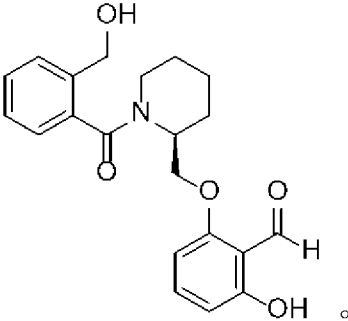


【0114】 在一些實施例中，該化合物為：

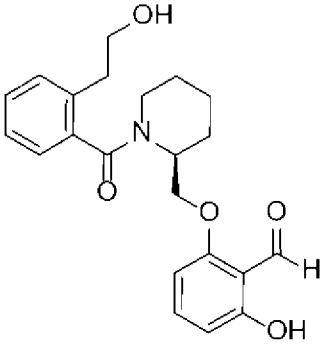


或其醫藥學上可接受之鹽。

【0115】 在一些實施例中，該化合物為：

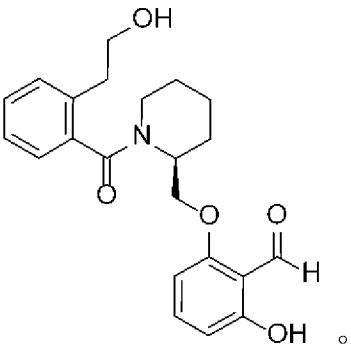


【0116】 在一些實施例中，該化合物為：

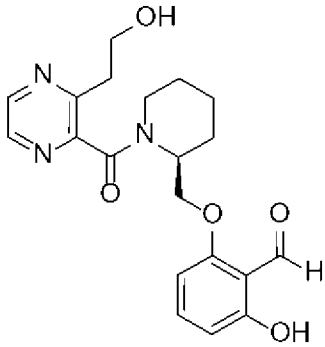


或其醫藥學上可接受之鹽。

【0117】 在一些實施例中，該化合物為：

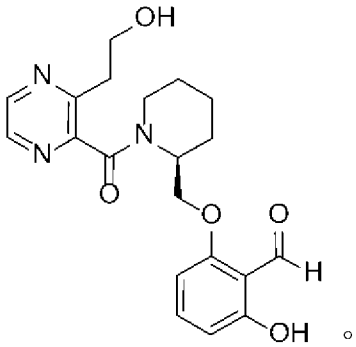


【0118】 在一些實施例中，該化合物為：

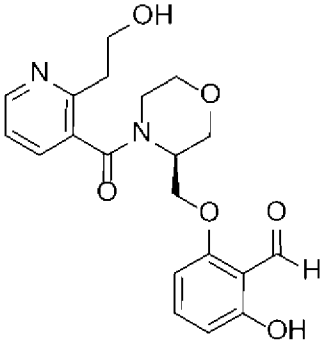


或其醫藥學上可接受之鹽。

【0119】 在一些實施例中，該化合物為：

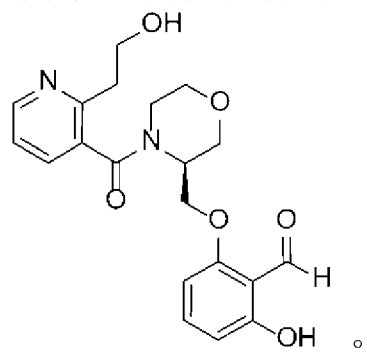


【0120】 在一些實施例中，該化合物為：

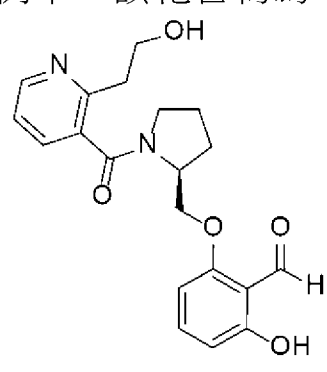


或其醫藥學上可接受之鹽。

【0121】 在一些實施例中，該化合物為：

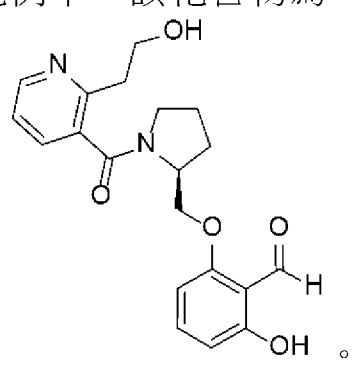


【0122】 在一些實施例中，該化合物為：

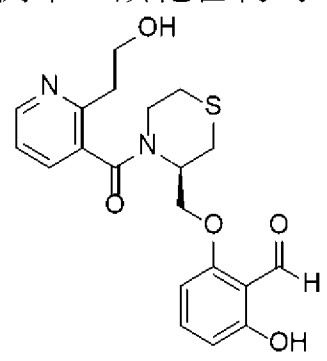


或其醫藥學上可接受之鹽。

【0123】 在一些實施例中，該化合物為：

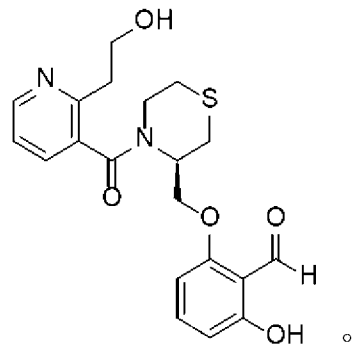


【0124】 在一些實施例中，該化合物為：

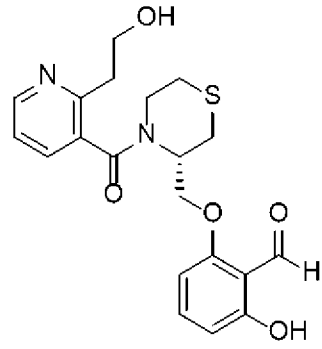


或其醫藥學上可接受之鹽。

【0125】 在一些實施例中，該化合物為：

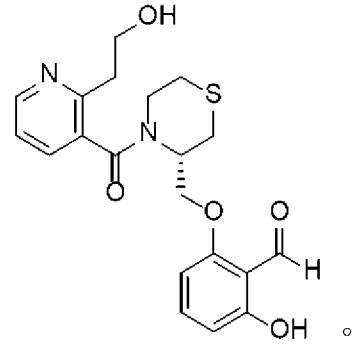


【0126】 在一些實施例中，該化合物為：

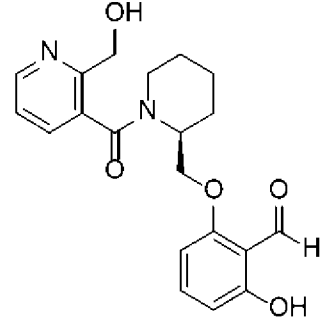


或其醫藥學上可接受之鹽。

【0127】 在一些實施例中，該化合物為：

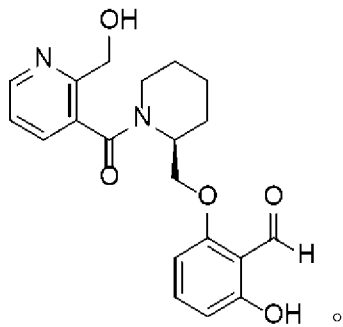


【0128】 在一些實施例中，該化合物為：

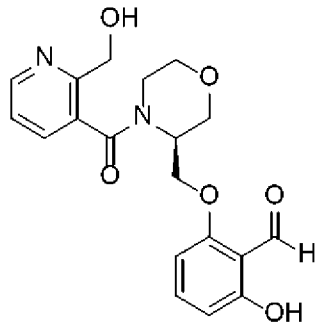


或其醫藥學上可接受之鹽。

【0129】 在一些實施例中，該化合物為：

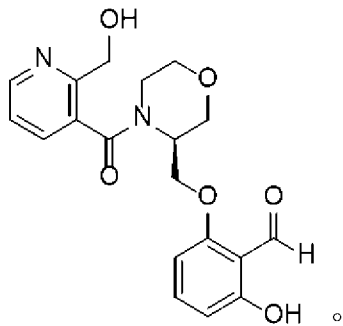


【0130】 在一些實施例中，該化合物為：

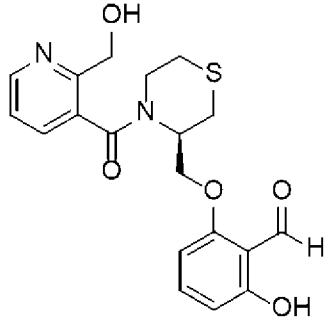


或其醫藥學上可接受之鹽。

【0131】 在一些實施例中，該化合物為：

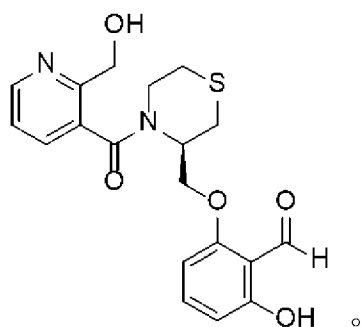


【0132】 在一些實施例中，該化合物為：

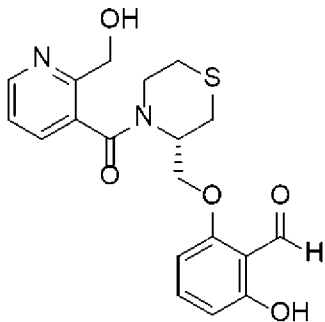


或其醫藥學上可接受之鹽。

【0133】 在一些實施例中，該化合物為：

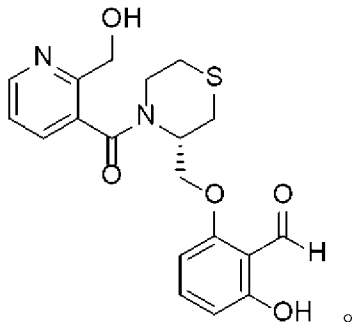


【0134】 在一些實施例中，該化合物為：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0135】 在一些實施例中，該化合物為：

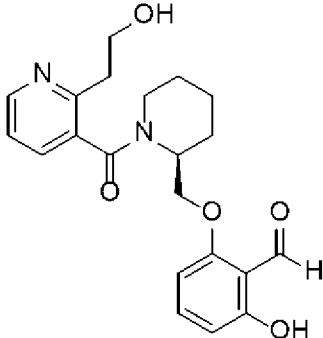
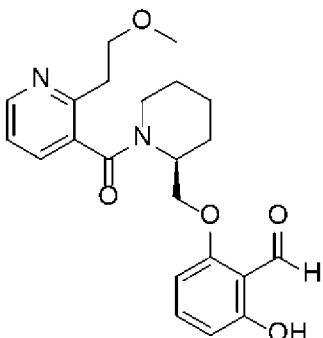
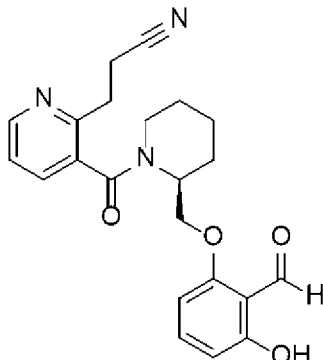
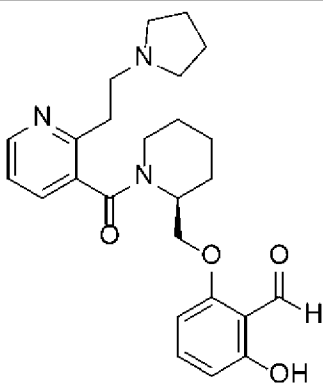


【0136】 本文提供一種選自表1之化合物，或其經同位素增濃類似物、立體異構體、立體異構體混合物或前藥，或其各自之醫藥學上可接受之鹽。本文提供一種選自表1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本文提供一種選自表1之化合物。

【0137】 本文提供一種選自表2之化合物，或其經同位素增濃類似物、立體異構體、立體異構體混合物或前藥，或其各自之醫藥學上可接受之鹽。本文提供一種選自表2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本文提供一種選自表2之化合物。

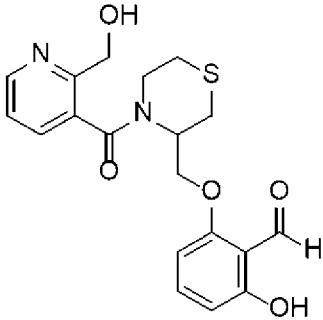
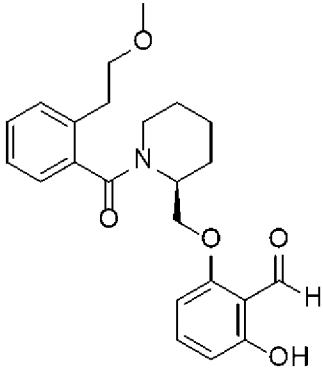
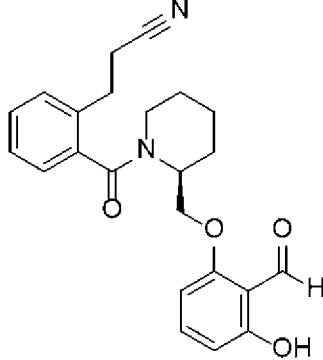
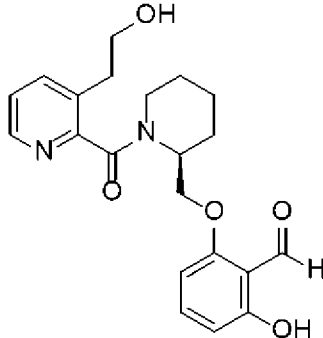
【0138】 本文所描述之化合物之化合物編號及IUPAC名稱概述於表1及表2中。

表1

| 化合物編號 | 結構                                                                                  | IUPAC名稱                                              |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 1     |    | (S)-2-羥基-6-((1-(2-(2-羥乙基)菸鹼鹽基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲醛         |
| 2     |   | (S)-2-羥基-6-((1-(2-(2-甲氧基乙基)菸鹼鹽基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲醛       |
| 3     |  | (S)-3-(3-(2-((2-甲氧基-3-羥基苯氧基)甲基)哌啶-1-羰基)吡啶-2-基)丙腈     |
| 4     |  | (S)-2-羥基-6-((1-(2-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)菸鹼鹽基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲醛 |

| 化合物編號 | 結構 | IUPAC名稱                                         |
|-------|----|-------------------------------------------------|
| 5     |    | (S)-2-羥基-6-((1-(2-(羥甲基)苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲醛      |
| 6     |    | (S)-2-羥基-6-((1-(2-(2-羥乙基)苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲醛    |
| 7     |    | (S)-2-羥基-6-((1-(3-(2-羥乙基)吡嗪-2-羰基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲醛 |
| 8     |    | (S)-2-羥基-6-((4-(2-(2-羥乙基)菸鹼醯基)嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛    |
| 9     |    | (S)-2-羥基-6-((1-(2-(2-羥乙基)菸鹼醯基)吡咯啶-2-基)甲氧基)苯甲醛   |

| 化合物編號          | 結構 | IUPAC名稱                                     |
|----------------|----|---------------------------------------------|
| 10<br>(對映異構體2) |    | 2-羟基-6-((4-(2-(2-羟乙基)吡啶基)硫吗啉-3-基)甲氧基)苯甲醛    |
| 10<br>(對映異構體1) |    | 2-羟基-6-((4-(2-(2-羟乙基)吡啶基)硫吗啉-3-基)甲氧基)苯甲醛    |
| 11             |    | (S)-2-羟基-6-((1-(2-(2-羟乙基)吡啶基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲醛 |
| 12             |    | (S)-2-羟基-6-((4-(2-(2-羟乙基)吡啶基)吗啉-3-基)甲氧基)苯甲醛 |
| 13<br>(對映異構體1) |    | 2-羟基-6-((4-(2-(2-羟乙基)吡啶基)硫吗啉-3-基)甲氧基)苯甲醛    |

| 化合物編號          | 結構                                                                                  | IUPAC名稱                                        |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 13<br>(對映異構體2) |    | 2-羥基-6-((4-(2-(羥甲基)菸鹼醯基)硫嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛        |
| 14             |    | (S)-2-羥基-6-((1-(2-(2-甲氧基乙基)苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲醛 |
| 15             |   | (S)-3-(2-(2-((2-甲醯基-3-羥基苯氧基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)丙腈   |
| 16             |  | (S)-2-羥基-6-((1-(3-(2-羥乙基)甲基吡啶醯基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲醛 |

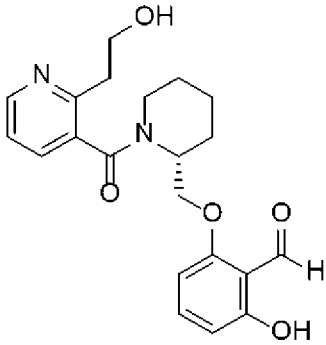
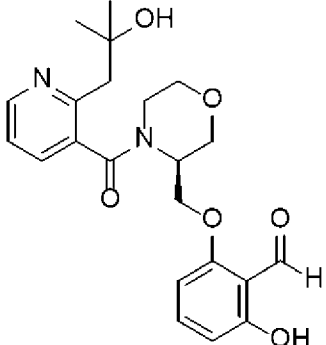
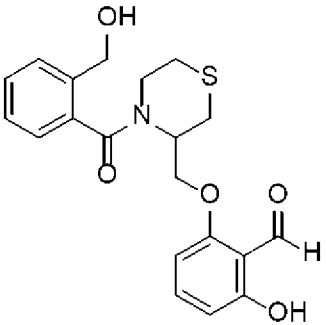
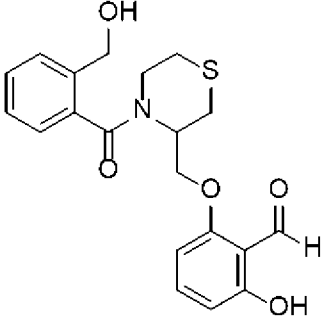
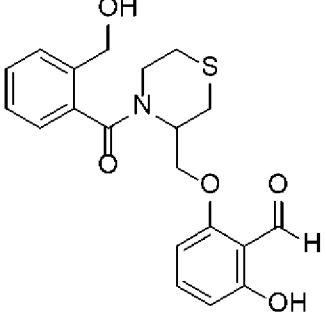
| 化合物編號 | 結構 | IUPAC名稱                                              |
|-------|----|------------------------------------------------------|
| 17    |    | (S)-2-羥基-6-((1-(2-(2-(吡咯啉-1-基)乙基)苯甲酰基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲醛 |
| 18    |    | (S)-2-羥基-6-((1-(2-(3-羥丙基)菸鹼酰基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲醛         |
| 19    |    | (S)-2-羥基-6-((1-(3-(2-羥乙基)吡嗪-2-羰基)吡咯啉-2-基)甲氧基)苯甲醛     |
| 20    |    | (S)-2-羥基-6-((4-(2-(2-甲氧基乙基)菸鹼酰基)嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛       |

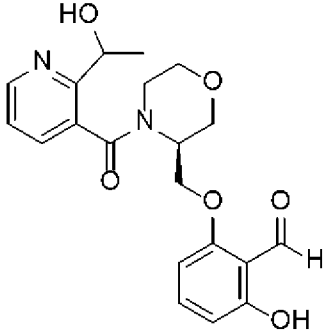
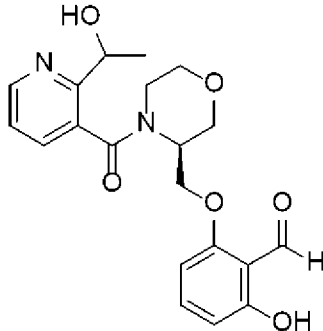
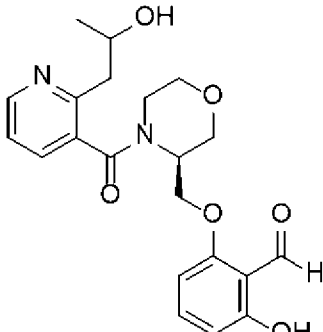
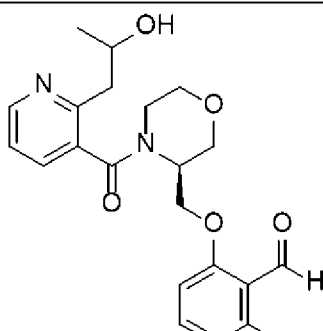
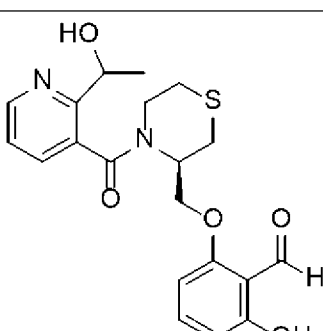
| 化合物編號 | 結構 | IUPAC名稱                                            |
|-------|----|----------------------------------------------------|
| 21    |    | (S)-2-羥基-6-((4-(3-(2-羥乙基)吡嗪-2-羰基)嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛    |
| 22    |    | (S)-2-羥基-6-((4-(2-(2-羥乙基)苯甲醯基)嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛       |
| 23    |    | (S)-2-羥基-6-((4-(2-(羥甲基)苯甲醯基)嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛         |
| 24    |    | (S)-2-羥基-6-((1-(2-(2-甲氧基乙基)菸鹼醯基)吡咯啉-2-基)甲氧基)苯甲醛    |
| 25    |    | (S)-2-羥基-6-((1-(3-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-羰基)吡咯啉-2-基)甲氧基)苯甲醛 |

| 化合物編號 | 結構 | IUPAC名稱                                           |
|-------|----|---------------------------------------------------|
| 26    |    | (S)-2-羥基-6-((1-(2-(羥甲基)苯甲醯基)吡咯啉-2-基)甲氧基)苯甲醛       |
| 27    |    | (S)-2-羥基-6-((4-(3-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-羰基)嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛 |
| 28    |    | (S)-3-(3-(3-((2-甲醯基-3-羥基苯氧基)甲基)嗎啉-4-羰基)吡啶-2-基)丙腈  |
| 29    |    | (S)-2-羥基-6-((4-(2-(2-甲氧基乙基)苯甲醯基)嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛    |

| 化合物編號 | 結構 | IUPAC名稱                                           |
|-------|----|---------------------------------------------------|
| 30    |    | (S)-3-(3-(2-((2-甲醯基-3-羥基苯氧基)甲基)吡咯啉-1-羰基)吡啶-2-基)丙腈 |
| 31    |    | (S)-3-(2-(3-((2-甲醯基-3-羥基苯氧基)甲基)嗎啉-4-羰基)苯基)丙腈      |
| 32    |    | (S)-3-(3-(3-((2-甲醯基-3-羥基苯氧基)甲基)嗎啉-4-羰基)吡嗪-2-基)丙腈  |
| 33    |    | (S)-2-羥基-6-((4-(3-(羥甲基)吡嗪-2-羰基)嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛     |
| 34    |    | 2-(((2S)-1-(2-(1,2-二羥基乙基)苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛 |

| 化合物編號           | 結構 | IUPAC名稱                                              |
|-----------------|----|------------------------------------------------------|
| 34<br>(非對映異構體1) |    | 2-(((2S)-1-(2-(1,2-二羥基乙基)苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛    |
| 34<br>(非對映異構體2) |    | 2-(((2S)-1-(2-(1,2-二羥基乙基)苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛    |
| 35<br>(非對映異構體1) |    | 2-(((3R)-4-(2-(1,2-二羥基乙基)苯甲醯基)硫嗎啉-3-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛   |
| 35<br>(非對映異構體2) |    | 2-(((3R)-4-(2-(1,2-二羥基乙基)苯甲醯基)硫嗎啉-3-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛   |
| 36              |    | 2-{[(2S)-1-[2-(1,2-二羥基乙基)吡啶-3-羰基]哌啶-2-基]甲氧基}-6-羥基苯甲醛 |
| 37              |    | (R)-2-羥基-6-((4-(2-(2-羥基乙基)菸鹼醯基)嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛        |

| 化合物編號          | 結構                                                                                  | IUPAC名稱                                       |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 38             |    | (R)-2-羟基-6-((1-(2-(2-羟乙基)吡啶-2-基)甲氧基)苯甲醛       |
| 39             |    | (S)-2-羟基-6-((4-(2-(2-羟基-2-甲基丙基)吡啶-2-基)甲氧基)苯甲醛 |
| 40             |   | 2-羟基-6-((4-(2-(羟甲基)苯甲酰基)硫吗啉-3-基)甲氧基)苯甲醛       |
| 40<br>(對映異構體1) |  | 2-羟基-6-((4-(2-(羟甲基)苯甲酰基)硫吗啉-3-基)甲氧基)苯甲醛       |
| 40<br>(對映異構體2) |  | 2-羟基-6-((4-(2-(羟甲基)苯甲酰基)硫吗啉-3-基)甲氧基)苯甲醛       |

| 化合物編號           | 結構                                                                                  | IUPAC名稱                                        |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 41<br>(非對映異構體1) |    | 2-羥基-6-(((3S)-4-(2-(1-羥乙基)菸鹼醯基)嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛  |
| 41<br>(非對映異構體2) |    | 2-羥基-6-(((3S)-4-(2-(1-羥乙基)菸鹼醯基)嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛  |
| 42<br>(非對映異構體1) |   | 2-羥基-6-(((3S)-4-(2-(2-羥丙基)菸鹼醯基)嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛  |
| 42<br>(非對映異構體2) |  | 2-羥基-6-(((3S)-4-(2-(2-羥丙基)菸鹼醯基)嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛  |
| 43<br>(非對映異構體1) |  | 2-羥基-6-(((3R)-4-(2-(1-羥乙基)菸鹼醯基)硫嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛 |

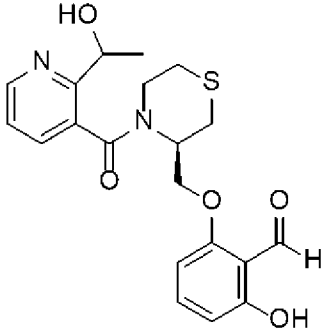
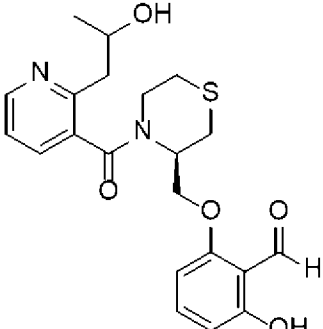
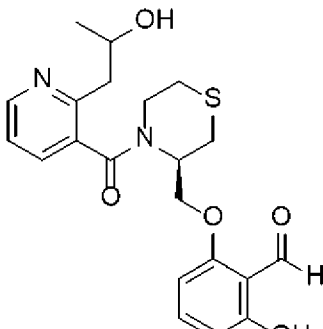
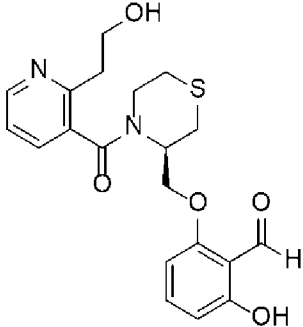
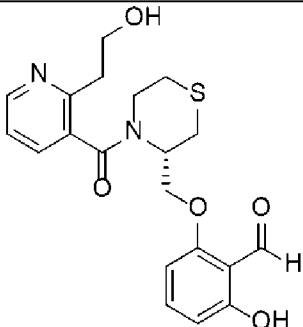
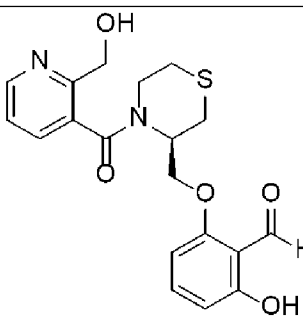
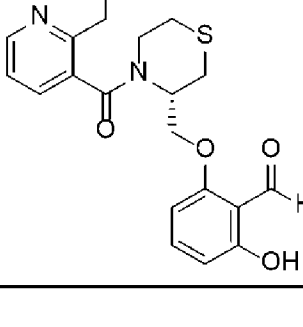
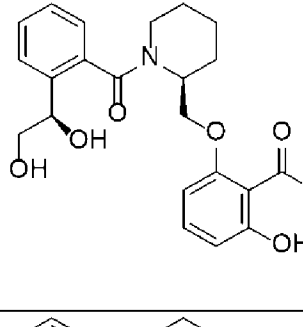
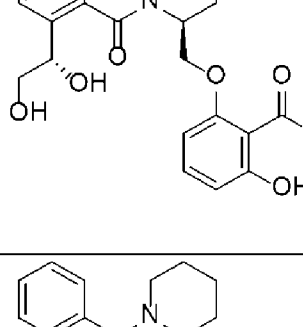
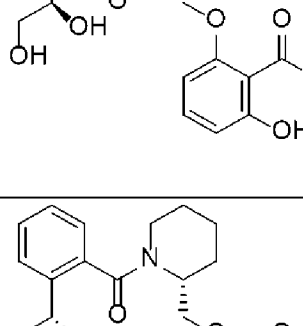
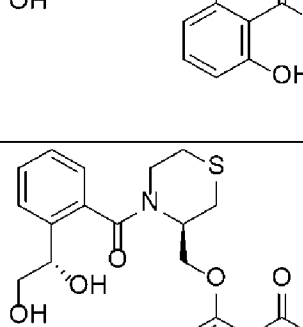
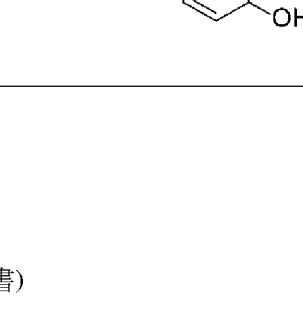
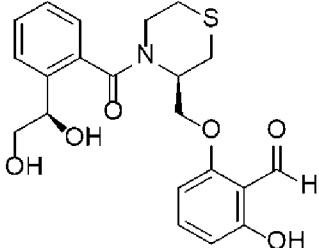
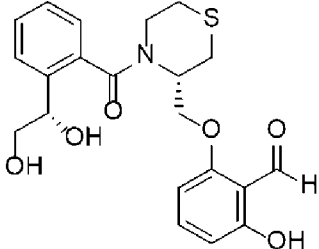
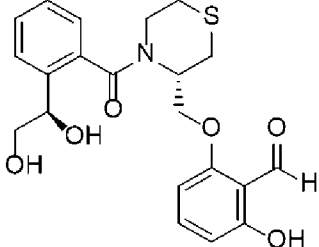
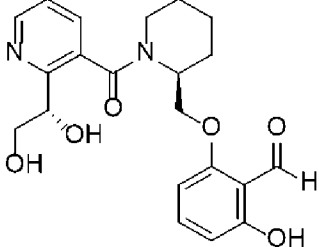
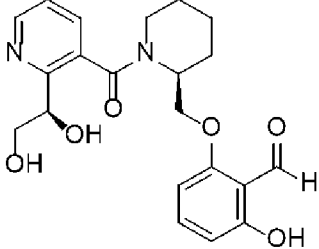
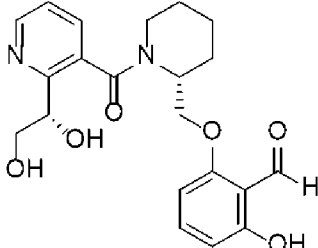
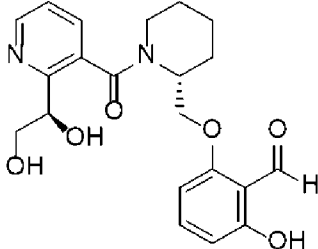
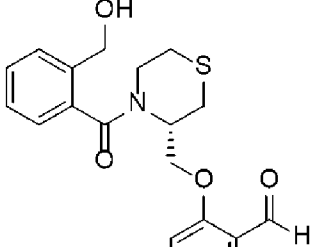
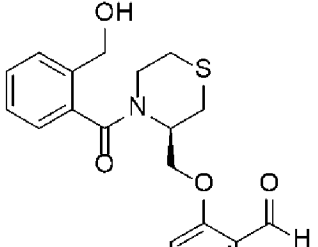
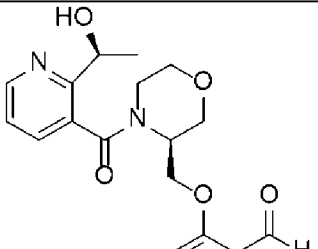
| 化合物編號           | 結構                                                                                 | IUPAC名稱                                                   |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 43<br>(非對映異構體2) |   | 2-羟基-6-(((3R)-4-(2-(1-羟乙基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲酰基)硫吗啉-3-基)甲氧基)苯甲醛 |
| 44<br>(非對映異構體1) |   | 2-羟基-6-(((3R)-4-(2-(2-羟丙基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲酰基)硫吗啉-3-基)甲氧基)苯甲醛 |
| 44<br>(非對映異構體2) |  | 2-羟基-6-(((3R)-4-(2-(2-羟丙基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲酰基)硫吗啉-3-基)甲氧基)苯甲醛 |

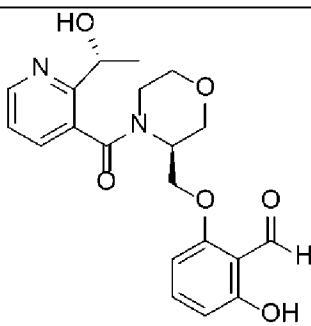
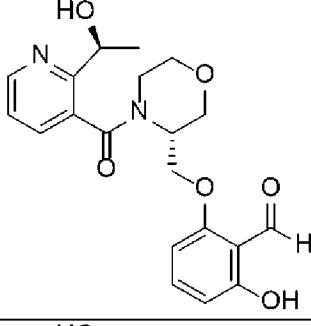
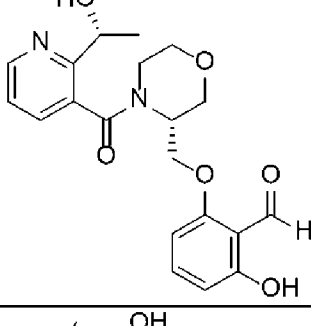
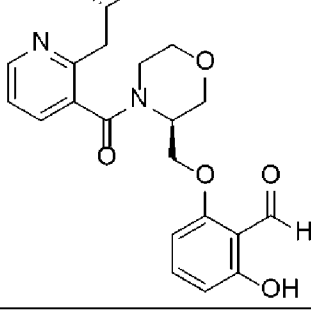
表2

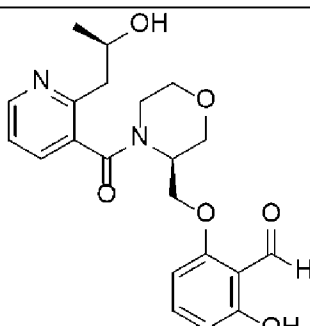
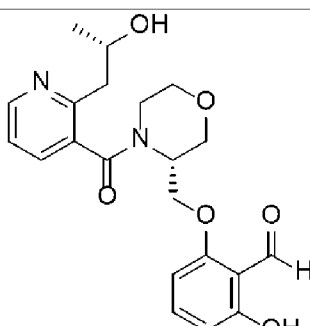
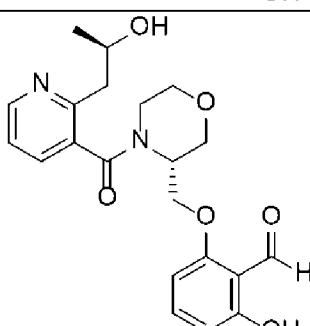
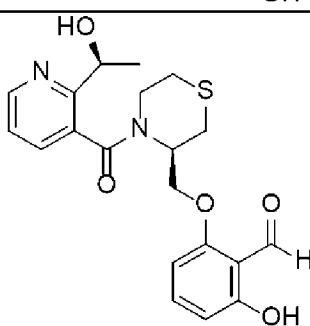
| 結構                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
|    |
|   |
|  |
|  |

| 結構                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------|
|    |
|   |
|  |
|  |
|  |

| 結構                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
|    |
|    |
|   |
|  |
|  |

| 結構                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------|
|    |
|    |
|   |
|  |
|  |

| 結構                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
|    |
|    |
|   |
|  |

| 結構                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------|
|    |
|    |
|   |
|  |

| 結構 |
|----|
|    |
|    |
|    |
|    |

| 結構 |
|----|
|    |
|    |
|    |

【0139】 本文提供一種選自表6之化合物，或其經同位素增濃類似物、立體異構體、立體異構體混合物或前藥，或其各自之醫藥學上可接受之鹽，且排除參考化合物A、B及C。本文提供一種選自表6之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且排除參考化合物A、B及C。本文提供一種選自表6且排除參考化合物A、B及C之化合物。

【0140】 本文提供一種選自表7之化合物，或其經同位素增濃類似物、立體異構體、立體異構體混合物或前藥，或其各自之醫藥學上可接受之鹽，且排除參考化合物A及B。本文提供一種選自表7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且排除參考化合物A及B。本文提供一種選自表7且排除參考化合物A及B之化合物。

## 治療方法及用途

【0141】 「治療」為用於獲得有益或所要結果(包括臨床結果)之途徑。有益或所要臨床結果可包括以下中之一或多者：a)抑制疾病或病況(例如，減少由疾病或病況產生之一或多種症狀，及/或減輕疾病或病況之程度)；b)減緩或遏制與疾病或病況相關之一或多種臨床症狀的發展(例如，穩定疾病或病況、預防或延遲疾病或病況之惡化或進展，及/或預防或延遲疾病或病況之擴散(例如轉移))；及/或c)減輕疾病，亦即，使臨床症狀消退(例如，改善疾病狀態、提供疾病或病況之部分或完全緩解、增強另一藥物治療之效應、延遲疾病進展、提高生活品質及/或延長存活期)。

【0142】 「預防」意謂促使疾病或病況之臨床症狀不發展的對疾病或病況之任何治療。在一些實施例中，化合物可向處於該疾病或病況之風險下或具有該疾病或病況之家族史之個體(包括人類)投與。

【0143】「個體」係指已成為或將成為治療、觀察或實驗之對象的動物，諸如哺乳動物(包括人類)。本文所描述之方法可適用於人類治療及/或獸醫學應用。在一些實施例中，該個體為哺乳動物。在一個實施例中，該個體為人類。

【0144】術語本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、立體異構體混合物、前藥或氘化類似物的「治療有效量」或「有效量」意謂當向個體投與時足以實現治療以提供治療益處(諸如改善症狀或減緩疾病進展)的量。舉例而言，治療有效量可為足以減少鎌狀細胞疾病之症狀的量。治療有效量可視待治療之個體及疾病或病況、個體之體重及年齡、該疾病或病況之嚴重度及投與方式而變化，其可容易地由一般熟習此項技術者確定。

【0145】本文所描述之方法可應用於活體內或離體細胞群體。「活體內」意謂在活的個體內，如在動物或人類內。在此上下文中，可在個體中在治療學上使用本文所描述之方法。「離體」意謂在活的個體外部。離體細胞群體之實例包括活體外細胞培養物及生物樣本，包括自個體獲得之體液或組織樣本。此類樣本可藉由此項技術中熟知之方法獲得。例示性生物體液樣本包括血液、腦脊髓液、尿液及唾液。在此上下文中，本文所描述之化合物及組合物可用於各種目的，包括治療性及實驗性目的。舉例而言，可離體使用本文所描述之化合物及組合物以確定就既定適應症、細胞類型、個體及其他參數而言本發明化合物之最佳投與時程及/或劑量。自此類使用搜集之資訊可用於實驗性目的或臨床中以設定活體內治療方案。本文所描述之化合物及組合物可能適合之其他離體用途描述於下文中或對熟習此項技術者將變得顯而易見。所選化合物可進一步經表徵以檢查在人

類或非人類個體中之安全性或耐受劑量。此類特性可使用熟習此項技術者通常已知之方法檢查。

【0146】 如本文所用之術語「血紅素」係指任何血紅素蛋白，包括正常血紅素(HbA)及異常血紅素，諸如鐮狀血紅素(HbS)。

【0147】 術語「鐮狀細胞疾病」係指由血色素(Hb)中之單點突變產生之鐮狀血紅素(HbS)介導之疾病。鐮狀細胞疾病包括鐮狀細胞貧血(HbSS)、血色素SC疾病(HbSC)、血色素S  $\beta$ -加-地中海貧血症(HbS/ $\beta$ +)及血色素S  $\beta$ -零-地中海貧血症(HbS/ $\beta$ 0)。

【0148】 本文提供用於治療鐮狀細胞疾病(SCD)之方法。鐮狀血紅素(HbS)含有一個點突變，其中麩胺酸經纈胺酸置換，使HbS在低氧條件下容易發生聚合，從而使含有紅血球的HbS得到其特徵性的鐮狀形狀。鐮狀之細胞亦比正常紅血球更為剛性，且其可撓性之缺乏可導致血管堵塞。預期治療方法將維持HbS處於含氧狀態，因為聚合僅在低氧條件下於去氧狀態下發生。

【0149】 在一些實施例中，本文提供一種用於增加有需要之個體的血紅素S之氧親和力的方法，其包含向個體投與如本文所描述之化合物，或其經同位素增濃類似物、立體異構體、立體異構體混合物或前藥，或其各自之醫藥學上可接受之鹽，或如本文所描述之醫藥組合物。在一些實施例中，本文提供一種用於增加有需要之個體地血紅素S之氧親和力的方法，其包含向個體投與如本文所描述之化合物或如本文所描述之醫藥組合物。

【0150】 在一些實施例中，本文提供一種用於治療有需要之個體的由血紅素介導之病症的方法，其包含向個體投與如本文所描述之化合物，

或其經同位素增濃類似物、立體異構體、立體異構體混合物或前藥，或其各自之醫藥學上可接受之鹽，或如本文所描述之醫藥組合物。在一些實施例中，本文提供一種治療有需要之個體的由血紅素介導之病症的方法，其包含向個體投與如本文所描述之化合物或如本文所描述之醫藥組合物。在一些實施例中，該病症為血紅素病。

**【0151】** 在一些實施例中，該血紅素為鐮狀血紅素。

**【0152】** 在一些實施例中，本文提供一種用於治療有需要之個體之鐮狀細胞疾病的方法，其包含向個體投與如本文所描述之化合物，或其經同位素增濃類似物、立體異構體、立體異構體混合物或前藥，或其各自之醫藥學上可接受之鹽，或如本文所描述之醫藥組合物。在一些實施例中，本文提供一種用於治療有需要之個體之鐮狀細胞疾病的方法，其包含向個體投與如本文所描述之化合物或如本文所描述之醫藥組合物。

### **醫藥組合物及投與模式**

**【0153】** 本文所提供之化合物通常以醫藥組合物形式投與。因此，本文亦提供醫藥組合物，其包含本文所描述之化合物，或其經同位素增濃類似物、立體異構體、立體異構體混合物或前藥，或其各自之醫藥學上可接受之鹽中之一或多者，以及一或多種選自載劑、佐劑及賦形劑的醫藥學上可接受之媒劑。適合之醫藥學上可接受之媒劑可包括例如惰性固體稀釋劑及填充劑、稀釋劑(包括無菌水溶液及各種有機溶劑)、滲透增強劑、增溶劑及佐劑。此類組合物以醫藥技術中熟知之方式製備。參見例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 第17版(1985)；及 Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 第3版(G.S. Banker及C.T. Rhodes編)。

【0154】 醫藥組合物可按單劑量或多劑量形式投與。醫藥組合物可藉由各種方法投與，包括例如經直腸、經頰、鼻內及經皮途徑。在某些實施例中，醫藥組合物可藉由動脈內注射、靜脈內、腹膜內、非經腸、肌肉內、皮下、經口、局部或以吸入劑形式投與。

【0155】 一種投與模式為非經腸，例如藉由注射。本文所描述之醫藥組合物可併入以供藉由注射投與之形式包括例如水性或油性懸浮液或乳液，其含芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油以及酞劑、甘露糖醇、右旋糖或無菌水溶液及類似醫藥媒劑。

【0156】 經口投與可為用於投與本文所描述之化合物之另一途徑。可經由例如膠囊或包覆腸溶包衣錠劑投與。在製備包括至少一種本文所描述之化合物或其經同位素增濃類似物、立體異構體、立體異構體混合物或前藥或其各自之醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物時，活性成分通常由賦形劑稀釋及/或封入可呈膠囊、藥囊、紙張或其他容器形式之該類載劑內。當賦形劑充當稀釋劑時，其可呈固體、半固體或液體材料形式，其充當活性成分之媒劑、載劑或介質。因此，該等組合物可呈以下形式：錠劑、丸劑、粉劑、口含錠、藥囊、扁囊劑、酞劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣溶膠(呈固體形式或於液體介質中)、含有例如高達10重量%活性化合物之軟膏、軟明膠膠囊及硬明膠膠囊、無菌可注射溶液及無菌包裝之粉劑。

【0157】 適合之賦形劑的一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃蓍膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素、無菌水、糖漿及甲基纖維素。調配物可另外包括：潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；潤濕

劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑，諸如羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯；甜味劑；及調味劑。

**【0158】** 包括至少一種本文所描述之化合物或其經同位素增濃類似物、立體異構體、立體異構體混合物或前藥或其各自之醫藥學上可接受之鹽的組合物可經調配以便在採用此項技術中已知之程序向個體投與之後快速、持續或延遲釋放活性成分。用於經口投與之控制釋放遞藥系統包括含有經聚合物包衣之儲集囊或藥物-聚合物基質調配物之滲透泵系統及溶解系統。控制釋放系統之實例在美國專利第3,845,770號、第4,326,525號、第4,902,514號及第5,616,345號中給出。另一種用於本文所揭示之方法中的調配物採用經皮遞送裝置(「貼片」)。此類經皮貼片可用於以受控量提供本文所描述之化合物之連續或不連續輸注。用於遞送醫藥劑之經皮貼片之構造及用法為此項技術中所熟知。參見例如美國專利第5,023,252號、第4,992,445號及第5,001,139號。此類貼片可經構造以連續、脈衝式或按需遞送醫藥劑。

**【0159】** 為了製備諸如錠劑之固體組合物，可將主要活性成分與醫藥賦形劑混合以形成含有本文所描述之化合物或其經同位素增濃類似物、立體異構體、立體異構體混合物或前藥或其各自之醫藥學上可接受之鹽的均質混合物的固體預調配組合物。當提及此等預調配組合物為均質的時，活性成分可均勻分散在整個組合物中，使得組合物可容易地再分成同等有效的單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。

**【0160】** 本文所描述之化合物之錠劑或丸劑可經包衣或以其他方式混配以提供得到延長作用或免受胃之酸性條件影響之優勢的劑型。舉例而言，錠劑或丸劑可包括內部劑量及外部劑量組分，後者呈前者上之包膜形

式。兩種組分可由腸溶層隔開，該腸溶層用以防止在胃中崩解且允許內部組分完整進入十二指腸或釋放延遲。各種材料可用於此類腸溶層或腸溶衣，此類材料包括多種聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇及乙酸纖維素之材料之混合物。

**【0161】** 用於吸入或吹入之組合物可包括在醫藥學上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液以及粉劑。液體或固體組合物可含有如本文所描述之適合的醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，藉由經口或經鼻呼吸道途徑投與組合物以達到局部或全身性作用。在其他實施例中，含組合物之醫藥學上可接受之溶劑可藉由使用惰性氣體進行霧化。霧化溶液可直接自霧化裝置吸入或霧化裝置可連接至面罩或間歇性正壓呼吸機。可以適當方式自遞送調配物之裝置較佳地經口或經鼻投與溶液、懸浮液或粉劑組合物。

## 給藥

**【0162】** 本申請案之化合物用於任何特定個體的具體劑量水準將視多種因素而定，包括經受治療之個體所採用特定化合物之活性、年齡、體重、總體健康狀況、性別、膳食、投與時間、投與途徑及排泄速率、藥物組合及特定疾病之嚴重度。舉例而言，劑量可表述為每公斤個體體重的本文所描述化合物之毫克數(mg/kg)。介於約0.1與150 mg/kg之間的劑量可為適當的。在一些實施例中，介於約0.1與100 mg/kg之間可為適當的。在其他實施例中，介於0.5與60 mg/kg之間的劑量可為適當的。當在體型廣泛不同之個體之間調整劑量時，諸如當在兒童及成人兩者中使用藥物時或當將諸如犬之非人類個體中之有效劑量轉換成適合於人類個體之劑量時所發生，根據個體之體重的標準化尤其適用。

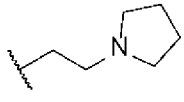
## 化合物之合成

【0163】 化合物可使用本文所揭示之方法及其常規修改(根據本文之揭示內容將顯而易見)及此項技術中熟知之方法來製備。除本文中之教示以外，亦可使用習知及熟知之合成方法。本文所描述之典型化合物之合成可如以下實例中所描述來實現。若可獲得，則試劑可商業購買，例如購自Sigma Aldrich或其他化學品供應商。

## 通用合成

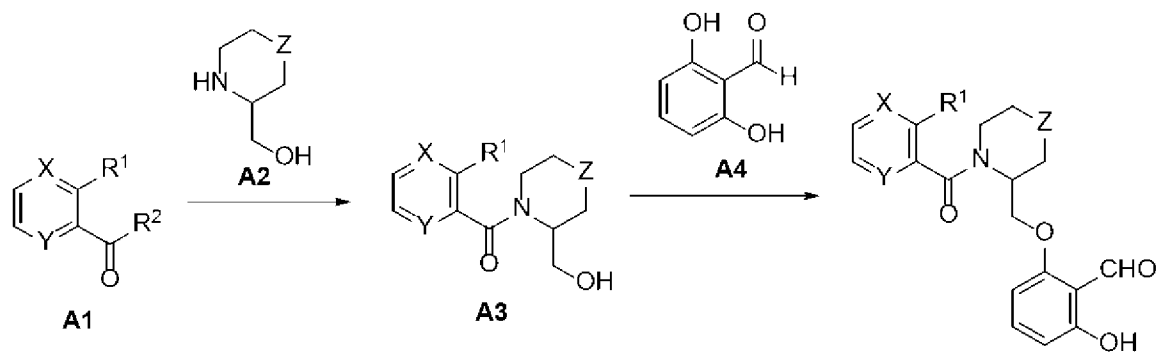
【0164】 本文所描述之化合物之典型實施例可使用下文描述之通用反應流程來合成。根據本文中之描述將顯而易見，可藉由用具有類似結構之其他物質取代起始物質來改變通用流程，從而產生對應的不同產物。隨後描述合成，以提供可如何改變起始物質來提供對應產物之數個實例。鑒於已限定取代基之所需產物，必需起始物質一般可藉由檢視來確定。起始物質通常自商業來源獲得或使用公開方法合成。為合成作為本發明中所描述之實施例的化合物，待合成之化合物的結構之檢視將提供各取代基之鑑別。根據本文中之實例，最終產物之鑑別一般將使得所需起始物質之鑑別藉由簡單檢視過程而變得顯而易見。一般而言，本文所描述之化合物在室溫及室壓下通常為穩定的且可分離的。

【0165】 在一些實施例中，式I化合物可藉由如流程A及流程B中所示之例示性合成路徑合成。

【0166】 在流程A之一些實施例中， $R^2$ 可為羥基或氯； $R^1$ 可為單羥基-( $C_{1-4}$ 烷基)、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 或 。I及X、Y及Z如本文所描述。如流程A中所示，首先利用標準偶合條件使化合物A1與化合物A2偶合，得到化合物A3，其隨後可組裝至2,6-二羥基苯甲醛A4上而

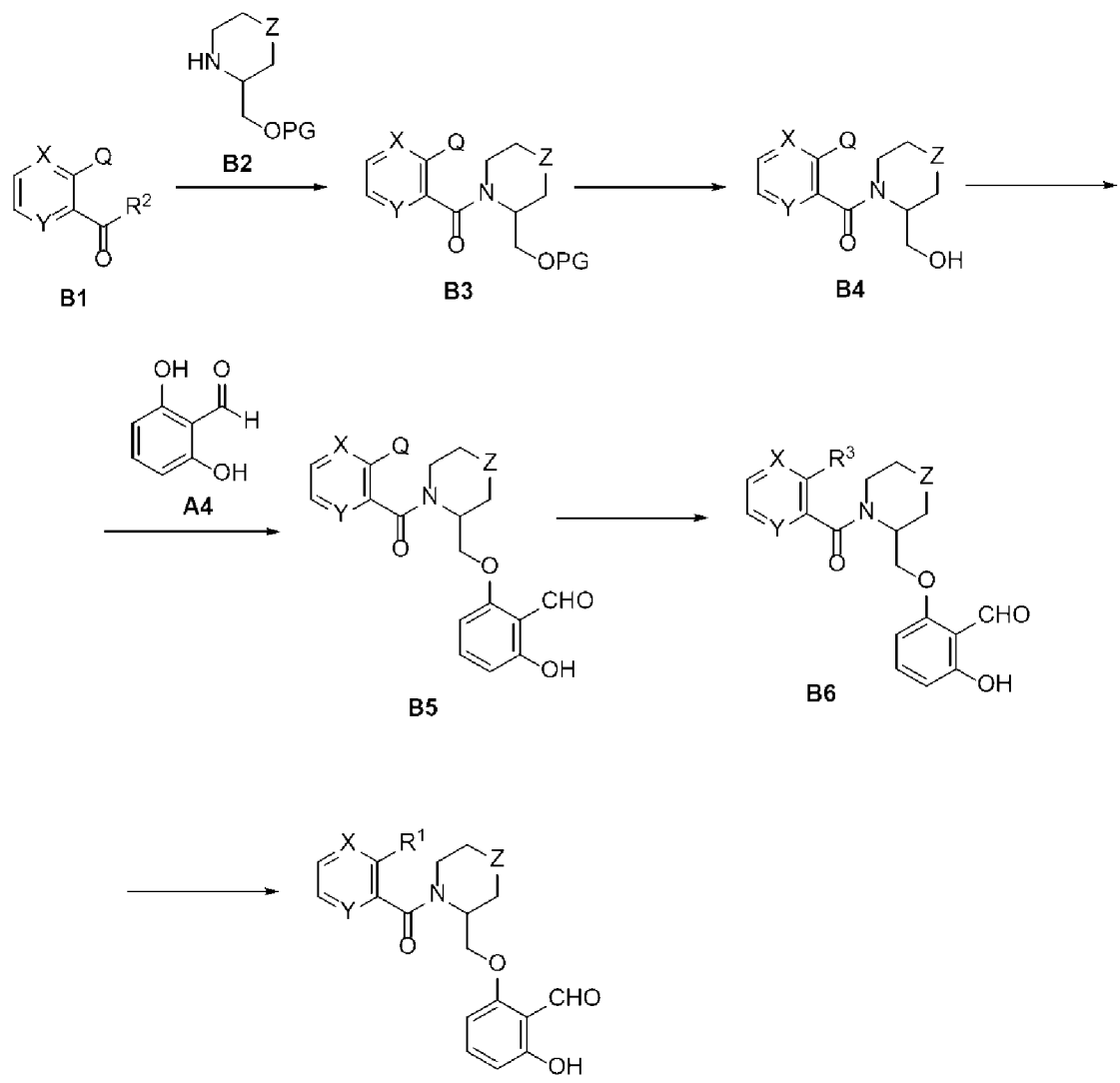
產生式I化合物。在一些實施例中，當R<sup>1</sup>為式I化合物之單羥基-(C<sub>1-4</sub>烷基)時，A1之R<sup>1</sup>部分之羥基包括此項技術中已知之羥基保護基；該保護基隨後可在利用標準程序使A3與A4偶合之後移除，從而產生式I化合物。

流程A



【0167】 在流程B之一些實施例中，R<sup>3</sup>可為C<sub>2-4</sub>烯烴；R<sup>2</sup>可為羥基或氯；R<sup>1</sup>可為二羥基-(C<sub>2-4</sub>烷基)；Q為鹵基；PG為羥基保護基；且X、Y及Z如本文所描述。如流程B中所示，首先利用標準偶合條件使化合物B1與化合物B2偶合，得到化合物B3。標準去除保護基程序提供化合物B4，其隨後可組裝至2,6-二羥基苯甲醛A4上而產生化合物B5。引入烯烴(例如經由施蒂勒偶合)提供化合物B6，其隨後可經由此項技術中已知之二羥基化程序轉化成式I化合物。

流程B



實例

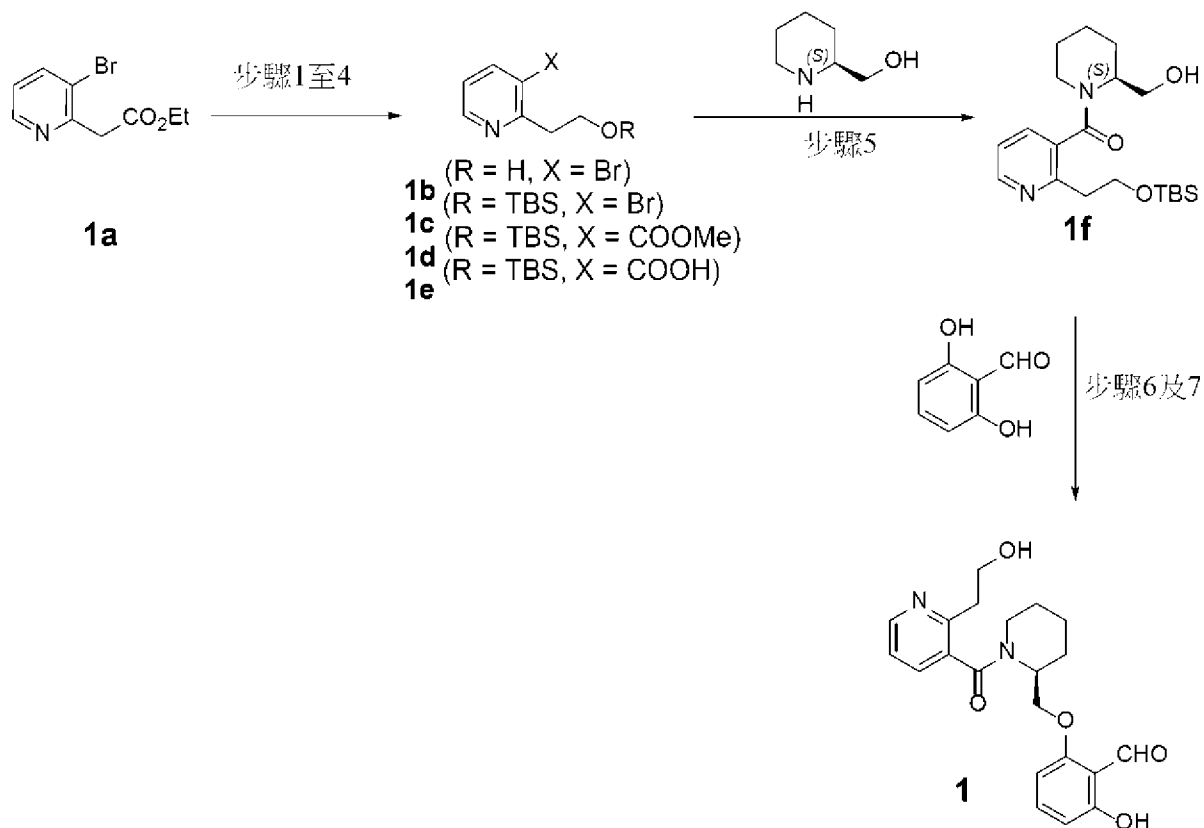
【0168】 包括以下實例以展現本發明之具體實施例。熟習此項技術者應瞭解，以下實例中所揭示之技術表示在本發明之實踐中運行良好之技術，且因此可視為構成其實踐之具體模式。然而，熟習此項技術者根據本發明應瞭解，在不背離本發明之精神及範疇的情況下可對所揭示之具體實施例作出許多改變且仍獲得相同或相似結果。

合成實例

實例1.合成(S)-2-羥基-6-((1-(2-(2-羥乙基)菸鹼鹽基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲醛，化合物1

【0169】 根據流程1A合成化合物1。

### 流程1A



步驟1：合成2-(3-溴吡啶-2-基)乙-1-醇(1b)。

【0170】 將2-(3-溴吡啶-2-基)乙酸乙酯(1a)(4 g, 16.39 mmol, 1當量)於四氫呋喃(「THF」)(40 mL)中之溶液置於100 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在-78°C下在攪拌下逐滴添加含氫化二異丁基鋁(「DIBAL-H」)之THF (16 mL, 32.00 mmol, 1.95當量)。使所得混合物升溫至室溫且在25°C下再攪拌3小時。隨後藉由添加50 mL飽和NH<sub>4</sub>Cl來淬滅反應物。用3×100 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且將有機層合併，用2×100 mL鹽水洗滌。將分離之有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、活性碳乾燥，過濾且隨後濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上且用乙酸乙酯/石油醚(1:3)溶離，得到標題化合物。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 202.0。

**步驟2：合成3-溴-2-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)吡啶(1c)。**

【0171】 將2-(3-溴吡啶-2-基)乙-1-醇(1.9 g, 9.40 mmol, 1當量)於二甲基甲醯胺(「DMF」)(20 mL)中之溶液、1H-咪唑(1.3 g, 18.81 mmol, 2當量)、4-二甲胺基吡啶(「DMAP」)(0.1 g, 0.94 mmol, 0.1當量)、第三丁基(氯)二甲基矽烷(2.8 g, 18.81 mmol, 2當量)置於100 mL圓底燒瓶中。將所得溶液加熱至50℃且攪拌2小時。將反應混合物冷卻且用2×50 mL乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用2×50 mL鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上且用乙酸乙酯/石油醚(1:3)溶離，得到標題化合物。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 316.1。

【0172】 或者，可使用第三丁基二苯基矽烷基(TBDPS)保護基代替第三丁基(氯)二甲基矽烷基(TBS)。在典型條件下，將咪唑(1.5至4當量)及第三丁基(氯)二苯基矽烷(TBDPSCl)(約1當量)添加至醇**1b** (1當量)於DCM (3至15 V)中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物1至48小時。由此在正常處理及純化之後得到產物(**1c2**)。TBDPS基團可使用TBAF (1至3當量)根據典型文獻條件移除。化合物8及化合物12可使用TBDPS作為保護基合成。

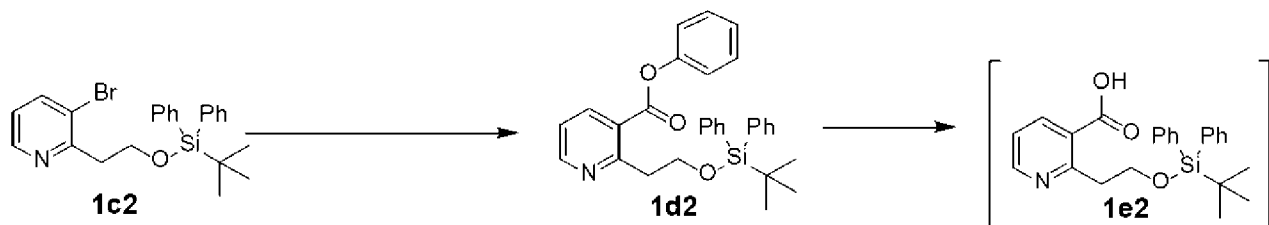
**步驟3：合成2-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)菸鹼酸甲酯(1d)。**

【0173】 將3-溴-2-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]吡啶(2.0 g, 6.32 mmol, 1當量)於甲醇(「MeOH」, 100 mL)中之溶液、三乙胺(「TEA」, 1.3 g, 12.65 mmol, 2當量)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)(「Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>」, 0.5 g, 0.63 mmol, 0.1當量)置於250 mL密封管中。在100℃下在CO氛圍(10 atm)下攪拌所得溶液16小時。在冷卻至室溫後，過濾反應混合物且濃縮濾液。將所得殘餘物施加至矽膠管柱上且

用乙酸乙酯/石油醚(1:3)溶離，得到標題化合物。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$  296.2。

### 替代合成：流程1B

#### 流程1B



【0174】或者，可在三乙胺(2當量)、催化量之乙酸鈣(例如0.02當量)及四氟硼酸三-第三丁基磷(例如0.08當量)存在下使用甲酸苯酯替換CO氣體作為羰基來源，以在加熱(80℃)下在乙腈(3至10 V)中將溴化物**1c2**轉化成甲酸酯**1d2**，持續2至48小時，隨後藉由在鹼性水溶液條件(含 $K_2CO_3$  2至8當量之3至10 V水；50至80℃，持續至多48小時)下水解酯來直接轉化成甲酸**1e2**。

#### 步驟4：合成2-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)菸鹼酸(1e)。

【0175】將2-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]吡啶-3-甲酸甲酯(1.7 g, 5.75 mmol, 1當量)於MeOH (20 mL)中之溶液及LiOH (275.6 mg, 11.51 mmol, 2當量)於 $H_2O$  (5 mL)中之溶液置於100 mL圓底燒瓶中。在25℃下攪拌所得溶液4小時。將水(10 mL)添加至反應混合物，藉由過濾收集呈沈澱物之粗產物。隨後藉由使用以下條件之急驟製備型HPLC (IntelFlash-1)純化粗產物：管柱，C18矽膠；移動相， $H_2O$ ：乙腈(「ACN」)= 10:1在10 min內增加至 $H_2O$ :ACN = 3:1，得到標題化合物。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$  282.1。

#### 步驟5.合成(S)-2-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)吡啶-3-基)(2-

(**羥甲基**)**哌啶-1-基**)**甲酮(1f)**。

【0176】 將2-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]吡啶-3-甲酸(1.4 g, 4.97 mmol, 1當量)、[(2S)-**哌啶-2-基**]甲醇(0.9 g, 7.46 mmol, 1.5當量)、*N,N*-二異丙基乙胺(「DIEA」, 1.3 g, 9.95 mmol, 2當量)、**3-氧化六氟磷酸1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎬**(「HATU」, 2.8 g, 7.46 mmol, 1.5當量)及30 mL二氯甲烷(「DCM」)置於100 mL圓底燒瓶中。將所得反應混合物在25℃下攪拌2小時, 且隨後用60 mL H<sub>2</sub>O稀釋。用3×50 mL乙酸乙酯萃取有機相。將合併之有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 過濾且濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上且用乙酸乙酯/石油醚(1:3)溶離, 得到標題化合物。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 379.2。

**步驟6及步驟7：合成(S)-2-羥基-6-((1-(2-(2-羥乙基)菸鹼鹽基)**哌啶-2-基**)甲氧基)苯甲醛(化合物1)。**

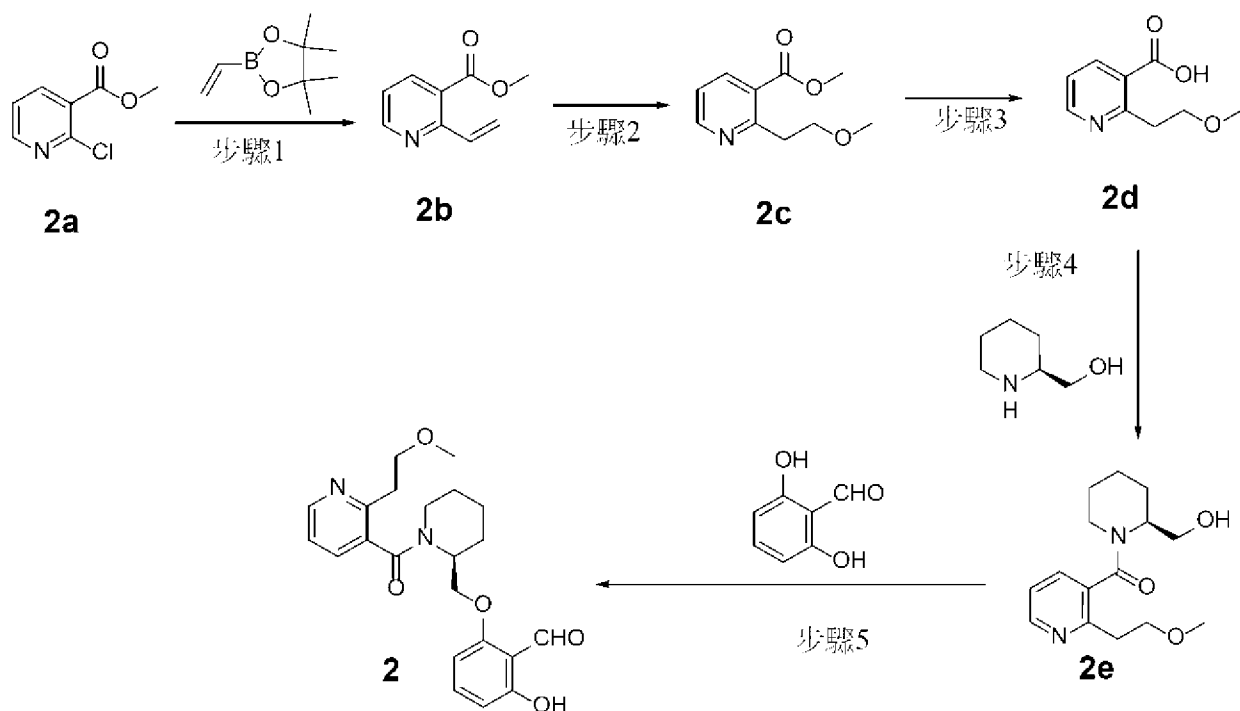
【0177】 將[(2S)-1-(2-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]吡啶-3-羰基)**哌啶-2-基**]甲醇(900 mg, 2.38 mmol, 1當量)於DCM (8 mL)中之溶液、2,6-二羥基苯甲醛(656.7 mg, 4.75 mmol, 2當量)及三苯基磷(「PPh<sub>3</sub>」, 1247.0 mg, 4.75 mmol, 2當量)置於100 mL圓底燒瓶中。接著在0℃下在攪拌下逐滴添加偶氮二甲酸二-第三丁酯(「DBAD」, 1094.8 mg, 4.75 mmol, 2當量)於DCM (2 mL)中之溶液。在25℃下攪拌所得溶液2小時。將反應混合物濃縮且溶解於20 mL THF中。向其添加氟化四丁銨(「TBAF」, 1243.1 mg, 4.75 mmol, 2當量)。在25℃下攪拌所得混合物2小時。濃縮反應混合物, 得到粗產物, 藉由使用以下條件之製備型HPLC (Prep-HPLC-006)將其純化：管柱, XBridge Prep C18 OBD管柱, 19 mm×150 mm 5 μm；移動相, 水(10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+ 0.1%

$\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ )及ACN (8 min內自14%相B達至35%，在1 min內保持95%，在1 min內降至14%，在1 min內保持14%)；偵測器，UV 254 nm。由此得到標題化合物。 $^1\text{H}$ TEM NMR (300 MHz, 353K,二甲亞砜(「DMSO」)- $d_6$ ):  $\delta$  11.36 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.51 (dd,  $J = 4.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.51-7.23 (m, 3H), 6.7-6.5 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.59 - 3.98 (m, 3H), 3.78 (br, 2H), 3.17-2.86 (m, 4H), 1.83-1.37 (m, 6H)。LCMS (ES)  $[\text{M}+1]^+$   $m/z$  385.2。

**實例2：**(S)-2-羥基-6-((1-(2-(2-甲氧基乙基)菸鹼鹽基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲醛，化合物2

【0178】 根據流程2合成化合物2。

流程2



**步驟1：**合成2-乙基吡啶-3-甲酸甲酯(2b)。

【0179】 將2-氯吡啶-3-甲酸甲酯(3 g，17.48 mmol，1.00當量)、二噁烷(40 mL)、水(4 mL)、2-乙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環

戊烷(5.39 g, 34.99 mmol, 2.00當量)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (11.40 g, 34.99 mmol, 2.00當量)及肆(三苯基膦)鈀(0)(「 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 」, 2.02 g, 1.75 mmol, 0.10當量)之混合物置於100 mL圓底燒瓶中。在100°C下於 $\text{N}_2$ 下攪拌所得溶液2小時。將反應混合物冷卻、過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/2)溶離來純化所得殘餘物, 得到2-乙烯基吡啶-3-甲酸甲酯。LCMS (ES)  $[\text{M}+1]^+$  m/z: 164.1。

**步驟2：合成2-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-甲酸甲酯(2c)。**

【0180】 將2-乙烯基吡啶-3-甲酸甲酯(1.5 g, 9.19 mmol, 1.00當量)、甲醇(20 mL)及氯化氫水溶液(36%, 2 mL)之溶液置於100 mL圓底燒瓶中。在60°C下攪拌所得溶液48小時。將混合物冷卻且隨後真空濃縮, 得到2-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-甲酸甲酯。LCMS (ES)  $[\text{M}+1]^+$  m/z: 196.1。

**步驟3：合成2-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-甲酸(2d)。**

【0181】 將2-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-甲酸甲酯(2.50 g, 12.81 mmol, 1.00當量)、甲醇(30 mL)、 $\text{H}_2\text{O}$  (6 mL)及 $\text{NaOH}$  (2.56 g, 64.00 mmol, 5.00當量)之溶液置於100 mL圓底燒瓶中。在50°C下攪拌所得溶液2小時。冷卻反應物, 藉由添加氯化氫水溶液(2 M)將pH調整至6。用3×50 mL  $\text{DCM}/\text{MeOH}$ (10/1)萃取混合物。將合併之有機層用1×100 mL鹽水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮, 產生(粗) 2-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-甲酸。LCMS (ES)  $[\text{M}+1]^+$  m/z: 182.1。

**步驟4：合成[(2S)-1-[[2-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-基]羰基]哌啶-2-基]甲醇(2e)。**

【0182】 將2-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-甲酸(600 mg, 3.31 mmol,

1.00當量)、二氯甲烷(30 mL)、(2S)-哌啶-2-基甲醇(762 mg, 6.62 mmol, 2.00當量)、DIEA (855 mg, 6.62 mmol, 2.00當量)及HATU (1.89 g, 4.97 mmol, 1.50當量)之溶液置於100 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液1小時。將粗反應混合物過濾且濃縮。藉由逆相製備型HPLC(Prep-C18, 20-45  $\mu$ M, 120 g, *Tianjin Bonna-Agela Technologies*; 經12 min時段自15% CH<sub>3</sub>CN水溶液至40% CH<sub>3</sub>CN水溶液之梯度溶離, 其中兩種溶劑皆含有0.1%氨氣)純化所得殘餘物, 得到[(2S)-1-[[2-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-基]羰基]哌啶-2-基]甲醇。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 279.1。

**步驟5: (S)-2-羥基-6-((1-(2-(2-甲氧基乙基)菸鹼鹽基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲醛(化合物2)。**

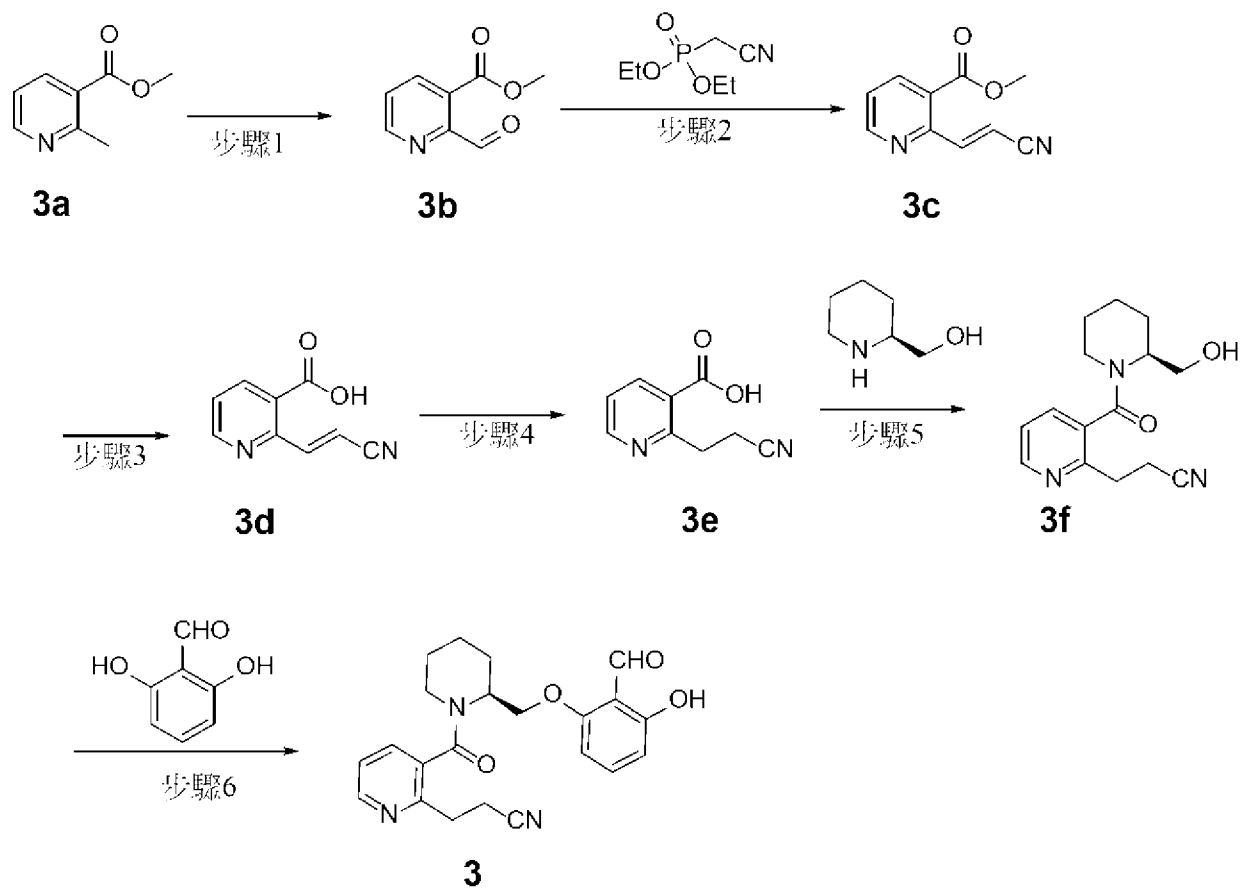
**【0183】** 將[(2S)-1-[[2-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-基]羰基]哌啶-2-基]甲醇(265 mg, 0.95 mmol, 1.00當量)、二氯甲烷(10 mL)、2,6-二羥基苯甲醛(263 mg, 1.90 mmol, 2.00當量)及PPh<sub>3</sub>(499 mg, 1.90 mmol, 2.00當量)之溶液置於50 mL 3頸圓底燒瓶中。在0°C下於N<sub>2</sub>下添加偶氮二甲酸二苯甲酯(「DBAD」)(438 mg, 1.90 mmol, 2.00當量)於DCM (5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液2小時。真空濃縮所得混合物。藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離之矽膠管柱純化殘餘物。將粗反應混合物過濾且進行逆相製備型HPLC (Prep-C18, 5 mM XBridge管柱, 19×150 mm, Waters; 經6 min時段自22% CH<sub>3</sub>CN水溶液至42% CH<sub>3</sub>CN水溶液之梯度溶離, 其中兩種溶劑皆含有0.1%三氟乙酸(「TFA」)), 得到2-羥基-6-[(1-[羥基[2-(2-甲氧基乙基)哌啶-3-基]甲基]哌啶-2-基)甲氧基]環己烷-1-甲醛。<sup>1</sup>HTEM NMR (300 MHz, 353 K, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.64(s, 1H), 10.28(s,

1H), 8.56(dd,  $J=5.1$  Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.78-7.59(m, 1H), 7.52(t,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.39-7.21(m, 1H), 6.72(s, 1H), 6.55(d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 5.19(s, 1H), 4.33-4.21(m, 3H), 3.83-3.57(m, 2H), 3.30-3.08(m, 4H), 3.04-2.84(m, 2H), 2.01-1.82(m, 1H), 1.82-1.55(m, 4H), 1.55-1.28(m, 1H)。  
LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$ : 399.1。

**實例3：(S)-3-(3-(2-((2-甲鹽基-3-羥基苯氧基)甲基)哌啶-1-羰基)吡啶-2-基)丙腈，化合物3**

【0184】 根據流程3合成化合物3。

**流程3**



**步驟1：合成2-甲鹽基菸鹼酸甲酯(3b)。**

【0185】 將2-甲基吡啶-3-甲酸甲酯(5 g, 33.08 mmol, 1當量)於二噁烷(50 mL)中之溶液、(側氧基-λ4-亞碲烷基)氧烷(二氧化碲)(5.5 g,

49.61 mmol, 1.5當量)置於100 mL圓底燒瓶中。在110℃下攪拌16小時後，將反應混合物冷卻至室溫，濃縮，且用100 mL H<sub>2</sub>O稀釋。隨後將其用4×100 mL乙酸乙酯萃取，且合併有機層。將有機層用200 mL鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。將所得殘餘物施加至矽膠管柱上且用乙酸乙酯/石油醚(1:5)溶離，得到標題化合物。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 166.0。

**步驟2：合成(E)-2-(2-氰基乙烯基)菸鹼酸甲酯(3c)。**

【0186】 將2-甲醯基吡啶-3-甲酸甲酯(2.5 g, 15.14 mmol, 1當量)於THF (30 mL)中之溶液置於100 mL圓底燒瓶中。接著在0℃下添加(氰基甲基)膦酸二乙酯(3.2 g, 18.17 mmol, 1.2當量)且在0℃下逐份添加(第三丁氧基)鉀(2.5 g, 22.71 mmol, 1.5當量)。在室溫下攪拌所得混合物16小時。濾出固體。將濾液用100 mL H<sub>2</sub>O稀釋，且用2×80 mL乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用2×100 mL鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。將所得殘餘物施加至矽膠管柱上且用乙酸乙酯/石油醚(1:5)溶離，得到標題化合物。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 189.1。

**步驟3：合成(E)-2-(2-氰基乙烯基)菸鹼酸(3d)。**

【0187】 將2-[(1E)-2-氰基乙-1-烯-1-基]吡啶-3-甲酸甲酯(1.4 g, 7.44 mmol, 1當量)於MeOH (20 mL)中之溶液、NaOH (0.6 g, 14.88 mmol, 2當量)於H<sub>2</sub>O (4 mL)中之溶液置於100 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌2小時後，用10 mL H<sub>2</sub>O稀釋反應物，用HCl (2 mol/L)將pH調整到6至7，且隨後濃縮。藉由使用以下條件之急驟製備型HPLC (IntelFlash-1)純化粗產物：管柱，C18矽膠；移動相，10 min自H<sub>2</sub>O:ACN = 10:1增加至H<sub>2</sub>O:ACN = 1:1。由此得到標題化合物。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 175.0。

**步驟4：合成2-(2-氰基乙基)菸鹼酸(3e)。**

【0188】 將2-[(1E)-2-氰基乙-1-烯-1-基]吡啶-3-甲酸(600 mg, 3.45 mmol, 1當量)於MeOH (20 mL)中之溶液、鈀/碳(「Pd/C」, 120 mg, 1.13 mmol, 0.33當量)置於100 mL圓底燒瓶中。在室溫下在H<sub>2</sub>氛圍(20 atm)下攪拌所得溶液16小時。濾出固體。濃縮濾液, 得到粗產物。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 177.1。

**步驟5：合成(S)-3-(3-(2-(羥甲基)哌啶-1-羰基)吡啶-2-基)丙腈(3f)。**

【0189】 將2-[(1E)-2-氰基乙-1-烯-1-基]吡啶-3-甲酸(550 mg, 3.16 mmol, 1當量)於DMF (6 mL)中之溶液、[(2S)-哌啶-2-基]甲醇(545.6 mg, 4.74 mmol, 1.5當量)、DIEA (816.3 mg, 6.32 mmol, 2當量)、HATU (1801.2 mg, 4.74 mmol, 1.5當量)置於50 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液4小時。將混合物用40 mL H<sub>2</sub>O稀釋且用3×30 mL乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用30×30 mL鹽水洗滌, 經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 過濾且濃縮。藉由使用以下條件之急驟製備型HPLC (IntelFlash-1)純化所得殘餘物: 管柱, C18矽膠; 移動相, 10 min自H<sub>2</sub>O:ACN = 10:1增加至H<sub>2</sub>O:ACN = 1:1。由此得到標題化合物。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 274.1。

**步驟6：合成(S)-3-(3-(2-((2-甲醯基-3-羥基苯氧基)甲基)哌啶-1-羰基)吡啶-2-基)丙腈(化合物3)。**

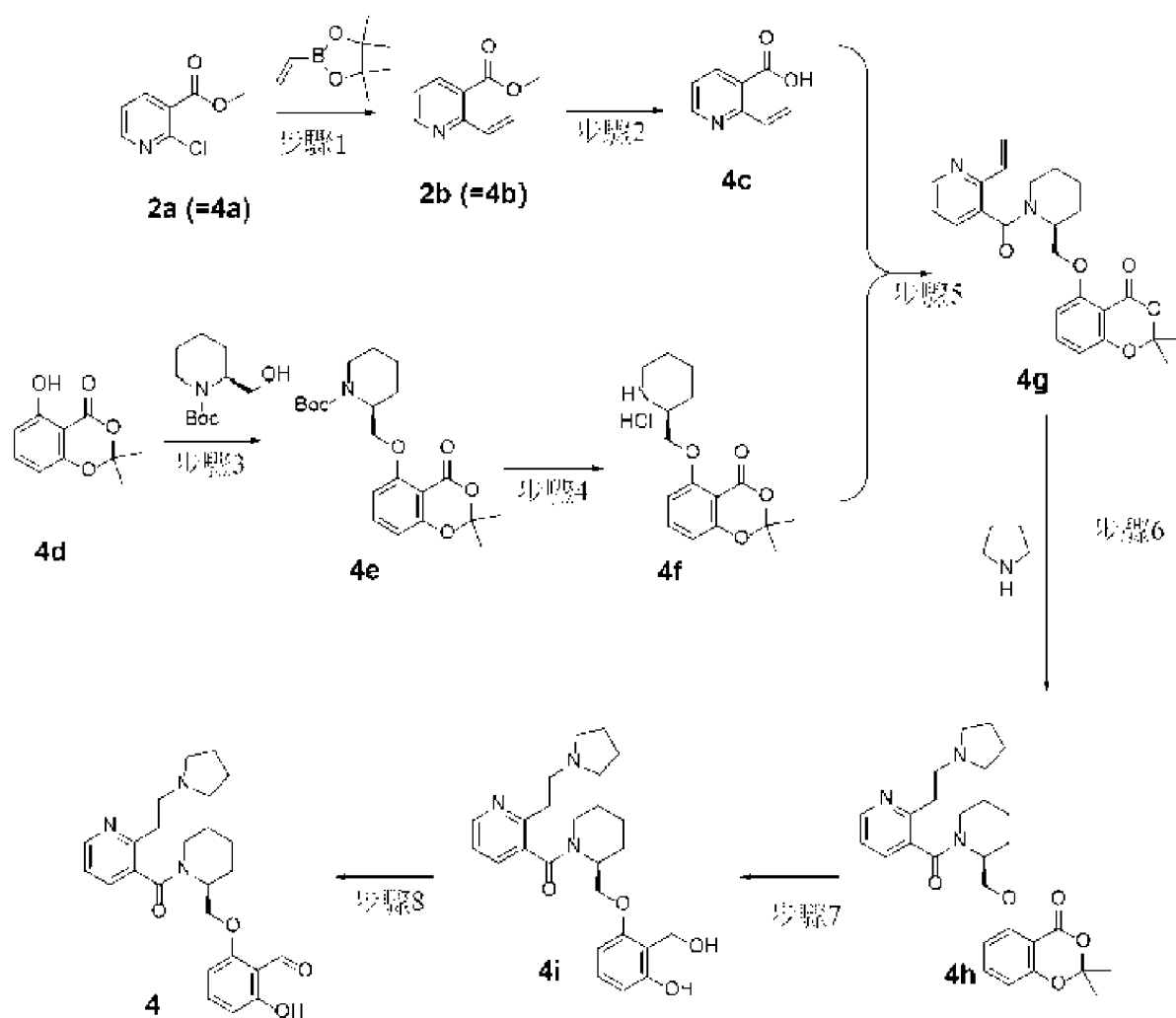
【0190】 將3-[3-[(2S)-2-(羥甲基)哌啶-1-羰基]吡啶-2-基]丙腈(200 mg, 0.73 mmol, 1當量)於DCM (3 mL)中之溶液、2,6-二羥基苯甲醛(202.1 mg, 1.46 mmol, 2當量)、PPh<sub>3</sub> (383.8 mg, 1.46 mmol, 2當量)置於50 mL圓底燒瓶中。接著在0℃下添加DBAD (337.0 mg, 1.46

mmol，2當量)。在室溫下攪拌所得混合物2小時，且隨後真空濃縮；將殘餘物用5 mL ACN稀釋且過濾。藉由使用以下條件之製備型HPLC (Prep-HPLC-007)純化粗產物：管柱，SunFire Prep C18 OBD管柱，150 mm 5  $\mu$ m 10 nm；移動相，水(0.1%甲酸)及MeOH (在7 min內自40%相B達至55%，在1 min內保持95%，在1 min內降至40%，在1 min內保持40%)；偵測器，UV。由此得到標題化合物。<sup>1</sup>HTEM NMR (300 MHz, 353K, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  11.60 (br, 1H), 10.27 (br, 1H), 8.60 (dd, *J* = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.52 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.49 (br, 1H), 4.32 (dd, *J* = 10.3, 6.2 Hz, 1H), 3.21 -2.89 (m, 6H), 1.91-1.46 (m, 6H)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 394.1。

**實例4：(S)-2-羥基-6-((1-(2-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)菸鹼鹽基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲醛，化合物4**

**【0191】** 根據流程4合成化合物4。

流程4



步驟1：合成2-乙基吡啶-3-甲酸甲酯(4b)。

【0192】 向100 mL圓底燒瓶中將2-氯吡啶-3-甲酸甲酯(3 g, 17.48 mmol, 1.00當量)、二噁烷(40 mL)、水(4 mL)、2-乙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(5.39 g, 34.99 mmol, 2.00當量)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (11.40 g, 34.99 mmol, 2.00當量)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (2.02 g, 1.75 mmol, 0.10當量)之混合物置入100 mL圓底燒瓶中。在100℃下於 $\text{N}_2$ 下攪拌所得溶液2小時。將反應混合物冷卻、過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/2)溶離來純化所得殘餘物，得到2-乙基吡啶-3-甲酸甲酯。LCMS (ES)  $[\text{M}+1]^+$  m/z: 164.1。

**步驟2：合成2-乙基吡啶-3-甲酸(4c)。**

【0193】 將2-乙基吡啶-3-甲酸甲酯(3.0 g, 18.39 mmol, 1當量)、MeOH (50 mL)、H<sub>2</sub>O (5 mL)及NaOH (3.7 g, 91.93 mmol, 5.0當量)之溶液置於100 mL圓底燒瓶中。在50℃下攪拌2小時後，冷卻反應混合物，且藉由添加HCl水溶液(2 M)將pH調整至5。將所得混合物濃縮且用100 mL DCM稀釋。濾出固體。濃縮混合物。由此得到2-乙基吡啶-3-甲酸。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 150.1。

**步驟3：合成(2S)-2-[(2,2-二甲基-4-側氧基-2,4-二氫-1,3-苯并二氧雜環己烯-5-基)氧基]甲基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(4e)。**

【0194】 可根據此項技術中已知之方法合成化合物4d。

【0195】 將5-羥基-2,2-二甲基-2,4-二氫-1,3-苯并二氧雜環己烯-4-酮(4d, 10.0 g, 51.50 mmol, 1當量)、THF (300 mL)、(2S)-2-(羥甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(22.2 g, 103.12 mmol, 2.00當量)及PPh<sub>3</sub> (40.5 g, 154.49 mmol, 3當量)之溶液置於1000 mL圓底燒瓶中。在0℃下於N<sub>2</sub>下逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(「DIAD」, 31.2 g, 154.49 mmol, 3當量)於THF (30 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液4小時。濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/3)溶離來純化殘餘物。由此得到(2S)-2-[(2,2-二甲基-4-側氧基-2,4-二氫-1,3-苯并二氧雜環己烯-5-基)氧基]甲基]哌啶-1-甲酸第三丁酯。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 392.2。

**步驟4：合成2,2-二甲基-5-[(2S)-哌啶-2-基]甲氧基]-2,4-二氫-1,3-苯并二氧雜環己烯-4-酮(4f)。**

【0196】 將(2S)-2-[(2,2-二甲基-4-側氧基-2,4-二氫-1,3-苯并二氧雜環己烯-5-基)氧基]甲基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.0 g, 5.10 mmol, 1當

量)、DCM (15 mL)及HCl/二噁烷(4 M, 5 mL)之溶液置於50 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液1小時。濃縮所得混合物。由此得到2,2-二甲基-5-[[[(2S)-哌啶-2-基]甲氧基]-2,4-二氫-1,3-苯并二氧雜環己烯-4-酮。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 292.2。

**步驟5：合成5-[[[(2S)-1-(2-乙基吡啶-3-羰基)哌啶-2-基]甲氧基]-2,2-二甲基-2,4-二氫-1,3-苯并二氧雜環己烯-4-酮(4g)。**

**【0197】** 在0℃下將2,2-二甲基-5-[[[(2S)-哌啶-2-基]甲氧基]-2,4-二氫-1,3-苯并二氧雜環己烯-4-酮鹽酸鹽(1.0 g, 3.05 mmol, 1當量)、DCM (50 mL, 786.50 mmol, 257.82當量)、2-乙基吡啶-3-甲酸(910.0 mg, 6.10 mmol, 2.00當量)、DIEA (2.0 g, 15.25 mmol, 5當量)及HATU (2.3 g, 6.10 mmol, 2當量)之溶液置於100 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌2小時後，將反應混合物用50 mL DCM稀釋且用3×50 mL鹽水洗滌。使有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)溶離來純化殘餘物。由此得到5-[[[(2S)-1-(2-乙基吡啶-3-羰基)哌啶-2-基]甲氧基]-2,2-二甲基-2,4-二氫-1,3-苯并二氧雜環己烯-4-酮。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 423.2。

**步驟6：合成2,2-二甲基-5-[[[(2S)-1-[2-[2-(吡咯啶-1-基)乙基]吡啶-3-羰基]哌啶-2-基]甲氧基]-2,4-二氫-1,3-苯并二氧雜環己烯-4-酮(4h)。**

**【0198】** 將5-[[[(2S)-1-(2-乙基吡啶-3-羰基)哌啶-2-基]甲氧基]-2,2-二甲基-2,4-二氫-1,3-苯并二氧雜環己烯-4-酮(650 mg, 1.54 mmol, 1當量)、乙醇(20 mL)、吡咯啶(218.8 mg, 3.08 mmol, 2.00當量)及TEA (311.4 mg, 3.08 mmol, 2當量)之溶液置於50 mL圓底燒瓶中。將反應混合物在85℃下攪拌16小時，冷卻且真空濃縮。藉由矽膠管柱藉由用二氯

甲烷/甲醇(10/1)溶離來純化所得殘餘物。由此得到2,2-二甲基-5-[[[(2S)-1-[2-[2-(吡咯啉-1-基)乙基]吡啶-3-羰基]哌啶-2-基]甲氧基]-2,4-二氫-1,3-苯并二氧雜環己烯-4-酮。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 494.3。

**步驟7：合成2-(羥甲基)-3-[[[(2S)-1-[2-[2-(吡咯啉-1-基)乙基]吡啶-3-羰基]哌啶-2-基]甲氧基]苯酚(4i)。**

**【0199】** 將2,2-二甲基-5-[[[(2S)-1-[2-[2-(吡咯啉-1-基)乙基]吡啶-3-羰基]哌啶-2-基]甲氧基]-2,4-二氫-1,3-苯并二氧雜環己烯-4-酮(500 mg, 1.01 mmol, 1當量)及THF (10 mL)之溶液置於50 mL 3頸圓底燒瓶中。在-78℃下於N<sub>2</sub>下向其逐滴添加氫化鋰鋁於THF中之溶液(「LiAlH<sub>4</sub> THF溶液」, 2.03 mL, 1 M, 2.03 mmol, 2當量)。在-78℃下攪拌所得混合物1小時。使反應混合物升溫至0℃, 且隨後向其逐滴添加0.07 mL H<sub>2</sub>O、0.07 mL 15% NaOH水溶液及0.21 mL H<sub>2</sub>O。將混合物升溫至室溫且攪拌30分鐘。濾出固體。濃縮濾液。由此得到2-(羥甲基)-3-[[[(2S)-1-[2-[2-(吡咯啉-1-基)乙基]吡啶-3-羰基]哌啶-2-基]甲氧基]苯酚。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 440.3。

**步驟8：合成(S)-2-羥基-6-((1-(2-(2-(吡咯啉-1-基)乙基)菸鹼鹽基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲醛(4)。**

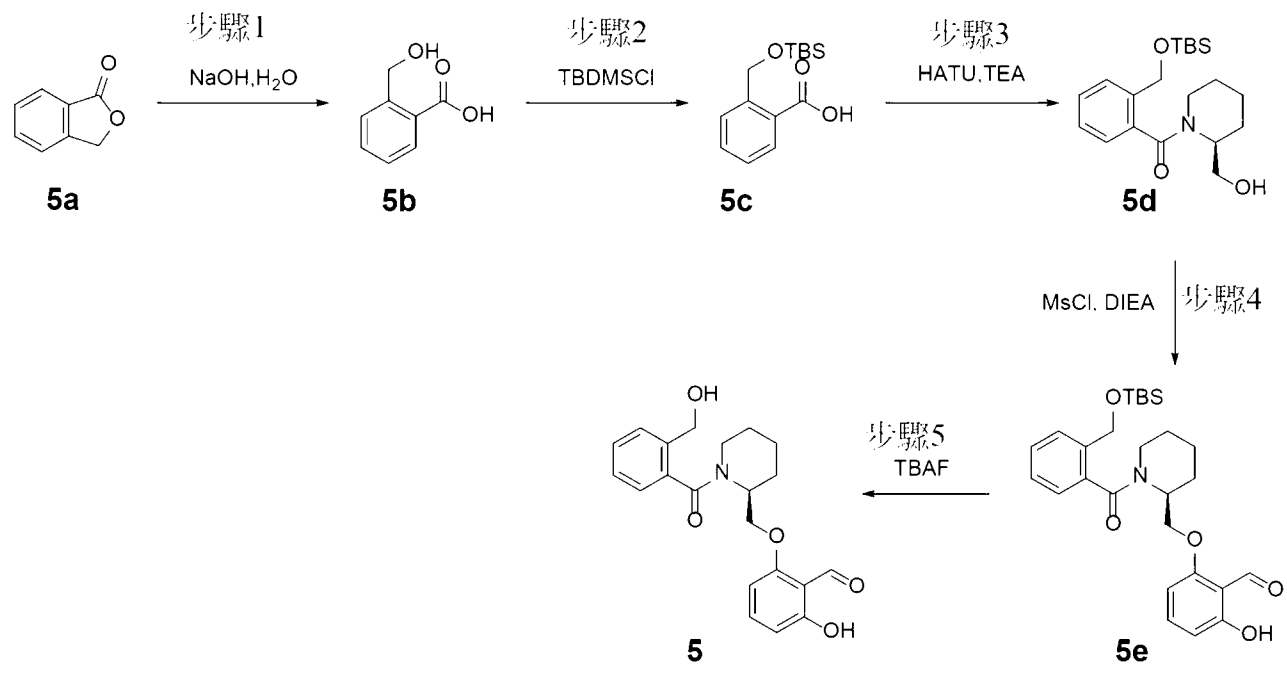
**【0200】** 將2-(羥甲基)-3-[[[(2S)-1-[2-[2-(吡咯啉-1-基)乙基]吡啶-3-羰基]哌啶-2-基]甲氧基]苯酚(200 mg, 0.46 mmol, 1當量)、DCM (10 mL)及MnO<sub>2</sub> (791.1 mg, 9.10 mmol, 20.00當量)之混合物置於50 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得混合物1小時。將反應混合物過濾且濃縮。藉由逆相製備型HPLC (Prep-C18, 5 mM XBridge管柱, 19×150 mm, Waters; 經6 min時段自15% MeCN水溶液至35%MeCN水溶液之梯度溶

離，其中兩種溶劑皆含有0.1%TFA)純化所得殘餘物，得到2-羥基-6-[[[(2S)-1-[2-[2-(吡咯啉-1-基)乙基]吡啶-3-羰基]哌啶-2-基]甲氧基]苯甲酰]。  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.57 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.60 (dd,  $J = 4.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 7.7, 4.8$  Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.61 - 6.52 (m, 1H), 4.61-4.41 (m, 1H), 4.41 - 4.25 (m, 1H), 3.60 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.51 - 2.96 (m, 8H), 2.07-1.84 (m, 5H), 1.81-1.36(m, 5H)。 LCMS (ES)  $[\text{M}+1]^+$   $m/z$ : 438.2。

**實例5：**(S)-2-羥基-6-((1-(2-(羥甲基)苯甲酰基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲酰，化合物5

【0201】 根據流程5合成化合物5。

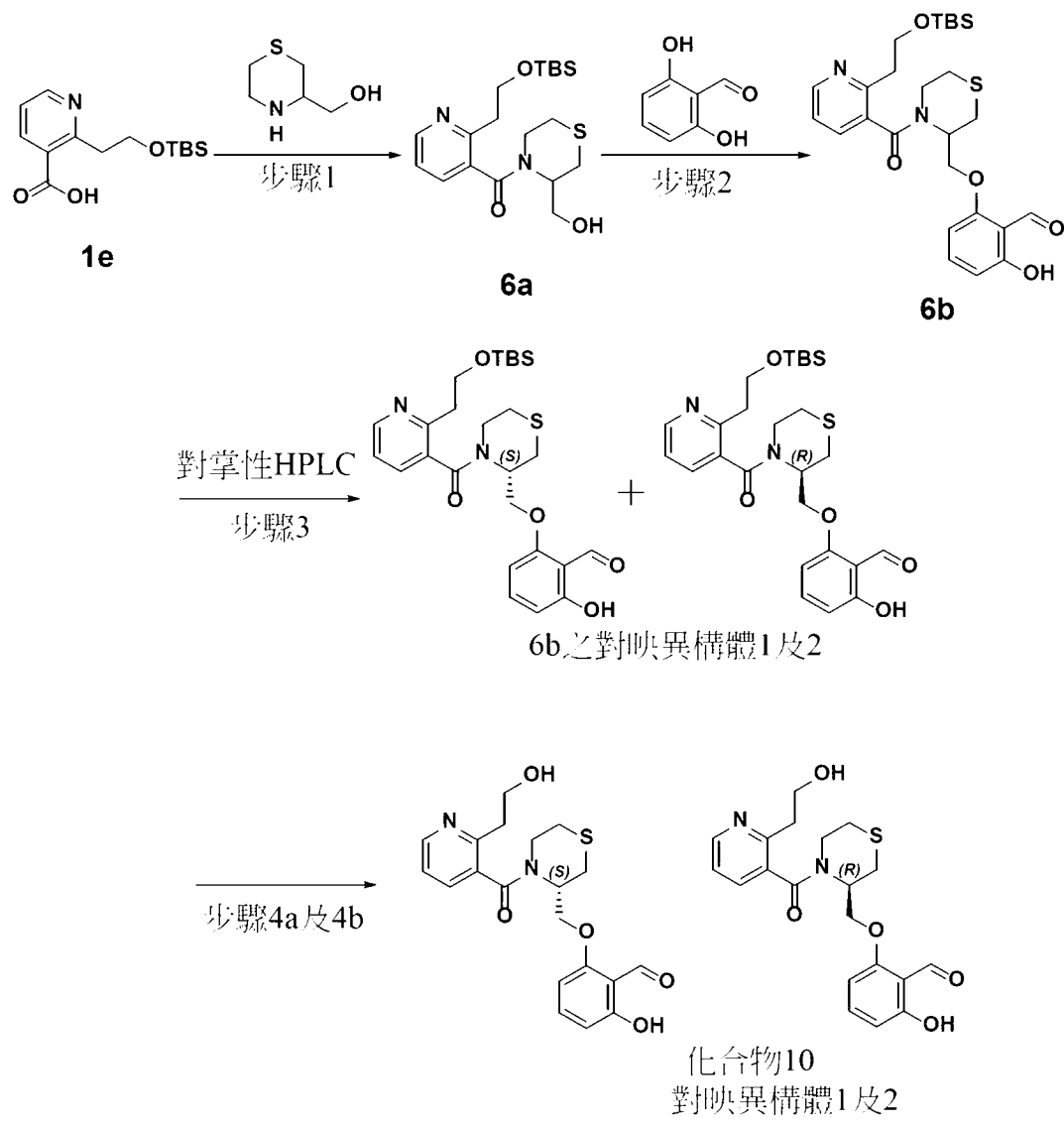
**流程5**



【0202】 在流程5中，TBDMSCl係指第三丁基二甲基氯矽烷，且 MsCl係指甲磺醯氯。化合物5：MS  $m/z$  370.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 392.2  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

實例6：(R)-2-羥基-6-((4-(2-(2-羥乙基)菸鹼鹽基)硫嗎啉-3-基)甲氧基)苯  
甲醛及(S)-2-羥基-6-((4-(2-(2-羥乙基)菸鹼鹽基)硫嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲  
醛

流程6A



步驟1：合成[4-(2-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]吡啶-3-羧基)硫  
嗎啉-3-基]甲醇(6a)。

【0203】 向100 mL 3頸圓底燒瓶添加2-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)  
氧基]乙基]吡啶-3-甲酸(2.00 g，7.11 mmol，1.00當量)、硫嗎啉-3-基  
甲醇(0.95 g，7.13 mmol，1.00當量)、DIEA (2.76 g，21.32 mmol，3.00

當量)及DCM (30.00 mL)。在0℃下向此混合物中逐份添加HATU (3.24 g, 8.53 mmol, 1.20當量)。使所得反應混合物升溫至室溫且攪拌過夜。隨後藉由添加30 mL水淬滅反應物。用3×30 mL二氯甲烷萃取所得溶液，且將有機層分離、合併且經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物施加至使用THF/石油醚(「PE」)(30%)作為溶離劑之矽膠管柱上。濃縮合併之溶離份，產生[4-(2-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]吡啶-3-羰基)硫嗎啉-3-基]甲醇。LCMS (ES) [M+H]<sup>+</sup> m/z: 397。

**步驟2. 合成2-[[4-(2-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]吡啶-3-羰基)硫嗎啉-3-基]甲氧基]-6-羥基苯甲醛(6b)。**

**【0204】** 向100 mL 3頸圓底燒瓶添加[4-(2-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]吡啶-3-羰基)硫嗎啉-3-基]甲醇(1.50 g, 3.78 mmol, 1.00當量)、2,6-二羥基苯甲醛(0.63 g, 4.56 mmol, 1.21當量)、PPh<sub>3</sub> (1.19 g, 4.54 mmol, 1.20當量)及DCM (30.00 mL)。在0℃下在攪拌下經20 min向此溶液中逐滴添加DIAD (0.92 g, 4.54 mmol, 1.20當量)。將所得混合物在室溫下攪拌過夜且濃縮。將殘餘物直接施加至使用THF/PE (25%)作為溶離劑之矽膠管柱上。濃縮合併之溶離份，得到2-[[4-(2-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]吡啶-3-羰基)硫嗎啉-3-基]甲氧基]-6-羥基苯甲醛。LCMS (ES) [M+H]<sup>+</sup> m/z: 517。

**步驟3. 對掌性HPLC分離化合物6b。**

**【0205】** 藉由以下條件藉由對掌性HPLC純化外消旋體，得到化合物6b之對映異構體1及對映異構體2：管柱：Lux Cellulose-4, 4.6×100 mm, 3 μm；移動相，A：正己烷 B：乙醇(35% B, 18 min)；流速：30 mL/min；偵測器，254。LCMS (ES) [M+H]<sup>+</sup> m/z: 517 (針對兩種化合

物)。

**步驟4a. 移除TBS基團，得到化合物10對映異構體1。**

【0206】在0℃下在攪拌下將含HCl (約2 M)之5 ml乙酸乙酯(「EA」)逐滴添加至含化合物6b之對映異構體1 (335.00 mg, 0.65 mmol, 1.00當量)之EA (3.00 mL)中。在室溫下攪拌所得溶液2小時。用飽和NaHCO<sub>3</sub>將溶液之pH值調整至8。用3×10 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且將有機層合併、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。藉由使用以下條件之製備型HPLC純化粗產物：管柱，XBridge Prep C18 OBD管柱，19 cm，150 mm，5 μm；移動相，水(0.1% HCOOH)及CAN (在10 min內自30%相B達至40%)；偵測器，254。由此得到化合物10之對映異構體1，滯留時間=4.06 min。LCMS (ES) [M+H]<sup>+</sup> *m/z*: 403.1; [M+Na]<sup>+</sup> *m/z*: 425.1。

**步驟4b. 移除TBS基團，得到化合物10對映異構體2。**

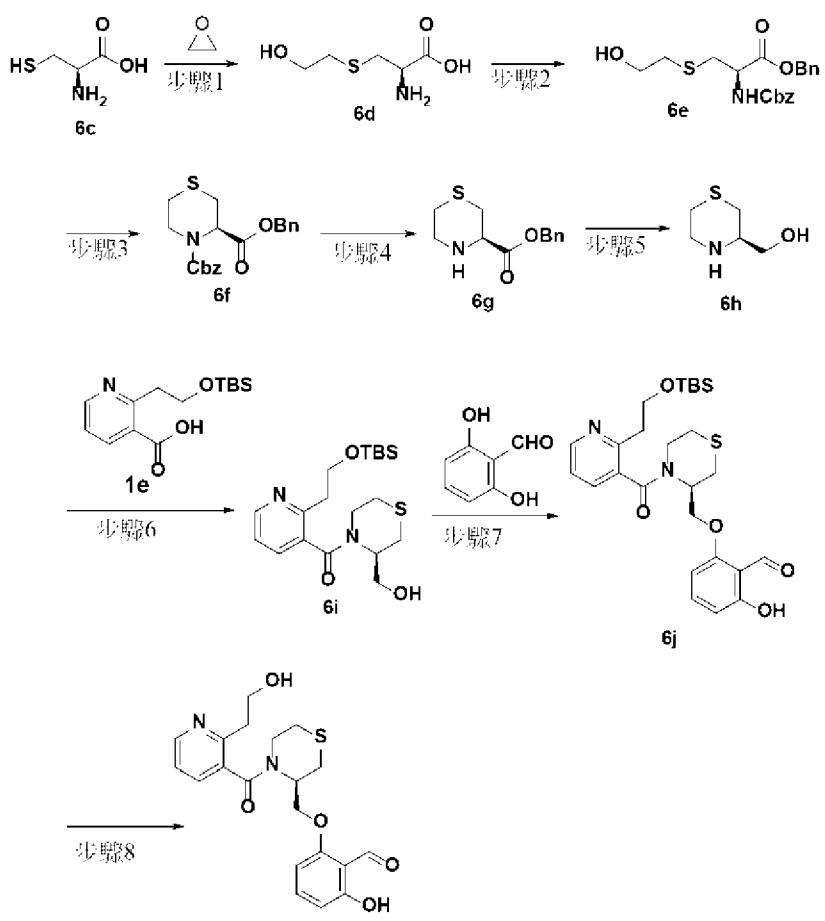
【0207】在0℃下在攪拌下將HCl (約2 M)之5 ml EA逐滴添加至含化合物6b之對映異構體2 (335.00 mg, 0.65 mmol, 1.00當量)之EA(3.00mL)中。在室溫下攪拌所得溶液2小時。用飽和NaHCO<sub>3</sub>將溶液之pH值調整至8。用3×10 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且將有機層合併、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。藉由使用以下條件之製備型HPLC純化粗產物(200 mg)：管柱，XBridge Prep C18 OBD管柱，19 cm，150 mm，5 μm；移動相，水(0.1% HCOOH)及CAN (在10 min內自30%相B達至40%)；偵測器，254。由此得到化合物10之對映異構體2，滯留時間=5.40 min。LCMS (ES) [M+H]<sup>+</sup> *m/z*: 403.2; [M+Na]<sup>+</sup> *m/z*: 425.1。

**(*R*)-2-羥基-6-((4-(2-(2-羥乙基)菸鹼鹼基)硫嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛之替**

代合成

【0208】 (R)-2-羥基-6-((4-(2-(2-羥乙基)菸鹼鹽基)硫嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛可如流程6B中所描繪直接由對掌性(R)-硫嗎啉-3-基甲醇製備。

流程6B



步驟1

【0209】 向L-半胱氨酸(100.0 g，825.4 mmol，1.0當量)於H<sub>2</sub>O (1.0 L)中之溶液中添加NaOH (3.3 g，82.5 mmol，0.1當量)。將反應混合物冷卻至0℃後，逐滴添加環氧乙烷(100.0 g，2.26 mol，2.75當量)。於水/冰浴中在0至25℃下攪拌所得溶液3小時。用3×500 mL乙酸乙酯萃取所得溶液以移除無變化之環氧乙烷。減壓濃縮水層。將粗產物用EtOH (200 mL)濕磨1小時且過濾。由此得到羥乙基半胱氨酸。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup>

m/z: 166.2 ; 滯留時間0.174 min 。  $^1\text{H-NMR}$ : (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , ppm):  $\delta$  3.83 (dd,  $J = 3.0, 6.0$  Hz, 1H), 3.67 (t,  $J = 6.0$ , 2H), 3.04(dd,  $J = 14.8, 4.4$  Hz, 1H), 2.97 (dd,  $J = 14.8, 7.4$  Hz, 1H), 2.68 (t,  $J = 6.0$ , 2H) 。

## 步驟2

【0210】 在 $0^\circ\text{C}$  下經30 min向 羥乙基半胱胺酸(130.0 g , 786.8 mmol , 1.0當量)及 $\text{KHCO}_3$  (165.4 g , 1.65 mol , 2.1當量)於二噁烷(700 mL , 8.26 mol , 10.5當量)及 $\text{H}_2\text{O}$  (700 mL)中之混合物中逐滴添加CbzCl (147.6 g , 865 mmol , 1.1當量)。在0至 $25^\circ\text{C}$ 下攪拌所得溶液5小時。蒸發溶劑且將殘餘物溶解於DMF (1000 mL)中。添加BnBr (148 g , 0.86 mol , 1.1當量), 且在0至 $25^\circ\text{C}$ 下攪拌所得混合物16小時。隨後藉由添加1000 mL水淬滅反應物。用 $3 \times 1000$  mL EtOAc萃取所得溶液, 將合併之有機層用鹽水洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。將殘餘物施加至用乙酸乙酯/石油醚(1:50至1:5)之矽膠管柱上。由此得到(2R)-2-[[ (苯甲氧基)羰基]胺基]-3-[(2-羥乙基)硫基]丙酸苯甲酯。LCMS (ES)  $[\text{M}+1]^+$  m/z: 390.5 ; 滯留時間1.146 min,  $^1\text{H-NMR}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  7.39-7.33 (m, 10H), 5.83 (br, 1H), 5.26 (d,  $J = 4.7$  Hz, 2H), 5.17(s, 2H), 4.71-4.65 (m, 1H), 3.69-3.63(m, 2H), 3.09-2.98 (m, 2H), 2.71-2.61 (m, 2H) 。

## 步驟3

【0211】 將(2R)-2-[[ (苯甲氧基)羰基]胺基]-3-[(2-羥乙基)硫基]丙酸苯甲酯(90.0 g , 231 mmol , 1.0當量)、THF (1.0 L)、DEAD (48.3 g , 277 mmol , 1.2當量)置於用惰性氬氣氛圍吹掃及維持之2500 mL 3頸圓底燒瓶中。將反應物冷卻至 $0^\circ\text{C}$ 後, 逐滴添加含 $\text{PPh}_3$  (78.8 g , 300 mmol , 1.3當量)之THF (100 mL)。在0至 $25^\circ\text{C}$ 下攪拌所得溶液16小時。濃縮所得

混合物。將殘餘物施加至使用THF/PE (1:100至1:5)之矽膠管柱上。由此得到(3R)-硫嗎啉-3,4-二甲酸3,4-二苯甲酯。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$ : 372.1; 滯留時間1.312 min。

#### 步驟4

【0212】 將(3R)-硫嗎啉-3,4-二甲酸3,4-二苯甲酯(100.0 g, 269 mmol, 1.0當量)、DCM (1.0 L)置於2500 mL 3頸圓底燒瓶中。將反應物冷卻至0℃, 逐滴添加TMSI (161.6 g, 0.81 mol, 3當量)。於水/冰浴中在0至25℃下攪拌所得溶液1小時。隨後藉由添加100 mL MeOH淬滅反應物。濃縮所得混合物。用HCl(2 mol/L)將溶液之pH值調整至1。用2×500 mL MTBE萃取所得溶液, 且合併水層。用NaHCO<sub>3</sub> (2 mol/L)將pH調整至8。用3×500 mL乙酸乙酯萃取所得溶液。將合併之有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且減壓濃縮。由此得到(3R)-硫嗎啉-3-甲酸苯甲酯。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$ : 238.1; 滯留時間1.026 min; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 7.43-7.33 (m, 5H), 5.25 (s, 2H), 3.74 (dd,  $J$  = 8.6, 3.4 Hz, 1H), 3.40 (ddd,  $J$  = 12.5, 4.9, 3.0 Hz, 1H), 3.04 (ddd,  $J$  = 12.5, 9.8, 2.7 Hz, 1H), 2.90 (ddd,  $J$  = 13.2, 3.4, 1.3 Hz, 1H), 2.82 (dd,  $J$  = 13.3, 8.6 Hz, 1H), 2.70 (ddd,  $J$  = 12.9, 9.8, 3.0 Hz, 1H), 2.48 (dddd,  $J$  = 13.3, 4.9, 2.7, 1.3 Hz, 1H)。

#### 步驟5

【0213】 在0℃下向LiAlH<sub>4</sub> (13.2 g, 347 mmol, 1.5當量)於THF (1000 mL)中之懸浮液中逐滴添加(3R)-硫嗎啉-3-甲酸苯甲酯(55.0 g, 231.7 mmol, 1.0當量)。在0至25℃下攪拌所得溶液3小時後, 隨後藉由添加100 g Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O淬滅反應物。用500 mL THF稀釋所得溶液, 且濾

出固體。濃縮所得混合物，且將殘餘物施加至使用THF/PE (1:50至2:1)之矽膠管柱上。如此得到(3R)-硫嗎啉-3-基甲醇。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$ : 134.1；滯留時間0.464 min;  $^1\text{H-NMR}$ : (300 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  4.64 (br, 1H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.81-2.68 (m, 4H), 2.43-2.26 (m, 4H)。

### 步驟6

【0214】將2-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]吡啶-3-甲酸(20.00 g, 71.06 mmol, 1.00當量)、(3R)-硫嗎啉-3-基甲醇(10.41 g, 78.14 mmol, 1.10當量)、DCM (300.00 mL)及DIEA (18.37 g, 142.13 mmol, 2.00當量)置於300 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在0℃下逐份添加HATU (32.43 g, 85.28 mmol, 1.20當量)。在室溫下攪拌所得溶液3小時。隨後藉由添加200 mL水淬滅反應物。用3×200 mL二氯甲烷萃取所得溶液，且將有機層合併，且經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物施加至使用THF/PE (30%)之矽膠管柱上。由此得到[(3R)-4-(2-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]吡啶-3-羰基)硫嗎啉-3-基]甲醇。LCMS (ES)  $[M+H]^+$   $m/z$ : 397.30。

### 步驟7

【0215】將2,6-二羥基苯甲醛(7.52 g, 54.45 mmol, 1.20當量)、[(3R)-4-(2-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]吡啶-3-羰基)硫嗎啉-3-基]甲醇(18.00 g, 45.38 mmol, 1.00當量)、 $\text{PPh}_3$  (14.28 g, 54.46 mmol, 1.20當量)及DCM (400.00 mL)置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之1000 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在0℃下在攪拌下逐滴添加DIAD (11.01 g, 54.46 mmol, 1.20當量)。在室溫下攪拌所得溶液過夜。濃縮所得混合

物。將殘餘物施加至使用THF/PE (15%)之矽膠管柱上。由此得到2-[[[(3R)-4-(2-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]吡啶-3-羰基)硫嗎啉-3-基]甲氧基]-6-羥基苯甲醛。LCMS (ES)  $[M+H]^+$   $m/z$ : 517.35。

### 步驟8

【0216】 將2-[[[(3R)-4-(2-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]吡啶-3-羰基)硫嗎啉-3-基]甲氧基]-6-羥基苯甲醛(13.50 g, 26.13 mmol, 1.00當量)及EA (20.00 mL)置於500 mL圓底燒瓶中。在0°C下在攪拌下向上文物質逐滴引入含HCl(g)之EA (52.25 mL, 104.50 mmol, 4.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。隨後藉由添加80 mL水淬滅反應物。用飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>將溶液之pH值調整到7至8。用3×100 mL二氯甲烷萃取所得溶液，且將有機層合併，且於烘箱中減壓乾燥並濃縮。藉由使用以下條件之製備型HPLC純化粗產物：管柱，XBridge Prep C18 OBD管柱，19 cm，150 mm，5 μm；移動相，水(0.1% HCOOH)及ACN (11 min內自30%相B達至50%)；偵測器，254。由此得到2-羥基-6-[[[(3R)-4-[2-(2-羥乙基)吡啶-3-羰基]硫嗎啉-3-基]甲氧基]苯甲醛。

【0217】 對掌性HPLC條件如下：儀器：SHIMADZU LC-20AT；移動相A：正己烷(0.1% TFA)；移動相B：乙醇；相B濃度：50.0%；流速：1.000 mL/min；管柱：Lux Cellulose-4，4.6×100 mm，3 μm。對掌性HPLC滯留時間= 5.41 min。

【0218】 LCMS (ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$ : 403.2; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.80-11.73 (m, 1H), 10.33 (br, 1H), 8.56 (dd,  $J$  = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.90-7.39 (m, 2H), 7.37-7.19 (m, 1H), 6.81-6.63 (m, 1H), 6.56 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 5.49-4.60 (m, 1H), 4.60-4.05 (m, 2H), 3.88-3.36 (m,

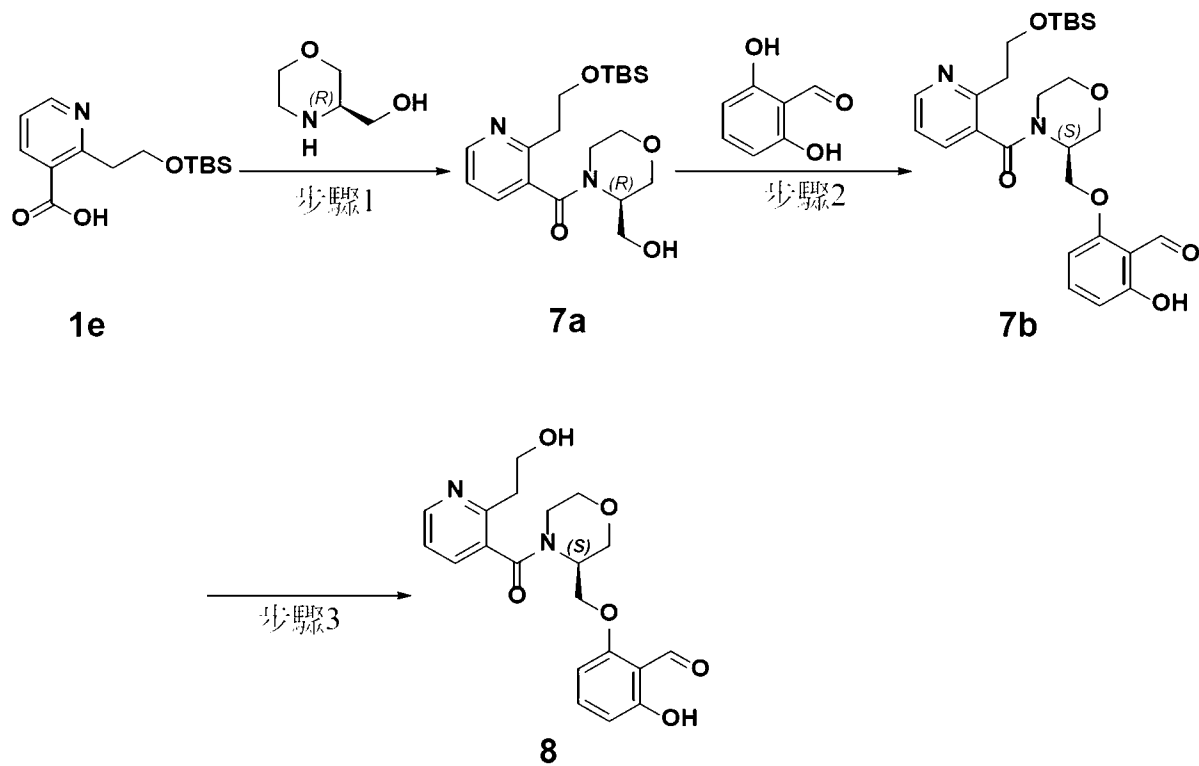
4H), 3.20-2.61 (m, 6H), 2.43 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H)。

【0219】 基於流程6B之產物，確定化合物10對映異構體2對應於(R)-2-羥基-6-((4-(2-(2-羥乙基)菸鹼鹽基)硫嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛。

實例7：(S)-2-羥基-6-((4-(2-(2-羥乙基)菸鹼鹽基)嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛，化合物8

【0220】 根據流程7合成化合物8。

流程7



步驟1：合成(R)-(2-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)吡啶-3-基)(3-羥甲基)(N-嗎啉基)甲酮(7a)。

【0221】 向2-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]吡啶-3-甲酸(1.50 g，5.33 mmol，1.00當量)及(3R)-嗎啉-3-基甲醇鹽酸鹽(0.98 g，6.39 mmol，1.20當量)於DCM (20 mL)中之溶液中添加DIEA (2.07 g，15.99 mmol，3.00當量)，接著經5 min逐份添加HATU (2.43 g，6.39

mmol, 1.20當量)。將所得溶液在室溫下攪拌2小時, 用50 mL H<sub>2</sub>O稀釋。用2×30 mL二氯甲烷萃取所得溶液, 且將有機層分離、合併、經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾液, 得到殘餘物, 將其在使用乙酸乙酯/石油醚(2/1)作為溶離劑之矽膠管柱上純化。由此得到(R)-(2-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)吡啶-3-基)(3-(羥甲基)(N-嗎啉基))甲酮。LCMS (ES) [M+H]<sup>+</sup> *m/z*: 381.2。

**步驟2. 合成(S)-2-((4-(2-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)菸鹼醯基)嗎啉-3-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛(7b)。**

**【0222】** 將(R)-(2-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)吡啶-3-基)(3-(羥甲基)(N-嗎啉基))甲酮(600 mg, 1.57 mmol, 1.00當量)、2,6-二羥基苯甲醛(261 mg, 1.89 mmol, 1.20當量)及PPh<sub>3</sub> (496 mg, 1.89 mmol, 1.20當量)於DCM (10 mL)中之溶液用惰性氮氣氛圍吹掃且維持。在0℃下在攪拌下經5 min向此混合物中逐滴添加DIAD (382 mg, 1.89 mmol, 1.20當量)。將所得溶液在室溫下攪拌1小時, 用20 mL H<sub>2</sub>O稀釋。用2×20 mL二氯甲烷萃取所得溶液, 且將有機層合併、經無水硫酸鈉乾燥並過濾。濃縮濾液, 得到粗產物, 藉由使用以下條件之急驟製備型HPLC (IntelFlash-1)將其純化: 管柱, C18矽膠; 移動相, 在18 min內自H<sub>2</sub>O (0.1% HCOOH)/乙腈(「ACN」)= 2/1增加至H<sub>2</sub>O (0.1% HCOOH)/ACN = 1/4; 偵測器, UV 254 nm。由此得到(S)-2-((4-(2-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)菸鹼醯基)嗎啉-3-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛。LCMS (ES) [M+H]<sup>+</sup> *m/z*: 501.2。

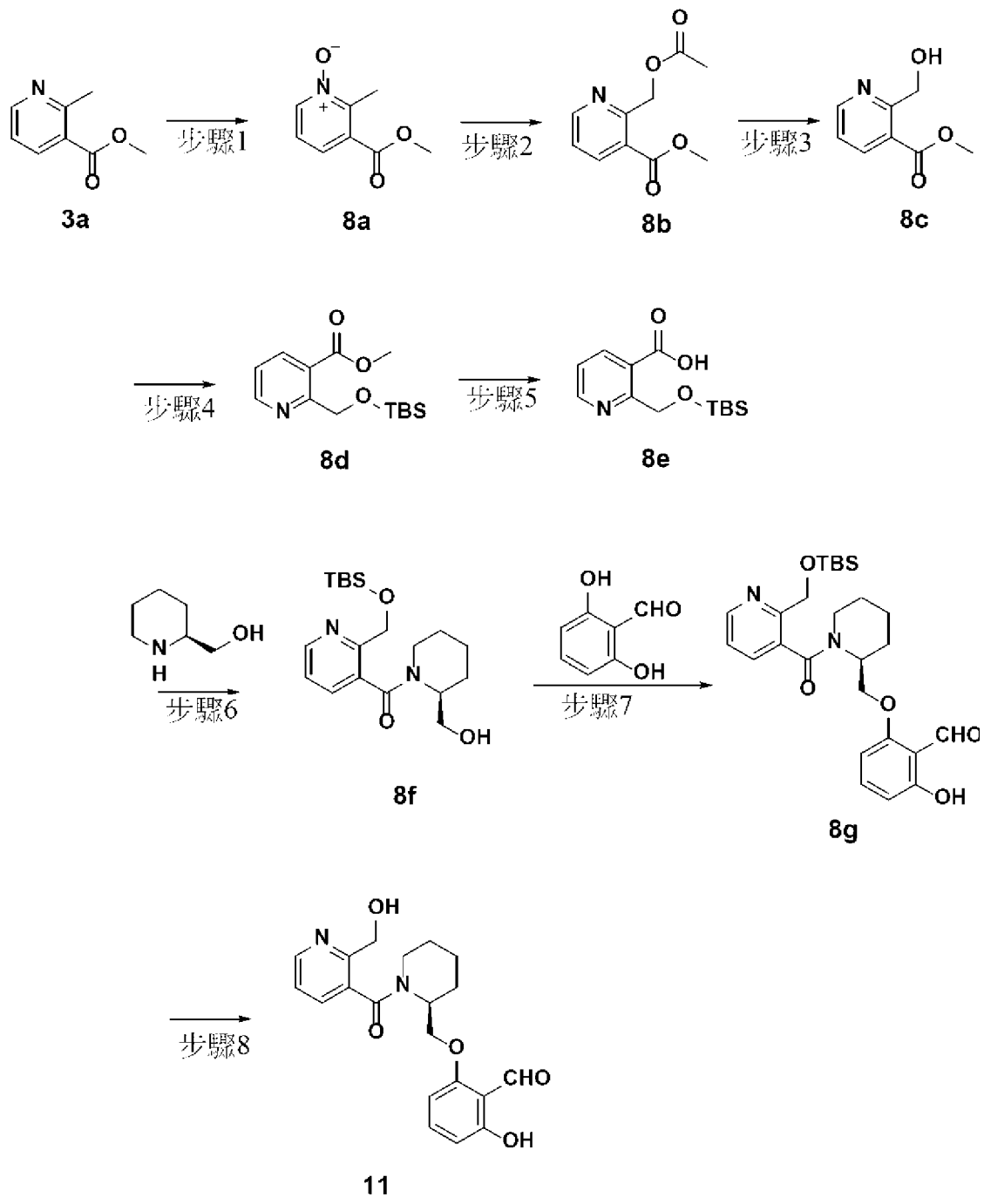
**步驟3. 合成(S)-2-羥基-6-((4-(2-(2-羥乙基)菸鹼醯基)嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛(8)。**

【0223】 將甲酸(HCOOH, 1 ml)添加至(S)-2-((4-(2-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)菸鹼鹽基)嗎啉-3-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛(450 mg, 0.89 mmol, 1.00當量)於ACN (5.00 mL)中之溶液中。將所得溶液在40℃下攪拌3小時，冷卻至室溫，且用5 mL ACN稀釋。濃縮混合物，得到粗產物，藉由使用以下條件之製備型HPLC (2#SHIMADZU (HPLC-01))將其純化：管柱，Atlantis HILIC OBD管柱，19×150 mm×5 μm；移動相，水(0.1% FA)及ACN (10 min內自37%相B達至45%)；偵測器，UV 254 nm。由此得到(S)-2-羥基-6-((4-(2-(2-羥乙基)菸鹼鹽基)嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛。LCMS (ES)  $[M+H]^+$   $m/z$ : 387.1。

**實例8. (S)-2-羥基-6-((1-(2-(羥甲基)菸鹼鹽基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲醛，化合物11**

【0224】 根據流程8合成化合物11。

流程8



步驟1：合成3-((甲氧羰基))-2-甲基吡啶1-氧化物

【0225】 在0℃ 下 向2-甲 基 吡 啶-3-甲 酸 甲 酯(15.00 g，99.23 mmol，1.0當量)於DCM (150 mL)中之溶液中添加3-氯過苯甲酸(「*m*-CPBA」，34.4 g，199.34 mmol，2.0當量)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。用飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(100 mL)淬滅反應物，且將有機相分離並經無

水硫酸鈉乾燥。過濾溶液，且減壓濃縮濾液。藉由使用二氯甲烷/甲醇(10/1)之矽膠管柱純化殘餘物，得到3-(甲氧羰基)-2-甲基吡啶1-氧化物。LCMS (ES)  $[M+H]^+$   $m/z$ : 168。

### 步驟2. 合成2-(乙醯氧基甲基)菸鹼酸甲酯

【0226】 在140℃下將3-(甲氧羰基)-2-甲基吡啶1-氧化物(8.00 g)於乙酸酐(80 mL)中之混合物加熱5小時。冷卻至室溫後，減壓移除過量液體，且將殘餘物懸浮於水(50 mL)中並用3×50 mL二氯甲烷萃取。使合併之有機相經無水硫酸鈉乾燥並過濾，且減壓濃縮濾液。藉由使用乙酸乙酯/石油醚(15%)之矽膠管柱純化殘餘物，得到2-(乙醯氧基甲基)菸鹼酸甲酯。LCMS (ES)  $[M+H]^+$   $m/z$ : 210。

### 步驟3. 合成2-(羥甲基)菸鹼酸甲酯

【0227】 向2-(乙醯氧基甲基)菸鹼酸甲酯(7.90 g, 37.76 mmol, 1.0當量)於MeOH (80 mL)中之溶液中添加乙醯氯(3.60 g, 45.86 mmol, 1.2當量)。在室溫下攪拌反應溶液過夜；隨後減壓移除溶劑，且將所得殘餘物溶解於水(20 mL)中。用NaHCO<sub>3</sub>固體將pH調整至8且用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。使合併之有機相經無水硫酸鈉乾燥並過濾，且真空濃縮濾液。藉由使用乙酸乙酯/石油醚(1/1)之矽膠管柱純化殘餘物，得到2-(羥甲基)吡啶-3-甲酸甲酯。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$ : 168。

### 步驟4. 合成2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)菸鹼酸甲酯

【0228】 將2-(羥甲基)吡啶-3-甲酸甲酯(2.80 g, 16.75 mmol, 1.0當量)、DCM (40 mL)及咪唑(2.27 g, 33.34 mmol, 2.0當量)置於100 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在0℃下添加第三丁基二甲基氯矽烷(4.04 g, 26.81 mmol, 1.6當量)。在室溫下攪拌混合物2小時。隨後藉由添加水(30 mL)

將反應物淬滅，用3×50 mL二氯甲烷萃取。使合併之有機相經無水硫酸鹽乾燥並過濾，且真空濃縮濾液。藉由使用乙酸乙酯/石油醚(10%)之矽膠管柱純化殘餘物，得到2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)菸鹼酸甲酯。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 282。

**步驟5. 合成2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)菸鹼酸**

【0229】 將2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)菸鹼酸甲酯(4.20 g, 14.92 mmol, 1.0當量)、MeOH (30 mL)及H<sub>2</sub>O (15 mL)置於100 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在0℃下添加LiOH.H<sub>2</sub>O (1.25 g, 29.79 mmol, 2.0當量)。將混合物在室溫下攪拌2小時，隨後濃縮以移除溶劑，且用檸檬酸將殘餘物之pH值調整至7。過濾溶液，且在紅外燈下乾燥固體。獲得2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)菸鹼酸。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 268。

**步驟6. 合成(S)-(2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)吡啶-3-基)(2-(羥甲基)哌啶-1-基)甲酮**

【0230】 將2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)菸鹼酸(615 mg, 2.30 mmol, 1.0當量)、(2S)-哌啶-2-基甲醇(318 mg, 2.76 mmol, 1.2當量)、DCM (10 mL)、DIEA (594 mg, 4.60 mmol, 2.0當量)置於50 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在0℃下添加HATU (1.05 g, 2.76 mmol, 1.2當量)。在室溫下攪拌混合物2小時。濃縮反應混合物以移除溶劑，且藉由使用乙酸乙酯/石油醚(80%)之矽膠管柱純化殘餘物。獲得(S)-(2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)吡啶-3-基)(2-(羥甲基)哌啶-1-基)甲酮。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 365。

**步驟7. 合成(S)-2-((1-(2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)菸鹼鹽基)**

**哌啶-2-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛**

【0231】 將(S)-(2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)吡啶-3-基)(2-(羥甲基)哌啶-1-基)甲酮(316 mg, 0.87 mmol, 1.0當量)、2,6-二羥基苯甲醛(143 mg, 1.04 mmol, 1.2當量)、PPh<sub>3</sub> (340 mg, 1.30 mmol, 1.5當量)及THF (15 mL)置入用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之40 mL小瓶中。接著在0°C下添加DIAD (262 mg, 1.30 mmol, 1.5當量)。添加後，在室溫下攪拌反應溶液過夜，且隨後濃縮以移除溶劑。藉由使用乙酸乙酯/石油醚(1/1)之矽膠管柱純化所得殘餘物。獲得(S)-2-((1-(2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)菸鹼鹽基)哌啶-2-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 485。

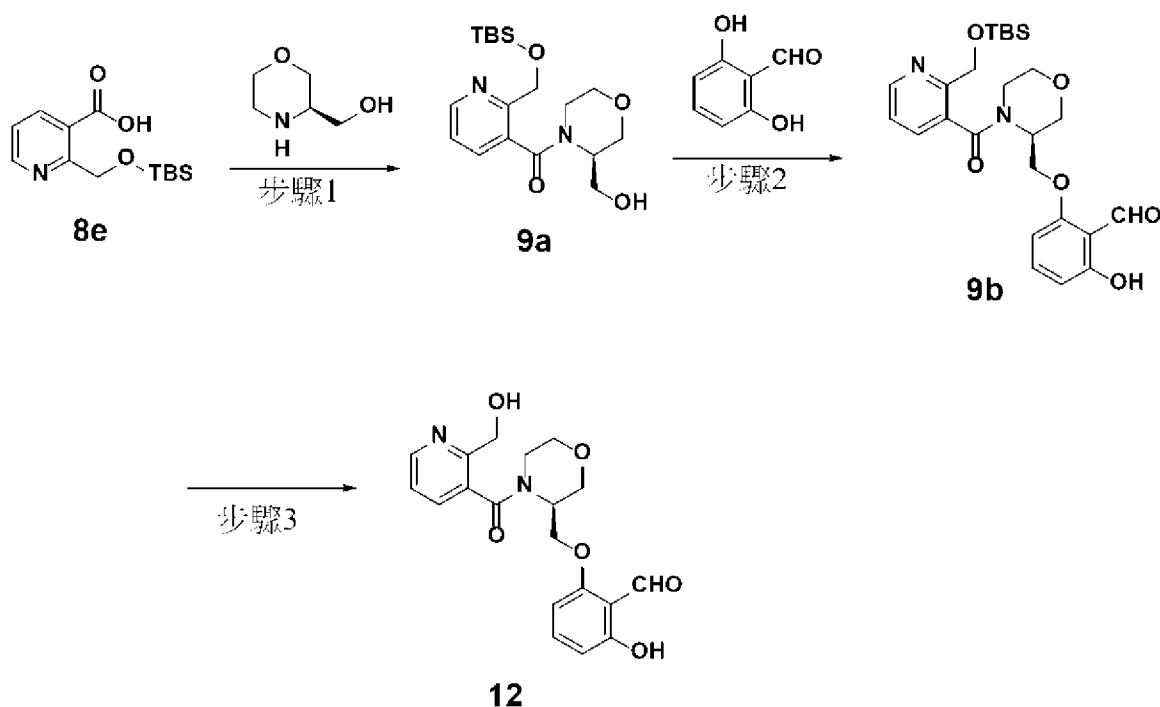
**步驟8. 合成(S)-2-羥基-6-((1-(2-(羥甲基)菸鹼鹽基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲醛**

【0232】 將含(S)-2-((1-(2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)菸鹼鹽基)哌啶-2-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛(250 mg, 0.52 mmol, 1.0當量)之EA (3 mL)置於50 mL圓底燒瓶中。在0°C下向以上溶液中添加HCl(g) (2 M於EA中)(5.0 mL)，在室溫下攪拌混合物1小時。隨後藉由添加水(20 mL)稀釋反應物，且用NaHCO<sub>3</sub>固體將溶液之pH值調整至8並用3×20 mL乙酸乙酯萃取。減壓濃縮合併之有機相，且藉由使用如下條件之製備型HPLC純化殘餘物：(2#SHIMADZU (HPLC-01))：管柱，Kinetex EVO C18管柱，21.2×150，5 μm，移動相，(0.1%甲酸)及CH<sub>3</sub>CN (15 min內資10%相B達至90%)，偵測器，UV 254 nm。獲得(S)-2-羥基-6-((1-(2-(羥甲基)菸鹼鹽基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲醛。LCMS-PH- (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 371.1; [M+Na]<sup>+</sup>: 393.1。

**實例9. (S)-2-羥基-6-((4-(2-(羥甲基)菸鹼鹽基)嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛，化合物12**

【0233】 根據流程9A合成化合物12。

**流程9A**



**步驟1：合成(R)-(2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)吡啶-3-基)(3-(羥甲基)(N-嗎啉基))甲酮**

【0234】 在0℃下向2-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]吡啶-3-甲酸(530 mg, 1.98 mmol, 1.0當量)、(3R)-嗎啉-3-基甲醇鹽酸鹽(364 mg, 2.38 mmol, 1.2當量)、DIEA (768 mg, 5.94 mmol, 3.0當量)於DCM (10 mL)中之溶液中添加HATU (905 mg, 2.38 mmol, 1.2當量)。在室溫下攪拌反應溶液3小時。隨後濃縮溶液以移除溶劑，且藉由使用乙酸乙酯/石油醚(60%)之矽膠管柱純化殘餘物。獲得(R)-(2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)吡啶-3-基)(3-(羥甲基)(N-嗎啉基))甲酮。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 367。

**步驟2. 合成(S)-2-((4-(2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)菸鹼鹽基)嗎啉-3-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛**

【0235】 將(R)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)吡啶-3-基)(3-(羥甲基)(N-嗎啉基))甲酮(630 mg, 1.72 mmol, 1.0當量)、2,6-二羥基苯甲醛(284 mg, 2.06 mmol, 1.2當量)、PPh<sub>3</sub> (540 mg, 2.06 mmol, 1.2當量)、THF (20 mL)置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之40 mL小瓶中。接著在0°C下添加DBAD (474 mg, 2.06 mmol, 1.2當量)。在室溫下攪拌反應溶液過夜。真空濃縮溶液以移除溶劑，且藉由使用乙酸乙酯/石油醚(1/1)之矽膠管柱純化殘餘物。獲得(S)-2-((4-(2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)菸鹼鹽基)嗎啉-3-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 487。

**步驟3. 合成(S)-2-羥基-6-((4-(2-(羥甲基)菸鹼鹽基)嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛**

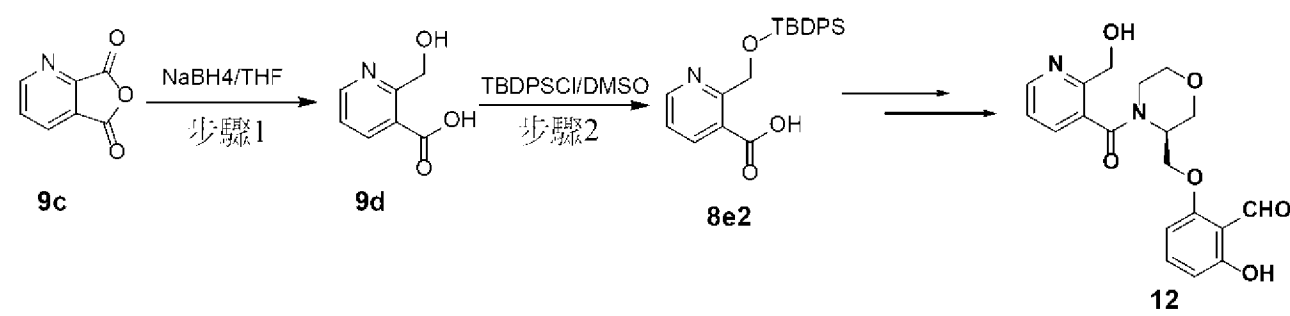
【0236】 將(S)-2-((4-(2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)菸鹼鹽基)嗎啉-3-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛(380 mg, 0.78 mmol, 1.0當量)置於25 mL圓底燒瓶中。在0°C下向以上物質添加含HCl(g) (2 M)之EA (5 mL)。在室溫下攪拌反應溶液1小時。隨後藉由添加水(10 mL)淬滅反應物，且用NaHCO<sub>3</sub>固體將溶液之pH值調整至8並用3×10 mL乙酸乙酯萃取。使合併之有機相經無水硫酸鈉乾燥並過濾，且減壓濃縮濾液。藉由使用以下條件之製備型HPLC (2#SHIMADZU (HPLC-01))純化粗產物：管柱，Kinetex EVO C18管柱，21.2×150，5 μm，移動相，水(0.1%甲酸)及CH<sub>3</sub>CN (15 min內自10%相B達至50%)，偵測器，UV 254 nm。獲得(S)-2-羥基-6-((4-(2-(羥甲基)菸鹼鹽基)嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛。

LCMS: (ES, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 373.1; [M+Na]<sup>+</sup>: 395.1。

替代合成：流程9B。

【0237】 或者，可如流程9B中所示使用流程9A中所描述之類似程序合成化合物12。

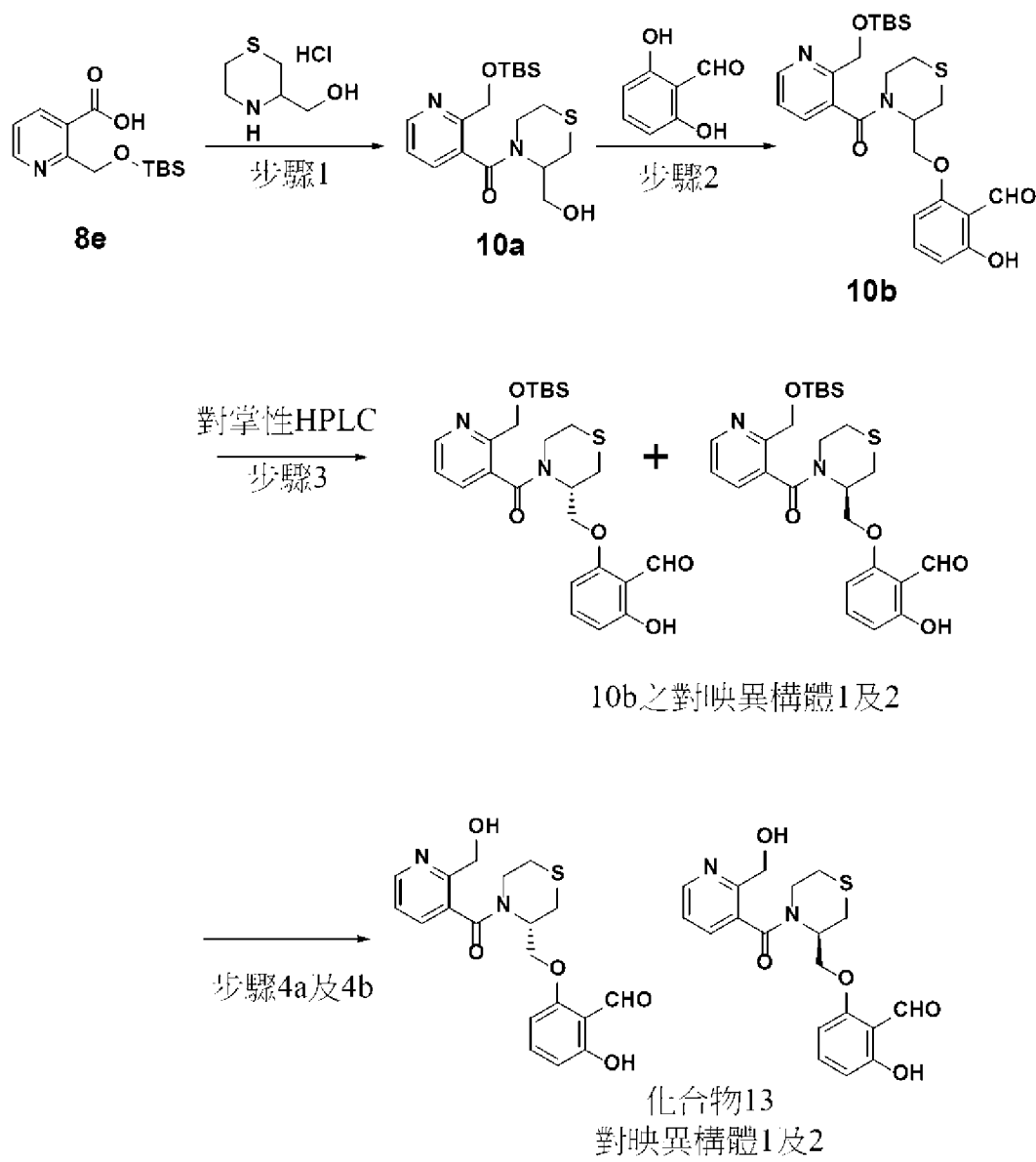
流程9B



【0238】 可使用此項技術中已知之方法(例如，四氫硼酸鈉；含乙酸之四氫呋喃，在15℃下；4小時)將化合物9c轉化成9d。隨後，使用諸如TBDPS (第三丁基二苯基矽烷基)的矽烷基保護基，可使用如流程9A中所描述之類似條件將中間物8e2轉化成化合物12。

實例10. (S)-2-羥基-6-((4-(2-(羥甲基)菸鹼鹽基)硫嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛及(R)-2-羥基-6-((4-(2-(羥甲基)菸鹼鹽基)硫嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛

流程10A



步驟1. 合成(2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)吡啶-3-基)(3-(羥甲基)硫嗎啉)甲酮

【0239】 在0℃下在氮氣下向2-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]吡啶-3-甲酸(1.20 g，4.50 mmol，1.00當量)及硫嗎啉-3-基甲醇鹽酸鹽(912 mg，5.40 mmol，1.20當量)於DMF中之溶液中添加DIEA (909 mg，9.00 mmol，2.00當量)。接著在0℃下分數批添加HATU (2.05 g，5.40 mmol，1.20當量)。使混合物緩慢升溫至室溫且攪拌16小時。將反應物用

水(100 mL)稀釋且用3×100 mL乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用3×50 mL鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物施加至矽膠管柱上且用乙酸乙酯/石油醚(0%至100%乙酸乙酯)溶離。移除溶劑，產生[4-(2-[[第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]吡啶-3-羰基)硫嗎啉-3-基]甲醇。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 383。

**步驟2. 合成2-((4-(2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)菸鹼鹽基)硫嗎啉-3-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛**

【0240】 在0℃下在氮氣下經15 min向[4-(2-[[第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]吡啶-3-羰基)硫嗎啉-3-基]甲醇(1.20 g, 3.14 mmol, 1.00當量)、2,6-二羥基苯甲醛(519 mg, 3.76 mmol, 1.20當量)及PPh<sub>3</sub> (0.99 g, 3.76 mmol, 1.20當量)於THF (50.0 mL)中之混合物中逐滴添加DBAD (0.87 g, 3.76 mmol, 1.20當量)於THF (1 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得混合物16小時。濃縮反應混合物以移除溶劑，且將殘餘物施加至矽膠管柱上，用乙酸乙酯/石油醚(1:0)溶離。移除溶劑後，由此產生2-[[4-(2-[[第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]吡啶-3-羰基)硫嗎啉-3-基]甲氧基]-6-羥基苯甲醛。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 503。

**步驟3. 對掌性HPLC分離化合物10b。**

【0241】 藉由使用以下條件之對掌性製備型HPLC純化外消旋2-[[4-(2-[[第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]吡啶-3-羰基)硫嗎啉-3-基]甲氧基]-6-羥基苯甲醛：Agela HP-Flash (型號：HP-1000)；移動相：A：正己烷/DCM=5/1；B：乙醇；流速：30 mL/min；管柱：CHIRALPAK IG-3, 4.6×50 mm, 3 μm；及梯度：20% B, 15 min；220 nm。

【0242】 由此得到化合物10b之對映異構體1及對映異構體2中之每

一者(Rt分別為10 min及12 min)。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$ : 503。

**步驟4a. 移除TBS基團，得到化合物13對映異構體1。**

【0243】向化合物10b之對映異構體1 (119 mg, 0.24 mmol, 1.00 當量)於THF (10.0 mL)中之溶液中添加三氫氟化三乙胺(「TEA.3HF」)(458 mg, 2.84 mmol, 12.0當量)。在室溫下攪拌反應物16小時。移除溶劑，且將殘餘物施加至C18矽膠管柱(相A：水/0.05% TFA，移動相B：乙腈；流速：1.5 mL/min；梯度：1.2 min內自5% B至100% B，保持0.6 min)上。由此得到化合物13對映異構體1。RT = 3.614 mins; LCMS (ES,  $m/z$ ):  $[MH]^+$  389.1。

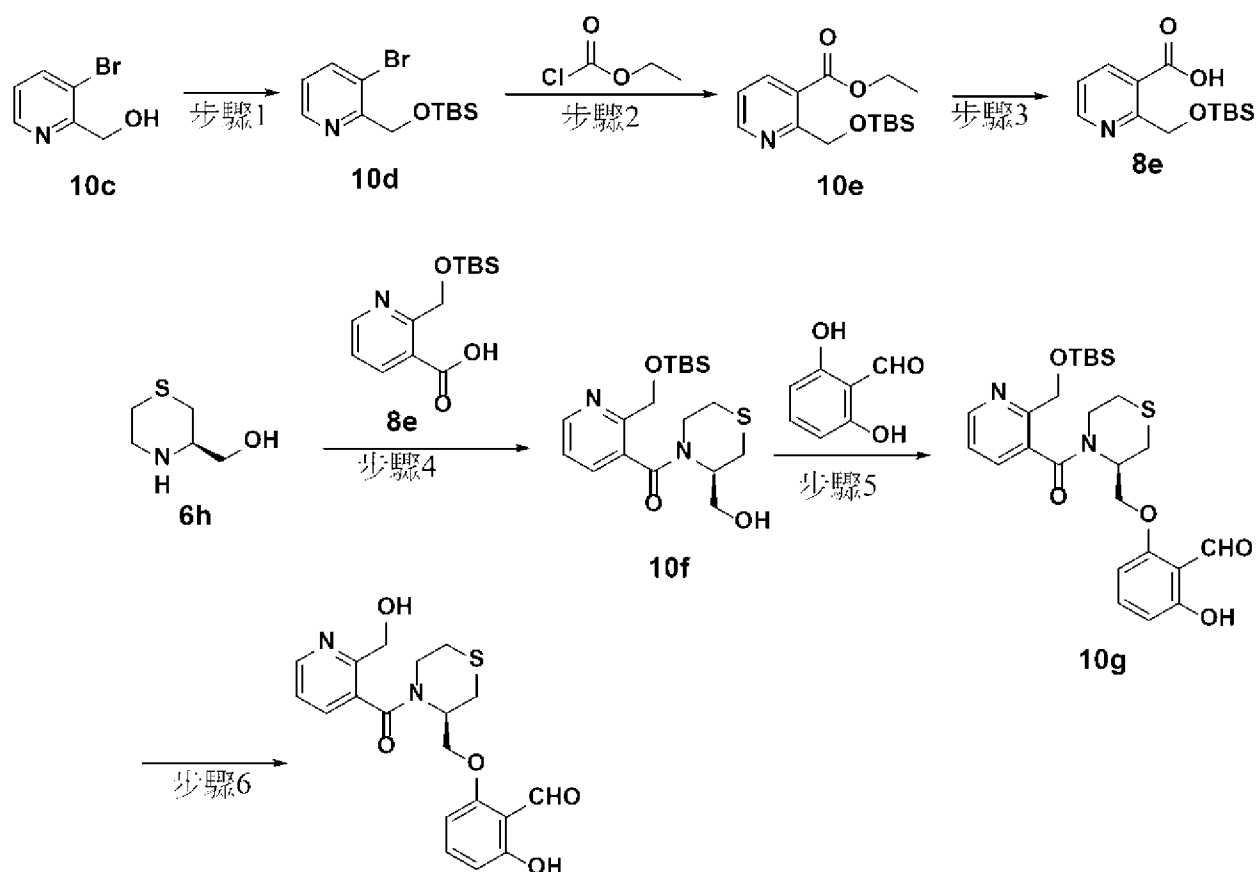
**步驟4b. 移除TBS基團，得到化合物13對映異構體2。**

【0244】向化合物10b之對映異構體2 (120 mg, 0.24 mmol, 1.00 當量)於THF (10.0 mL)中之溶液中添加TEA.3HF (461 mg, 2.87 mmol, 12.0當量)。在室溫下攪拌混合物16小時。移除溶劑，且將殘餘物施加至C18矽膠管柱(相A：水/0.05% TFA，移動相B：乙腈；流速：1.5 mL/min；梯度：1.2 min內自5% B至100% B，保持0.6 min)上。由此得到化合物13對映異構體2。RT = 4.387 mins; LCMS (ES,  $m/z$ ):  $[MH]^+$  389.1;  $[MNa]^+$  411.1。

**(R)-2-羥基-6-((4-(2-(2-羥乙基)菸鹼鹽基)硫嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛之替代合成**

【0245】或者，(R)-2-羥基-6-((4-(2-(2-羥乙基)菸鹼鹽基)硫嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛可如流程10B中所描繪直接由對掌性(R)-硫嗎啉-3-基甲醇製備。

**流程10B**



### 步驟1

【0246】 將(3-溴吡啶-2-基)甲醇(50 g, 0.267 mol, 1.0當量)於DCM (1.0 L)及1H-咪唑(36.4 g, 0.534 mol, 2.0當量)中之溶液置於2 L三頸圓底燒瓶中。將混合物冷卻至0℃後，以三個批次添加第三丁基(氯)二甲基矽烷(48.1 g, 0.320 mol, 1.2當量)。將反應溶液升溫至室溫且攪拌4小時。將反應混合物用H<sub>2</sub>O (1.0 L)稀釋且用2×500 mL DCM萃取。使合併之有機相經無水硫酸鈉乾燥且過濾。減壓濃縮濾液，且藉由使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)之矽膠管柱純化殘餘物，得到標題化合物。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 302.d

### 步驟2

【0247】 將3-溴-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)吡啶(70.0 g, 0.233 mol, 1.0當量)於THF (700 mL)中之溶液置於用惰性氮氣氛圍吹

掃且維持之2 L三頸圓底燒瓶中。接著在-78°C下在攪拌下逐滴添加*n*-BuLi (2.5 M於己烷中) (102.5 mL, 0.256 mol, 1.1當量)。添加後，攪拌混合物0.5小時，且在相同溫度下添加氯甲酸乙酯(37.8 g, 0.350 mol, 1.5當量)並攪拌1小時。隨後藉由添加500 mL NH<sub>4</sub>Cl水溶液將反應物淬滅且用2×600 mL乙酸乙酯萃取。使合併之有機相經無水硫酸鈉乾燥並過濾，且減壓濃縮濾液。藉由使用乙酸乙酯/石油醚(1:4)之矽膠管柱純化殘餘物，得到標題化合物。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 296。

### 步驟3

【0248】 將2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)菸鹼酸乙酯 (38.6 g, 0.131 mol, 1.0當量)、MeOH (400 mL)及H<sub>2</sub>O (200 mL)置於1 L三頸圓底燒瓶中。接著在0°C下添加LiOH·H<sub>2</sub>O (11.0 g, 0.262 mol, 2.0當量)。在室溫下攪拌混合物2小時。濃縮混合物以移除溶劑，且用檸檬酸將殘餘物之pH值調整至7。過濾溶液，且在紅外燈下乾燥固體。獲得2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)菸鹼酸。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 268。

### 步驟4

【0249】 如流程6B中所描述來製備化合物**6h**。在0°C下向2-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]吡啶-3-甲酸(10.0 g, 37.3 mmol, 1.0當量)、DIPEA (12.1 g, 93.5 mmol, 2.5當量)及HATU (17.06 g, 44.877 mmol, 1.20當量)於DMF (100 mL)中之溶液中逐份添加(3R)-硫嗎啉-3-基甲醇(4.98 g, 37.397 mmol, 1.00當量)。在0至25°C下攪拌所得溶液4小時。隨後藉由添加200 mL水淬滅反應物。將所得溶液用3×200 mL乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。將殘餘物施加至使用乙酸乙酯/

石油醚(1:100至1:10)之矽膠管柱上。由此得到[(3R)-4-(2-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]吡啶-3-羰基)硫嗎啉-3-基]甲醇。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$ : 383.2 ; 滯留時間1.138 min。 $^1\text{H-NMR}$ : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  8.60 (dd,  $J = 4.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.67-7.53 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 5.37-4.90 (m, 2H), 4.86-4.74 (m, 1H), 4.38-4.22 (m, 1H), 3.90-3.61 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 2H), 3.25-3.12 (m, 1H), 2.94-2.39 (m, 4H), 0.96-0.88 (m, 9H), 0.21-0.01(m, 6H)。

### 步驟5

【0250】 在Ar氛圍下將[(3R)-4-(2-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]吡啶-3-羰基)硫嗎啉-3-基]甲醇(11.0 g, 28.7 mmol, 1.0當量)、2,6-二羥基苯甲醛(4.7 g, 34.5 mmol, 1.2當量)及 $\text{PPh}_3$  (9.8 g, 37.3 mmol, 1.3當量)於DCM (1.1 L)中之溶液冷卻至 $0^\circ\text{C}$ 。逐滴添加DBAD (7.28 g, 230.2 mmol, 1.1當量)於DCM (100 mL)中之溶液。在0至 $25^\circ\text{C}$ 下攪拌所得溶液16小時。真空濃縮反應物。將殘餘物施加至使用乙酸乙酯/石油醚(1:100至1:5)之矽膠管柱上。由此得到2-[[[(3R)-4-(2-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]吡啶-3-羰基)硫嗎啉-3-基]甲氧基]-6-羥基苯甲醛。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$ : 503.2 ; 滯留時間1.223 min。 $^1\text{H-NMR}$ : (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , ppm):  $\delta$  11.74 (br, 1H), 10.24 (br, 1H), 8.59 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.88-7.41(m, 3H), 6.76-6.54 (m, 2H), 5.44-5.32 (m, 1H), 4.90-4.44 (m, 4H), 3.37-3.18 (m, 2H), 3.22-2.69 (m, 4H), 0.89-0.72 (m, 9H), 0.13-0.11(m, 6H)。

### 步驟6

【0251】 將2-[[[(3R)-4-(2-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]吡

啖-3-羰基)硫嗎啉-3-基]甲氧基]-6-羥基苯甲醛(13.6 g, 27.0 mmol, 1.0當量)及THF (150 mL)置於500 mL 3頸圓底燒瓶中。將反應物冷卻至0℃後，逐滴添加TEA·3HF (13.0 g, 80.9 mmol, 3.0當量)之溶液。在0至25℃下攪拌所得溶液5小時。用NaHCO<sub>3</sub> (2 mol/L)將溶液之pH值調整至8。用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取所得溶液，且將有機層合併並濃縮。藉由使用以下條件之急驟製備型HPLC(IntelFlash-1)純化粗產物：管柱，C18矽膠；移動相，自MeCN = 10/90增加至MeCN = 90/10；偵測器，220。由此得到2-羥基-6-[[[(3R)-4-[2-(羥甲基)吡啖-3-羰基]硫嗎啉-3-基]甲氧基]苯甲醛。LCMS (ES, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 389.1；滯留時間1.060 min。

【0252】 分析型SFC滯留時間：3.641 min。SFC之條件如下：儀器名稱：Shimadzu LC30AD SF；管柱：OD-3，100×3.0 mm，3 μm；管柱ID：OD3SCK-TG002；烘箱溫度：35℃；總流量：2.5000 mL/min；泵B之起始濃度：10.0%；BPR壓力：15.00 MPa。

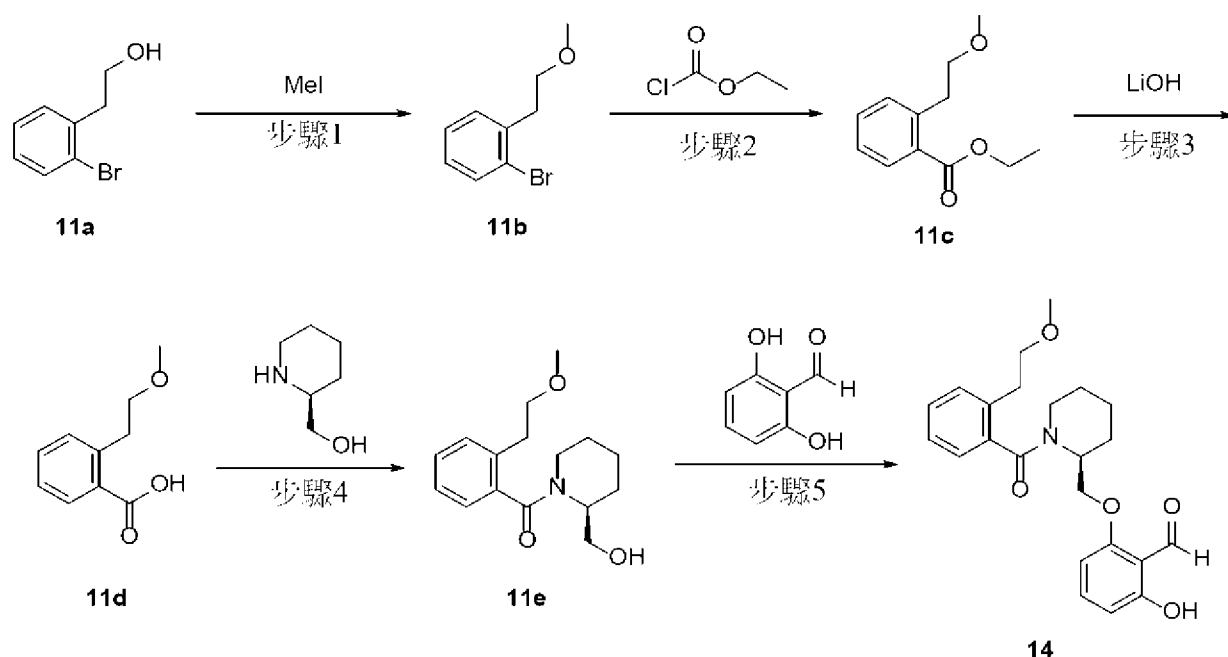
【0253】 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): δ 11.77 (br, 1H), 10.30 (br, 1H), 8.54 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.76-7.36 (m, 3H), 6.75-6.52 (m, 2H), 5.45-4.07 (m, 6H), 3.46-2.72 (m, 5H), 2.51-2.39(m, 1H)。

【0254】 基於流程10B之產物，確定化合物13對映異構體1對應於(R)-2-羥基-6-((4-(2-(2-羥乙基)菸鹼鹽基)硫嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛。

**實例11. (S)-2-羥基-6-((1-(2-(2-甲氧基乙基)苯甲鹽基)吡啖-2-基)甲氧基)苯甲醛，化合物14**

【0255】 根據流程11合成化合物14。

**流程11**



### 步驟1. 合成1-溴-2-(2-甲氧基乙基)苯

【0256】 將2-(2-溴苯基)乙醇(10.0 g, 49.7 mmol, 1.00當量)及冰水冷卻至0℃之DMF (100 mL)置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之500 mL 3頸圓底燒瓶中，且隨後分若干份添加NaH (2.39 g, 99.5 mmol, 2.00當量)。在0℃下攪拌所得溶液40 min，隨後在0℃下在攪拌下經15 min逐滴添加MeI (10.59 g, 74.610 mmol, 1.50當量)。再攪拌5小時使所得溶液升溫至室溫。隨後藉由添加水/冰淬滅反應物。用3×100 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且將有機層合併，且經無水硫酸鈉乾燥並真空濃縮。藉由用乙酸乙酯/己烷(1:3)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到1-溴-2-(2-甲氧基乙基)苯。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 215。

### 步驟2. 合成2-(2-甲氧基乙基)苯甲酸乙酯

【0257】 將1-溴-2-(2-甲氧基乙基)苯(10.0 g, 46.5 mmol, 1.00當量)及THF (100 mL)置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之500 mL 3頸圓底燒瓶中。將混合物冷卻至-78℃，且將正丁基鋰(39 mL, 97.7 mmol, 2.10當量)逐滴添加至溶液中。在-78℃下攪拌所得溶液40 min，隨後逐滴添加

氯甲酸乙酯(7.57 g, 69.757 mmol, 1.50當量)。在-78℃下再攪拌5 min且隨後在室溫下再攪拌16小時來使所得溶液達至室溫。隨後藉由添加水/冰淬滅反應物。用3×100 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且將有機層合併，並經無水硫酸鈉乾燥。藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:5)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到2-(2-甲氧基乙基)苯甲酸乙酯。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 209。

### 步驟3. 合成2-(2-甲氧基乙基)苯甲酸

【0258】 將2-(2-甲氧基乙基)苯甲酸乙酯(1.20 g, 5.76 mmol, 1.00當量)、LiOH (0.55 g, 23.0 mmol, 4.00當量)及THF (15.0 mL)以及H<sub>2</sub>O (3.00 mL)置於100 mL圓底燒瓶中。在油浴中在50℃下攪拌所得溶液4小時。用水/冰浴使反應混合物冷卻。用HCl (2 M)將溶液之pH調整至5。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且將有機層合併，且經無水硫酸鈉乾燥並真空濃縮。由此得到2-(2-甲氧基乙基)苯甲酸。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 181。

### 步驟4. 合成[(2S)-1-[2-(2-甲氧基乙基)苯甲醯基]哌啶-2-基]甲醇

【0259】 將2-(2-甲氧基乙基)苯甲酸(550 mg, 3.05 mmol, 1.00當量)、(2S)-哌啶-2-基甲醇(421 mg, 3.66 mmol, 1.20當量)、HATU (2.32 g, 6.10 mmol, 2.00當量)、DIEA (788 mg, 6.10 mmol, 2.00當量)及DCM (40.00 mL)置於250 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液4小時。用3×30 mL二氯甲烷萃取所得溶液，且將有機層合併，且經無水硫酸鈉乾燥並真空濃縮。藉由用乙酸乙酯/石油醚(2:5)作為溶離劑之矽膠管柱純化殘餘物。由此得到[(2S)-1-[2-(2-甲氧基乙基)苯甲醯基]哌啶-2-基]甲醇。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 278。

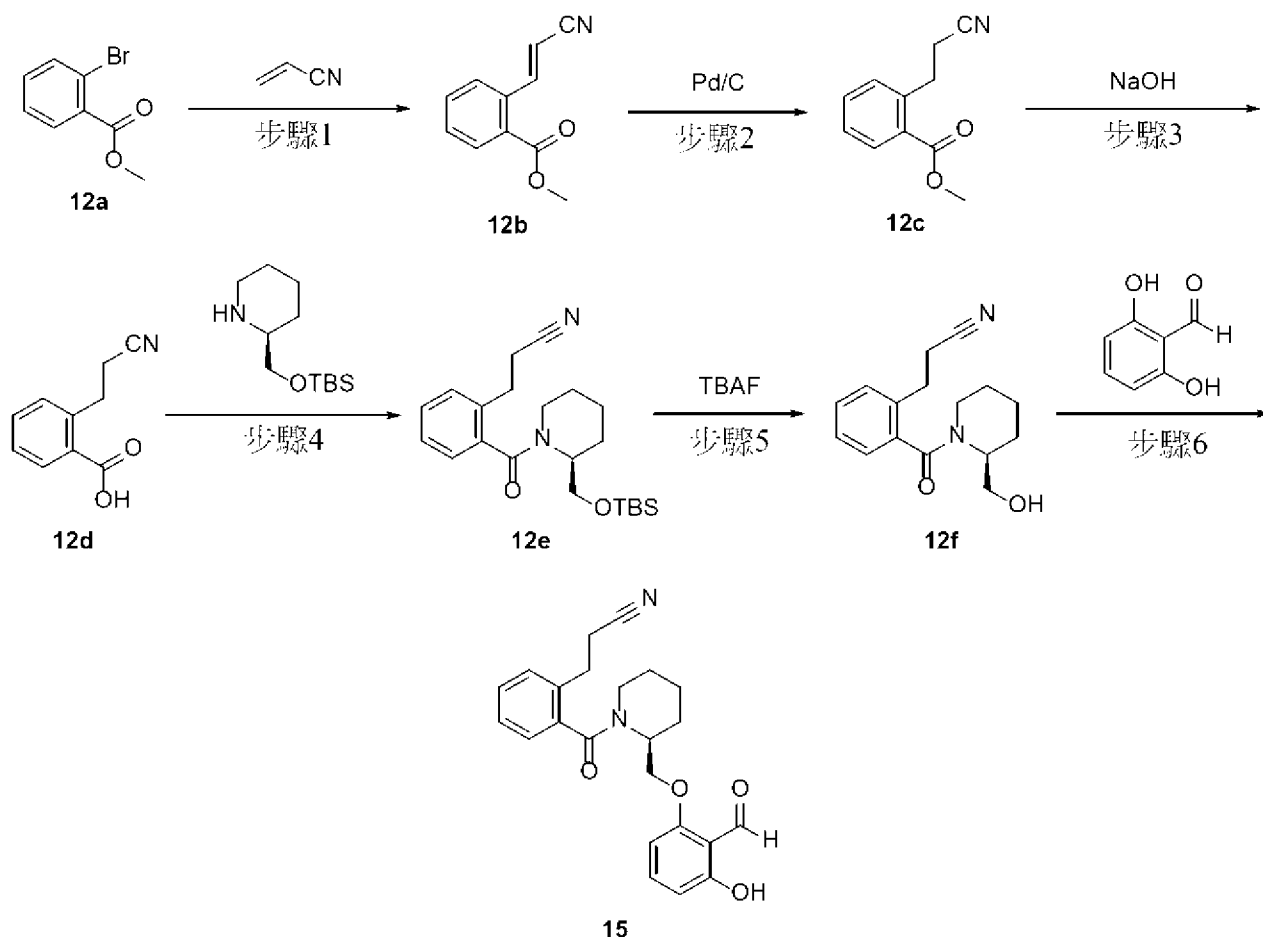
**步驟5. 合成(S)-2-羥基-6-((1-(2-(2-甲氧基乙基)苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲醛**

【0260】 將[(2S)-1-[2-(2-甲氧基乙基)苯甲醯基]哌啶-2-基]甲醇 (470 mg, 1.70 mmol, 1.00當量)、2,6-二羥基苯甲醛(468 mg, 3.39 mmol, 2.00當量)、PPh<sub>3</sub> (888 mg, 3.39 mmol, 2.00當量)及THF (30.0 mL)置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之100 mL圓底燒瓶中。在0℃下攪拌所得溶液15 min, 且隨後逐滴添加DIAD (685 mg, 3.39 mmol, 2.00當量)。在0℃下攪拌所得溶液15 min。再攪拌16小時使所得溶液升溫至室溫。用3×30 mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 且將有機層合併, 並經無水硫酸鈉乾燥。藉由製備型HPLC [管柱: Atlantis HILIC OBD管柱, 19×150 mm×5 μm; 移動相: 水(0.1% FA)及ACN (10 min內自10%相B達至50%, 在10 min內達至90%)]純化粗產物。由此得到(S)-2-羥基-6-((1-(2-(2-甲氧基乙基)苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲醛。LCMS (ES) [M+1] + m/z: 398。1H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.64 (br, 1H), 10.29 (br, 1H), 7.50-6.98 (m, 5H), 6.81-6.65 (m, 1H), 6.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.25-5.11 (m, 1H), 4.48 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 10.2, 6.1 Hz, 1H), 3.65-3.31 (m, 2H), 3.29-2.99 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.88-2.63 (m, 2H), 1.92-1.34 (m, 6H)。

**實例12. (S)-3-(2-(2-((2-甲醯基-3-羥基苯氧基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)丙腈, 化合物15**

【0261】 根據流程12合成化合物15。

**流程12**



### 步驟1. 合成2-[(1E)-2-氰基乙-1-烯-1-基]苯甲酸乙酯

【0262】 將2-溴苯甲酸甲酯(5.00 g，23.251 mmol，1.00當量)、丙烯腈(12.34 g，232.508 mmol，10.00當量)、DIEA (6.01 g，46.502 mmol，2.00當量)及雙(三丁基膦)鈀(1.19 g，2.325 mmol，0.10當量)置於100 mL圓底燒瓶中。在80℃下攪拌所得溶液16小時。濃縮所得混合物。將殘餘物施加至用乙酸乙酯/石油醚(1:5)作為溶離劑之矽膠管柱上。合併收集之溶離份且濃縮。由此得到2-[(1E)-2-氰基乙-1-烯-1-基]苯甲酸甲酯。GCMS  $M^+$ : 187。

### 步驟2. 合成2-(2-氰基乙基)苯甲酸甲酯

【0263】 將2-[(1E)-2-氰基乙-1-烯-1-基]苯甲酸甲酯(2.40 g，12.8 mmol，1.00當量)、甲醇(50 mL)及Pd/C (0.24 g)置於100 mL圓底燒瓶

中。將燒瓶抽空，且用氮氣沖洗三次、接著用氫氣沖洗。在氫氣氛圍下，在室溫下攪拌混合物16小時。濾出固體。濃縮所得混合物。由此得到2-(2-氰基乙基)苯甲酸甲酯。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$  190.1。

### 步驟3. 合成2-(2-氰基乙基)苯甲酸

【0264】 將2-(2-氰基乙基)苯甲酸甲酯(2.20 g，11.627 mmol，1.00當量)、甲醇(20 mL)、水(20 mL)及氫氧化鈉(0.93 g，23.252 mmol，2.00當量)置於100 mL圓底燒瓶中。在25℃下攪拌所得溶液4小時。隨後藉由添加100 mL水淬滅反應物。用HCl (1 mol/L)將溶液之pH值調整至5。藉由過濾收集固體。由此得到2-(2-氰基乙基)苯甲酸。LCMS (ES)  $[M-1]^-$   $m/z$  174.1。

### 步驟4. 合成3-[2-[(2S)-2-[[第三丁基二甲基矽烷基]氧基]甲基]哌啶-1-羰基]苯基]丙腈

【0265】 將2-(2-氰基乙基)苯甲酸(1.80 g，10.275 mmol，1.00當量)、DCM (30.00 mL)、(2S)-2-[[第三丁基二甲基矽烷基]氧基]甲基]哌啶(2.36 g，10.275 mmol，1.00當量)、HATU (5.86 g，15.412 mmol，1.50當量)及DIEA (3.98 g，30.824 mmol，3.00當量)置於100 mL圓底燒瓶中。在25℃下攪拌所得溶液16小時。濃縮所得混合物。藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:2)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。合併收集之溶離份且濃縮。由此得到3-[2-[(2S)-2-[[第三丁基二甲基矽烷基]氧基]甲基]哌啶-1-羰基]苯基]丙腈。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$  387.2。

### 步驟5. 合成3-[2-[(2S)-2-(羥甲基)哌啶-1-羰基]苯基]丙腈

【0266】 將3-[2-[(2S)-2-[[第三丁基二甲基矽烷基]氧基]甲基]哌啶-1-羰基]苯基]丙腈(2.00 g，5.173 mmol，1.00當量)、四氫呋喃(20 mL)及

TBAF (0.27 g, 1.035 mmol, 0.20當量)置於100 mL圓底燒瓶中。在25°C下攪拌所得溶液2小時。濃縮所得混合物。藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:2)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。合併收集之溶離份且濃縮。由此得到3-[2-[(2S)-2-(羥甲基)哌啶-1-羰基]苯基]丙腈。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$  273.2。

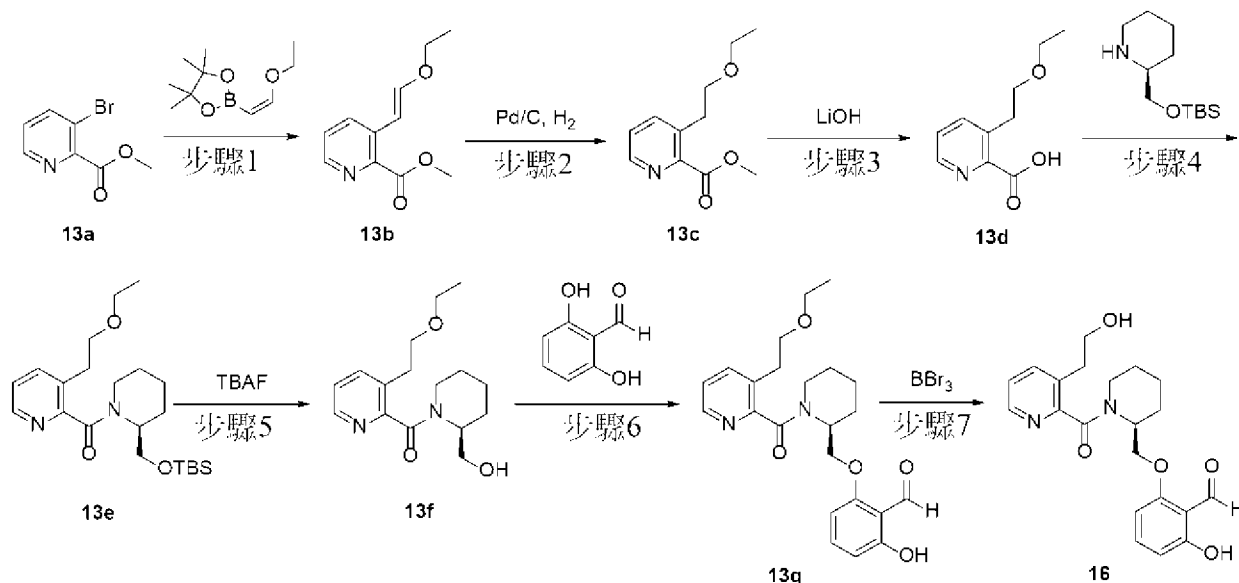
#### 步驟6. 合成(S)-3-(2-(2-((2-甲醯基-3-羥基苯氧基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)丙腈

【0267】 將3-[2-[(2S)-2-(羥甲基)哌啶-1-羰基]苯基]丙腈(100.00 mg, 0.367 mmol, 1.00當量)、四氫呋喃(8.00 mL)、2,6-二羥基苯甲醛(50.72 mg, 0.367 mmol, 1.00當量)、PPh<sub>3</sub> (115.57 mg, 0.441 mmol, 1.20當量)及DIAD (89.10 mg, 0.441 mmol, 1.20當量)置於50 mL圓底燒瓶中。在25°C下攪拌所得溶液16小時。真空濃縮所得混合物。過濾粗反應混合物且對其進行逆相製備型HPLC (Prep-C18, 20-45M, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; 經10 min時段自30% MeCN水溶液達至40% MeCN水溶液之梯度溶離, 其中兩種溶劑皆含有0.1% FA), 得到(S)-3-(2-(2-((2-甲醯基-3-羥基苯氧基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)丙腈。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$  393.2。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.72 (br, 1H), 10.21 (m, 1H), 7.67-7.22 (m, 4H), 7.06-6.33 (m, 2H), 5.31-5.15 (m, 1H), 4.70-4.12 (m, 2H), 3.39-3.12 (m, 2H), 2.86-2.67 (m, 4H), 1.93-1.25 (m, 6H)。

#### 實例13. (S)-2-羥基-6-((1-(3-(2-羥乙基)甲基吡啶鹽基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲醛, 化合物16

【0268】 根據流程13合成化合物16。

## 流程13



## 步驟1. 合成3-[(E)-2-乙氧基乙烯基]吡啶-2-甲酸甲酯

【0269】 將2-[(Z)-2-乙氧基乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(4.13 g, 20.85 mmol, 1.50當量)、3-溴吡啶-2-甲酸甲酯(3.00 g, 13.89 mmol, 1.00當量)、二噁烷(30.00 mL)、H<sub>2</sub>O (6.00 mL)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.42 g, 41.66 mmol, 3.00當量)及Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.60 g, 1.39 mmol, 0.10當量)置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之100 mL圓底燒瓶中。在80°C下攪拌所得溶液過夜。將反應混合物冷卻至室溫。濾出固體且濃縮濾液。藉由用THF/PE (30%)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到3-[(E)-2-乙氧基乙烯基]吡啶-2-甲酸甲酯。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 208。

## 步驟2. 合成3-(2-乙氧基乙基)吡啶-2-甲酸甲酯

【0270】 將3-[(E)-2-乙氧基乙烯基]吡啶-2-甲酸甲酯(2.60 g, 12.55 mmol, 1.00當量)、Pd/C (500.00 mg, 4.69 mmol, 0.37當量)及MeOH (30.00 mL)置於經吹掃100 mL圓底燒瓶中。將燒瓶抽空，且用氮氣沖洗三次、接著用氮氣沖洗。在室溫下攪拌所得溶液過夜。濾出固體且濃縮濾

液。由此得到3-(2-乙氧基乙基)吡啶-2-甲酸甲酯。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$  210。

### 步驟3. 合成3-(2-乙氧基乙基)吡啶-2-甲酸

【0271】 將3-(2-乙氧基乙基)吡啶-2-甲酸甲酯(2.50 g, 11.95 mmol, 1.00當量)、THF (25.00 mL)、H<sub>2</sub>O (5.00 mL)及LiOH·H<sub>2</sub>O (1.00 g, 23.83 mmol, 1.99當量)置於100 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液2小時。將所得混合物濃縮且用HCl (1 mol/L)調整到pH 3至4。用3×20 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且將有機層合併，且經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。由此得到3-(2-乙氧基乙基)吡啶-2-甲酸。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$  196。

### 步驟4. 合成2-[(2S)-2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]哌啶-1-羰基]-3-(2-乙氧基乙基)吡啶

【0272】 將(2S)-2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]哌啶(2.12 g, 9.22 mmol, 1.00當量)、3-(2-乙氧基乙基)吡啶-2-甲酸(1.80 g, 9.22 mmol, 1.00當量)、DCM (20.00 mL)、Et<sub>3</sub>N (1.87 g, 18.44 mmol, 2.00當量)、EDCI (2.12 g, 11.06 mmol, 1.20當量)及HOBt (1.50 g, 11.06 mmol, 1.20當量)置於100 mL 3頸圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液過夜。隨後藉由添加10 mL水淬滅反應物。用3×20 mL二氯甲烷萃取所得溶液，且將有機層合併，且經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。由此得到2-[(2S)-2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]哌啶-1-羰基]-3-(2-乙氧基乙基)吡啶。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$  407。

### 步驟5. 合成[(2S)-1-[3-(2-乙氧基乙基)吡啶-2-羰基]哌啶-2-基]甲醇

【0273】 將2-[(2S)-2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]哌啶-1-

羰基]-3-(2-乙氧基乙基)吡啶(3.00 g, 7.38 mmol, 1.00當量)、THF (20.00 mL)及TBAF/THF (14.75 mL, 14.75 mmol, 2.00當量)置於100 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液過夜。濃縮所得混合物。藉由用THF/PE (45%)作為溶離劑之矽膠管柱純化殘餘物。由此得到[(2S)-1-[3-(2-乙氧基乙基)吡啶-2-羰基]哌啶-2-基]甲醇。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 293。

**步驟6. 合成2-[[[(2S)-1-[3-(2-乙氧基乙基)吡啶-2-羰基]哌啶-2-基]甲氧基]-6-羥基苯甲醛**

**【0274】** 將[(2S)-1-[3-(2-乙氧基乙基)吡啶-2-羰基]哌啶-2-基]甲醇(1.70 g, 5.81 mmol, 1.00當量)、2,6-二羥基苯甲醛(0.96 g, 6.95 mmol, 1.20當量)、DCM (40.00 mL)及PPh<sub>3</sub> (1.83 g, 6.98 mmol, 1.20當量)置於100 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在0℃下在攪拌下逐滴添加DIAD (1.41 g, 6.98 mmol, 1.20當量)。在室溫下攪拌所得溶液4小時。濃縮所得混合物。藉由用THF/PE (30%)作為溶離劑之矽膠管柱純化殘餘物。由此得到2-[[[(2S)-1-[3-(2-乙氧基乙基)吡啶-2-羰基]哌啶-2-基]甲氧基]-6-羥基苯甲醛。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 413。

**步驟7. 合成(S)-2-羥基-6-((1-(3-(2-羥乙基)甲基吡啶鹽基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲醛**

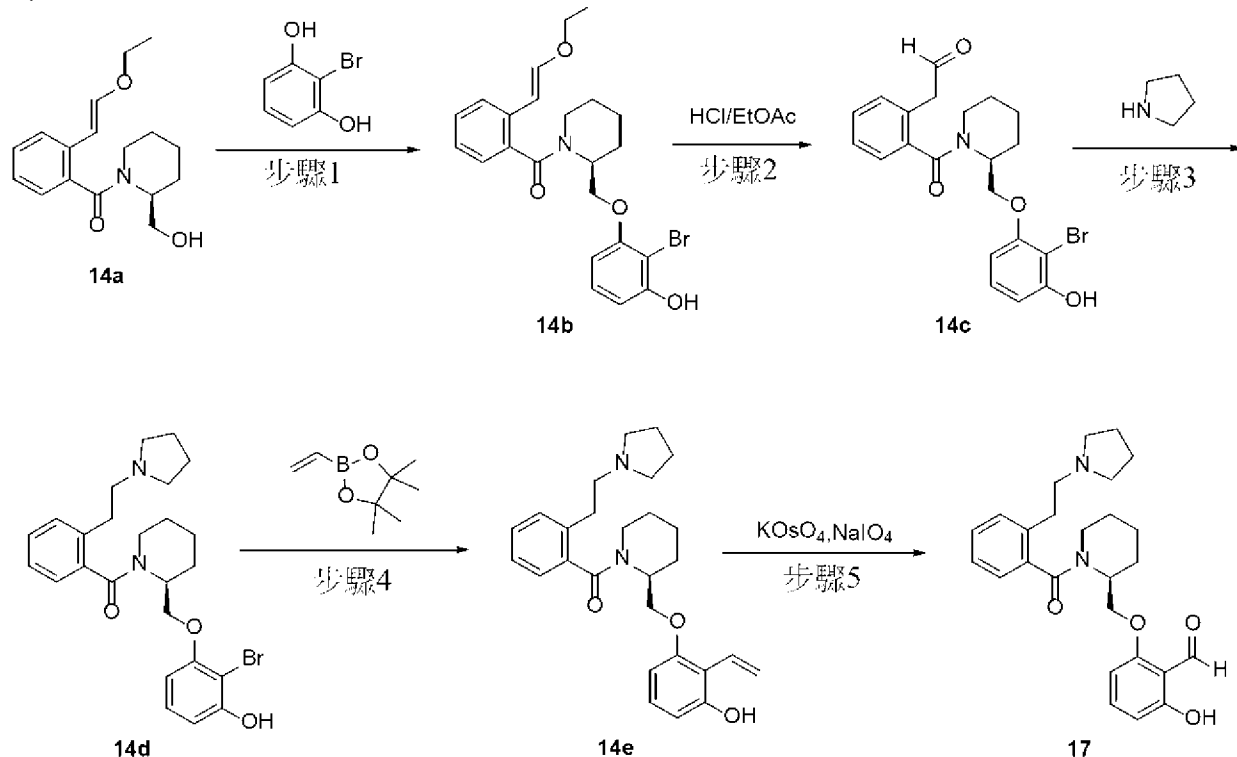
**【0275】** 將2-[[[(2S)-1-[3-(2-乙氧基乙基)吡啶-2-羰基]哌啶-2-基]甲氧基]-6-羥基苯甲醛(500.00 mg, 1.21 mmol, 1.00當量)及DCM (20.00 mL)置於100 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在-78℃下在攪拌下逐滴添加BBr<sub>3</sub>/DCM (12.12 mL, 12.12 mmol, 10.00當量)。在0℃下攪拌所得溶液1小時。隨後藉由添加20 mL水/冰淬滅反應物。用3×20 mL二氯甲烷萃

取所得溶液，且將有機層合併，且經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由製備型 HPLC [管柱，XBridge Prep C18 OBD管柱，19 cm，150 mm，5 μm移動相，水(0.1% HCOOH)及AcCN (11 min內自30%相B達至60%)；偵測器，254]純化粗產物。由此得到(S)-2-羥基-6-((1-(3-(2-羥乙基)甲基吡啶-2-基)甲氧基)苯甲醛。LCMS: (ES, m/z): [M+1]<sup>+</sup> 385.0。 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.81 (s, 1H), 10.29 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.40 - 8.35 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.44 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.63 - 6.46 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.68 - 4.40 (m, 2H), 4.33 - 4.20 (m, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.22 - 3.00 (m, 2H), 2.79 - 2.59 (m, 2H), 1.92 - 1.53 (m, 6H)。

**實例14. (S)-2-羥基-6-((1-(2-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲醛，化合物17**

**【0276】** 根據流程14合成化合物17。

## 流程14



**步驟1. 合成2-溴-3-[[[(2S)-1-[2-[(E)-2-乙氧基乙烯基]苯甲酰基]哌啶-2-基]甲氧基]苯酚**

**【0277】** 將含[(2S)-1-[2-[(E)-2-乙氧基乙烯基]苯甲酰基]哌啶-2-基]甲醇(5.00 g, 0.017 mmol, 1.00當量)之THF (50 mL)、2-溴苯-1,3-二醇(3.27 g, 0.017 mmol, 1當量)及DIAD (4.19 g, 0.021 mmol, 1.2當量)以及PPh<sub>3</sub> (5.44 g, 0.021 mmol, 1.2當量)置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之100 mL圓底燒瓶中。於冰/鹽浴中在0℃下攪拌所得溶液1小時，隨後將其自浴移除且在室溫下攪拌過夜。隨後藉由添加水/冰淬滅反應物。將所得溶液用100 mL乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:4)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到2-溴-3-[[[(2S)-1-[2-[(E)-2-乙氧基乙烯基]苯甲酰基]哌啶-2-基]甲氧基]苯酚。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 460.2。

**步驟2. 合成2-[2-[(2S)-2-(2-溴-3-羥基苯氧基甲基)哌啶-1-羰基]苯基]乙醛**

【0278】 將2-溴-3-[[[(2S)-1-[2-[(E)-2-乙氧基乙基]苯甲醯基]哌啶-2-基]甲氧基]苯酚(3.00 g, 6.517 mmol, 1.00當量)及含1M HCl之EtOAc (20 mL)置於100 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液過夜。真空濃縮所得混合物。由此得到2-[2-[(2S)-2-(2-溴-3-羥基苯氧基甲基)哌啶-1-羰基]苯基]乙醛。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 432.2。

**步驟3. 合成2-溴-3-[[[(2S)-1-[2-[2-(吡咯啶-1-基)乙基]苯甲醯基]哌啶-2-基]甲氧基]苯酚**

【0279】 將含2-[2-[(2S)-2-(2-溴-3-羥基苯氧基甲基)哌啶-1-羰基]苯基]乙醛(2.20 g, 0.005 mmol, 1.00當量)之MeOH (10 mL)、吡咯啶(0.54 g, 0.008 mmol, 1.5當量)、MeOH (1當量)及NaBH<sub>4</sub> (0.48 g, 0.013 mmol, 2.5當量)置於100 mL圓底燒瓶中。於水/鹽浴中在0°C下攪拌所得溶液1小時。在室溫下攪拌所得溶液過夜。隨後藉由添加水/冰淬滅反應物。將所得溶液用100 mL二氯甲烷萃取，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由用二氯甲烷/甲醇(1:10)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到2-溴-3-[[[(2S)-1-[2-[2-(吡咯啶-1-基)乙基]苯甲醯基]哌啶-2-基]甲氧基]苯酚。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 487.2。

**步驟4. 合成2-乙基-3-[[[(2S)-1-[2-[2-(吡咯啶-1-基)乙基]苯甲醯基]哌啶-2-基]甲氧基]苯酚**

【0280】 將含2-溴-3-[[[(2S)-1-[2-[2-(吡咯啶-1-基)乙基]苯甲醯基]哌啶-2-基]甲氧基]苯酚(600.00 mg, 1.231 mmol, 1.00當量)之二噁烷(10 mL)、2-乙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(189.59 mg, 1.231 mmol, 1當量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (340.24 mg, 2.462 mmol, 2當量)及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (45.03 mg, 0.062 mmol, 0.05當量)置於用惰性能氮氣氛圍吹

掃且維持之25 mL圓底燒瓶中。於油浴中在80℃下攪拌所得溶液過夜。隨後藉由添加水來淬滅反應物。將所得溶液用100 mL二氯甲烷萃取，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由用乙酸乙酯/石油醚(2:1)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到2-乙烯基-3-[[[(2S)-1-[2-[2-(吡咯啉-1-基)乙基]苯甲醯基]哌啶-2-基]甲氧基]苯酚。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$  435.1。

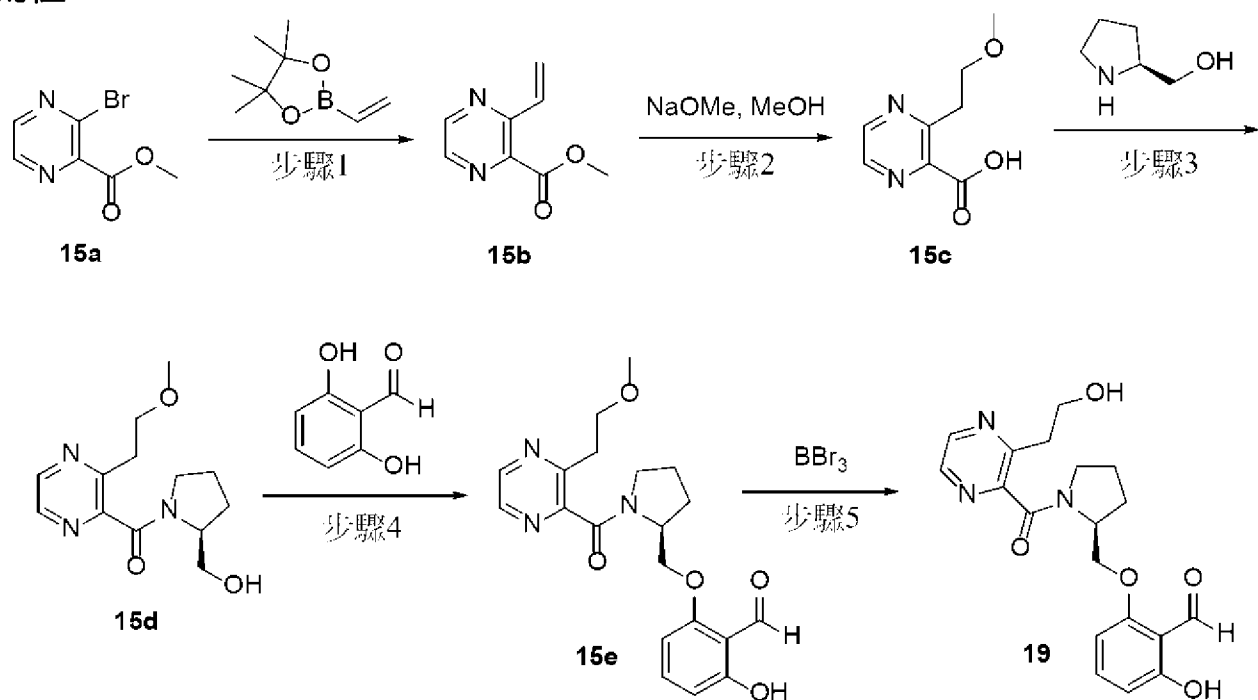
**步驟5. 合成(S)-2-羥基-6-((1-(2-(2-(吡咯啉-1-基)乙基)苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲醛**

【0281】 將2-乙烯基-3-[[[(2S)-1-[2-[2-(吡咯啉-1-基)乙基]苯甲醯基]哌啶-2-基]甲氧基]苯酚(120.00 mg, 0.276 mmol, 1.00當量)於丙酮(5 mL)中之溶液、 $\text{NaIO}_4$  (118.12 mg, 0.552 mmol, 2當量)於 $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL)中之溶液及 $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (10.17 mg, 0.028 mmol, 0.1當量)置於10 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液過夜。濾出固體且濃縮濾液。藉由用 $\text{ACN}:\text{H}_2\text{O}$  (1:4)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到(S)-2-羥基-6-((1-(2-(2-(吡咯啉-1-基)乙基)苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲醛。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$  437.3。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  12.02 (br, 1H), 10.46-10.32 (m, 1H), 7.53-7.29 (m, 3H), 7.28-7.12 (m, 2H), 6.64-6.38 (m, 2H), 5.66-5.21 (m, 1H), 4.49-3.99 (m, 2H), 3.58-2.36 (m, 10H), 2.16-1.16 (m, 10H)。

**實例15. (S)-2-羥基-6-((1-(3-(2-羥乙基)吡嗪-2-羰基)吡咯啉-2-基)甲氧基)苯甲醛，化合物19**

【0282】 根據流程15合成化合物19。

## 流程15



## 步驟1. 合成3-乙烯基吡嗪-2-甲酸甲酯

【0283】將3-溴吡嗪-2-甲酸甲酯(5.00 g, 23.04 mmol, 1.00當量)、2-乙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(4.26 g, 27.66 mmol, 1.20當量)、二噁烷(60.00 mL)、H<sub>2</sub>O (10.00 mL)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.37 g, 46.08 mmol, 2.00當量)及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1.69 g, 2.30 mmol, 0.10當量)置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之250 mL圓底燒瓶中。在80℃下攪拌所得溶液5小時。將反應混合物冷卻至室溫。濾出固體。濃縮濾液，且藉由用THF/PE (15%)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化所得殘餘物。由此得到3-乙烯基吡嗪-2-甲酸甲酯。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 165。

## 步驟2. 合成3-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-甲酸

【0284】將3-乙烯基吡嗪-2-甲酸甲酯(3.50 g, 21.32 mmol, 1.00當量)、MeOH (40.00 mL)及NaOMe (3.46 g, 64.05 mmol, 3.00當量)置於250 mL圓底燒瓶中。在70℃下攪拌所得溶液過夜。濃縮所得混合物。用HCl (1 mol/L)將溶液之pH值調整到2至3。濃縮所得混合物。藉由用

第 120 頁(發明說明書)

MeOH/DCM (10%)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到3-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-甲酸。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$ : 183。

**步驟3. 合成[(2S)-1-[3-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-羰基]吡咯啉-2-基]甲醇**

【0285】將3-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-甲酸(1.50 g, 8.23 mmol, 1.00當量)、脯胺醇(0.83 g, 8.21 mmol, 1.00當量)、DIEA (3.19 g, 24.70 mmol, 3.00當量)及DMF (30.00 mL)置於250 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在0℃下逐份添加HATU (3.76 g, 9.88 mmol, 1.20當量)。在室溫下攪拌所得溶液過夜。藉由使用以下條件之製備型HPLC純化粗產物：管柱，XBridge Prep C18 OBD管柱，19 cm，150 mm，5  $\mu$ m移動相，水(0.1% HCOOH)及MeCN (10 min內自5%相B達至20%)；偵測器，254。由此得到[(2S)-1-[3-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-羰基]吡咯啉-2-基]甲醇。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$ : 266。

**步驟4. 合成2-羥基-6-[[[(2S)-1-[3-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-羰基]吡咯啉-2-基]甲氧基]苯甲醛**

【0286】將[(2S)-1-[3-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-羰基]吡咯啉-2-基]甲醇(1.00 g, 3.77 mmol, 1.00當量)、2,6-二羥基苯甲醛(0.62 g, 4.49 mmol, 1.19當量)、PPh<sub>3</sub> (1.19 g, 4.52 mmol, 1.20當量)及DCM (30.00 mL)置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之100 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在0℃下在攪拌下逐滴添加DIAD (0.91 g, 4.52 mmol, 1.20當量)。在室溫下攪拌所得溶液過夜。濃縮所得混合物。藉由用EA/DCM (10%)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到2-羥基-6-[[[(2S)-1-[3-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-羰基]吡咯啉-2-基]甲氧基]苯甲醛。LCMS (ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$ : 386.2

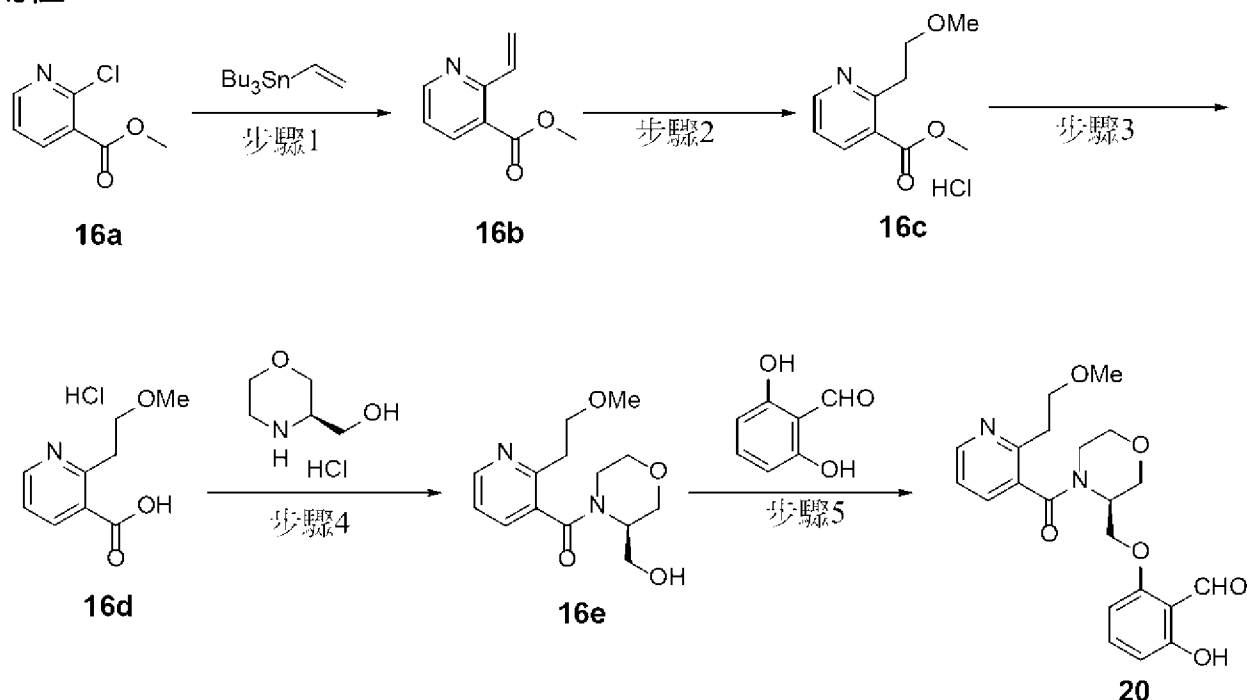
**步驟5. 合成(S)-2-羥基-6-((1-(3-(2-羥乙基)吡嗪-2-羰基)吡咯啉-2-基)甲氧基)苯甲醛**

【0287】 將2-羥基-6-[[ (2S)-1-[3-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-羰基]吡咯啉-2-基]甲氧基]苯甲醛(360.00 mg, 0.93 mmol, 1.00當量)及DCM (10.00 mL)置於100 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在-78℃下在攪拌下逐滴添加BBr<sub>3</sub>/DCM (9.34 mL, 9.34 mmol, 10.00當量)。在0℃下攪拌所得溶液2小時。隨後藉由添加20 mL水/冰淬滅反應物。用3×20 mL二氯甲烷萃取所得溶液，且將有機層合併，且經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由使用以下條件之製備型HPLC純化粗產物：管柱，XBridge Prep C18 OBD管柱，19 cm，150 mm，5 μm；移動相，水(0.1% HCOOH)及ACN (11 min內自20%相B達至50%)；偵測器，254。由此得到(S)-2-羥基-6-((1-(3-(2-羥乙基)吡嗪-2-羰基)吡咯啉-2-基)甲氧基)苯甲醛。LCMS: (ES, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 372。1H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.77 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.66 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.51 - 8.46 (m, 1H), 7.57 - 7.40 (m, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.55 - 6.33 (m, 1H), 4.61 - 4.54 (m, 1H), 4.34 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.93 - 3.63 (m, 3H), 3.38 - 3.19 (m, 2H), 3.06 - 2.76 (m, 2H), 2.23 - 1.87 (m, 3H), 1.84 - 1.74 (m, 1H)。

**實例16. 2-羥基-6-{[(3S)-4-[2-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-羰基]嗎啉-3-基]甲氧基}苯甲醛，化合物20**

【0288】 根據流程16合成化合物20。

## 流程 16



## 步驟 1

【0289】 將2-氯吡啶-3-甲酸甲酯(10.0 g, 58.28 mmol, 1.0當量)、二噁烷(100 mL)、三丁基(乙烯基)錫烷(37.0 g, 116.56 mmol, 2.0當量)及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4.26 g, 5.83 mmol, 0.1當量)置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之250 mL圓底燒瓶中。於油浴中在80℃下攪拌混合物12小時。冷卻至室溫後，減壓濃縮反應混合物。藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:3)作為溶離劑之矽膠管柱純化殘餘物。獲得2-乙基吡啶-3-甲酸甲酯。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 164。

## 步驟 2

【0290】 將2-乙基吡啶-3-甲酸甲酯(7.80 g, 47.90 mmol, 1.0當量)及MeOH (50 mL)、HCl (c) (8.0 mL)置於250 mL圓底燒瓶中。於油浴中在90℃下攪拌反應溶液12小時。將反應混合物冷卻至室溫。獲得2-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-甲酸甲酯鹽酸鹽且不經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS (ES) [M-HCl+1]<sup>+</sup> m/z: 196。

**步驟3**

【0291】 將2-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-甲酸甲酯鹽酸鹽(7.0 g, 30.30 mmol, 1.0當量)、MeOH/H<sub>2</sub>O (1:2) (150 mL)及NaOH (2.40 g, 60.60 mmol, 2.0當量)置於250 mL圓底燒瓶中。於油浴中在50℃下攪拌混合物2小時。冷卻至室溫後，減壓濃縮溶液。用(6 M) HCl將殘餘物之pH值調整至6且藉由C18-120 g管柱使用如下條件純化：CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O，在12 min內自5%增加至60%。獲得2-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-甲酸鹽酸鹽。LCMS (ES) [M-HCl+1]<sup>+</sup> m/z: 182。

**步驟4**

【0292】 將2-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-甲酸鹽酸鹽(1.0 g, 4.60 mmol, 1.0當量)、DMF(20 mL)、DIEA (2.38 g, 18.40 mmol, 4.0當量)及(3R)-嗎啉-3-基甲醇鹽酸鹽(0.85 g, 5.51 mmol, 1.2當量)置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之50 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在0℃下分數批添加HATU (2.10 g, 5.51 mmol, 1.2當量)。在室溫下攪拌反應溶液12小時。將反應溶液用30 mL H<sub>2</sub>O稀釋且用3×100 mL乙酸乙酯萃取。將合併之有機相用3×50 mL鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。過濾溶液，且減壓濃縮濾液。藉由使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)之矽膠管柱純化殘餘物。獲得[(3R)-4-[2-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-羰基]嗎啉-3-基]甲醇。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 281。

**步驟5**

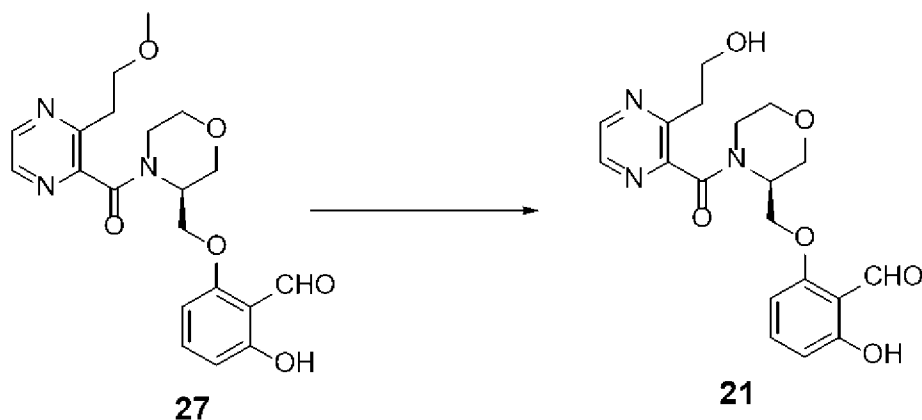
【0293】 將[(2S)-1-[2-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-羰基]吡咯啉-2-基]甲醇(280 mg, 1.06 mmol, 1.0當量)、THF (10 mL)、2,6-二羥基苯甲醛(176 mg, 1.27 mmol, 1.2當量)及PPh<sub>3</sub> (333 mg, 1.27 mmol, 1.2當量)

置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之10 mL圓底燒瓶中。將混合物冷卻至0 °C，接著在攪拌下逐滴添加DBAD (293 mg, 1.27 mmol, 1.2當量)於THF (2 mL)中之溶液。添加後，在室溫下攪拌反應溶液12小時。真空濃縮所得混合物以移除溶劑，且藉由使用以下條件之製備型HPLC (IntelFlash-1)純化粗產物：管柱：Ascentis Express C18, 50×3.0 mm, 2.7 μm, 移動相A：水/0.05% FA, 移動相B：CH<sub>3</sub>CN, 流速：1.5 mL/min, 梯度：1.2 min內自5% B至100% B, 保持0.6 min。由此分離2-羥基-6-[[[(2S)-1-[2-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-羰基]吡咯啶-2-基]甲氧基]苯甲醛。LCMS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 401.2。1H-NMR: (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ 11.76 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.73-7.31 (m, 3H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.05-4.89 (m, 1H), 4.45-4.33 (m, 2H), 4.11-3.92 (m, 1H), 3.73-3.35 (m, 6H), 3.20-2.79 (m, 6H)。

**實例17. 2-羥基-6-[[[(3S)-4-[3-(2-羥乙基)吡嗪-2-羰基]嗎啉-3-基]甲氧基]苯甲醛，化合物21**

【0294】 根據流程17合成化合物21。

**流程17**



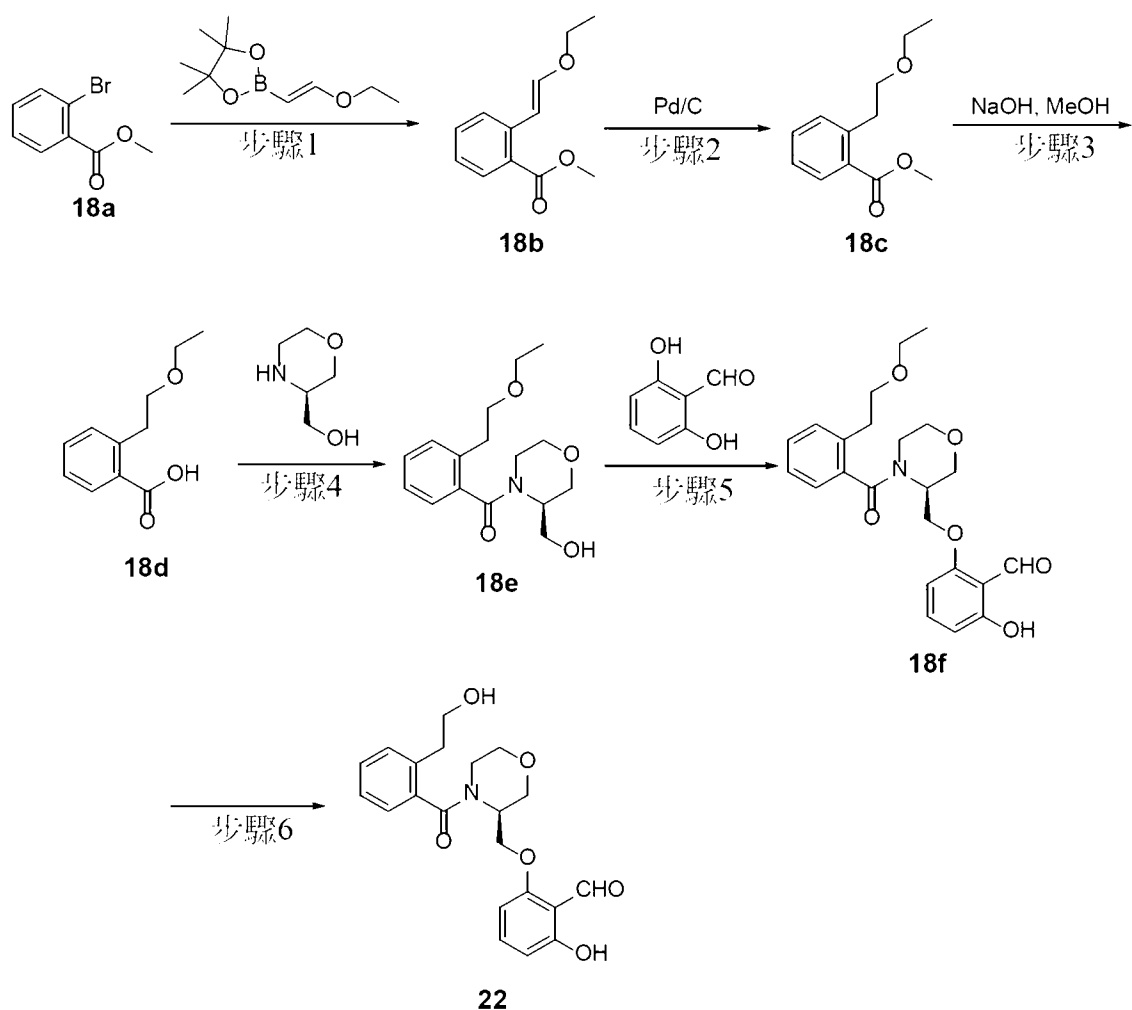
【0295】 將如流程23中所描述製備之2-羥基-6-[[[(3S)-4-[3-(2-甲氧基

基乙基)吡嗪-2-羰基]嗎啉-3-基]甲氧基]苯甲醛(500.00 mg, 1.25 mmol, 1.00當量)及DCM (10.00 mL)置於100 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在-78°C下在攪拌下逐滴添加 $\text{BBr}_3$ /DCM (12.46 mL, 12.46 mmol, 10.00當量)。在0°C下攪拌所得溶液2小時。用3×20 mL二氯甲烷萃取所得溶液，且將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由使用以下條件之製備型HPLC純化粗產物：管柱，XBridge Prep C18 OBD管柱，19 cm，150 mm，5  $\mu\text{m}$ ；移動相，水(0.1%  $\text{HCOOH}$ )及CAN (11 min內自20%相B達至50%)；偵測器，254。由此得到2-羥基-6-[[[(3S)-4-[3-(2-羥乙基)吡嗪-2-羰基]嗎啉-3-基]甲氧基]苯甲醛。LCMS: (ES,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 388。 $^1\text{H}$ -NMR: (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.77 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 10.26 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1H), 8.68 - 8.66 (m, 1H), 8.49 - 8.45 (m, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 1H), 6.75 - 6.49 (m, 2H), 4.99 - 4.93 (m, 1H), 4.76 - 4.63 (m, 1H), 4.55 - 4.32 (m, 2H), 4.14 - 3.89 (m, 1H), 3.86 - 3.68 (m, 2H), 3.73 - 3.61 (m, 1H), 3.66 - 3.46 (m, 1H), 3.51 - 3.30 (m, 2H), 3.17 - 2.80 (m, 3H)。

**實例18. 2-羥基-6-[[[(3S)-4-[2-(2-羥乙基)苯甲醯基]嗎啉-3-基]甲氧基]苯甲醛，化合物22**

**【0296】** 根據流程18合成化合物22。

## 流程18



## 步驟1

【0297】 將2-溴苯甲酸甲酯(5.00 g, 23.251 mmol, 1.00當量)、二噁烷(60.00 mL)、水(10 mL)、2-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(6.91 g, 34.876 mmol, 1.50當量)、(4.98 g, 46.502 mmol, 2.00當量)及肆(三苯基膦)鈀(0) (2.69 g, 2.325 mmol, 0.10當量)置於250 mL圓底燒瓶中。在80℃下攪拌所得溶液16小時。濃縮所得混合物。藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:3)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。合併收集之溶離份且濃縮。由此得到2-[(E)-2-乙氧基乙烯基]苯甲酸甲酯。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 207.1。

**步驟2**

【0298】 將2-[(E)-2-乙氧基乙烯基]苯甲酸甲基酯(2.40 g, 11.637 mmol, 1.00當量)、甲醇(30.00 mL)及Pd/C (240.00 mg)置於100 mL圓底燒瓶中。將燒瓶抽空，且用氮氣沖洗三次、接著用氫氣沖洗。在氫氣氛圍下，在室溫下攪拌混合物2小時。濾出固體。濃縮所得濾液，得到2-(2-乙氧基乙基)苯甲酸甲酯。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 209.1。

**步驟3**

【0299】 將2-(2-乙氧基乙基)苯甲酸甲酯(2.00 g, 9.604 mmol, 1.00當量)、甲醇(10.00 mL)、水(10.00 mL)、苛性鈉(0.77 g, 19.251 mmol, 2.00當量)置於50 mL圓底燒瓶中。在25℃下攪拌所得溶液4小時。用50 mL水稀釋所得溶液。用HCl (1 mol/L)將溶液之pH值調整至5。藉由過濾收集固體，得到2-(2-乙氧基乙基)苯甲酸。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 195.1。

**步驟4**

【0300】 將2-(2-乙氧基乙基)苯甲酸(1.50 g, 7.723 mmol, 1.00當量)、DCM (30.00 mL)、(3R)-嗎啉-3-基甲醇(0.90 g, 7.723 mmol, 1.00當量)、HATU (4.40 g, 11.584 mmol, 1.50當量)及DIEA (2.99 g, 23.168 mmol, 3.00當量)置於100 mL圓底燒瓶中。在25℃下攪拌所得溶液2小時。濃縮所得混合物。藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:1)作為溶離劑之矽膠管柱純化殘餘物。合併收集之溶離份且濃縮，得到[(3R)-4-[2-(2-乙氧基乙基)苯甲醯基]嗎啉-3-基]甲醇。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 294.2。

**步驟5**

【0301】 將[(3R)-4-[2-(2-乙氧基乙基)苯甲醯基]嗎啉-3-基]甲醇

(600.00 mg, 2.045 mmol, 1.00當量)、四氫呋喃(20 mL)、2,6-二羥基苯甲醛(282.49 mg, 2.045 mmol, 1.00當量)、三苯基膦(643.74 mg, 2.454 mmol, 1.20當量)及DIAD (496.28 mg, 2.454 mmol, 1.20當量)置於520 mL圓底燒瓶中。在25°C下攪拌所得溶液16小時。濃縮所得混合物。藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:2)作為溶離劑之矽膠管柱純化殘餘物。合併收集之溶離份且濃縮。由此得到2-[[[(3S)-4-[2-(2-乙氧基乙基)苯甲醯基]嗎啉-3-基]甲氧基]-6-羥基苯甲醛。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 414.2。

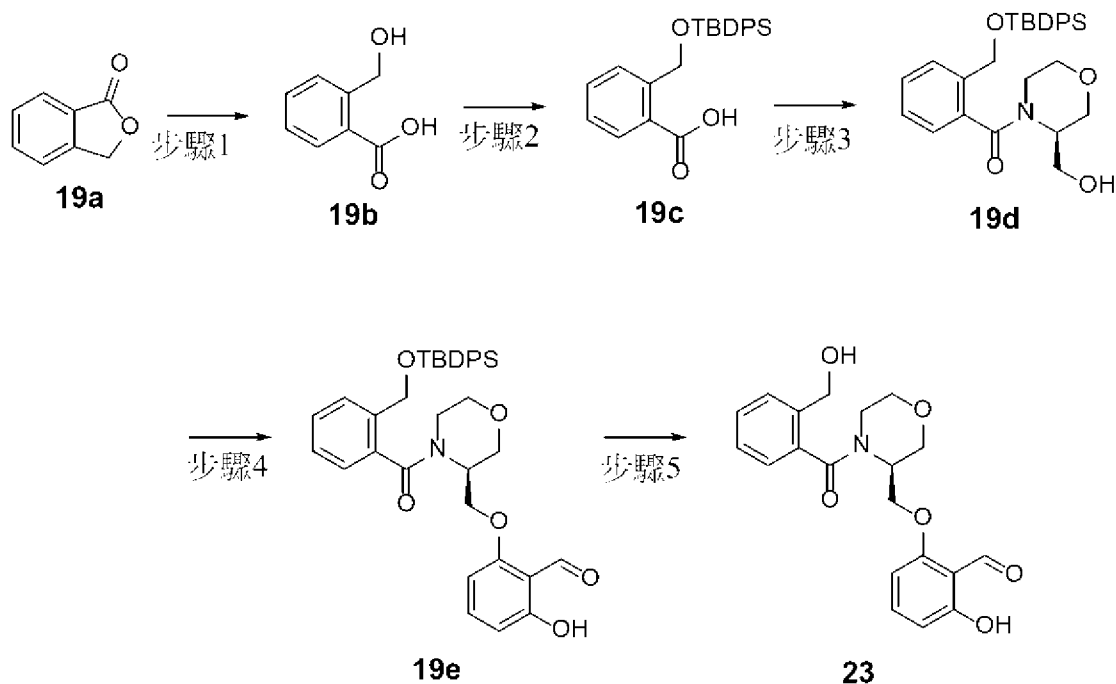
### 步驟6

【0302】 將2-[[[(3S)-4-[2-(2-乙氧基乙基)苯甲醯基]嗎啉-3-基]甲氧基]-6-羥基苯甲醛(200 mg, 0.48 mmol, 1.0當量)、DCM(20mL)置於50 mL圓底燒瓶中。隨後，在-78°C下逐滴添加三溴化硼(2.4 mL, 2.4 mmol, 5.0當量, 1 M)。在0°C下攪拌所得溶液3小時。隨後藉由添加10 mL水淬滅反應物。用2×20 mL二氯甲烷萃取所得溶液，且濃縮。過濾粗反應混合物且對其進行逆相製備型HPLC (Prep-C18, 20-45M, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; 經10 min時段自25% MeCN水溶液達至35% MeCN水溶液之梯度溶離，其中兩種溶劑皆含有0.1% FA)，得到2-羥基-6-[[[(3S)-4-[2-(2-羥乙基)苯甲醯基]嗎啉-3-基]甲氧基]苯甲醛。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 386.1。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.76 (br, 1H), 10.29 (s, 1H), 7.62-7.50 (m, 1H), 7.48-6.95 (m, 4H), 6.88-6.48 (m, 2H), 5.00-4.20 (m, 4H), 4.17-3.41 (m, 7H), 3.23-2.95 (m, 1H), 2.94-2.57 (m, 2H)。

**實例19. 2-羥基-6-[[[(3S)-4-[2-(羥甲基)苯甲醯基]嗎啉-3-基]甲氧基]苯甲醛，化合物23**

【0303】 根據流程19合成化合物23。

### 流程19



### 步驟1

【0304】 將苯酐(11.00 g, 82.008 mmol, 1.00當量)、H<sub>2</sub>O (200.00 mL, 11101.675 mmol, 135.37當量)及NaOH (4.92 g, 123.009 mmol, 1.50當量)置於500 mL圓底燒瓶中。於油浴中在100℃下攪拌所得溶液過夜。用水/冰浴使反應混合物冷卻至0℃。用HCl (6 mol/L)將溶液之pH值調整至5。藉由過濾收集固體。在烘箱中乾燥固體。由此得到2-羥甲基苯甲酸。LCMS (ES) [M-1]<sup>-</sup> m/z 151.1。

### 步驟2

【0305】 將2-羥甲基苯甲酸(5.00 g, 32.863 mmol, 1.00當量)、DCM (100.00 mL)及咪唑(4.47 g, 65.725 mmol, 2.00當量)置於250 mL圓底燒瓶中。接著在0℃下在5 min內分數批添加TBDPSCl (10.84 g, 39.435 mmol, 1.20當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。用60 mL水稀釋所得溶液。用3×100 mL二氯甲烷萃取所得溶液，且將有機層用1×60

mL鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由使用二氯甲烷/乙酸乙酯(10% EA至20% EA)之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到2-[[[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]甲基]苯甲酸。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 391.2。

### 步驟3

【0306】 將2-[[[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]甲基]苯甲酸(2.00 g，5.121 mmol，1.00當量)、DCM (120 mL)及乙二醯氯(1.30 g，10.242 mmol，2.00當量)置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之250 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液4小時。真空濃縮所得混合物。將(3R)-嗎啉-3-基甲醇鹽酸鹽(0.94 g，6.145 mmol，1.20當量)及TEA (1.55 g，15.318 mmol，2.99當量)置於用氮氣之惰性氛圍吹掃且維持之另一250 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在0°C下在攪拌下在30 min內逐滴添加2-[[[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]甲基]苯甲醯氯(2.00 g，4.890 mmol，1.00當量)於DCM (30 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液2小時。用200mL DCM稀釋所得溶液。用1×100 mL之1 M HCl洗滌所得混合物。使混合物經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由使用乙酸乙酯/石油醚(50% EA)之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到[(3R)-4-(2-[[[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]甲基]苯甲醯基)嗎啉-3-基]甲醇。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 490.3。

### 步驟4

【0307】 將[(3R)-4-(2-[[[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]甲基]苯甲醯基)嗎啉-3-基]甲醇(1.00 g，2.042 mmol，1.00當量)、2,6-二羥基苯甲醛(0.56 g，4.084 mmol，2.00當量)、PPh<sub>3</sub> (1.07 g，4.084 mmol，2.00當量)及THF (60.00 mL)置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之100 mL 3頸圓底燒瓶中。在0°C下攪拌所得溶液15 min。接著在0°C下在攪拌下在5 min內

逐滴添加DIAD (825.87 mg, 4.084 mmol, 2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液5小時。用30 mL水稀釋所得溶液。用3×60 mL二氯甲烷萃取所得溶液；使有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由使用PE/THF (10% THF)之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到2-[[[(3S)-4-(2-[[[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]甲基]苯甲醯基)嗎啉-3-基]甲氧基]-6-羥基苯甲醛。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$  610.3。

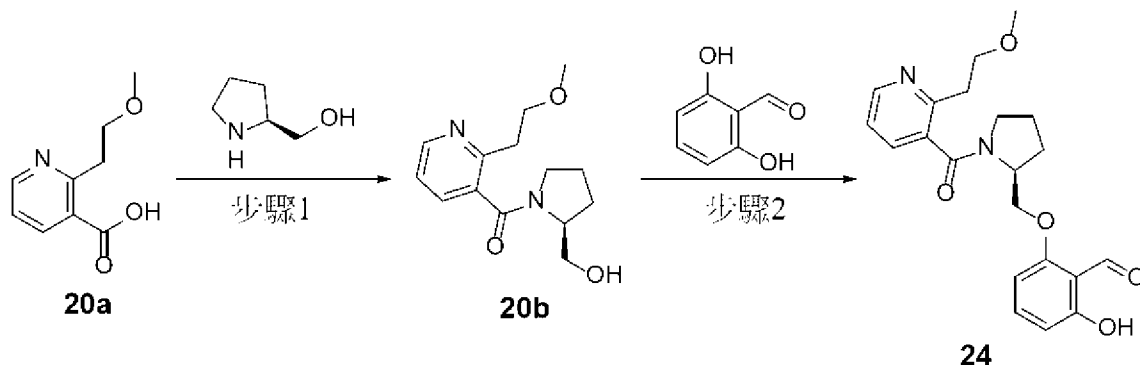
### 步驟5

**【0308】** 將2-[[[(3S)-4-(2-[[[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]甲基]苯甲醯基)嗎啉-3-基]甲氧基]-6-羥基苯甲醛(0.80 g, 1.312 mmol, 1.00當量)、THF (30.00 mL)及TBAF (1.32 mL, 2.0當量, 2 M)置於100 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液2小時。用10 mL水稀釋所得溶液。用3×60 mL二氯甲烷萃取所得溶液，且使有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由用PE/THF (55% THF)作為溶離劑之矽膠管柱純化殘餘物。藉由急驟製備型HPLC (Prep-C18, 20-45M, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies；經10 min時段自35% MeCN水溶液至60% MeCN水溶液之梯度溶離，其中兩種溶劑皆含有0.1% FA)進一步純化粗產物。由此得到2-羥基-6-[[[(3S)-4-[2-(羥甲基)苯甲醯基]嗎啉-3-基]甲氧基]苯甲醛。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$  372.1。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  11.78 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 7.70-7.21 (m, 5H), 6.77 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 6.56 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 5.32-5.15 (m, 1H), 5.03-4.21 (m, 5H), 4.18-3.84 (m, 2H), 3.78-3.55 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.11-2.98 (m, 1H)。

**實例20. 2-羥基-6-[[[(2S)-1-[2-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-羰基]吡咯啶-2-基]甲氧基]苯甲醛，化合物24**

【0309】 根據流程20合成化合物24。

## 流程20



### 步驟1

【0310】 將2-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-甲酸(1.0 g, 5.52 mmol, 1.0當量)、DMF (20 mL)、脯胺醇(670 mg, 6.62 mmol, 1.2當量)及DIEA (2.85 g, 22.08 mmol, 4.0當量)置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之50 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在0°C下分數批添加HATU (2.52 g, 6.62 mmol, 1.2當量)。添加後，在室溫下攪拌混合物12小時。將反應溶液用30 mL H<sub>2</sub>O稀釋且用3×100 mL乙酸乙酯萃取。將合併之有機相用3×50 mL鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。過濾溶液，且減壓濃縮濾液。藉由使用乙酸乙酯之矽膠管柱純化殘餘物。獲得[(2S)-1-[2-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-羰基]吡咯啶-2-基]甲醇。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 265。

### 步驟2

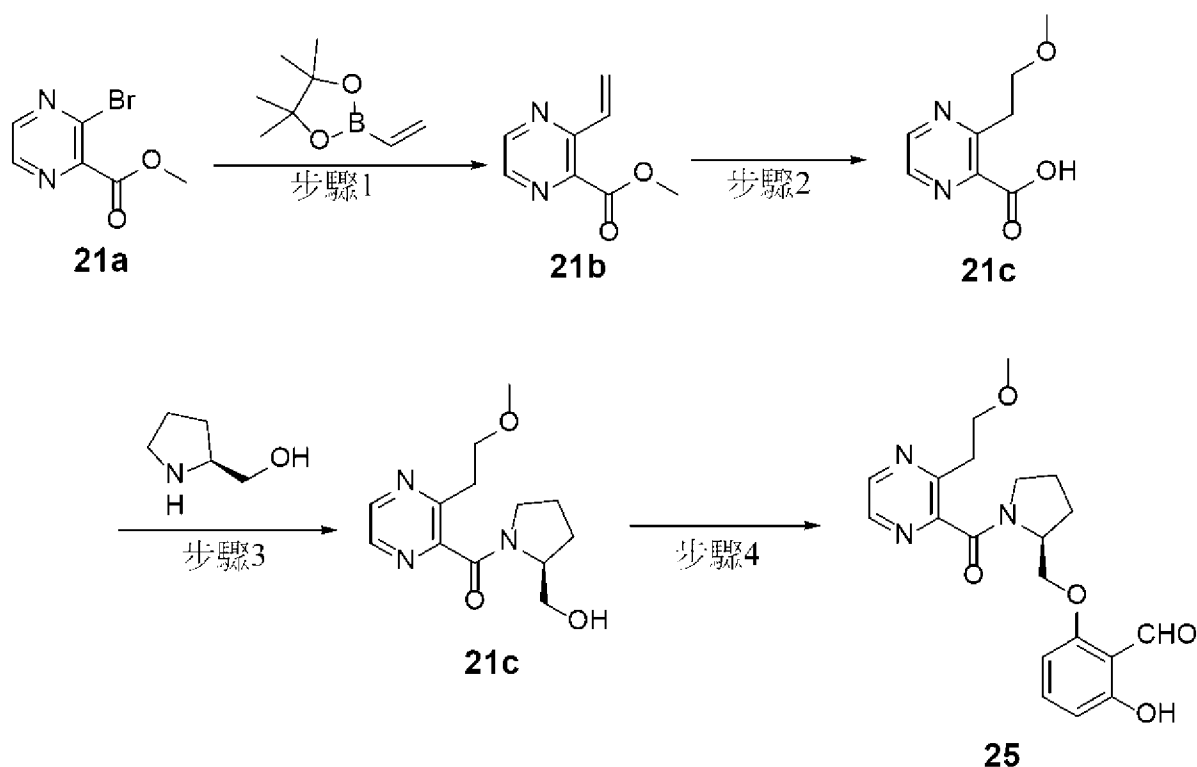
【0311】 將[(2S)-1-[2-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-羰基]吡咯啶-2-基]甲醇(380 mg, 1.44 mmol, 1.0當量)、THF (20 mL)、2,6-二羥基苯甲醛(199 mg, 1.44 mmol, 1.0當量)及PPh<sub>3</sub> (377 mg, 1.44 mmol, 1.0當量)置於用氮氣之惰性氛圍吹掃且維持之50 mL圓底燒瓶中。將混合物冷卻至0°C且攪拌15 min。接著在攪拌下逐滴添加DBAD (331 mg, 1.44 mmol, 1.0當量)於THF (2 mL)中之溶液。添加後，在室溫下攪拌反應溶液12小

時。隨後減壓濃縮溶液以移除溶劑。藉由使用以下條件之急驟製備型 HPLC(IntelFlash-1)純化殘餘物：管柱：Ascentis Express C18，50×3.0 mm，2.7 μm，移動相A：水/0.05% FA，移動相B：CH<sub>3</sub>CN，流速：1.5 mL/min，梯度：1.2 min內自5% B至100% B，保持0.6 min。獲得2-羥基-6-{[(2S)-1-[2-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-羰基]吡咯啉-2-基]甲氧基}苯甲醛。LCMS: (ES, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 385。 <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, *ppm*): δ 11.78 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.55 (dd, *J* = 1.5, 4.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.57-4.53 (m, 1H), 4.44-4.39 (m, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 3.79-3.52 (m, 2H), 3.31-3.11 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.04-2.79 (m, 2H), 2.24-1.89 (m, 3H), 1.84-1.76 (m, 1H)。

**實例21. 2-羥基-6-{[(2S)-1-[3-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-羰基]吡咯啉-2-基]甲氧基}苯甲醛，化合物25**

**【0312】** 根據流程21合成化合物25。

## 流程21



## 步驟1

【0313】 將3-溴吡嗪-2-甲酸甲酯(5.00 g, 23.04 mmol, 1.00當量)、2-乙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(4.26 g, 27.66 mmol, 1.20當量)、二噁烷(60.00 mL)、H<sub>2</sub>O (10.00 mL)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.37 g, 46.08 mmol, 2.00當量)及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1.69 g, 2.30 mmol, 0.10當量)置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之250 mL圓底燒瓶中。在80℃下攪拌所得溶液5小時。將反應混合物冷卻至室溫。濾出固體。濃縮所得混合物。藉由用THF/PE (15%)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到3-乙基吡嗪-2-甲酸甲酯。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 165。

## 步驟2

【0314】 將3-乙基吡嗪-2-甲酸甲酯(3.50 g, 21.32 mmol, 1.00當量)、MeOH (40.00 mL)及NaOMe (3.46 g, 64.05 mmol, 3.00當量)置於

250 mL圓底燒瓶中。在70℃下攪拌所得溶液過夜。濃縮所得混合物。用HCl (1 mol/L)將溶液之pH值調整到2至3。濃縮所得混合物。藉由用MeOH/DCM (10%)作為溶離劑之矽膠管柱純化殘餘物。由此得到3-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-甲酸。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$ : 183。

### 步驟3

【0315】 將3-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-甲酸(1.50 g, 8.23 mmol, 1.00當量)、脯胺醇(0.83 g, 8.21 mmol, 1.00當量)、DIEA (3.19 g, 24.70 mmol, 3.00當量)及DMF (30.00 mL)置於250 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在0℃下逐份添加HATU (3.76 g, 9.88 mmol, 1.20當量)。在室溫下攪拌所得溶液過夜。藉由使用以下條件之製備型HPLC純化粗產物：管柱，XBridge Prep C18 OBD管柱，19 cm，150 mm，5  $\mu$ m移動相，水(0.1% HCOOH)及MeCN (10 min內自5%相B達至20%)；偵測器，254。由此得到[(2S)-1-[3-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-羰基]吡咯啉-2-基]甲醇。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$ : 266。

### 步驟4

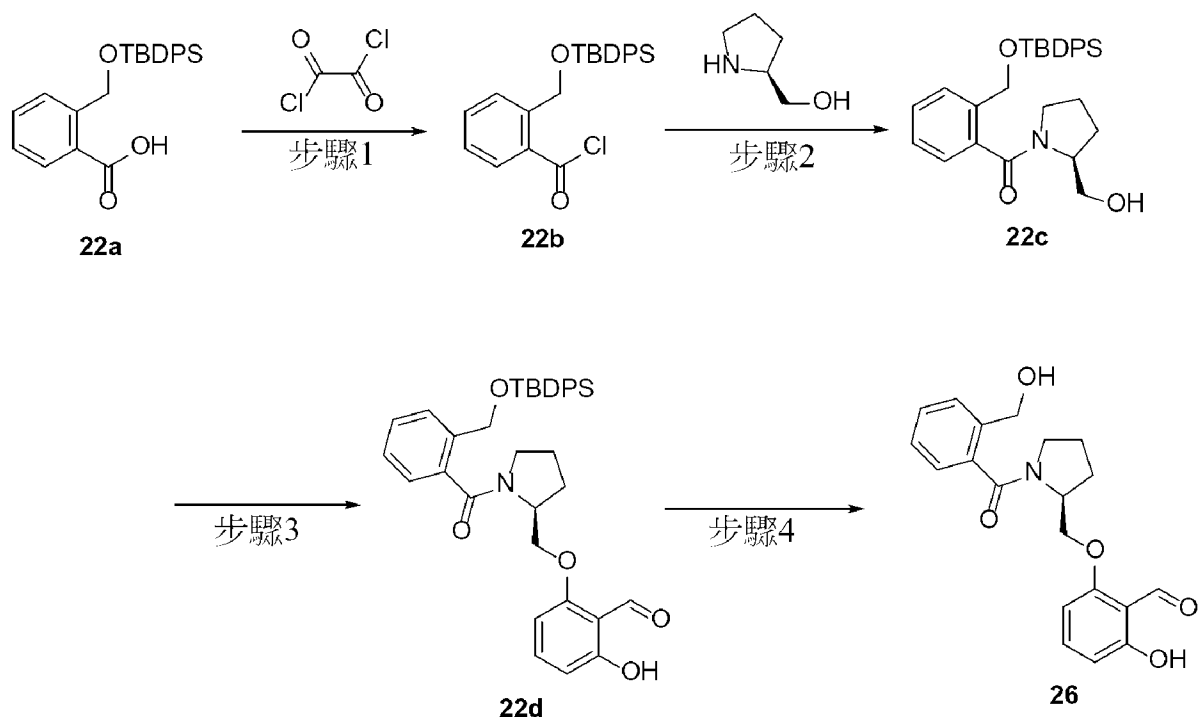
【0316】 將[(2S)-1-[3-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-羰基]吡咯啉-2-基]甲醇(1.00 g, 3.77 mmol, 1.00當量)、2,6-二羥基苯甲醛(0.62 g, 4.49 mmol, 1.19當量)、PPh<sub>3</sub> (1.19 g, 4.52 mmol, 1.20當量)及DCM (30.00 mL)置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之100 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在0℃下在攪拌下逐滴添加DIAD (0.91 g, 4.52 mmol, 1.20當量)。在室溫下攪拌所得溶液過夜。濃縮所得混合物。將殘餘物施加至使用EA/DCM (10%)之矽膠管柱上。由此得到2-羥基-6-[[[(2S)-1-[3-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-羰基]吡咯啉-2-基]甲氧基]苯]甲醛。LCMS: (ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$ :

386.2 °  $^1\text{H-NMR}$ : (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta\delta$  11.77 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.67 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.57-7.40 (m, 1H), 6.72-6.33 (m, 2H), 4.58-4.24 (m, 3H), 3.83-3.43 (m, 2H), 3.39-3.19 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.10-2.86 (m, 2H), 2.23-1.73 (m, 4H)。

**實例22. 2-羥基-6-{[(2S)-1-[2-(羥甲基)苯甲醯基]吡咯啉-2-基]甲氧基}苯甲醯，化合物26**

【0317】 根據流程22合成化合物26。

### 流程22



### 步驟1

【0318】 將2-[[[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]甲基]苯甲酸(2.00 g, 5.121 mmol, 1.00當量)、DCM (60.00 mL)及DMF (0.05 mL, 0.646 mmol, 0.13當量)置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之100 mL圓底燒瓶中。接著添加乙二醯氯(1.30 g, 10.243 mmol, 2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液過1夜。濃縮所得混合物。由此得到2-[[[(第三丁基二苯基矽烷基)氧

基]甲基]苯甲醯氯。

## 步驟2

【0319】 將脯胺醇(0.59 g, 5.868 mmol, 1.2當量)、TEA (1.48 g, 14.670 mmol, 3當量)及DCM (100.00 mL)置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之250 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在攪拌下在0°C下在30 min內逐滴添加2-[[[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]甲基]苯甲醯氯(2.00 g, 4.890 mmol, 1.00當量)於DCM (30 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液2小時。用100 mL DCM稀釋所得溶液。所得混合物用1×70 mL之1 M HCl洗滌。使混合物經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由用乙酸乙酯/石油醚(55% EA)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到[(2S)-1-(2-[[[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]甲基]苯甲醯基)吡咯啉-2-基]甲醇。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 474.2。

## 步驟3

【0320】 將[(2S)-1-(2-[[[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]甲基]苯甲醯基)吡咯啉-2-基]甲醇(1.00 g, 2.111 mmol, 1.00當量)、2,6-二羥基苯甲醛(0.58 g, 4.222 mmol, 2.00當量)、PPh<sub>3</sub> (1.11 g, 4.222 mmol, 2.00當量)及THF (60 mL)置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之100 mL 3頸圓底燒瓶中。在0°C下攪拌所得溶液15 min。接著在0°C下在攪拌下在5 min內逐滴添加DIAD (0.85 g, 4.222 mmol, 2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液5小時。用30 mL水稀釋所得溶液。用3×100 mL二氯甲烷萃取所得溶液；使有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由用PE/THF (12% THF)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到2-[[[(2S)-1-(2-[[[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]甲基]苯甲醯基)吡咯啉-2-基]甲氧基]-6-羥基苯甲醛。

LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$  594.3。

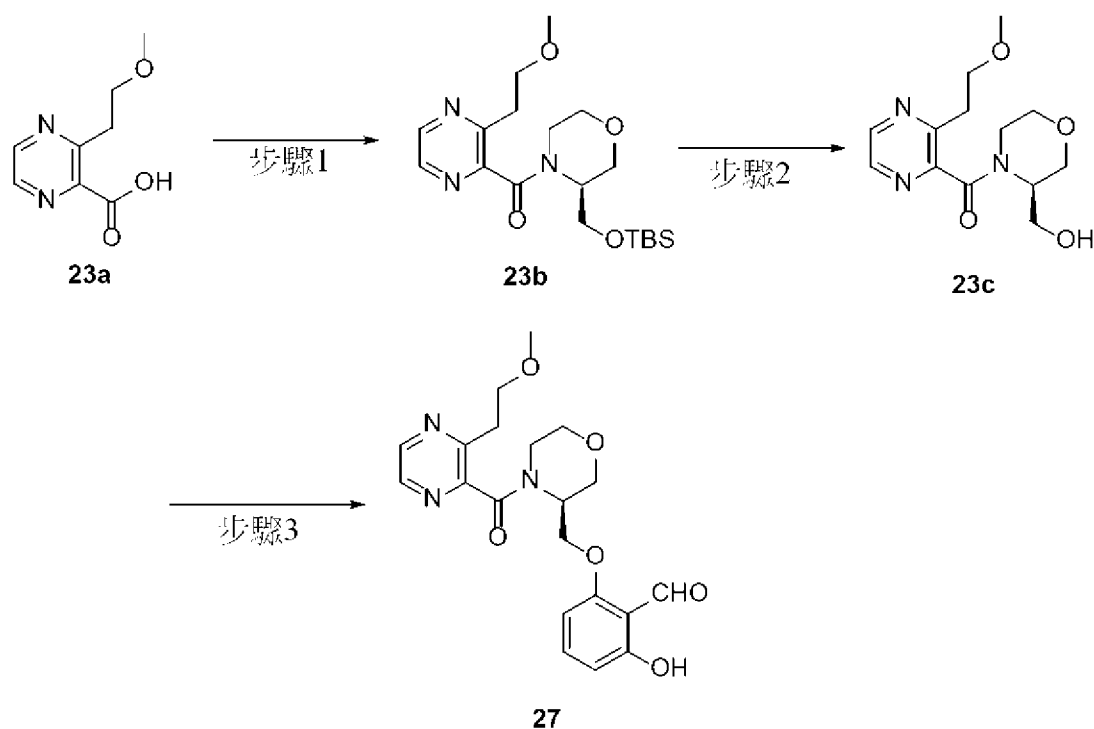
#### 步驟4

【0321】 將2-[[[(2S)-1-(2-[[[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]甲基]苯甲醯基)吡咯啉-2-基]甲氧基]-6-羥基苯甲醛(1.10 g, 1.852 mmol, 1.00當量)、THF (30.00 mL)及TBAF (1.9 mL, 2 M)置於100 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液2小時。用10 mL水稀釋所得溶液。用3×60 mL二氯甲烷萃取所得溶液；使有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。將殘餘物施加至使用PE/THF (52% THF)之矽膠管柱上。藉由急驟製備型HPLC (Prep-C18, 20-45M, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies；經10 min時段自35% MeCN水溶液至60% MeCN水溶液之梯度溶離，其中兩種溶劑皆含有0.1% FA)純化粗產物。由此得到2-羥基-6-[[[(2S)-1-[2-(羥甲基)苯甲醯基]吡咯啉-2-基]甲氧基]苯甲醛。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$  356.1。<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  11.72 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 7.80-7.13 (m, 5H), 6.78-6.41 (m, 2H), 5.22-5.10 (m, 1H), 4.58-4.28 (m, 4H), 4.07-3.46 (m, 1H), 3.38-3.09 (m, 6.8 Hz, 2H), 2.18-1.70 (m, 4H)。

**實例23. 2-羥基-6-{[(3S)-4-[3-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-羰基]嗎啉-3-基]甲氧基}苯甲醛，化合物27**

【0322】 根據流程23合成化合物27。

## 流程23



## 步驟1

【0323】 將3-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-甲酸(2.00 g, 10.98 mmol, 1.00當量)、(3S)-3-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]嗎啉(2.54 g, 10.98 mmol, 1.00當量)、Et<sub>3</sub>N (2.22 g, 21.94 mmol, 2.00當量)、DCM (30 mL)及EDCI (2.53 g, 13.17 mmol, 1.20當量)置於100 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在0℃下逐份添加HOBt (1.78 g, 13.17 mmol, 1.20當量)。在室溫下攪拌所得溶液過夜。隨後藉由添加30 mL水淬滅反應物。用3×30 mL二氯甲烷萃取所得溶液，且將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由用THF/PE (40%)作為溶離劑之矽膠管柱純化殘餘物。由此得到(3S)-3-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-4-[3-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-羰基]嗎啉。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 396。

## 步驟2

【0324】 將(3S)-3-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-4-[3-(2-甲

氧基乙基)吡嗪-2-羰基]嗎啉(4 g, 10.11 mmol, 1.00當量)及EA (20.00 mL)置於100 mL圓底燒瓶中。在攪拌下在0℃下向以上物質逐滴引入含HCl<sub>(g)</sub>之EA (10.11 mL, 20.22 mmol, 2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。濃縮所得混合物。用飽和NaHCO<sub>3</sub>將溶液之pH值調整到7至8。用5×30 mL二氯甲烷萃取所得溶液，且將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由用二氯甲烷/甲醇(100/3)作為溶離劑之矽膠管柱純化殘餘物。由此得到[(3R)-4-[3-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-羰基]嗎啉-3-基]甲醇。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 282。

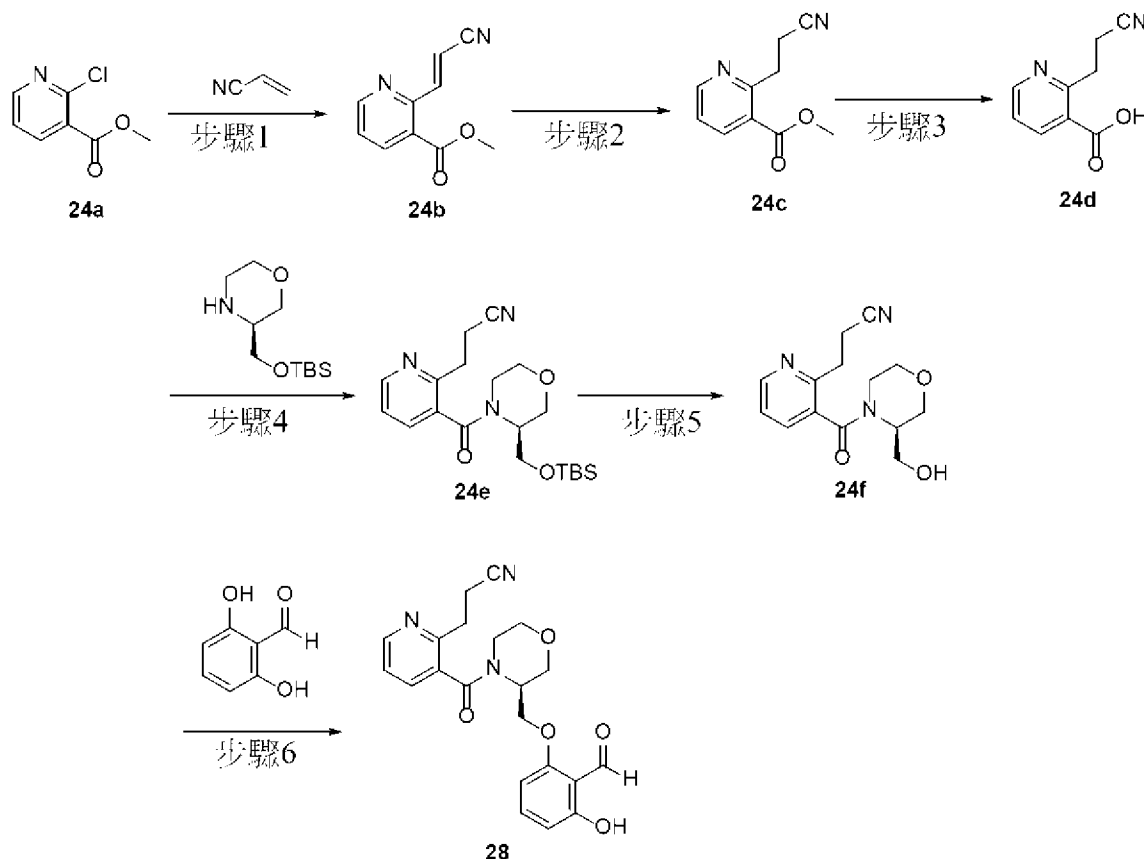
### 步驟3

【0325】將[(3R)-4-[3-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-羰基]嗎啉-3-基]甲醇(400.00 mg, 1.42 mmol, 1.00當量)、2,6-二羥基苯甲醛(235.68 mg, 1.71 mmol, 1.20當量)、DCM (10.00 mL)及PPh<sub>3</sub> (447.54 mg, 1.71 mmol, 1.20當量)置於100 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在0℃下在攪拌下逐滴添加DIAD (345.03 mg, 1.71 mmol, 1.20當量)。在室溫下攪拌所得溶液過夜。濃縮所得混合物。藉由使用以下條件之製備型HPLC純化粗產物：管柱，XBridge Prep C18 OBD管柱，19 cm, 150 mm, 5 μm；移動相，水(0.1% HCOOH)及CAN (11 min內自30%相B達至50%)；偵測器，254。由此得到2-羥基-6-{[(3S)-4-[3-(2-甲氧基乙基)吡嗪-2-羰基]嗎啉-3-基]甲氧基}苯甲醛。LCMS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 402。<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.79 (s, 1H), 10.31 - 10.20 (m, 1H), 8.69 - 8.66 (m, 1H), 8.52 - 8.47 (m, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 1H), 6.79 - 6.70 (m, 1H), 6.64 - 6.48 (m, 1H), 5.00 - 4.94 (m, 1H), 4.52 - 4.31 (m, 2H), 4.14 - 3.92 (m, 1H), 3.81 - 3.23 (m, 6H), 3.14 (s, 3H), 3.09 - 2.88 (m, 3H)。

**實例24. 3-{3-[(3S)-3-[(2-甲醯基-3-羥基苯氧基)甲基]嗎啉-4-羰基]吡啶-2-基}丙腈，化合物28**

【0326】 根據流程24合成化合物28。

**流程24**



**步驟1**

【0327】 將2-氯吡啶-3-甲酸甲酯(2.00 g，11.66 mmol，1.00當量)、DMF (15.00 mL)、NaOAc (1.91 g，23.31 mmol，2.00當量)、PPh<sub>3</sub> (1.22 g，4.66 mmol，0.40當量)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.26 g，1.17 mmol，0.10當量)及丙烯腈(3.09 g，58.28 mmol，5.00當量)置於40 mL小瓶中。於油浴中在130℃下攪拌所得溶液過夜。隨後將反應物用水(20 mL)淬滅且用EA (40 mL)萃取。將有機層用水(40 mL)洗滌兩次，經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。藉由用乙酸乙酯/石油醚(0-9.9%)作為溶離劑之矽膠管柱層析

純化殘餘物。由此得到2-[(1E)-2-氰基乙-1-烯-1-基]吡啶-3-甲酸甲酯。

LCMS: (ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$  189.1。

## 步驟2

【0328】 將(E)-2-(2-氰基乙烯基)菸鹼酸甲酯(1.40 g, 7.44 mmol, 1.00當量)、CH<sub>3</sub>OH (20 mL)及Pd/C (140.0 mg, 10%)置於50 mL圓底燒瓶中。向以上物質中引入H<sub>2</sub>。在室溫下攪拌所得溶液1小時。濾出固體，且將混合物濃縮並藉由用乙酸乙酯/石油醚(0-15%)作為溶離劑之矽膠管柱層析來純化。由此得到2-(2-氰基乙基)菸鹼酸甲酯。LCMS: (ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$ : 190.1。

## 步驟3

【0329】 將2-(2-氰基乙基)菸鹼酸甲酯(1.00 g, 5.26 mmol, 1.00當量)及THF (12 mL)置於50 mL圓底燒瓶中。隨後，添加LiOH (0.44 g, 10.49 mmol, 1.99當量)於H<sub>2</sub>O (6 mL)中之溶液。將所得溶液在室溫下攪拌1小時且濃縮。用HCl (2 mol/L)將溶液之pH值調整到5至6。使用以下條件純化殘餘物：管柱：C18；移動相，水(0.05% FA)及CH<sub>3</sub>CN (8 min內自5%達至80%)；偵測器，220及254 nm；流速，40 mL/min。由此得到2-(2-氰基乙-基)菸鹼酸。LCMS (ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$ : 177.1。

## 步驟4

【0330】 將2-(2-氰基乙基)吡啶-3-甲酸(300.0 mg, 1.70 mmol, 1.00當量)、HATU (777.0 mg, 2.04 mmol, 1.20當量)、DMF (10 mL)、DIEA (550.2 mg, 4.26 mmol, 2.50當量)及(3S)-3-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]嗎啉環己烷(430.0 mg, 1.86 mmol, 1.09當量)置於50 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液2小時。隨後藉由添加水來淬滅反

應物。將所得溶液用3×20 mL乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由用乙酸乙酯/石油醚(0-50%)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到(S)-3-(3-(3-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)嗎啉-4-羰基)吡啶-2-基)-丙腈。LCMS (ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$ : 390.2。

### 步驟5

【0331】 將(S)-3-(3-(3-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-嗎啉-4-羰基)吡啶-2-基)-丙腈(0.63 g, 1.62 mmol, 1.00當量)、THF (10 mL, 123.43 mmol, 76.3當量)及TBAF(1.0 M) (2.43 mL, 2.43 mmol, 1.50當量)置於50 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液2小時。將所得混合物濃縮且藉由用二氯甲烷/甲醇(94.6:5.4)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化。由此得到(R)-3-(3-(3-(羥甲基)嗎啉-4-羰基)吡啶-2-基)丙腈。LCMS (ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$ : 276.1。

### 步驟6

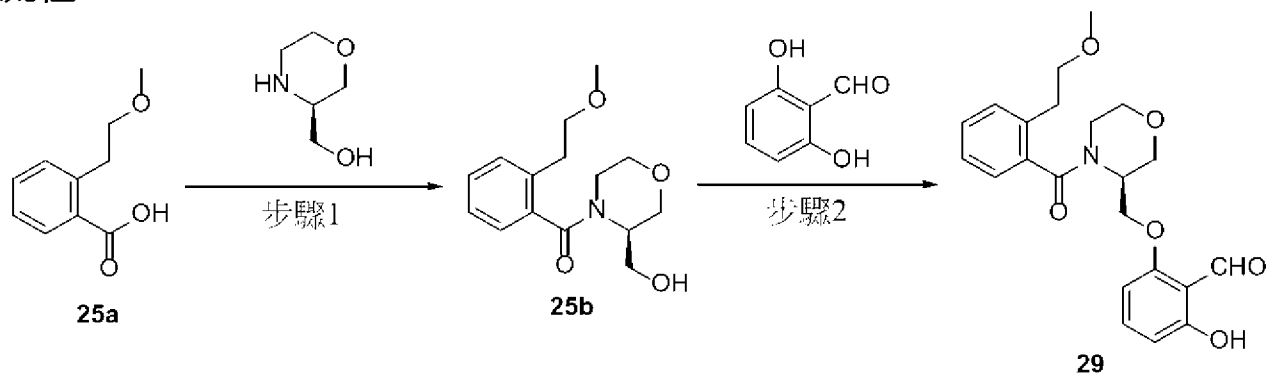
【0332】 將(R)-3-(3-(3-(羥甲基)嗎啉-4-羰基)吡啶-2-基)丙腈(0.24 g, 0.87 mmol, 1.00當量)、THF (10 mL)、PPh<sub>3</sub> (274.4 mg, 1.05 mmol, 1.20當量)及2,6-二羥基苯甲醛(156.5 mg, 1.13 mmol, 1.30當量)置於用氮氣之惰性氛圍吹掃且維持之40 mL小瓶中。隨後，在0℃下逐滴添加DBAD (240.9 mg, 1.05 mmol, 1.20當量)。20 min後，在40℃下攪拌所得溶液過夜。濃縮所得混合物。藉由用乙酸乙酯/石油醚(0-80%)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。藉由使用以下條件之製備型HPLC純化粗產物：管柱，Kinetex EVO C18，21.2×150 mm，5 μm；移動相；水(0.1% FA)及CH<sub>3</sub>CN (14 min內自35%達至75%)。偵測器；220 nm。流速，20 mL/min。由此得到3-{3-[(3S)-3-[(2-甲醯基-3-羥基苯氧基)甲基]

嗎啉-4-羰基]吡啶-2-基}丙腈。LCMS: (ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$ : 396.2。 $^1\text{H}$ -NM: (300 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  11.72 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.62 (dd,  $J = 4.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.78-7.36 (m, 3H), 6.76 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.55 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.49-4.27 (m, 2H), 4.10-3.45 (m, 5H), 3.16 - 2.93 (m, 5H)。

**實例25. 2-羥基-6-{[(3S)-4-[2-(2-甲氧基乙基)苯甲醯基]嗎啉-3-基]甲氧基}苯甲醛，化合物29**

【0333】 根據流程25合成化合物29。

### 流程25



### 步驟1

【0334】 將2-(2-甲氧基乙基)苯甲酸(500.00 mg, 2.775 mmol, 1.00當量)、DCM (20.00 mL)、(3R)-嗎啉-3-基甲醇(325.04 mg, 2.775 mmol, 1.00當量)、HATU (1582.51 mg, 4.162 mmol, 1.50當量)及DIEA (1075.81 mg, 8.324 mmol, 3.00當量)置於100 mL圓底燒瓶中。在25℃下攪拌所得溶液3小時。濃縮所得混合物。藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:1)作為溶離劑之矽膠管柱純化殘餘物。合併收集之溶離份且濃縮。由此得到[(3R)-4-[2-(2-甲氧基乙基)苯甲醯基]嗎啉-3-基]甲醇。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$  280.2。

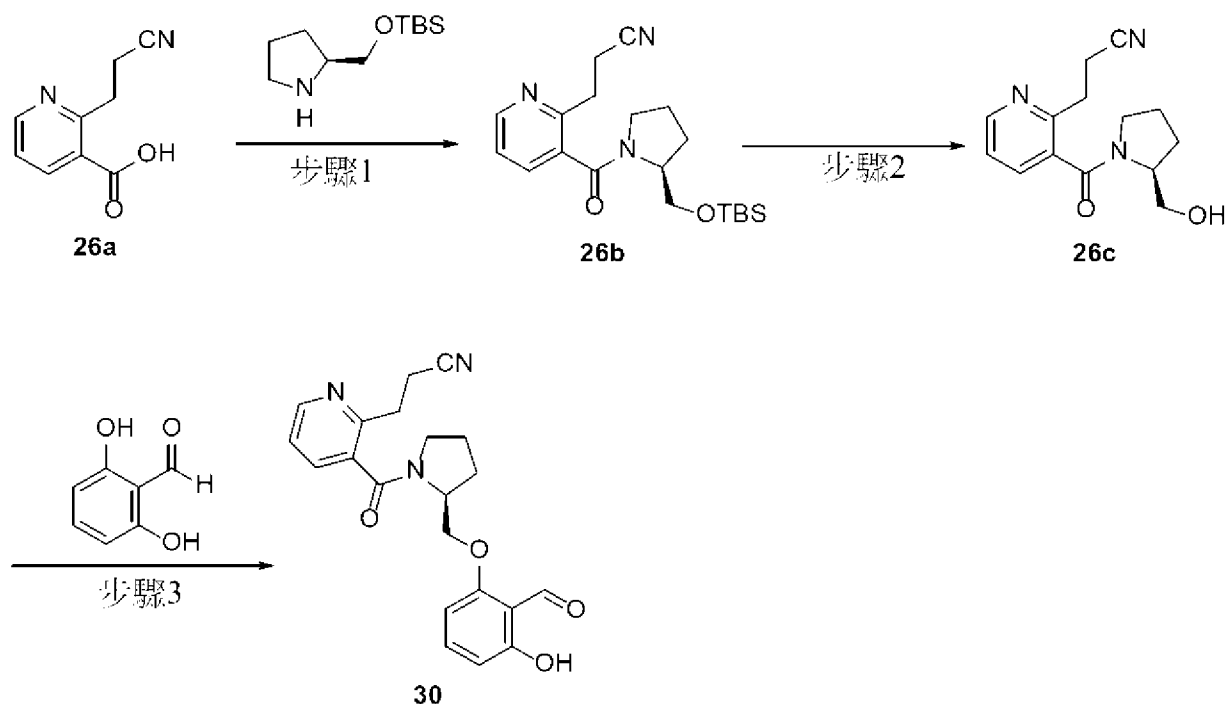
### 步驟2

【0335】 將[(3R)-4-[2-(2-甲氧基乙基)苯甲醯基]嗎啉-3-基]甲醇 (200.00 mg, 0.716 mmol, 1.00當量)、四氫呋喃(10 mL)、2,6-二羥基苯甲醯(98.89 mg, 0.716 mmol, 1.00當量)、三苯基膦(225.36 mg, 0.859 mmol, 1.20當量)及DIAD (173.73 mg, 0.859 mmol, 1.20當量)置於50 mL圓底燒瓶中。在25°C下攪拌所得溶液16小時。濃縮所得混合物。過濾粗反應混合物且對其進行逆相製備型HPLC (Prep-C18, 20-45M, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; 經10 min時段自25% MeCN水溶液達至35% MeCN水溶液之梯度溶離, 其中兩種溶劑皆含有0.1% FA), 得到2-羥基-6-{[(3S)-4-[2-(2-甲氧基乙基)苯甲醯基]嗎啉-3-基]甲氧基}苯甲醯。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 400.2。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.76 (br, 1H), 10.31 (s, 1H), 7.56 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.46-6.90 (m, 4H), 6.8-6.455 (m, 2H), 4.98-4.87 (m, 1H), 4.44-4.02 (m, 3H), 4.00-3.27 (m, 8H), 3.15-2.55 (m, 4H)。

**實例26. 2-羥基-6-{[(3S)-4-[2-(2-甲氧基乙基)苯甲醯基]嗎啉-3-基]甲氧基}苯甲醯, 化合物30**

【0336】 根據流程26合成化合物30。

## 流程26



## 步驟1

【0337】 將2-(2-氰基乙基)吡啶-3-甲酸(0.30 g, 1.70 mmol, 1.00當量)、HATU (777.0 mg, 2.04 mmol, 1.20當量)、DMF (10.0 mL)、DIEA (550.2 mg, 4.26 mmol, 2.50當量)及(2S)-2-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]吡咯啶(403.50 mg, 1.87 mmol, 1.10當量)置於50 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液2小時。隨後藉由添加水(20 mL)淬滅反應物，用3×20 mL乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由用乙酸乙酯/石油醚(0-60%)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到(S)-3-(3-(2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)吡咯啶-1-羰基)吡啶-2-基)丙腈。LCMS (ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$ : 374.2。

## 步驟2

【0338】 將(S)-3-(3-(2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-吡咯啶-1-羰基)吡啶-2-基)丙腈(0.4 g, 1.07 mmol, 1.0當量)、THF (10 mL)及

TBAF (1.2 mL, 1.20 mmol, 1.1當量)置於50 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌反應溶液2小時。將所得混合物濃縮且藉由用乙基MeOH/DCM (6:94)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化。由此得到(S)-3-(3-(2-(羥甲基)吡咯啶-1-羰基)吡啶-2-基)丙腈。LCMS (ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$ : 260.1。

### 步驟3

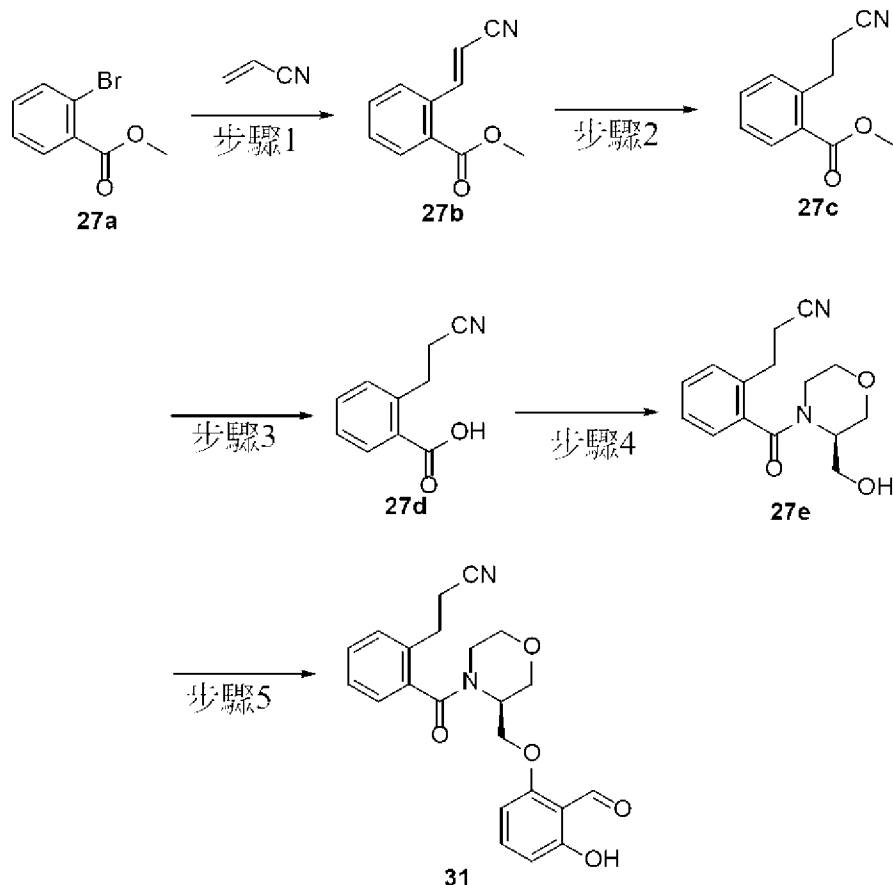
【0339】將(S)-3-(3-(2-(羥甲基)吡咯啶-1-羰基)吡啶-2-基)丙腈 (120.00 mg, 0.46 mmol, 1.00當量)、 $PPh_3$  (145.6 mg, 0.56 mmol, 1.20當量)、THF (10 mL)及1-(2,6-二羥基苯基)乙酮(91.5 mg, 0.60 mmol, 1.30當量)置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之40 mL小瓶中。隨後，在0℃下逐滴添加DBAD (127.9 mg, 0.56 mmol, 1.20當量)。20 min後，在40℃下攪拌所得溶液過夜。濃縮所得混合物。藉由用乙酸乙酯/石油醚(0-90%)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。藉由使用以下條件之製備型HPLC純化粗產物：管柱，Kinetex EVO C18, 21.2×150 mm, 5  $\mu$ m；移動相水(0.1% FA)及 $CH_3CN$  (14 min內自40%達至70%)；偵測器，220nm。流速，20 mL/min。由此得到2-羥基-6-{[(3S)-4-[2-(2-甲氧基乙基)苯甲醯基]嗎啉-3-基]甲氧基}苯甲醛。LCMS: (ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$ : 380.2。 $^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$ 11.68 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.61 (dd,  $J = 4.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.54 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 7.7, 4.8$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.55 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.57-4.53 (m, 1H), 4.3-4.29 (m, 2H), 4.10-3.59 (m, 1H), 3.32-3.14 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.9-2.81 (m, 2H), 2.15-1.80 (m, 4H)。

實例27. 3-{2-[(3S)-3-[(2-甲醯基-3-羥基苯氧基)甲基]嗎啉-4-羰基]苯基}

## 丙腈，化合物31

【0340】 根據流程27合成化合物31。

## 流程27



## 步驟1

【0341】 將2-溴苯甲酸甲酯(3.00 g, 13.951 mmol, 1.00當量)、丙烯腈(1.48 g, 27.901 mmol, 2.00當量)、DIEA (5.41 g, 41.859 mmol, 3.00當量)、二噁烷(50.00 mL)及Pd(P(t-Bu)<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.71 g, 1.389 mmol, 0.10當量)置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之100 mL 3頸圓底燒瓶中。於油浴中在100°C下攪拌所得溶液16小時。濃縮所得混合物。藉由用乙酸乙酯/石油醚(10% EA)作為溶離劑之矽膠管柱純化殘餘物。由此得到2-[(1E)-2-氰基乙-1-烯-1-基]苯甲酸甲酯。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 188.0。

## 步驟2

【0342】 將2-[(1E)-2-氰基乙-1-烯-1-基]苯甲酸甲酯(1.90 g, 10.150 mmol, 1.00當量)、MeOH (40.00 mL, 987.956 mmol, 97.34當量)及Pd/C (0.80 g, 7.517 mmol, 0.74當量)置於100 mL圓底燒瓶中。將燒瓶抽空, 且用氫氣沖洗三次、接著用氫氣沖洗。於氫氣氛圍(氣球)下在室溫下將混合物攪拌4小時。濾出固體。濃縮濾液。由此得到2-(2-氰基乙基)苯甲酸甲酯。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 190.1。

### 步驟3

【0343】 將2-(2-氰基乙基)苯甲酸甲酯(1.90 g, 10.042 mmol, 1.00當量)及MeOH (50.00 mL)置於100 mL圓底燒瓶中。接著在0°C下在5 min內添加LiOH (0.72 g, 30.065 mmol, 2.99當量)於H<sub>2</sub>O (10 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液16小時。用檸檬酸(3 mol/L)將溶液之pH值調整至5。用3×100 mL DCM/MeOH=10:1萃取所得溶液。使混合物經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。由此得到2-(2-氰基乙基)苯甲酸。LCMS (ES)  $[M-1]^-$  m/z 174.3。

### 步驟4

【0344】 將2-(2-氰基乙基)苯甲酸(0.50 g, 2.854 mmol, 1.00當量)、(3R)-嗎啉-3-基甲醇鹽酸鹽(0.66 g, 4.281 mmol, 1.50當量)、HATU (1.63 g, 4.281 mmol, 1.50當量)、DIEA (1.11 g, 8.588 mmol, 3.01當量)及DMF (10.00 mL)置於20 mL密封管中。在室溫下攪拌所得溶液2小時。濃縮所得混合物。藉由用PE:THF (45% THF)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到3-[2-[(3R)-3-(羥甲基)嗎啉-4-羰基]苯基]丙腈。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 275.1。

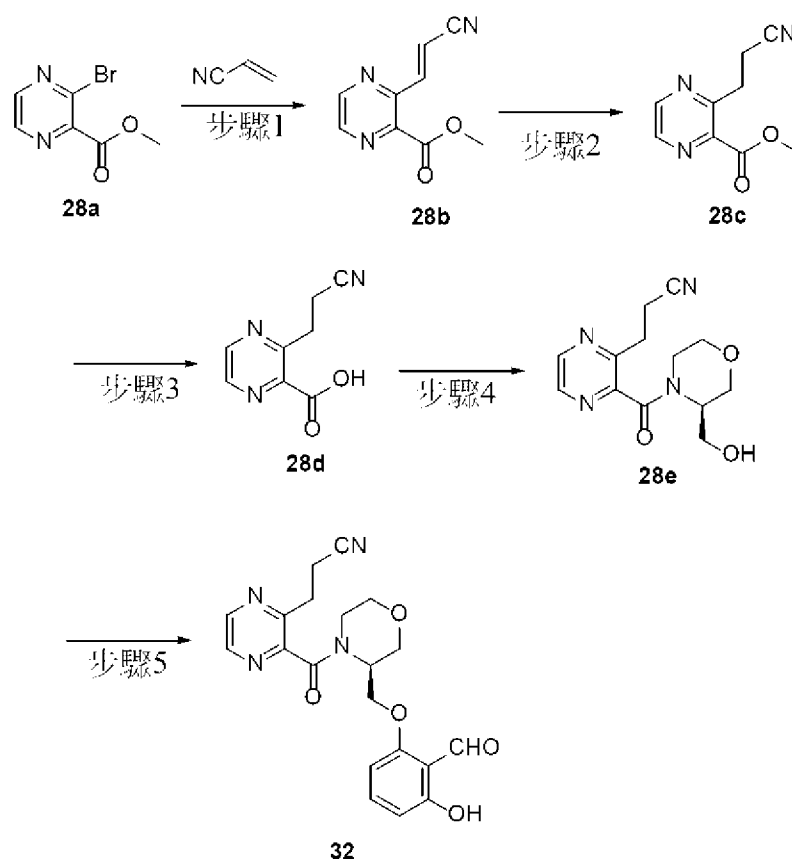
### 步驟5

【0345】 將3-[2-[(3R)-3-(羥甲基)嗎啉-4-羰基]苯基]丙腈(0.40 g, 1.458 mmol, 1.00當量)、2,6-二羥基苯甲醛(0.40 g, 2.916 mmol, 2當量)、PPh<sub>3</sub> (0.76 g, 2.916 mmol, 2當量)及THF (30.00 mL)置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之100 mL圓底燒瓶中。在0℃下攪拌所得溶液15 min。接著在0℃下在3 min內添加DIAD (0.59 g, 2.918 mmol, 2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。濃縮所得混合物。藉由用PE/THF (22% THF)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。藉由急驟製備型HPLC (Prep-C18, 20-45M, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; 經10 min時段自45% MeCN水溶液至65% MeCN水溶液之梯度溶離, 其中兩種溶劑皆含有0.1% FA)純化收集之產物。由此得到3-{2-[(3S)-3-[(2-甲醯基-3-羥基苯氧基)甲基]嗎啉-4-羰基]苯基}丙腈。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 395.2。 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 11.73 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 7.63-7.03 (m, 5H), 6.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.06-4.22 (m, 3H), 4.12-3.29 (m, 5H), 3.15-2.66 (m, 5H)。

**實例28. 3-{3-[(3S)-3-[(2-甲醯基-3-羥基苯氧基)甲基]嗎啉-4-羰基]吡嗪-2-基}丙腈, 化合物32**

【0346】 根據流程28合成化合物32。

## 流程28



## 步驟1

【0347】 將3-溴吡嗪-2-甲酸甲酯(6.00 g, 27.647 mmol, 1.00當量)、丙烯腈(4.40 g, 82.941 mmol, 3當量)、DIEA (10.72 g, 82.941 mmol, 3當量)、二噁烷(60.00 mL)及Pd(P(t-Bu)<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1.41 g, 2.765 mmol, 0.1當量)置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之100 mL 3頸圓底燒瓶中。於油浴中在100℃下攪拌所得溶液16小時。濃縮所得混合物。藉由用10%-20%乙酸乙酯的石油醚作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到3-[(1E)-2-氰基乙-1-烯-1-基]吡嗪-2-甲酸甲酯。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 190.2。

## 步驟2

【0348】 將3-[(1E)-2-氰基乙-1-烯-1-基]吡嗪-2-甲酸甲酯(1.60 g, 8.458 mmol, 1.00當量)、MeOH (20.00 mL)及Pd/C (0.60 g, 5.638

mmol，0.67當量)置於100 mL圓底燒瓶中。將燒瓶抽空，且用氮氣沖洗三次、接著用氫氣沖洗。在氫氣氛圍(氣球)下在室溫下攪拌所得溶液4小時。濾出固體。濃縮濾液。由此得到3-(2-氰基乙基)吡嗪-2-甲酸甲酯。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 192.2。

### 步驟3

【0349】 將3-(2-氰基乙基)吡嗪-2-甲酸甲酯(0.70 g，3.661 mmol，1.00當量)及MeOH (50 mL)置於100 mL圓底燒瓶中。接著在0°C下在攪拌下在5 min內逐滴添加LiOH·H<sub>2</sub>O (0.31 g，7.387 mmol，2.02當量)於H<sub>2</sub>O (10 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液2小時。用檸檬酸(2 mol/L)將溶液之pH值調整至5。用20×100 mL DCM/MeOH=10:1萃取所得溶液，且濃縮有機層。由此得到3-(2-氰基乙基)吡嗪-2-甲酸。LCMS (ES)  $[M-1]^-$  m/z 176.1。

### 步驟4

【0350】 將3-(2-氰基乙基)吡嗪-2-甲酸(0.43 g，2.427 mmol，1.00當量)、(3R)-嗎啉-3-基甲醇鹽酸鹽(0.34 g，2.913 mmol，1.2當量)、HATU (1.11 g，2.913 mmol，1.20當量)、DIEA (0.94 g，7.281 mmol，3.00當量)及DMF (10.00 mL)置於20 mL小瓶中。在室溫下攪拌所得溶液2小時。濃縮所得混合物。藉由用PE/THF (50% THF)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到3-[3-[(3R)-3-(羥甲基)嗎啉-4-羰基]吡嗪-2-基]丙腈。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z 277.1。

### 步驟5

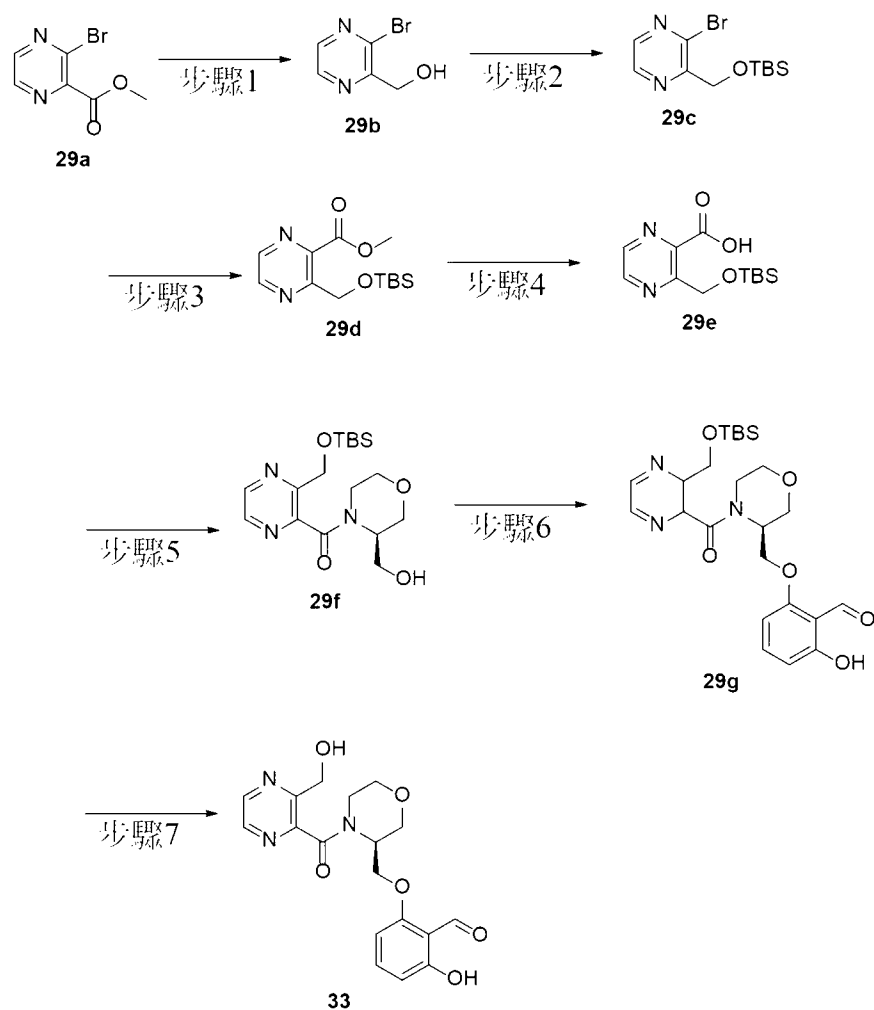
【0351】 將3-[3-[(3R)-3-(羥甲基)嗎啉-4-羰基]吡嗪-2-基]丙腈(200.00 mg，0.724 mmol，1.00當量)、2,6-二羥基苯甲醛(199.96 mg，

1.448 mmol, 2.00當量)、 $\text{PPh}_3$  (379.72 mg, 1.448 mmol, 2.00當量)及 THF (20.00 mL)置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之100 mL 3頸圓底燒瓶中。在 $0^\circ\text{C}$ 下攪拌所得溶液15 min。接著在 $0^\circ\text{C}$ 下在攪拌下在5 min內逐滴添加DIAD (292.74 mg, 1.448 mmol, 2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。濃縮所得混合物。藉由用PE/THF (35% THF)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。藉由急驟製備型HPLC (Prep-C18, 20-45M, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; 經10 min時段自35% MeCN水溶液至60% MeCN水溶液之梯度溶離, 其中兩種溶劑皆含有0.1% FA)進一步純化收集之產物。由此得到3-[3-[(3S)-3-(2-甲醯基-3-羥基苯氧基甲基)嗎啉-4-羰基]吡嗪-2-基]丙腈。LCMS (ES)  $[\text{M}+1]^+$   $m/z$  397.2。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , ppm)  $\delta$  11.75 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.72 (dd,  $J = 8.2, 2.5$  Hz, 1H), 8.55 (dd,  $J = 13.7, 2.5$  Hz, 1H), 7.62-7.51 (m, 1H), 6.80-6.48 (m, 2H), 5.03-4.94 (m, 1H), 4.53-4.31 (m, 2H), 4.12-3.38 (m, 5H), 3.21-3.04 (m, 3H), 2.99-2.90 (m, 2H)。

**實例29. 2-羥基-6-{[(3S)-4-[3-(羥甲基)吡嗪-2-羰基]嗎啉-3-基]甲氧基}苯甲醛, 化合物33**

**【0352】** 根據流程29合成化合物33。

## 流程29



## 步驟1

【0353】 將3-溴吡嗪-2-甲酸甲酯(5.00 g, 23.039 mmol, 1.00當量)、H<sub>2</sub>O (100.00 mL)置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之250 mL圓底燒瓶中。接著在0℃下分數批添加NaBH<sub>4</sub> (4.36 g, 115.243 mmol, 5.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液過夜。反應物藉由添加50 mL EtOH淬滅且用150 mL K<sub>2</sub>CO<sub>3(aq)</sub>稀釋。隨後在室溫下攪拌混合物0.5小時。將所得溶液用3×150 mL乙酸乙酯萃取且用3×150 mL二氯甲烷萃取；使有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。由此得到(3-溴吡嗪-2-基)甲醇。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 189.1。

## 步驟2

【0354】 將(3-溴吡嗪-2-基)甲醇(3.00 g, 15.872 mmol, 1.00當量)、DCM (60.00 mL)、咪唑(2.16 g, 31.729 mmol, 2.00當量)及TBSCl (2.87 g, 19.042 mmol, 1.20當量)置於100 mL圓底燒瓶中。將所得溶液在室溫下攪拌3小時且用50 mL H<sub>2</sub>O稀釋。用3×150 mL二氯甲烷萃取所得溶液；使有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由用乙酸乙酯/石油醚(20% EA)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到2-溴-3-[[第三丁基二甲基矽烷基]氧基]甲基吡嗪。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 303.1。

## 步驟3

【0355】 將2-溴-3-[[第三丁基二甲基矽烷基]氧基]甲基吡嗪(6.00 g, 19.784 mmol, 1.00當量)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1.45 g, 1.978 mmol, 0.10當量)、TEA (6.01 g, 59.352 mmol, 3.00當量)、MeOH (100.00 mL)及CO (氣體)置於250 mL壓力槽反應器中。在90℃下攪拌所得溶液過夜。濃縮所得混合物。藉由用PE/THF (70% THF)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到3-[[第三丁基二甲基矽烷基]氧基]甲基吡嗪-2-甲酸甲酯。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z 283.2。

## 步驟4

【0356】 將3-[[第三丁基二甲基矽烷基]氧基]甲基吡嗪-2-甲酸甲酯(3.10 g, 10.977 mmol, 1.00當量)、甲醇(50.00 mL)置於250 mL圓底燒瓶中。接著在0℃下在攪拌下在5 min內逐滴添加LiOH·H<sub>2</sub>O (0.92 g, 21.924 mmol, 2.00當量)於H<sub>2</sub>O (10 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液5小時。用檸檬酸(2 mol/L)將溶液之pH值調整至5。用5×150 mL二氯甲烷萃取所得溶液；使有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。由此得到3-[[第三

丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]吡嗪-2-甲酸。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$  269.2。

## 步驟5

【0357】 將3-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]吡嗪-2-甲酸 (1.00 g, 3.726 mmol, 1.00當量)、(3R)-嗎啉-3-基甲醇鹽酸鹽(0.68 g, 4.471 mmol, 1.20當量)、二甲基甲醯胺(10.00 mL)、HATU (1.70 g, 4.471 mmol, 1.20當量)及DIEA (1.95 mL, 15.064 mmol, 3.00當量)置於20 mL小瓶中。在室溫下攪拌所得溶液3小時。用50 mL  $H_2O$ 稀釋所得溶液。用4×60 mL二氯甲烷萃取所得溶液，且用2×100 mL鹽水洗滌有機層。使混合物經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由用PE/THF (60% THF)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到[(3R)-4-(3-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]吡嗪-2-羰基)嗎啉-3-基]甲醇。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$  368.2。

## 步驟6

【0358】 將[(3R)-4-(3-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]吡嗪-2-羰基)嗎啉-3-基]甲醇(0.97 g, 2.639 mmol, 1.00當量)、2,6-二羥基苯甲醛(0.73 g, 5.279 mmol, 2.00當量)、 $PPh_3$  (1.38 g, 5.261 mmol, 1.99當量)及THF (60 mL)置於用氮氣之惰性氛圍吹掃且維持之100 mL 3頸圓底燒瓶中。在0℃下攪拌所得溶液15 min。接著在0℃下在攪拌下在2 min內逐滴添加DIAD (1.07 g, 5.279 mmol, 2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。濃縮所得混合物。藉由用PE/THF (50% THF)作為溶離劑之矽膠管柱純化殘餘物。由此得到2-[[[(3S)-4-(3-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]吡嗪-2-羰基)嗎啉-3-基]甲氧基]-6-羥基苯甲醛。LCMS (ES)

$[M+1]^+$   $m/z$  488.2。

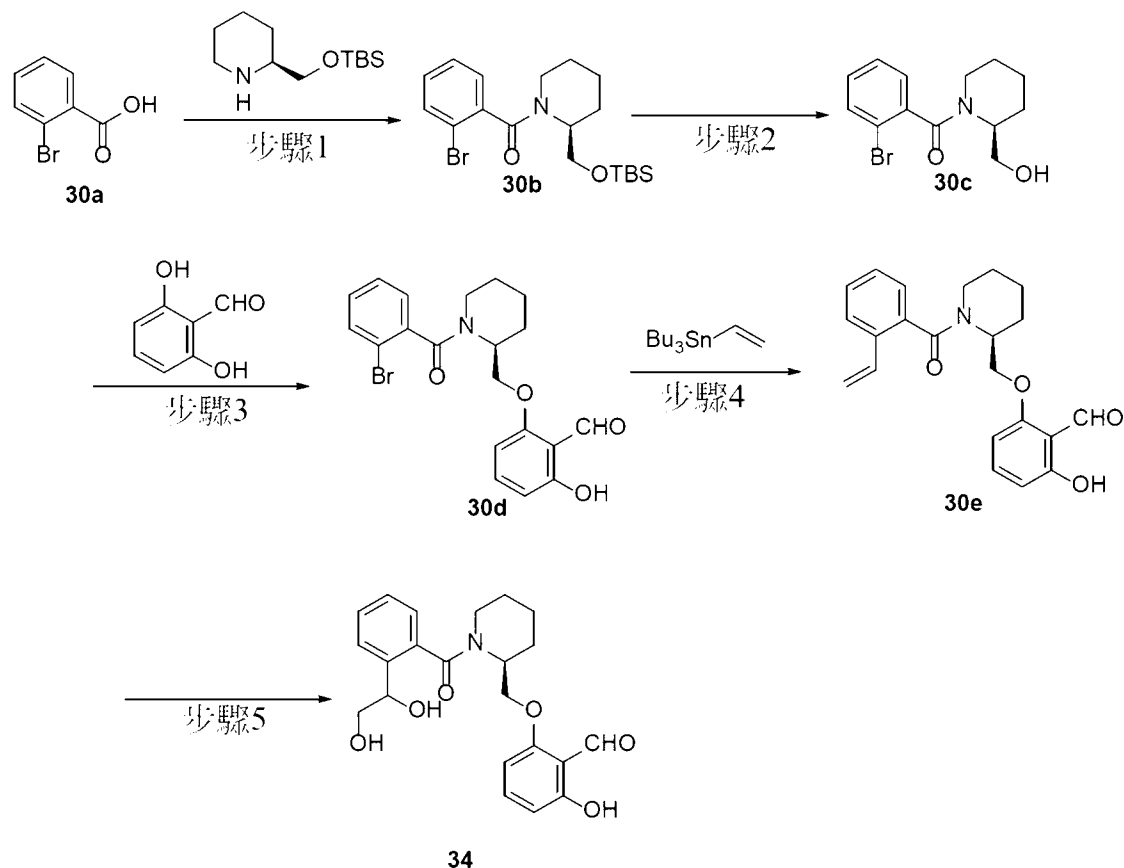
### 步驟7

【0359】 將2-[[[(3S)-4-(3-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]吡嗪-2-羰基)嗎啉-3-基]甲氧基]-6-羥基苯甲醛(0.8 g, 1.641 mmol, 1.00當量)、THF (20.00 mL)及TBAF (2.5 mL, 1.5當量, 2 M)置於100 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液2小時。濃縮所得混合物。藉由用60% THF的石油醚作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。藉由急驟製備型 HPLC (Prep-C18, 20-45M, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; 經10 min時段自30% MeCN水溶液至50% MeCN水溶液之梯度溶離, 其中兩種溶劑皆含有0.1% FA)進一步純化收集之產物。由此得到2-羥基-6-[[[(3S)-4-[3-(羥甲基)吡嗪-2-羰基]嗎啉-3-基]甲氧基]苯甲醛。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$  374.1。 $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  11.79 (s, 1H), 10.29 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 8.64 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (dd,  $J$  = 12.2, 2.6 Hz, 1H), 7.62-7.49 (m, 1H), 6.77-6.48 (m, 2H), 5.72-5.51 (m, 1H), 4.95-4.30 (m, 5H), 4.12-3.39 (m, 5H), 3.24-2.97 (m, 1H)。

**實例30. 2-[[[(2S)-1-[2-(1,2-二羥基乙基)苯甲醯基]哌啶-2-基]甲氧基]-6-羥基苯甲醛，化合物34**

【0360】 根據流程30合成化合物34。

## 流程30



## 步驟1

【0361】 將鄰溴苯甲酸(5.0 g, 24.87 mmol, 1.0當量)、(2S)-2-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]哌啶(6.90 g, 30.07 mmol, 1.2當量)、DCM (50.0 mL)及DIEA (6.50 g, 50.29 mmol, 2.0當量)置於100 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在0℃下添加HATU (11.40 g, 29.98 mmol, 1.2當量)。在室溫下攪拌反應溶液2小時。隨後藉由添加水(30 mL)將反應物淬滅，且用2×50 mL二氯甲烷萃取。藉由用乙酸乙酯/石油醚(10%)作為溶離劑之矽膠管柱純化殘餘物。獲得(S)-(2-溴苯基)(2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲酮。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 412。

## 步驟2

【0362】 將(S)-(2-溴苯基)(2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲酮

哌啶-1-基)甲酮(5.0 g, 12.12 mmol, 1.0當量)、THF (50 mL)及含1 M TBAF之THF (12.1 mL, 12.12 mmol, 1.0當量)置於250 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌混合物2小時。濃縮混合物以移除溶劑，且藉由用乙酸乙酯(100%)作為溶離劑之矽膠管柱純化殘餘物。由此得到(S)-(2-溴苯基)(2-(羥甲基)哌啶-1-基)甲酮。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 298。

### 步驟3

【0363】 將(S)-(2-溴苯基)(2-(羥甲基)哌啶-1-基)甲酮(2.0 g, 6.71 mmol, 1.0當量)、2,6-二羥基苯甲醛(1.12 g, 8.11 mmol, 1.2當量)、THF (80 mL)及PPh<sub>3</sub> (2.10 g, 8.01 mmol, 1.2當量)置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之250 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在0℃下添加DIAD (1.63 g, 8.05 mmol, 1.2當量)。在室溫下攪拌反應溶液過夜。濃縮溶液以移除溶劑，且藉由用乙酸乙酯/石油醚(80%)作為溶離劑之矽膠管柱純化殘餘物。由此得到(S)-2-((1-(2-溴苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 418。

### 步驟4

【0364】 將(S)-2-((1-(2-溴苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛(1.57 g, 3.75 mmol, 1.0當量)、二噁烷(20 mL)、三丁基(乙烯基)錫烷(2.40 g, 7.54 mmol, 2.0當量)及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (307 mg, 0.37 mmol, 0.10當量)置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之50 mL圓底燒瓶中。在90℃下攪拌混合物過夜。濃縮混合物以移除溶劑，且藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到(S)-2-羥基-6-((1-(2-乙烯基苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲醛。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 366。

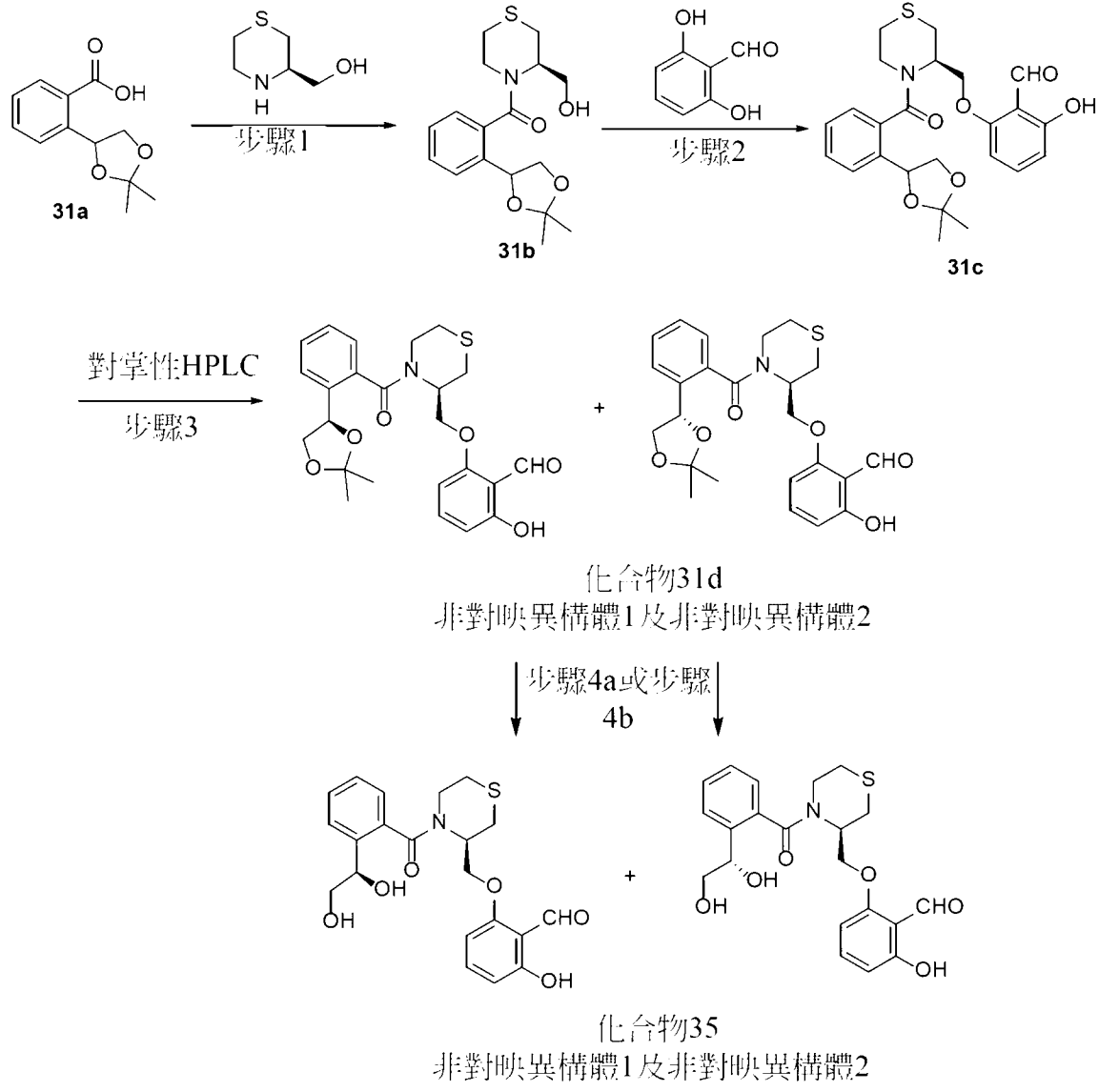
## 步驟5

【0365】 將(S)-2-羥基-6-((1-(2-乙基苯甲醯基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲醛(604 mg, 1.65 mmol, 1.0當量)、t-BuOH (4.0 mL)、H<sub>2</sub>O (4.0 mL)及ad-mix- $\alpha$  (2.60 g, 4.96 mmol, 3.0當量)置於20 mL小瓶中。在室溫下攪拌混合物3小時。藉由使用以下條件之製備型HPLC (SHIMADZU (HPLC-01))純化粗產物：管柱，Kinetex EVO C18管柱，21.2×150，5  $\mu$ m，移動相，水(0.1% FA)及CH<sub>3</sub>CN (9 min內自45%相B達至65%)，偵測器，UV 254 nm。獲得2-{[(2S)-1-[2-(1,2-二羥基乙基)苯甲醯基]哌啶-2-基]甲氧基}-6-羥基苯甲醛。LCMS: (ES, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 400.2。 <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, *ppm*):  $\delta$ 11.73 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 7.59-7.20 (m, 5H), 6.88-6.53(m, 2H), 5.26-4.27 (m, 6H), 3.55-3.05 (m, 4H), 1.94-1.43 (m, 6H)。

**實例31. 2-{[(3R)-4-{2-[(1S)-1,2-二羥基乙基]苯甲醯基}硫嗎啉-3-基]甲氧基}-6-羥基苯甲醛及2-{[(3R)-4-{2-[(1R)-1,2-二羥基乙基]苯甲醯基}硫嗎啉-3-基]甲氧基}-6-羥基苯甲醛**

【0366】 根據流程31合成化合物35非對映異構體1及化合物35非對映異構體2。

流程31



步驟1

【0367】 將2-(2,2-二 甲 基-1,3-二 氧 雜 環 戊 烷-4-基)苯 甲 酸(900 mg， 4.05 mmol， 1.00當 量)、DMF (10.0 mL)、(3R)-硫 嗎 啉-3-基 甲 醇 (593 mg， 4.45 mmol， 1.10當 量)及DIEA (1.05 g， 8.09 mmol， 2.00當 量)置 於100 mL圓 底 燒 瓶 中。接 著 在0℃ 下 添 加HATU (2.31 g， 6.07 mmol， 1.50當 量)。在 室 溫 下 攪 拌 所 得 溶 液 2小 時。將 所 得 溶 液 用 50 mL H<sub>2</sub>O稀 釋，且 用3×30 mL乙 酸 乙 酯 萃 取，且 將 有 機 層 合 併 且 經 無 水 硫 酸 鈉 乾 燥 並 濃 縮。藉 由 用 乙 酸 乙 酯/石 油 醚(1/10)作 為 溶 離 劑 之 矽 膠 管 柱 層 析 純

化殘餘物。由此得到[(3R)-4-[2-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)苯甲醯基]硫嗎啉-3-基]甲醇。 $[M+1]^+ m/z$ : 338.1。

## 步驟2

【0368】將[(3R)-4-[2-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)苯甲醯基]硫嗎啉-3-基]甲醇(620 mg, 1.83 mmol, 1.00當量)、DCE (8.0 mL)及DIEA (1.42 g, 11.02 mmol, 6.00當量)置於50 mL圓底燒瓶中。接著在0℃下在攪拌下逐滴添加MsCl (420 mg, 3.67 mmol, 2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液1小時。向此溶液中添加2,6-二羥基苯甲醛(253 mg, 1.83 mmol, 1.00當量)。在80℃下攪拌所得溶液6小時。將反應混合物冷卻且濃縮。用5 mL ACN稀釋所得溶液。藉由使用以下條件之急驟製備型HPLC (IntelFlash-1)來純化粗產物：管柱，C18矽膠；移動相，10 min內自H<sub>2</sub>O (0.1% HCOOH)/ACN=1/1增加至H<sub>2</sub>O (0.1%HCOOH)/ACN=1/2；偵測器，UV 254 nm。由此得到2-[[[(3R)-4-[2-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)苯甲醯基]硫嗎啉-3-基]甲氧基]-6-羥基苯甲醛。 $[M+1]^+ m/z$ : 458.2。

## 步驟3

【0369】藉由使用以下條件之對掌性製備型HPLC純化2-羥基-6-[[[(3R)-4-[2-(2-甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)苯甲醯基]硫嗎啉-3-基]甲氧基]苯甲醛：移動相A：正己烷；移動相B：EtOH；流速：20 mL/min；管柱：DAICEL CHIRALPAK ID, 250×20mm, 5 μm梯度：20 min內5% B；偵測器，UV 254 nm。對收集之產物進行分析型對掌性HPLC分析(儀器名稱：Shimadzu LC-20AD；移動相A：正己烷；移動相B：乙醇；管柱：CHIRALPAK IC-3, 50×4.6mm, 3 μm IC30CC-SC002)。由此得到

化合物31d非對映異構體2 (分析型HPLC滯留時間=2.188 min)及化合物31d非對映異構體1 (分析型HPLC滯留時間=2.988 min)。

#### 步驟4A：化合物35非對映異構體1

【0370】 將化合物31非對映異構體1 (80 mg, 0.17 mmol, 1.00當量)、ACN (2.0 mL)、Yb(OTf)<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (54 mg, 0.08 mmol, 0.50當量)置於50 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液5小時。將所得溶液用5 mL ACN稀釋且過濾。藉由使用以下條件之製備型HPLC (2#SHIMADZU (HPLC-01))純化粗產物：管柱，Welch Xtimate C18, 21.2×250 mm, 5 μm；移動相，水及ACN (20 min內自15%相B達至70%)；偵測器，UV 254 nm。藉由對掌性SFC (儀器名稱：Shimadzu LC-30AD SF；管柱：AS-3, 100×3 mm)分析產物。由此得到化合物35非對映異構體1。SFC滯留時間= 2.75 min。LCMS [M+1]<sup>+</sup> m/z: 418.2。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.76 (br, 1H), 10.43-10.06 (m, 1H), 7.64-6.88 (m, 5H), 6.87-6.45 (m, 2H), 5.57-5.15 (m, 2H), 4.93-4.37 (m, 4H), 3.68-3.37 (m, 3H), 3.24-2.83 (m, 2H), 2.83-2.59 (m, 2H), 2.48-2.22 (m, 1H)。

#### 步驟4B：化合物35非對映異構體2

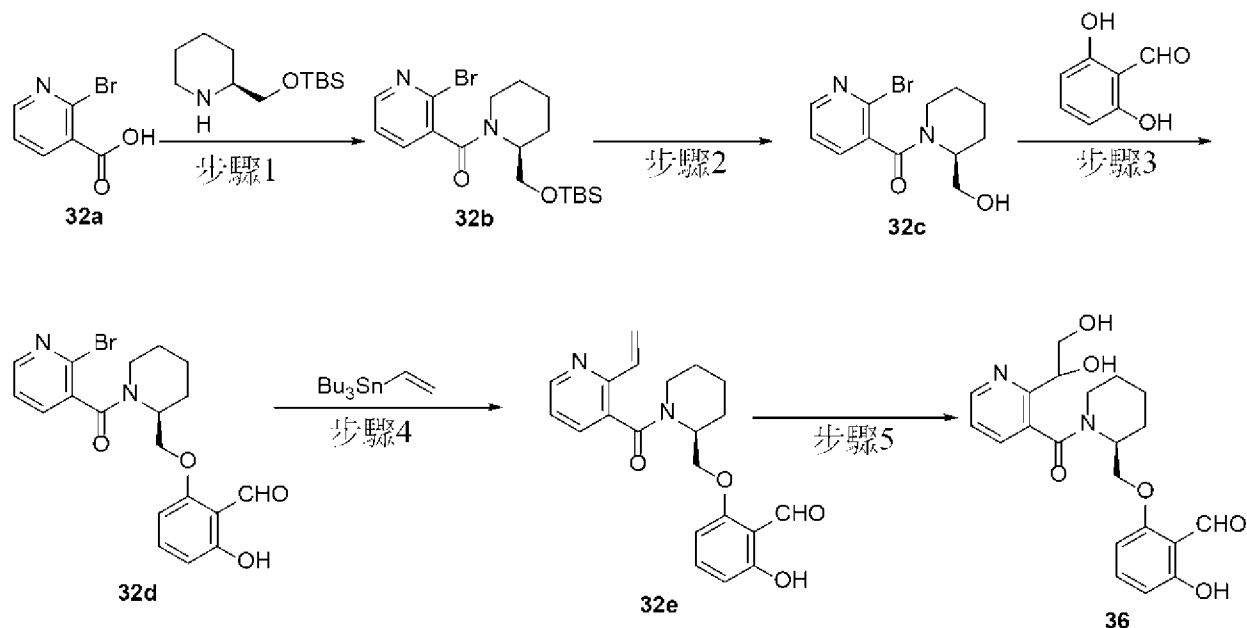
【0371】 將化合物31d非對映異構體2 (90 mg, 0.19 mmol, 1.00當量)、ACN (2.0 mL)及Yb(OTf)<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (61 mg, 0.09 mmol, 0.50當量)置於50 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液5小時。將所得溶液用5 mL ACN稀釋且過濾。藉由使用以下條件之製備型HPLC (2#SHIMADZU (HPLC-01))純化粗產物：管柱，Welch Xtimate C18, 21.2×250 mm, 5 μm；移動相，水及ACN (18 min內自15%相B達至70%)；偵測器，UV 254 nm。藉由對掌性SFC (儀器名稱：Shimadzu LC-30AD SF；管柱：

AS-3, 100×3 mm)分析產物。由此得到化合物35非對映異構體2。SFC滯留時間= 2.44 min。LCMS  $[M+1]^+$  m/z: 418.2。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.76 (br, 1H), 10.46-10.03 (m, 1H), 7.70-6.90 (m, 5H), 6.82-6.48 (m, 2H), 5.52-5.15 (m, 2H), 4.93-4.02 (m, 4H), 3.63-3.36 (m, 3H), 3.26-2.90 (m, 2H), 2.88-2.55 (m, 2H), 2.48-2.24 (m, 1H)。

**實例32. 2-{[(2S)-1-[2-(1,2-二羥基乙基)吡啶-3-羰基]哌啶-2-基]甲氧基}-6-羥基苯甲醛，化合物36**

【0372】 根據流程32合成化合物36。

**流程32**



**步驟1**

【0373】 將2-溴吡啶-3-甲酸(4.0 g, 19.80 mmol, 1.0當量)、(2S)-2-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]哌啶(5.50 g, 23.97 mmol, 1.2當量)、DCM (50 mL)及DIEA (5.13 g, 39.70 mmol, 2.0當量)置於100 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在0℃下添加HATU (9.07 g, 23.85 mmol, 1.2當量)。在室溫下攪拌反應溶液2小時。隨後藉由添加水(50 mL)將反應物淬

滅，且用2×50 mL二氯甲烷萃取。使合併之有機相經無水硫酸鈉乾燥並過濾，且減壓濃縮濾液。藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/4)之矽膠管柱純化殘餘物。獲得(S)-(2-溴吡啶-3-基)(2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲酮。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 413。

## 步驟2

【0374】將(S)-(2-溴吡啶-3-基)(2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)甲酮(8.0 g, 19.35 mmol, 1.0當量)、THF (80 mL)及TBAF (1 M於THF中) (20 mL, 20.0 mmol, 1.0當量)置於250 mL圓底燒瓶中。將混合物在室溫下攪拌2小時且濃縮以移除溶劑。藉由用乙酸乙酯(100%)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到(S)-(2-溴吡啶-3-基)(2-(羥甲基)哌啶-1-基)甲酮。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 299。

## 步驟3

【0375】將(S)-(2-溴吡啶-3-基)(2-(羥甲基)哌啶-1-基)甲酮(2.0 g, 6.69 mmol, 1.0當量)、2,6-二羥基苯甲醛(1.10 g, 7.96 mmol, 1.2當量)、PPh<sub>3</sub> (2.10 g, 8.01 mmol, 1.2當量)及THF (80 mL)置於用惰性能氮氣氛圍吹掃且維持之250 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在0℃下添加DIAD (1.63 g, 8.06 mmol, 1.2當量)。添加後，在室溫下攪拌所得溶液過夜。濃縮混合物以移除溶劑，且藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到2-(S)-2-((1-(2-溴菸鹼鹽基)哌啶-2-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 419。

## 步驟4

【0376】將2-(S)-2-((1-(2-溴菸鹼鹽基)哌啶-2-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛(3.20 g, 7.63 mmol, 1.0當量)、二噁烷(30 mL)、三丁基(乙烯基)錫

烷(4.85 g, 15.30 mmol, 2.0當量)及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (624 mg, 0.76 mmol, 0.10當量)置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之100 mL圓底燒瓶中。在90℃下攪拌混合物過夜。冷卻至室溫後，濃縮反應溶液以移除溶劑，且藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到(S)-2-羥基-6-((1-(2-乙基基菸鹼醯基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲醛。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 367。

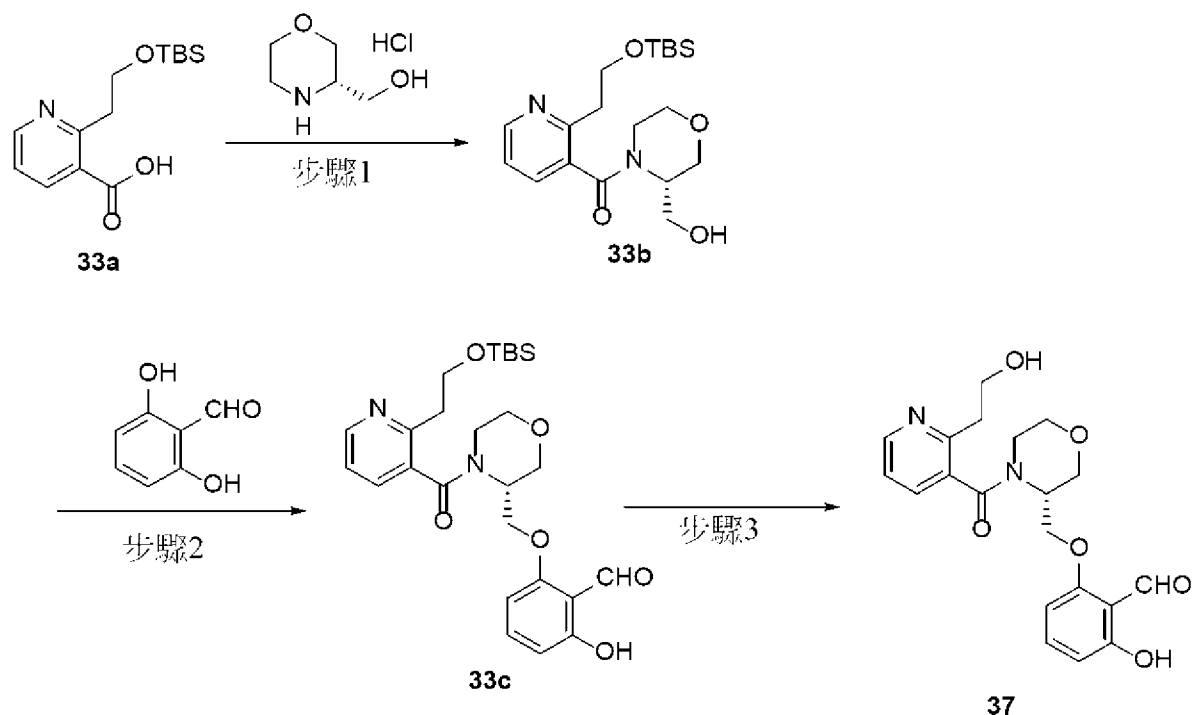
### 步驟5

【0377】 將(S)-2-羥基-6-((1-(2-乙基基菸鹼醯基)哌啶-2-基)甲氧基)苯甲醛(500 mg, 1.37 mmol, 1.0當量)、t-BuOH (20.0 mL)、H<sub>2</sub>O (20.0 mL)及AD-mix-α (5.31 g, 6.82 mmol, 5.0當量)置於100 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌混合物過夜。濃縮混合物以移除溶劑，且藉由使用以下條件之製備型HPLC (SHIMADZU (HPLC-01)純化粗產物：管柱，Kinetex EVO C18管柱，21.2×150，5 μm，移動相，水(0.1% FA)及CH<sub>3</sub>CN (9 min內自45%相B達至65%)，偵測器，UV 254 nm。由此得到2-{[(2S)-1-[2-(1,2-二羥基乙基)吡啶-3-羰基]哌啶-2-基]甲氧基}-6-羥基苯甲醛。LCMS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 401.2。H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): δ 11.82-11.66 (m, 1H), 10.34-10.14 (m, 1H), 8.56 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.68-7.31 (m, 3H), 6.78-6.54 (m, 2H), 5.22-5.19 (m, 2H), 4.71-4.29 (m, 4H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.19-2.90(m, 2H), 2.08-1.50(m, 6H)。

**實例33. 2-羥基-6-{[(3R)-4-[2-(2-羥乙基)吡啶-3-羰基]嗎啉-3-基]甲氧基}苯甲醛，化合物37**

【0378】 根據流程33合成化合物37。

### 流程33



### 步驟1

【0379】 將2-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]吡啶-3-甲酸 (1.50 g, 5.33 mmol, 1.0當量)、(3S)-嗎啉-3-基甲醇鹽酸鹽(980 mg, 6.38 mmol, 1.2當量)、DCM (15 mL)及DIEA (2.07 g, 16.02 mmol, 3.0當量)置於50 mL 3頸圓底燒瓶中。在0℃下以3個批次添加HATU (2.40 g, 6.31 mmol, 1.2當量)。添加後，在室溫下攪拌混合物2小時。隨後藉由添加水(20 mL)將反應物淬滅，且用3×20 mL二氯甲烷萃取。使合併之有機相經無水硫酸鈉乾燥並過濾，且減壓濃縮濾液。藉由用乙酸乙酯/石油醚(80%)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到(S)-(2-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)吡啶-3-基)(3-(羥甲基)(N-嗎啉基))甲酮。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 381。

### 步驟2

【0380】 將(S)-(2-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)吡啶-3-基)(3-(羥甲基)(N-嗎啉基))甲酮(1.98 g, 5.20 mmol, 1.0當量)、2,6-二羥

基苯甲醛(863 mg, 6.25 mmol, 1.2當量)、PPh<sub>3</sub> (1.64 g, 6.25 mmol, 1.2當量)及THF (80 mL)置於用氮氣之惰性氛圍吹掃且維持之250 mL 3頸圓底燒瓶中。冷卻至0℃後，一次性添加DBAD (1.44 g, 6.25 mmol, 1.2當量)。在室溫下攪拌混合物過夜。濃縮混合物以移除溶劑，且藉由用乙酸乙酯/石油醚(80%)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到(R)-2-((4-(2-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)菸鹼鹽基)嗎啉-3-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 501。

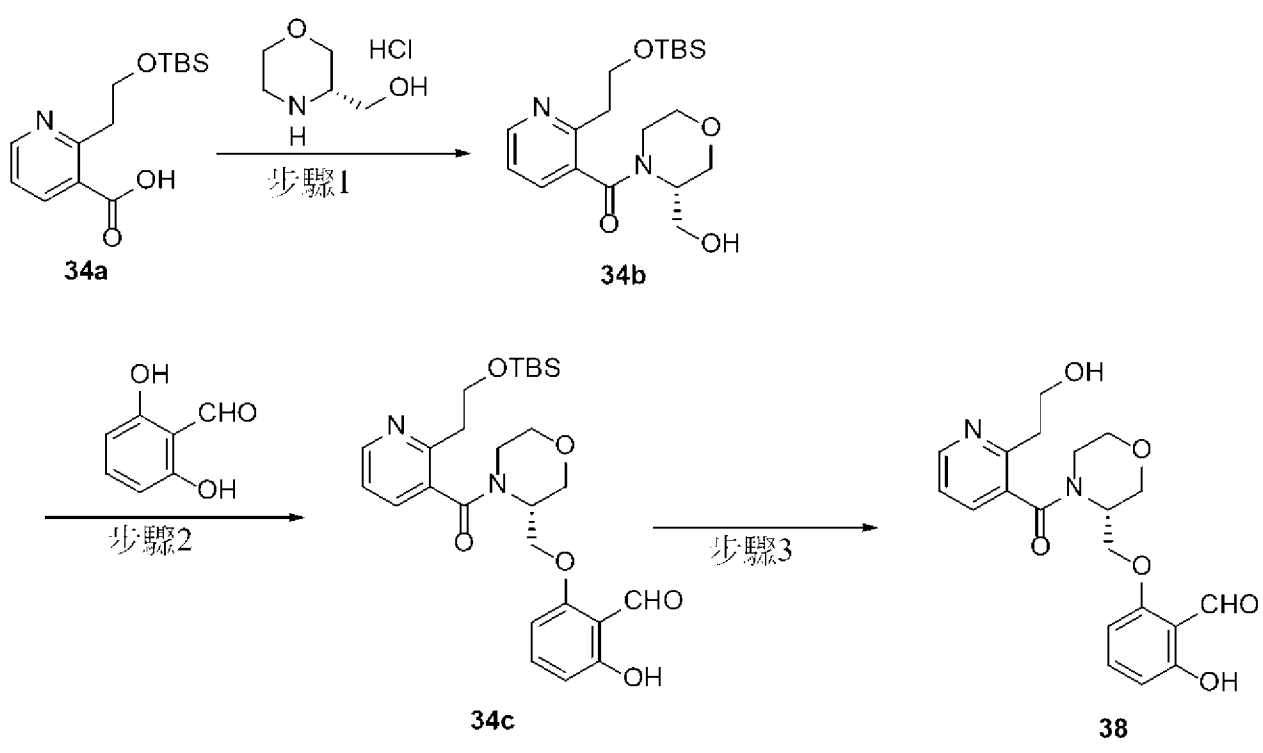
### 步驟3

【0381】 將(R)-2-((4-(2-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)菸鹼鹽基)嗎啉-3-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛(300 mg, 0.60 mmol, 1.0當量)、CH<sub>3</sub>CN (5.0 mL)及HCOOH (1.0 mL)置於20 mL小瓶中。將反應溶液在50℃下攪拌1小時且隨後濃縮以移除溶劑。藉由使用以下條件之製備型HPLC純化殘餘物：Kinetex EVO C18管柱，21.2×150，5 μm，移動相，水(0.1% FA)及CH<sub>3</sub>CN (15 min內自10%相B達至50%)，偵測器，UV 254 nm。由此得到2-羥基-6-{[(3R)-4-[2-(2-羥乙基)吡啶-3-羰基]嗎啉-3-基]甲氧基}苯甲醇。LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 387.1。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): δ 11.74 (br, 1H), 10.33-10.12 (m, 1H), 8.56 (dd, *J* = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.71-7.29 (m, 3H), 6.78-6.52 (m, 2H), 5.03-4.89 (m, 1H), 4.65-4.34 (m, 3H), 4.11-3.34 (m, 7H), 3.11-2.84 (m, 3H)。

**實例34. 2-羥基-6-{[(2R)-1-[2-(2-羥乙基)吡啶-3-羰基]哌啶-2-基]甲氧基}苯甲醇，化合物38**

【0382】 根據流程34合成化合物38。

### 流程34



步驟1

【0383】 將2-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]吡啶-3-甲酸 (1.00 g , 3.55 mmol , 1.00當量)、DMF (25.0 mL)、(2R)-哌啶-2-基甲醇 (491 mg , 4.26 mmol , 1.20當量)及DIEA (551 mg , 4.26 mmol , 1.20當量)置於用氮氣之惰性氛圍吹掃且維持之50 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在0℃下分數批添加HATU (1.62 g , 4.26 mmol , 1.2當量)。在室溫下攪拌反應溶液過夜。將反應物用30 mL H<sub>2</sub>O稀釋且用3×100 mL乙酸乙酯萃取。將合併之有機相用1×50 mL鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。過濾混合物且減壓濃縮濾液。藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:2)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到[(2R)-1-(2-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]吡啶-3-羰基)哌啶-2-基]甲醇。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 379。

步驟2

【0384】 將[(2R)-1-(2-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]吡啶-3-羰基)哌啶-2-基]甲醇(1.20 g , 3.17 mmol , 1.00當量)、THF (50.0

mL)、2,6-二羥基苯甲醛(525 mg, 3.80 mmol, 1.20當量)及PPh<sub>3</sub> (998 mg, 3.80 mmol, 1.20當量)置於用惰氣氮氣氛圍吹掃且維持之100 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在0℃下在攪拌下逐滴添加DIAD (769 mg, 3.80 mmol, 1.20當量)於THF (2.00 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應溶液過夜。減壓濃縮後，藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:1)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到2-[[[(2R)-1-(2-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]吡啶-3-羰基)哌啶-2-基]甲氧基]-6-羥基苯甲醛。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 499。

### 步驟3

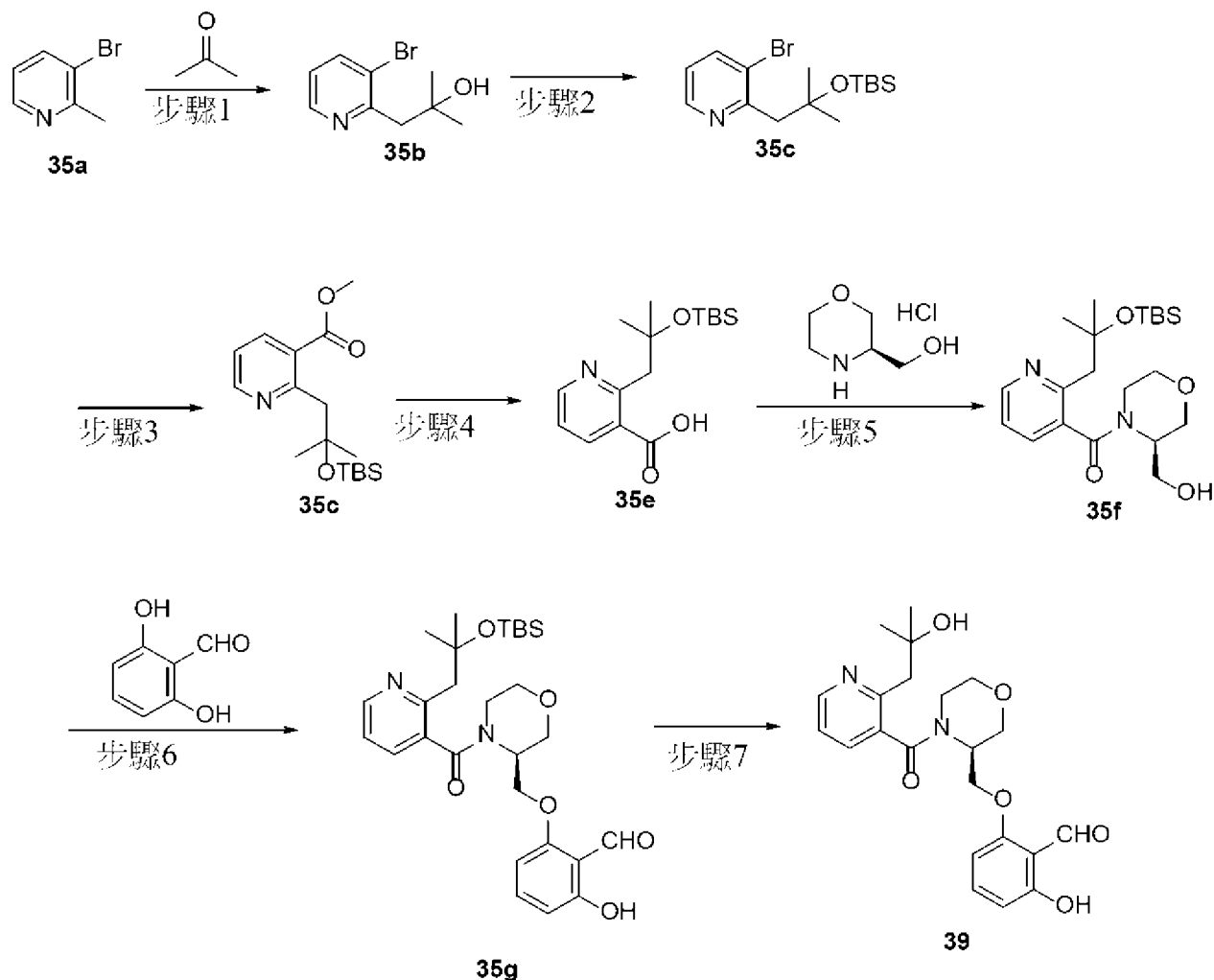
【0385】將2-[[[(2R)-1-(2-[2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]乙基]吡啶-3-羰基)哌啶-2-基]甲氧基]-6-羥基苯甲醛(300 mg, 0.60 mmol, 1.00當量)、CH<sub>3</sub>CN (5.00 mL)及HCOOH (1.00 mL)置於50 mL圓底燒瓶中。於油浴中在50℃下攪拌混合物3小時。使反應混合物冷卻至室溫且減壓濃縮。藉由使用以下條件之急驟製備型HPLC (IntelFlash-1)純化粗產物：管柱：Ascentis Express C18, 50×3.0 mm, 2.7 μm, 移動相A：水/0.05% FA, 移動相B：CH<sub>3</sub>CN；流速：1.5 mL/min, 梯度：1.2 min內自5% B至100% B, 保持0.6 min。由此得到2-羥基-6-{[(2R)-1-[2-(2-羥乙基)吡啶-3-羰基]哌啶-2-基]甲氧基}苯甲醛。LCMS (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 385。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): δ 11.73 (br, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.69-7.23 (m, 3H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.21-5.20 (m, 1H), 4.65-4.27 (m, 3H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.20-2.68 (m, 4H), 1.95-1.39 (m, 6H)。

**實例35. 2-羥基-6-{[(3S)-4-[2-(2-羥基-2-甲基丙基)吡啶-3-羰基]嗎啉-3-**

## 基]甲氧基}苯甲醛，化合物39

【0386】 根據流程35合成化合物39。

## 流程35



## 步驟1

【0387】 將3-溴-2-甲基吡啶(20.0 g, 116.26 mmol, 1.0當量)及THF (400 mL)置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之1 L 3頸圓底燒瓶中。接著在-78℃下添加LDA (2 M於THF中) (69.8 mL, 139.51 mmol, 1.2當量)且攪拌0.5小時。在相同溫度下向其添加丙酮(7.46 g, 128.45 mmol, 1.1當量)。在-78℃下攪拌混合物1小時。隨後藉由添加NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq)</sub>(300 mL)將反應物淬滅且用3×500 mL乙酸乙酯萃取。使合併之有機相經無水硫酸鈉

乾燥並過濾，且減壓濃縮濾液。藉由用乙酸乙酯/石油醚(15%)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到1-(3-溴吡啶-2-基)-2-甲基丙-2-醇。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 230。

## 步驟2

【0388】 將1-(3-溴吡啶-2-基)-2-甲基丙-2-醇(4.0 g, 17.38 mmol, 1.0當量)、TBSCl (3.10 g, 20.86 mmol, 1.2當量)、DMF (40 mL)、咪唑 (2.38 g, 34.76 mmol, 2.0當量)及DMAP (212 mg, 1.74 mmol, 0.10當量)置於250 mL圓底燒瓶中。在60℃下攪拌反應溶液24小時。冷卻至室溫後，隨後藉由添加水(50 mL)將反應物且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。將合併之有機相用2×50 mL鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。過濾混合物，且減壓濃縮濾液；藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/20)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到3-溴-2-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-甲基丙基)吡啶。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 344。

## 步驟3

【0389】 將3-溴-2-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-甲基丙基)吡啶(4.18 g, 12.14 mmol, 1.0當量)、MeOH (80 mL)、TEA (2.45 g, 24.28 mmol, 2.0當量)及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (495 mg, 0.61 mmol, 0.05當量)置於250 mL壓力槽反應器中。在130℃下在30 atm之CO<sub>(g)</sub>氛圍下攪拌混合物12小時。濃縮混合物以移除溶劑；藉由用乙酸乙酯/石油(1/3)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到2-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-甲基丙基)菸鹼酸甲酯。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 324。

## 步驟4

【0390】 將2-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-甲基丙基)菸鹼酸

甲酯(2.0 g, 6.18 mmol, 1.0當量)、MeOH (16 mL)及H<sub>2</sub>O (8 mL)置於50 mL圓底燒瓶中。接著在0℃下添加LiOH (520 mg, 12.26 mmol, 2.0當量)。在50℃下攪拌混合物2小時。冷卻至室溫後，用檸檬酸將溶液之pH值調整至7。藉由過濾收集固體且在紅外燈下乾燥。由此得到2-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-甲基丙基)菸鹼酸。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 310。

### 步驟5

【0391】 將2-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-甲基丙基)菸鹼酸(1.60 g, 5.17 mmol, 1.0當量)、(3R)-嗎啉-3-基甲醇鹽酸鹽(951 mg, 6.19 mmol, 1.2當量)、DMF (16 mL)及DIEA (2.0 g, 15.48 mmol, 3.0當量)置於50 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在0℃下添加HATU (2.36 g, 6.21 mmol, 1.20當量)。在室溫下攪拌反應溶液2小時。隨後藉由添加水(30 mL)將反應物淬滅且用3×30 mL乙酸乙酯萃取。將合併之有機相用鹽水(30 mL×3)洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。過濾混合物且減壓濃縮濾液。藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到(R)-(2-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-甲基丙基)吡啶-3-基)(3-(羥甲基)(N-嗎啉基))甲酮。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 409。

### 步驟6

【0392】 將(R)-(2-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-甲基丙基)吡啶-3-基)(3-(羥甲基)(N-嗎啉基))甲酮(1.0 g, 2.45 mmol, 1.0當量)、2,6-二羥基苯甲醛(406 mg, 2.94 mmol, 1.2當量)、PPh<sub>3</sub> (770 mg, 2.94 mmol, 1.2當量)及THF (50 mL)置於用氮氣之惰性氛圍吹掃且維持之100 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在0℃下添加DIAD (594 mg, 2.94 mmol, 1.2

當量)。在室溫下攪拌混合物過夜。濃縮混合物以移除溶劑，且藉由使用乙酸乙酯/石油醚(1/1)之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到(S)-2-((4-(2-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-甲基丙基)菸鹼鹽基)嗎啉-3-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$ : 529。

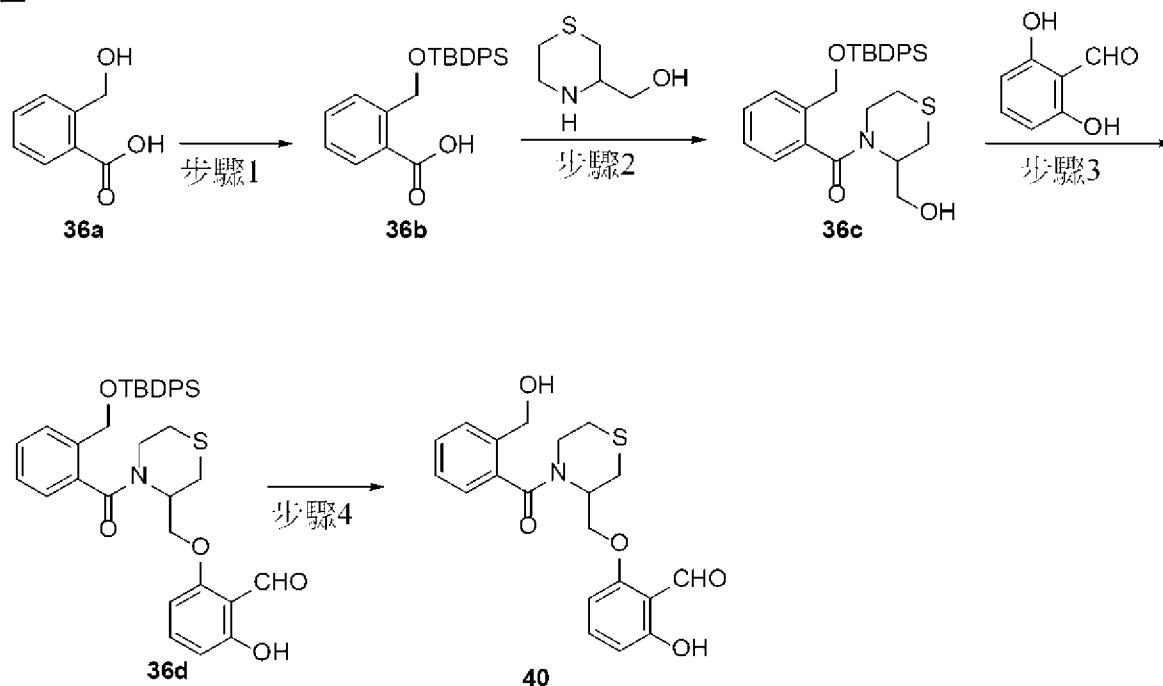
### 步驟7

【0393】 將(S)-2-((4-(2-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-2-甲基丙基)菸鹼鹽基)嗎啉-3-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛(600 mg, 1.14 mmol, 1.0當量)、CH<sub>3</sub>CN (5.0 mL)及HCOOH (1.0 mL)置於20 mL小瓶中。在50 °C攪拌混合物1小時。冷卻至室溫後，藉由使用如下條件之製備型HPLC直接純化反應溶液：管柱，Ascentis Express C18，50×3.0 mm，2.7 μm，移動相A：水/0.05% FA，移動相B：CH<sub>3</sub>CN，流速：1.5 mL/min，梯度：1.2 min內自5% B至100% B，保持0.6 min。由此得到(S)-2-羥基-6-((4-(2-(2-羥基-2-甲基丙基)菸鹼鹽基)嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛。LCMS (ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$ : 415.2。 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): δ 11.75 (br, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.78-7.28 (m, 3H), 6.81-6.53 (m, 2H), 5.19-4.35 (m, 4H), 4.11-3.88 (m, 1H), 3.71-3.35 (m, 4H), 3.15-2.59 (m, 3H), 1.31-0.92 (m, 6H)。

**實例36. 2-羥基-6-({4-[2-(羥甲基)苯甲醯基]硫嗎啉-3-基}甲氧基)苯甲  
醛，化合物40**

【0394】 根據流程36合成化合物40。

## 流程36



## 步驟1

【0395】 將2-羥甲基苯甲酸(10.0 g, 65.7 mmol, 1.00當量)、咪唑(8.95 g, 131 mmol, 2.00當量)及DCM (200 mL)置於500 mL 3頸圓底燒瓶中。在0℃下向此溶液中逐滴添加TBDPS-Cl (21.6 g, 78.8 mmol, 1.20當量)。在0至25℃下攪拌所得溶液16小時。隨後藉由添加50 mL水淬滅反應物。用3×100 mL DCM萃取所得溶液。將有機層乾燥且濃縮。藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:50至1:1)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到2-[[[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]甲基]苯甲酸。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 391.2。

## 步驟2

【0396】 在0℃下向2-[[[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]甲基]苯甲酸(2.00 g, 5.12 mmol, 1.00當量)於DCM (20.0 mL)中之溶液中逐滴添加(COCl)<sub>2</sub> (1.30 g, 10.2 mmol, 2.00當量)。將所得溶液加熱至40℃, 保持5小時。隨後濃縮反應物, 得到殘餘物。將殘餘物溶解於THF (20.0

mL)中，且添加TEA (1.55 g, 15.3 mmol, 3.00當量)。在0℃下向此溶液中逐份添加硫嗎啉-3-基甲醇( 0.68g, 5.12 mmol, 1.00當量)。在0至25℃下攪拌所得溶液16小時。隨後藉由添加10 mL水淬滅反應物。將所得溶液用3×20 mL乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:50至1:5)作為溶離劑之矽膠管柱純化殘餘物。由此得到[4-(2-[[第三丁基二苯基矽烷基)氧基]甲基]苯甲醯基)硫嗎啉-3-基]甲醇。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 506.7。

### 步驟3

【0397】 將[4-(2-[[第三丁基二苯基矽烷基)氧基]甲基]苯甲醯基)硫嗎啉-3-基]甲醇(1.80 g, 3.55 mmol, 1.00當量)、2,6-二羥基苯甲醛(0.74 g, 5.33 mmol, 1.50當量)、PPh<sub>3</sub> (1.40 g, 5.33 mmol, 1.50當量)及DCM (30.0 mL)置於在N<sub>2</sub>氛圍下之100 mL 3頸圓底燒瓶中。在0℃下向此溶液中逐滴添加DBAD (1.23 g, 5.33 mmol, 1.50當量)於DCM (3.0 mL)中之溶液。在0至25℃下攪拌所得溶液15小時。濃縮所得混合物。將殘餘物施加至使用乙酸乙酯/石油醚(1:100至1:1)之矽膠管柱上。由此得到2-[[4-(2-[[第三丁基二苯基矽烷基)氧基]甲基]苯甲醯基)硫嗎啉-3-基]甲氧基]-6-羥基苯甲醛。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 626.2

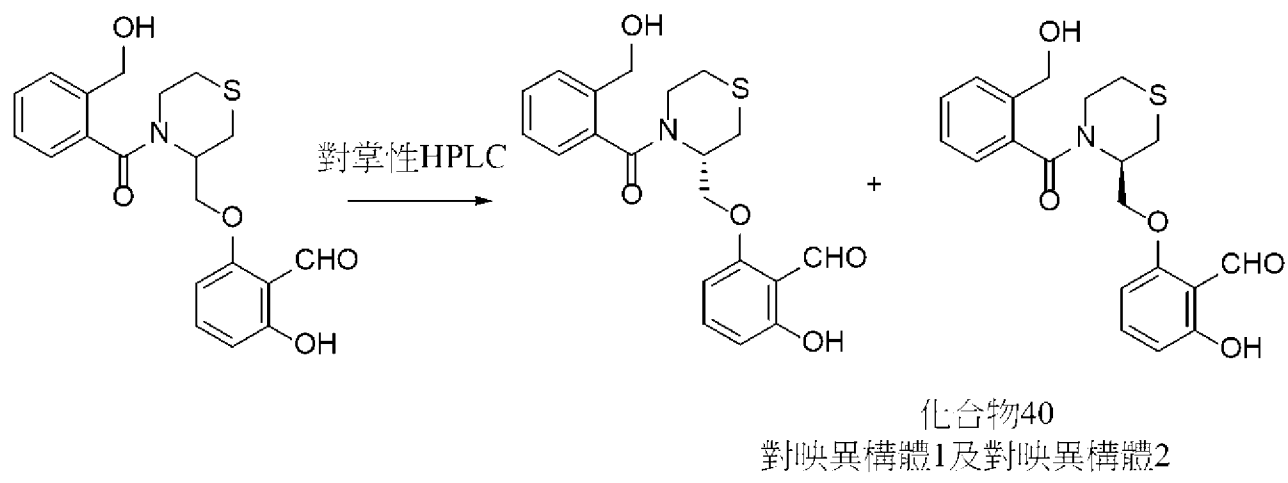
### 步驟4

【0398】 將2-[[4-(2-[[第三丁基二苯基矽烷基)氧基]甲基]苯甲醯基)硫嗎啉-3-基]甲氧基]-6-羥基苯甲醛(1.05 g, 1.67 mmol, 1.00當量)、THF (5.00 mL)及TBAF (0.33 mL, 0.330 mmol, 0.20當量)置於100 mL 3頸圓底燒瓶中。在0至25℃下攪拌所得溶液2小時。濃縮所得混合物。藉由用乙酸乙酯/石油醚(50:1至1:1)作為溶離劑之矽膠管柱純化殘餘物。由

此得到2-羥基-6-({4-[2-(羥甲基)苯甲醯基]硫嗎啉-3-基}甲氧基)苯甲醛。  
LCMS (ES)  $[M+Na]^+$  m/z:410.1 ;  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.00 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 7.51-7.13 (m, 5H), 6.68-6.41 (m, 2H), 5.79-5.48 (m, 1H), 5.01-4.30 (m, 6H), 3.84-2.31 (m, 5H)。

**實例37. 2-羥基-6-{[(3S)-4-[2-(羥甲基)苯甲醯基]硫嗎啉-3-基]甲氧基}苯  
甲醛及2-羥基-6-{[(3R)-4-[2-(羥甲基)苯甲醯基]硫嗎啉-3-基]甲氧基}苯  
醛**

**流程37**



【0399】 將化合物40藉由對掌性製備型HPLC (條件：管柱：Lux Cellulose-4，4.6×100 mm，3  $\mu$ m；移動相，A：正己烷 B：乙醇(35% B，18 min)；流速：30 mL/min；偵測器，220 nm)純化且藉由分析型對掌性HPLC (條件：儀器名稱：Shimadzu LC-20AD；移動相A：正己烷/DCM=5/1；移動相B：乙醇；管柱：CHIRALPAK IA-3，50×4.6mm，3  $\mu$ m IA30CC-UL005)分析。由此得到化合物40之對映異構體1及對映異構體2。

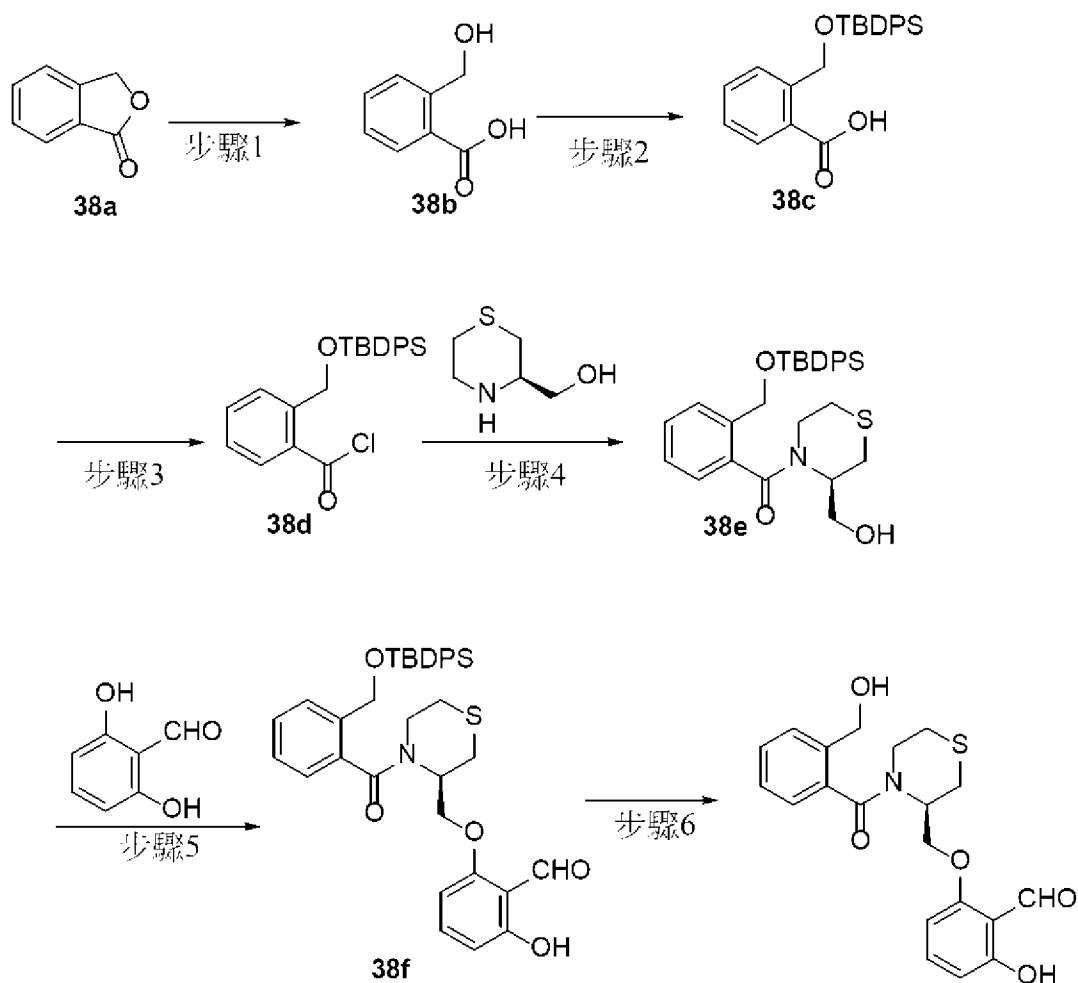
【0400】 化合物40對映異構體1：分析型對掌性HPLC滯留時間= 2.42 min；LCMS (ES)  $[M+Na]^+$  m/z:410.1； $^1H$  NMR (300 MHz,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.81-11.70 (m, 1H), 10.32-10.16 (m, 1H), 7.59-7.22 (m, 5H), 6.76 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.56 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.42- 4.41 (m, 6H), 3.47-3.32 (m, 1H), 3.32-2.90 (m, 2H), 2.63-2.51 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 1H)。

【0401】 化合物40對映異構體2：分析型對掌性HPLC滯留時間= 4.50 min。LCMS (ES)  $[M+Na]^+$   $m/z$ :410.1； $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  11.98-11.87 (m, 1H), 10.36 (br, 1H), 7.54-7.34 (m, 4H), 7.26-7.15 (m, 1H), 6.59-6.52 (m, 2H), 5.71-4.35 (m, 5H), 3.91-3.03 (m, 3H), 3.02-2.33 (m, 4H)。

實例38. 2-羥基-6-{[(3R)-4-[2-(羥甲基)苯甲醯基]硫嗎啉-3-基]甲氧基}苯  
甲醛

## 流程38



## 步驟1

【0402】 將苯酐(25.0 g, 186.3 mmol, 1.0當量)、H<sub>2</sub>O (250 mL)及 NaOH (14.91 g, 372.762 mmol, 2當量)置於1 L圓底燒瓶中。在油浴中在100℃下攪拌所得溶液3小時。將反應混合物冷卻至0℃。在用HCl (12 mol/L)將溶液之pH值調整至1後沈澱出固體。藉由過濾收集固體產物。由此得到2-羥甲基苯甲酸。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 153.1。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.88 (br, 1H), 7.85 (dd, *J* = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.57 (td, *J* = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.34 (td, *J* = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H)。

## 步驟2

【0403】 將2-羥甲基苯甲酸(15.0 g, 98.6 mmol, 1.0當量)、DCM (200 mL)及咪唑(10.0 g, 147.8 mmol, 1.5當量)置於500 mL 3頸圓底燒瓶中。將反應物冷卻至0℃後，在0℃下在攪拌下逐滴添加TBDPSCl (32.5 g, 118.3 mmol, 1.2當量)。在25℃下攪拌所得溶液16小時。隨後藉由添加300 mL水淬滅反應物。將所得溶液用3×250 mL乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:50至1:1)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到2-[[[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]甲基]苯甲酸。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 391.1。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.88 (s, 1H), 7.93 (td, *J* = 1.8, 7.8, Hz, 2H), 7.70-7.64 (m, 5H), 7.50-7.37 (m, 7H), 5.15 (s, 2H), 1.06 (s, 9H)。

### 步驟3

【0404】 將2-[[[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]甲基]苯甲酸(15.0 g, 38.4 mmol, 1.0當量)、DCM (250 mL)及兩滴DMF置於500 mL 3頸圓底燒瓶中。將反應物冷卻至0℃，在0℃下在攪拌下逐滴添加(COCl)<sub>2</sub> (5.8 g, 46.1 mmol, 1.2當量)。在40℃下攪拌所得溶液5小時。真空濃縮混合物。由此得到2-[[[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]甲基]苯甲醯氯，其不經進一步純化即用於下一步驟。

### 步驟4

【0405】 向(3R)-硫嗎啉-3-基甲醇(5.3 g, 40.3 mmol, 1.05當量)及TEA (7.8 g, 76.7 mmol, 2.0當量)於THF (250 mL)中之溶液中逐滴添加含2-[[[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]甲基]苯甲醯氯(15.7 g, 38.3 mmol, 1.0當量)之THF (50 mL)。添加後，在0至25℃下攪拌所得溶液5小時。隨後藉由添加50 mL水淬滅反應物。將所得溶液用3×150 mL乙酸乙酯萃

取，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:50至1:5)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到[(3R)-4-(2-[[[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]甲基]苯甲醯基)硫嗎啉-3-基]甲醇。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$ : 506;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.65-7.63 (m, 5H), 7.62-7.27 (m, 9H), 4.84-4.53 (m, 4H), 3.80-3.52 (m, 3H), 3.30-2.67 (m, 3H), 2.43-1.99 (m, 2H), 1.06 (s, 9H)。

### 步驟5

【0406】將[(3R)-4-(2-[[[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]甲基]苯甲醯基)硫嗎啉-3-基]甲醇(18.0 g, 35.5 mmol, 1.00當量)、2,6-二羥基苯甲醛(5.4 g, 39.1 mmol, 1.1當量)、DCM (900.00 mL)及 $\text{PPh}_3$  (14.0 g, 53.3 mmol, 1.5當量)置於用惰性氬氣氛圍吹掃且維持之2.5 L 3頸圓底燒瓶中。接著在0°C下在攪拌下逐滴添加含DBAD (9.8 g, 42.7 mmol, 1.2當量)之DCM (100 mL)。在0至25°C下攪拌所得溶液15小時。濃縮所得混合物。藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:100至1:1)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到2-[[[(3R)-4-(2-[[[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]甲基]苯甲醯基)硫嗎啉-3-基]甲氧基]-6-羥基苯甲醛。LCMS (ES)  $[M+1]^+$   $m/z$ : 626.2;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.71 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 7.61-7.41 (m, 16H), 6.55 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 5.23-5.19 (m, 1H), 4.69-4.21 (m, 5H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.07-2.85 (m, 2H), 2.16-1.99 (m, 1H), 1.06 (s, 9H)。

### 步驟6

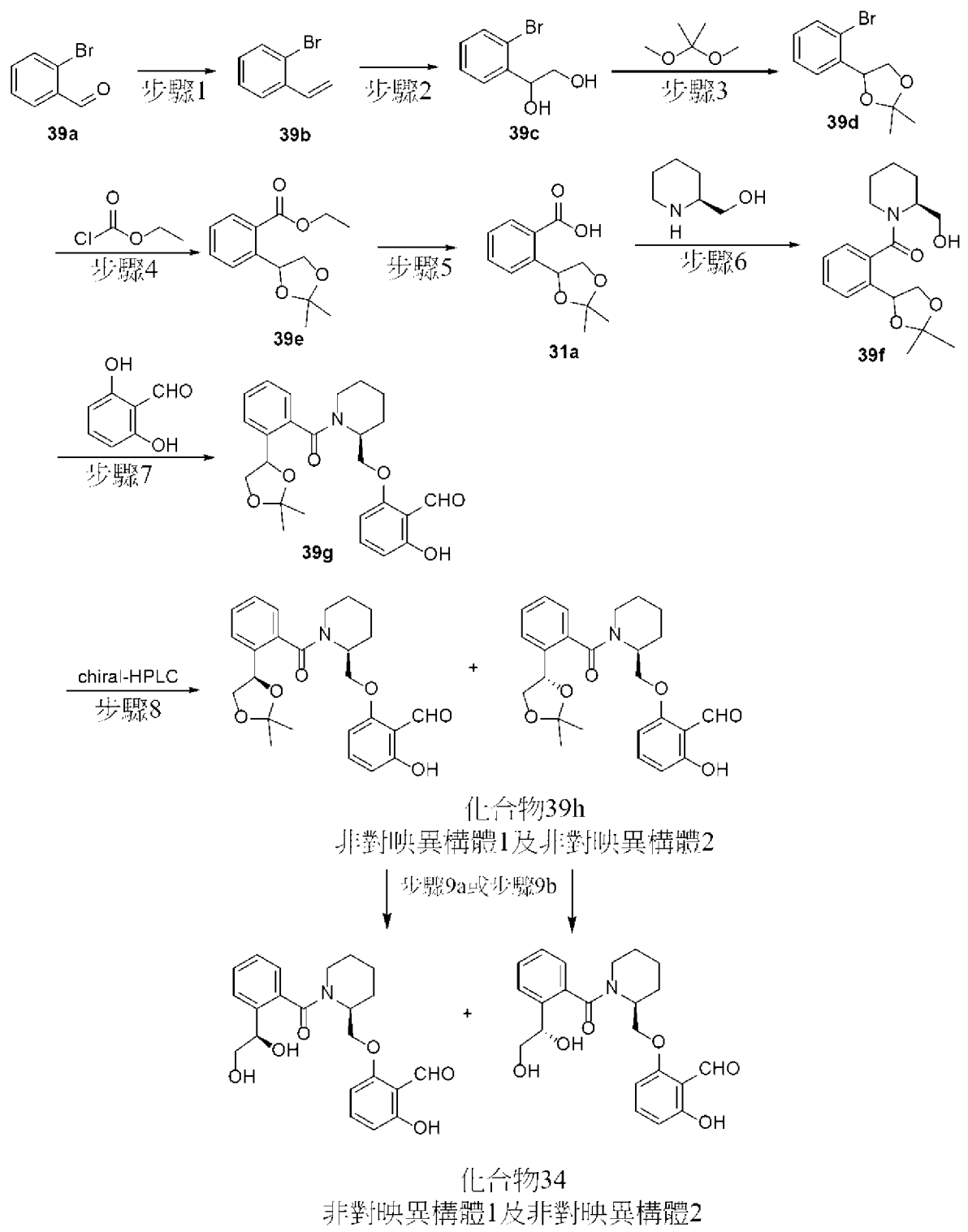
【0407】將2-[[[(3R)-4-(2-[[[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]甲基]苯甲醯基)硫嗎啉-3-基]甲氧基]-6-羥基苯甲醛(14.0 g, 22.3 mmol, 1.0當

量)及THF (140 mL)置於500 mL 3頸圓底燒瓶中。在0°C下在攪拌下向此溶液中逐滴添加TBAF (4.5 mL, 4.50 mmol, 0.20當量, 1 M於THF中)之溶液。在0至25°C下攪拌所得溶液3小時。濃縮所得混合物。將殘餘物施加至使用乙酸乙酯/石油醚(1:50至1:1)之矽膠管柱上, 得到粗產物。藉由使用以下條件之急驟製備型HPLC (IntelFlash-1)純化粗產物: 管柱, C18矽膠; 移動相, 15 min內自MeCN/H<sub>2</sub>O=1:9增加至MeCN/H<sub>2</sub>O=1:1; 偵測器, 220。由此得到2-羥基-6-{[(3R)-4-[2-(羥甲基)苯甲醯基]硫嗎啉-3-基]甲氧基}苯甲醛, 使用以下條件對其進行對掌性分析型HPLC分析: 儀器名稱: Shimadzu LC-20AD; 移動相A: 正己烷/DCM=5/1; 移動相B: 乙醇; 管柱: CHIRALPAK IA-3, 50×4.6mm, 3 μm IA30CC-UL005。分析型對掌性HPLC滯留時間: 4.540 min。LCMS (ES, *m/z*): [M+Na]<sup>+</sup>: 410.1; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.81-11.70 (m, 1H), 10.32-10.10 (m, 1H), 7.59-7.22 (m, 5H), 6.77-6.55 (m, 2H), 5.42-4.08 (m, 6H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.21-2.90 (m, 2H), 2.71-2.95 (m, 2H), 2.44-2.40 (m, 1H)。

**【0408】** 基於流程38之產物, 確定化合物40對映異構體2對應於2-羥基-6-{[(3R)-4-[2-(羥甲基)苯甲醯基]硫嗎啉-3-基]甲氧基}苯甲醛。

**實例39.** 2-{[(2S)-1-{2-[(1R)-1,2-二羥基乙基]苯甲醯基}哌啶-2-基]甲氧基}-6-羥基苯甲醛及2-{[(2S)-1-{2-[(1S)-1,2-二羥基乙基]苯甲醯基}哌啶-2-基]甲氧基}-6-羥基苯甲醛

流程39



步驟1

【0409】 將2-溴苯甲醛(10.0 g , 54.05 mmol , 1.0當量)、甲基三苯基-λ5-膦氫溴酸鹽(23.20 g , 64.58 mmol , 1.2當量)及DMF (100 mL)置於

500 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在0℃下以四個批次謹慎地添加NaH (60% 於礦物油中) (9.67 g, 241.69 mmol, 4.5當量)。在室溫下攪拌混合物過夜。隨後藉由添加水/冰(100 mL)將反應物淬滅且用3×100 mL乙酸乙酯萃取。將合併之有機相用鹽水(80 mL×3)洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。過濾混合物且減壓濃縮濾液。藉由用PE (100%)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此產生1-溴-2-乙基苯。GCMS:182。

## 步驟2

【0410】 將1-溴-2-乙基苯(8.50 g, 46.43 mmol, 1.0當量)、丙酮(130 mL)、H<sub>2</sub>O (13 mL)、NMO (5.43 g, 46.35 mmol, 1.0當量)及K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (730 mg, 2.32 mmol, 0.05當量)置於250 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌混合物過夜。濃縮混合物以移除溶劑，且藉由用THF/PE (15%)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到1-(2-溴苯基)乙烷-1,2-二醇。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 217。

## 步驟3

【0411】 將1-(2-溴苯基)乙烷-1,2-二醇(5.10 g, 23.50 mmol, 1.0當量)、2,2-二甲氧基丙烷(4.17 g, 40.04 mmol, 1.7當量)、TsOH (812 mg, 4.72 mmol, 0.20當量)及DMF (75 mL)置於250 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌反應溶液5小時。隨後藉由添加水(100 mL)將反應物淬滅且用3×100 mL乙酸乙酯萃取。將合併之有機相用鹽水(100 mL×3)洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。過濾混合物且減壓濃縮濾液。藉由用PE (100%)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到4-(2-溴苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷。GCMS: 256。

## 步驟4

【0412】 將4-(2-溴苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷(2.50 g, 9.72 mmol, 1.0當量)、THF (50 mL)置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之100 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在-78°C下添加*n*-BuLi (2.5 M於THF中)(4.68 mL, 11.68 mmol, 1.2當量)。在-78°C下攪拌反應溶液30 min。在-78°C下向其添加氯甲酸乙酯(2.11 g, 19.44 mmol, 2.0當量)。在室溫下再攪拌所得溶液1小時。隨後藉由添加NH<sub>4</sub>Cl (aq)(60 mL)將反應物淬滅且用3×50 mL乙酸乙酯萃取。使合併之有機相經無水硫酸鈉乾燥並過濾，且減壓濃縮濾液。藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:10)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到2-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)苯甲酸乙酯。GCMS: 250。

#### 步驟5

【0413】 將2-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)苯甲酸乙酯(1.60 g, 6.39 mmol, 1.0當量)、EtOH (10.0 mL)、H<sub>2</sub>O (50.0 mL)及LiOH·H<sub>2</sub>O (538 mg, 12.82 mmol, 2.0當量)置於100 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌反應溶液過夜。濃縮混合物以移除溶劑，且用2 N HCl將殘餘物之pH值調整至4。藉由過濾收集固體且在紅外燈下乾燥。由此得到2-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)苯甲酸。LCMS (ES) [M-1]<sup>+</sup> m/z: 221。

#### 步驟6

【0414】 將2-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)苯甲酸(865 mg, 3.89 mmol, 1.0當量)、(2S)-哌啶-2-基甲醇(537 mg, 4.66 mmol, 1.2當量)、DMF (20 mL)及DIEA (1.0 g, 7.74 mmol, 2.0當量)置於50 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在0°C下添加HATU (1.78 g, 4.68 mmol, 1.2當量)。在室溫下攪拌混合物2小時。隨後藉由添加水(30 mL)將反應物淬滅

且用3×20 mL乙酸乙酯萃取。使合併之有機相經無水硫酸鈉乾燥並過濾，且真空濃縮濾液。藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/3)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到(2-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)苯基)((S)-2-(羥甲基)哌啶-1-基)甲酮。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z:320。

### 步驟7及步驟8

【0415】將(2-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)苯基)((S)-2-(羥甲基)哌啶-1-基)甲酮(900 mg, 2.82 mmol, 1.0當量)、2,6-二羥基苯甲醛(467 mg, 3.38 mmol, 1.2當量)、PPh<sub>3</sub> (887 mg, 3.38 mmol, 1.20當量)及THF (60 mL)置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之250 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在0℃下添加DIAD (684 mg, 3.38 mmol, 1.2當量)。添加後，在室溫下攪拌反應溶液過夜。濃縮混合物以移除溶劑，且藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。

【0416】藉由使用以下條件之對掌性製備型HPLC分離收集之外消旋體產物：移動相：A：正己烷，B：乙醇，流速：20 mL/min，管柱：CHIRALPAK IC-3，4.6×50 mm，3 μm，梯度：30% B，18 min，220 nm。

【0417】對經分離之對映異構體進行分析型對掌性HPLC分析(儀器名稱：Shimadzu LC-20AD；移動相A：正己烷；移動相B：乙醇；管柱：CHIRALPAK IC-3，50×4.6mm，3 μm IC30CC-SC002)。由此得到化合物39h非對映異構體1 (對掌性HPLC分析條件：Rt=2.03 min)及化合物39h非對映異構體2 (對掌性HPLC分析條件：Rt=2.89 min)。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 440

### 步驟9a

【0418】將化合物39h非對映異構體1 (288 mg, 0.66 mmol, 1.0當量)、CH<sub>3</sub>CN (8.0 mL)及Yb(OTf)<sub>3</sub> (203 mg, 0.33 mmol, 0.50當量)置於25 mL小瓶中。在室溫下攪拌混合物2小時。藉由使用以下條件之製備型HPLC (SHIMADZU (HPLC-01)直接純化反應溶液：管柱，XBridge C18 OBD Prep管柱，10 μm，19 mm×250 mm，移動相，水(0.1% FA)及CH<sub>3</sub>CN (12 min內自5%相B達至50%)，偵測器，UV 254 nm。由此得到化合物34非對映異構體1。LCMS (ES, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 400。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, *ppm*): δ 11.83-11.73 (m, 1H), 10.30-10.19 (m, 1H), 7.57-7.21 (m, 5H), 6.79-6.53 (m, 2H), 5.25-4.56 (m, 6H), 3.47-2.88 (m, 4H), 1.93-1.37 (m, 6H)。

#### 步驟9b

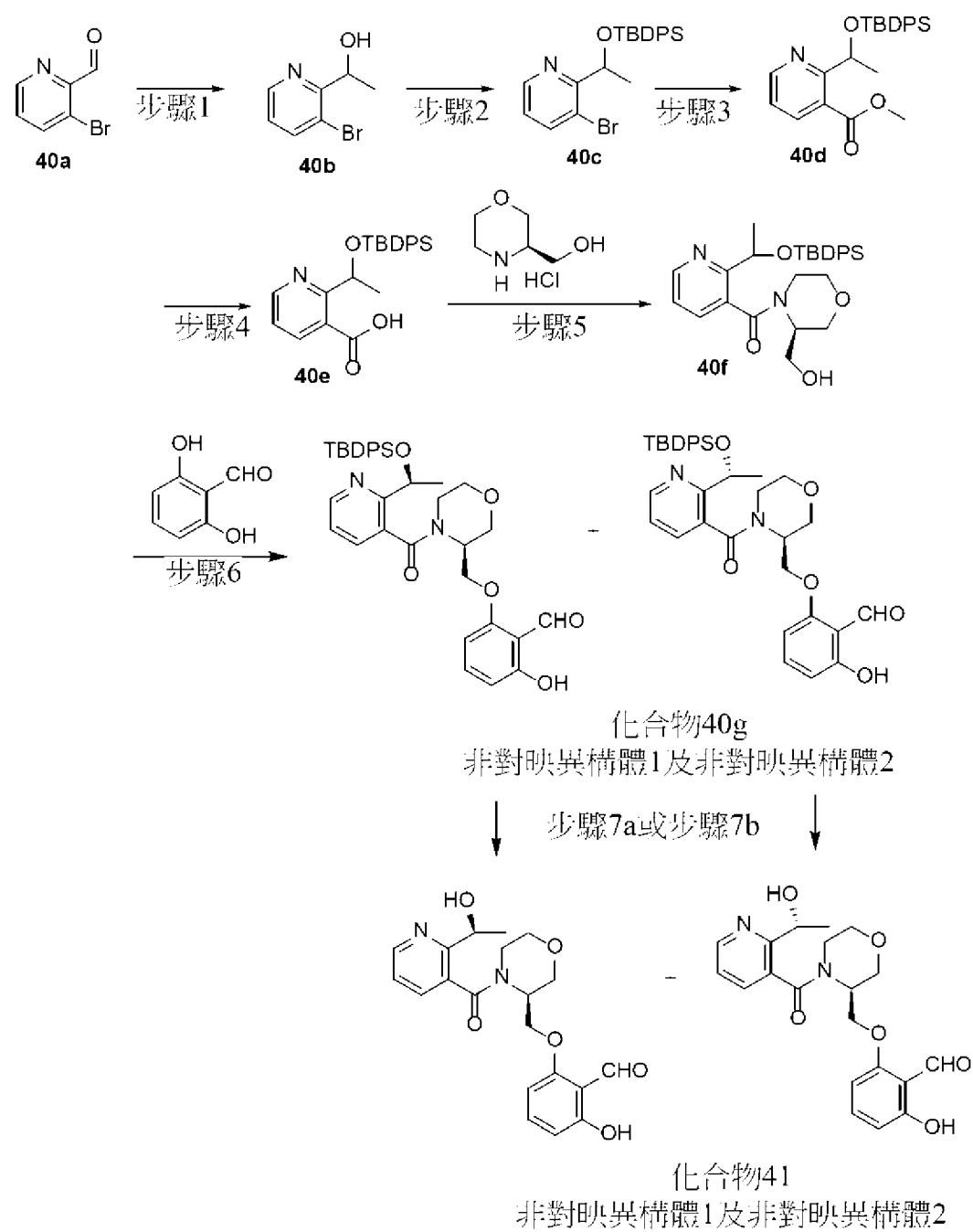
【0419】將化合物39h非對映異構體2 (307 mg, 0.70 mmol, 1.0當量)、CH<sub>3</sub>CN (8.0 mL)、Yb(OTf)<sub>3</sub> (203 mg, 0.35 mmol, 0.50當量)置於25 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌反應溶液2小時。藉由使用以下條件之製備型HPLC (SHIMADZU (HPLC-01)直接純化反應溶液：管柱，XBridge C18 OBD Prep管柱，10 μm，19 mm×250 mm，移動相，水(0.1% FA)及CH<sub>3</sub>CN (12 min內自5%相B達至50%)，偵測器，UV 254 nm。獲得化合物34非對映異構體2。LCMS (ES, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 400。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, *ppm*): δ 11.83-11.73 (m, 1H), 10.33-10.10 (m, 1H), 7.59-7.20 (m, 5H), 6.79-6.53 (m, 2H), 5.25-4.56 (m, 6H), 3.47-2.88 (m, 4H), 1.94-1.37 (m, 6H)。

**實例40.** 2-羥基-6-{[(3S)-4-{2-[(1S)-1-羥乙基]吡啶-3-羰基}嗎啉-3-基]甲氧基}苯甲醛及2-羥基-6-{[(3S)-4-{2-[(1R)-1-羥乙基]吡啶-3-羰基}嗎啉-3-

基]甲氧基}苯甲醛

【0420】 根據流程40合成化合物41非對映異構體1及化合物41非對映異構體2。

流程40



步驟1

【0421】 在-78℃下將3-溴吡啶-2-甲醛(10.0 g，53.7 mmol，1.00當

量)、四氫呋喃(150 mL)及溴(甲基)鎂(35.8 mL, 2.0當量)之混合物逐滴置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之250 mL 3頸圓底燒瓶中。將溶液在-78°C下攪拌30分鐘且隨後經30分鐘升至室溫。隨後藉由添加100 mL飽和氯化銨溶液淬滅反應物。用3×100 mL乙酸乙酯萃取所得溶液。用1×100 mL鹽水洗滌所得混合物。使混合物經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。由此得到1-(3-溴吡啶-2-基)乙醇。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 202。

## 步驟2

【0422】將1-(3-溴吡啶-2-基)乙醇(8.00 g, 39.5 mmol, 1.00當量)、DMF (80.0 mL)、第三丁基(氯)二苯基矽烷(16.3 g, 59.3 mmol, 1.50當量)及咪唑(5.39 g, 79.1 mmol, 2.00當量)之混合物置於250 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液16小時。隨後藉由添加500 mL水淬滅反應物。用3×150 mL乙酸乙酯萃取所得溶液。用1×150 mL鹽水洗滌所得混合物。使混合物經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。將殘餘物施加至使用乙酸乙酯/石油醚(1/9)之矽膠管柱上。由此得到3-溴-2-[1-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]乙基]吡啶。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 440.1。

## 步驟3

【0423】將3-溴-2-[1-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]乙基]吡啶(14.0 g, 31.7 mmol, 1.00當量)、甲醇(200 mL)、Et<sub>3</sub>N (6.43 g, 63.5 mmol, 2.00當量)及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2.33 g, 3.18 mmol, 0.10當量)之混合物置於1000 mL壓力槽反應器中。將反應器抽空, 且用氮氣沖洗三次、接著用30 atm CO沖洗。在110°C下攪拌所得溶液16小時。濃縮所得混合物。藉由用乙酸乙酯/石油醚(2/23)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到2-[1-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]乙基]吡啶-3-甲酸甲

酯。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 420.2。

#### 步驟4

【0424】將2-[1-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]乙基]吡啶-3-甲酸甲酯(10.0 g, 23.8 mmol, 1.00當量)、MeOH (100 mL)及LiOH (1.71 g, 71.4 mmol, 3.00當量)之混合物置於250 mL圓底燒瓶中。在50℃下攪拌所得溶液3小時。濃縮所得混合物。用100 mL H<sub>2</sub>O稀釋所得溶液。用HCl (2 mol/L)將溶液之pH值調整至3。藉由過濾收集固體。由此得到2-[1-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]乙基]吡啶-3-甲酸。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 406.2。

#### 步驟5

【0425】將2-[1-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]乙基]吡啶-3-甲酸(7.00 g, 17.6 mmol, 1.00當量)、DCM (100 mL)、(3R)-嗎啉-3-基甲醇鹽酸鹽(3.45 g, 22.4 mmol, 1.30當量)、DIEA (6.69 g, 51.7 mmol, 3.0當量)及HATU (7.88 g, 20.7 mmol, 1.2當量)之混合物置於250 mL圓底燒瓶中。在室溫下攪拌所得溶液3小時。濃縮所得混合物。藉由用乙酸乙酯/石油醚(3/2)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到[(3R)-4-(2-[1-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]乙基]吡啶-3-羰基)嗎啉-3-基]甲醇。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 505.3。

#### 步驟6

【0426】將[(3R)-4-[2-[(1S)-1-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]乙基]吡啶-3-羰基]嗎啉-3-基]甲醇(2.0 g, 3.96 mmol, 1.00當量)、DCM (100 mL)、2,6-二羥基苯甲醛(0.71 g, 5.15 mmol, 1.30當量)及PPh<sub>3</sub> (1.56 g, 5.94 mmol, 1.50當量)之混合物置於用惰性能氮氣氛圍吹掃且維持之250

mL 3頸圓底燒瓶中。在0℃下逐滴添加DBAD (1.00 g, 4.35 mmol, 1.10當量)。在室溫下攪拌所得溶液16小時。濃縮所得混合物。藉由用乙酸乙酯/石油醚(1/1)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。

【0427】 由此得到化合物40g非對映異構體1 (LCMS, 滯留時間: 1.896 min)及化合物40g非對映異構體2 (LCMS滯留時間: 1.872 min, (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 625.2)。LCMS分析條件: 儀器: Shimadzu LC2020; 管柱: Kinetex XB-C18, 50×3.0 mm, 粒徑2.6 μm; 移動相A: 水/0.05% TFA; 移動相B: 乙腈/0.05% TFA; 梯度: 5-100% B, 3 min。

#### 步驟7A

【0428】 將化合物40g非對映異構體1 (400 mg, 0.640 mmol, 1.00當量)、THF (4.00 mL)及TBAF/THF (3.21 mL, 3.20 mmol, 5.00當量)之溶液置於20 mL小瓶中。在45℃下攪拌所得溶液3小時。將殘餘物施加至使用乙酸乙酯/石油醚(99/1至1/9)之矽膠管柱上。過濾粗反應混合物且進行逆相製備型HPLC (XB-C18, 50-250 mm, 10 mM; 經20分鐘時段自10% MeCN水溶液至45% MeCN水溶液之梯度溶離, 其中兩種溶劑皆含有0.1%甲酸), 且藉由分析型對掌性HPLC (儀器: Shimadzu LC-20AD; 移動相A: 正己烷(0.1% TFA); 移動相B: EtOH/MeOH =1/1; 相B之濃度: 20.0%; 管柱CHIRALPAK IC-3, 50×4.6mm, 3 μm IC30CC-SC002; 管柱ID: AY30CC-SK001; 流速: 1.000 mL/min)分析產物。由此得到化合物41非對映異構體1。分析型對掌性HPLC滯留時間= 5.801 min。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 387.1。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.84-11.69 (m, 1H), 10.35-10.14 (m, 1H), 8.58-8.54 (m, 1H), 7.69-7.32 (m, 3H), 6.75-6.54 (m, 2H), 5.33-4.21 (m, 5H), 4.20-3.63 (m, 4H), 3.60-

3.35 (m, 1H), 3.23-2.91 (m, 1H), 1.51-1.25 (m, 3H)。

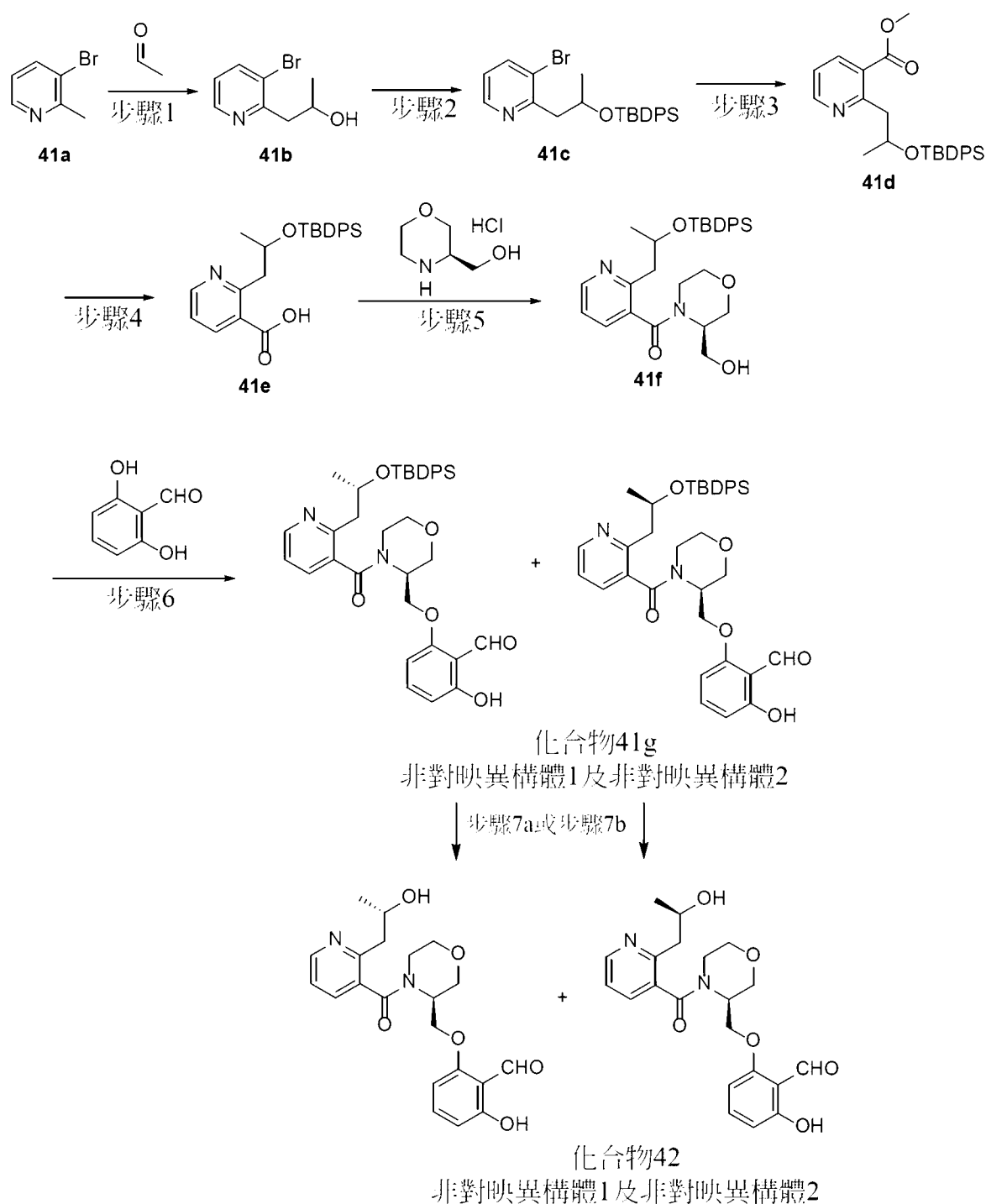
### 步驟7B

【0429】將化合物40g非對映異構體2 (500 mg, 0.800 mmol, 1.00當量)、THF (5.00 mL)及TBAF (4.01mL, 4.00 mmol, 5.00當量)之溶液置於20 mL小瓶中。在45℃下攪拌所得溶液3小時。將殘餘物施加至使用乙酸乙酯/石油醚(99/1至1/9)之矽膠管柱上。過濾粗反應混合物且進行逆相製備型HPLC (XB-C18, 50-250 mm, 10 mM; 經20 min時段自10% MeCN水溶液至45% MeCN水溶液之梯度溶離, 其中兩種溶劑皆含有0.1% 甲酸), 且藉由分析型對掌性HPLC (儀器: Shimadzu LC-20AD; 移動相A: 正己烷(0.1%TFA); 移動相B: EtOH/MeOH =1/1; 相B之濃度: 20.0%; 管柱: CHIRALPAK IC-3, 50×4.6mm, 3 μm IC30CC-SC002; 管柱ID: AY30CC-SK001; 流速: 1.000 mL/min)分析產物。由此得到化合物41非對映異構體2。分析型對掌性HPLC滯留時間= 4.128 min。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 387.1。 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.84-11.20 (br, 1H), 10.38-10.15 (m, 1H), 8.58-8.53 (m, 1H), 7.70-7.30 (m, 3H), 6.77-6.51 (m, 2H), 5.33-4.75 (m, 3H), 4.55-3.63 (m, 7H), 3.21-3.02 (m, 1H), 1.51-1.10 (m, 3H)。

**實例41. 2-羥基-6-{[(3S)-4-{2-[(2S)-2-羥丙基]吡啶-3-羰基}嗎啉-3-基]甲氧基}苯甲醛及2-羥基-6-{[(3S)-4-{2-[(2R)-2-羥丙基]吡啶-3-羰基}嗎啉-3-基]甲氧基}苯甲醛**

【0430】根據流程41合成化合物42非對映異構體1及化合物42非對映異構體2。

### 流程41



步驟1

【0431】 將3-溴-2-甲 基 吡 啶(25 g，145.33 mmol，1.00當 量)及 THF (500.00 mL)置於用惰性氮氣氛圍吹掃且維持之1000 mL 3頸圓底燒 瓶中。接著在-78℃下在攪拌下逐滴添加LDA (87.20 mL，174.40 mmol， 1.20當量)。在-78℃下攪拌所得溶液1小時。在-78℃下在攪拌下向此混合

物中逐滴添加乙醛(7.04 g, 159.81 mmol, 1.10當量)。在-78℃下攪拌所得溶液1小時。隨後藉由添加300 mL飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液淬滅反應物。用3×300 mL乙酸乙酯萃取所得混合物，且將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。藉由使用THF/PE (20%)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物，得到1-(3-溴吡啶-2-基)丙-2-醇。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 216。

## 步驟2

【0432】 將1-(3-溴吡啶-2-基)丙-2-醇(15.00 g, 69.42 mmol, 1.00當量)、咪唑(9.45 g, 138.81 mmol, 2.00當量)、DMF (300.00 mL)、DMAP (0.85 g, 6.94 mmol, 0.1當量)及TBDPSCl (22.90 g, 83.30 mmol, 1.20當量)置於1000 mL圓底燒瓶中。在60℃下攪拌所得溶液過夜。將反應混合物冷卻至室溫。隨後藉由添加300 mL水淬滅反應物。用3×300 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。藉由使用THF/PE (5%)之矽膠管柱層析純化殘餘物，得到3-溴-2-[2-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]丙基]吡啶。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 454。

## 步驟3

【0433】 將3-溴-2-[2-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]丙基]吡啶(25.00 g, 55.00 mmol, 1.00當量)、MeOH (800.00 mL)、TEA (11.13 g, 110.01 mmol, 2.00當量)及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4.02 g, 5.49 mmol, 0.10當量)置於2000 mL壓力槽反應器中。將反應器抽空，且用氬氣沖洗三次，接著用30 atm CO沖洗。在110℃下攪拌所得溶液過夜。將反應混合物冷卻至室溫。濃縮所得混合物。藉由使用THF/PE (7%)之矽膠管柱層析純化殘餘物，得到2-[2-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]丙基]吡啶-3-甲酸甲

酯。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 434。

#### 步驟4

【0434】 將2-[2-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]丙基]吡啶-3-甲酸甲酯(20.00 g, 46.12 mmol, 1.00當量)、MeOH (400 mL)、H<sub>2</sub>O (200 mL)及LiOH·H<sub>2</sub>O (3.87 g, 92.22 mmol, 2.00當量)置於1000 mL圓底燒瓶中。在50°C下攪拌所得溶液4小時。將反應混合物冷卻至室溫。濃縮所得混合物。用200 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且合併水層。用HCl (1 mol/L)將溶液之pH值調整到4至5。藉由過濾收集所得沈澱物，且在紅外光下乾燥。由此得到2-[2-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]丙基]吡啶-3-甲酸。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 420。

#### 步驟5

【0435】 將2-[2-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]丙基]吡啶-3-甲酸(4.00 g, 9.53 mmol, 1.00當量)、(3R)-嗎啉-3-基甲醇鹽酸鹽(1.76 g, 11.46 mmol, 1.20當量)、DCM (100.00 mL)及DIEA (3.70 g, 28.59 mmol, 3.00當量)置於250 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在0°C下逐份添加HATU (4.35 g, 11.44 mmol, 1.20當量)。在室溫下攪拌所得溶液3小時。隨後藉由添加100 mL水淬滅反應物。用3×100 mL二氯甲烷萃取所得溶液，且將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由使用THF/PE (25%)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物，得到[(3R)-4-(2-[2-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]丙基]吡啶-3-羰基)嗎啉-3-基]甲醇。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 519。

#### 步驟6

【0436】 將2,6-二羥基苯甲醛(0.96 g, 6.94 mmol, 1.20當量)、

[(3R)-4-(2-[2-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]丙基]吡啶-3-羰基)嗎啉-3-基]甲醇(3.00 g, 5.78 mmol, 1.00當量)、PPh<sub>3</sub> (1.82 g, 6.94 mmol, 1.20及DCM (100.00 mL)置於250 mL 3頸圓底燒瓶中。接著在0℃下在攪拌下逐滴添加DIAD (1.40 g, 6.92 mmol, 1.20當量)。在室溫下攪拌所得溶液過夜。濃縮所得混合物。藉由使用THF/PE (30%)作為溶離劑之矽膠管柱純化殘餘物，得到粗產物。藉由使用以下條件之製備型HPLC純化粗產物：管柱：Welch XB C18 50×250mm, 10 μm, 移動相，水(0.1% TFA)及ACN (50%, 100 min)；偵測器，254。由此得到化合物41g非對映異構體1 (滯留時間=70 min)及化合物41g非對映異構體2 (滯留時間=90 min)。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 639。

#### 步驟7A

【0437】將化合物41g非對映異構體1 (1.2 g, 1.88 mmol, 1.00當量)、THF (9.00 mL)及TBAF/THF (9.39 mL, 9.39 mmol, 5.00當量)置於40 mL小瓶中。在45℃下攪拌所得溶液5小時。將反應混合物冷卻至室溫。藉由使用以下條件之製備型HPLC純化粗產物：管柱，XBridge Prep C18 OBD管柱，19 cm, 150 mm, 5 μm；移動相，水(0.1% HCOOH)及ACN (15 min內自5%至55%)；偵測器，254。由此得到化合物42非對映異構體1。藉由使用此等條件之對掌性HPLC分析最終化合物：儀器：SHIMADZU LC-20AT；移動相A：正己烷；移動相B：移動相B；相B之濃度：50.0%，流速管柱：1.000 mL/min；CHIRALPAK AY-3, 4.6×50 mm, 3 μm；管柱ID：AY30CC-SK001；滯留時間=3.35 min。LCMS: (ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 401。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): δ 11.80-11.67 (m, 1H), 10.34-10.23 (m, 1H), 8.58 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 1H),

7.75 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.57 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.55 (dd,  $J = 8.5, 4.9$  Hz, 1H), 5.04-4.89 (m, 1H), 4.49-4.29 (m, 4H), 4.09 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 3.99-3.63 (m, 3H), 3.57-3.07 (m, 3H), 2.94-2.60 (m, 1H), 1.19-0.81 (m, 3H)。

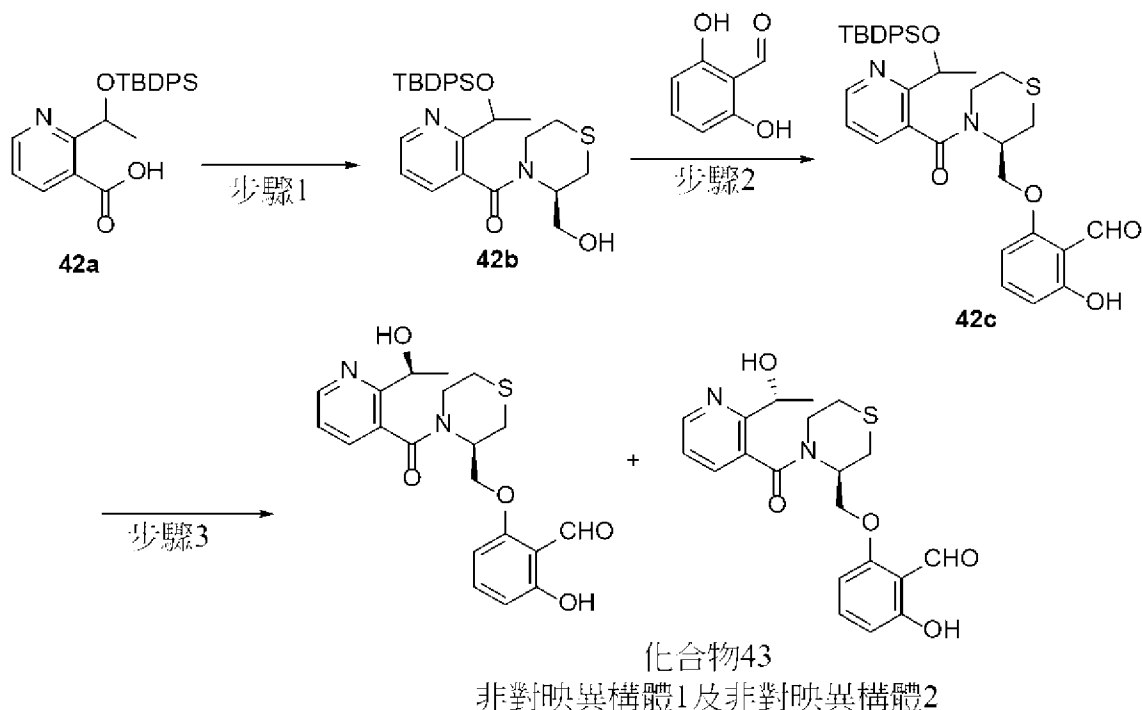
### 步驟7B

【0438】將化合物41g非對映異構體2 (1.20 g, 1.88 mmol, 1.00當量)、THF (9.00 mL)及TBAF (9.39 mL, 9.39 mmol, 5.00當量)置於40 mL小瓶中。在45°C下攪拌所得溶液5小時。將反應混合物冷卻至室溫。藉由使用以下條件之製備型HPLC純化粗產物：管柱，XBridge Prep C18 OBD管柱，19 cm, 150 mm, 5  $\mu$ m；移動相，水(0.1% HCOOH)及ACN (15 min內自5%至55%)；偵測器，254。由此得到化合物42非對映異構體2。藉由使用此等條件之對掌性HPLC分析最終化合物：儀器：SHIMADZU LC-20AT；移動相A：正己烷；移動相B：移動相B；相B之濃度：50.0%，流速管柱：1.000 mL/min；CHIRALPAK AY-3, 4.6 $\times$ 50 mm, 3  $\mu$ m；管柱ID：AY30CC-SK001；滯留時間=1.91 min。LCMS: (ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$ : 401。<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  11.82-11.69 (m, 1H), 10.33-10.23 (m, 1H), 8.58 (dd,  $J = 4.9, 1.8$  Hz, 1H), 7.84-7.26 (m, 3H), 6.76 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.56 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.45-4.15 (m, 4H), 4.09 -3.61 (m, 4H), 3.46-3.12 (m, 3H), 2.95-2.66 (m, 1H), 1.20-0.83 (m, 3H)。

**實例42. 2-羥基-6-{[(3R)-4-{2-[(1S)-1-羥乙基]吡啶-3-羰基}硫嗎啉-3-基]甲氧基}苯甲醛及2-羥基-6-{[(3R)-4-{2-[(1R)-1-羥乙基]吡啶-3-羰基}硫嗎啉-3-基]甲氧基}苯甲醛**

【0439】 根據流程42合成化合物43非對映異構體1及化合物43非對映異構體2。

### 流程42



### 步驟1

【0440】 在0℃下向2-[1-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]乙基]吡啶-3-甲酸(2.0 g, 4.93 mmol, 1.0當量)於DMF (20.0 mL)中之溶液中添加DIPEA (1.27 g, 9.8mmol, 2.0當量)及HATU (2.25 g, 5.9 mmol, 1.2當量)。在0℃下攪拌反應混合物20 min後，逐份添加(3R)-硫嗎啉-3-基甲醇(720 mg, 5.42 mmol, 1.10當量)。在25℃下攪拌所得溶液2小時。隨後藉由添加50 mL水淬滅反應物。用3×80 mL乙酸乙酯萃取所得溶液。使合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。藉由使用乙酸乙酯/石油醚(1:100至1:1)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到[(3R)-4-(2-[1-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]乙基]吡啶-3-羰基)硫嗎啉-3-基]甲醇。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 521.2;  $^1\text{H-NMR}$ : (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,

ppm):  $\delta$  8.75 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71-7.26 (m, 11H), 4.98-4.44 (m, 3H), 4.07-3.54 (m, 2H), 3.12-2.97 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.38-2.33 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.59-1.10 (m, 3H), 0.92 (s, 9H)。

## 步驟2

【0441】於氬氣氛圍中將[(3R)-4-(2-[1-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]乙基]吡啶-3-羰基)硫嗎啉-3-基]甲醇(1.3 g, 2.5 mmol, 1.0當量)、2,6-二羥基苯甲醛(380 mg, 2.72 mmol, 1.1當量)及PPh<sub>3</sub> (980 mg, 3.75 mmol, 1.5當量)於DCM (200 mL)中之溶液冷卻至0°C。逐滴添加DBAD (690 mg, 3.0 mmol, 1.2當量)於DCM (30 mL)中之溶液。添加後，在0至25°C下攪拌所得溶液16小時。真空濃縮反應物。藉由使用乙酸乙酯/石油醚(1:100至1:5)作為溶離劑之矽膠管柱純化殘餘物。由此得到2-[[[(3R)-4-(2-[1-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]乙基]吡啶-3-羰基)硫嗎啉-3-基]甲氧基]-6-羥基苯甲醛。LCMS (ES) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 641.2; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  11.96 (s, 1H), 10.25 (br, 1H), 8.89-8.78 (m, 1H), 7.81-7.19 (m, 13H), 6.63-6.28 (m, 2H), 5.21-4.89 (m, 2H), 4.45-4.13 (m, 2H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.18-2.92 (m, 2H), 2.75-2.35 (m, 3H), 1.74-1.50 (m, 3H), 0.92 (s, 9H)。

## 步驟3

【0442】將2-[[[(3R)-4-(2-[1-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]乙基]吡啶-3-羰基)硫嗎啉-3-基]甲氧基]-6-羥基苯甲醛(2.0 g, 3.12 mmol, 1.0當量)及THF (10 mL)置於100 mL 3頸圓底燒瓶中。將反應物冷卻至0°C後，逐份添加TBAF (1.63 g, 6.24 mmol, 2.0當量)。在45°C下攪拌所得溶液5

小時。將所得溶液用NH<sub>4</sub>Cl (20 mL, 2 N)淬滅且用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取；將有機層合併且濃縮。藉由用PE/EA=100:1至1:1溶離之矽膠管柱純化殘餘物，得到外消旋體產物，藉由使用以下條件之製備型對掌性HPLC將其純化：管柱：Lux Amylose-1, 50×250 mm, 10 μm；移動相：A：正己烷 B：乙醇；流速：90 mL/min；梯度：50% B, 50 min；220 nm。藉由使用以下條件之分析型HPLC分析經分離非對映異構體：儀器：SHIMADZU LC-20AT；移動相A：正己烷；移動相B：乙醇；相B之濃度：50.0%；流速：1.000 mL/min；管柱Lux Amylose-1, 4.6×100 mm, 3 μm；管柱ID：H18-344853。由此得到化合物43非對映異構體1及化合物43非對映異構體2。

**【0443】** 化合物43非對映異構體1之資料：對掌性HPLC滯留時間 8.31 min；LCMS (ES, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 403.1；<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): δ 11.85 (br, 1H), 10.35-10.16 (m, 1H), 8.57-8.53 (m, 1H), 7.75-7.32 (m, 3H), 6.77-6.55 (m, 2H), 5.42-5.27 (m, 2H), 4.88-4.03 (m, 3H), 3.47-3.44 (m, 2H), 3.21-2.73 (m, 3H), 2.50-2.44 (m, 1H), 1.43-1.34 (m, 3H)。

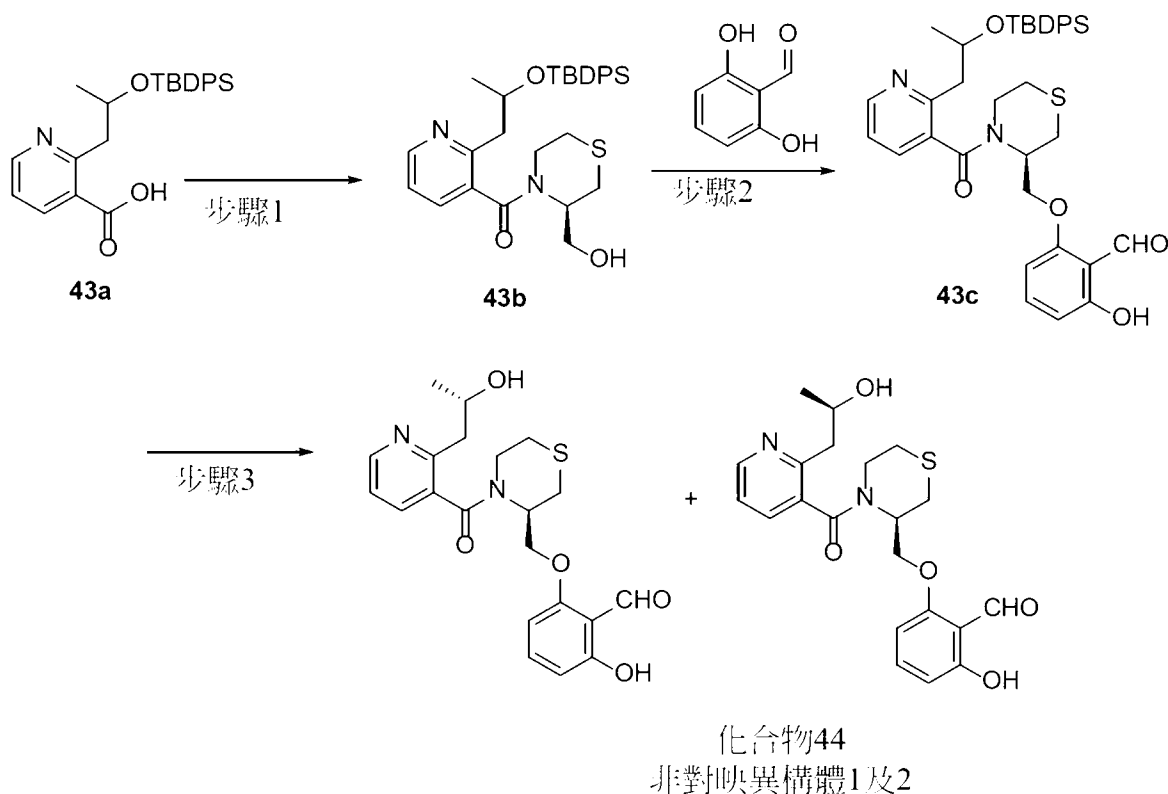
**【0444】** 化合物43非對映異構體2之資料：對掌性HPLC滯留時間 5.30 min；LCMS (ES, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 403.1；<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): δ 11.79 (br, 1H), 10.32-10.16 (m, 1H), 8.60-8.53 (m, 1H), 7.77-7.28 (m, 3H), 6.77-6.55 (m, 2H), 5.43-5.53 (m, 2H), 4.88-4.06 (m, 3H), 3.50-3.34 (m, 2H), 3.15-2.36 (m, 4H), 1.46-1.34 (m, 3H)。

**實例43. 2-羥基-6-{[(3R)-4-{2-[(2S)-2-羥丙基]吡啶-3-羰基}硫嗎啉-3-基]**

甲氧基}苯甲醛及2-羥基-6-{[(3R)-4-{2-[(2R)-2-羥丙基]吡啶-3-羰基}硫嗎啉-3-基]甲氧基}苯甲醛

【0445】 根據流程43合成化合物44非對映異構體1及化合物44非對映異構體2。

### 流程43



### 步驟1

【0446】 在0℃下向2-[2-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]丙基]吡啶-3-甲酸(2.0 g, 4.76 mmol, 1.0當量)於DMF (20.0 mL)中之溶液中添加DIPEA (1.23 g, 9.5 mmol, 2當量)及HATU (2.17 g, 5.720 mmol, 1.20當量)。在0℃下攪拌反應混合物20 min後，逐份添加(3R)-硫嗎啉-3-基甲醇(0.70 g, 5.243 mmol, 1.1當量)。在25℃下攪拌所得溶液2小時。隨後藉由添加50 mL水淬滅反應物。將所得溶液用3×80 mL乙酸乙酯萃取，經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。藉由使用乙酸乙酯/石油醚(1:100至1:1)作為

溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到[(3R)-4-(2-[2-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]丙基]吡啶-3-羰基)硫嗎啉-3-基]甲醇。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 535.2。

## 步驟2

【0447】 將[(3R)-4-(2-[2-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]丙基]吡啶-3-羰基)硫嗎啉-3-基]甲醇(1.5 g, 2.8 mmol, 1.0當量)、2,6-二羥基苯甲醛(0.43 g, 3.1 mmol, 1.1當量)、DCM (150.00 mL)及PPh<sub>3</sub> (1.1 g, 4.2 mmol, 1.5當量)置於用惰性氬氣氛圍吹掃且維持之250 mL 3頸圓底燒瓶中。將反應物冷卻至0℃後，逐滴添加DBAD (0.78 g, 3.36 mmol, 1.2當量)於DCM (10 mL)中之溶液。在0至25℃下攪拌所得溶液16小時。真空濃縮所得混合物。藉由用乙酸乙酯/石油醚(1:100至1:5)作為溶離劑之矽膠管柱層析純化殘餘物。由此得到1-[[[(3R)-4-(2-[2-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]丙基]吡啶-3-羰基)硫嗎啉-3-基]甲氧基]-6-羥基苯甲醛。LCMS (ES)  $[M+1]^+$  m/z: 655.2; <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): δ 11.76 (br, 1H), 10.39 (br, 1H), 8.54-8.48 (m, 1H), 7.86-7.27(m, 13H), 6.78-6.55 (m, 2H), 5.41 (br, 1H), 4.83-4.44 (m, 3H), 3.39-3.14 (m, 4H), 3.10-2.70 (m, 3H), 2.41-2.11 (m, 1H), 1.02-0.81 (m, 12H)。

## 步驟3

【0448】 將2-[[[(3R)-4-(2-[2-[(第三丁基二苯基矽烷基)氧基]丙基]吡啶-3-羰基)硫嗎啉-3-基]甲氧基]-6-羥基苯甲醛(1.0 g, 1.52 mmol, 1.0當量)及THF (10 mL)置於100 mL 3頸圓底燒瓶中。將反應物冷卻至0℃後，逐滴添加TEA·3HF (1.0 g, 80.9 mmol, 3.0當量)之溶液。在45℃下攪拌所得溶液5小時。用NaHCO<sub>3</sub> (2 mol/L)將溶液之pH值調整至8。用乙酸乙

酯(50 mL×3)萃取反應物，且將有機層合併並濃縮。藉由用PE/EA=100:1至1:1溶離之矽膠管柱層析純化粗產物，得到外消旋體產物。

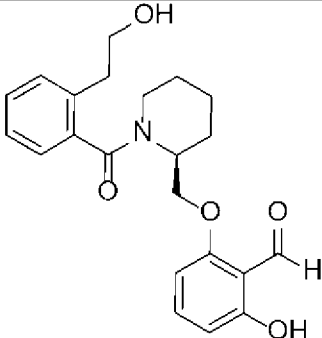
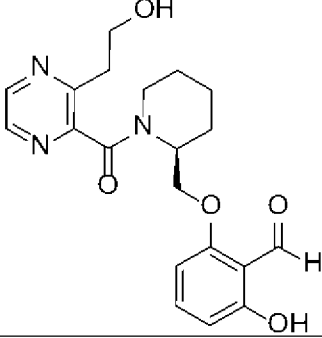
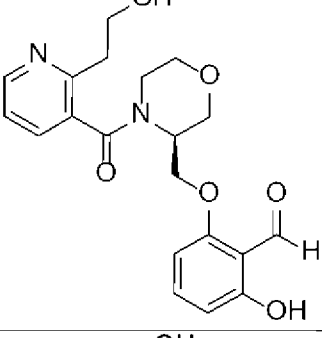
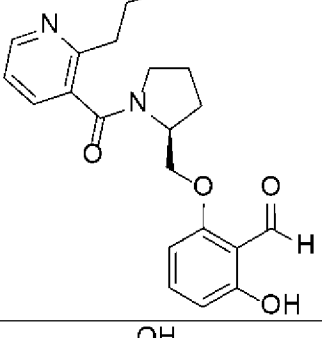
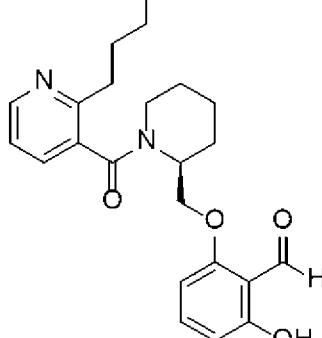
【0449】 藉由對掌性HPLC (條件：管柱：Lux Amylose-1，50×250 mm，10 μm；移動相A：正己烷 B：乙醇；流速：90 mL/min；梯度：50% B，36 min；220nm)純化外消旋體產物且藉由分析型HPLC (條件：儀器：SHIMADZU LC-20AT；移動相A：正己烷；移動相B：乙醇；相B之濃度：50.0%；流速：1.000 mL/min；管柱：Lux Amylose-1，4.6×100 mm，3 μm；管柱ID：H18-344853)分析。由此得到化合物44非對映異構體1及化合物44非對映異構體2。

【0450】 化合物44非對映異構體1之資料：對掌性HPLC滯留時間=4.85 min；LCMS (ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$ : 417.2； $^1\text{H-NMR}$ : (300 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  11.77 (br, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.56 (dd,  $J = 1.8, 4.8$  Hz, 1H), 7.76-7.29 (m, 3H), 6.75-6.55 (m, 2H), 5.43-5.41 (m, 1H), 4.81-4.13 (m, 4H), 3.49-3.41 (m, 2H), 3.11-2.41(m, 6H), 1.08-0.92 (m, 3H)。

【0451】 化合物44非對映異構體2之資料：對掌性HPLC滯留時間6.94 min；LCMS (ES,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$ : 417.2； $^1\text{H-NMR}$ : (300 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$  10.33 (s, 1H), 8.57-8.48 (m, 1H), 7.80-7.27 (m, 3H), 6.75-6.54 (m, 2H), 5.53-4.1 (m, 1H), 4.56-4.06 (m, 4H), 3.58-3.40 (m, 2H), 3.15-2.67(m, 5H), 2.43-2.38 (m, 1H), 1.14-0.89 (m, 3H)。

【0452】 根據本文所描述之方法及其適當修改合成表3中之化合物6至9及化合物18。

表3

| 化合物編號 | 結構                                                                                  | 質譜資料                                   |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| 6     |    | 384.1 (MH <sup>+</sup> )               |
| 7     |    | 386.2 (MH <sup>+</sup> )               |
| 8     |   | 387.1 (MH <sup>+</sup> )               |
| 9     |  | 371.1 (MH <sup>+</sup> )               |
| 18    |  | LCMS (ES) [M+1] <sup>+</sup> m/z 399.2 |

生物分析

【0453】 全血分析：使用TCS Hemox分析儀(TCS Scientific公司, New Hope, PA, USA)收集氧氣平衡曲線(OEC)以量測O<sub>2</sub>與Hb之結合親和力的變化。在37°C下用等莫耳比之血紅素與化合物的指定化合物培育全血1小時，且在量測之前稀釋於TES (2-[[1,3-二羥基-2-(羥甲基)丙-2-基]胺基]乙磺酸)/鹽水緩衝液中。舉例而言，對於對應於1 mM Hb之20%血容比[Hct]的全血，使用1 mM之化合物濃度(例如對於化合物1至5)，且培育之樣本稀釋50倍至100倍。化合物6至44 (非對映異構體1及2)之濃度變化，但與血紅素保持等莫耳比。隨後在Hemox分析儀內用壓縮空氣氧化經稀釋之樣本，且如先前描述在去氧期間收集OEC (Guarnone等人, *Haematologica*, 1995, 80, 426-430)。使用非線性回歸分析獲得p50 (Hb為50%充滿O<sub>2</sub>的O<sub>2</sub>分壓)值。p50之百分比變化[Δp50 (%)]計算如下：  
$$\Delta p50 (\%) = [(對照物之p50) - 化合物之p50] / p50對照物 \times 100$$
。所得資料展示於表4中。化合物13之對映異構體1及對映異構體2亦展現約61.0%至約80.6%之Δp50。

表4

| 化合物編號       | Δ-p50 (%) |
|-------------|-----------|
| 1           | 77.3      |
| 2           | 84.4      |
| 3           | 85.8      |
| 4           | 75.5      |
| 5           | 81.0      |
| 6           | 74.5      |
| 7           | 62.7      |
| 8           | 79.8      |
| 9           | 62.2      |
| 10 (對映異構體1) | 65.6      |

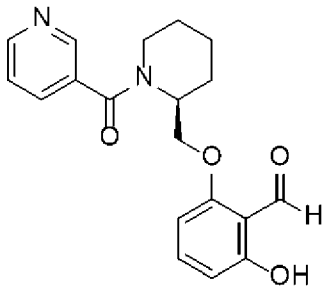
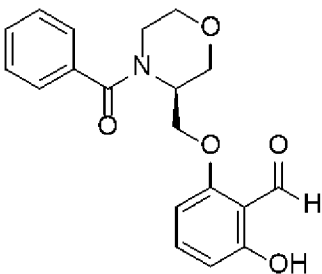
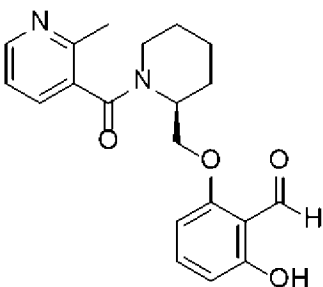
| 化合物編號        | $\Delta$ -p50 (%) |
|--------------|-------------------|
| 10 (對映異構體2)  | 87.3              |
| 11           | 79.3              |
| 12           | 76.7              |
| 13 (對映異構體1)  | 80.6              |
| 13 (對映異構體2)  | 61.0              |
| 14           | 74.56             |
| 15           | 80.5              |
| 16           | 49.55             |
| 17           | 27.09             |
| 18           | 79.67             |
| 19           | 54.67             |
| 20           | 78.32             |
| 21           | 60.21             |
| 22           | 70.32             |
| 23           | 70.92             |
| 24           | 65.51             |
| 25           | 53.36             |
| 26           | 51.72             |
| 27           | 66.58             |
| 28           | 83.35             |
| 29           | 78.79             |
| 30           | 74.19             |
| 31           | 74.03             |
| 32           | 60.55             |
| 33           | 49.03             |
| 34           | 79.46             |
| 34 (非對映異構體1) | 80.43             |
| 34 (非對映異構體2) | 81.59             |
| 35 (非對映異構體1) | 81.35             |
| 35 (非對映異構體2) | 83.1              |
| 36           | 77.04             |
| 37           | 60.58             |
| 38           | 60.85             |
| 39           | 77.98             |
| 40           | 72.82             |
| 40 (對映異構體1)  | 64.31             |

| 化合物編號        | $\Delta$ -p50 (%) |
|--------------|-------------------|
| 40 (對映異構體2)  | 83.36             |
| 41 (非對映異構體1) | 66.71             |
| 41 (非對映異構體2) | 53.94             |
| 42 (非對映異構體1) | 76.39             |
| 42 (非對映異構體2) | 75.05             |
| 43 (非對映異構體1) | 64.50             |
| 43 (非對映異構體2) | 64.56             |
| 44 (非對映異構體1) | 66.57             |
| 44 (非對映異構體2) | 54.34             |

**【0454】 CYP (PXR)分析：**將利用PXR核受體活化的經穩定轉染人類肝腫瘤細胞株(DPX2)接種於96孔培養盤中。接種後二十四小時，用所選濃度之化合物一式兩份地在孔中處理細胞，且隨後將細胞返回至培育箱，再保持24小時。在此培育期結束時，使用Promega之Cell Titer Fluor細胞毒性分析測定活細胞/孔之數目。隨後將Promega之ONE-Glo添加至相同孔中且評定報導基因活性。將兩份之各化合物劑量之平均螢光單位除以DMSO溶劑對照物之平均值以測定誘發倍數。根據行業標準， $\geq 2.5$ 倍之臨限值用於標記活體內具有CYP誘發風險的化合物。

**【0455】** 參考化合物(化合物A、化合物B及化合物C)之結構在下文展示於表5中。

表5

|    | 參考化合物A                                                                              | 參考化合物B                                                                               | 參考化合物C                                                                                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 結構 |  |  |  |

【0456】 本文所揭示之各種化合物及所選參考化合物之結果概述於表6中。

表6

| 化合物            | CYP (PXR)<br>標記 |
|----------------|-----------------|
| 參考化合物A         | Y               |
| 參考化合物B         | Y               |
| 參考化合物C         | Y <sup>1</sup>  |
| 1              | N <sup>1</sup>  |
| 8              | N               |
| 12             | N               |
| 化合物13 (對映異構體1) | N               |

基於PXR活化倍數之CYP (PXR)標記(人類，30 μM下)：

- Y，PXR活化≥ 2.5倍；
- N，PXR活化< 2.5倍。

<sup>1</sup> 25 μM下。

【0457】 大鼠PK：使用調配於0.5%甲基纖維素懸浮液中之測試物品經由經口管飼以10 mg/kg對一組禁食雄性史泊格多利大鼠進行給藥。在預先選擇之時間點經由頸靜脈收集血液樣本。藉由蛋白質沈澱用ACN製備血液樣本，渦旋且隨後離心，之後轉移上清液以用於生物分析。藉由HPLC-MS-MS量測測試物品濃度。使用非房室分析計算藥物動力學參數。藉由用血液中之AUC<sub>last</sub> (亦即，自 $t = 0$ 至最後可偵測時間點計算的曲線下面及)除以血漿中之AUC<sub>last</sub>來計算血液/血漿比。經由血液-時間濃度概況之最終階段之線性回歸計算T<sub>1/2</sub>。

【0458】 本文所揭示之各種化合物及所選參考化合物(化合物A及化合物B)之結果概述於表7中。

表7

| 化合物             | T <sub>1/2</sub><br>(h) | 血液/血漿比 |
|-----------------|-------------------------|--------|
| 參考化合物A          | 29                      | 75     |
| 參考化合物B          | 29.8                    | 98     |
| 1               | 58                      | 162    |
| 8               | 69                      | 105    |
| 10<br>(對映異構體2)  | 112                     | 212    |
| 11              | 55                      | 126    |
| 12              | 58                      | 131    |
| 20              | 65                      | 45     |
| 23              | 62                      | 59     |
| 36              | 56                      | 115    |
| 39              | 52                      | 52     |
| 40<br>(對映異構體2)  | 117                     | 424    |
| 13<br>(對映異構體1)  | 88                      | 230    |
| 35<br>(非對映異構體1) | 102                     | 493    |
| 35<br>(非對映異構體2) | 89                      | 636    |

\* \* \*

【0459】 除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語具有與一般熟習本發明所屬技術者通常所理解相同的含義。

【0460】 本文中所說明性地描述之本發明可在不存在本文中未特定揭示之任何一或多個元件、一或多個限制之情況下合適地實踐。因此，舉例而言，術語「包含(comprising)」、「包括(including)」、「含有(containing)」等應解讀為廣泛性且非限制性的。另外，本文中所使用之術語及表達已用作描述而非限制之術語，且在使用此等術語及表達時不存

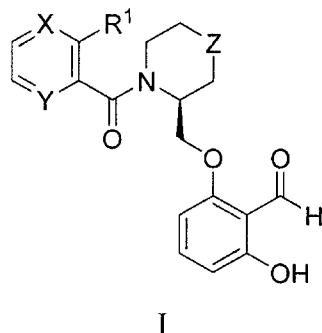
在排除所展示及所描述之特徵或其部分之任何等效者的意圖，但應認識到，各種修改可在所主張的本發明之範疇內。

**【0461】** 本文中提及的所有公開案、專利申請案、專利及其他參考文獻皆以全文引用之方式明確併入，其程度如同各文獻以引用之方式個別地併入一般。在有衝突之情況下，將以本說明書(包括定義)為準。

## 【發明申請專利範圍】

## 【第1項】

一種式I化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X為CH或N；

Y為CH或N；

Z為不存在的、為CH<sub>2</sub>、O或S；且

R<sup>1</sup>為單羥基-(C<sub>1-4</sub>烷基)、二羥基-(C<sub>1-4</sub>烷基)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN或 。

## 【第2項】

如請求項1之化合物，其中X為CH。

## 【第3項】

如請求項1之化合物，其中X為N。

## 【第4項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中Y為CH。

## 【第5項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中Y為N。

## 【第6項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中Z為不存在的、為CH<sub>2</sub>或O。

第1頁(發明申請專利範圍)

## 【第7項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中Z為不存在的。

## 【第8項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中Z為CH<sub>2</sub>。

## 【第9項】

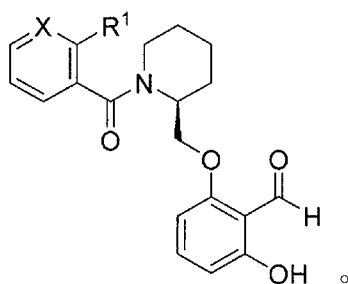
如請求項1至3中任一項之化合物，其中Z為O。

## 【第10項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中Z為S。

## 【第11項】

如請求項1之化合物，其具有式Ia：



## 【第12項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中R<sup>1</sup>為-CH<sub>2</sub>OH、-

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN或 。

## 【第13項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中R<sup>1</sup>為-CH<sub>2</sub>OH或-

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH。

## 【第14項】

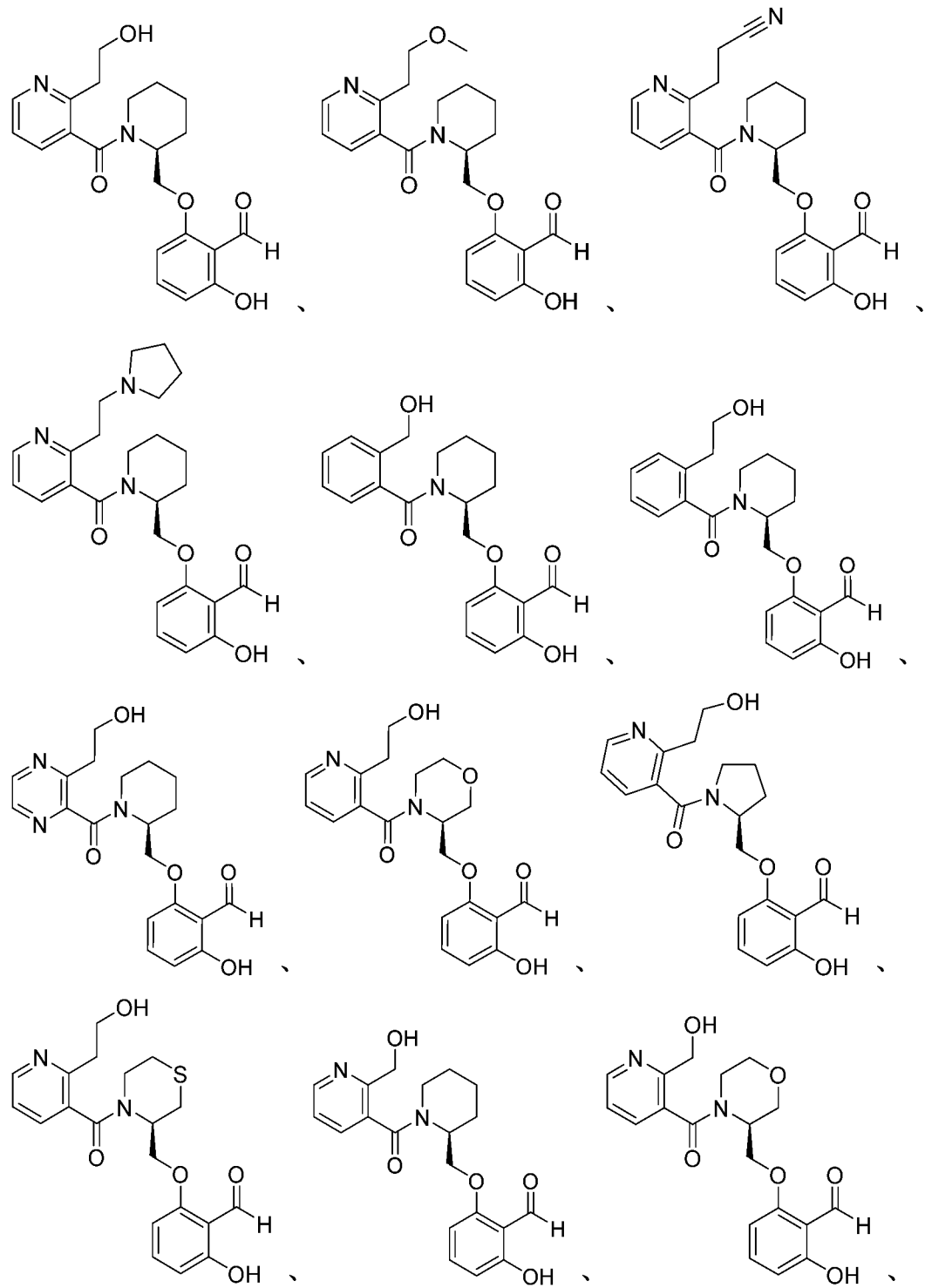
如請求項1至3中任一項之化合物，其R<sup>1</sup>為單羥基-(C<sub>1-4</sub>烷基)或二羥基-(C<sub>1-4</sub>烷基)。

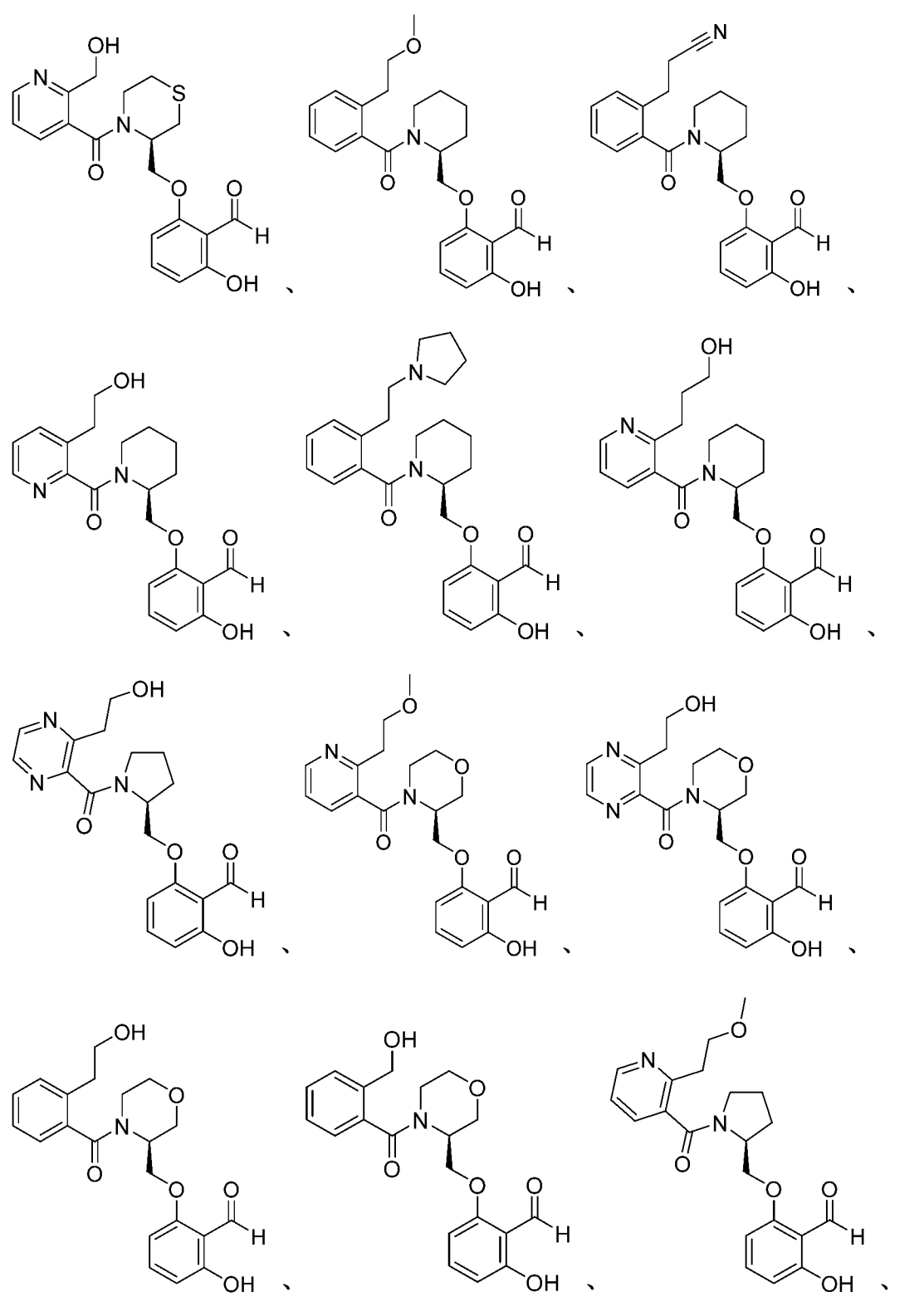
【第15項】

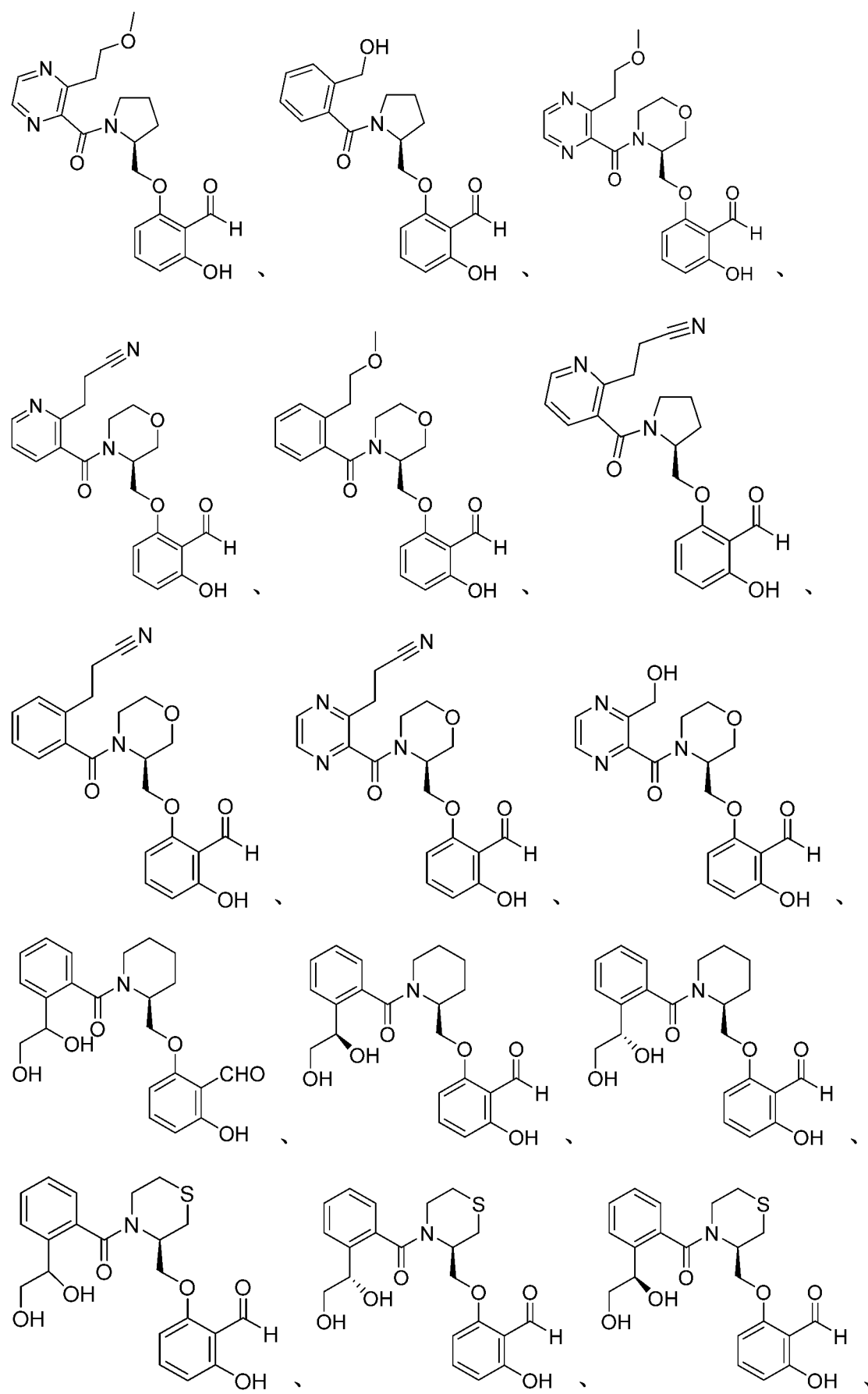
如請求項1至3中任一項之化合物，其中R<sup>1</sup>為羥甲基、1-羥乙基、2-羥乙基、1,2-二羥基乙基、2-羥丙基、3-羥丙基或2-羥基-2-甲基丙基。

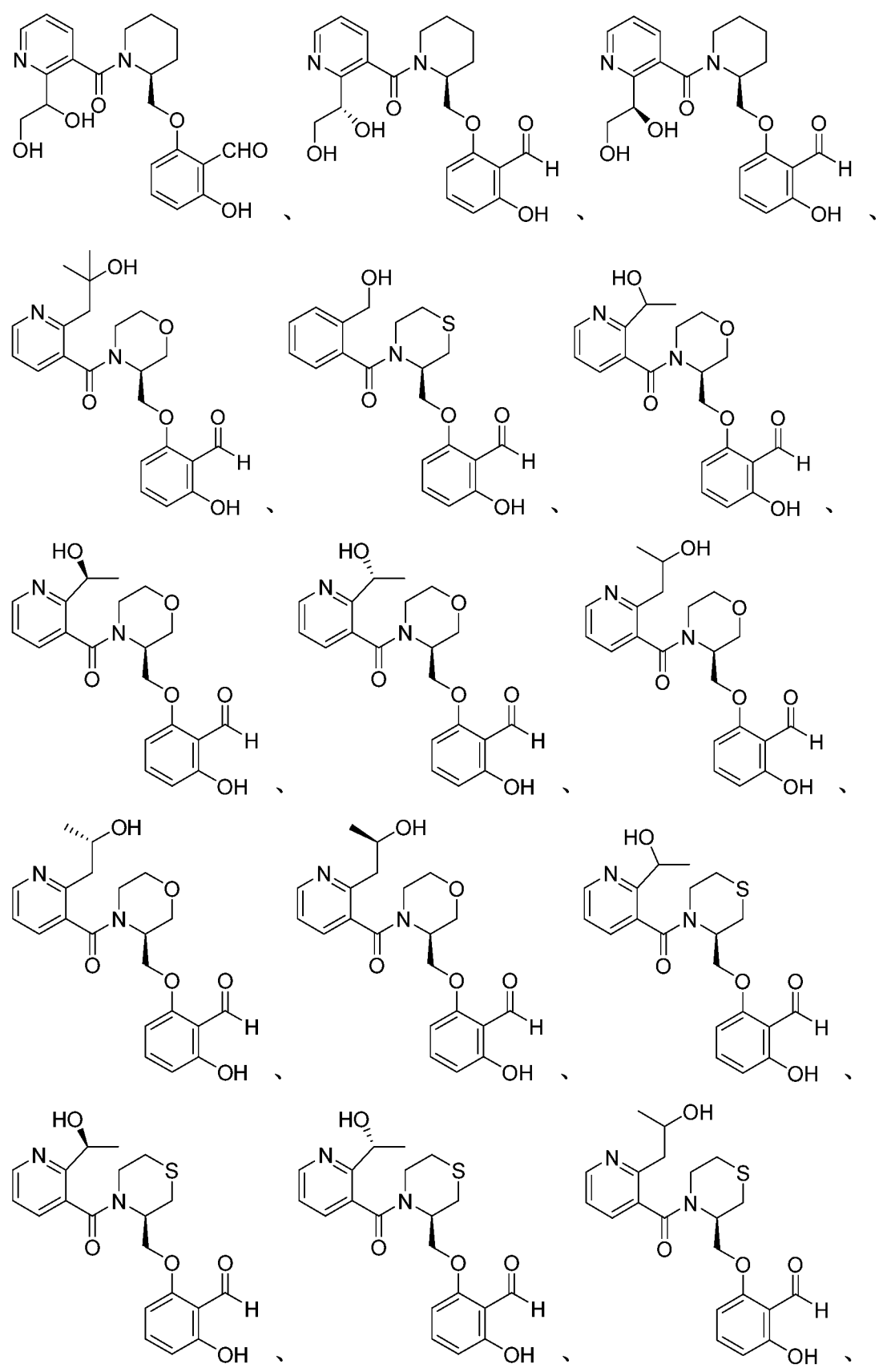
【第16項】

如請求項1之化合物，其中該化合物係選自：



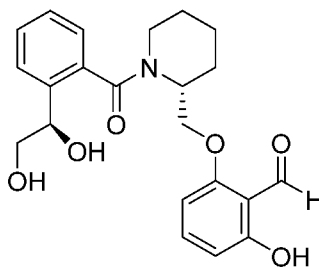
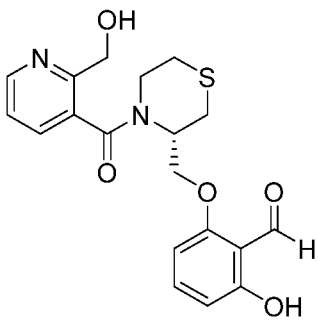
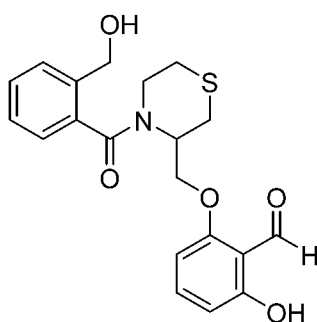
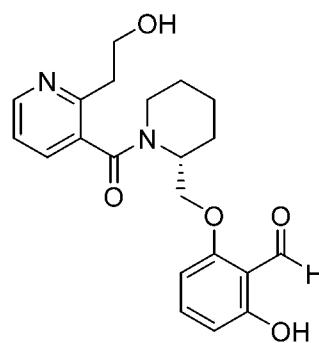
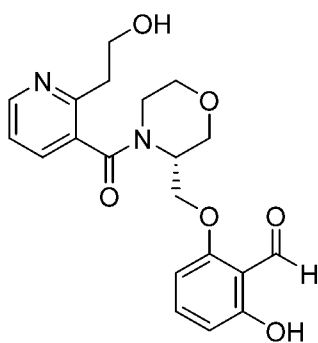
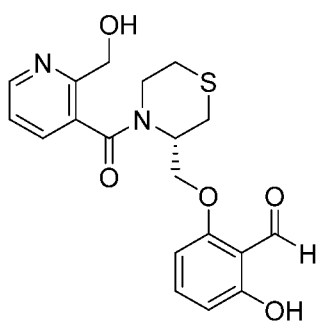
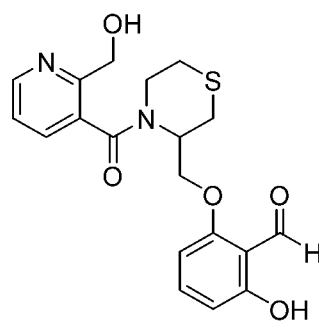
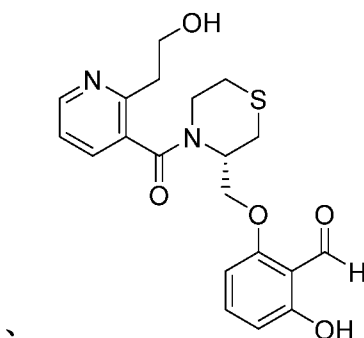


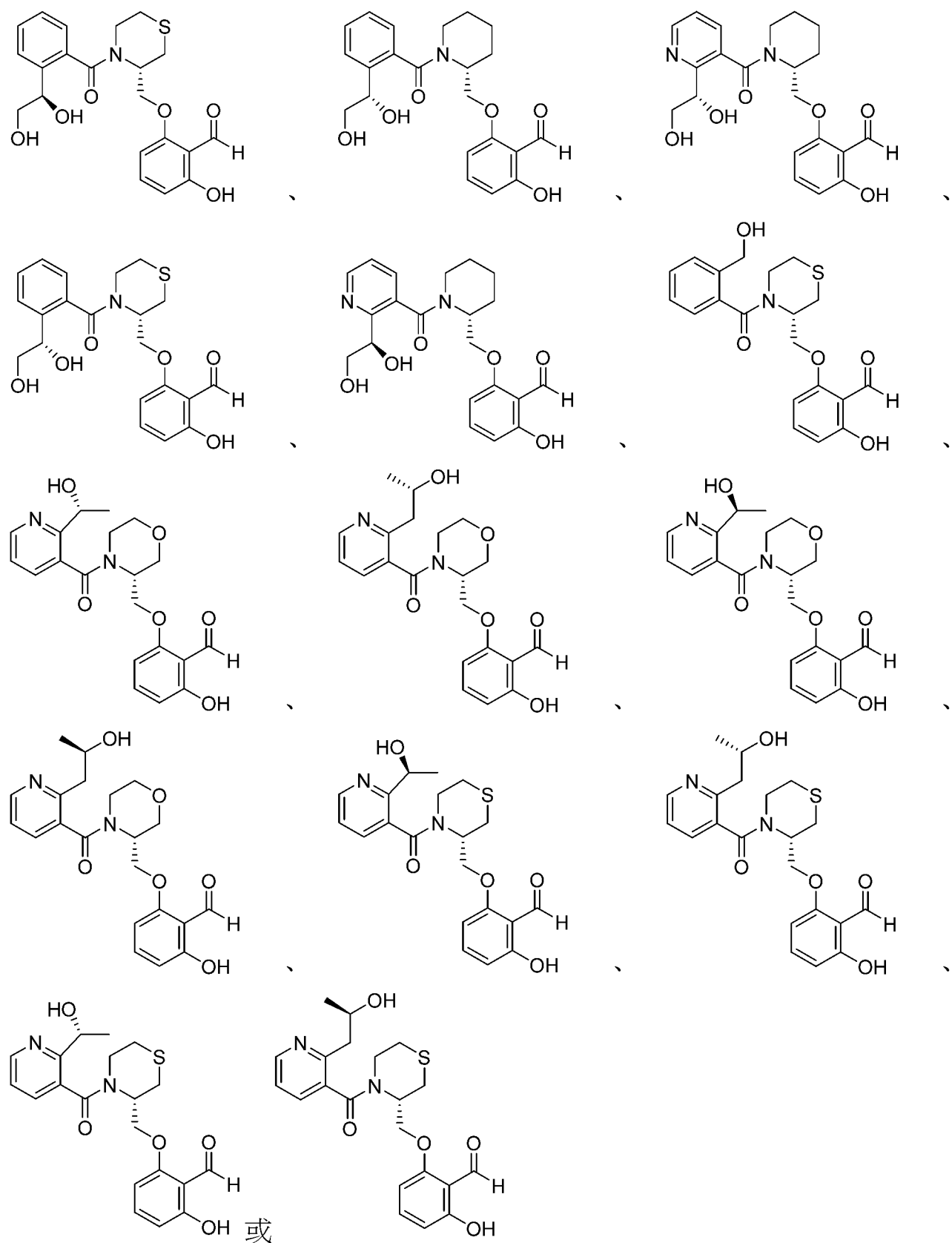






【第17項】

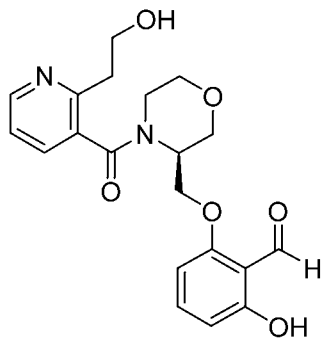
OCCc1cnc(C(=O)N2CCSCC2COc3cc(O)c(C=O)cc3)c1



，或其各自之醫藥學上可接受之鹽。

【第18項】

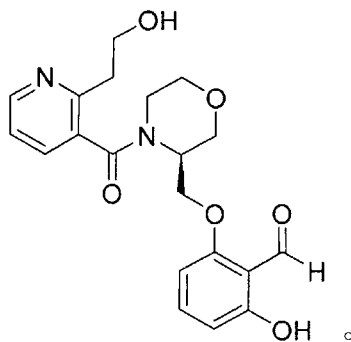
一種下式之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【第19項】

一種下式化合物：



【第20項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至18中任一項之化合物，或其各自之醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之賦形劑。

【第21項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項19之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

【第22項】

一種如請求項1至18中任一項之化合物、或其各自之醫藥學上可接受之鹽、或如請求項20之醫藥組合物的用途，其用於製造用於增加有需要之個體之血紅素S之氧親和力的藥物。

【第23項】

一種如請求項19之化合物或如請求項21之醫藥組合物的用途，其用於製造用於增加有需要之個體之血紅素S之氧親和力的藥物。

**【第24項】**

一種如請求項1至18中任一項之化合物、或其各自之醫藥學上可接受之鹽、或如請求項20之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療有需要之個體的由血紅素介導之病症的藥物。

**【第25項】**

一種如請求項19之化合物或如請求項21之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療有需要之個體的由血紅素介導之病症的藥物。

**【第26項】**

如請求項24或25之用途，其中該血紅素為鐮狀血紅素。

**【第27項】**

一種如請求項1至18中任一項之化合物、或其各自之醫藥學上可接受之鹽、或如請求項20之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療有需要之個體的鐮狀細胞疾病之藥物。

**【第28項】**

一種如請求項19之化合物或如請求項21之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療有需要之個體的鐮狀細胞疾病之藥物。