

## 公告本

## 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：95142464

C07D 487/04 (2006.01)

※申請日期：96.11.16

※IPC 分類：~~C07D~~, A61K

A61K 31/4985 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

稠合雙環mTOR抑制劑

FUSED BICYCLIC mTOR INHIBITORS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商OSI醫藥有限公司

OSI PHARMACEUTICALS, INC.

代表人：(中文/英文)

尼爾 吉布森

GIBSON, NEIL

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐約州11747梅維爾市松林路41號

41 PINELAWN ROAD, MELVILLE, NY 11747, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

## 三、發明人：(共 18 人)

姓名：(中文/英文)

1. 陳昕  
CHEN, XIN
2. 海瑟 卡特  
COATE, HEATHER
3. 安德魯 飛利浦 考  
CREW, ANDREW PHILIP
4. 董漢清  
DONG, HAN-QING
5. 本田 絢子  
HONDA, AYAKO
6. 馬克 喬斯弗 慕米希爾  
MULVIHILL, MARK JOSEPH
7. 帕洛 A.R. 塔凡斯  
TAVARES, PAULA A.R.
8. 王靜  
WANG, JING
9. 道格拉斯 S 偉諾  
WERNER, DOUGLAS S.
10. 克麗斯汀 米雪兒 慕米希爾  
MULVIHILL, KRISTEN MICHELLE
11. 坎姆 W 索伊  
SIU, KAM W.
12. 皮喬伊 潘尼克  
PANICKER, BIJOY
13. 亞伯霸 巴哈若娃  
BHARADWAJ, APOORBA
14. 李 D 阿爾諾得  
ARNOLD, LEE D.

15. 金美鍾  
JIN, MEIZHONG
16. 布萊恩 弗克  
VOLK, BRIAN
17. 翁慶華  
WENG, QINGHUA
18. 詹姆斯 大衛 比爾德  
BEARD, JAMES DAVID

國 籍：(中文/英文)

- |             |        |
|-------------|--------|
| 1. 中華人民共和國  | P.R.C. |
| 2. 美國       | U.S.A. |
| 3. 英國       | U.K.   |
| 4. 中華人民共和國  | P.R.C. |
| 5. 日本       | JAPAN  |
| 6. 美國       | U.S.A. |
| 7. 巴西       | BRAZIL |
| 8. 加拿大      | CANADA |
| 9. 美國       | U.S.A. |
| 10. 美國      | U.S.A. |
| 11. 美國      | U.S.A. |
| 12. 印度      | INDIA  |
| 13. 印度      | INDIA  |
| 14. 加拿大     | CANADA |
| 15. 中華人民共和國 | P.R.C. |
| 16. 美國      | U.S.A. |
| 17. 中華人民共和國 | P.R.C. |
| 18. 美國      | U.S.A. |

#### 四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2005年11月17日；60/737,581

2. 美國；2006年10月25日；60/854,247

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

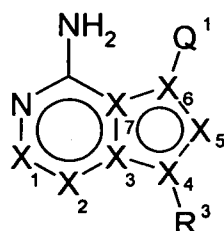
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

### 五、中文發明摘要：

本發明係關於為 mTOR 抑制劑且適用於治療癌症的由式 (I) 表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽



(I)

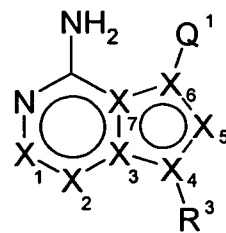
### 六、英文發明摘要：

## 七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：( 無 )

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

## 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於雙環化合物，其為哺乳動物雷帕黴素靶蛋白(mammalian Target Of Rapamycin, mTOR)激酶(亦稱為FRAP、RAFT、RAPT、SEP)之抑制劑。特定言之，本發明係關於稠合雙環化合物，其為適用於治療癌症之mTOR抑制劑。

### 【先前技術】

國際專利公開案WO 2001 019828描述作為蛋白激酶抑制劑之雜芳族胺之製備。國際專利公開案WO 2005/047289描述適用於治療癌症之吡咯并嘓啶化合物。Bergstrom等人，*J. Org. Chem.*, **56**:5598-5602(1991)描述自二硫化物及汞基核苷進行鈹介導合成C-5嘓啶核苷硫醚。

已顯示高度失調的mTOR活性與多種人類癌症及數種錯構瘤症候群(包括結節性硬化綜合症、PTEN相關錯構瘤症候群及波氏嘉哥症候群(Peutz-Jeghers syndrome))相關。儘管雷帕黴素類似物作為mTOR激酶抑制劑用於癌症之臨床開發中，但CCI-779之臨床結果僅在乳癌及腎癌患者中為適度的。可能此係由於雷帕黴素經由raptor-mTOR複合體(mTORC1)部分抑制mTOR功能。亦已發現2/3的乳癌患者及1/2的腎癌患者對雷帕黴素療法具有抗性。近期發現rictor-mTOR複合體(mTORC2)以雷帕黴素無關方式涉及在調節細胞存活中重要之AKT(S473)磷酸化及在調節肌動蛋白細胞骨架組織中起主要作用之PKC $\alpha$ 調控，且抑制該等

mTOR活性可能對更廣抗腫瘤活性及更佳療效尤為重要。因此需要開發新穎化合物，其為抑制mTORC1及mTORC2之mTOR激酶直接抑制劑。

雷帕黴素(一種大環內酯抗生素)已在若干研究中顯示活體外及活體內特異性抑制mTOR激酶活性。儘管不甚瞭解雷帕黴素藉以抑制mTOR功能之精確機制，但已知雷帕黴素首先與FKBP12(FK506結合蛋白)結合且接著結合至mTOR之FRB區，且因此藉由誘導構形改變(其抑制受質結合)來抑制mTOR活性。雷帕黴素已在臨床前研究中廣泛用作特異性mTOR抑制劑以證明mTOR在信號轉導及癌症中之作用。即使在NCI篩選計劃中觀察到雷帕黴素顯著之抗腫瘤活性，但由於其穩定性及溶解性問題，雷帕黴素未被開發為癌症療法。然而，合成具有優良溶解性及穩定性性質之雷帕黴素類似物已導致以CCI-779、RAD001及AP23573進行臨床試驗。最先進之雷帕黴素類似物CCI-779已在II期乳癌、腎癌及套細胞淋巴瘤臨床試驗中顯示適度的抗腫瘤活性。

*Tor*基因最初在酵母中經鑑定為藥物雷帕黴素之目標。後來發現酵母TOR之結構上及功能上保守之哺乳動物配對部分mTOR。mTOR雖為磷酸肌醇激酶相關激酶(PIKK)家族之成員，但磷酸化絲胺酸或蘇胺酸殘基上之蛋白而不是磷酸化磷酸肌醇。遺傳研究已顯示mTOR為果蠅、線蟲及哺乳動物中細胞生長及發育所必需，且破壞編碼mTOR之基因會導致所有物種之死亡。若干研究已證明mTOR在控制

細胞生長、增殖及代謝中起中心作用。mTOR調節多種細胞功能，包括轉譯、轉錄、mRNA轉換、蛋白穩定性、肌動蛋白細胞骨架組織及自體吞噬。在哺乳動物細胞中存在兩種mTOR複合體。mTOR複合體I(mTORC1)為主要以雷帕黴素敏感方式調節細胞生長之raptor-mTOR複合體，而mTOR複合體II(mTORC2)為以雷帕黴素不敏感方式調節細胞骨架組織之rictor-mTOR複合體。

mTOR在哺乳動物細胞中經最佳表徵之功能為調節轉譯。最廣泛研究之mTOR受質、即核糖體S6激酶(S6K)及真核起始因子4E結合蛋白1(4E-BP1)為蛋白轉譯之關鍵調節因子。S6K為哺乳動物細胞中之主要核糖體蛋白激酶。由S6K磷酸化S6蛋白會選擇性地增加含有一束嘧啶基元之mRNA之轉譯；該等mRNA通常編碼核糖體蛋白及其他轉譯調節因子。因此S6K增強細胞總轉譯能力。另一良好表徵之mTOR目標4E-BP1藉由結合且抑制識別真核mRNA之5'端帽之真核轉譯起始因子4E(eIF4E)而作為轉譯抑制子起作用。由mTOR磷酸化4E-BP1會導致4E-BP1自eIF4E之解離，藉此解除4E-BP1對eIF4E依賴性轉譯起始之抑制。eIF4E過量表現藉由增加關鍵促生長蛋白(包括細胞週期素D1、c-Myc及VEGF)之子集之轉譯來增強細胞生長且轉型細胞。因此，4E-BP1及S6K之mTOR依賴性調節作用可為mTOR藉以正面調節細胞生長之一種機制。mTOR整合細胞生長調節中所涉及之最重要的細胞外及細胞內信號中之兩者：生長因子及養分。如由S6K及4E-BP1之增加的磷酸化

所證實，生長因子(諸如胰島素或IGF1)及養分(諸如胺基酸或葡萄糖)增強mTOR功能。雷帕黴素或顯性負性mTOR抑制該等效應，從而表明mTOR整合來自生長因子及養分之信號之調節。

mTOR上游及下游之信號路徑通常在多種癌症(包括乳癌、肺癌、腎癌、前列腺癌、血癌、肝癌、卵巢癌、甲狀腺癌、胃腸道癌及淋巴瘤)中調節得以解除。包括過量表現之受體酪胺酸激酶及原構性活化之突變受體之致癌基因活化PI3K介導之信號路徑。人類癌症中PI3K-mTOR路徑之其他變化包括擴增PI3K之p110催化亞單元、喪失PTEN磷酸酶功能、擴增AKT2、在TSC1或TSC2中突變及過量表現或擴增eIF4E或S6K1。在TSC1及TSC2中之突變或雜合性之喪失最常引起結節性硬化(TSC)症候群。儘管患有TSC之患者處於患上亮細胞組織學之惡性腎癌的風險中，但TSC極少與惡性腫瘤相關。儘管使TSC失活可能不導致惡性腫瘤本身，但對此路徑解除調節似乎對於發展中的惡性腫瘤中之血管生成尤為關鍵。TSC2經由mTOR依賴性方式及mTOR無關方式調節VEGF生成。

近期發現mTOR(藉由mTOR2)在調節細胞存活中重要之AKT磷酸化(在S473處)及在調節肌動蛋白細胞骨架組織中起主要作用之PKC $\alpha$ 調控中之雷帕黴素無關功能，咸信藉由雷帕黴素抑制mTOR功能是部分的。因此，對於更廣抗腫瘤活性及更佳療效，要求發現完全抑制mTORC1及mTORC2功能之直接mTOR激酶抑制劑。吾人於此描述直

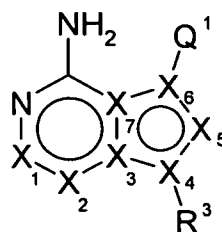
接 mTOR 激酶抑制劑之發現，該等抑制劑可用於治療多種癌症(包括乳癌、肺癌、腎癌、前列腺癌、血癌、肝癌、卵巢癌、甲狀腺癌、胃腸道癌及淋巴瘤)及其他適應症，諸如類風濕性關節炎、錯構瘤症候群、移植排斥、IBD、多發性硬化及免疫抑止。

用於治療 NSCLC 之 EGFR 激酶抑制劑 Tarceva™ 近期之成功及用於治療 CML 之 Gleevec™ 之先前成功表明可能開發用於有效治療癌症之選擇性激酶抑制劑。儘管存在若干抗癌劑(包括激酶抑制劑)，但仍不斷需要改良的抗癌藥物，且需要開發具有更佳選擇性、效力或具有降低的毒性或副作用之新型化合物。

因此，需要開發展示 mTOR 抑制作用以治療癌症患者之化合物。另外，該等化合物可在其他激酶(諸如 PI3K、Src、KDR)中具有活性以增加在乳癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、腎細胞癌、套細胞淋巴瘤、子宮內膜癌或其他錯構瘤症候群中之功效。

### 【發明內容】

由式(I)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽

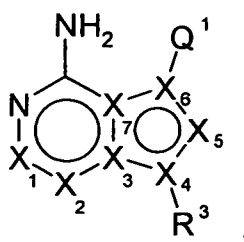


(I)

為 mTOR 抑制劑且適用於治療癌症。

## 【實施方式】

本發明提供由式(I)表示之化合物



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$X_1$ 及 $X_2$ 各自獨立地為N或C-(E<sup>1</sup>)<sub>aa</sub>；

$X_5$ 為N、C-(E<sup>1</sup>)<sub>aa</sub>或N-(E<sup>1</sup>)<sub>aa</sub>；

$X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_6$ 及 $X_7$ 各自獨立地為N或C；

其中 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 及 $X_7$ 中至少一者獨立地為N或N-(E<sup>1</sup>)<sub>aa</sub>；

$R^3$ 為C<sub>0-10</sub>烷基、環C<sub>3-10</sub>烷基、胺基甲基環C<sub>3-10</sub>烷基、雙環C<sub>5-10</sub>烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、雜環基或雜雙環C<sub>5-10</sub>烷基，其任一者視情況經一或多個獨立G<sup>11</sup>取代基取代；

Q<sup>1</sup>為-A(R<sup>1</sup>)<sub>m</sub>B(W)<sub>n</sub>或B(G<sup>11</sup>)<sub>n</sub>A(Y)<sub>m</sub>；

A及B分別為經稠合在一起以形成9員雜芳族系統之5員及6員芳環或雜芳環，該系統排除5-苯并[b]呋喃基及3-吡啶基；且當 $X_1$ 及 $X_5$ 為CH， $X_3$ 、 $X_6$ 及 $X_7$ 為C且 $X_2$ 及 $X_4$ 為N時，排除2-吡啶基、2-苯并噁唑、2-苯并噻唑、2-苯并咪唑基、4-胺基吡咯并嘧啶-5-基、4-胺基吡咯并嘧啶-6-基及7-去氫-7-腺苷基衍生物。

或  $Q^1$  為  $-A(R^1)_m A(Y)_m$ ，其中各  $A$  為相同或不同之 5 員芳環或雜芳環，且二者經稠合在一起以形成 8 員雜芳族系統；

$R^1$  獨立地為氫、 $-N(C_{0-8} \text{烷基})(C_{0-8} \text{烷基})$ 、羥基、鹵素、側氧基、芳基(視情況經一或多個  $R^{31}$  基團取代)、雜芳基(視情況經一或多個  $R^{31}$  基團取代)、 $C_{1-6}$  烷基、 $-C_{0-8}$  烷基  $C_{3-8}$  環烷基、 $-C_{0-8}$  烷基  $-NR^{311}S(O)_{0-2}R^{321}$ 、 $-C_{0-8}$  烷基  $-NR^{311}S(O)_{0-2}NR^{321}R^{331}$ 、 $-C_{0-8}$  烷基  $-S(O)_{0-2}NR^{311}R^{321}$ 、 $-C_{0-8}$  烷基  $-NR^{311}COR^{321}$ 、 $-C_{0-8}$  烷基  $-NR^{311}CO_2R^{321}$ 、 $-C_{0-8}$  烷基  $-NR^{311}CONR^{321}R^{331}$ 、 $-C_{0-8}$  烷基  $-CONR^{311}R^{321}$ 、 $-C_{0-8}$  烷基  $-CON(R^{311})S(O)_{0-2}R^{321}$ 、 $-C_{0-8}$  烷基  $-CO_2R^{311}$ 、 $-C_{0-8}$  烷基  $-S(O)_{0-2}R^{311}$ 、 $-C_{0-8}$  烷基  $-O-C_{1-8}$  烷基、 $-C_{0-8}$  烷基  $-O-C_{0-8}$  烷基  $C_{3-8}$  環烷基、 $-C_{0-8}$  烷基  $-O-C_{0-8}$  烷基雜環基、 $-C_{0-8}$  烷基  $-O-C_{0-8}$  烷基芳基、 $-C_{0-8}$  烷基芳基、 $-C_{0-8}$  烷基雜芳基、 $-C_{0-8}$  烷基雜環基、 $-C_{0-8}$  烷基  $-O-C_{0-8}$  烷基雜芳基、 $-C_{0-8}$  烷基  $-S-C_{0-8}$  烷基、 $-C_{0-8}$  烷基  $-S-C_{0-8}$  烷基  $C_{3-8}$  環烷基、 $-C_{0-8}$  烷基  $-S-C_{0-8}$  烷基雜環基、 $-C_{0-8}$  烷基  $-S-C_{0-8}$  烷基芳基、 $-C_{0-8}$  烷基  $-S-C_{0-8}$  烷基雜芳基、 $-C_{0-8}$  烷基  $-N(R^{311})-C_{0-8}$  烷基、 $-C_{0-8}$  烷基  $-N(R^{311})-C_{0-8}$  烷基  $C_{3-8}$  環烷基、 $-C_{0-8}$  烷基  $-N(R^{311})-C_{0-8}$  烷基雜環基、 $-C_{0-8}$  烷基  $-N(R^{311})-C_{0-8}$  烷基芳基、 $-C_{0-8}$  烷基  $-N(R^{311})-C_{0-8}$  烷基雜芳基、 $-C_{0-8}$  烷基  $-NR^{311}R^{321}$ 、 $-C_{2-8}$  烯基、 $-C_{2-8}$  炔基、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ ；其限制條件為  $Q^1$  不是  $N$ -甲基-2-吡啶基、 $N$ -(苯基磺醯基)-2-吡啶基或  $N$ -第三丁氧基羰基；

$W$  獨立地為氫、 $-N(C_{0-8} \text{烷基})(C_{0-8} \text{烷基})$ 、羥基、鹵素、

側氧基、芳基(視情況經一或多個 $R^{31}$ 基團取代)、雜芳基(視情況經一或多個 $R^{31}$ 基團取代)、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $C_{3-8}$ 環烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-NR^{312}S(O)_{0-2}R^{322}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-NR^{311}S(O)_{0-2}NR^{321}R^{331}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-NR^{311}CO_2R^{321}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-CON(R^{311})S(O)_{0-2}R^{321}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-S(O)_{0-2}NR^{312}R^{322}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-NR^{312}COR^{322}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-NR^{312}CONR^{322}R^{332}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-CONR^{312}R^{322}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-CO_2R^{312}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $S(O)_{0-2}R^{312}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-O-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-O-C_{0-8}$ 烷基環基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-O-C_{0-8}$ 烷基雜環烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-O-C_{0-8}$ 烷基芳基、 $-O-$ 芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-O-C_{0-8}$ 烷基雜芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基雜芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基雜環基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-S-C_{0-8}$ 烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-S-C_{0-8}$ 烷基 $C_{3-8}$ 環烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-S-C_{0-8}$ 烷基雜環烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-S-C_{0-8}$ 烷基芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-S-C_{0-8}$ 烷基雜芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-N(R^{312})-C_{0-8}$ 烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-N(R^{312})-C_{0-8}$ 烷基 $C_{3-8}$ 環烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-N(R^{312})-C_{0-8}$ 烷基雜環烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-N(R^{312})-C_{0-8}$ 烷基芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-N(R^{312})-C_{0-8}$ 烷基雜芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-NR^{312}R^{322}$ 、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ ；其限制條件為 $Q^1$ 不是4-苯甲氧基-2-吡啶基；

Y獨立地為氫、 $-N(C_{0-8}烷基)(C_{0-8}烷基)$ 、羥基、鹵素、側氧基、芳基(視情況經一或多個 $R^{31}$ 基團取代)、雜芳基(視情況經一或多個 $R^{31}$ 基團取代)、 $C_{0-6}$ 烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $C_{3-8}$ 環烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-NR^{311}S(O)_{0-2}R^{321}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-NR^{311}S(O)_{0-2}NR^{321}R^{331}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷基 $-NR^{311}CO_2R^{321}$ 、 $-C_{0-8}$ 烷

基-CON(R<sup>311</sup>)S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>321</sup>、-C<sub>0-8</sub>烷基-S(O)<sub>0-2</sub>NR<sup>311</sup>R<sup>321</sup>、  
 -C<sub>0-8</sub>烷基-NR<sup>311</sup>COR<sup>321</sup>、-C<sub>0-8</sub>烷基-NR<sup>311</sup>CONR<sup>321</sup>R<sup>331</sup>、  
 -C<sub>0-8</sub>烷基-CONR<sup>311</sup>R<sup>321</sup>、-C<sub>0-8</sub>烷基-CO<sub>2</sub>R<sup>311</sup>、-C<sub>0-8</sub>烷基  
 S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>311</sup>、-C<sub>0-8</sub>烷基-O-C<sub>1-8</sub>烷基、-C<sub>0-8</sub>烷基-O-C<sub>0-8</sub>烷基  
 C<sub>3-8</sub>環烷基、-C<sub>0-8</sub>烷基-O-C<sub>0-8</sub>烷基雜環烷基、-C<sub>0-8</sub>烷基-O-  
 C<sub>0-8</sub>烷基芳基、-C<sub>0-8</sub>烷基-O-C<sub>0-8</sub>烷基雜芳基、-C<sub>0-8</sub>烷基芳  
 基、-C<sub>0-8</sub>烷基雜芳基、-C<sub>0-8</sub>烷基雜環基、-C<sub>0-8</sub>烷基-S-C<sub>0-8</sub>  
 烷基、-C<sub>0-8</sub>烷基-S-C<sub>0-8</sub>烷基C<sub>3-8</sub>環烷基、-C<sub>0-8</sub>烷基-S-C<sub>0-8</sub>  
 烷基雜環烷基、-C<sub>0-8</sub>烷基-S-C<sub>0-8</sub>烷基芳基、-C<sub>0-8</sub>烷基-S-  
 C<sub>0-8</sub>烷基雜芳基、-C<sub>0-8</sub>烷基-N(R<sup>311</sup>)-C<sub>0-8</sub>烷基、-C<sub>0-8</sub>烷基  
 -N(R<sup>311</sup>)-C<sub>0-8</sub>烷基C<sub>3-8</sub>環烷基、-C<sub>0-8</sub>烷基-N(R<sup>311</sup>)-C<sub>0-8</sub>烷基  
 雜環烷基、-C<sub>0-8</sub>烷基-N(R<sup>311</sup>)-C<sub>0-8</sub>烷基芳基、-C<sub>0-8</sub>烷基  
 -N(R<sup>311</sup>)-C<sub>0-8</sub>烷基雜芳基、-C<sub>0-8</sub>烷基-NR<sup>311</sup>R<sup>321</sup>、-C<sub>2-8</sub>烯  
 基、-C<sub>2-8</sub>炔基、NO<sub>2</sub>、CN、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>；其限制  
 條件為Q<sup>1</sup>不是2-羧基-5-苯并[b]噻吩基；

G<sup>11</sup>為鹵基、側氧基、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OR<sup>312</sup>、-NR<sup>312</sup>R<sup>322</sup>、  
 -C(O)R<sup>312</sup>、-C(O)C<sub>3-8</sub>環烷基、-CO<sub>2</sub>C<sub>3-8</sub>環烷基、  
 -CO<sub>2</sub>R<sup>312</sup>、-C(=O)NR<sup>312</sup>R<sup>322</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>312</sup>、  
 -SO<sub>2</sub>NR<sup>312</sup>R<sup>322</sup>、NR<sup>312</sup>(C=O)R<sup>322</sup>、NR<sup>312</sup>C(=O)OR<sup>322</sup>、  
 NR<sup>312</sup>C(=O)NR<sup>322</sup>R<sup>332</sup>、NR<sup>312</sup>S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>322</sup>、-C(=S)OR<sup>312</sup>、  
 -C(=O)SR<sup>312</sup>、-NR<sup>312</sup>C(=NR<sup>322</sup>)NR<sup>332</sup>R<sup>341</sup>、  
 -NR<sup>312</sup>C(=NR<sup>322</sup>)OR<sup>332</sup>、-NR<sup>312</sup>C(=NR<sup>322</sup>)SR<sup>332</sup>、  
 -OC(=O)OR<sup>312</sup>、-OC(=O)NR<sup>312</sup>R<sup>322</sup>、-OC(=O)SR<sup>312</sup>、  
 -SC(=O)OR<sup>312</sup>、-SC(=O)NR<sup>312</sup>R<sup>322</sup>、-P(O)OR<sup>312</sup>OR<sup>322</sup>、C<sub>1-10</sub>亞

烷基、 $C_{0-10}$ 烷基、 $C_{2-10}$ 烯基、 $C_{2-10}$ 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷氧基  $C_{1-10}$  烷基、 $-C_{1-10}$ 烷氧基  $C_{2-10}$ 烯基、 $-C_{1-10}$ 烷氧基  $C_{2-10}$ 炔基、 $-C_{1-10}$  烷基硫基  $C_{1-10}$ 烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基硫基  $C_{2-10}$ 烯基、 $-C_{1-10}$ 烷基 硫基  $C_{2-10}$ 炔基、環  $C_{3-8}$ 烷基、環  $C_{3-8}$ 烯基、 $-$ 環  $C_{3-8}$ 烷基  $C_{1-10}$  烷基、 $-$ 環  $C_{3-8}$ 烯基  $C_{1-10}$ 烷基、 $-$ 環  $C_{3-8}$ 烷基  $C_{2-10}$ 烯基、 $-$ 環  $C_{3-8}$ 烯基  $C_{2-10}$ 烯基、 $-$ 環  $C_{3-8}$ 烷基  $C_{2-10}$ 炔基、 $-$ 環  $C_{3-8}$ 烯基  $C_{2-10}$  炔基、 $-$ 雜環基  $-C_{0-10}$ 烷基、雜環基  $-C_{2-10}$ 烯基或 $-$ 雜環基  $-C_{2-10}$ 炔基，其任一者視情況經一或多個獨立鹵基、側氧 基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{313}$ 、 $-NR^{313}R^{323}$ 、 $-C(O)R^{313}$ 、  $-CO_2R^{313}$ 、 $-C(=O)NR^{313}R^{323}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0.2}R^{313}$ 、  $-SO_2NR^{313}R^{323}$ 、 $-NR^{313}C(=O)R^{323}$ 、 $-NR^{313}C(=O)OR^{323}$ 、  $-NR^{313}C(=O)NR^{323}R^{333}$ 、 $-NR^{313}S(O)_{0.2}R^{323}$ 、  $-C(=S)OR^{313}$ 、 $-C(=O)SR^{313}$ 、 $-NR^{313}C(=NR^{323})NR^{333}R^{342}$ 、  $-NR^{313}C(=NR^{323})OR^{333}$ 、 $-NR^{313}C(=NR^{323})SR^{333}$ 、  $-OC(=O)OR^{333}$ 、 $-OC(=O)NR^{313}R^{323}$ 、 $-OC(=O)SR^{313}$ 、  $-SC(=O)OR^{313}$ 、 $-P(O)OR^{313}OR^{323}$ 或 $-SC(=O)NR^{313}R^{323}$ 取代 基取代；

或  $G^{11}$  為芳基  $-C_{0-10}$ 烷基、芳基  $-C_{2-10}$ 烯基、芳基  $-C_{2-10}$ 炔 基、雜芳基  $-C_{0-10}$ 烷基、雜芳基  $-C_{2-10}$ 烯基或雜芳基  $-C_{2-10}$ 炔 基，其中連接點係自所書寫之左側或右側，其中其任一者 視情況經一或多個獨立鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{313}$ 、  $-NR^{313}R^{323}$ 、 $-C(O)R^{313}$ 、 $-CO_2R^{313}$ 、 $-C(=O)NR^{313}R^{323}$ 、  $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0.2}R^{313}$ 、 $-SO_2NR^{313}R^{323}$ 、 $-NR^{313}C(=O)R^{323}$ 、  $-NR^{313}C(=O)OR^{323}$ 、 $-NR^{313}C(=O)NR^{323}R^{333}$ 、 $-NR^{313}S(O)_{0.2}R^{323}$ 、

-C(=S)OR<sup>313</sup>、-C(=O)SR<sup>313</sup>、-NR<sup>323</sup>C(=NR<sup>313</sup>)NR<sup>333</sup>R<sup>342</sup>、  
 -NR<sup>313</sup>C(=NR<sup>323</sup>)OR<sup>333</sup>、-NR<sup>313</sup>C(=NR<sup>323</sup>)SR<sup>333</sup>、-OC(=O)OR<sup>313</sup>、  
 -OC(=O)NR<sup>313</sup>R<sup>323</sup>、-OC(=O)SR<sup>313</sup>、-SC(=O)OR<sup>313</sup>、  
 -P(O)OR<sup>313</sup>OR<sup>323</sup>或-SC(=O)NR<sup>313</sup>R<sup>323</sup>取代基取代；其限制  
 條件為當R<sup>3</sup>為4-哌啶基時，G<sup>11</sup>不是N-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H；

在各情況下，R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>、R<sup>33</sup>、R<sup>311</sup>、R<sup>321</sup>、R<sup>331</sup>、R<sup>312</sup>、  
 R<sup>322</sup>、R<sup>332</sup>、R<sup>341</sup>、R<sup>313</sup>、R<sup>323</sup>、R<sup>333</sup>及R<sup>342</sup>均獨立地為

視情況經芳基、雜環基或雜芳基取代基取代之C<sub>0-8</sub>烷  
 基，或視情況經1-6個獨立鹵基、-CON(C<sub>0-8</sub>烷基)(C<sub>0-8</sub>烷  
 基)、-CO(C<sub>0-8</sub>烷基)、-OC<sub>0-8</sub>烷基、-O芳基、-O雜芳  
 基、-O雜環基、-S(O)<sub>0-2</sub>芳基、-S(O)<sub>0-2</sub>雜芳基、-S(O)<sub>0-2</sub>  
 雜環基、-S(O)<sub>0-2</sub>C<sub>0-8</sub>烷基、-N(C<sub>0-8</sub>烷基)(C<sub>0-8</sub>烷  
 基)、-N(C<sub>0-8</sub>烷基)CON(C<sub>0-8</sub>烷基)(C<sub>0-8</sub>烷  
 基)CO(C<sub>1-8</sub>烷基)、-N(C<sub>0-8</sub>烷基)CO(C<sub>3-8</sub>環烷基)、-N(C<sub>0-8</sub>  
 烷基)CO<sub>2</sub>(C<sub>1-8</sub>烷基)、-S(O)<sub>1-2</sub>N(C<sub>0-8</sub>烷基)(C<sub>0-8</sub>烷  
 基)、-NR<sup>11</sup>S(O)<sub>1-2</sub>(C<sub>0-8</sub>烷基)、-CON(C<sub>3-8</sub>環烷基)(C<sub>3-8</sub>環烷  
 基)、-CON(C<sub>0-8</sub>烷基)(C<sub>3-8</sub>環烷基)、-N(C<sub>3-8</sub>環烷  
 基)CON(C<sub>0-8</sub>烷基)(C<sub>0-8</sub>烷基)、-N(C<sub>3-8</sub>環烷基)CON(C<sub>3-8</sub>  
 環烷基)(C<sub>0-8</sub>烷基)、-N(C<sub>0-8</sub>烷基)CON(C<sub>3-8</sub>環烷基)(C<sub>0-8</sub>  
 烷基)、-N(C<sub>0-8</sub>烷基)CO<sub>2</sub>(C<sub>3-8</sub>環烷基)、-N(C<sub>3-8</sub>環烷  
 基)CO<sub>2</sub>(C<sub>3-8</sub>環烷基)、S(O)<sub>1-2</sub>N(C<sub>0-8</sub>烷基)(C<sub>3-8</sub>環烷基)、  
 -NR<sup>11</sup>S(O)<sub>1-2</sub>(C<sub>3-8</sub>環烷基)、C<sub>2-8</sub>烯基、C<sub>2-8</sub>炔基、CN、  
 CF<sub>3</sub>、OH或視情況經取代之芳基取代基取代的C<sub>0-8</sub>烷  
 基；使得以上芳基、雜環基、雜芳基、烷基或環烷基中

之每一者均可視情況經下列基團獨立取代： $-N(C_{0-8}$ 烷基) $(C_{0-8}$ 烷基)、羥基、鹵素、側氧基、芳基、雜芳基、 $C_{0-6}$ 烷基、 $C_{0-8}$ 烷基環基、 $-C_{0-8}$ 烷基- $N(C_{0-8}$ 烷基)- $S(O)_{0-2}$ - $(C_{0-8}$ 烷基)、 $-C_{0-8}$ 烷基- $S(O)_{0-2}$ - $N(C_{0-8}$ 烷基) $(C_{0-8}$ 烷基)、 $-C_{0-8}$ 烷基- $N(C_{0-8}$ 烷基) $CO(C_{0-8}$ 烷基)、 $-C_{0-8}$ 烷基- $N(C_{0-8}$ 烷基) $CO-N(C_{0-8}$ 烷基) $(C_{0-8}$ 烷基)、 $-C_{0-8}$ 烷基- $CO-N(C_{0-8}$ 烷基) $(C_{0-8}$ 烷基)、 $-C_{1-8}$ 烷基- $CO_2-(C_{0-8}$ 烷基)、 $-C_{0-8}$ 烷基- $S(O)_{0-2}-(C_{0-8}$ 烷基)、 $-C_{0-8}$ 烷基- $O-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基- $O-C_{0-8}$ 烷基環基、 $-C_{0-8}$ 烷基- $O-C_{0-8}$ 烷基雜環基、 $-C_{0-8}$ 烷基- $O-C_{0-8}$ 烷基芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基- $O-C_{0-8}$ 烷基雜芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基- $S-C_{0-8}$ 烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基- $S-C_{0-8}$ 烷基環基、 $-C_{0-8}$ 烷基- $S-C_{0-8}$ 烷基雜環基、 $-C_{0-8}$ 烷基- $S-C_{0-8}$ 烷基芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基- $S-C_{0-8}$ 烷基雜芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基- $N(C_{0-8}$ 烷基)- $C_{0-8}$ 烷基、 $-C_{0-8}$ 烷基- $N(C_{0-8}$ 烷基)- $C_{0-8}$ 烷基環基、 $-C_{0-8}$ 烷基- $N(C_{0-8}$ 烷基)- $C_{0-8}$ 烷基雜環基、 $-C_{0-8}$ 烷基- $N(C_{0-8}$ 烷基)- $C_{0-8}$ 烷基芳基、 $-C_{0-8}$ 烷基- $N(C_{0-8}$ 烷基)- $C_{0-8}$ 烷基雜芳基、 $C_{2-8}$ 烯基、 $C_{2-8}$ 炔基、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ ，

$-C_{0-8}$ 烷基- $C_{3-8}$ 環烷基，

$-C_{0-8}$ 烷基- $O-C_{0-8}$ 烷基，

$-C_{0-8}$ 烷基- $N(C_{0-8}$ 烷基) $(C_{0-8}$ 烷基)，

$-C_{0-8}$ 烷基- $S(O)_{0-2}-C_{0-8}$ 烷基或

視情況經1-4個獨立 $C_{0-8}$ 烷基、環基或經取代環基取代基取代之雜環基；

$E^1$ 在各情況下獨立地為鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^2$ 、

$-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{31}$ 、 $-\text{CONR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、  
 $-\text{S}(\text{O})_{0.2}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0.2}\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{32}$ 、  
 $-\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{32}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{S}(\text{O})_{0.2}\text{R}^{32}$ 、  
 $-\text{C}(=\text{S})\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{31}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{NR}^{32})\text{NR}^{33}\text{R}^{31}$ 、  
 $-\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{NR}^{32})\text{OR}^{33}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{NR}^{31})\text{SR}^{31}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{31}$ 、  
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{31}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{31}$ 、  
 $-\text{SC}(=\text{O})\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $\text{C}_{0-10}$ 烷基、 $\text{C}_{2-10}$ 烯基、 $\text{C}_{2-10}$ 炔基、 $-\text{C}_{1-10}$   
 烷氧基  $\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-10}$ 烷氧基  $\text{C}_{2-10}$ 烯基、 $-\text{C}_{1-10}$ 烷氧基  $\text{C}_{2-10}$   
 炔基、 $-\text{C}_{1-10}$ 烷基硫基  $\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-10}$ 烷基硫基  $\text{C}_{2-10}$ 烯  
 基、 $-\text{C}_{1-10}$ 烷基硫基  $\text{C}_{2-10}$ 炔基、環  $\text{C}_{3-8}$ 烷基、環  $\text{C}_{3-8}$ 烯基、  
 $-\text{環}\text{C}_{3-8}$ 烷基  $\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{環}\text{C}_{3-8}$ 烯基  $\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{環}\text{C}_{3-8}$ 烷基  
 $\text{C}_{2-10}$ 烯基、 $-\text{環}\text{C}_{3-8}$ 烯基  $\text{C}_{2-10}$ 烯基、 $-\text{環}\text{C}_{3-8}$ 烷基  $\text{C}_{2-10}$ 炔基、  
 $-\text{環}\text{C}_{3-8}$ 烯基  $\text{C}_{2-10}$ 炔基、 $-\text{雜環基}-\text{C}_{0-10}$ 烷基、 $-\text{雜環基}-\text{C}_{2-10}$   
 烯基或 $-\text{雜環基}-\text{C}_{2-10}$ 炔基，其任一者視情況經一或多個獨  
 立鹵基、側氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、  
 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{31}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{0.2}$   
 $\text{R}^{31}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{31}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{32}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{31}$ 、  
 $-\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{S}(\text{O})_{0.2}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{OR}^{31}$ 、  
 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{31}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{NR}^{32})\text{NR}^{33}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{NR}^{32})\text{OR}^{33}$ 、  
 $-\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{NR}^{32})\text{SR}^{33}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、  
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{31}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{31}$ 或 $-\text{SC}(=\text{O})\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 取代基取代；

或  $\text{E}^1$  在各情況下均獨立地為芳基  $-\text{C}_{0-10}$ 烷基、芳基  $-\text{C}_{2-10}$   
 烯基、芳基  $-\text{C}_{2-10}$ 炔基、雜芳基  $-\text{C}_{0-10}$ 烷基、雜芳基  $-\text{C}_{2-10}$ 烯  
 基或雜芳基  $-\text{C}_{2-10}$ 炔基，其中連接點係自所書寫之左側或

右側，其中其任一者視情況經一或多個獨立鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{31}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{32}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{32}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{31}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{NR}^{32})\text{NR}^{33}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{NR}^{32})\text{OR}^{33}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{NR}^{32})\text{SR}^{33}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{31}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{31}$ 或 $-\text{SC}(=\text{O})\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 取代基取代；

在 $-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{NR}^{311}\text{R}^{321}$ 、 $-\text{NR}^{312}\text{R}^{322}$ 、 $-\text{NR}^{332}\text{R}^{341}$ 、 $-\text{NR}^{313}\text{R}^{323}$ 及 $-\text{NR}^{323}\text{R}^{333}$ 之情況下，各別 $\text{R}^{31}$ 與 $\text{R}^{32}$ 、 $\text{R}^{311}$ 與 $\text{R}^{321}$ 、 $\text{R}^{312}$ 與 $\text{R}^{322}$ 、 $\text{R}^{331}$ 與 $\text{R}^{341}$ 、 $\text{R}^{313}$ 與 $\text{R}^{323}$ 及 $\text{R}^{323}$ 與 $\text{R}^{333}$ 視情況連同其所連接之氮原子形成3-10員飽和或不飽和環；其中在各情況下該環均獨立地視情況經一或多個下列獨立基團取代： $-\text{N}(\text{C}_{0-8}\text{烷基})(\text{C}_{0-8}\text{烷基})$ 、羥基、鹵素、側氧基、芳基、雜芳基、 $\text{C}_{0-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{0-8}$ 烷基 $\text{C}_{3-8}$ 環烷基、 $-\text{C}_{0-8}$ 烷基 $-\text{N}(\text{C}_{0-8}\text{烷基})\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{C}_{0-8}$ 烷基、 $-\text{C}_{0-8}$ 烷基 $-\text{N}(\text{C}_{0-8}\text{烷基})\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{N}(\text{C}_{0-8}\text{烷基})(\text{C}_{0-8}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}_{0-8}$ 烷基 $-\text{N}(\text{C}_{0-8}\text{烷基})\text{CO}_2(\text{C}_{0-8}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}_{0-8}$ 烷基 $-\text{CON}((\text{C}_{0-8}\text{烷基}))\text{S}(\text{O})_{0-2}(\text{C}_{0-8}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}_{0-8}$ 烷基 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{N}(\text{C}_{0-8}\text{烷基})(\text{C}_{0-8}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}_{0-8}$ 烷基 $-\text{N}(\text{C}_{0-8}\text{烷基})\text{CO}(\text{C}_{0-8}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}_{0-8}$ 烷基 $-\text{N}(\text{C}_{0-8}\text{烷基})\text{CON}(\text{C}_{0-8}\text{烷基})(\text{C}_{0-8}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}_{0-8}$ 烷基 $-\text{CON}(\text{C}_{0-8}\text{烷基})(\text{C}_{0-8}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}_{0-8}$ 烷基 $-\text{CO}_2(\text{C}_{0-8}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}_{0-8}$ 烷基 $\text{S}(\text{O})_{0-2}(\text{C}_{0-8}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}_{0-8}$ 烷基 $-\text{O}-\text{C}_{0-8}$ 烷基、 $-\text{C}_{0-8}$ 烷基 $-\text{O}-\text{C}_{0-8}$ 烷基環基、 $-\text{C}_{0-8}$ 烷基 $-\text{O}-\text{C}_{0-8}$ 烷基雜環烷基、 $-\text{C}_{0-8}$ 烷基 $-\text{O}-\text{C}_{0-8}$ 烷基芳

基、-O芳基、-C<sub>0-8</sub>烷基-O-C<sub>0-8</sub>烷基雜芳基、-C<sub>0-8</sub>烷基-S-C<sub>0-8</sub>烷基、-C<sub>0-8</sub>烷基-S-C<sub>0-8</sub>烷基C<sub>3-8</sub>環烷基、-C<sub>0-8</sub>烷基-S-C<sub>0-8</sub>烷基雜環烷基、-C<sub>0-8</sub>烷基-S-C<sub>0-8</sub>烷基芳基、-C<sub>0-8</sub>烷基-S-C<sub>0-8</sub>烷基雜芳基、-C<sub>0-8</sub>烷基-N(C<sub>0-8</sub>烷基)-C<sub>0-8</sub>烷基、-C<sub>0-8</sub>烷基-N(C<sub>0-8</sub>烷基)-C<sub>0-8</sub>烷基C<sub>3-8</sub>環烷基、-C<sub>0-8</sub>烷基-N(C<sub>0-8</sub>烷基)-C<sub>0-8</sub>烷基雜環烷基、-C<sub>0-8</sub>烷基-N(C<sub>0-8</sub>烷基)-C<sub>0-8</sub>烷基芳基、-C<sub>0-8</sub>烷基-N(C<sub>0-8</sub>烷基)-C<sub>0-8</sub>烷基雜芳基、-C<sub>0-8</sub>烷基-N(C<sub>0-8</sub>烷基)(C<sub>0-8</sub>烷基)、C<sub>2-8</sub>烯基、C<sub>2-8</sub>炔基、NO<sub>2</sub>、CN、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>或OCHF<sub>2</sub>取代基；其中在各情況下該環均視情況獨立包括一或多個除氮外之雜原子；

m為0、1、2或3；

n為0、1、2、3或4；

aa為0或1；且

其限制條件為式I不是

反4-[8-胺基-1-(7-氯-4-羥基-1H-吡啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]環己烷羧酸、

順3-[8-胺基-1-(7-氯-1H-吡啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]環丁烷羧酸、

反4-{8-胺基-1-[7-(3-異丙基)苯基-1H-吡啶-2-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基}環己烷羧酸或

反4-{8-胺基-1-[7-(2,5-二氯)苯基-1H-吡啶-2-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基}環己烷羧酸。

根據本發明之一態樣，提供由式I表示之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中X<sub>1</sub>及X<sub>2</sub>為CH；X<sub>3</sub>及X<sub>5</sub>為N；且

$X_4$ 、 $X_6$ 及 $X_7$ 為C；且其他變數係如上文對式I所述。

在本發明之此態樣之一實施例中，提供由式I表示之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $X_1$ 及 $X_2$ 為CH； $X_3$ 及 $X_5$ 為N；且 $X_4$ 、 $X_6$ 及 $X_7$ 為C； $Q^1$ 為 $-A(R^1)_mB(W)_n$ ；且其他變數係如上文對式I所述。

在本發明之此態樣之另一實施例中，提供由式I表示之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $X_1$ 及 $X_2$ 為CH； $X_3$ 及 $X_5$ 為N；且 $X_4$ 、 $X_6$ 及 $X_7$ 為C； $Q^1$ 為 $-B(G^{11})_nA(Y)_m$ ；且其他變數係如上文對式I所述。

在本發明之此態樣之另一實施例中，提供由式I表示之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $X_1$ 及 $X_2$ 為CH； $X_3$ 及 $X_5$ 為N；且 $X_4$ 、 $X_6$ 及 $X_7$ 為C； $Q^1$ 為視情況經取代之吡啶基；且其他變數係如上文對式I所述。

在本發明之此態樣之另一實施例中，提供由式I表示之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $X_1$ 及 $X_2$ 為CH； $X_3$ 及 $X_5$ 為N；且 $X_4$ 、 $X_6$ 及 $X_7$ 為C； $Q^1$ 為視情況經取代之苯并噻吩基；且其他變數係如上文對式I所述。

在本發明之此態樣之一實施例中，提供由式I表示之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $X_1$ 及 $X_2$ 為CH； $X_3$ 及 $X_5$ 為N；且 $X_4$ 、 $X_6$ 及 $X_7$ 為C； $Q^1$ 為視情況經取代之苯并咪唑基；且其他變數係如上文對式I所述。

在本發明之此態樣之另一實施例中，提供由式I表示之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $X_1$ 及 $X_2$ 為CH； $X_3$ 及 $X_5$ 為N；且 $X_4$ 、 $X_6$ 及 $X_7$ 為C； $Q^1$ 為視情況經取代之苯并噁

唑基；且其他變數係如上文對式I所述。

根據本發明之第二態樣，提供由式I表示之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $X_1$ 為CH； $X_2$ 、 $X_3$ 及 $X_5$ 為N；且 $X_4$ 、 $X_6$ 及 $X_7$ 為C；且其他變數係如上文對式I所述。

在本發明之第二態樣之一實施例中，提供由式I表示之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $X_1$ 為CH； $X_2$ 、 $X_3$ 及 $X_5$ 為N；且 $X_4$ 、 $X_6$ 及 $X_7$ 為C； $Q^1$ 為 $-A(R^1)_mB(W)_n$ ；且其他變數係如上文對式I所述。

在本發明之第二態樣之另一實施例中，提供由式I表示之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $X_1$ 為CH； $X_2$ 、 $X_3$ 及 $X_5$ 為N；且 $X_4$ 、 $X_6$ 及 $X_7$ 為C； $Q^1$ 為 $-B(G^{11})_nA(Y)_m$ ；且其他變數係如上文對式I所述。

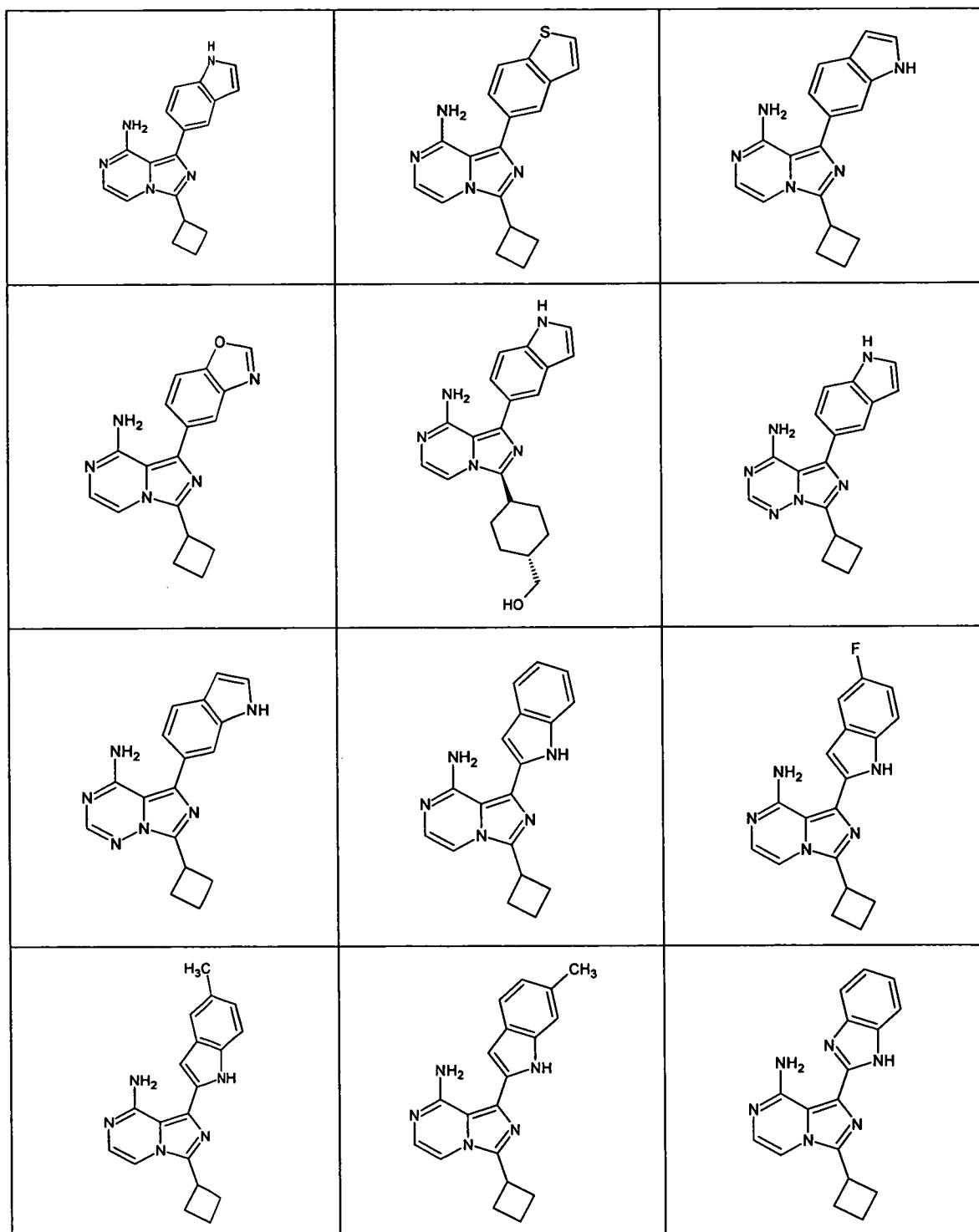
在本發明之第二態樣之另一實施例中，提供由式I表示之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $X_1$ 為CH； $X_2$ 、 $X_3$ 及 $X_5$ 為N；且 $X_4$ 、 $X_6$ 及 $X_7$ 為C； $Q^1$ 為視情況經取代之吡啶基；且其他變數係如上文對式I所述。

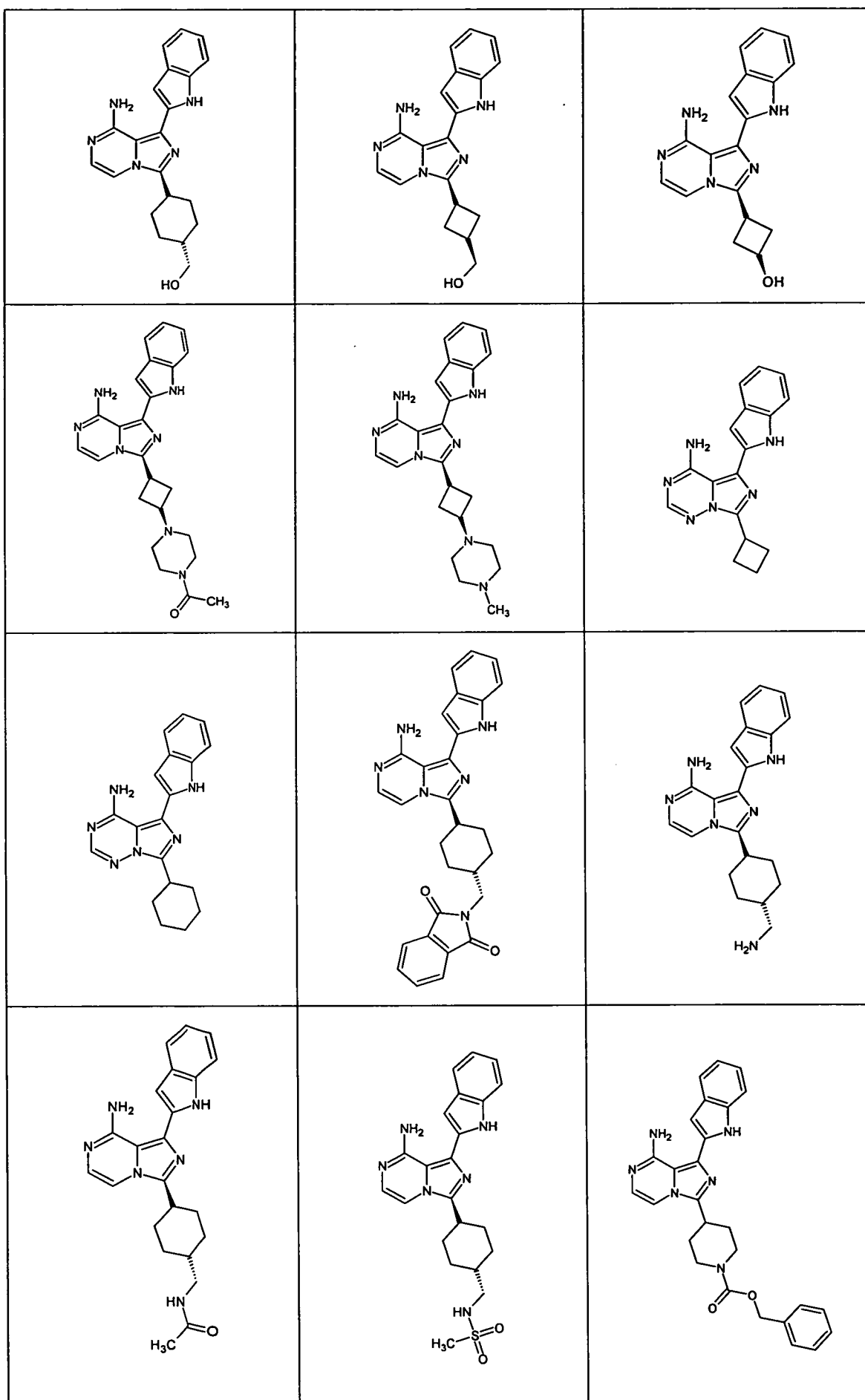
在本發明之第二態樣之另一實施例中，提供由式I表示之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $X_1$ 為CH； $X_2$ 、 $X_3$ 及 $X_5$ 為N；且 $X_4$ 、 $X_6$ 及 $X_7$ 為C； $Q^1$ 為視情況經取代之苯并咪唑基；且其他變數係如上文對式I所述。

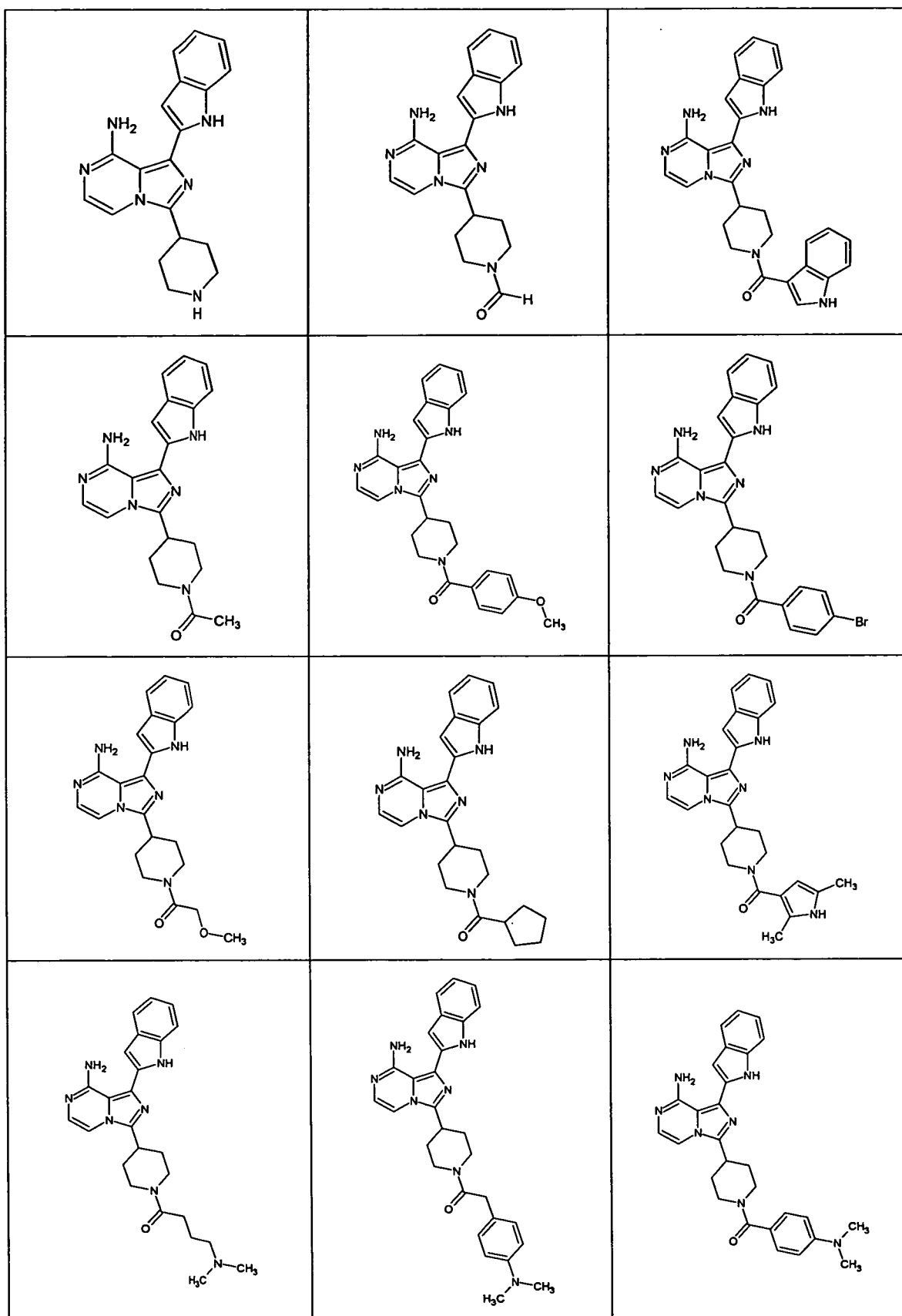
在本發明之第二態樣之另一實施例中，提供由式I表示之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $X_1$ 為CH； $X_2$ 、 $X_3$ 及 $X_5$ 為N；且 $X_4$ 、 $X_6$ 及 $X_7$ 為C； $Q^1$ 為視情況經取代之苯并噁唑基；且其他變數係如上文對式I所述。

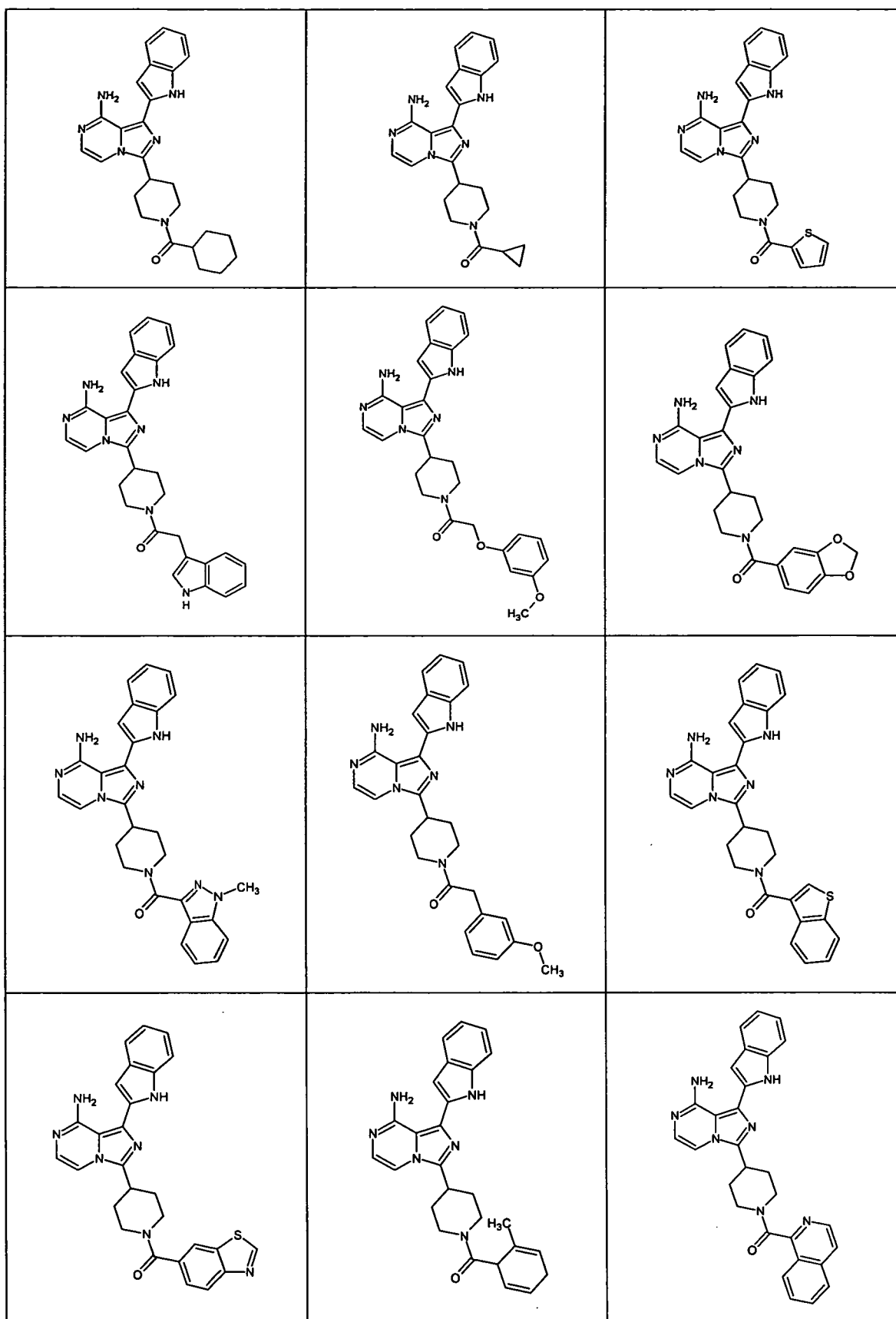
在本發明之第二態樣之另一實施例中，提供由式I表示之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $X_1$ 為CH； $X_2$ 、 $X_3$ 及 $X_5$ 為N；且 $X_4$ 、 $X_6$ 及 $X_7$ 為C； $Q^1$ 為視情況經取代之苯并噻吩基；且其他變數係如上文對式I所述。

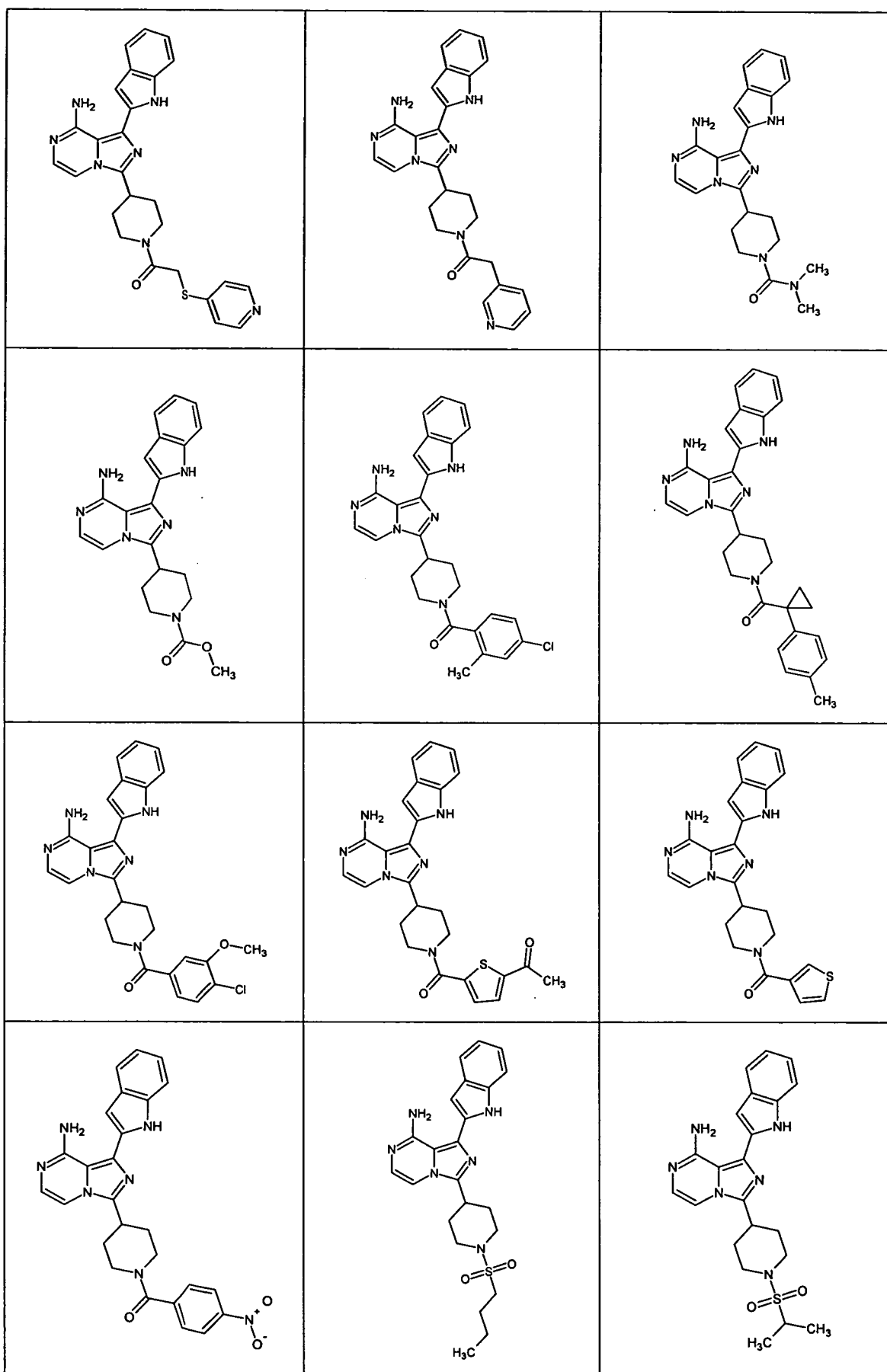
本發明之化合物包括：

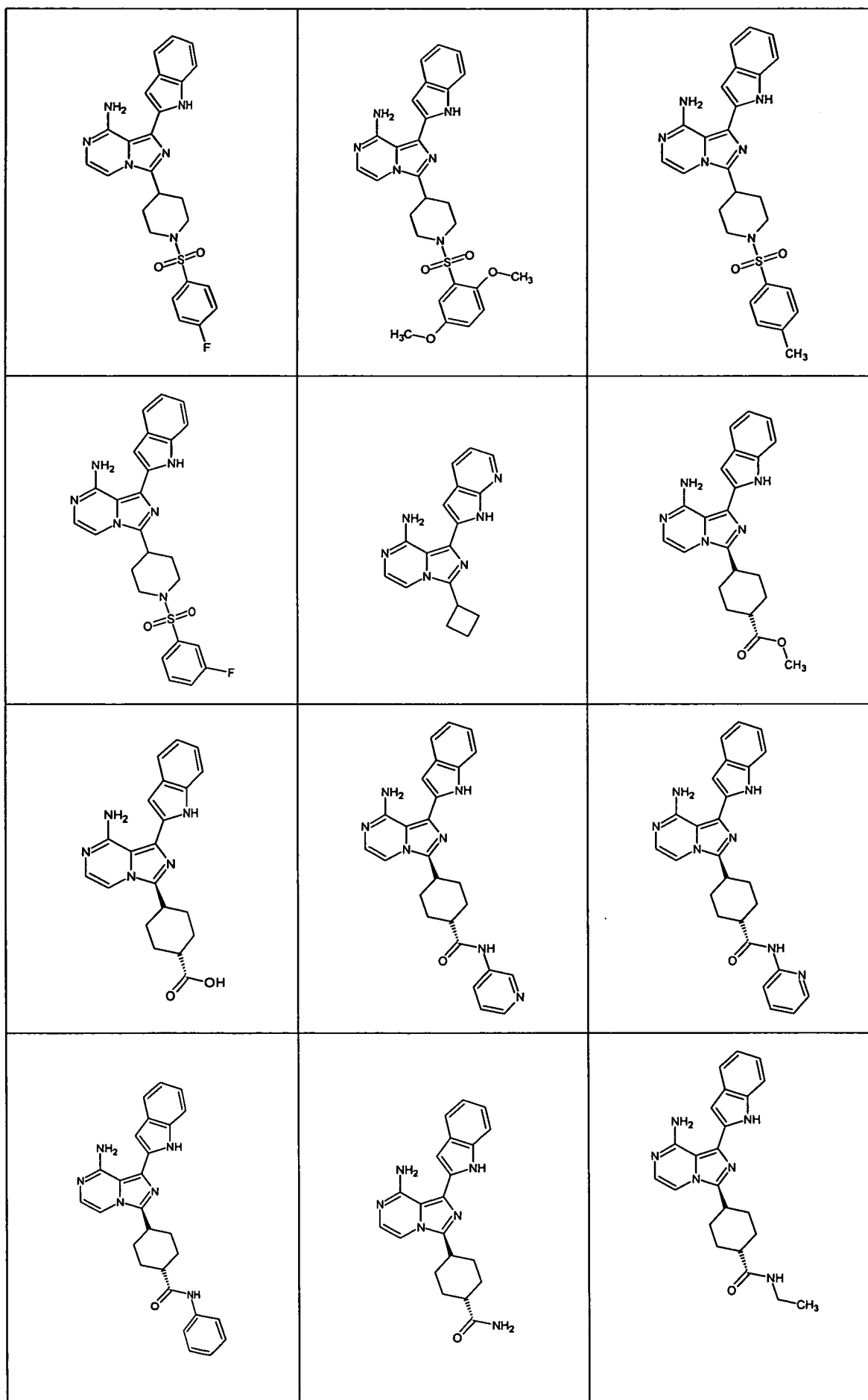


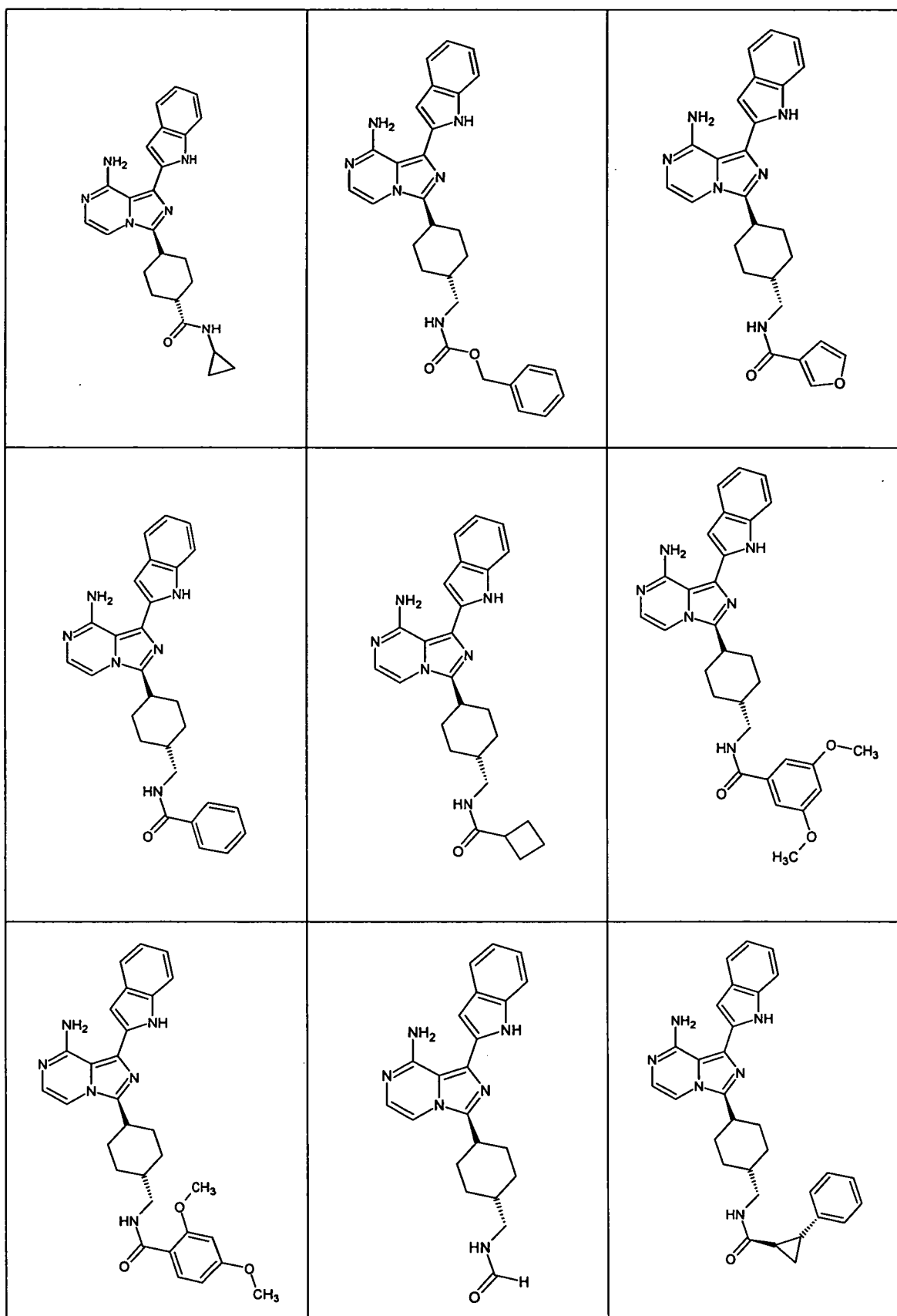


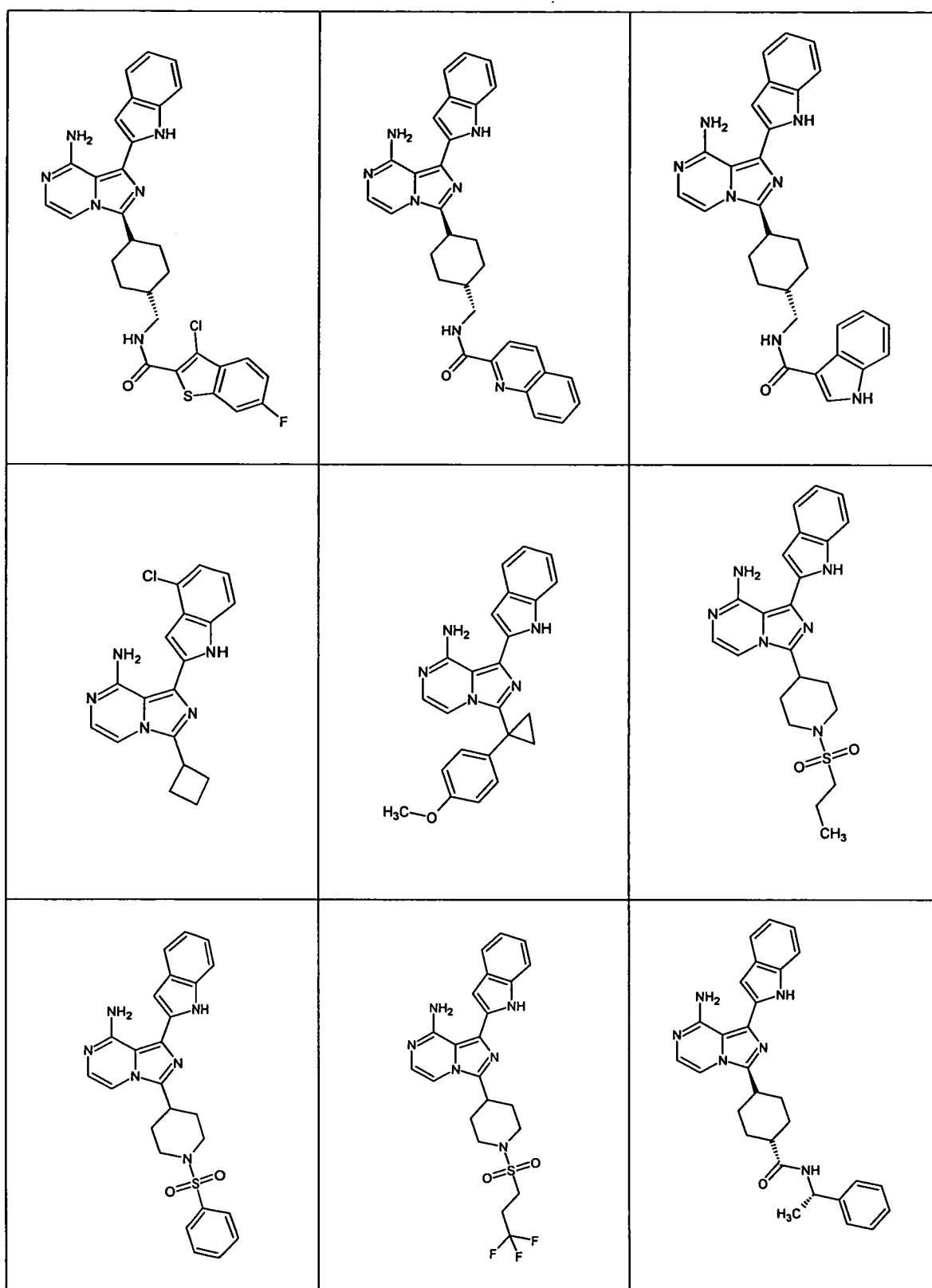


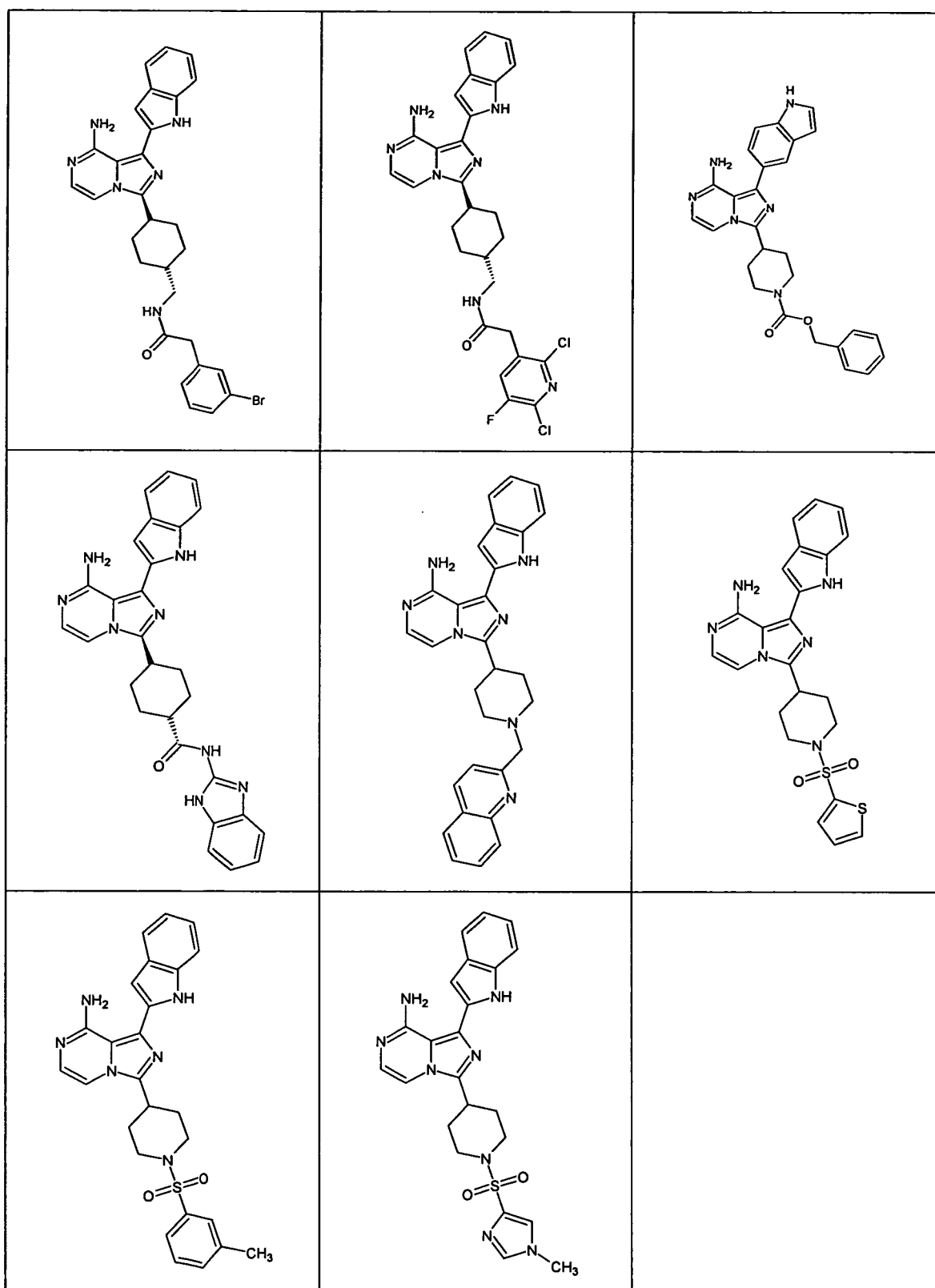












或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明包括組合物，其包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

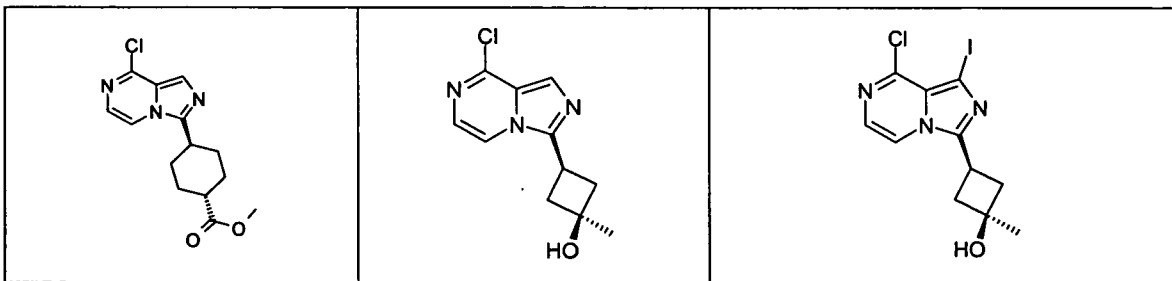
本發明包括組合物，其包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及抗贅生劑、抗腫瘤劑、抗血管生成劑或化療劑。

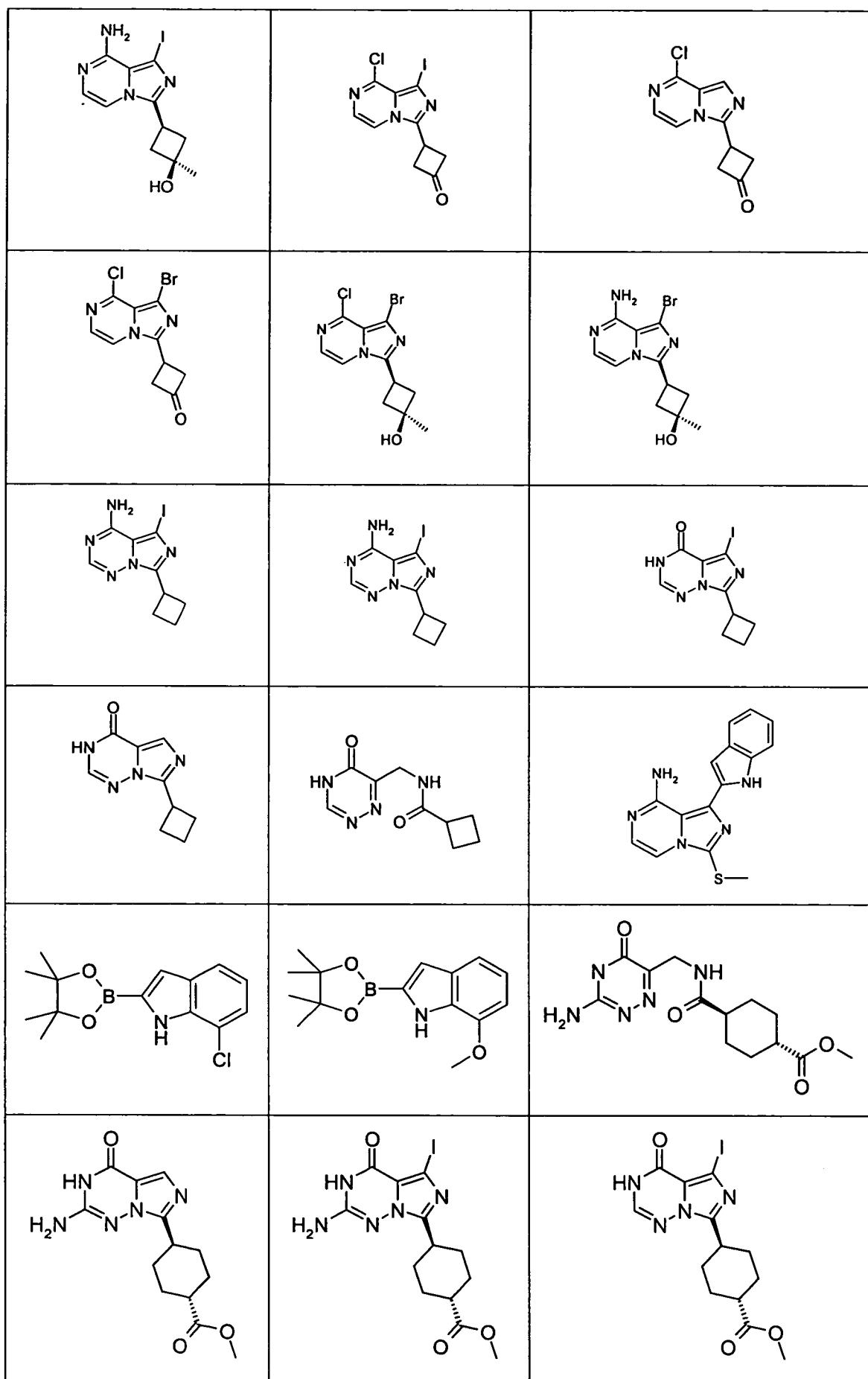
本發明包括治療高度增生性病症之方法，其包含投與有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽之步驟。

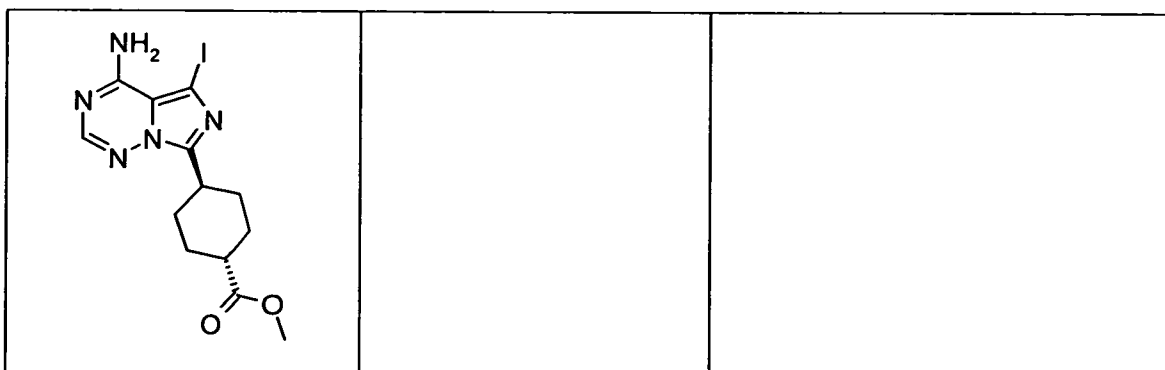
本發明包括治療高度增生性病症之方法，其包含投與有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽之步驟，其中該高度增生性病症為乳癌、肺癌、非小細胞肺癌、腎癌、腎細胞癌、前列腺癌、血癌、肝癌、卵巢癌、甲狀腺癌、子宮內膜癌、胃腸道癌、淋巴瘤、腎細胞癌、套細胞淋巴瘤或子宮內膜癌。

本發明包括治療類風濕性關節炎、錯構瘤症候群、移植排斥、IBD、多發性硬化或免疫抑止疾病之方法，其包含投與有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽之步驟。

本發明包括適用於製成本發明之化合物之中間體。該等中間體包括由下列各式表示之化合物：







或其醫藥學上可接受之鹽

在所有上述情況下排除禁用價或不穩定價、N-S鍵、N-鹵素鍵。

除非另外說明，否則如本文所用之"烷基"以及其他具有前綴"烷"("alk")之基團(諸如烷氧基、烷烴基、烯基、炔基及其類似基團)意謂可為直鏈或支鏈或其組合之碳鏈。烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基及第三丁基、戊基、己基、庚基及其類似基團。"烯基"、"炔基"及其他類似術語包括具有至少一個不飽和碳碳鍵之碳鏈。

舉例而言，如本文所用之" $C_{0-4}$ 烷基"用於意謂為直鏈或支鏈構型之具有0-4個碳(亦即0、1、2、3或4個碳)之烷基。當烷基為端基時，無碳之烷基為氫。當烷基為橋接(連接)基時，無碳之烷基為直接鍵。

術語"環烷基"、"碳環"、"環"或"環基"意謂不含雜原子之3-10員單環或多環芳環、部分芳環或非芳環碳環，且包括單環、雙環及三環飽和碳環，以及稠合及橋接系統。該等稠環系統可包括一個部分或完全不飽和環(諸如苯環)以形成稠環系統，諸如苯并稠合碳環。環烷基包括諸如螺稠

環系統之稠環系統。環烷基及碳環之實例包括諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基之 $C_{3-8}$ 環烷基及十氫萘、金剛烷、二氫茛基、1,2,3,4-四氫萘及其類似物。

術語"鹵素"包括氟、氯、溴及碘原子。

除非另外特定描述，否則術語"胺甲醯基"意謂-C(O)-NH-或-NH-C(O)-。

術語"芳基"為化學家所熟知。較佳芳基為苯基及萘基。

術語"雜芳基"為化學家所熟知。該術語包括含有1-4個選自氧、硫及氮(其中氧與硫不彼此相鄰)之雜原子之5員或6員雜芳基環。該等雜芳基環之實例為呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基及三嗪基。術語"雜芳基"包括具有部分或完全不飽和稠合碳環系統(諸如苯環)以形成苯并稠合雜芳基之雜芳基環。舉例而言，苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并呋喃、喹啉、異喹啉、喹啉及其類似物。

除非另外說明，否則術語"雜環"與"雜環基"等同，且係定義為環狀但亦含有一或多個獨立選自N、O及S之原子(及N及S之氧化物)，其限制條件為該等衍生物展示適當且穩定之化合價。該等術語包括含有一或兩個選自氧、硫及氮之雜原子之4-8員飽和環。雜環之實例包括吡啶、氧雜環丁烷、四氫呋喃、四氫吡喃、氧雜環庚烷(oxepane)、氧雜環辛烷(oxocane)、環硫烷、噻唑烷、噁唑烷、氧雜吡

丁啉、吡啶烷、異噁啉烷、異噻啉烷、四氫噻吩、四氫硫代哌喃、硫雜環庚烷(thiepane)、硫雜環辛烷(thiocane)、吡啶啉、吡咯啉、哌啉、氮雜環庚烷、氮雜環辛烷(azocane)、[1,3]二噁烷、噁啉烷、哌嗪、高哌嗪、嗎啉、硫代嗎啉及其類似物。雜環之其他實例包括含硫環之氧化形式。因此，吾人認為四氫噻吩-1-氧化物、四氫噻吩-1,1-二氧化物、硫代嗎啉-1-氧化物、硫代嗎啉-1,1-二氧化物、四氫硫代哌喃-1-氧化物、四氫硫代哌喃-1,1-二氧化物、噻啉烷-1-氧化物及噻啉烷-1,1-二氧化物亦為雜環。術語"雜環"亦包括稠環系統，其包括het-het稠合系統且可包括諸如苯環之部分或完全不飽和碳環以形成苯并稠合雜環。舉例而言，3,4,-二氫-1,4-苯并二噁辛、四氫喹啉、四氫異喹啉、異吲哚啉及其類似物。

本文所述之化合物可含有一或多個不對稱中心且可因此產生非對映異構體及光學異構體。本發明包括所有該等可能之非對映異構體以及其外消旋混合物、其大體上純之經拆分對映異構體、所有可能之幾何異構體及其醫藥學上可接受之鹽。所示之上式I在某些位點處無確定之立體化學。本發明包括所有式I之立體異構體及其醫藥學上可接受之鹽。另外，亦包括立體異構體之混合物以及經分離之特定立體異構體。在用於製備該等化合物之合成程序之過程中或在使用熟習此項技術者已知之外消旋化或差向異構程序中，該等程序之產物可為立體異構體之混合物。

本發明亦涵蓋醫藥組合物，其包含式I化合物與醫藥學

上可接受之載劑之組合。

組合物較佳包含醫藥學上可接受之載劑及治療有效量之如上所述之式I化合物(或其醫藥學上可接受之鹽)。

另外，在此較佳實施例內，本發明涵蓋藉由抑制mTor來治療疾病之醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及非毒性治療有效量之如上所述之式I化合物(或其醫藥學上可接受之鹽)。

術語"醫藥學上可接受之鹽"係指自醫藥學上可接受之非毒性鹼或酸製備之鹽。當本發明之化合物為酸性時，其對應之鹽可自醫藥學上可接受之非毒性鹼(包括無機鹼及有機鹼)便利地製備。衍生自該等無機鹼之鹽包括鋁鹽、銨鹽、鈣鹽、銅(三價及二價)鹽、三價鐵鹽、二價鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳(三價及二價)鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽及其類似鹽。尤其較佳者為銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鉀鹽及鈉鹽。衍生自醫藥學上可接受之有機非毒性鹼之鹽包括一級、二級及三級胺以及環胺及經取代胺(諸如天然產生及經合成之經取代胺)之鹽。可自其形成鹽之其他醫藥學上可接受之有機非毒性鹼包括離子交換樹脂，諸如精胺酸、甜菜鹼、咖啡鹼、膽鹼、N',N'-二苯甲基乙二胺、二乙胺、2-二乙基胺基乙醇、2-二甲基胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基哌啶、還原葡糖胺、葡糖胺、組胺酸、海卓胺、異丙胺、離胺酸、甲基還原葡糖胺、嗎啉、哌嗪、哌啶、聚胺樹脂、普魯卡因、嘌呤、可可豆鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、緩血酸胺及其類似物。

當本發明之化合物為鹼性時，其對應之鹽可自醫藥學上可接受之非毒性酸(包括無機酸及有機酸)便利地製備。舉例而言，該等酸包括乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、麩胺酸、氫溴酸、氫氯酸、羥乙磺酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、扁桃酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、雙羥萘酸、泛酸、磷酸、丁二酸、硫酸、酒石酸、對甲苯磺酸及其類似物。尤其較佳者為檸檬酸、氫溴酸、氫氯酸、順丁烯二酸、磷酸、硫酸及酒石酸。

本發明之醫藥組合物包含作為活性成份之由式I(或其醫藥學上可接受之鹽)表示之化合物、醫藥學上可接受之載劑及可選之其他治療成份或佐劑。組合物包括適用於經口、經直腸、局部及非經腸(包括皮下、肌肉內及靜脈內)投藥之組合物，儘管在任何既定情況下最合適之途徑將視特定主體及投與活性成份之病症之性質及嚴重性而定。可便利地以單位劑型呈現醫藥組合物，且其可以藥劑學技術中熟知之任何方法製備。

實務上，可根據習知醫藥化合技術將本發明之由式I表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽作為活性成份與醫藥載劑組合為均勻混合物。視投藥(例如經口或非經腸(包括靜脈內))所需之製劑形式而定，載劑可採取各種形式。因此可將本發明之醫藥組合物作為各自含有預定量之活性成份的適用於經口投藥之離散單元呈現，諸如膠囊、扁囊劑或錠劑。另外，可將組合物作為散劑、作為顆粒、作為溶

液、作為水性液體中之懸浮液、作為非水性液體、作為水包油型乳液或作為油包水型液體乳液呈現。除以上列出之常用劑型外，亦可以控制釋放方式及/或傳遞裝置投與由式I表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。可以任何藥劑學方法製備組合物。大體而言，該等方法包括使活性成份與組成一或多種必要成份之載劑結合之步驟。大體而言，可藉由均一且均勻地混合活性成份與液體載劑或經精細分開之固體載劑或兩者來製備組合物。接著可便利地將產物成形為所需呈現形式。

因此，本發明之醫藥組合物可包括醫藥學上可接受之載劑及式I之化合物或醫藥學上可接受之鹽。式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽亦可以與一或多種其他治療活性化合物之組合形式包括在醫藥組合物中。

舉例而言，所用醫藥載劑可為固體、液體或氣體。固體載劑之實例包括乳糖、白土、蔗糖、滑石、明膠、瓊脂、果膠、阿拉伯膠、硬脂酸鎂及硬脂酸。液體載劑之實例為糖漿、花生油、橄欖油及水。氣體載劑之實例包括二氧化碳及氮。

在製備用於口服劑型之組合物中可使用任何便利之醫藥介質。舉例而言，水、二醇、油、醇、調味劑、防腐劑、著色劑及其類似物可用於形成口服液體製劑，諸如懸浮液、醃劑及溶液；而諸如澱粉、糖、微晶纖維素、稀釋劑、成粒劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑及其類似物之載劑可用於形成口服固體製劑，諸如散劑、膠囊及錠劑。由於

其投藥便利性，因此錠劑及膠囊為藉以使用固體醫藥載劑之較佳口服劑量單位。視情況可以標準水性或非水性技術塗覆錠劑。

含有本發明之組合物之錠劑(視情況與一或多種配合劑或佐劑一起)可藉由擠壓或成形來製備。可藉由在合適機器中擠壓自由流動形式(諸如粉末或顆粒)之活性成份(視情況與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、表面活性劑或分散劑混合)來製備擠壓錠劑。可藉由在合適機器中使經惰性液體稀釋劑增濕之粉末狀化合物之混合物成形來製得成形錠劑。各錠劑較佳含有約0.05 mg至約5 g活性成份且各扁囊劑或膠囊較佳含有約0.05 mg至約5 g活性成份。

舉例而言，欲用於經口投與人類之調配物可含有與適當及適宜量之載劑材料混合之約0.5 mg至約5 g活性藥劑，該載劑材料可自總組合物之約5%至約95%變化。單位劑型一般含有介於約1 mg與約2 g之間的活性成份，通常為25 mg、50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、500 mg、600 mg、800 mg或1000 mg。

適用於非經腸投藥之本發明之醫藥組合物可以活性化合物於水中之溶液或懸浮液形式來製備。可包括諸如羥丙基纖維素之合適的界面活性劑。亦可在甘油、液體聚乙二醇及其在油中之混合物中製備分散液。另外，可包括防腐劑以防止微生物之有害生長。

適用於可注射用途之本發明之醫藥組合物包括無菌水溶液或分散液。另外，組合物可以無菌粉末之形式用於該等

無菌可注射之溶液或分散液之即用製劑。在所有情況下，最終可注射形式必須為無菌且就易注射能力而言必須為有效流動的。醫藥組合物必須在製造及儲存條件下穩定；因此較佳應防止微生物(諸如細菌及真菌)之污染作用。載劑可為溶劑或分散介質，例如其含有水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液體聚乙二醇)、植物油及其合適之混合物。

本發明之醫藥組合物可為適用於局部用途之形式，諸如氣霧劑、乳膏、軟膏、洗劑、粉劑或其類似物。另外，組合物可為適用於在經皮裝置中使用之形式。可使用本發明之由式I表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽經由習知加工方法製備該等調配物。舉例而言，藉由混合親水性材料與水連同約5 wt%至約10 wt%化合物以產生具有所要稠度之乳膏或軟膏來製備乳膏或軟膏。

本發明之醫藥組合物可為適用於直腸投藥之形式，其中載劑為固體。混合物較佳形成單位劑量栓劑。合適載劑包括可可脂及通常用於此項技術中之其他材料。藉由首先混合組合物與經軟化或經熔化之載劑繼而在模中冷卻且成形來便利地形成栓劑。

除上述載劑成份之外，上述醫藥調配物在適當時可包括一或多種額外載劑成份，諸如稀釋劑、緩衝劑、調味劑、黏合劑、表面活性劑、增稠劑、潤滑劑、防腐劑(包括抗氧化劑)及其類似物。另外，可包括其他佐劑以使調配物與所欲接受者之血液等張。亦可以粉末或液體濃縮物形式

製備含有由式I或其醫藥學上可接受之鹽描述之化合物的組合物。

本發明之化合物及組合物適用於治療乳癌、肺癌、腎癌、前列腺癌、血癌、肝癌、卵巢癌、甲狀腺癌、胃腸道癌及淋巴瘤。該等化合物及組合物適用於抗癌(包括非小細胞肺癌(NSCLC)、腎細胞癌、套細胞淋巴瘤及子宮內膜癌)。另外，該等化合物及組合物適用於治療其他適應症，諸如類風濕性關節炎、錯構瘤症候群、移植排斥、大腸急躁症(IBD)、多發性硬化及免疫抑止。

一般每天約0.01 mg/kg體重至約150 mg/kg體重或者每天每患者約0.5 mg至約7 g之級別上的劑量含量可用於治療上述病症。舉例而言，藉由每天每公斤體重投與約0.01至50 mg化合物或者每天每患者投與約0.5 mg至約3.5 g可有效治療乳癌、肺癌、腎癌、前列腺癌、血癌、肝癌、卵巢癌、甲狀腺癌、胃腸道癌及淋巴瘤。

每天約0.01 mg/kg體重至約150 mg/kg體重或者每天每患者約0.5 mg至約7 g之級別上的劑量含量適用於治療非小細胞肺癌(NSCLC)、腎細胞癌、套細胞淋巴瘤及子宮內膜癌。其可藉由每天每公斤體重投與約0.01至50 mg化合物或者每天每患者投與約0.5 mg至約3.5 g而得以治療。

每天約0.01 mg/kg體重至約150 mg/kg體重或者每天每患者約0.5 mg至約7 g之級別上的劑量含量適用於治療類風濕性關節炎、錯構瘤症候群、移植排斥、大腸急躁症(IBD)、多發性硬化及免疫抑止。其可藉由每天每公斤體

重投與約0.01至50 mg化合物或者每天每患者投與約0.5 mg至約3.5 g而得以治療。

然而，應瞭解，用於任何特定患者之特定劑量含量將視多種因素而定，包括年齡、體重、總體健康、性別、飲食、投藥時間、投藥途徑、排泄率、藥物組合及經受治療之特定疾病之嚴重性。

#### **mTOR活性之抑制之生化檢定：**

使用重組4E-BP1作為受質，在活體外免疫沉澱(IP)激酶檢定中測定化合物抑制mTOR激酶活性之能力。該檢定測定化合物抑制熟知mTOR生理受質4E-BP1之磷酸化之能力。在激酶檢定緩衝液中將來自海拉細胞(HeLa cell)之免疫捕捉mTOR複合體與各種濃度之化合物及His-標籤4E-BP1一起培育，隨後添加ATP以開始在室溫下之反應。在30 min後停止反應且在4°C下在鎳螯合物平板上捕捉磷酸化His-標籤4E-BP1隔夜。接著使用磷酸基-4E-BP1(T37/46)一級抗體及對應之結合HRP之抗兔IgG二級抗體量測4E-BP1之磷酸蘇胺酸含量。二級抗體具有共價連接之報導子酶(例如辣根過氧化酶，HRP)，使得可定量測定一級抗體與磷酸化4E-BP1之結合，其量與二級抗體與報導子酶結合之量相等。可藉由與適當HRP受質一起培育來測定二級抗體之量。

所用之儲備試劑如下：

細胞溶解緩衝液：

40 mM HEPES, pH 7.5, 含有120 mM NaCl、1 mM

EDTA、10 mM 焦磷酸鈉、10 mM  $\beta$ -甘油磷酸酯、50 mM 氯化鈉、1.5 mM 鈳酸鈉及0.3% CHAPS。

完全小型無EDTA蛋白酶抑制劑(Roche, 目錄號#11 836 170 001)

海拉細胞小球(Paragon Bioservices)

用於免疫沉澱之蛋白G塗覆板(Pierce, 目錄號#15131)

mTOR(aka FRAP)N-19抗體(Santa Cruz Biotechnology, 目錄號#sc-1549)

IP洗滌緩衝液：

50 mM HEPES, pH 7.5, 含有150 mM NaCl。

激酶緩衝液：

20 mM HEPES, pH 7.5, 含有10 mM  $MgCl_2$ 、4 mM  $MnCl_2$ 、10 mM  $\beta$ -巯基乙醇及200  $\mu$ M鈳酸鈉。檢定時新鮮配製。

重組4E-BP1(aka PHAS I)(Calbiochem, 目錄號#516675)

以激酶檢定緩衝液稀釋4E-BP1儲備液(1 mg/mL)120倍以獲得在30  $\mu$ L中之0.25  $\mu$ g/孔之濃度。

ATP溶液

以激酶緩衝液製備330  $\mu$ M ATP儲備液。

Ni螯合物平板(Pierce, 目錄號#15242)

抗體稀釋緩衝液：

含有5%脫脂乳之TBST。

磷酸基-4E-BP1(T37/46)抗體：

在抗體稀釋緩衝液中之磷酸基-4E-BP1(T37/46)抗體

(Cell Signaling Technology, 目錄號# 9459)之1:1000稀釋液。

### 結合HRP之驢抗兔IgG

在抗體稀釋緩衝液中之結合HRP之抗兔IgG(GE Healthcare, 目錄號# NA934)的1:10,000稀釋液。

### HRP受質：

化學發光試劑(Pierce, 目錄號# 37074)

### 檢定方案：

藉由使25 g細胞小球於60 mL細胞溶解緩衝液中均質化來大量製備海拉細胞溶胞物，且接著在12,000 rpm下離心30 min。將透明上清液轉移至新管中，等分，速凍且在-80°C下儲存直至使用。

以溶解緩衝液洗滌蛋白G塗覆96孔板一次且將50  $\mu$ L經稀釋mTOR抗體添加至各孔中，且在室溫下培育30-60 min。接著將50  $\mu$ g海拉細胞溶胞物添加至各孔中之50  $\mu$ L溶解緩衝液中，且在4°C下在冷室中於震盪器上培育2-3 h。移除溶胞物且以100  $\mu$ L完全溶解緩衝液洗滌平板3次。進一步以100  $\mu$ L高鹽洗滌緩衝液洗滌平板2次。將經稀釋4E-BP1(受質)以30  $\mu$ L添加至各孔中。將5  $\mu$ L各種濃度之化合物添加至各孔中。藥物濃度自30  $\mu$ M至0.1  $\mu$ M變化。最終DMSO濃度為1%。僅將DMSO添加至陽性對照孔中。對於陰性對照孔而言，不添加ATP溶液但代以添加15  $\mu$ L激酶緩衝液，藉由將15  $\mu$ L ATP添加至除陰性對照孔外之其餘孔中直至100  $\mu$ M之最終濃度而開始反應。反應在室溫下進行

30 min。接著將45  $\mu\text{L}$ 反應混合物轉移至Ni螯合物平板中且在4 $^{\circ}\text{C}$ 下培育隔夜。以抗體稀釋緩衝液洗滌平板一次且將50  $\mu\text{L}$ 經稀釋磷酸基-4E-BP1抗體添加至各孔中，且在室溫下培育1 h。接著以TBST洗滌平板4次且將50  $\mu\text{L}$ 經稀釋抗兔二級抗體添加至各平板中，且在室溫下培育1 h。以100  $\mu\text{L}$  TBST洗滌平板4次。將50  $\mu\text{L}$  Pierce Femto化學發光試劑添加至各孔中且使用維克托機器(victor machine)量測化學發光。

比較在化合物存在下所獲得之檢定信號與陽性及陰性對照之檢定信號以允許在多種化合物濃度下測定磷酸基-4E-BP1磷酸化之抑制程度。將該等抑制值擬合成S形劑量響應抑制曲線以確定 $\text{IC}_{50}$ 值(亦即抑制50% 4E-BP1磷酸化之化合物濃度)。

量測4E-BP1(T37/46)磷酸化之抑制的基於mTOR細胞之機構檢定

將MDA-MB-231細胞以 $2 \times 10^4$ 個細胞/孔塗板於96孔板中之90  $\mu\text{L}$ 完全生長培養基中，且在37 $^{\circ}\text{C}$  O/N下於 $\text{CO}_2$ 恆溫箱中培育。在37 $^{\circ}\text{C}$ 下於 $\text{CO}_2$ 恆溫箱中以劑量響應方式用多種化合物處理細胞3 h，隨後製成細胞溶胞物以量測在T37/46處之4E-BP1磷酸化之抑制。將細胞溶胞物轉移至經4E-BP1抗體塗覆之96-孔板上以捕捉磷酸基-4E-BP1(T37/46)，且在4 $^{\circ}\text{C}$ 下O/N培育。藉由培育具有抗兔磷酸基-4E-BP1(T37/46)抗體及對應之結合HRP之山羊抗兔IgG的孔而進一步量測磷酸基-4E-BP1於各孔中之量。以化學發光法

量測存在於各孔中之HRP的量，其對應於各孔中磷酸基-4E-BP1之量。使用6點劑量響應曲線確定IC<sub>50</sub>值。

#### IGF-1R活性之抑制之生化檢定：

使用含有表現於Sf9細胞中之人類IGF-1R之細胞質激酶域的純化GST融合蛋白，在酪胺酸激酶檢定中顯示IGF-1R抑制。在經1 µg/孔之激酶緩衝液(50 mM HEPES(pH 7.4)、125 mM NaCl、24 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM MnCl<sub>2</sub>、1%甘油、200 µM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>及2 mM DTT)中之受質聚麩胺酸-酪胺酸(4:1比率)預塗覆之Immulon-4 96孔板(Thermo Labsystems)中，以含有1-100 nM(取決於比活性)之90 µl最終體積進行此檢定。藉由添加100 µM最終濃度之ATP而起始酶促反應。在室溫下培育30分鐘後，以含有0.02% Tween-20之2 mM咪唑緩衝生理食鹽水洗滌平板。接著將平板與167 ng/mL(在含有3%牛血清白蛋白(BSA)、0.5% Tween-20及200 µM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>之磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)中稀釋)之結合馬辣根過氧化酶(HRP)(Calbiochem)之抗磷酸酪胺酸小鼠單株抗體pY-20在室溫下一起培育2小時。在3×250 µL洗滌後，藉由與100 µL/孔ABTS(Kirkegaard & Perry Labs, Inc.)在室溫下一起培育30分鐘來偵測所結合之抗磷酸酪胺酸抗體。藉由添加100 µL/孔之1% SDS來停止反應，且以平板讀取器在405/490 nm下量測磷酸酪胺酸依賴性信號。

本發明之實例證明下列各項中之至少一者：

I)如mTOR活性之抑制之生化檢定中所測定，由經免疫捕捉之人類mTOR抑制4E-BP1磷酸化，其IC<sub>50</sub>值介於0.001

$\mu\text{M}$ 與  $11.00 \mu\text{M}$ 之間。有利的是  $\text{IC}_{50}$ 值小於  $1.00 \mu\text{M}$ 且更有利的是  $\text{IC}_{50}$ 值低於  $0.1 \mu\text{M}$ 。最有利的是  $\text{IC}_{50}$ 值小於  $0.01 \mu\text{M}$ 。

II)在基於 mTOR 細胞之機構檢定中抑制 4E-BP1(T37/46) 磷酸化，其  $\text{IC}_{50}$ 值低於  $40 \mu\text{M}$ 。

III)在 IGF-1R 活性之抑制之生化檢定中 IGF-1R 之抑制，其  $\text{IC}_{50}$ 值低於  $15 \mu\text{M}$ 。

### 實驗

下列流程、中間體及實例用於示範如何合成本發明之化合物，但無論如何不限制本發明。另外，使用下列縮寫：Me 為甲基，Et 為乙基，iPr 為異丙基，n-Bu 為正丁基，t-Bu 為第三丁基，Ac 為乙醯基，Ph 為苯基，4Cl-Ph 或 (4Cl)Ph 為 4-氯苯基，4Me-Ph 或 (4Me)Ph 為 4-甲基苯基，(p-CH<sub>3</sub>O)Ph 為對甲氧基苯基，(p-NO<sub>2</sub>)Ph 為對硝基苯基，4Br-Ph 或 (4Br)Ph 為 4-溴苯基，2-CF<sub>3</sub>-Ph 或 (2CF<sub>3</sub>)Ph 為 2-三氟甲基苯基，DMAP 為 4-(二甲基胺基)吡啶，DCC 為 1,3-二環己基碳化二醯亞胺，EDC 為 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺氫酸鹽，HOBt 為 1-羥基苯并三唑，HOAt 為 1-羥基-7-氮雜苯并三唑，TMP 為四甲基哌啶，n-BuLi 為正丁基鋰，CDI 為 1,1'-羰基二咪唑，DEAD 為偶氮二羧酸二乙酯，PS-PPh<sub>3</sub> 為聚苯乙烯三苯膦，DIEA 為二異丙基乙胺，DIAD 為偶氮二羧酸二異丙酯，DBAD 為偶氮二羧酸二第三丁酯，HPFC 為高效急驟層析，rt 或 RT 為室溫，min 為分鐘，h 為小時，Bn 為苯甲基且 LAH 為氫化鋁鋰。

因此，以下為可用作mTOR抑制實例之形成中之中間體的化合物。

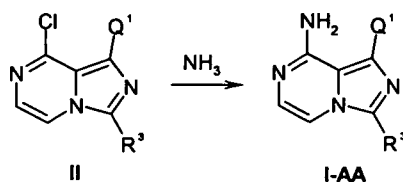
根據下列方法製備本發明之式I化合物及用於合成本發明之化合物之中間體。當如以下流程1中所示製備式I-AA化合物時，



使用方法A：

方法A：

### 流程1

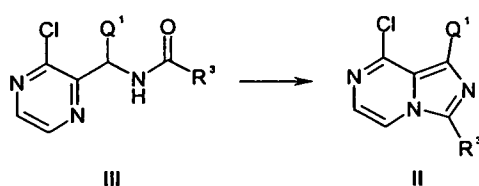


其中 $Q^1$ 及 $R^3$ 係如先前對式I化合物所定義。

在式I-AA化合物之典型製備中，使式II化合物與氨在合適溶劑中反應。用於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；二甲基甲醯胺(DMF)；二甲亞砜(DMSO)；乙腈；醇，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、三氟乙醇及其類似物；及氯化溶劑，諸如二氯甲烷( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )或氯仿( $\text{CHCl}_3$ )。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑為異丙醇及THF與異

丙醇之混合物。在介於約  $-78^{\circ}\text{C}$  與約  $120^{\circ}\text{C}$  之間的溫度下進行上述製程。較佳在  $80^{\circ}\text{C}$  與約  $120^{\circ}\text{C}$  之間進行反應。較佳在密封反應容器(諸如(但不限於)厚壁玻璃反應容器或不銹鋼帕爾高壓罐(Parr bomb))中進行產生本發明之化合物之上述製程。較佳使用過量之反應物氨。如以下流程2中所示製備流程1之式II化合物：

流程 2

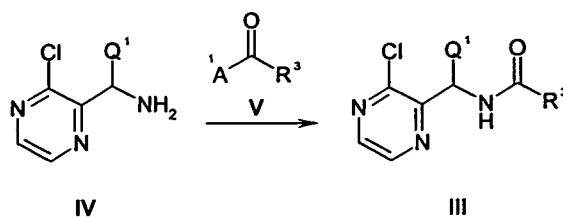


其中  $\text{Q}^1$  及  $\text{R}^3$  係如先前對式I化合物所定義。

在式II化合物之典型製備中，在合適溶劑中在合適反應溫度下以  $\text{POCl}_3$  或經分離"維路斯梅爾鹽"("Vilsmeier salt") [目錄號# 33842-02-3] 處理式III中間體。用於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；乙腈；及氯化溶劑，諸如二氯甲烷( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )或氯仿( $\text{CHCl}_3$ )。若需要則使用該等溶劑之混合物或不使用溶劑。較佳溶劑包括二氯甲烷及乙腈。在介於約  $-78^{\circ}\text{C}$  與約  $120^{\circ}\text{C}$  之間的溫度下進行上述製程。較佳在  $20^{\circ}\text{C}$  與約  $95^{\circ}\text{C}$  之間進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等莫耳量之反應物。

如以下流程3中所示製備流程2之式III化合物：

### 流程3



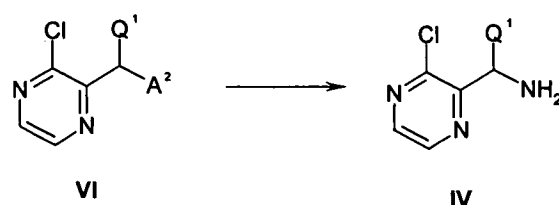
其中  $Q^1$  及  $R^3$  係如先前對式I化合物所定義且  $A^1=OH$ 、烷氧基或諸如鹵素或咪唑之脫離基。

在式III化合物之典型製備中，在合適醯胺偶合條件下使式IV化合物與式V化合物反應。合適條件包括(但不限於)以偶合試劑(諸如DCC或EDC)協同DMAP、HOBt、HOAt及其類似物處理式IV及式V化合物(當  $A^1=OH$  時)。用於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；二甲基甲醯胺(DMF)；二甲亞砜(DMSO)；乙腈；鹵化溶劑，諸如氯仿或二氯甲烷。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑為二氯甲烷及DMF。在介於約  $0^\circ C$  與約  $80^\circ C$  之間的溫度下進行上述製程。較佳在約室溫下進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等莫耳量之反應物。或者，使式IV及式V化合物(其中  $A^1=F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ )與鹼(諸如三乙胺或乙基二異丙胺及其類似物)協同DMAP及其類似物反應。用於此製程之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如

四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；二甲基甲醯胺(DMF)；二甲亞砜(DMSO)；乙腈；鹵化溶劑，諸如氯仿或二氯甲烷。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑為二氯甲烷。在介於約 $-20^{\circ}\text{C}$ 與約 $40^{\circ}\text{C}$ 之間的溫度下進行上述製程。較佳在 $0^{\circ}\text{C}$ 與 $25^{\circ}\text{C}$ 之間進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等莫耳量之式IV及式V化合物(其中 $A^1 = \text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ )及鹼及亞化學計量之DMAP。另外，用於使式IV化合物轉化為式III化合物之其他合適反應條件可見於Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 第二版；Wiley and Sons: New York, 1999, 第1941-1949頁中。

如以下流程4中所示製備流程3之式IV化合物：

#### 流程4



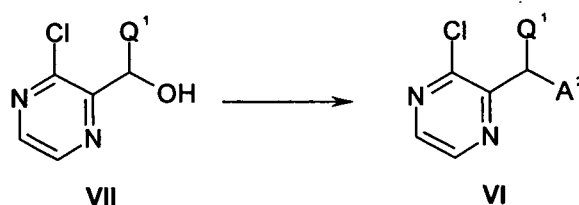
其中 $Q^1$ 係如先前對式I化合物所定義且 $A^2 = \text{苯二醯亞胺基}$ 或 $\text{N}_3$ 。

在式IV化合物之典型製備中，使式VI化合物在合適溶劑中在合適反應條件下進行反應。當 $A^2 = \text{苯二醯亞胺基}$ 時，合適條件包括以肼在合適溶劑中處理式VI化合物。用於上

述製程中之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；二甲基甲醯胺(DMF)；二甲亞砜(DMSO)；乙腈；鹵化溶劑，諸如氯仿或二氯甲烷；醇溶劑，諸如甲醇及乙醇。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑為乙醇。在介於約0°C與約80°C之間的溫度下進行上述製程。較佳在約22°C下進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等莫耳量之反應物。在使式VI化合物轉化為式IV化合物中，若 $A^2=N_3$ ，則熟習此項技術者將認可可使用典型疊氮化物還原條件，其包括(但不限於) $PPh_3$ 及水或在諸如鈀之金屬催化劑存在下之氫化作用。

如以下流程5中所示製備流程4之式VI化合物：

#### 流程5



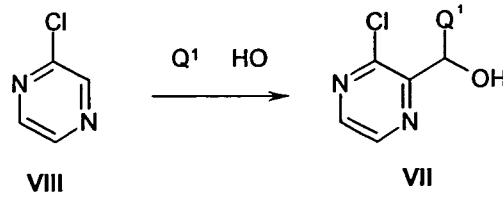
其中 $Q^1$ 係如先前對式I化合物所定義且 $A^2$ =苯二醯亞胺基或 $N_3$ 。

在式VI化合物(當 $A^2$ =苯二醯亞胺基時)之典型製備中，使式VII化合物與苯二醯亞胺在典型光伸條件(Mitsunobu condition)下在合適溶劑中於合適反應物存在下反應。用

於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；二甲基甲醯胺(DMF)；二甲亞砜(DMSO)；乙腈(CH<sub>3</sub>CN)；氯化溶劑，諸如二氯甲烷(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)或氯仿(CHCl<sub>3</sub>)。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑為THF。用於上述製程中之合適反應物包括(但不限於)三苯膦及其類似物及偶氮二羧酸酯(DIAD、DEAD、DBAD)。較佳反應物為三苯膦或與樹脂結合之三苯膦(PS-PPh<sub>3</sub>)及DIAD。在介於約-78°C與約100°C之間的溫度下進行上述製程。較佳在約22°C下進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等莫耳量之反應物。一般每當量式VII化合物使用1當量或稍過量(1.1當量)之三苯膦、DIAD及苯二醯亞胺。另外，可使式VII化合物與Ts<sub>2</sub>O、Ms<sub>2</sub>O、Tf<sub>2</sub>O、TsCl、MsCl或SOCl<sub>2</sub>反應(其中羥基經轉化為脫離基，諸如其各自之甲苯磺酸根、甲磺酸根、三氟甲磺酸根或諸如氯之鹵素)且隨後與胺等效物(諸如NH(Boc)<sub>2</sub>、苯二醯亞胺、苯二醯亞胺鉀或疊氮化鈉)反應。藉由已知方法(諸如藉由在酸性條件(NH(Boc)<sub>2</sub>)下以如流程4中所示之胼(苯二醯亞胺)或以三苯膦/水(疊氮化物)處理)轉化胺等效物將生成如流程4中所示之所需胺。

如以下流程6中所示自醛Q<sup>1</sup>-CHO及2-氯吡嗪VIII製備流程5之式VII化合物：

## 流程 6



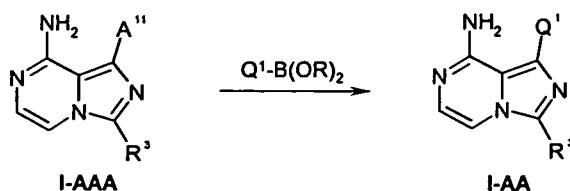
其中  $Q^1$  係如先前對式 I 化合物所定義。

在式 VII 化合物之典型製備中，使式 VIII 化合物在合適溶劑中在合適反應條件下與式  $Q^1$ -CHO 化合物反應。合適條件包括(但不限於)以鹼(諸如四甲基哌啶鎂(Li-TMP))處理式 VIII 化合物繼而以式  $Q^1$ -CHO 化合物處理。可藉由使四甲基哌啶與正丁基鎂在  $-78^\circ\text{C}$  下反應且加熱至  $0^\circ\text{C}$  來製備四甲基哌啶鎂。用於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚及其類似物。若必要則可添加極性溶劑，諸如六甲基磷醯胺(HMPA)、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啶酮(DMPU)及其類似物。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑為 THF。在介於約  $-80^\circ\text{C}$  與約  $20^\circ\text{C}$  之間的溫度下進行上述製程。較佳在  $-78^\circ\text{C}$  至  $0^\circ\text{C}$  下進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等莫耳量之反應物。

亦根據下列方法製備本發明之式 I 化合物及用於合成本發明之化合物之中間體。當如以下流程 7 中所示自式 I-AAA 化合物製備式 I-AA 化合物時，使用方法 AA：

## 方法 AA :

## 流程 7



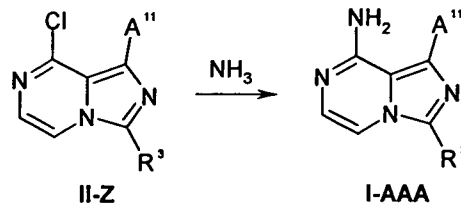
其中  $Q^1$  及  $R^3$  係如先前對式 I 化合物所定義， $A^{11}$  = 諸如 Cl、Br 或 I 之鹵素且  $B(OR)_2$  = 合適酮酸/酯。

在式 I-AA 化合物之典型製備中，使式 I-AAA 化合物在合適溶劑中經由典型鈴木偶合 (Suzuki coupling) 程序與合適酮酸/酯 ( $Q^1-B(OR)_2$ ) 反應。用於上述製程中之合適溶劑包括 (但不限於) 醚，諸如四氫呋喃 (THF)、乙二醇二甲醚、二噁烷、二甲氧乙烷及其類似物；二甲基甲醯胺 (DMF)；二甲亞砜 (DMSO)；乙腈；醇，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、三氟乙醇及其類似物；及氯化溶劑，諸如二氯甲烷 ( $CH_2Cl_2$ ) 或氯仿 ( $CHCl_3$ )。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑為二甲氧乙烷/水。在介於約  $-78^\circ C$  與約  $120^\circ C$  之間的溫度下進行上述製程。較佳在  $60^\circ C$  與約  $100^\circ C$  之間進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等莫耳量之反應物。

熟習此項技術者將瞭解替代方法可應用於自式 I-AAA 化合物製備式 I-AA 化合物。舉例而言，可使式 I-AAA 化合物

在合適溶劑中經由典型斯迪勒偶合(Stille coupling)程序與合適有機錫試劑 $Q^1-SnBu_3$ 或其類似物反應。如以下流程8中所示製備流程7之式I-AAA化合物：

### 流程 8

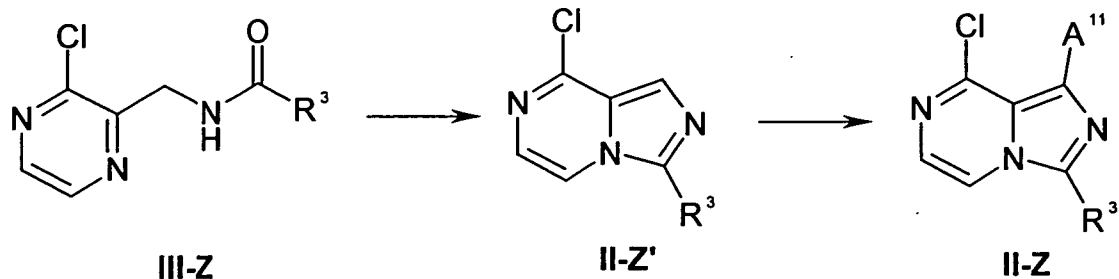


其中 $R^3$ 係如先前對式I化合物所定義且 $A^{11}$ =諸如Cl、Br或I之鹵素。

在式I-AAA化合物之典型製備中，使式II-Z化合物與氨在合適溶劑中反應。用於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；二甲基甲醯胺(DMF)；二甲亞砜(DMSO)；乙腈；醇，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、三氟乙醇及其類似物；及氯化溶劑，諸如二氯甲烷( $CH_2Cl_2$ )或氯仿( $CHCl_3$ )。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑為異丙醇及THF與異丙醇之混合物。在介於約 $-78^\circ C$ 與約 $120^\circ C$ 之間的溫度下進行上述製程。較佳在 $80^\circ C$ 與約 $120^\circ C$ 之間進行反應。較佳在密封反應容器(諸如(但不限於)厚壁玻璃反應容器或不銹鋼帕爾高壓罐)中進行產生本發明之化合物之上述製程。較佳使用過量之反應物氨。

如以下流程9中所示製備流程8之式II-Z化合物：

## 流程 9



其中  $R^3$  係如先前對式 I 化合物所定義且  $A^{11}$  = 諸如 Cl、Br 或 I 之鹵素。

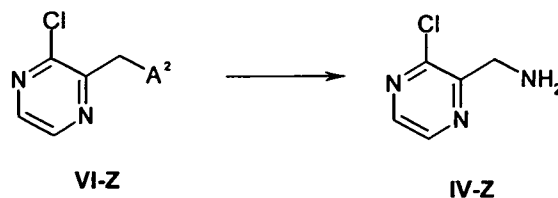
在式 II-Z 化合物之典型製備中，將中間體 III-Z 轉化成式 II-Z' 化合物。在合適溶劑中在合適反應溫度下以  $POCl_3$  處理式 III-Z 中間體。用於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如四氫呋喃 (THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；乙腈；及鹵化溶劑，諸如二氯甲烷 ( $CH_2Cl_2$ ) 或氯仿 ( $CHCl_3$ )。若需要則使用該等溶劑之混合物。較佳溶劑包括二氯甲烷及乙腈。在介於約  $-78^\circ C$  與約  $120^\circ C$  之間的溫度下進行上述製程。較佳在  $20^\circ C$  與約  $95^\circ C$  之間進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等莫耳量之反應物。在將式 III-Z 化合物轉化成式 II-Z' 化合物中，使用合適之鹵化劑(但不限於)  $Br_2$ 、 $I_2$ 、 $Cl_2$ 、*N*-氯代丁二醯亞胺、*N*-溴代丁二醯亞胺或 *N*-碘代丁二醯亞胺。較佳鹵化劑為 *N*-碘代丁二醯亞胺。用於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如四氫呋喃 (THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；



二氯甲烷。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑為二氯甲烷。在介於約0°C與約80°C之間的溫度下進行上述製程。較佳在約22°C下進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等莫耳量之反應物。另外，若式IV-Z化合物為鹽或雙鹽，則必需合適之鹼且其包括(但不限於)二異丙基乙胺或三乙胺。或者，使式IV-Z及式V化合物(其中 $A^1=F$ 、Cl、Br、I)與鹼(諸如三乙胺或乙基二異丙胺及其類似物)協同DMAP及其類似物反應。用於此製程之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；二甲基甲醯胺(DMF)；二甲亞砜(DMSO)；乙腈；鹵化溶劑，諸如氯仿或二氯甲烷。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑為二氯甲烷。在介於約-20°C與約40°C之間的溫度下進行上述製程。較佳在0°C與25°C之間進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等莫耳量之式IV-Z及式V化合物(其中 $A^1=F$ 、Cl、Br、I)及鹼及亞化學計量之DMAP。另外，用於使胺(式IV-Z化合物)轉化為醯胺(式III-Z化合物)之其他合適反應條件可見於Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 第二版; Wiley and Sons: New York, 1999, 第1941-1949頁。

如以下流程11中所示製備流程10之式IV-Z化合物：

流程11

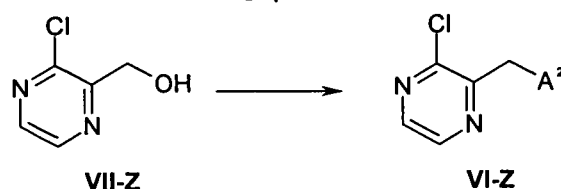


其中 A<sup>2</sup>=苯二醯亞胺基或 N<sub>3</sub>。

在式IV-Z化合物之典型製備中，使式VI-Z化合物在合適溶劑中在合適反應條件下反應。當A<sup>2</sup>=苯二醯亞胺基時，合適條件包括以肼在合適溶劑中處理式VI-Z化合物。用於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；二甲基甲醯胺(DMF)；二甲亞砜(DMSO)；乙腈；鹵化溶劑，諸如氯仿或二氯甲烷；醇溶劑，諸如甲醇及乙醇。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑為乙醇。在介於約0°C與約80°C之間的溫度下進行上述製程。較佳在約22°C下進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等莫耳量之反應物。

如以下流程12中所示製備流程11之式VI-Z化合物：

流程12



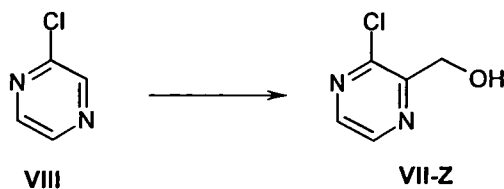
其中  $A^2$  = 苯二醯亞胺基或  $N_3$ 。

在式 VI-Z 化合物 (當  $A^2$  = 苯二醯亞胺基時) 之典型製備中，使式 VII-Z 化合物與苯二醯亞胺在典型光伸條件下在合適溶劑中在合適反應物存在下反應。用於上述製程中之合適溶劑包括 (但不限於) 醚，諸如四氫呋喃 (THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；二甲基甲醯胺 (DMF)；二甲亞砜 (DMSO)；乙腈 ( $CH_3CN$ )；氯化溶劑，諸如二氯甲烷 ( $CH_2Cl_2$ ) 或氯仿 ( $CHCl_3$ )。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑為 THF。用於上述製程中之合適反應物包括 (但不限於) 三苯膦及其類似物及偶氮二羧酸酯 (DIAD、DEAD、DBAD)。較佳反應物為三苯膦或與樹脂結合之三苯膦 (PS- $PPh_3$ ) 及 DIAD。在介於約  $-78^\circ C$  與約  $100^\circ C$  之間的溫度下進行上述製程。較佳在約  $22^\circ C$  下進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等莫耳量之反應物。一般每當量式 VII-Z 化合物使用 1.0 或 1.1 當量之三苯膦、DIAD 及苯二醯亞胺。另外，可使式 VII-Z 化合物與  $Ts_2O$ 、 $Ms_2O$ 、 $Tf_2O$ 、 $TsCl$ 、 $MsCl$  或  $SOCl_2$  反應 (其中羥基經轉化為脫離基，諸如其各自之甲苯磺酸根、甲磺酸根、三氟甲磺酸根或諸如氯之鹵素) 且隨後與胺等效物 (諸如  $NH(Boc)_2$ 、苯二醯亞胺、苯二醯亞胺鉀或疊氮化鈉) 反應。藉由已知方法 (諸如藉由在酸性條件 ( $NH(Boc)_2$ ) 下以如流程 4 中所示之胼 (苯二醯亞胺) 或以三苯膦/水 (疊氮化物)

處理)轉化胺等效物將生成如流程4中所示之所需胺。

如以下流程13中所示自2-氯吡嗪VIII製備流程12之式VII-Z化合物：

流程13

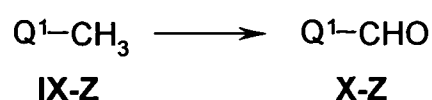


在式VII-Z化合物之典型製備中，使式VIII化合物在合適溶劑中在合適反應條件下反應。合適反應條件包括(但不限於)以鹼(諸如四甲基哌啶鋰(Li-TMP))處理式VIII化合物繼而以含有羰基等效物之試劑處理繼而以合適之還原劑處理。可藉由使四甲基哌啶與正丁基鋰在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下反應且加熱至 $0^{\circ}\text{C}$ 來製備四甲基哌啶鋰。用於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚及其類似物。若必要則可添加極性溶劑，諸如六甲基磷醯胺(HMPA)、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啶酮(DMPU)及其類似物。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑為THF。合適之羰基等效物試劑包括(但不限於)甲醯胺(諸如DMF)或合適之氯甲酸酯(諸如氯甲酸甲酯或氯甲酸乙酯)。在添加合適羰基等效物試劑之後，向反應中饋入諸如(但不限於)甲醇或乙醇之極性質子溶劑，繼而以諸如硼氫化鈉之合適還原劑處理。在介於約 $-80^{\circ}\text{C}$ 與約 $20^{\circ}\text{C}$ 之間的溫度下進行上述製程。較佳在 $-78^{\circ}\text{C}$ 至 $0^{\circ}\text{C}$

下進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等莫耳量之反應物。

如以下流程 14 中所示製備流程 6 之式 X-Z(Q<sup>1</sup>-CHO) 化合物：

#### 流程 14



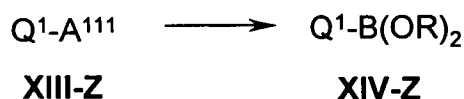
其中 Q<sup>1</sup> 係如先前對式 I 化合物所定義。

在式 X-Z(Q<sup>1</sup>-CHO) 化合物之典型製備中，在合適反應條件下使式 IX-Z(Q<sup>1</sup>-CH<sub>3</sub>) 化合物與合適氧化劑反應。合適氧化劑包括(但不限於)二氧化硒。用於上述製程中之合適反應條件包括(但不限於)加熱二氧化硒與式 IX-Z(Q<sup>1</sup>-CH<sub>3</sub>) 化合物之純混合物或在合適溶劑(諸如(但不限於)氯苯或環丁碲)中之混合物。在介於約 120°C 與約 180°C 之間的溫度下進行上述製程。較佳在 150°C 至 165°C 下進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用 1-1.5 eq. 之二氧化硒。或者，首先使式 IX-Z(Q<sup>1</sup>-CH<sub>3</sub>) 化合物與鹵化劑及自由基引發劑在合適反應條件下在合適溶劑中反應以生成式 Q<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-Hal 化合物(其中 Hal=Cl 或 Br)，該化合物接著進一步與 DMSO 及鹼

在合適反應條件下反應以生成式 X-Z(Q<sup>1</sup>-CHO) 化合物。合適鹵化劑包括(但不限於)溴、N-溴代丁二醯亞胺及氯。較佳使用 N-溴代丁二醯亞胺。合適之自由基引發劑包括(但不限於)2,2'-偶氮二異丁腈(AIBN)及 UV 光。較佳使用 AIBN。儘管可添加其他鹵化溶劑，但較佳使用四氯化碳作為鹵化步驟之溶劑。可在介於約 60°C 與約 100°C 之間的溫度下進行鹵化。較佳在約 80°C 下進行反應。合適之鹼包括(但不限於)碳酸氫鈉、磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉及三甲基吡啶。較佳使用碳酸氫鈉。儘管可添加其他溶劑，但較佳使用 DMSO 作為溶劑。可在介於約 40°C 與約 140°C 之間的溫度下進行第二步驟。較佳在約 90°C 下進行反應。另外，用於使 Q<sup>1</sup>-CH<sub>3</sub> 轉化為 Q<sup>1</sup>-CHO 之其他合適反應條件可見於 Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 第二版; Wiley and Sons: New York, 1999, 第 1205-1207 頁及第 1222-1224 頁。

如以下流程 15 中所示製備流程 7 之式 XIV-Z(Q<sup>1</sup>-B(OR)<sub>2</sub>) 化合物：

流程 15



其中 Q<sup>1</sup> 係如先前對式 I 化合物所定義，A<sup>111</sup>=OTf 或諸如 Cl、Br 或 I 之鹵素且 B(OR)<sub>2</sub>=合適酮酸/酯。

在式 XIV-Z(Q<sup>1</sup>-B(OR)<sub>2</sub>) 化合物之典型製備中，使式 XIII-

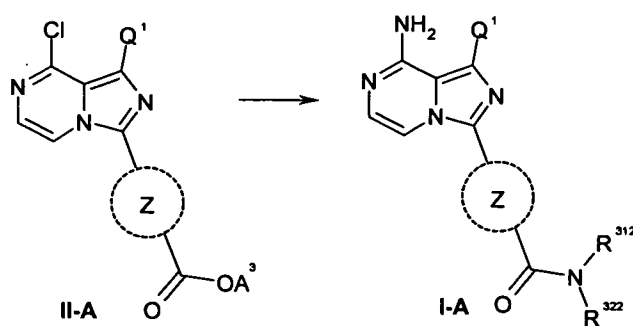
Z(Q<sup>1</sup>-A<sup>111</sup>)化合物與合適金屬催化劑及合適硼化劑在合適反應條件下反應。合適金屬催化劑包括(但不限於)在氯化1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑鎊存在下之Pd(OAc)<sub>2</sub>。合適硼化劑包括(但不限於)雙(頻哪醇根基)二硼(bis(pinacolato)diboron)。用於上述製程中之合適反應條件包括(但不限於)加熱Pd(OAc)<sub>2</sub>、氯化1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑鎊、KOAc及雙(頻哪醇)硼烷於合適溶劑(諸如(但不限於)THF)中之混合物。可在介於約20°C與約100°C之間的溫度下進行上述製程。較佳在60°C至80°C下進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力,但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量,但較佳使用2-3 eq. KOAc、1-1.5 eq. 雙(頻哪醇)硼烷、0.03-1 eq. Pd(OAc)<sub>2</sub>及0.09-3 eq. 氯化1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑鎊。另外,用於使Q<sup>1</sup>-A<sup>111</sup>轉化為Q<sup>1</sup>-B(OR)<sub>2</sub>之其他合適反應條件可見於涉及多種Q<sup>1</sup>-A<sup>111</sup>或芳基鹵化物/雜芳基鹵化物及多種條件之文獻中(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003, 12(22), 4001; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003, 13(18), 3059; Chemical Communications (Cambridge, UK), 2003, 23, 2924; Synthesis, 2002, 17, 2503; Angewandte Chemie, International Ed., 2002, 41(16), 3056; Journal of the American Chemical Society, 2002, 124(3), 390; Organic Letters, 2002, 4(4), 541; Tetrahedron, 2001, 57(49), 9813; Journal of Organic Chemistry, 2000, 65(1), 164; Journal of

Organic Chemistry, 1997, 62(19), 6458; Journal of Organometallic Chemistry, 1983, 259(3), 269)。在某些情況下，式 XIII-Z(Q<sup>1</sup>-A<sup>111</sup>) 化合物及式 XIV-Z(Q<sup>1</sup>-B(OR)<sub>2</sub>) 化合物為市售或根據文獻程序合成。在二者均不可用之情況下，經由本文實驗部分中所述之程序合成式 XIII-Z(Q<sup>1</sup>-A<sup>111</sup>) 化合物及式 XIV-Z(Q<sup>1</sup>-B(OR)<sub>2</sub>) 化合物。

本文所述之化合物中之 R<sup>3</sup> 及 Q<sup>1</sup> 在某些情況下均含有可進一步經操縱之官能基。熟習此項技術者應瞭解可以關鍵中間體或以後期化合物完成該官能基操縱。該等官能基轉化例示於以下流程 16-26 中以及實驗部分中但無論如何不意謂限制該等轉化之範疇。另外，流程 16-26 中所示之化學亦可應用於式 I-AAA、式 II-Z 及式 II-Z' 化合物。

如以下流程 17 中所示製備式 I-A 化合物 (其中 R<sup>3</sup>=Z-CONR<sup>312</sup>R<sup>322</sup> 之式 I-AA 化合物)：

#### 流程 16



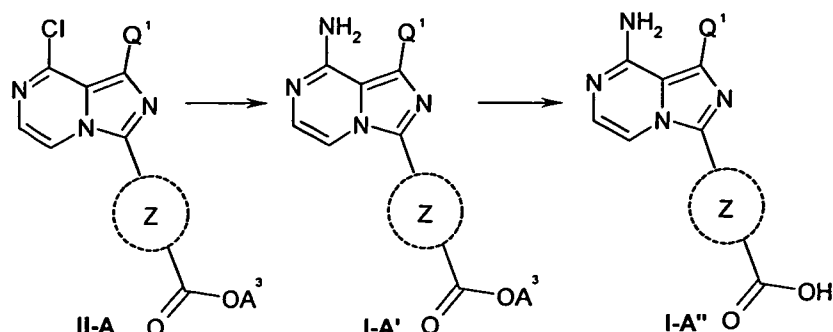
其中 Q<sup>1</sup>、R<sup>312</sup> 及 R<sup>322</sup> 係如先前對式 I 化合物所定義且 A<sup>3</sup>=氫或諸如甲基或乙基之烷基。

在式 I-A 化合物之典型製備中，當 A<sup>3</sup>=烷基且 R<sup>312</sup> 及 R<sup>322</sup> 均等於 H 時，式 II-A 化合物 (其中 R<sup>3</sup>=Z-CO<sub>2</sub>A<sup>3</sup> 之式 II 化合物)

與氨在合適溶劑中之反應生成式I-A化合物。用於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；二甲基甲醯胺(DMF)；二甲亞砜(DMSO)；乙腈；醇，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、三氟乙醇及其類似物；及氯化溶劑，諸如二氯甲烷( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )或氯仿( $\text{CHCl}_3$ )。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑為異丙醇及異丙醇/THF之混合物。在介於約 $-78^\circ\text{C}$ 與約 $120^\circ\text{C}$ 之間的溫度下進行上述製程。較佳在 $80^\circ\text{C}$ 與約 $120^\circ\text{C}$ 之間進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等莫耳量之反應物。另外，在式I-A化合物之典型製備中，在合適溶劑中使式II-A化合物(當 $\text{A}^3=\text{H}$ 時)與 $\text{HNR}^{312}\text{R}^{322}$ 反應繼而與氨反應。當 $\text{A}^3=\text{H}$ 時，使用如流程3中所述之典型偶合程序(經由以 $\text{SOCl}_2$ 或乙二醯氯處理使 $\text{CO}_2\text{H}$ 轉化為 $\text{COCl}$ 繼而與 $\text{HR}^{312}\text{R}^{322}$ 反應，或者以EDC或DCC協同DMAP、HOBt或HOAt及其類似物處理 $\text{CO}_2\text{H}$ 及 $\text{HR}^{312}\text{R}^{322}$ )以提供羧酸至醯胺之轉化。當 $\text{A}^3$ =諸如甲基或乙基之烷基時，以 $\text{Al}(\text{NR}^{312}\text{R}^{322})$ 處理酯以提供 $\text{CO}_2\text{A}^3$ 至 $\text{CO}(\text{NR}^{312}\text{R}^{322})$ 之轉化。隨後以氨處理以生成式I-A化合物。

如以下流程17中所示製備式I-A'化合物(其中 $\text{R}^3=\text{Z}-\text{CO}_2\text{A}^3$ 之式I-AA化合物)及式I-A''化合物(其中 $\text{R}^3=\text{Z}-\text{CO}_2\text{H}$ 之式I-AA化合物)：

## 流程 17



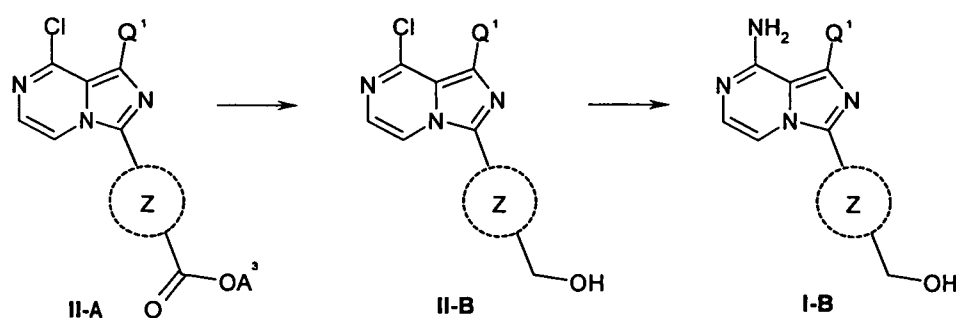
其中  $Q^1$  係如先前對式 I 化合物所定義且  $A^3$  = 諸如甲基或乙基之烷基。

在式 I-A' 化合物之典型製備中，使式 II-A 化合物與氨在合適溶劑中反應。用於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；二甲基甲醯胺(DMF)；二甲亞砜(DMSO)；乙腈；醇，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、三氟乙醇及其類似物；及氯化溶劑，諸如二氯甲烷( $CH_2Cl_2$ )或氯仿( $CHCl_3$ )。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑為異丙醇。在介於約  $-78^\circ C$  與約  $120^\circ C$  之間的溫度下進行上述製程。較佳在  $100^\circ C$  與約  $120^\circ C$  之間進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。在大多數情況下，在密封管中進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等莫耳量之反應物。通常使用過量之氨且監測反應以確保對於酯部分之額外氨不達到顯著程度。另外，在式 I-A'' 化合物之典型製備中，使式 I-A' 化合物在典型皂化條件下

(諸如於 THF/H<sub>2</sub>O/MeOH 中之 NaOH) 反應。用於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；二甲基甲醯胺(DMF)；二甲亞砜(DMSO)；乙腈；醇，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、三氟乙醇及其類似物；及氯化溶劑，諸如二氯甲烷(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)或氯仿(CHCl<sub>3</sub>)。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑為 THF/H<sub>2</sub>O/MeOH 之混合物。在介於約 -78°C 與約 120°C 之間的溫度下進行上述製程。較佳在室溫與約 60°C 之間進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等莫耳量之反應物。

如以下流程 18 中所示製備式 II-B 化合物(其中 R<sup>3</sup>=Z-CH<sub>2</sub>OH 之式 II 化合物)及式 I-B 化合物(其中 R<sup>3</sup>=Z-CH<sub>2</sub>OH 之式 I-AA 化合物)：

流程 18



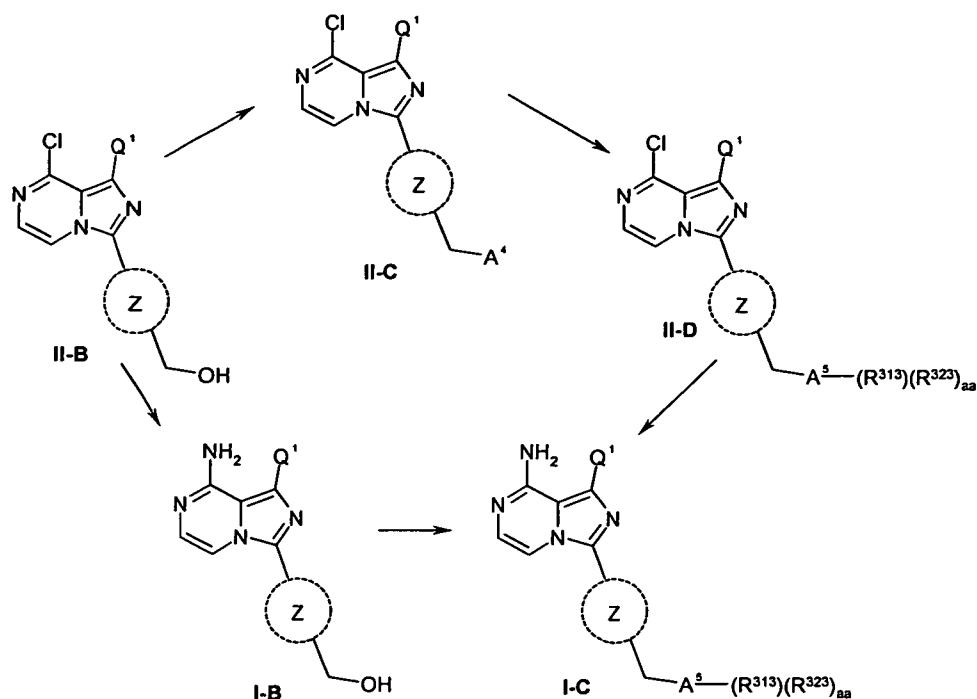
其中 Q<sup>1</sup> 係如先前對式 I 化合物所定義且 A<sup>3</sup>=氫或諸如甲基或乙基之烷基。

在式 I-B 化合物之典型製備中，在合適溶劑(諸如 THF)中

以合適還原劑(諸如氫化鋁鋰)處理式 II-A 化合物以生成式 II-B 化合物。用於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；二甲基甲醯胺(DMF)；二甲亞砜(DMSO)；乙腈；醇，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、三氟乙醇及其類似物；及氯化溶劑，諸如二氯甲烷( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )或氯仿( $\text{CHCl}_3$ )。若需要則使用該等溶劑之混合物。較佳溶劑為 THF。在介於約  $-78^\circ\text{C}$  與約  $120^\circ\text{C}$  之間的溫度下進行上述製程。較佳在  $0^\circ\text{C}$  與約  $50^\circ\text{C}$  之間進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等莫耳量之反應物。隨後在前述氫解條件(在  $120^\circ\text{C}$  下於密封管中之於異丙醇中之氫)下處理式 II-B 化合物以生成式 I-B 化合物。

如以下流程 19 中所示製備式 II-C 化合物(其中  $\text{R}^3 = \text{Z}-\text{CH}_2\text{A}^4$  之式 II 化合物)、式 II-D 化合物(其中  $\text{R}^3 = \text{Z}-\text{CH}_2\text{A}^5(\text{R}^{313})(\text{R}^{323})_{aa}$  之式 II 化合物)、式 I-B 化合物(其中  $\text{R}^3 = \text{Z}-\text{CH}_2\text{OH}$  之式 I-AA 化合物)及式 I-C 化合物(其中  $\text{R}^3 = \text{Z}-\text{CH}_2\text{A}^5(\text{R}^{313})(\text{R}^{323})_{aa}$  之式 I-AA 化合物)：

## 流程 19



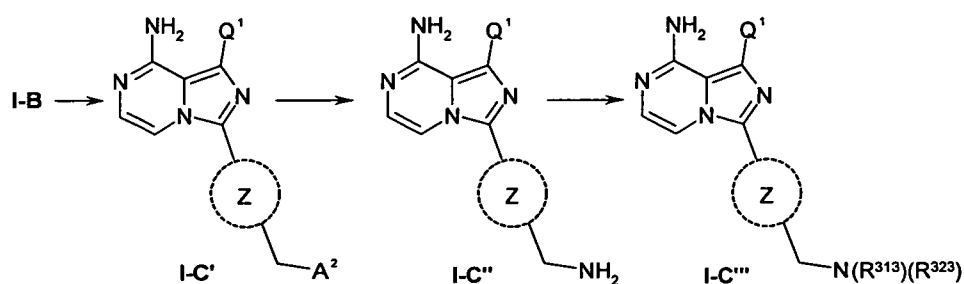
其中  $Q^1$ 、 $R^{313}$  及  $R^{323}$  係如先前對式 I 化合物所定義； $A^4$  = 合適脫離基，諸如 OTs、OMs、OTf 或諸如氯、溴或碘之鹵基； $d=0$  或  $1$ ；且  $A^5=N$ 、 $O$  或  $S$ 。

在式 I-C 化合物之典型製備中，藉由與  $SOCl_2$  或  $Ts_2O$ 、 $Ms_2O$  或  $Tf_2O$  反應使式 II-B 化合物之羥基轉化為合適脫離基  $A^4$  (諸如 Cl 或 OTs、OMs 或 OTf) 以生成式 II-C 化合物。使式 II-C 化合物與  $HA^5(R^{313})(R^{323})_{aa}$  反應以生成式 II-D 化合物。隨後使式 II-D 化合物在前述氨解條件下反應以生成式 I-C 化合物。另外，如先前在流程 18 中所述使式 II-B 化合物轉化為式 I-B 化合物。藉由依照使式 II-B 化合物轉化為式 II-C 化合物且進一步使式 II-C 化合物轉化為式 II-D 化合物 (在 OH 至  $A^5(R^{313})(R^{323})_{aa}$  之淨轉化中) 之前述條件，進一步完成式 I-B 化合物至式 I-C 化合物之轉化。另外，可藉由以多種烷基

化劑或以苯酚經由光伸反應(Mitsunobu reaction)處理式II-B化合物而直接將式II-B化合物轉化為式II-D化合物以生成式II-D化合物(式II化合物，其中 $R^3=CH_2-Z-A^5(R^{313})(R^{323})_{aa}$ ，其中 $A^5=O$ ， $aa=0$ 且 $R^{313}$ =烷基或芳基)。

如以下流程20中所示製備式I-C'化合物(其中 $R^3=Z-CH_2-A^2$ 之式I-AA化合物)、式I-C''化合物(其中 $R^3=Z-CH_2-NH_2$ 之式I-AA化合物)及式I-C'''化合物(其中 $R^3=Z-CH_2-N(R^{313})(R^{323})$ 之式I-AA化合物)：

流程 20



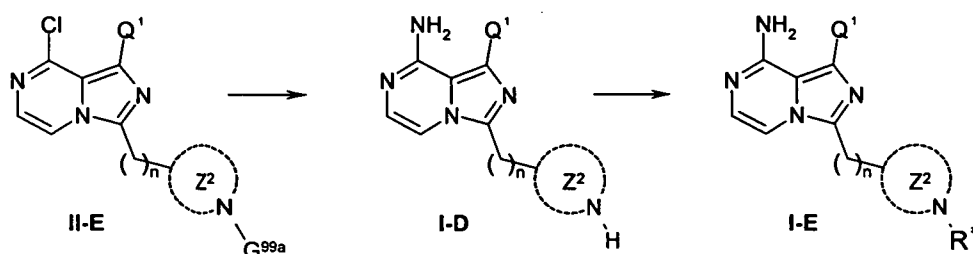
其中 $Q^1$ 、 $R^{313}$ 及 $R^{323}$ 係如先前對式I化合物所定義且 $A^2$ =苯二醯亞胺基或 $N_3$ 。

在式I-C'、式I-C''及式I-C'''化合物之典型製備中，依照如流程5中所述使式VII化合物轉化為式VI化合物之程序使式I-B化合物之羥基轉化為 $A^2$ 。在流程4中所述之條件下使式I-C'化合物反應以生成式I-C''化合物。使式I-C''化合物與(但不限於)多種烷基化劑、多種醛/酮(在還原胺化條件下)、多種醯化劑(諸如乙酸酐、苯甲醯氯)反應，或在EDC或DCC連同HOBT或HOAT存在下與羧酸反應，或與磺醯化劑(諸如 $Ts_2O$ 或 $MeSO_2Cl$ )反應以生成式I-C'''化合物。舉例

而言，在式I-C'''化合物之典型製備中，以合適鹼化劑在合適鹼存在下在合適溶劑中處理式I-C''化合物。用於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；及氯化溶劑，諸如二氯甲烷(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)或氯仿(CHCl<sub>3</sub>)。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑為氯仿。用於上述製程中之合適鹼包括(但不限於)三烷基胺(諸如二異丙基乙胺、三乙胺)或與樹脂結合之三烷基胺(諸如PS-DIEA)。較佳鹼為PS-DIEA。在合適鹼化劑為乙酸酐之情況下，完成式I-C''化合物至式I-C'''化合物(其中R<sup>313</sup>=H且R<sup>323</sup>=COCH<sub>3</sub>)之轉化。在介於約-78°C與約120°C之間的溫度下進行上述製程。較佳在0°C與約20°C之間進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等莫耳量之反應物。

如以下流程21中所示製備式I-D化合物(式I-AA化合物，其中R<sup>3</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z<sup>2</sup>-H且Z<sup>2</sup>為含有與H連接之氮原子之雜環)及式I-E化合物(式I-AA化合物，其中R<sup>3</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z<sup>2</sup>-R<sup>31</sup>且Z<sup>2</sup>為含有與R<sup>31</sup>連接之氮原子之雜環)：

流程 21

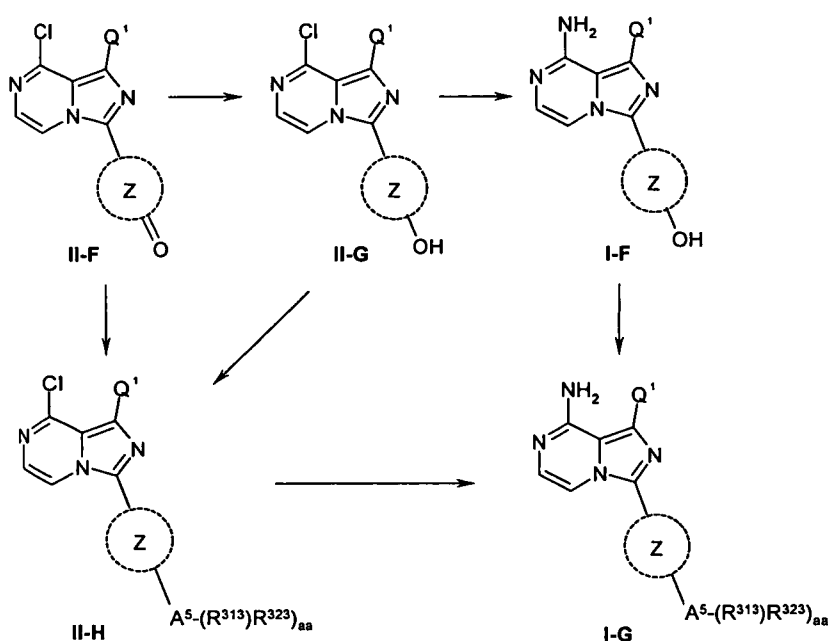


其中  $Q^1$  及  $R^{31}$  係如先前對式 I 化合物所定義， $G^{99a}$  為  $C(=O)A^6$  或  $CO_2A^6$ ， $n=0-5$ ，且  $A^6$ =烷基、芳基或芳烷基。

在式 I-E 化合物之典型製備中，以能使  $N-G^{99a}$  轉化為  $N-H$  之合適試劑處理式 II-E 化合物且因此生成式 I-D 化合物。舉例而言，在前述氨解條件下處理式 II-E 化合物(當  $G^{99a}$  等於  $CO_2Bn$  時)繼而進行濃  $HCl$  處理及合適鹼性處理以生成式 I-D 化合物。可使式 I-D 化合物經受多種條件(包括(但不限於)還原胺化、烷基化及芳(雜芳)化及醢化)以生成醢胺、脲、胍、胺基甲酸酯、硫代胺基甲酸酯、磺醢胺及經不同取代之氮加合物以提供  $NH$  至  $NR^2$  之淨轉化。

如以下流程 22 中所示製備式 II-G 化合物(其中  $R^3=Z^3-OH$  之式 II 化合物)、式 II-H 化合物(其中  $R^3=Z-A^5(R^{313})(R^{323})_{aa}$  之式 II 化合物)、式 I-F 化合物(其中  $R^3=Z-OH$  之式 I-AA 化合物)及式 I-G 化合物(其中  $R^3=Z-A^5(R^{313})(R^{323})_{aa}$  之式 I-AA 化合物)：

### 流程 22

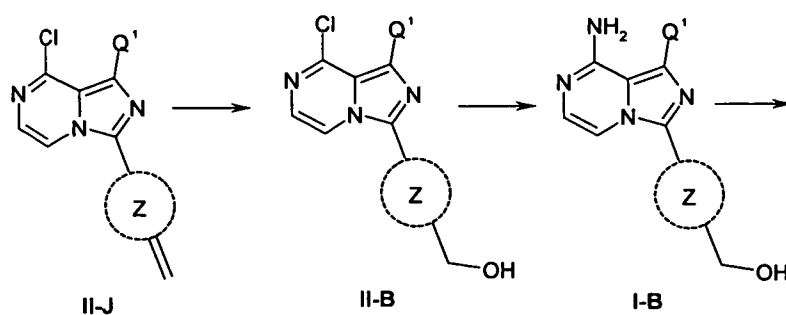


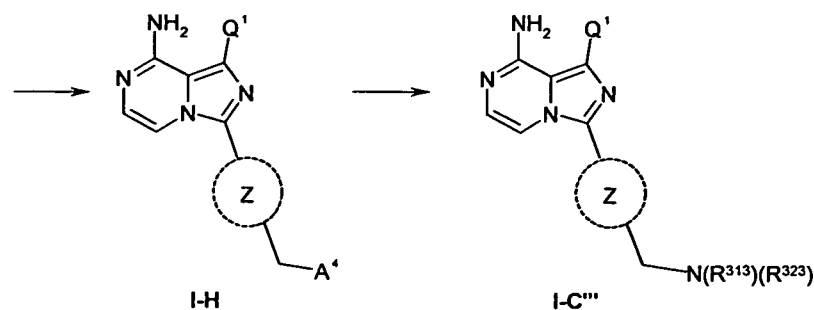
其中  $Q^1$ 、 $R^{313}$  及  $R^{323}$  係如先前對式 I 化合物所定義； $aa=0$  或 1；且  $A^5=N$ 、O 或 S。

在式 I-F 及式 I-G 化合物之典型製備中，發生下列轉化：以於合適溶劑中之合適還原劑（諸如於甲醇中之硼氫化鈉）還原式 II-F 化合物以生成式 II-G 化合物。使式 II-G 化合物經受前述氨解條件以生成式 I-F 化合物。另外，可使式 II-F 化合物在還原胺化條件下與多種胺反應（ $NaBH_3CN$  或  $NaBH(OAc)_3$  與  $HA^5(R^{313})(R^{323})_{aa}$ ，其中  $d=0$ ， $A^5=N$  且  $R^{313}$  及  $R^{323}$  係如先前對式 I 化合物所述）以生成式 II-H 化合物（其中  $d=0$ ， $A^5=N$  且  $R^{313}$  及  $R^{323}$  係如先前對式 I 化合物所述）。隨後在前述氨解條件下使式 II-H 化合物（式 II 化合物，其中  $R^3=Z-A^5(R^{313})(R^{323})_{aa}$ ，其中  $d=0$ ， $A^5=N$  且  $R^{313}$  及  $R^{323}$  係如先前對式 I 化合物所述）反應以生成式 I-G 化合物。另外，可根據流程 19 中所述使 II-B 轉化為 II-D 及 I-B 轉化為 I-C 之條件分別自式 II-G 化合物及式 I-F 化合物合成式 II-H 化合物及式 I-G 化合物。

如以下流程 23 中所示製備式 I-C''' 化合物（其中  $R^3=Z-CH_2-N(R^{313})(R^{323})$  之式 I-AA 化合物）：

### 流程 23



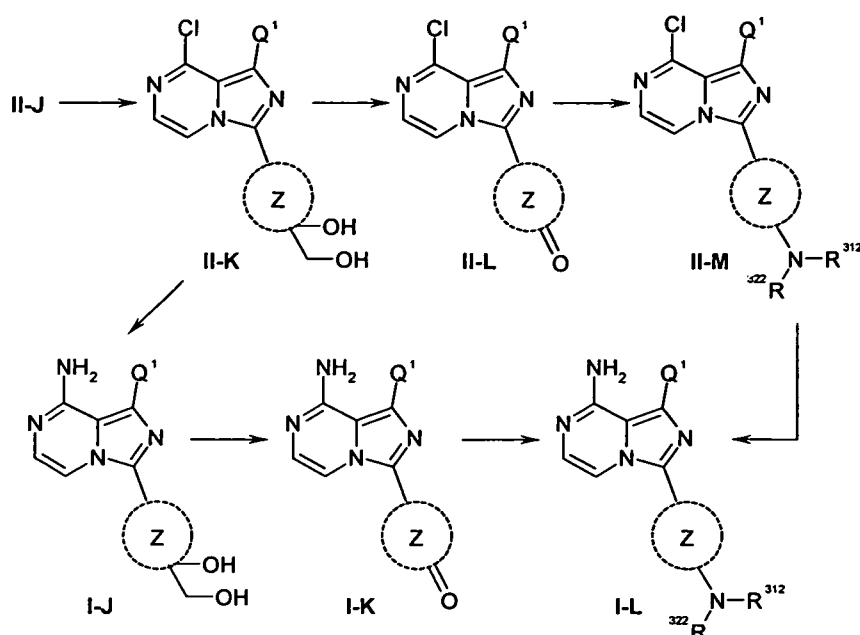


其中 Q<sup>1</sup>、R<sup>313</sup>及 R<sup>323</sup>係如先前對式 I 化合物所定義且 A<sup>4</sup>=合適脫離基，諸如 Cl、OTs、OMs 或 OTf。

在式 I-C''' 化合物 (其中 R<sup>3</sup>=Z-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>313</sup>)(R<sup>323</sup>)) 之式 I-AA 化合物) 之典型製備中，發生下列轉化：使式 II-J 化合物 (其中 R<sup>3</sup>=Z=CH<sub>2</sub> 之式 II 化合物) 與合適硼氫化劑 (諸如二硼烷、9-硼雜雙環 [3.3.1] 壬烷 (9-BBN)、兒茶酚硼烷及其類似物) 在合適溶劑 (諸如 THF) 中反應繼而以合適氧化劑 (諸如過氧化氫) 在鹼性水溶液或 NaBO<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O 中處理以生成式 II-B 化合物。在前述氫解條件下使式 II-B 化合物進一步反應以生成式 I-B 化合物。接著藉由分別與 Ts<sub>2</sub>O、Ms<sub>2</sub>O 或 Tf<sub>2</sub>O 反應將式 I-B 化合物之羥基轉化為合適之脫離基 A<sup>4</sup> (諸如 OTs、OMs 或 OTf) 以生成式 I-H 化合物。使式 I-H 化合物進一步與 HN(R<sup>313</sup>)(R<sup>323</sup>) (其中 R<sup>313</sup> 及 R<sup>323</sup> 係如先前對式 I 化合物所述) 反應以生成式 I-C''' 化合物 (其中 R<sup>3</sup>=Z-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>313</sup>)(R<sup>323</sup>)) 之式 I-AA 化合物)。

如以下流程 24 中所示製備式 I-J 化合物 (其中 R<sup>3</sup>=Z-OH(CH<sub>2</sub>OH) 之式 I-AA 化合物)、式 I-K 化合物 (其中 R<sup>3</sup>=Z=O 之式 I-AA 化合物) 及式 I-L 化合物 (其中 R<sup>3</sup>=Z-NR<sup>313</sup>R<sup>323</sup> 之式 I-AA 化合物)：

## 流程 24



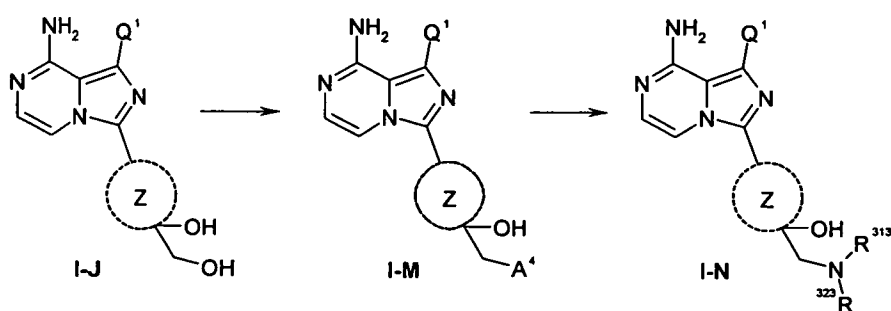
其中  $Q^1$ 、 $R^{312}$  及  $R^{322}$  係如先前對式 I 化合物所定義。

在式 I-J 化合物 (其中  $R^3 = Z-OH(CH_2OH)$  之式 I-AA 化合物)、式 I-K 化合物 (其中  $R^3 = Z=O$  之式 I-AA 化合物) 及式 I-L 化合物 (其中  $R^3 = Z-NR^{313}R^{323}$  之式 I-AA 化合物) 之典型製備中, 使式 II-J 化合物 (其中  $R^3 = Z=CH_2$  之式 II 化合物) 在 NMO 存在下在合適溶劑 (諸如 THF) 中與合適二羥基化劑 (諸如四氧化鐵) 反應以生成作為順式及反式異構體之混合物之式 II-K 化合物 (其中  $R^3 = Z-OH(CH_2OH)$  之式 II 化合物)。以合適氧化劑 (諸如 (但不限於)  $NaIO_4$ ) 處理式 II-K 化合物 (其中  $R^3 = Z-OH(CH_2OH)$  之式 II 化合物), 使二醇轉化為酮部分, 從而生成式 II-L 化合物 (其中  $R^3 = Z=O$  之式 II 化合物)。接著在典型還原胺化條件 (涉及合適胺、 $HNR^{312}R^{322}$  及合適還原劑 (諸如 (但不限於)  $NaBH(OAc)_3$  或  $NaBH(CN)_3$ )) 下處理式 II-L 化合物 (其中  $R^3 = Z=O$  之式 II 化合物) 以生成式 II-M 化合物

(其中  $R^3 = Z-NR^{312}R^{322}$  之式 II 化合物)。在氨解條件(在  $110^\circ\text{C}$  下於不銹鋼高壓罐中之於異丙醇中之氨)下處理式 II-M 化合物(其中  $R^3 = Z-NR^{312}R^{322}$  之式 II 化合物)以生成式 I-L 化合物(其中  $R^3 = Z-NR^{312}R^{322}$  之式 I-AA 化合物)。另外，在上述氨解條件下處理式 II-K 化合物(其中  $R^3 = Z-OH(CH_2OH)$  之式 II 化合物)以生成作為異構體混合物之式 I-J 化合物(其中  $R^3 = Z-OH(CH_2OH)$  之式 I-AA 化合物)。以合適氧化劑(諸如(但不限於)  $\text{NaIO}_4$ )處理式 I-J 化合物(其中  $R^3 = Z-OH(CH_2OH)$  之式 I-AA 化合物)，使二醇轉化為酮部分，從而生成式 I-K 化合物(其中  $R^3 = Z=O$  之式 I-AA 化合物)，其在上述典型還原胺化條件下經處理以生成式 I-L 化合物(其中  $R^3 = Z-NR^{312}R^{322}$  之式 I-AA 化合物)。

如以下流程 25 中所示製備式 I-N 化合物(其中  $R^3 = Z-OH(CH_2NR^{313}R^{323})$  之式 I-AA 化合物)：

### 流程 25



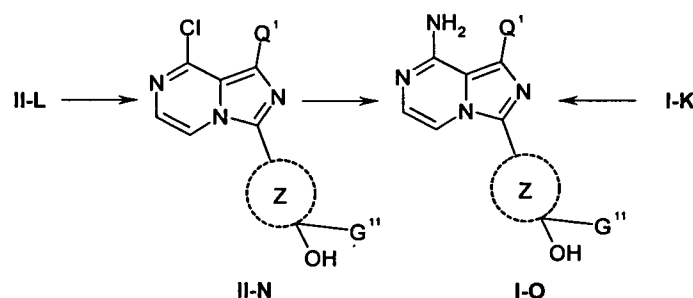
其中  $Q^1$ 、 $R^{313}$  及  $R^{323}$  係如先前對式 I 化合物所定義； $A^4$  = 合適脫離基，諸如 OTs、OMs 或 OTf。

在式 I-N 化合物(其中  $R^3 = Z-OH(CH_2NR^{313}R^{323})$  之式 I-AA 化合物)之典型製備中，藉由在合適鹼(諸如二異丙胺或吡啶)

及溶劑(諸如 THF 或二氯甲烷)存在下與  $\text{Ts}_2\text{O}$ 、 $\text{Ms}_2\text{O}$  或  $\text{Tf}_2\text{O}$  反應而將式 I-J 化合物(其中  $\text{R}^3=\text{Z}-\text{OH}(\text{CH}_2\text{OH})$  之式 I-AA 化合物)之一級羥基轉化為合適之脫離基  $\text{A}^4$ (諸如 OTs、OMs 或 OTf)，以生成式 I-M 化合物(其中  $\text{R}^3=\text{Z}-\text{OH}(\text{CH}_2\text{A}^4)$  之式 I-AA 化合物)。在合適溶劑(諸如 THF 或二氯甲烷)中使式 I-M 化合物(其中  $\text{R}^3=\text{Z}-\text{OH}(\text{CH}_2\text{A}^4)$  之式 I-AA 化合物)與  $\text{HN}(\text{R}^{313})(\text{R}^{323})$  反應以生成式 I-N 化合物(其中  $\text{R}^3=\text{Z}-\text{OH}(\text{CH}_2\text{NR}^{313}\text{R}^{323})$  之式 I 化合物)。

如以下流程 26 中所示製備式 I-O 化合物(其中  $\text{R}^3=\text{Z}^3-\text{OH}(\text{G}^{11})$  之式 I 化合物)：

流程 26



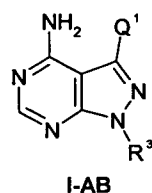
其中  $\text{Q}^1$  及  $\text{G}^{11}$  係如先前對式 I 化合物所定義。

在式 I-O 化合物(其中  $\text{R}^3=\text{Z}-\text{OH}(\text{G}^{11})$  之式 I 化合物)之典型製備中，使式 II-L 化合物(其中  $\text{R}^3=\text{Z}=\text{O}$  之式 II 化合物)之酮部分在合適溶劑(諸如 THF)中與合適親核試劑(諸如  $\text{MeMgBr}$  或  $\text{MeLi}$ )反應以生成式 II-N 化合物(其中  $\text{R}^3=\text{Z}-\text{OH}(\text{G}^{11})$  之式 II 化合物)。使式 II-N 化合物(其中  $\text{R}^3=\text{Z}-\text{OH}(\text{G}^{11})$  之式 II 化合物)在氨解條件(在  $110^\circ\text{C}$  下於不銹鋼高壓罐中之於異丙醇中之氨)下反應以生成式 I-O 化合物(其中

$R^3=Z-OH(G^{11})$ 之式I化合物)。另外，藉由使式I-K化合物(其中 $R^3=Z=O$ 之式I-AA化合物)在合適溶劑(諸如THF)中與合適親核試劑(諸如MeMgBr或MeLi)反應來製備式I-O化合物(其中 $R^3=Z-OH(G^{11})$ 之式I化合物)。

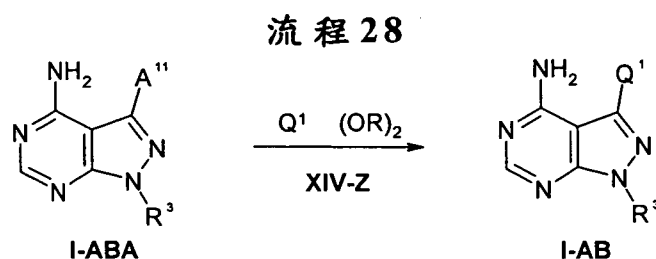
使用所謂的 "Liebeskind-Srogl" 條件(諸如在 *Organic Letters*, (2002), 4(6), 979 或 *Synlett*, (2002), (3), 447 中所述之條件)，藉由與醯酸酯反應可完成式I-PP'及式I-P'化合物分別至式I-RR及式I-R化合物之轉化。

式I-AB化合物等於式I化合物，其中 $X_1=CH$ ， $X_2$ 、 $X_4$ 及 $X_5=N$ 且 $X_3$ 、 $X_6$ 及 $X_7=C$ ； $Q^1$ 係如對式I化合物所定義； $R^3$ 為 $C_{0-10}$ 烷基、環 $C_{3-10}$ 烷基、胺基甲基環 $C_{3-10}$ 烷基、雙環 $C_{5-10}$ 烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、雜環基、雜雙環 $C_{5-10}$ 烷基、螺烷基或雜螺烷基，其任一者視情況經一或多個獨立 $G^{11}$ 取代基取代；且 $G^{11}$ 係如對式I化合物所定義：



當如以下流程28中所示製備式I-AB化合物時，使用方法AB：

方法AB：



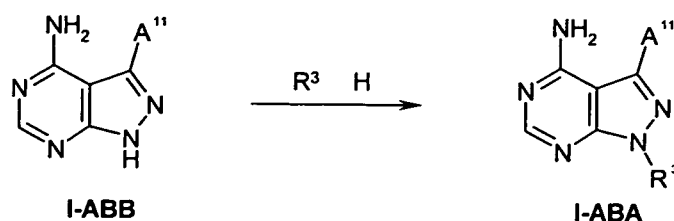
其中  $Q^1$  及  $R^3$  係如先前對式 I-AB 化合物所定義， $A^{11}$  = 諸如 Cl、Br 或 I 之鹵素且  $Q^1-B(OR)_2$  = 合適酞酸/酯。

在式 I-AB 化合物之典型製備中，使式 I-ABA 化合物在合適溶劑中經由典型鈴木偶合程序與合適之式 XIV-Z( $Q^1-B(OR)_2$ ) 酞酸/酯反應。用於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；二甲基甲醯胺(DMF)；二甲亞砜(DMSO)；乙腈；醇，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、三氟乙醇及其類似物；及氯化溶劑，諸如二氯甲烷( $CH_2Cl_2$ )或氯仿( $CHCl_3$ )。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑系統為 THF/水及 DMF/水。在介於約  $20^\circ C$  與約  $120^\circ C$  之間的溫度下進行上述製程。較佳在  $80^\circ C$  與約  $100^\circ C$  之間進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等莫耳量之反應物。

熟習此項技術者將瞭解替代方法可應用於自式 I-ABA 化合物製備式 I-AB 化合物。舉例而言，可使式 I-ABA 化合物在合適溶劑中經由典型斯迪勒偶合程序與合適有機錫試劑  $Q^1-SnBu_3$  或其類似物反應。

如以下流程 29 中所示製備流程 28 之式 I-ABA 化合物，其中  $R^3$  為  $C_{1-10}$  烷基、環  $C_{3-10}$  烷基、雙環  $C_{5-10}$  烷基、芳烷基、雜芳烷基、雜環基、雜雙環  $C_{5-10}$  烷基、螺烷基或雜螺烷基，其任一者視情況經一或多個獨立  $G^{11}$  取代基取代：

#### 流程 29



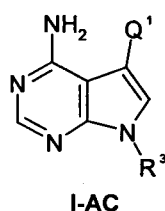
其中  $R^3$  為  $C_{1-10}$  烷基、環  $C_{3-10}$  烷基、雙環  $C_{5-10}$  烷基、芳烷基、雜芳烷基、雜環基、雜雙環  $C_{5-10}$  烷基、螺烷基或雜螺烷基，其任一者視情況經一或多個獨立  $G^{11}$  取代基取代； $G^{11}$  係如先前對式 I 化合物所定義且  $A^{11}$  = 諸如 Cl、Br 或 I 之鹵素。

在式 I-ABA 化合物之典型製備中，使式 I-ABB 化合物與醇  $R^3$ -OH 在典型光伸條件下在合適溶劑中在合適反應物存在下反應。用於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如四氫呋喃 (THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；二甲基甲醯胺 (DMF)；二甲亞砜 (DMSO)；乙腈 ( $CH_3CN$ )；氯化溶劑，諸如二氯甲烷 ( $CH_2Cl_2$ ) 或氯仿 ( $CHCl_3$ )。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑為 THF。用於上述製程中之合適反應物包括(但不限於)三苯膦及其類似物及偶氮二羧酸酯 (DIAD、DEAD、DBAD)。較佳反應物為三苯膦或與樹脂結合之三苯膦及 DIAD。在介於約  $-78^\circ C$  與約  $100^\circ C$  之間的溫度下進行上述製程。較佳在約  $0^\circ C$  與  $25^\circ C$  之間進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等莫耳量之反應物。一般每當量式 I-ABB 化合物使用 1 當量三苯膦、DIAD 及  $R^3$ -OH。

或者，可藉由在熟習此項技術者已知之典型烷基化條件下以烷基化劑  $R^3$ -LG(其中 LG 為脫離基，其包括(但不限於) 氯離子、溴離子、碘離子、甲苯磺酸根、甲磺酸根、三氟甲磺酸根使式 I-ABB 化合物烷基化來製備式 I-ABA 化合物。

在式 I-ABB 化合物中，較佳  $A^{11} = \text{Br}$  及  $\text{I}$ 。該等化合物為已知的 ( $A^{11} = \text{I}$ : H. B. Cottam 等人, *J. Med. Chem.* 1993, 36(22), 3424-3430;  $A^{11} = \text{Br}$ : T. S. Leonova 等人, *Khim. Geterotsykl. Soedin.* 1982, (7), 982-984)。

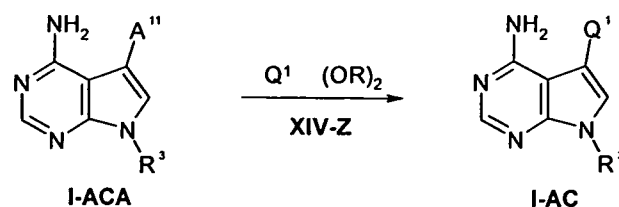
式 I-AC 化合物等於式 I 化合物，其中  $X_1$  及  $X_5 = \text{CH}$ ， $X_2$  及  $X_4 = \text{N}$  且  $X_3$ 、 $X_6$  及  $X_7 = \text{C}$ ； $Q^1$  係如對式 I 化合物所定義； $R^3$  為  $\text{C}_{0-10}$  烷基、環  $\text{C}_{3-10}$  烷基、雙環  $\text{C}_{5-10}$  烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、雜環基、雜雙環  $\text{C}_{5-10}$  烷基、螺烷基或雜螺烷基，其任一者視情況經一或多個獨立  $G^{11}$  取代基取代；且  $G^{11}$  係如對式 I 化合物所定義：



當如以下流程 30 中所示製備式 I-AB 化合物時，使用方法 AC：

方法 AC：

### 流程 30



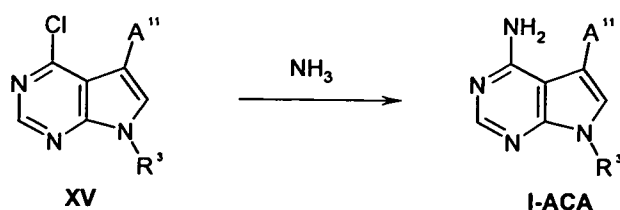
其中  $Q^1$  及  $R^3$  係如先前對式 I-AC 化合物所定義， $A^{11}$  = 諸如 Cl、Br 或 I 之鹵素且  $Q^1-B(OR)_2$  = 合適醱酸/酯。

在式 I-AC 化合物之典型製備中，使式 I-ACA 化合物在合適溶劑中經由典型鈴木偶合程序與合適醱酸/酯  $Q^1-B(OR)_2$  反應。用於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如四氫呋喃 (THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；二甲基甲醯胺 (DMF)；二甲亞砜 (DMSO)；乙腈；醇，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、三氟乙醇及其類似物；及氯化溶劑，諸如二氯甲烷 ( $CH_2Cl_2$ ) 或氯仿 ( $CHCl_3$ )。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑系統為 THF/水及 DMF/水。在介於約  $20^\circ C$  與約  $120^\circ C$  之間的溫度下進行上述製程。較佳在  $80^\circ C$  與約  $100^\circ C$  之間進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等莫耳量之反應物。

熟習此項技術者將瞭解替代方法可應用於自式 I-ACA 化合物製備式 I-AC 化合物。舉例而言，可使式 I-ACA 化合物在合適溶劑中經由典型斯迪勒偶合程序與合適有機錫試劑  $Q^1-SnBu_3$  或其類似物反應。

如以下流程 31 中所示製備流程 30 之式 I-ACA 化合物：

## 流程 31

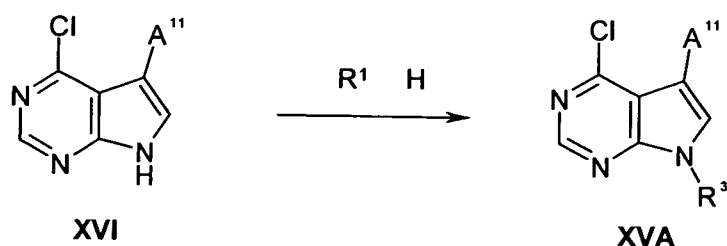


其中  $R^3$  係如先前對式 I-AC 化合物所定義且  $A''$  = 諸如 Cl、Br 或 I 之鹵素。

在式 I-ACA 化合物之典型製備中，使式 XV 化合物與氨在合適溶劑中反應。用於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；二甲基甲醯胺(DMF)；二甲亞砜(DMSO)；乙腈；醇，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、三氟乙醇及其類似物；及氯化溶劑，諸如二氯甲烷( $CH_2Cl_2$ )或氯仿( $CHCl_3$ )。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑為異丙醇。在介於約  $-78^\circ C$  與約  $120^\circ C$  之間的溫度下進行上述製程。較佳在  $80^\circ C$  與約  $100^\circ C$  之間進行反應。較佳在玻璃壓力管或不銹鋼反應器中進行產生本發明之化合物之上述製程。較佳使用過量之氨。

如以下流程 32 中所示製備式 XVA 化合物(=流程 31 之式 XV 化合物，其中  $R^3$  為  $C_{1-10}$  烷基、環  $C_{3-10}$  烷基、雙環  $C_{5-10}$  烷基、芳烷基、雜芳烷基、雜環基、雜雙環  $C_{5-10}$  烷基、螺烷基或雜螺烷基，其任一者視情況經一或多個獨立  $G^{11}$  取代基取代)：

## 流程 32



其中  $R^3$  為  $C_{1-10}$  烷基、環  $C_{3-10}$  烷基、雙環  $C_{5-10}$  烷基、芳烷基、雜芳烷基、雜環基、雜雙環  $C_{5-10}$  烷基、螺烷基或雜螺烷基，其任一者視情況經一或多個獨立  $G^{11}$  取代基取代； $G^{11}$  係如先前對式 I 化合物所定義；且  $A^{11}$  = 諸如 Cl、Br 或 I 之鹵素。

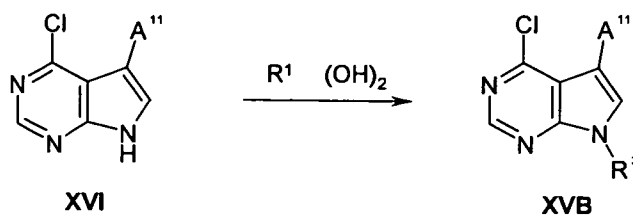
在式 XVA 化合物之典型製備中，使式 XVI 化合物與醇  $R^3$ -OH 在典型光伸條件下在合適溶劑中在合適反應物存在下反應。用於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；二甲基甲醯胺(DMF)；二甲亞砜(DMSO)；乙腈( $CH_3CN$ )；氯化溶劑，諸如二氯甲烷( $CH_2Cl_2$ )或氯仿( $CHCl_3$ )。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑為 THF。用於上述製程中之合適反應物包括(但不限於)三苯膦及其類似物及偶氮二羧酸酯(DIAD、DEAD、DBAD)。較佳反應物為三苯膦或與樹脂結合之三苯膦及 DIAD。在介於約  $-78^\circ C$  與約  $100^\circ C$  之間的溫度下進行上述製程。較佳在約  $0^\circ C$  與  $25^\circ C$  之間進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等

莫耳量之反應物。一般每當量式 XVI 化合物使用 1 當量三苯膦、DIAD 及  $R^3$ -OH。

或者，可藉由以烷基化劑  $R^3$ -LG (其中 LG 為脫離基，其包括(但不限於)氯離子、溴離子、碘離子、甲苯磺酸根、甲磺酸根、三氟甲磺酸根) 在熟習此項技術者已知之典型烷基化條件下使式 XVI 化合物烷基化來製備式 XVA 化合物。

如以下流程 33 中所示製備式 XVB 化合物 (= 流程 31 之式 XV 化合物，其中  $R^3$  為視情況經一或多個獨立  $G^{11}$  取代基取代之芳基或雜芳基)：

### 流程 33



其中  $R^3$  為視情況經一或多個獨立  $G^{11}$  取代基取代之芳基或雜芳基； $G^{11}$  係如先前對式 I 化合物所定義；且  $A^{11}$  = 諸如 Cl、Br 或 I 之鹵素。

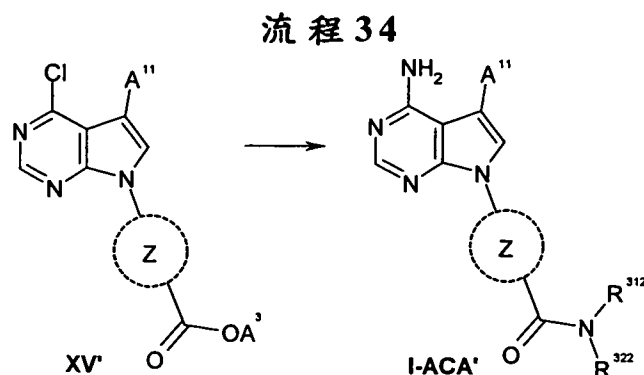
在式 XVB 化合物之典型製備中，使式 XVI 化合物在合適溶劑中經由典型銅(II)介導偶合程序與合適之式  $R^3$ -B(OH)<sub>2</sub> 酮酸反應。用於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚、1,4-二噁烷及其類似物；二甲基甲醯胺(DMF)；N-甲基吡咯啉酮(NMP)；氯化溶劑，諸如二氯甲烷(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)。若需要則使用該等溶

劑之混合物，然而，較佳溶劑為二氯甲烷( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )。用於上述製程中之合適反應物包括(但不限於)乙酸銅(II)( $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ )、三氟甲磺酸銅(II)( $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ )及其類似物及鹼(吡啶及其類似物)。較佳反應物為 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 及吡啶。儘管若需要則可使用更高或更低之壓力，但較佳在空氣下在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。較佳在約 $22^\circ\text{C}$ 下進行反應。一般每當量式XVI化合物使用1.5 eq乙酸銅(II)、2 eq吡啶及2 eq式 $\text{R}^3\text{-B}(\text{OH})_2$ 硼酸。

所有式XVI化合物已知於文獻( $\text{A}^{11}=\text{I}$ : L. B. Townsend等人, *J. Med. Chem.* 1990, 33, 1984-92;  $\text{A}^{11}=\text{Br}$ 、 $\text{Cl}$ : L. B. Townsend等人, *J. Med. Chem.* 1988, 31, 2086-2092)中。較佳 $\text{A}^{11}=\text{Br}$ 及 $\text{I}$ 。

本文所述之化合物中之 $\text{R}^3$ 及 $\text{Q}^1$ 在某些情況下均含有可進一步經操縱之官能基。熟習此項技術者將瞭解可以關鍵中間體或以後期化合物完成該官能基操縱。該等官能基轉化例示於以下流程34-35中以及實驗部分中但無論如何不意謂限制該等轉化之範疇。

如以下流程34中所示自式XV'化合物(=其中 $\text{R}^3=\text{Z}-\text{CO}_2\text{A}^3$ 之式XV化合物)製備式I-ACA'化合物(=其中 $\text{R}^3=\text{Z}-\text{CONR}^{312}\text{R}^{322}$ 之式I-ACA化合物)：



其中  $R^{312}$  及  $R^{322}$  係如先前對式 I 化合物所定義； $A^{11}$  = 諸如 Cl、Br 或 I 之鹵素；且  $A^3$  = 氫或諸如甲基或乙基之烷基。

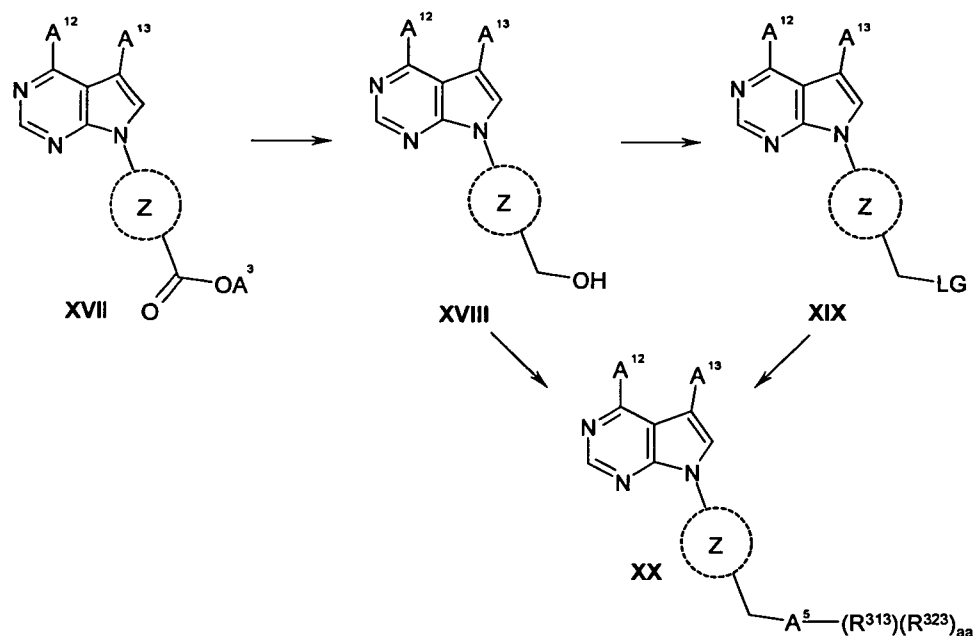
在式 I-ACA' 化合物之典型製備中，當  $A^3$  = 烷基且  $R^{312}$  及  $R^{322}$  均等於 H 時，使式 XV' 化合物與氫在合適溶劑中反應以生成式 I-ACA' 化合物。用於上述製程中之合適溶劑包括 (但不限於) 醚，諸如四氫呋喃 (THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；二甲基甲醯胺 (DMF)；二甲亞砜 (DMSO)；乙腈；醇，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、三氟乙醇及其類似物；及氯化溶劑，諸如二氯甲烷 ( $CH_2Cl_2$ ) 或氯仿 ( $CHCl_3$ )。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑為異丙醇。在介於約  $-78^\circ C$  與約  $120^\circ C$  之間的溫度下進行上述製程。較佳在  $80^\circ C$  與約  $100^\circ C$  之間進行反應。較佳在玻璃壓力管或不銹鋼反應器中進行產生本發明之化合物之上述製程。較佳使用過量之氫。另外，在式 I-ACA' 化合物 (其中  $R^3 = Z-CONR^{312}R^{322}$  之式 I-ACA 化合物) 之典型製備中，在合適溶劑中使式 XV' 化合物 (其中  $R^3 = Z-CO_2A^3$  之式 XV' 化合物) 與  $HNR^{312}R^{322}$  繼而與氫反應。當  $A^3 = H$  時，使用典型偶合程序 (諸如經由以  $SOCl_2$  或乙二醯氯處理繼而與  $HR^{312}R^{322}$  反應或以 EDC 或 DCC 連同 DMAP、HOBt 或 HOAt 及其類似物處理  $-CO_2H$  及  $HR^{312}R^{322}$  而使  $-CO_2H$  轉化為  $-COCl$ ) 以提供羧酸至醯胺之轉化。當  $A^3$  = 諸如甲基或乙基之烷基時，以  $Al(NR^{312}R^{322})$  處理酯以提供  $-CO_2A^3$  至  $-CO(NR^{312}R^{322})$  之轉化。隨後以氫處理以生成式 I-ACA' 化合物。

流程 34 中所示之化學亦可應用於具有替代  $A^{11}$  之  $Q^1$  之化

合物。

如以下流程 35 中所示製備式 XVIII 化合物 (其中  $R^3=Z-CH_2OH$  之式 XV、式 I-ACA 或式 I-AC 化合物)、式 XIX 化合物 (其中  $R^3=Z-CH_2LG$  之式 XV、式 I-ACA 或式 I-AC 化合物) 及式 XX 化合物 (其中  $R^3=Z-CH_2A^5(R^{313})(R^{323})_{aa}$  之式 XV、式 I-ACA 或式 I-AC 化合物)：

### 流程 35



其中  $Q^1$ 、 $R^{313}$  及  $R^{323}$  係如先前對式 I 化合物所定義； $LG$ =合適脫離基，諸如甲苯磺酸根、甲磺酸根、三氟甲磺酸根或諸如氯、溴或碘之鹵基； $aa=0$  或  $1$ ； $A^3$ =氫或諸如甲基或乙基之烷基； $A^{11}$ =諸如  $Cl$ 、 $Br$  或  $I$  之鹵素； $A^{12}=Cl$  或  $NH_2$ ； $A^{13}=A^{11}$  或  $Q^1$  且  $A^5=N$ 、 $O$  或  $S$ 。

下表表明式 XVII-XX 化合物、 $A^{12}$ 、 $A^{13}$ 、式 I-AC、式 I-ACA 及式 XV 化合物與  $R^3$  之間的關係。

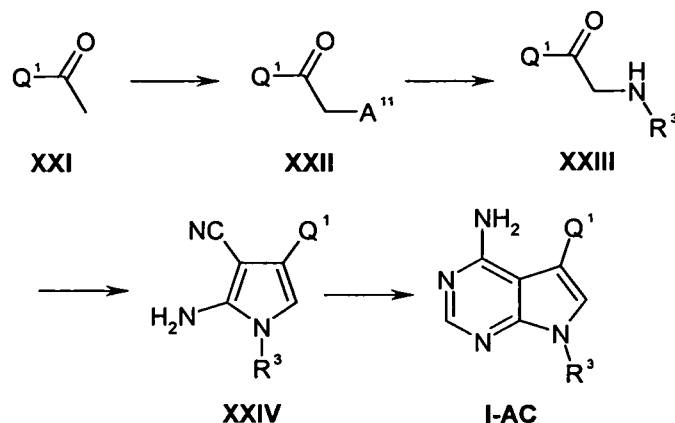
化合物式	其中A <sup>12</sup> =	且A <sup>13</sup> =	等於式	其中R <sup>3</sup> =
XVII	Cl	A <sup>11</sup>	XV	Z-CO <sub>2</sub> A <sup>3</sup>
XVII	NH <sub>2</sub>	A <sup>11</sup>	I-ACA	Z-CO <sub>2</sub> A <sup>3</sup>
XVII	NH <sub>2</sub>	Q <sup>1</sup>	I-AC	Z-CO <sub>2</sub> A <sup>3</sup>
XVIII	Cl	A <sup>11</sup>	XV	Z-CH <sub>2</sub> OH
XVIII	NH <sub>2</sub>	A <sup>11</sup>	I-ACA	Z-CH <sub>2</sub> OH
XVIII	NH <sub>2</sub>	Q <sup>1</sup>	I-AC	Z-CH <sub>2</sub> OH
XIX	Cl	A <sup>11</sup>	XV	Z-CH <sub>2</sub> LG
XIX	NH <sub>2</sub>	A <sup>11</sup>	I-ACA	Z-CH <sub>2</sub> LG
XIX	NH <sub>2</sub>	Q <sup>1</sup>	I-AC	Z-CH <sub>2</sub> LG
XX	Cl	A <sup>11</sup>	XV	Z-CH <sub>2</sub> A <sup>5</sup> R <sup>2</sup> (R <sup>4</sup> ) <sub>d</sub>
XX	NH <sub>2</sub>	A <sup>11</sup>	I-ACA	Z-CH <sub>2</sub> A <sup>5</sup> R <sup>2</sup> (R <sup>4</sup> ) <sub>d</sub>
XX	NH <sub>2</sub>	Q <sup>1</sup>	I-AC	Z-CH <sub>2</sub> A <sup>5</sup> R <sup>2</sup> (R <sup>4</sup> ) <sub>d</sub>

在式 XVIII 化合物 (其中 R<sup>3</sup>=Z-CH<sub>2</sub>OH 之式 XV、式 I-ACA 或式 I-AC 化合物) 之典型製備中，以合適還原劑 (諸如氫化鋁鋰或二異丁基氫化鋁) 在合適溶劑 (諸如 THF 或二氯甲烷) 中處理式 XVII 化合物 (其中 R<sup>3</sup>=Z-CO<sub>2</sub>A<sup>3</sup> 之式 XV、式 I-ACA 或式 I-AC 化合物) 以生成式 XVIII 化合物。在式 XX 化合物 (其中 R<sup>3</sup>=Z-CH<sub>2</sub>A<sup>5</sup>(R<sup>313</sup>)(R<sup>323</sup>)<sub>aa</sub> 之式 XV、式 I-ACA 或式 I-AC 化合物) 之典型製備中，藉由與 SOCl<sub>2</sub> 或 Ts<sub>2</sub>O、Ms<sub>2</sub>O 或 Tf<sub>2</sub>O 反應使式 XVIII 化合物之羥基轉化為合適脫離基 LG (諸如 Cl 或甲苯磺酸根、甲磺酸根或三氟甲磺酸根) 以生成式 XIX 化合物 (其中 R<sup>3</sup>=Z-CH<sub>2</sub>LG 之式 XV、式 I-ACA 或式 I-AC 化合物)。使式 XIX 化合物與 HA<sup>5</sup>(R<sup>313</sup>)(R<sup>323</sup>)<sub>aa</sub> 反應以生成式 XX 化合物。另外，藉由以多種烷基化劑或在典型光伸反應條件下處理式 XVIII 化合物可直接將式 XVIII 化合物轉化為式 XX 化合物以生成式 XX 化合物 (式 XV、式 I-ACA 或式 I-AC 化合物，其中 R<sup>3</sup>=Z-CH<sub>2</sub>A<sup>5</sup>(R<sup>313</sup>)(R<sup>323</sup>)<sub>aa</sub>，其中 A<sup>5</sup>=O，aa=0 且 R<sup>313</sup>=烷基或芳基)。若適用則熟習此項技術者將選擇在流

程 35 中所示之次序期間最適當之時期，使  $A^{12} = Cl$  如 流程 31 中所述轉化為  $A^{12} = NH_2$  且使  $A^{13} = A^{11}$  如 流程 30 中所述轉化為  $A^{13} = Q^1$ 。

式 I-AC 化合物之替代製備顯示於 流程 36 中：

### 流程 36



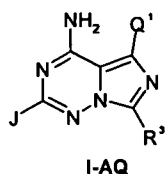
其中  $Q^1$  及  $R^3$  係如先前對式 I 化合物所定義；且  $A^{11} =$  諸如 Cl、Br 或 I 之鹵素。

可藉由添加甲基鋰或甲基格林納試劑 (Grignard reagent) 繼而將所得醇氧化成式 XXI 酮而自醛  $Q^1-CHO$  (其製備參見 流程 14) 製備式 XXI 化合物。其他化合物為市售或可藉由熟習此項技術者熟知之方法製備，參見：Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 第二版；Wiley and Sons: New York, 1999, 1197ff。式 XXI 化合物在典型鹵化條件下與典型鹵化劑 (包括 (但不限於)  $Br_2$ 、NBS、過溴化吡啶或  $CuBr_2$  (對於  $A^{11} = Br$  而言) 或 NCS 或  $SO_2Cl_2$  (對於  $A^{11} = Cl$  而言)) 反應以生成式 XXII 化合物。式 XXII 化合物與式  $H_2N-R^3$  胺反應以生成式 XXIII 胺基酮，藉由與丙二腈在

鹼性條件下反應使式XXIII胺基酮轉化為式XXIV胺基氰基吡咯。最後在典型環化條件下使式XXIV化合物反應以生成式I-AC化合物。用於此環化作用之條件包括(但不限於)與甲醯胺一起加熱；與甲醯胺及氨一起加熱；相繼以原甲酸三烷酯、氨及鹼處理；相繼以甲脒及氨處理。

熟習此項技術者將瞭解在某些情況下，相同或對已在上述製程之一中經改質之官能基具有相同反應性之取代基將必須經歷保護繼而去保護以生成所需產物且避免不當副反應。或者，可使用本發明內所述製程中之另一者以避免競爭官能基。合適保護基及其添加及移除方法之實例可見於下列文獻："Protective Groups in Organic Syntheses", T. W. Greene及P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, 1989。

式I-AQ化合物等於式I化合物，其中 $X_1=CH$ ； $X_2$ 、 $X_3$ 及 $X_5=N$ ； $X_4$ 、 $X_6$ 及 $X_7=C$ 且 $J=H$ 或 $NH_2$ 。



當如以下流程37中所示製備式I-AQ化合物時，使用方法AQ：

方法AQ：



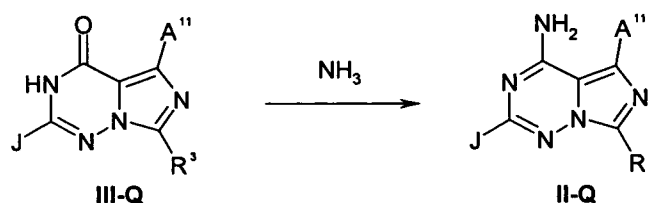
其中  $Q^1$  及  $R^3$  係如先前對式 I 化合物所定義， $A^{11}$  = 諸如 Cl、Br 或 I 之鹵素； $B(OR)_2$  = 合適醃酸/酯且  $J=H$  或  $NH_2$ 。

在式 I-AQ 化合物之典型製備中，使式 II-Q 化合物在合適溶劑中經由典型鈴木偶合程序與合適醃酸/酯 ( $Q^1-B(OR)_2$ ) 反應。用於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)水；醚，諸如四氫呋喃 (THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；二甲基甲醃胺 (DMF)；二甲亞砜 (DMSO)；乙腈；醇，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、三氟乙醇及其類似物；及氯化溶劑，諸如二氯甲烷 ( $CH_2Cl_2$ ) 或氯仿 ( $CHCl_3$ )。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑為乙二醇二甲醚/水。在介於約  $-78^\circ C$  與約  $120^\circ C$  之間的溫度下進行上述製程。較佳在  $80^\circ C$  與約  $100^\circ C$  之間進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等莫耳量之反應物。

熟習此項技術者將瞭解替代方法可應用於自式 II-Q 化合物製備式 I-AQ 化合物。舉例而言，可使式 II-Q 化合物在合適溶劑中經由典型斯迪勒偶合程序與合適有機錫試劑  $Q^1-SnBu_3$  或其類似物反應。

如以下流程 38 中所示製備流程 37 之式 II-Q 化合物：

### 流程 38

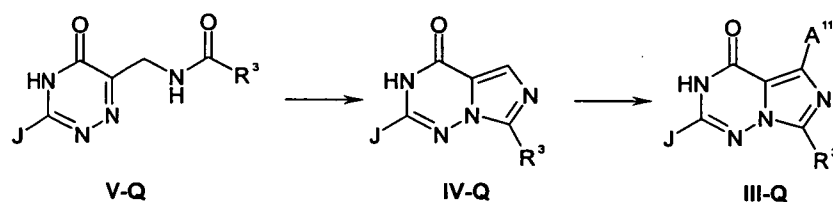


其中  $R^3$  係如先前對式 I 化合物所定義且  $A^{11}$  = 諸如 Cl、Br 或 I 之鹵素；且  $J = H$  或  $NH_2$ 。

在式 II-Q 化合物之典型製備中，使式 III-Q 化合物與磷酰氯 ( $POCl_3$ ) 及三唑、及吡啶繼而與氨 ( $NH_3$ ) 在合適溶劑中反應。用於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如四氫呋喃 (THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；二甲基甲酰胺 (DMF)；二甲亞砜 (DMSO)；乙腈；醇，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、三氟乙醇及其類似物；及氯化溶劑，諸如二氯甲烷 ( $CH_2Cl_2$ ) 或氯仿 ( $CHCl_3$ )。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑為異丙醇。在介於約  $-20^\circ C$  與約  $50^\circ C$  之間的溫度下進行上述製程。較佳在  $0^\circ C$  與約  $25^\circ C$  之間進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等莫耳量之反應物。

如以下流程 39 中所示製備流程 38 之式 III-Q 化合物：

### 流程 39



其中  $R^3$  係如先前對式 I 化合物所定義； $A^{11}$  = 諸如 Cl、Br 或 I 之鹵素；且  $J = H$  或  $NH_2$ 。

在式 III-Q 化合物之典型製備中，使中間體 V-Q 轉化為式

IV-Q化合物。在合適溶劑中在合適反應溫度下以磷醯氯( $\text{POCl}_3$ )處理式V-Q中間體。用於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；氯化溶劑，諸如二氯甲烷( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )或氯仿( $\text{CHCl}_3$ )；及乙腈。若需要則使用該等溶劑之混合物。較佳溶劑為乙腈。在介於約 $-78^\circ\text{C}$ 與約 $120^\circ\text{C}$ 之間的溫度下進行上述製程。較佳在 $40^\circ\text{C}$ 與約 $95^\circ\text{C}$ 之間進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。藉由使式IV-Q中間體與合適鹵化劑反應來製備式III-Q中間體。合適鹵化劑包括(但不限於) $\text{Br}_2$ 、 $\text{I}_2$ 、 $\text{Cl}_2$ 、N-氯代丁二醯亞胺、N-溴代丁二醯亞胺或N-碘代丁二醯亞胺。較佳鹵化劑為N-碘代丁二醯亞胺。用於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；二甲基甲醯胺(DMF)；二甲亞砜(DMSO)；乙腈；醇，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、三氟乙醇及其類似物；及氯化溶劑，諸如二氯甲烷( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )或氯仿( $\text{CHCl}_3$ )。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑為DMF。在介於約 $-78^\circ\text{C}$ 與約 $120^\circ\text{C}$ 之間的溫度下進行上述製程。較佳在 $40^\circ\text{C}$ 與約 $75^\circ\text{C}$ 之間進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等莫耳量之反應物。

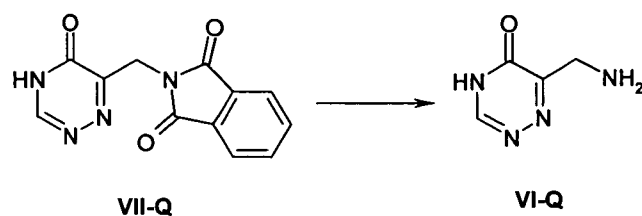
藉由熟習此項技術者已知之重氮化程序可使其中 $\text{J}=\text{NH}_2$



使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等莫耳量之反應物。或者，使式 VI-Q 及式 V 化合物 (其中  $A^1 = F, Cl, Br, I$ ) 與鹼 (諸如三乙胺或乙基二異丙胺及其類似物) 協同 DMAP 及其類似物反應。用於此製程之合適溶劑包括 (但不限於) 醚，諸如四氫呋喃 (THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；二甲基甲醯胺 (DMF)；二甲亞砜 (DMSO)；乙腈；吡啶；鹵化溶劑，諸如氯仿或二氯甲烷。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑為 DMF。在介於約  $-20^{\circ}C$  與約  $40^{\circ}C$  之間的溫度下進行上述製程。較佳在  $0^{\circ}C$  與  $25^{\circ}C$  之間進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等莫耳量之式 VI-Q 及式 V 化合物 (其中  $A^1 = F, Cl, Br, I$ ) 及鹼及亞化學計量之 DMAP。另外，用於使胺 (式 VI-Q 化合物) 轉化為醯胺 (式 V-Q 化合物) 之其他合適反應條件可見於 Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 第二版; Wiley and Sons: New York, 1999, 第 1941-1949 頁。

如以下流程 41 中所示製備流程 40 之式 VI-Q 化合物 (其中  $J=H$ ) :

流程 41

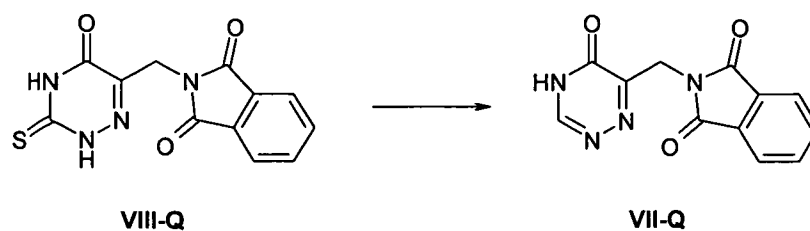


在式 VI-Q 化合物之典型製備中，使式 VII-Q 化合物在合適溶劑中在合適反應條件下反應。合適條件包括以肼或甲基肼在合適溶劑中處理式 VII-Q 化合物。用於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；二甲基甲醯胺(DMF)；二甲亞砜(DMSO)；乙腈；鹵化溶劑，諸如氯仿或二氯甲烷；醇溶劑，諸如甲醇及乙醇。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑為乙醇及二氯甲烷。在介於約 0°C 與約 80°C 之間的溫度下進行上述製程。較佳在約 22°C 下進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等莫耳量之反應物。

可根據 *J. Het. Chem.*, (1984), 21, 697 中所述程序製備其中 J=NH<sub>2</sub> 之式 VI-Q 化合物。

如以下流程 42 中所示製備流程 41 之式 VII-Q 化合物：

#### 流程 42

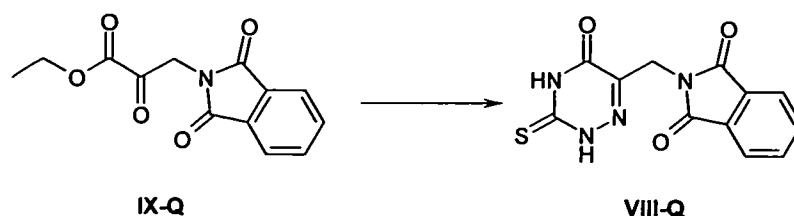


在式 VII-Q 化合物之典型製備中，使式 VIII-Q 化合物在合適溶劑中與阮尼鎳(Raney Nickel)反應。用於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如四氫呋喃(THF)、

乙二醇二甲醚及其類似物；二甲基甲醯胺(DMF)；二甲亞砜(DMSO)；乙腈(CH<sub>3</sub>CN)；醇，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、三氟乙醇及其類似物；氯化溶劑，諸如二氯甲烷(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)或氯仿(CHCl<sub>3</sub>)。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑為乙醇。在介於約室溫與約100°C之間的溫度下進行上述製程。較佳在約80°C下進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等莫耳量之反應物。另外，可藉由使式VIII-Q化合物在合適溶劑中與合適氧化劑反應來製備式VII-Q化合物。合適氧化劑包括(但不限於)過氧化氫(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)、3-氯過氧苯甲酸(mCPBA)及其類似物。用於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如THF、乙二醇二甲醚及其類似物；DMF；DMSO；CH<sub>3</sub>CN；及二甲基乙醯胺(DMA)；氯化溶劑，諸如CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>或CHCl<sub>3</sub>。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑為DMA。在介於約0°C與100°C之間的溫度下進行上述製程。較佳在約室溫至70°C下進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等莫耳量之反應物。

如以下流程43中所示製備流程42之式VIII-Q化合物：

#### 流程43



在式 VIII-Q 化合物之典型製備中，使式 IX-Q 化合物在合適溶劑中與胺基硫脲及合適鹼反應。合適鹼包括(但不限於)三乙胺、乙基二異丙胺及其類似物。用於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；二甲基甲醯胺(DMF)；二甲基乙醯胺(DMA)；二甲亞砜(DMSO)；乙腈(CH<sub>3</sub>CN)；醇，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、三氟乙醇及其類似物；氯化溶劑，諸如二氯甲烷(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)或氯仿(CHCl<sub>3</sub>)。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑為乙醇。在介於約室溫與約 100°C 之間的溫度下進行上述製程。較佳在約 40°C 與 80°C 之間進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等莫耳量之反應物。可根據文獻程序 Knutsen, Lars J. S. 等人, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999)*, 1984, 229-238 來製備式 IX-Q 化合物。

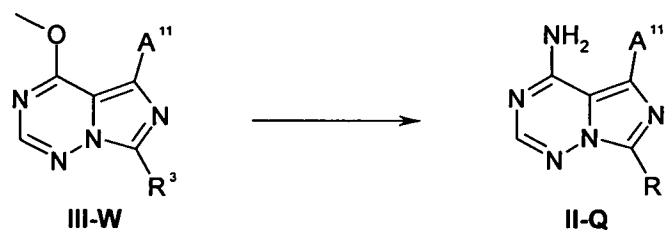
熟習此項技術者將瞭解在某些情況下，相同或對已在上述製程之一中經改質之官能基具有相同反應性之取代基將必須經歷保護繼而去保護以生成所需產物且避免不當副反應。或者，可使用本發明內所述製程中之另一者以避免競

爭官能基。合適保護基及其添加及移除方法之實例可見於下列參考文獻："Protective Groups in Organic Syntheses", T. W. Greene及P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, 1989。

當如以下流程44中所示製備式II-Q化合物時，亦使用方法AW：

方法AW：

流程44

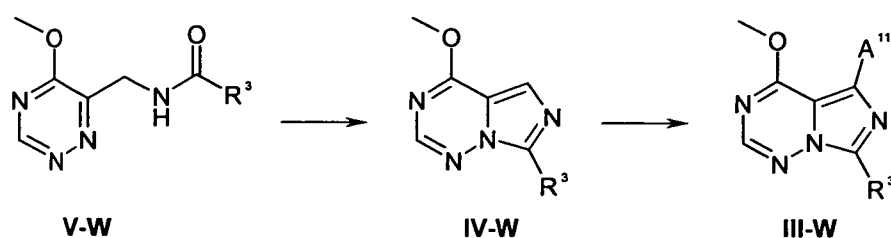


其中 $Q^1$ 及 $R^3$ 係如先前對式I化合物所定義且 $A^{11}$ =諸如Cl、Br或I之鹵素。

在式II-Q化合物之典型製備中，使式III-W化合物與氨在合適溶劑中反應。用於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；醇，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、三氟乙醇及其類似物；及氯化溶劑，諸如二氯甲烷( $CH_2Cl_2$ )或氯仿( $CHCl_3$ )。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑為異丙醇。在介於約 $0^\circ C$ 與約 $50^\circ C$ 之間的溫度下進行上述製程。較佳在 $0^\circ C$ 與約 $22^\circ C$ 之間進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等莫耳量之反應物。

如以下流程 45 中所示製備流程 44 之式 III-W 化合物：

流程 45



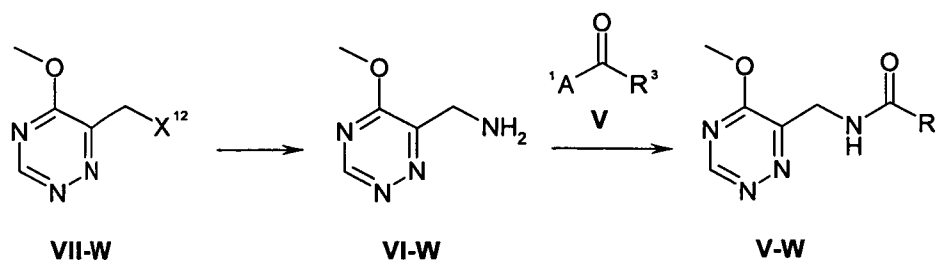
其中  $R^3$  係如先前對式 I 化合物所定義且  $A^{11}$  = 諸如 Cl、Br 或 I 之鹵素。

在式 III-W 化合物之典型製備中，使式 V-W 化合物轉化為式 IV-W 化合物。在合適溶劑中在合適反應溫度下以磷醯氯 ( $\text{POCl}_3$ ) 或經分離 "維路斯梅爾鹽" [目錄號 # 33842-02-3] 處理式 V-W 化合物。用於上述製程中之合適溶劑包括 (但不限於) 醚，諸如四氫呋喃 (THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；氯化溶劑，諸如二氯甲烷 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 或氯仿 ( $\text{CHCl}_3$ )；及乙腈 ( $\text{CH}_3\text{CN}$ )。若需要則使用該等溶劑之混合物。較佳溶劑為乙腈。在介於約  $-78^\circ\text{C}$  與約  $120^\circ\text{C}$  之間的溫度下進行上述製程。較佳在  $40^\circ\text{C}$  與約  $95^\circ\text{C}$  之間進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。藉由使式 IV-W 化合物與合適鹵化劑反應來製備式 III-W 化合物。合適鹵化劑包括 (但不限於)  $\text{Br}_2$ 、 $\text{I}_2$ 、 $\text{Cl}_2$ 、N-氯代丁二醯亞胺、N-溴代丁二醯亞胺或 N-碘代丁二醯亞胺。較佳鹵化劑為 N-碘代丁二醯亞胺。用於上述製程中之合適溶劑包括 (但不限於) 醚，諸如四氫呋喃 (THF)、乙二醇二甲醚及其類似物；二甲基甲醯胺

(DMF)；二甲亞砜(DMSO)；乙腈；醇，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、三氯乙醇及其類似物；及氯化溶劑，諸如二氯甲烷( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )或氯仿( $\text{CHCl}_3$ )。若需要則使用該等溶劑之混合物，然而，較佳溶劑為DMF。在介於約 $-78^\circ\text{C}$ 與約 $120^\circ\text{C}$ 之間的溫度下進行上述製程。較佳在 $40^\circ\text{C}$ 與約 $75^\circ\text{C}$ 之間進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。儘管若需要則使用更高或更低之量，但較佳使用大體上等莫耳量之反應物。

如以下流程46中所示製備流程45之式V-W化合物：

#### 流程46



其中 $\text{R}^3$ 係如先前對式I化合物所定義； $\text{X}^{12}$ =疊氮基或經單保護或二保護之胺基且 $\text{A}^1=\text{OH}$ 、烷氧基或諸如氯或咪唑之脫離基。

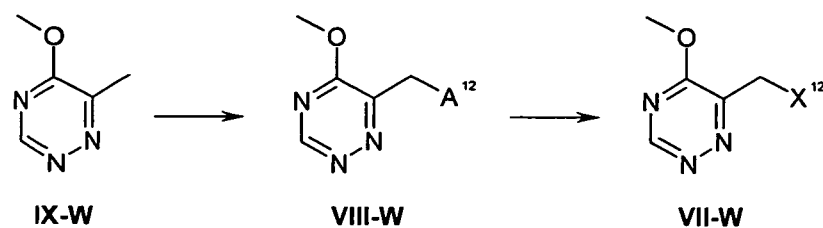
在式V-W化合物之典型製備中，在合適醯胺偶合條件下使化合物VI-W與化合物V反應。合適條件包括(但不限於)如流程10中所示對使式XIII化合物轉化為式XII化合物所述之條件。自式VII-W化合物製備式VI-W化合物。用於使式VII-W化合物轉化為式VI-W化合物之典型程序涉及使式

VII-W化合物(其中 $X^{12}$ =疊氮基)在合適溶劑中在合適反應溫度下經受還原條件(諸如(但不限於)催化氫化)。用於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)醚, 諸如四氫呋喃(THF)、乙二醇二甲醚及其類似物; 醇溶劑, 諸如甲醇、乙醇及其類似物; 酯, 諸如乙酸乙酯、乙酸甲酯及其類似物。若需要則使用該等溶劑之混合物。較佳溶劑為乙酸乙酯及甲醇。在介於約 $-78^{\circ}\text{C}$ 與約 $120^{\circ}\text{C}$ 之間的溫度下進行上述製程。較佳在 $40^{\circ}\text{C}$ 與約 $95^{\circ}\text{C}$ 之間進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力, 但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。或者, 當 $X^{12}$ =疊氮基時, 可藉由以三芳基膦或三烷基膦在水存在下在合適溶劑中在合適反應溫度下處理式VII-W化合物而還原成式VI-W化合物。用於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)醚, 諸如四氫呋喃(THF)、二噁烷及其類似物; 醇溶劑, 諸如甲醇、乙醇及其類似物; 酯, 諸如乙酸乙酯、乙酸甲酯及其類似物; DMF; 乙腈; 及吡啶。若需要則使用該等溶劑之混合物。較佳溶劑為THF及乙腈。在介於約 $-78^{\circ}\text{C}$ 與約 $120^{\circ}\text{C}$ 之間的溫度下進行上述製程。較佳在 $40^{\circ}\text{C}$ 與約 $95^{\circ}\text{C}$ 之間進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力, 但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。

當 $X^{12}$ =經單保護或二保護之胺基時, 可藉由熟習此項技術者已知且揭示於: "Protective Groups in Organic Syntheses", T. W. Greene及P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, 1989中之程序實現去保護。

如以下流程 47 中所示製備流程 46 之式 VII-W 化合物：

流程 47



其中  $R^3$  係如先前對式 I 化合物所定義； $X^{12}$  係如對式 VII-W 化合物所定義且  $A^{12}$  = 碘、溴、氯、甲苯磺酸根、甲磺酸根或其他脫離基。

在其中  $X^{12}$  = 疊氮基之式 VII-W 化合物之典型製備中，使式 VIII-W 化合物與疊氮鹽 (諸如疊氮化鋰或疊氮化鈉) 在合適溶劑中在合適反應溫度下反應。用於上述製程中之合適溶劑包括 (但不限於) 醇溶劑，諸如乙醇、丁醇及其類似物；酯，諸如乙酸乙酯、乙酸甲酯及其類似物；DMF；乙腈；丙酮；DMSO。若需要則使用該等溶劑之混合物。較佳溶劑為丙酮及 DMF。在介於約  $-78^\circ\text{C}$  與約  $120^\circ\text{C}$  之間的溫度下進行上述製程。較佳在  $40^\circ\text{C}$  與約  $95^\circ\text{C}$  之間進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。或者，當  $X^{12}$  = 經單保護或二保護之胺基時，使式 VIII-W 化合物與經合適保護之胺反應，其中保護基經選擇使得氮之親核性質得以保留或其中其可藉由諸如鹼之試劑之作用而增強。熟習此項技術者將認可該等保護基包括 (但不限於) 苯甲基、三苯甲基、烯丙基及烷氧基羰基衍生物 (諸如 BOC、CBZ 及

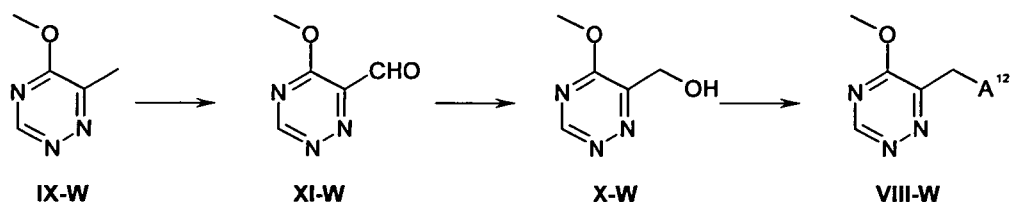
FMOC)。

自式 XI-W 化合物製備其中  $A^{12}$ =鹵素之式 VIII-W 化合物。在典型程序中，以鹵化試劑(諸如(但不限於)N-碘代丁二醯亞胺、N-溴代丁二醯亞胺、N-氯代丁二醯亞胺、三氯異三聚氰酸、*N,N'*-1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲、溴及碘)較佳在一或多種自由基源(諸如過氧化二苯甲醯、偶氮二異丁腈或光)存在下在合適溶劑中在合適反應溫度下處理式 XI-W 化合物。用於上述製程中之合適溶劑包括(但不限於)氯化溶劑，諸如四氯化碳、二氯甲烷、 $\alpha,\alpha,\alpha$ -三氟甲苯及其類似物；酯，諸如甲酸甲酯、乙酸甲酯及其類似物；DMF；乙腈。若需要則使用該等溶劑之混合物。較佳溶劑為四氯化碳及  $\alpha,\alpha,\alpha$ -三氟甲苯。在介於約  $-78^{\circ}\text{C}$  與約  $120^{\circ}\text{C}$  之間的溫度下進行上述製程。較佳在  $40^{\circ}\text{C}$  與約  $95^{\circ}\text{C}$  之間進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。

或者，如流程 48 中所示自式 X-W 化合物製備其中  $A^{12}$ =甲磺酸根或甲磺酸根之式 VIII-W 化合物。在式 VIII-W 化合物之典型製備中，使式 X-W 化合物與磺醯化試劑(諸如甲磺醯氯或對甲苯磺醯氯)在鹼(諸如(但不限於)DIPEA 或三乙胺)存在下在合適溶劑中在合適反應溫度下反應。用於上述反應中之合適溶劑包括(但不限於)氯化溶劑，諸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷及其類似物；醚，諸如 THF、乙醚及其類似物；DMF；及乙腈。若需要則使用該等溶劑之混合物。較佳溶劑為 THF 及二氯甲烷。在介於約  $-78^{\circ}\text{C}$  與約

120°C之間的溫度下進行上述製程。較佳在40°C與約95°C之間進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。

#### 流程 48



自式 XI-W 化合物製備式 X-W 化合物。在式 X-W 化合物之典型製備中，使式 XI-W 化合物與還原劑(諸如(但不限於)硼氫化鈉、硼氫化鋰或氫化鋁鋰)在合適溶劑中在合適反應溫度下反應。用於上述反應中之合適溶劑包括(但不限於)醚，諸如 THF、乙醚及其類似物；及醇，諸如乙醇、甲醇、異丙醇及其類似物。若需要則使用該等溶劑之混合物。較佳溶劑為 THF 及甲醇。在介於約 -78°C 與約 120°C 之間的溫度下進行上述製程。較佳在 40°C 與約 95°C 之間進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。

自式 IX-W 化合物製備式 XI-W 化合物。在式 XI-W 化合物之典型製備中，使式 IX-W 化合物與氧化劑(諸如(但不限於)二氧化硒、二氧化錳、高錳酸鉀及其類似物)在合適溶劑中在合適反應溫度下反應。用於上述反應中之合適溶劑包括(但不限於)氯化溶劑，諸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷及其類似物；水；乙酸；及環丁酮。若需要則使用該等溶

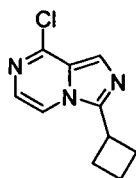
劑之混合物。在介於約  $-78^{\circ}\text{C}$  與約  $120^{\circ}\text{C}$  之間的溫度下進行上述製程。較佳在  $40^{\circ}\text{C}$  與約  $95^{\circ}\text{C}$  之間進行反應。儘管若需要則使用更高或更低之壓力，但較佳在約大氣壓力下進行產生本發明之化合物之上述製程。

熟習此項技術者將瞭解可藉由揭示於文獻中(例如，如 *Bulletin de la Societe Chimique de France*, (1973), (6)(第2部分), 2126中)之途徑製得式 IX-W 化合物。

可使式 I-AQ 化合物及/或其前驅體經受多種官能基互變，其作為獲得某些由於不相容化學而不能直接引入之官能基的方式。可應用於式 I-AQ 化合物及其前驅體之該等官能基操縱之實例類似於(但不限於)關於式 I-AA、式 I-P、式 I-P'、式 I-Q、式 I-R、式 I-AB 及式 I-AC 化合物之流程 16-27、34 及 35 中所述之實例。

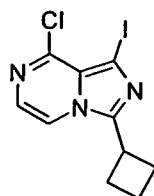
### 實驗程序

#### 8-氯-3-環丁基-咪唑并[1,5-a]吡嗪



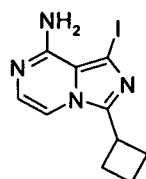
使用類似於對反 4-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)環己烷羧酸甲酯及其前驅體反 4-({[(3-氯吡嗪-2-基)甲基]胺基}羧基)環己烷羧酸甲酯所述之程序，使用環丁烷羧酸替代 4-(甲氧基羧基)環己烷羧酸來製備此化合物。

#### 8-氯-3-環丁基-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪



在 60°C 下在 Ar 下將 8-氯-3-環丁基咪唑并 [1,5-*a*] 吡嗪 (1058 mg, 5.1 mmol) 及 NIS (1146 mg, 5.1 mmol) 在無水 DMF (10 mL) 中攪拌 6 h。以 DCM (~ 400 mL) 稀釋反應，洗滌 (H<sub>2</sub>O, 鹽水)，乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 並在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析 (50 g 濾芯, 10:1-8:1-7:1-6:1 己烷:EtOAc) 純化粗物質以生成呈淺黃色固體之標題化合物；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 3.75 (五重峰, *J*=1.2 Hz, 8.4 Hz, 1H), 2.62-2.42 (m, 4H), 2.32-1.98 (m, 2H); MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 334.0 (100) [MH<sup>+</sup>]; HPLC: *t*<sub>R</sub>=3.38 min (OpenLynx, 極性\_5min)。

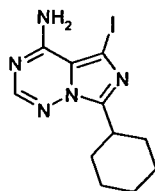
### 3-環丁基-1-碘咪唑并 [1,5-*a*] 吡嗪-8-胺



在 0°C 下以 NH<sub>3</sub>(g) 使含有於 IPA (100 mL) 中之 8-氯-3-環丁基-1-碘咪唑并 [1,5-*a*] 吡嗪 (759 mg, 2.3 mmol) 之帕爾高壓罐飽和 5 min，接著密封並在 115°C 下加熱 38 h。接著在減壓下濃縮反應混合物，在 DCM (200 mL) 與 H<sub>2</sub>O (50 mL) 之間分溶並以 DCM (50 mL) 萃取。以鹽水洗滌經合併有機部分，乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 並在減壓下濃縮以生成呈白色固體之標

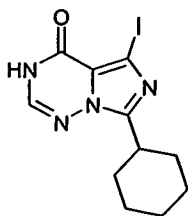
題化合物； $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.13 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 5.63 (br, 2H), 3.73 (五重峰,  $J=0.8$  Hz, 8.4 Hz, 1H), 2.60-2.38 (m, 4H), 2.20-1.90 (m, 2H); MS (ES+):  $m/z$  315.9 (100) [ $\text{MH}^+$ ]; HPLC:  $t_R=1.75$  min (OpenLynx, 極性\_5min)。

7-環己基-5-碘咪唑并[5,1-*f*][1,2,4]三嗪-4-胺



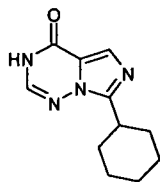
在  $0^\circ\text{C}$  下向 1*H*-1,2,4-三唑(1 g, 0.02 mol)於乙腈(23 mL)中之懸浮液中逐滴添加磷醯氯(0.6 mL, 0.007 mol)及三乙胺(3 mL, 0.02 mol)。向此混合物中添加 7-環己基-5-碘咪唑并[5,1-*f*][1,2,4]三嗪-4(3*H*)-酮(77 mg, 0.224 mmol)並將所得混合物回流隔夜。接著以於  $^i\text{PrOH}$  中之過量  $\text{NH}_3$  (pH 8) 中止經冷卻混合物，在室溫下攪拌 30 min，接著過濾並以 DCM 洗滌經分離固體。在真空中濃縮濾液並藉由以於 DCM 中之 2% MeOH 溶離之矽膠層析純化以生成 7-環己基-5-碘咪唑并[5,1-*f*][1,2,4]三嗪-4-胺。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz-DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.14-1.91 (m, 10H), 3.11-3.18 (m, 1H), 6.75 (br.s, 1H), 7.84 (s, 1H) 8.42 (bs, 1H); MS (ES+):  $m/z$ : 344.01 (100) [ $\text{MH}^+$ ]。HPLC:  $t_R=3.10$  min (OpenLynx: 極性\_5 min)。

7-環己基-5-碘咪唑并[5,1-*f*][1,2,4]三嗪-4(3*H*)-酮



向 7-環己基咪唑并 [5,1-*f*][1,2,4]三嗪-4(3*H*)-酮 (130 mg, 0.6 mmol) 於 DMF (0.6 mL) 中之溶液中添加 *N*-碘代丁二醯亞胺 (700 mg, 0.003 mol) 並在 55°C 下攪拌反應混合物 20 h。此後以水 (50 mL) 稀釋混合物並以 EtOAc (4×40 mL) 萃取。以水 (4×40 mL) 洗滌有機萃取物，以硫代硫酸鈉及鹽水處理，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥並在真空中濃縮以生成 7-環己基-5-碘咪唑并 [5,1-*f*][1,2,4]三嗪-4(3*H*)-酮。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz-DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.34-1.37 (m, 3H), 1.52-1.56 (m, 2H), 1.76-1.88 (m, 5H), 3.06-3.08 (m, 1H) 7.87 (s, 1H) 11.78 (s, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): *m/z*: 344.95 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *tr*=2.95 min (OpenLynx : 極性\_5 min)。

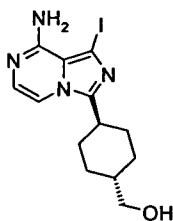
#### 7-環己基咪唑并 [5,1-*f*][1,2,4]三嗪-4(3*H*)-酮



向 6-氨基甲基-4*H*-[1,2,4]三嗪-5-酮 (250 mg, 1.98 mmol) 於 DMF (7.5 mL) 中之懸浮液中添加四氟硼酸 2-(1*H*-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲錄 (760 mg, 2.38 mmol)、環己烷羧酸 (305 mg, 2.38 mmol) 及 *N,N*-二異丙基乙胺 (1.5 mL, 8.6 mmol)。在 1 h 後將乙腈 (40 mL) 添加至混合物中繼而逐滴

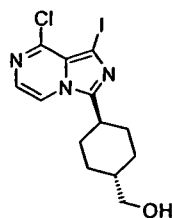
添加磷醯氯(0.28 mL, 3.0 mmol)並在55°C下攪拌反應混合物1 h。接著在真空中濃縮混合物，經以於DCM中之3% MeOH溶離之矽膠層析以生成7-環己基咪唑并[5,1-*f*][1,2,4]三嗪-4(3*H*)-酮。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz-DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.24-1.91 (m, 10H), 3.08-3.16 (m, 1H), 7.68 (s, 1H) 7.88 (s, 1H) 11.76 (s, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): *m/z*: 219.24 (100) [MH<sup>+</sup>]。HPLC: *t<sub>R</sub>*=2.44 min (OpenLynx : 極性\_5 min)。

反[4-(8-氨基-1-碘咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)環己基]甲醇



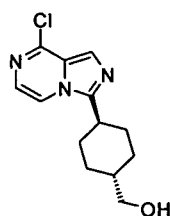
將反[4-(8-氯-1-碘咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)環己基]甲醇(26.50 g, 67.66 mmol)饋入400 mL鋼高壓罐中並溶解在於異丙醇(300 mL)及無水THF(10 mL)中之2 M NH<sub>3</sub>中。將反應混合物冷卻至-78°C。將氨氣劇烈鼓入溶液持續8 min；接著緊密封閉高壓罐並加熱至120°C持續20 h。在真空中濃縮粗反應混合物，接著以MeOH/CHCl<sub>3</sub>溶解反應殘留物，裝載至矽膠上。藉由矽膠玻璃管柱層析(以1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc至於MeOH/CHCl<sub>3</sub>中之10% ~ 7 N NH<sub>3</sub>溶離)純化混合物以生成呈乳白色固體之所需產物；MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 373.01 (100) [MH<sup>+</sup>], 373.98 (50) [MH<sup>+</sup>+2]; *t<sub>R</sub>*(極性-5 min/openlynx) 1.57 min。

反[4-(8-氯-1-碘咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)環己基]甲醇



在 60°C 下在 N<sub>2</sub> 下將反 [4-(8-氯咪唑并 [1,5-*a*]吡嗪-3-基)環己基] 甲醇 (18.00 g, 67.74 mmol) 及 N-碘代丁二醯亞胺 (19.81 g, 88.06 mmol) 於無水 DMF (360 mL) 中攪拌 6 h。以 DCM (~600 mL) 稀釋反應，以水及鹽水洗滌，經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥並接著在真空中濃縮。藉由矽膠急驟層析 (以 1:2 EtOAc/DCM 至 1:1 EtOAc/DCM 溶離) 純化粗物質以獲得呈淺黃色固體之所需產物；藉由 <sup>1</sup>H NMR 分析，產物經污染有 0.35 當量 NIS 雜質。不經進一步純化使產物進入下一反應；MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 391.92 (100) [MH<sup>+</sup>], 393.88 (50) [MH<sup>2+</sup>], 394.89 (10) [MH<sup>3+</sup>]; *t<sub>R</sub>* (極性-5 min/openlynx) 2.79 min。

#### 反 [4-(8-氯咪唑并 [1,5-*a*]吡嗪-3-基)環己基] 甲醇



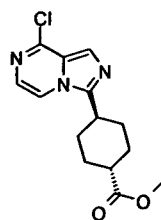
將反 4-(8-氯咪唑并 [1,5-*a*]吡嗪-3-基)環己烷羧酸甲酯 (29.70 g, 101.1 mmol) 之 THF 溶液 (1.00 L) 冷卻至 -78°C 並逐滴饋入 LAH (於 THF 中之 1 M, 25.3 mmol, 25.3 mL)。在 30 min 後，在 -78°C 下以額外 LAH (25.3 mmol) 饋入反應混合物並接著在 -78°C 下攪拌 1.5 h。緩慢將反應溫至室溫並攪拌

額外 30 min。將乙酸乙酯、 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 及矽膠添加至反應混合物中並在真空中濃縮以生成橙色固體。藉由矽膠玻璃管柱層析(以 2:3 EtOAc/DCM 至 100% EtOAc 溶離)純化粗混合物以獲得呈微泛黃白色固體之標題化合物； $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.14-1.30 (m, 2H), 1.61-1.75 ( $m_c$ , 1H), 1.84 (ddd,  $J=13.2, 13.2, 13.2, 3.2$  Hz, 2H), 1.98-2.13 (m, 4H), 2.19 (s, br, -OH), 2.94 (tt,  $J=11.6, 3.2$  Hz, 1H), 3.56 (d,  $J=6.0$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J=5.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J=0.8$  Hz, 1H); MS (ES+):  $m/z$  266.21/268.17 (100/89) [ $\text{MH}^+$ ]。HPLC:  $t_R=2.38$  min (OpenLynx, 極性\_5 min)。MS (ES+):  $m/z$  266.21 (100) [ $\text{MH}^+$ ], 268.17 (80) [ $\text{MH}^{+2}$ ], 289.18 (20) [ $\text{MH}^{+3}$ ];  $t_R$ (極性-5 min/openlynx) 2.36 min。

#### 水解羧酸酯之通用程序

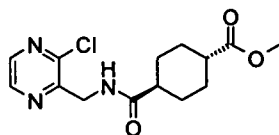
向羧酸酯(30.17 mmol)於乙醇(200 mL)中之溶液/漿料中添加於水(15.1 mL)中之 3.0 M 氫氧化鈉並在 40°C 下攪拌混合物 4 h。在減壓下在 40°C 下移除溶劑並向殘留物中添加水(10 mL)及乙醇(10 mL)並過濾漿料。以乙醇(2×10 mL)洗滌濾餅並在真空下乾燥以生成鈉鹽。為分離游離酸，向此鹽中添加水並以甲酸酸化漿料，在室溫下攪拌 10 min 並過濾。以水繼而以乙醇洗滌濾餅以生成羧酸。

#### 反 4-(8-氯咪唑并 [1,5-a] 吡嗪-3-基)環己烷羧酸甲酯



將反 4-({[(3-氯吡嗪-2-基)甲基]胺基}羧基)-環己烷羧酸甲酯 (29.00 g, 93.02 mmol) 溶解於無水乙腈 (930 mL) 及無水 DMF (9 mL) 中並在 55°C 下在氮下加熱 3 h。在真空中濃縮反應混合物，接著於 DCM 中溶解固體殘留物，接著以於異丙醇中之 2 M 氫鹼化至 pH 10。在真空中濃縮混合物，再溶解於 DCM 中並接著裝載至經 TEA 鹼化之矽膠上。藉由矽膠管柱層析 (以 2:3 EtOAc/DCM 溶離) 純化粗產物以獲得呈黃色粉末之標題化合物；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.63 (ddd, *J*=13.2, 13.2, 13.2, 3.2 Hz, 2H), 1.85 (ddd, *J*=13.2, 13.2, 13.2, 2.8 Hz, 2H), 2.10 (dd, *J*=14.4, 3.2 Hz, 2H), 2.19 (dd, *J*=14.0, 3.2 Hz, 2H), 2.46 (tt, *J*=12.4, 3.6 Hz, 1H), 2.96 (tt, *J*=11.6, 3.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 7.33 (dd, *J*=5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H)。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 294.17/296.14 (100/86) [MH<sup>+</sup>]。HPLC: *t*<sub>R</sub>=2.85 min (OpenLynx, 極性\_5 min)。

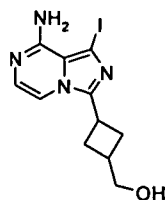
反 4-({[(3-氯吡嗪-2-基)甲基]胺基}羧基)環己烷羧酸甲酯



將 4-(甲氧基羧基)環己烷羧酸 (15.14 g, 81.30 mmol) 及 CDI (13.18 g, 81.30 mmol) 之 THF (370 mL) 溶液置放於氮氣

氛下並在60°C下攪拌4 h。將反應混合物冷卻至室溫，接著添加(3-氯吡嗪-2-基)甲胺雙氫氯酸鹽(16.00 g, 73.91 mmol)及DIPEA(31.52 g, 244.00 mmol, 42.5 mL)。在60°C下攪拌20 h後，在真空中濃縮反應。藉由矽膠玻璃管柱層析(以3:2 DCM/EtOAc溶離)純化粗反應混合物以獲得呈微泛黃乳白色粉末之純所需產物；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.43-1.65 (m, 4H), 2.01-2.14 (m, 4H), 2.25 (tt, *J*=12.0, 3.6 Hz, 1H), 2.34 (tt, *J*=11.6, 3.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.70 (d, *J*=4.4 Hz, 2H), 6.81 (s, br, -NH), 8.32-8.36 (m, 1H), 8.46 (d, *J*=2.4 Hz, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 312.17/314.12 (84/32) [MH<sup>+</sup>]; HPLC: *t<sub>R</sub>*=2.44 min (OpenLynx, 極性\_5 min)。

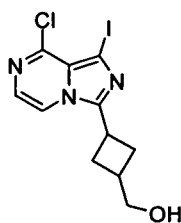
[3-(8-氨基-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-環丁基]甲醇



藉由在-20°C下通過緩慢氨流10 min而以NH<sub>3(g)</sub>飽和於*i*-PrOH(200 mL)中之[3-(8-氯-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)環丁基]甲醇(6.9 g)，並接著在110°C下在帕爾高壓罐中加熱2 d。接著將反應混合物冷卻至室溫，經由燒結玻璃過濾並以*i*-PrOH沖洗固體殘留物及帕爾容器數次。在減壓下濃縮濾液以生成仍含有NH<sub>4</sub>Cl之橙色固體。將物質溶解於回流MeCN(250 mL)中並趁熱過濾。以另一份熱MeCN(200 mL)

重複該步驟。在減壓下濃縮經合併 MeCN 濾液以生成呈橙色固體之標題化合物；HPLC: (極性 5 min) 0.53 及 1.51 min; MS (ES+): 345.1 (100,  $M^++1$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.50 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J=5.2$  Hz, 0.27H, 次要異構體), 6.95 (d,  $J=5.2$  Hz, 1.29H 與次要異構體重疊) 6.63 (br, 2H), 4.61 (t,  $J=5.2$  Hz, 0.27H, 次要異構體), 4.52 (t,  $J=5.2$  Hz, 1H), 3.69 (五重峰,  $J=5.6$  Hz, 0.32H, 次要異構體), 3.54 (五重峰,  $J=5.6$  Hz, 1H), 2.52-2.25 (m, 4H), 2.10-2.00 (m, 1H)。

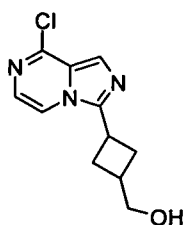
**[3-(8-氯-1-碘-咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-環丁基]-甲醇**



在 Ar 下向 NIS (6.31 g, 28.0 mmol) 於無水 DMF (100 mL) 中之溶液中添加溶解於無水 DMF (30 mL) 中之無水 [3-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)環丁基]甲醇 (6.67 g)。以另一份無水 DMF (20 mL) 沖洗含有 [3-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)環丁基]甲醇之燒瓶並將洗滌液添加至反應混合物中。將反應加熱至  $60^\circ\text{C}$  (室溫  $\rightarrow 60^\circ\text{C}$  ~30 min) 並接著在此溫度下攪拌 3 h。接著將混合物冷卻至室溫，在 1 M  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液 (60 mL)、鹽水 (60 mL) 及 DCM (160 mL) 之間分溶。以 DCM (3 $\times$ 100 mL) 萃取水層。乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 經合併有機物，在減壓下濃縮並藉由  $\text{SiO}_2$  急驟層析 (於 DCM 中之 0-8%

MeOH)純化以生成仍含有DMF之物質，其在TLC及HPLC上藉由UV分析是均勻的。將該物質溶解於DCM(200 mL)中並以水(3×40 mL)洗滌，乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )並在減壓下濃縮以生成呈淺黃色固體之標題化合物；HPLC (極性 5 min) 2.52 min; MS (ES+):  $m/z$  (rel. int.) 364.0 (100,  $\text{M}^++1$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.59 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J=4.8$  Hz, 0.22H, 次要異構體), 7.29 (d,  $J=4.8$  Hz, 1 H), 7.28 (d,  $J=5.2$  Hz, 0.23H, 次要異構體), 3.83-3.80 (m, 0.7 H), 3.72-3.62 (m, 3H), 2.75-2.55 (m, 4H), 2.42-2.32 (m, 1-2H)。

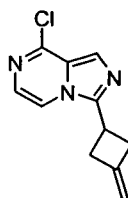
[3-(8-氯-咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-環丁基]-甲醇



在Ar下在 $-78^\circ\text{C}$ 下向8-氯-3-(3-亞甲基環丁基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(4.48 g, 20.4 mmol)於無水THF(255 mL)中之溶液中經8 min逐滴添加9-BBN(61.2 mL, 於THF中之0.5 M, 30.6 mmol)(懸浮液)。以冰- $\text{H}_2\text{O}$ 替代冷卻浴且將反應緩慢溫至室溫。在攪拌17 h後，添加 $\text{H}_2\text{O}$ (100 mL)繼而在 $\sim 5$  min後一次性添加 $\text{NaBO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (12.2 g, 122.3 mmol)。在室溫下攪拌反應5 h並接著經由矽藻土過濾。以DCM及EtOAc洗滌矽藻土及殘留固體。在減壓下濃縮濾液以生成水溶液，以NaCl飽和該水溶液並以EtOAc(3×)萃取。乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )萃取物並在減壓下濃縮以生成淺黃色油狀物，藉由 $\text{SiO}_2$ 急驟

層析 (9:1 DCM:MeOH) 純化該油狀物以生成呈淺黃色油狀物之標題化合物；HPLC:  $t_R$  (質量指示 HPLC, 極性 7 min) 2.52 min; MS (ES<sup>+</sup>): 238.0。可在 0°C 下進行添加。在交換冷卻浴之後，懸浮液迅速澄清。最終產物含有衍生自 9-BBN 之 1,5-順-辛二醇。基於 <sup>1</sup>H NMR 經大致估計為 66% 目標物質及 33% 副產物。使粗產物繼續進入下一步驟，如 <sup>1</sup>H NMR 所判定產物之立體選擇性為 4-5:1。

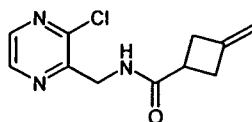
**(8-氯-3-(3-亞甲基-環丁基)-咪唑并[1,5a]吡嗪**



將 3-亞甲基-環丁烷羧酸(3-氯-吡嗪-2-基甲基)-醯胺 (52.1 g, 219.2 mmol) 溶解於 1.0 L 無水 MeCN 中。繼而添加 DMF (1.0 mL) 及 POCl<sub>3</sub> (100 mL, 1.09 mol)。在以緩慢 N<sub>2</sub> 使反應起泡的同時，加熱反應物至 55°C 持續 30 min。接著在真空下濃縮反應，以於 IPA 及 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中之冷 2.0 M NH<sub>3</sub> 鹼化。在真空中濃縮 IPA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 並以最少的水溶解鹽並以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4×) 萃取。合併有機層並以飽和 NaHCO<sub>3</sub> (1×) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。經由矽膠管柱層析 (以 2:1 Hex:EtOAc 溶離) 純化粗產物以生成呈淺黃色固體之標題化合物；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.24-3.30 (4H, m), 3.78-3.85 (1H, m), 4.89-4.94 (2H, m), 7.33 (1 H, d, *J*=4.99 Hz), 7.53 (1H, d, *J*=5.09 Hz), 7.82 (1H, s); MS

(ES+):  $m/z$  220.28/222.30 (100/80) [ $MH^+$ ]; HPLC:  $t_R=2.87$  min (OpenLynx, 極性\_5 min)。

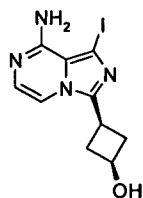
### 3-亞甲基-環丁烷羧酸(3-氯吡嗪-2-基甲基)醯胺



將雙氫氯酸 C-(3-氯吡嗪-2-基)-甲胺 (1.0 g, 4.62 mmol)、N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二醯亞胺 (EDC) (1.31 g, 6.47 mmol, 1.4 當量)、4-二甲基胺基吡啶 (DMAP) (0.141 g, 1.15 mmol, 0.25 當量) 及二異丙基乙胺 (DIPEA) (2.42 mL, 1.79 g, 13.9 mmol, 3.0 當量) 溶解於無水  $CH_2Cl_2$  (25 mL) 中。在  $N_2$  下向此溶液中添加 3-亞甲基環丁烷羧酸 (0.622 g, 5.54 mmol, 1.2 當量) 於無水  $CH_2Cl_2$  (25 mL) 中之溶液並在室溫下攪拌反應隔夜。在真空中濃縮反應混合物並將所得殘留物溶解於 EtOAc 中，以水 (2×)、 $NaHCO_3$  (1×)、水 (1×) 及鹽水 (1×) 洗滌，經  $Na_2SO_4$  乾燥，過濾並在真空中濃縮，生成呈棕色油狀物之粗標題化合物。藉由矽膠層析 (Jones Flashmaster, 20 g/70 mL 濾芯，以 EtOAc:Hex 10%→20%→40%→70% 溶離) 純化粗物質以生成呈淺黃色固體之標題化合物。另外，可藉由下列途徑製備標題化合物：將 1,1'-羰基二咪唑 (CDI) (0.824 g, 5.08 mmol, 1.1 當量) 及 3-亞甲基環丁烷羧酸 (0.570 g, 5.08 mmol, 1.1 當量) 溶解於無水 THF (12 mL) 中並在  $60^\circ C$  下攪拌 2 h。將雙氫氯酸 C-(3-氯吡嗪-2-基)-甲胺 (1.0 g, 4.62 mmol) 及二異丙基乙胺 (DIPEA) (2.42 mL, 1.79 g, 13.9 mmol, 3.0 當量) 於無水

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(13 mL)中之溶液添加至酸性混合物中並在60°C下在N<sub>2</sub>下攪拌反應隔夜。在真空中濃縮反應混合物並將所得殘留物溶解於EtOAc中，以NaHCO<sub>3</sub>(2×)及鹽水(1×)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並在真空中濃縮，生成呈棕色油狀物之粗標題化合物。藉由矽膠層析(Jones Flashmaster, 20 g/70 mL濾芯，以EtOAc:Hex 10%→20%→40%→70%溶離)純化粗物質以生成呈淺黃色固體之標題化合物；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.86-2.96 (m, 2H), 3.03-3.19 (m, 3H), 4.72 (dd, *J*=4.4, 0.8 Hz, 2H), 4.79-4.84 (m, 2H), 6.78 (s, -NH), 8.32-8.34 (m, 1H), 8.46 (d, *J*=2.8 Hz, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 238.19 (90) [MH<sup>+</sup>]; HPLC: *t<sub>R</sub>*=2.67 min (OpenLynx, 極性\_7 min)。

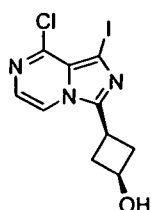
### 3-(8-氨基-1-碘咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)環丁醇



在帕爾壓力反應器中將3-(8-氯-1-碘-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)-環丁醇(4.159 g, 0.0119 mol)溶解於異丙醇中之2.0 M 氫(40 mL)中。將混合物冷卻至-20°C並以氫飽和。在110°C下加熱反應63 h，此時將其冷卻並在真空中濃縮。使用以5-8% MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶離之HPFC Jones 25 g矽膠管柱純化粗產物以生成標題化合物；MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 330.88 (100) [MH<sup>+</sup>], 331.89 (10) [MH<sup>++</sup>]; HPLC: *t<sub>R</sub>*=0.48 min (OpenLynx, 極性\_5 min); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ

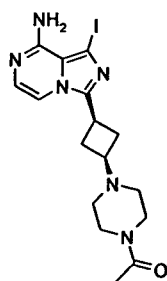
2.55-2.76 (m, 2H) 3.06-3.22 (m, 2H) 3.32-3.50 (m, 1H)  
 4.51-4.69 (m, 1H) 6.15 (br. s., 2H) 7.24 (d,  $J=5.05$  Hz, 1H)  
 7.39 (d,  $J=5.05$  Hz, 1H)。

### 3-(8-氯-1-碘咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)環丁醇



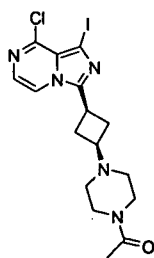
將 3-(8-氯-1-碘-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)-環丁酮 (5.0 g, 14 mmol) 溶解於 甲醇 (35.0 mL) 與  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (35.0 mL) 之 1:1 混合物中。向溶液混合物中緩慢添加四氫硼化鈉 (560 mg, 14.0 mmol)，觀察到氣體逸出。在室溫下在氮下攪拌 4.5 h 之後，在真空中濃縮反應。將粗混合物溶解於 EtOAc 中並以水洗滌。經硫酸鈉乾燥有機層，過濾並在真空中濃縮。使用以 50% EtOAc:Hex 至 100% EtOAc 溶離之 HPFC Jones 50 公克矽膠管柱純化粗產物以生成呈淺黃色固體之標題化合物；MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  349.81 (100) [ $\text{MH}^+$ ], 351.50 (30) [ $\text{MH}^{++}$ ]; HPLC:  $t_R=2.49$  min (OpenLynx, 極性\_5 min); <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2.41-2.54 (m, 2H) 2.78-3.05 (m, 1H) 3.12-3.32 (m, 1H) 4.08-4.75 (m, 1H) 5.30 (s, 1H) 7.31 (d,  $J=5.05$  Hz, 1H) 7.57 (d,  $J=4.80$  Hz, 1H)。

### 1-{4-[3-(8-氨基-1-碘咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)環丁基]哌嗪-1-基}乙酮



在帕爾壓力反應器內將1-{4-[3-(8-氯-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)環丁基]哌嗪-1-基}乙酮(13.2 g, 0.029 mol)溶解於異丙醇(100 mL)中。將容器冷卻至-78°C並以氨氣飽和並密封。在110°C下加熱反應19 h, 此時冷卻反應並在真空中濃縮溶劑。經由以5-10% MeOH(7 M NH<sub>3</sub>):CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶離之矽膠層析純化粗產物以生成呈灰白色固體之標題化合物; MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 440.89 (100) [MH<sup>+</sup>], 441.89 (20) [MH<sup>++</sup>]; HPLC: *t*<sub>R</sub>=0.46 min (OpenLynx, 極性\_5 min); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.09 (s, 3H) 2.28-2.48 (m, 6H) 2.54-2.71 (m, 2H) 2.80-2.99 (m, 1H) 3.27-3.43 (m, 1H) 3.43-3.54 (m, 2H) 3.56-3.70 (m, 2H) 7.02 (d, *J*=5.05 Hz, 1H) 7.16 (d, *J*=5.05 Hz, 2H)。

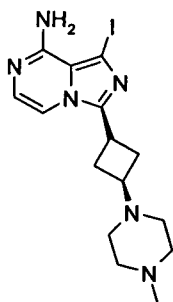
1-{4-[3-(8-氯-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)環丁基]哌嗪-1-基}乙酮



在RBF中將3-(8-氯-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)環丁酮(1.00 g, 0.0029 mol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(1.30 g, 0.006

mol) 溶解於 1,2-二氯乙烷 (65.0 mL) 中，並向反應中添加 1-乙醯基哌嗪 (0.39 g, 0.003 mol) 於 1,2-二氯乙烷中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物 2 h。在真空中濃縮粗產物並接著溶解於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25.0 mL) 中並以飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (1×40 mL) 洗滌。以硫酸鈉乾燥產物並在真空中濃縮以生成淺黃色固體；MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  459.84 (100) [ $\text{MH}^+$ ], 461.80 (40) [ $\text{MH}^{++}$ ]; HPLC:  $t_R$ =1.81 min (OpenLynx, 極性\_5 min); <sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2.04-2.15 (m, 3H) 2.26-2.50 (m, 6H) 2.55-2.72 (m, 2H) 2.83-2.99 (m, 1H) 3.29-3.52 (m, 3H) 3.56-3.67 (m, 2H) 7.29 (d, 1H) 7.58 (d, 1H)。

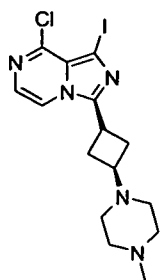
(1-碘-3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-環丁基]-咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-基胺)



在帕爾高壓罐中將 2 N 氬於異丙醇 (350 mL) 及 THF (30 mL, 0.4 mol) 中之溶液添加至 8-氯-1-碘-3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-環丁基]-咪唑并[1,5-a]吡嗪 (19.91 g, 0.04612 mol) 中並冷卻至  $-78^\circ\text{C}$ 。將氬鼓入溶液持續 8-10 min。密封高壓罐，攪拌並經 3 d 加熱至  $110^\circ\text{C}$ 。接著在真空中蒸發溶劑並藉由急驟矽膠層析 (以  $\text{CHCl}_3$  潤濕，乾燥，以矽膠裝載並以於  $\text{CHCl}_3$  中之 8% (7 N  $\text{NH}_3$ ) MeOH 溶離) 純化，生成標題化合

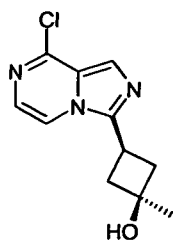
物；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.31 (1H, d, *J*=5.01), 7.16 (1H, d, *J*=6.25), 5.83 (2H, s), 3.49 (1H, m), 3.06 (1H, m), 2.76 (4H, m), 2.64 (8H, m), 2.46 (3H, s); MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 412.89/413.91 (50/10) [MH<sup>+</sup>]; HPLC: *t*<sub>R</sub>=0.31 min。 (OpenLynx, 極性\_5 min)。

(8-氯-1-碘-3-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)環丁基]咪唑并[1,5-*a*]吡嗪



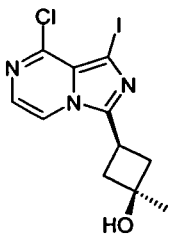
將於1,2-二氯乙烷(1096.7 mL, 13.892 mol)中之1-甲基哌嗪(5.75 mL, 0.0514 mol)添加至3-(8-氯-1-碘咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)環丁酮(17.00 g, 0.04892 mol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(21.8 g, 0.0978 mol)中。在室溫下攪拌反應3 h。濃縮反應，溶解於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中並接著以飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液及鹽水洗滌。經硫酸鈉乾燥產物，過濾並在真空中濃縮。經由快速矽膠塞(以100% CHCl<sub>3</sub>潤濕，以8%於CHCl<sub>3</sub>中之(7 N NH<sub>3</sub>)MeOH溶離)沖洗產物以生成標題化合物；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.63 (1H, d), 7.30 (1H, d), 3.42 (1H, m), 2.94 (1H, m), 2.65 (4H, m), 2.44 (8H, m), 2.32 (3H, s); MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 431.85/433.87 (100/45) [MH<sup>+</sup>]; HPLC: *t*<sub>R</sub>=1.82 min。 (OpenLynx, 極性\_5 min)。

3-(8-氯咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)-1-甲基環丁醇



在  $-78^{\circ}\text{C}$  下在氮氣氛下以氯化甲基鎂於 THF (5.9 mL) 中之 3.0 M 溶液緩慢處理於無水 THF (77.78 mL) 中之 3-(8-氯咪唑并 [1,5-*a*]吡嗪-3-基)環丁酮 (1.95 g, 8.80 mmol)。在  $-78^{\circ}\text{C}$  下攪拌溶液 3 hr，接著以 40 mL 半飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (於與水之 1:1 混合物中之  $\text{NH}_4\text{Cl}$  稀釋液) 在  $-78^{\circ}\text{C}$  下中止反應並溫至室溫。接著以 EtOAc (3×40 mL) 萃取混合物並以鹽水 (30 mL) 洗滌經合併萃取物，經硫酸鎂乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由以 1:1 EtOAc/DCM 至於 (1:1) EtOAc/DCM 中之 4% MeOH 溶離之矽膠層析純化粗固體以生成所需產物。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.54 (s, 3H), 2.74-2.60 (m, 4H), 3.75-3.39 (m, 1H), 7.35 (d,  $J=5.04$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J=5.00$  Hz, 1H) 及 7.86 (s, 1H)。MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  238.15 及 240.17 [ $\text{MH}^+$ ]。

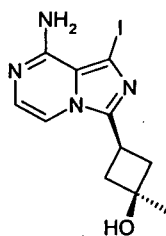
### 3-(8-氯-1-碘咪唑并 [1,5-*a*]吡嗪-3-基)-1-甲基環丁醇



將 3-(8-氯咪唑并 [1,5-*a*]吡嗪-3-基)-1-甲基環丁醇 (2.20 g, 9.26 mmol) 及 NIS (2.71 g, 12.0 mmol) 溶解於 DMF (36.6 mL, 0.472 mol) 中並在  $60^{\circ}\text{C}$  下攪拌 4 h。接著在真空中濃縮混合

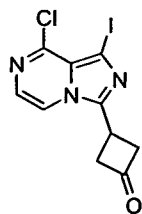
物並將殘留物在EtOAc(100 mL)中復水。以碳酸氫鈉(2×20 mL)洗滌此溶液並以EtOAc(2×20 mL)反萃取該等洗滌液。合併有機層，以硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由以1:1 EtOAc:己烷溶離之矽膠層析純化粗固體以生成所需產物。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.53 (s, 3H), 2.72-2.59 (m, 4H), 3.37-3.29 (m, 1H), 7.32 (d, J=4.91 Hz, 1H)及7.60 (d, J=4.96 Hz, 1H)。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 363.95及365.91 [MH<sup>+</sup>]。

### 3-(8-氨基-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1-甲基環丁醇



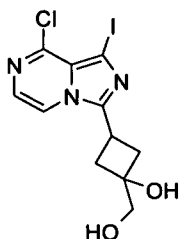
於帕爾壓力反應器中將2 M氨於異丙醇(80 mL)及THF(5 mL)中之溶液添加至3-(8-氯-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1-甲基環丁醇(2.77 g, 7.62 mmol)中。將混合物冷卻至-78°C，接著將氨氣鼓入溶液持續4-6 min。密封反應器，接著在110°C下加熱15 h。接著在真空中移除溶劑並藉由以於DCM中之7% MeOH溶離之矽膠層析純化殘留物以生成所需產物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.44 (s, 3H), 2.32-2.51 (m, 4H), 3.33-3.52 (m, 1H), 6.61 (br.s., 2H), 7.03 (d, J=5.05 Hz, 1H)及7.62 (d, J=5.05 Hz, 1H)。

### (3-(8-氯-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)環丁酮)



在 0°C 下以過碘酸鈉 (2.8 g, 0.013 mol) 饋入 3-(8-氯-1-碘咪唑并 [1,5-*a*]吡嗪-3-基)-1-羥基甲基環丁醇 (4.08 g, 0.011 mol) 於 THF (120 mL) 及水 (40 mL) 中之溶液。將反應溫至室溫並攪拌 5 h。以乙酸乙酯稀釋反應混合物並接著以鹽水洗滌。經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥有機相，過濾並在真空中濃縮以生成呈黃色固體之標題化合物；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.56 (1H, d, *J*=4.94), 7.32 (1H, d, *J*=4.98), 3.64 (5 H, m); MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 347.82 及 349.85 [MH<sup>+</sup>]; HPLC: *t*<sub>R</sub>=2.89 min. (OpenLynx, 極性\_5 min)。

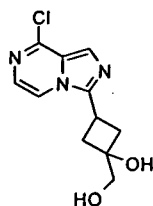
### 3-(8-氯-1-碘咪唑并 [1,5-*a*]吡嗪-3-基)-1-羥基甲基環丁醇



在惰性氣氛下將 N-碘代丁二醯亞胺 (3.6 g, 0.016 mol) 及 3-(8-氯咪唑并 [1,5-*a*]吡嗪-3-基)-1-羥基甲基環丁醇 (3.16 g, 0.012 mol) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (30 mL) 中並在 60°C 下加熱 3.0 h。接著在真空中將反應混合物濃縮成深色油狀物並藉由以 5% MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶離之 HPFC Jones 20 g 矽膠管柱純化以生成淺棕色絮狀固體，以乙醚及己烷濕磨該固體以生成標題化合物；MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 379.85 及 381.80 [MH<sup>+</sup>];

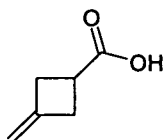
HPLC:  $t_R=2.30$  min (OpenLynx, 極性\_5 min)。

### 3-(8-氯咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)-1-羥基甲基環丁醇



向 8-氯-3-(3-亞甲基環丁基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪 (3.1 g, 14 mmol) 之 THF 溶液 (170 mL) 中添加水 (18 mL)、於水 (3.2 mL) 中之 50% N-甲基嗎啉-N-氧化物及鉀酸鉀脫水物 (200 mg, 0.70 mmol) 並在室溫下攪拌反應 4 h。將亞硫酸鈉 (8.0 g, 70.0 mmol) 添加至反應混合物中並攪拌 30 min, 此時在真空中濃縮反應。以 EtOAc 自水層萃取粗產物。以鹽水洗滌有機物並以 EtOAc (5×50 mL) 反萃取經合併水性洗滌液。經硫酸鈉乾燥經合併有機物, 過濾並在真空中濃縮以生成呈黏性棕黃色/灰白色固體之標題化合物; MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  254.17 (100) [MH<sup>+</sup>], 256.19 (50) [MH<sup>+++</sup>]; HPLC:  $t_R=1.95$  min (OpenLynx, 極性\_5 min)。

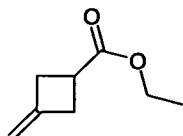
### 3-亞甲基-環丁烷羧酸



向 3-亞甲基環丁烷腈 (100.0 g, 1.042 mol) 於乙醇 (1.00 L) 及水 (1.00 L) 中之溶液中添加氫氧化鉀 (230.0 g, 4.2 mol)。回流加熱所得混合物 7 hr, 接著在真空中移除 EtOH 並將溶液冷卻至 0°C 並以 (300.0 mL) 濃 HCl 酸化至 pH=1。以乙醚

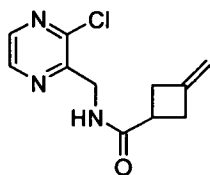
(4×1 L)萃取混合物並經硫酸鈉乾燥經合併有機相，過濾並在真空中濃縮以生成所需產物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2.64-3.44 (m, 5H), 4.60-4.98 (m, 2H)及10.64 (br. s., 1H)。

### 3-亞甲基環丁烷羧酸乙酯



在室溫下在氮氣氛下將碘乙烷(7.5 mL, 93.0 mmol)添加至3-亞甲基環丁烷羧酸(10.0 g, 80.0 mmol)及碳酸鈉(56.0 g, 170.0 mmol)於無水N,N-二甲基甲醯胺(500.00 mL)中之混合物中。攪拌反應16 hr，接著在乙醚(1 L)與鹽水(1 L)之間分溶。以乙醚(3×500 mL)萃取水層並以水(2×1 L)洗滌經合併有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮以生成所需產物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.26 (t, 3H), 2.71-3.27 (m, 5H), 4.15 (q, J=7.07 Hz, 2H)及4.53-4.96 (m, 2H)。

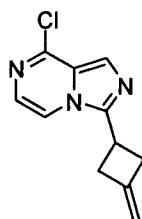
### N-[(3-氯吡嗪-2-基)甲基]-3-亞甲基環丁烷羧醯胺



將1,1'-羰基二咪唑(CDI)(8.24 g, 50.81 mmol)及3-亞甲基環丁烷羧酸(5.70 g, 50.81 mmol)溶解於無水THF(100 mL)中並在60°C下攪拌4 h。將雙氫氯酸C-(3-氯吡嗪-2-基)-甲

胺(10.0 g, 46.19 mmol)及二異丙基乙胺(DIPEA)(32.30 mL, 184.76 mmol)於無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(150 mL)中之溶液添加至混合物中並在室溫下攪拌反應24 h。在真空中濃縮混合物，將殘留物溶解於EtOAc中並以飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)、水H<sub>2</sub>O及鹽水洗滌所得溶液。經硫酸鈉乾燥經合併有機層，過濾並在真空中濃縮以生成粗產物，藉由以50-70% EtOAc/己烷溶離之矽膠層析純化該粗產物以生成所需產物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2.92-2.94 (2H, m), 3.05-3.14 (2H, m), 4.60 (2H, d, J=4.24 Hz), 4.80-4.84 (2H, m), 6.75 (1H, brs), 8.33 (1H, d, J=4.22 Hz)及8.45 (1H, d, J=2.54 Hz)。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 238及240 [MH<sup>+</sup>]。

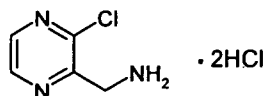
#### 8-氯-3-(3-亞甲基環丁基)咪唑并[1,5-a]吡嗪



以DMF(1.0 mL)及POCl<sub>3</sub>(100 mL, 1.09 mol)處理於無水MeCN(1.0 L)中之*N*-[(3-氯吡嗪-2-基)甲基]-3-亞甲基環丁烷羧醯胺(52.1 g, 219.2 mmol)並在平緩N<sub>2</sub>流下在55°C下攪拌混合物30 min。接著在真空中濃縮反應並於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中復水殘留物，並以於IPA中之冷2.0 M NH<sub>3</sub>處理。在真空中濃縮此混合物，添加水以溶解鹽，並接著以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4×60 mL)萃取。合併有機層並以飽和NaHCO<sub>3</sub>(1×70 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由以2:1己烷：

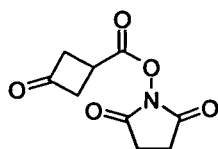
EtOAc 溶離之矽膠層析純化粗物質以生成所需產物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3.24-3.30 (4H, m), 3.78-3.85 (1H, m), 4.89-4.94 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=4.99 Hz), 7.53 (1H, d, J=5.09 Hz) 及 7.82 (1H, s)。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 220.28 及 222.30 [MH<sup>+</sup>]。

雙氫氯酸 C-(3-氯吡嗪-2-基)甲胺



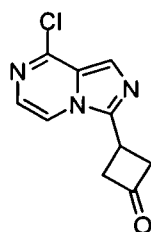
在室溫下在 N<sub>2</sub> 氣氛下以胼 (2.87 mL, 2.93 g, 91.3 mmol, 2.5 當量) 饋入 2-(3-氯吡嗪-2-基甲基)-異吲哚-1,3-二酮 (10.0 g, 36.5 mmol) 於無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) 中之溶液。在 2.5 h 後，添加 MeOH (300 mL) 並加熱反應直至溶液均勻。攪拌反應混合物 19 h。濾去已形成之白色沉澱 (2,3-二氫酞嗪-1,4-二酮副產物) 並以醚洗滌數次。在真空中濃縮澄清濾液並將濃縮物溶解於 EtOAc 中並再次過濾以移除白色沉澱。移除所有溶劑以生成黃色油狀物，將其溶解於 EtOAc 及醚中並饋入 HCl(g)。呈淺黃色固體之標題化合物立即沉澱。在 40°C 烘箱中乾燥標題化合物 72 h，生成呈深黃色固體之標題化合物；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.55 (2H, s), 8.27 (1H, d, J=2.52 Hz), 8.54 (1H, d, J=2.56 Hz); MS (ES<sup>+</sup>): m/z 143.96/145.96 (100/60) [MH<sup>+</sup>]; HPLC: t<sub>R</sub>=0.41 min (OpenLynx, 極性\_7 min)。

1-[[ (3-側氧基環丁基) 羰基 ] 氧基] 吡咯啉-2,5-二酮



向配備氮流及頂置式攪拌器之5 L反應器內添加N-羥基丁二醯亞胺(250.0 g, 2.172 mol)及3-側氧基-環丁烷羧酸(248 g, 2.17 mol)。添加乙酸乙酯(3.4 L)並將反應冷卻至16°C。經由加料漏斗將25% DCC於EtOAc(2.17 mol)中之溶液經7分鐘緩慢添加至反應混合物中，接著在45°C下加熱混合物。在2 h後，過濾混合物並以EtOAc(1 L×1)洗滌濾液一次並在真空中蒸發至乾以生成所需產物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.83 (bs, 4H), 3.30-3.39 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 2H)及3.67-3.73 (m, 1H)。

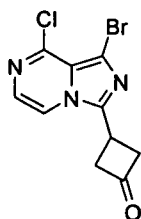
### 3-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)環丁酮



向圓底一頸燒瓶(5 L)內添加3-側氧基-環丁烷羧酸2,5-二側氧基-吡咯啉-1-酯(217.2 g, 0.937 mol)、C-(3-氯-吡嗪-2-基)-甲胺氫氯酸鹽(153.3 g, 0.852 mol)及THF(760 mL)。接著添加10% NaHCO<sub>3</sub>溶液(1.07 kg)並在20 min後分離層並移除水層。以EtOAc(1×700 mL, 1×300 mL)反萃取水層。以鹽水(350 mL)洗滌經合併有機物，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾並在真空中濃縮以生成標題化合物。將此固體再懸浮於乙酸

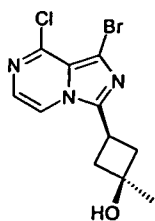
乙酯(915 mL)及DMF(132 mL)中並將溶液置於氮氣氛下並冷卻至10.5°C。接著經15分鐘添加磷醯氯(159 mL, 1.70 mol)並攪拌反應45 min。接著在10°C下將反應溶液緩慢傾入22% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液中。添加水(1 L)並分離層。移除有機層並以EtOAc(1×1 L, 1×0.5 L)反萃取水層。經MgSO<sub>4</sub>乾燥經合併有機相，過濾並在真空中濃縮直至餘下約0.5 L溶劑。添加庚烷並在真空中濃縮漿料直至移除大部分EtOAc。過濾所得漿料以生成所需產物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.59-3.68 (m, 2H), 3.72-3.79 (m, 2H), 3.86-3.94 (m, 1H), 7.40 (d, 1H, J=5.2 Hz), 7.60 (d, 1H, J=5.2 Hz)及7.85 (s, 1H)。

### 3-(1-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)環丁酮



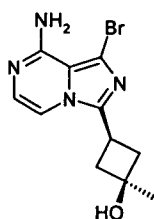
在氮氣氛下將3-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)環丁酮(47.7 g, 215 mmol)溶解於DMF(200 mL)中並冷卻至-4°C。將N-溴代丁二醯亞胺(40.3 g, 226 mmol)溶解於DMF(140 mL)中並緩慢添加至反應混合物中。在5 min後添加水(400 mL)並藉由過濾分離所得固體並以水洗滌固體以生成標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 3.45-3.53 (m, 2H), 3.58-3.67 (m, 2H), 4.08-4.16 (m, 1H), 7.45 (d, 1H, J=5.2 Hz)及8.30 (d, 1H, J=4.8 Hz)。

## 3-(1-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1-甲基環丁醇



在氮下在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下以氯化甲基鎂於THF中之3.0 M溶液(130 mL, 0.38 mol)經30 min處理於無水THF(550 g, 620 mL)中之3-(1-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)環丁酮(51.988 g, 0.17 mol)。在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下攪拌混合物30 min並接著移除冷卻浴並以14%  $\text{NH}_4\text{Cl}$ (132 g)中止混合物。添加EtOAc至水相中並以20% HCl調節pH至 $\sim 5$ 且分離層。在真空中將經合併有機相濃縮成漿料並添加0.5 L甲苯并在真空中濃縮混合物直至移除EtOAc。回流加熱漿料直至均勻，接著冷卻以生成所需產物，藉由過濾分離該產物並在真空中乾燥。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  1.37 (s, 3H), 2.35-2.49 (m, 4H), 3.52 (dddd, 1H,  $J=9.6, 9.6, 9.6, 9.6$  Hz), 5.18 (bs, 1H), 7.37 (d, 1H,  $J=5.2$  Hz)及8.26 (d, 1H,  $J=5.2$  Hz)。

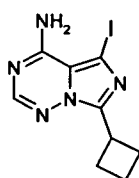
## 3-(8-胺基-1-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1-甲基環丁醇



將35%氨溶液(132 ml, 2.9莫耳)添加至3-(1-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1-甲基環丁醇(22.0 g, 0.06463 mol)於

2-丁醇(81 ml)中之懸浮液中。在壓力容器中在90°C下加熱混合物15 hr，接著濃縮至~130 ml，冷卻至室溫並藉由過濾收集固體。以水(3×22 mL)洗滌該物質並在真空下在40°C下乾燥以生成所需產物。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7.5 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.6 (bs, 2H), 5.1 (s, 1H), 3.4 (pentet, 1H), 2.3-2.4 (m, 4H)及1.4 (s, 3H)。

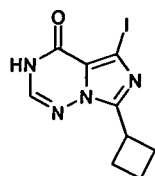
7-環丁基-5-碘咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-基胺



向1,2,4-三唑(1.28 g, 18.59 mmol)於無水吡啶(10 mL)中之溶液中添加磷醯氯(POCl<sub>3</sub>)(0.578 mL, 6.20 mmol)並在室溫下攪拌15 min。以7-環丁基-5-碘-3H咪唑并[5,1f][1,2,4]三嗪-4-酮(0.653 mg, 2.07 mmol)於無水吡啶(14 mL)中之溶液逐滴饋入(3.5 min)此混合物中並攪拌1.5 h。將反應混合物冷卻至0°C，以於異丙醇(IPA)中之2 M NH<sub>3</sub>中止反應直至鹼性，接著使其達到室溫並攪拌額外2 h。經由燒結布赫納漏斗(Buchner funnel)過濾反應混合物並以DCM洗滌。在真空中濃縮濾液並藉由矽膠層析(以於DCM中之30% EtOAc溶離)純化以生成呈灰白色固體之標題化合物；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.93-2.04 (m, 1H), 2.05-2.18 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 2H), 2.49-2.62 (m, 2H), 4.00-4.12 (m, 1H), 7.82 (s, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 316.08 (100) [MH<sup>+</sup>],

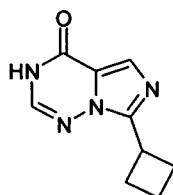
HPLC:  $t_R=2.59$  min (MicromassZQ, 極性\_5 min)。

7-環丁基-5-碘-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



在室溫下將 7-環丁基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮 (789 mg, 4.15 mmol) 及 N-碘代丁二醯亞胺 (NIS, 933 mg, 4.15 mmol) 於無水 DMF (40 mL) 中之溶液攪拌隔夜。添加額外 4 當量 NIS 並加熱反應至 55°C 持續 6 h。在真空中濃縮反應混合物並在 DCM 與 H<sub>2</sub>O 之間分溶並分離。以 DCM (3×) 洗滌水層並以 1 M 硫代硫酸鈉 (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) (1×)、鹽水 (1×) 洗滌經合併有機部分，經硫酸鈉 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 乾燥，過濾並在真空中濃縮。以於 DCM 中之 20% EtOAc 濕磨固體並經由燒結布赫納漏斗過濾，生成呈灰白色固體之標題化合物；<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1.84-1.96 (m, 1H), 1.98-2.13 (m, 1H), 2.25-2.43 (m, 4H), 3.84-3.96 (m, 1H), 7.87 (s, 1H); MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  317.02 (100) [MH<sup>+</sup>], HPLC:  $t_R=2.62$  min (MicromassZQ, 極性\_5 min)。

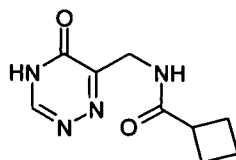
7-環丁基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮



將環丁烷羧酸(5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]三嗪-6-基甲基)

醯胺 (1.33 g, 6.39 mmol) 於磷醯氯 ( $\text{POCl}_3$ ) (10 mL) 中之粗溶液加熱至  $55^\circ\text{C}$ 。加熱反應 2 h，接著在真空中濃縮並在冰浴中將粗油狀物冷卻至  $0^\circ\text{C}$ ，並以於異丙醇 (IPA) 中之 2 M  $\text{NH}_3$  中止反應直至微鹼性。在真空中濃縮此粗反應混合物並在 DCM 與  $\text{H}_2\text{O}$  之間分溶並分離。以 DCM (3 $\times$ ) 萃取水層並經硫酸鈉 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 乾燥經合併有機部分，過濾並在真空中濃縮。藉由矽膠層析 (以於 DCM 中之 5% MeOH 溶離) 純化粗物質，生成呈灰白色固體之標題化合物； $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  1.86-1.96 (m, 1H), 2.00-2.13 (m, 1H); 2.26-2.46 (m, 4H); 3.87-4.00 (m, 1H); 7.71 (s, 1H); 7.87 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H); 11.7 (brs, 1H); MS (ES $^+$ ):  $m/z$  191.27 (100) [ $\text{MH}^+$ ], HPLC:  $t_R=2.06$  min (MicromassZQ, 極性\_5 min)。

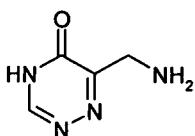
環丁烷羧酸(5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]三嗪-6-基甲基)醯胺



在  $0^\circ\text{C}$  下以環丁烷碳醯氯 (0.451 mL, 3.96 mmol) 逐滴饋入 6-胺基甲基-4H-[1,2,4]三嗪-5-酮 (500 mg, 3.96 mmol) 及  $N,N$ -二異丙基乙胺 (DIEA) (0.829 mL, 4.76 mmol) 於無水  $N,N$ -二甲基甲醯胺 (DMF) (20 mL) 及無水吡啶 (2 mL) 中之溶液中，接著溫至室溫並攪拌額外 1.5 h。以  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL) 中止反應混合物並在真空中濃縮並藉由矽膠層析 (以於 DCM 中之 5% MeOH (200 mL)  $\rightarrow$  於 DCM 中之 10% MeOH (800 mL) 溶離) 純化，生成標題化合物； $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz)

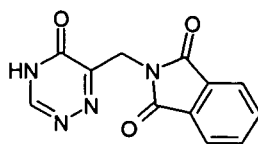
$\delta$  1.7-1.82 (m, 1H), 1.70-1.92 (m, 1H); 1.97-2.07 (m, 2H); 2.07-2.19 (m, 2H); 3.55-3.67 (m, 1H); 4.19 (d, 2H); 7.97 (brt,  $J=5.6$  Hz, 1H); 8.67 (s, 1H); MS (ES+):  $m/z$  209.25 (100) [ $MH^+$ ], HPLC:  $t_R=1.56$  min (MicromassZQ, 極性\_5 min)。

### 6-氨基甲基-4*H*-[1,2,4]三嗪-5-酮



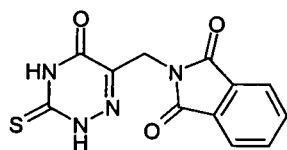
以無水肼(1.23 mL, 39.0 mmol)饋入2-(5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]三嗪-6-基甲基)異吲哚-1,3-二酮(4 g, 15.6 mmol)於DCM/EtOH(1:1)(150 mL)中之漿料中並在室溫下攪拌18 h。在真空中濃縮反應混合物並以溫 $CHCl_3$ 濕磨灰白色固體並經由燒結漏斗過濾。接著以熱沸甲醇(MeOH)濕磨固體並經由燒結漏斗過濾，生成灰白色固體。如前所述第二次濕磨物質並乾燥隔夜，生成呈白色固體之標題化合物，不經進一步純化使該化合物繼續進入下一步驟； $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  3.88 (s, 2H), 8.31 (2, 1H); MS (ES+):  $m/z$  127.07 (100) [ $MH^+$ ], HPLC:  $t_R=0.34$  min (MicromassZQ, 極性\_5 min)。

### 2-(5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]三嗪-6-基甲基)異吲哚-1,3-二酮



以過量阮尼鎳(三勺)饋入2-(5-側氧基-3-硫酮基-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-基甲基)異吲哚-1,3-二酮(1.0 g, 3.47 mmol)於EtOH(40 mL)中之漿料中並加熱至回流持續2 h。經由小砂藻土墊趁熱過濾反應混合物並以EtOH/THF(1:1)之熱混合物(100 mL)洗滌並在真空中濃縮濾液，生成呈灰白色固體之標題化合物；<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 4.75 (s, 2H), 7.84-7.98 (m, 4H), 8.66 (s, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 257.22 (100) [MH<sup>+</sup>]。

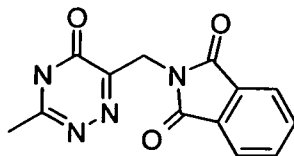
2-(5-側氧基-3-硫酮基-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-基甲基)二氫茛-1,3-二酮



以胺基硫脲(6.98 g, 76.6 mmol)一次性饋入3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫異吲哚-2-基)-2-側氧基-丙酸乙酯(20 g, 76.6 mmol)於無水EtOH(300 mL)中之漿料中並加熱至80°C持續2 h。以N,N-二異丙基乙胺(DIEA)(26.7 mL, 76.56 mmol)饋入反應混合物中並加熱至40°C持續6 h，接著在室溫下攪拌額外10 h。在真空中濃縮反應混合物並以熱EtOH/EtOAc濕磨固體，過濾並以EtOAc洗滌。於真空烘箱(40°C)中乾燥固體隔夜，生成呈灰白色固體之標題化合物；<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 4.68 (s, 2H), 7.85-7.95 (m, 4H); MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 289.2 (100) [MH<sup>+</sup>]。

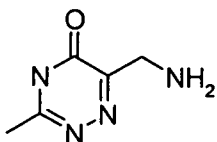
2-[(3-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三嗪-6-基)甲基]-1H-

## 異吡啶-1,3(2H)-二酮



將 3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基)-2-側氧基丙酸乙酯 [*J. Org. Chem.*, (1985), **50** (1), 91](4.29 g, 16.4 mmol)、氫氨酸乙醯脒脒 (acetamidrazone hydrochloride)(1.80 g, 16.4 mmol)於無水 EtOH(85.8 mL)中之溶液加熱至 80°C 持續 3 h，接著冷卻至室溫並攪拌額外 16 h。經由燒結漏斗過濾反應混合物，生成 3.28 g(73%產率)呈白色固體之標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, ppm 2.28 (s, 3H), 4.73 (s, 2H)及 7.74-8.12 (m, 4H); MS (ES<sup>+</sup>): m/z 271.08 [MH<sup>+</sup>]。

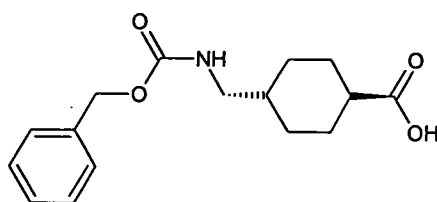
## 6-(胺基甲基)-3-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



以脒(0.58 mL, 18.5 mmol)饋入 2-[(3-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三嗪-6-基)甲基]-1H-異吡啶-1,3(2H)-二酮(2.00 g, 7.40 mmol)於 DCM(10.0 mL)及 EtOH(10.0 mL)中之溶液中並在室溫下攪拌 8 h，接著加熱至 45°C 持續額外 16 h。以額外 0.5 當量脒(0.116 mL, 3.70 mmol)饋入反應中並加熱至 45°C 持續 4 h。將反應混合物冷卻至室溫，接著經由燒結漏斗過濾並以 2 份冷 1:1 EtOH/DCM(75 mL)洗滌濾餅並濃縮濾

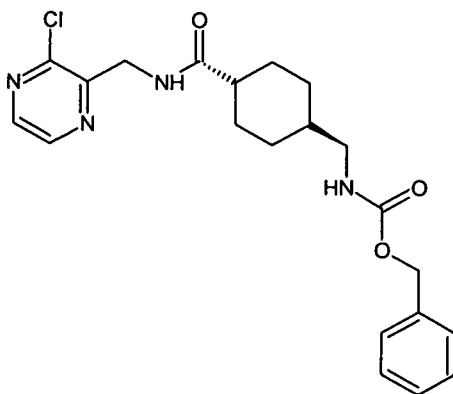
液，生成 622 mg 淺黃色固體，不經進一步純化使該固體繼續進入下一步驟； $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 2.21 (s, 3H), 3.72 (s, 2H); MS (ES+):  $m/z$  141.06 [MH+].

反-4-({[(苯甲氧基)羰基]胺基}甲基)環己烷羧酸



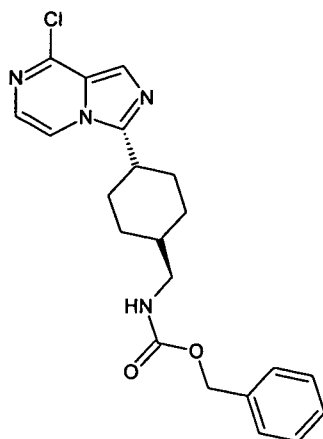
將於 10% NaOH 水溶液 (於 55 mL 中之 5.60 g) 中之反-4-(胺基甲基)環己烷羧酸 (10.00 g, 0.06361 mol) 冷卻至  $0^\circ\text{C}$  並以氯甲酸苯甲酯 (11 mL, 0.076 mol) 在劇烈攪拌下處理 15 min。在 1 小時後，酸化 (1 M HCl (水溶液)) 溶液並藉由過濾收集所得白色沉澱，以水及己烷洗滌，接著在真空烘箱中乾燥隔夜以生成 17.23 g 標題化合物。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.93-0.99 (m, 2H), 1.38-1.46 (m, 2H), 1.82-1.85 (m, 2H), 2.03-2.06 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 3.06 (t,  $J=5.6$  Hz, 2H), 4.83 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 7.31-7.36 (m, 5H)。MS (ES+):  $m/z$  292 [MH+].

[(反-4-{{[(3-氯吡嗪-2-基)甲基]胺甲醯基}環己基}甲基]胺基甲酸苯甲酯



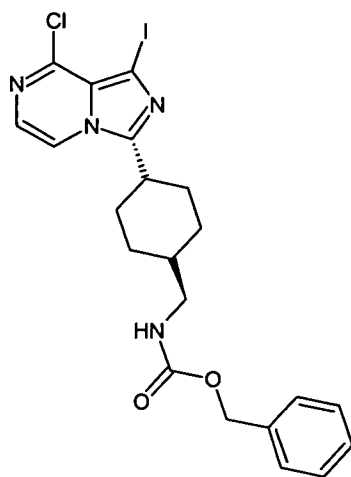
向 C-(3-氯吡嗪-2-基)甲胺氫氨酸鹽 (0.100 g, 0.533 mmol) 於 DCM (1.35 mL) 中之溶液中添加 氫氨酸 N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二醯亞胺 (0.16 g, 0.83 mmol)、N,N-二異丙基乙胺 (0.14 mL, 0.83 mmol)、1-羥基苯并三唑 (0.075 g, 0.56 mmol) 及 反-4-({[(苯甲氧基)羰基]胺基}甲基)環己烷羧酸 (0.21 g, 0.70 mmol)。在室溫下攪拌反應隔夜，接著以 DCM 稀釋，以飽和 NaHCO<sub>3</sub> (水溶液) 及鹽水洗滌，接著經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥並在真空中移除溶劑。經以 EtOAc/己烷 (1:1) 溶離之矽膠層析如此分離之殘留物以生成 0.173 g 標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.00-1.03 (m, 2H), 1.45-1.51 (m, 2H), 1.83-1.89 (m, 2H), 1.99-2.03 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 3.05-3.12 (m, 3H), 4.68 (d, J=4.4 Hz, 2H), 4.79 (br, 1H), 5.10 (s, 2H), 6.79 (br, 1H), 7.31-7.37 (m, 5H), 8.33 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J=2.8 Hz, 1H)。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 417.14 [MH<sup>+</sup>]。

{[反-4-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)環己基]甲基}胺基甲酸苯甲酯



在 0°C 下向 [(反-4-{(3-氯吡嗪-2-基)甲基}胺基)環己基)甲基]胺基甲酸苯甲酯 (0.100 g, 0.220 mmol) 於 EtOAc (0.9 mL) 及 DMF (0.068 mL) 中之懸浮液中緩慢添加 POCl<sub>3</sub> (0.082 mL, 0.88 mmol)。在室溫下攪拌 1 小時之後，將混合物冷卻至 0°C 並添加固體 NaHCO<sub>3</sub>。進一步在 0°C 下歷時 10 min 且在室溫下歷時 20 min 之後，將混合物再冷卻至 0°C 並添加水 (20 mL)。以 EtOAc (3×20 mL) 萃取反應混合物並以水 (2×30 mL) 及鹽水 (30 mL) 洗滌萃取物，並接著經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥並在真空中濃縮以生成 0.096 g 標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.15-1.19 (m, 2H), 1.76-1.87 (m, 3H), 1.93-2.00 (m, 2H), 2.04-2.08 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 3.15 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.84 (br, 1H), 5.09 (s, 2H), 7.31-7.40 (m, 6H), 7.61 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H)。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 399.26 [MH<sup>+</sup>]。

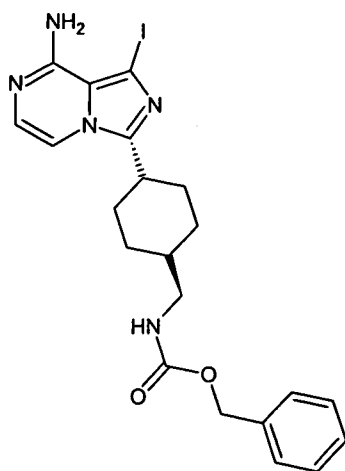
{[反-4-(8-氯-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)環己基]甲基}胺基甲酸苯甲酯



向 {[反-4-(8-氯咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)環己基]甲基}胺基甲酸苯甲酯(1.49 g, 0.00374 mol)於DMF(0.6 mL)中之溶液中添加NIS(1.0 g, 0.0045 mol)。在55°C下攪拌反應混合物隔夜，接著以EtOAc(20 mL)稀釋，以水(2×40 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，接著經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在真空中濃縮。經以己烷→己烷:EtOAc 1:1溶離之矽膠層析如此分離之粗混合物以生成1.7 g標題化合物。

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 525.01 [MH<sup>+</sup>]。

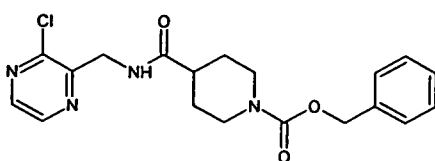
{[反-4-(8-胺基-1-碘咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)環己基]甲基}胺基甲酸苯甲酯



將 {[反-4-(8-氯-1-碘咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)環己基]甲基}胺基甲酸苯甲酯(1.70 g, 0.00324 mol)於IPA(30 mL)中之溶液冷卻至-78°C，以氮氣流處理3 min並接著在110°C下在帕爾容器中加熱隔夜。在真空中濃縮反應溶液並以水洗滌殘留物以生成1.37 g所需產物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1.08-1.17 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.71-1.81 (m, 2H), 1.91-1.94 (m, 2H), 2.00-2.04 (m, 2H), 2.90 (m, 1H),

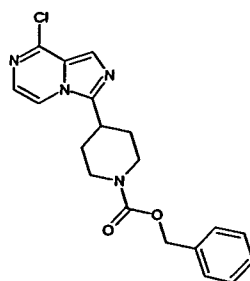
3.13 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 4.86 (br, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.76 (br, 2H), 7.00 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 7.31-7.37 (m, 5H)。MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  5.7.36 [MH<sup>+</sup>]。

4-[[**(3-氯吡嗪-2-基)甲基**]胺甲醯基]哌啶-1-羧酸苯甲酯



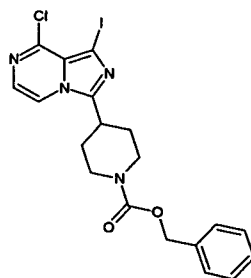
以氫氣酸 N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二醯亞胺 (3.2 g, 0.017 mol)、1-羥基苯并三唑 (1.5 g, 0.011 mol) 及 1-[(**苯甲氧基**)羰基]-4-哌啶羧酸 (3.8 g, 0.014 mol) 處理雙氫氣酸 C-(**3-氯吡嗪-2-基**)甲胺 (2.00 g, 0.0107 mol) 及 N,N-二異丙基乙胺 (2.2 g, 0.017 mol) 於 DCM (27.0 mL) 中之溶液。在室溫下攪拌混合物隔夜，接著以 DCM (30 mL) 稀釋，以飽和 NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) 及鹽水 (20 mL) 洗滌，接著經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥並在真空中濃縮。經以 EtOAc:己烷 1:1 溶離之矽膠層析如此獲得之粗物質，生成 3.38 g 標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.68-1.78 (m, 2H), 1.91-1.94 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.89-2.92 (m, 2H), 4.24-4.26 (m, 2H), 4.70 (d,  $J=4.8$  Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.85 (br, 1H), 7.30-7.37 (m, 5H), 8.34 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 8.45 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H)。MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  389.17 [MH<sup>+</sup>]。

4-(**8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基**)哌啶-1-羧酸苯甲酯



在 0°C 下向 4-{[(3-氯吡嗪-2-基)甲基]胺甲酯基}哌啶-1-羧酸苯甲酯 (0.100 g, 0.220 mmol) 於 EtOAc (0.9 mL) 及 DMF (0.068 mL) 中之懸浮液中緩慢添加 POCl<sub>3</sub> (0.082 mL, 0.88 mmol)。在室溫下攪拌 1 小時之後，將混合物冷卻至 0°C，接著以固體 NaHCO<sub>3</sub> 處理。在室溫下攪拌混合物 20 min，以水稀釋並以 EtOAc (3×20 mL) 萃取。以水 (2×30 mL) 及鹽水 (30 mL) 洗滌經合併萃取物，接著經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥並在真空中濃縮以生成 2.07 g 所需產物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.98-2.04 (m, 4H), 3.03-3.20 (m, 3H), 4.30-4.33 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.33 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.35-7.38 (m, 5H), 7.26 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H)。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 371.22 [MH<sup>+</sup>]。

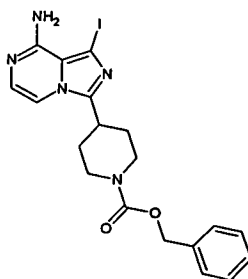
#### 4-(8-氯-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)哌啶-1-羧酸苯甲酯



向 4-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)哌啶-1-羧酸苯甲酯 (1.31 g, 0.00354 mol) 於 DMF (0.6 mL) 中之溶液中添加

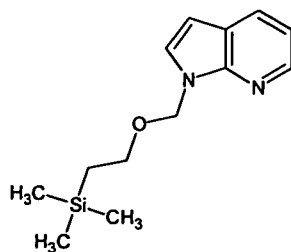
NIS(1.6 g, 0.0071 mol)。在55°C下攪拌反應混合物20 h，接著以EtOAc(20 mL)稀釋混合物，以水(2×40 mL)及鹽水洗滌，接著經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在真空中濃縮。經以己烷→己烷:EtOAc 1:1溶離之矽膠層析粗反應混合物，生成1.63 g所需產物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.95-2.04 (m, 4H), 3.02-3.15 (m, 3H), 4.29-4.32 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.32 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.34-7.37 (m, 5H), 7.66 (d, J=5.2 Hz, 1H)。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 497.03 [MH<sup>+</sup>]。

4-(8-氨基-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)哌啶-1-羧酸苯甲酯



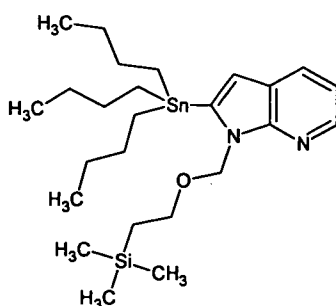
將4-(8-氯-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)哌啶-1-羧酸苯甲酯(0.500 g, 0.00101 mol)於IPA(20 mL)中之混合物冷卻至-78°C並以氨氣流處理3分鐘。在110°C下在帕爾容器中加熱所得溶液，隨後於真空中濃縮，在DCM中懸浮並經由矽藻土床過濾。在真空中濃縮濾液以生成0.504 g所需產物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.88-2.02 (m, 2H), 2.99-3.10 (m, 3H), 4.24-4.41 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.03 (br, 2H), 7.03 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.31-7.40 (m, 5H)。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 479.33 [MH<sup>+</sup>]。

1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



在  $N_2$  下向氫化鈉 (934 mg, 0.0358 mol) 於 DMF (57 mL) 中之懸浮液中逐滴添加 1H-吡咯并 [2,3-*b*] 吡啶 (3.00 g, 0.0254 mol) 於 DMF (20 mL) 中之溶液。在室溫下攪拌混合物 45 min，接著冷卻至  $0^\circ\text{C}$  並以 [2-(三甲基矽烷基)乙氧基] 甲基氯 (6.32 mL, 0.0357 mol) 逐滴處理。在室溫下攪拌混合物 12 h，接著傾入水 (10 mL) 中，攪拌 30 min 並以  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $4 \times 10$  mL) 萃取。以鹽水 (20 mL) 洗滌經合併萃取物，經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮以生成粗產物，經以己烷  $\rightarrow$  1:9  $\text{Et}_2\text{O}$ : 己烷溶離之矽膠層析該粗產物以生成 6 g 所需產物。

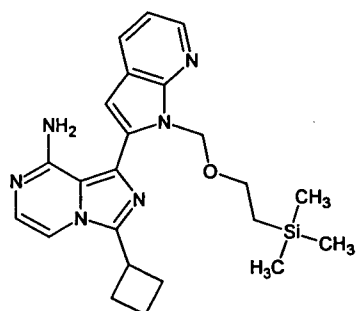
**N-(2-三甲基矽烷基-1-乙氧基甲基)-2-(三丁基錫烷基)-1H-吡咯并 [2,3-*b*] 吡啶**



在  $-10^\circ\text{C}$  下向 1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-1H-吡咯并 [2,3-*b*] 吡啶 (500 mg, 0.0020129 mol) 於 THF (5 mL) 中之溶液中添加於環己烷中之 2.0 M *n*-BuLi (1.2 mL)。在  $-10^\circ\text{C}$  下歷時 10 min 之後，將混合物冷卻至  $-20^\circ\text{C}$  並添加氯化三丁基錫

(0.65 mL, 0.0024 mol)。在室溫下攪拌混合物 1 h，接著傾入 5% 氯化銨水溶液 (20 mL) 中，以 EtOAc (3×20 mL) 萃取並經無水 MgSO<sub>4</sub> 乾燥經合併萃取物並在真空中濃縮。經以 1:9 EtOAc : 己烷溶離之矽膠層析如此獲得之物質以生成 0.7 g 標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.01 (s, 9H), 0.10 (s, 2H), 0.92-0.94 (m, 9H), 1.14-1.27 (m, 6H), 1.37 -1.46 (m, 6H), 1.60-1.72 (m, 6H), 3.48-3.52 (m, 2H), 5.71 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 8.02 (dd, J=1.6, 7.6 Hz, 1H) 及 8.31 (dd, J=1.6, 4.4 Hz, 1H)。

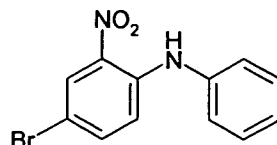
3-環丁基-1-[1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺



將 N-(2-三甲基矽烷基-1-乙氧基甲基)-2-(三丁基錫烷基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (110 mg, 0.20 mmol)、3-環丁基-1-碘咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺 (50 mg, 0.1592 mmol) 及雙(三苯膦)氯化鈹(II) (10 mg, 0.02 mmol) 於乙醇 (2 mL) 中之混合物回流加熱 48 h。接著將混合物冷卻至室溫，經由矽藻土墊過濾並在真空中濃縮。經以己烷:EtOAc 溶離之矽膠層析如此獲得之殘留物以生成 17.2 mg 標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ 0.22 (s, 9H), 0.70 (t, 2H), 1.87-2.19 (m, 2H),

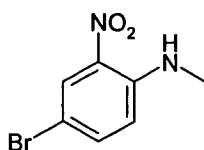
2.49-2.64 (m, 4H), 3.37 (t, 2H), 3.81-3.86 (m, 1H), 5.51 (bs, 2H), 6.07 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.10-7.16 (m, 3H), 7.93 (dd,  $J=1.6, 8.0$  Hz, 1H)及 8.41 (dd,  $J=1.6, 4.8$  Hz, 1H)。MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$ : 435.21 [MH<sup>+</sup>]。

#### 4-溴-2-硝基-N-苯基苯胺



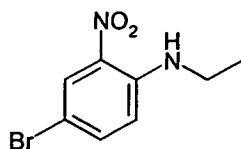
在氮氣氛下在 100°C 下將 1-溴-4-氟-3-硝基苯 (2270 mg, 10.01 mmol)、苯胺 (3 ml) 及 DMF (20 ml) 之混合物加熱 7 h。接著在真空中濃縮混合物並以庚烷 (30 ml) 濕磨殘留物以生成所需產物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =7.11 (d, 1H,  $J=9.2$  Hz), 7.25-7.29 (m, 3H), 7.40-7.45 (m, 3H), 8.35 (d, 1H,  $J=2.4$  Hz) 及 9.45 (brs, 1 H)。

#### 4-溴-N-甲基-2-硝基苯胺



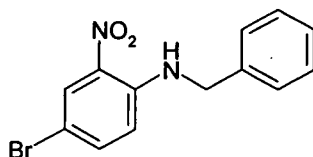
根據類似於對 4-溴-2-硝基-N-苯基苯胺所述之程序進行製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =3.02 (d, 3H,  $J=5.2$  Hz), 6.76 (d, 1H,  $J=9.6$  Hz), 7.51-7.54 (m, 1H), 8.02 (brs, 1H) 及 8.32 (d, 1H,  $J=2.8$  Hz)。MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  231.05 及 233.08 [MH<sup>+</sup>]。

#### 4-溴-N-乙基-2-硝基苯胺



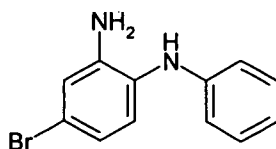
根據類似於對4-溴-2-硝基-N-苯基苯胺所述之程序進行製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=1.37 (t, 3H, J=7.2 Hz), 3.31-3.37 (m, 2H), 6.76 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.95 (brs, 1H)及8.31 (d, 1H, J=2.4 Hz)。MS(ES<sup>+</sup>): m/z 245.07及247.11 [MH<sup>+</sup>]。

#### N-苯甲基-4-溴-2-硝基苯胺



根據類似於對4-溴-2-硝基-N-苯基苯胺所述之程序進行製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=4.54 (d, 2H, J=5.6 Hz), 6.72 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.30-7.40 (m, 5H), 7.44 (ddd, 1H, J=0.4 & 2.4 & 9.2 Hz), 8.34 (d, 1H, J=2.4 Hz)及8.41 (brs, 1 H)。MS(ES<sup>+</sup>): m/z 245.07及247.11 [MH<sup>+</sup>]。

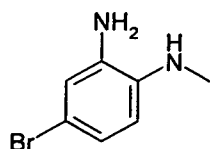
#### 4-溴-N<sup>1</sup>-苯基苯-1,2-二胺



根據類似於對4-溴-2-硝基-N-苯基苯胺所述之程序進行製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ=3.80 (brs, 2H), 5.07 (br, s, 1H), 6.70-6.75 (m, 2H), 6.82-6.86 (m, 2H), 6.93

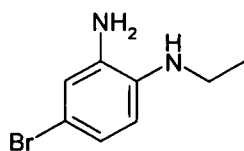
(d, 1 H,  $J=2.4$  Hz), 6.97 (d, 1 H,  $J=8.0$  Hz)及 7.17-7.24 (m, 2 H)。MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  263.17及 265.20 [MH<sup>+</sup>]。

#### 4-溴-N<sup>1</sup>-甲基苯-1,2-二胺



以  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (25.61 g, 110.2 mmol) 處理 4-溴-N-甲基-2-硝基苯胺 (5328 mg, 22.04 mmol) 於 EtOH (100 ml) 中之懸浮液，並在氮氣氛下在 70°C 下加熱所得混合物 5 h。接著將反應混合物冷卻至室溫並以冰水 (50 ml) 繼而以 NaOH (4 N) 水溶液處理直至 pH > 8。接著以 EtOAc (3×150 mL) 萃取此鹼性混合物並以鹽水 (3×100 mL) 洗滌經合併萃取物，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥並在真空中濃縮以生成標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm = 2.68 (s, 3H), 4.74 (brs, 3H), 6.27 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 6.61 (dd, 1H,  $J=2.0$  & 8.4 Hz) 及 6.66 (d, 1H,  $J=2.0$  Hz)。MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  201.10 及 203.12 [MH<sup>+</sup>]。

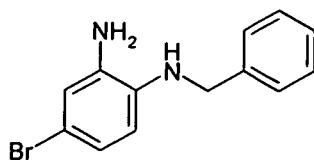
#### 4-溴-N<sup>1</sup>-乙基苯-1,2-二胺



根據類似於對 4-溴-N<sup>1</sup>-甲基苯-1,2-二胺所述之程序進行製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm = 1.19 (t, 3H,  $J=6.8$  Hz), 3.01 (四重峰, 2H,  $J=6.8$  Hz), 4.46 (brs, 1H), 4.81 (brs, 2H), 6.30 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 6.58 (dd, 1H,  $J=2.4$

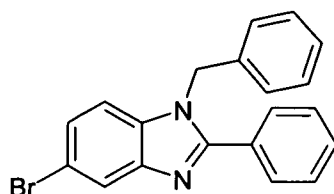
& 8.4 Hz)及6.66 (d, 1H,  $J=2.0$  Hz)。MS(ES+):  $m/z$  215.07及217.16 [MH+]。

### N<sup>1</sup>-苯甲基-4-溴苯-1,2-二胺



根據類似於對4-溴-N<sup>1</sup>-甲基苯-1,2-二胺所述之程序進行製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm=3.39 (brs, 2H), 3.61 (brs, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.51 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 6.85-6.89 (m, 2H)及7.27-7.38 (m, 5H)。MS(ES+):  $m/z$  277.20及279.20 [MH+]。

### 1-苯甲基-5-溴-2-苯基-1H-苯并咪唑

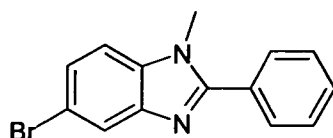


將對TsOH·H<sub>2</sub>O(311.7 mg, 1.606 mmol)添加至N<sup>1</sup>-苯甲基-4-溴苯-1,2-二胺(4451 mg, 16.06 mmol)及鄰苯甲酸三甲酯(3096  $\mu$ l, 17.66 mmol)之DCM(50 ml)溶液中並在氮氣氛下在室溫下攪拌所得混合物40 h。接著在真空中濃縮反應混合物以生成黃色固體，以40% MeOH/水(375 mL)濕磨該固體，過濾，以飽和NaHCO<sub>3</sub>(20 ml)+H<sub>2</sub>O(80 ml)(兩次)及40% MeOH/H<sub>2</sub>O(2×50 ml)洗滌並乾燥以生成標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm=5.44 (s, 2H), 7.05 -

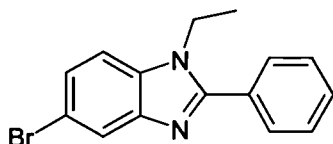
7.08 (m, 3H), 7.30-7.36 (m, 4H), 7.44-7.50 (m, 3H), 7.66-7.68 (m, 2H)及7.99 (dd, 1H,  $J = 0.4$  & 1.6 Hz). MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  363.20及365.26[MH<sup>+</sup>].

**5-溴-1-甲基-2-苯基-1H-苯并咪唑**



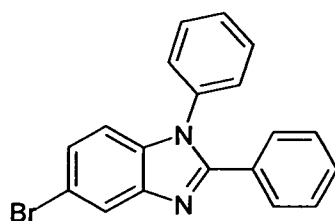
根據類似於對1-苯甲基-5-溴-2-苯基-1H-苯并咪唑所述之程序進行製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm=3.86 (s, 3H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H,  $J=2.0$  & 8.4 Hz), 7.53-7.56 (m, 3H), 7.74-7.76 (m, 2H)及7.95 (dd, 1 H,  $J=0.4$  & 1.6 Hz)。MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  287.18及289.14 [MH<sup>+</sup>].

**5-溴-1-乙基-2-苯基-1H-苯并咪唑**



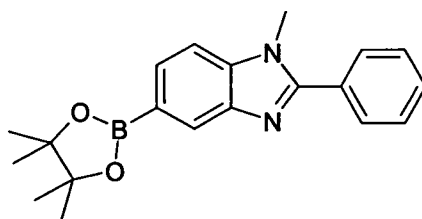
根據類似於對1-苯甲基-5-溴-2-苯基-1H-苯并咪唑所述之程序進行製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm=1.46 (t, 3H,  $J=7.2$  Hz), 4.27 (四重峰, 2H,  $J=7.2$  Hz), 7.27 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H,  $J=0.4$  & 8.8 Hz), 7.42 (dd, 1H,  $J=1.6$  & 8.8 Hz), 7.53-7.55 (m, 3H), 7.70-7.72 (m, 2H)及7.96 (dd, 1 H,  $J=0.4$  & 1.6 Hz)。MS(ES<sup>+</sup>):  $m/z$  301.18及303.11 [MH<sup>+</sup>].

**5-溴-1,2-二苯基-1H-苯并咪唑**



根據類似於對1-苯甲基-5-溴-2-苯基-1H-苯并咪唑所述之程序進行製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=7.11 (dd, 1 H, *J*=0.4 & 8.4 Hz), 7.27-7.39 (m, 6 H), 7.48-7.56 (m, 5 H) 及 8.01 (dd, 1H, *J* = 0.4 & 1.6 Hz)。MS(ES<sup>+</sup>): *m/z* 349.20及 351.22 [MH<sup>+</sup>]。

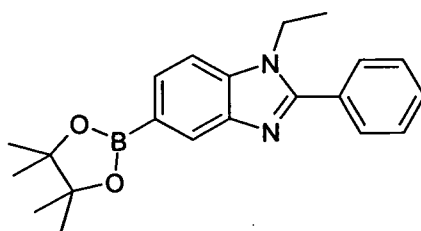
1-甲基-2-苯基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-苯并咪唑



以 N<sub>2</sub> 將 5-溴-1-甲基-2-苯基-1H-苯并咪唑 (616 mg, 2.14 mmol)、與二氯甲烷錯合 (1:1) 之 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵] 二氯鈹 (II) (52.6 mg, 0.0644 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼 (667 mg, 2.57 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵 (36.8 mg, 0.0644 mmol) 及 AcOK (638 mg, 6.44 mmol) 於 1,4-二噁烷 (10 ml) 中之混合物淨化 5 min, 並接著在 100°C 下在氮氣下加熱 16 h。接著以飽和 NH<sub>4</sub>Cl (20 ml) 處理混合物, 以 EtOAc (3×20 ml) 萃取並以鹽水 (3×20 ml) 洗滌經合併萃取物, 經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥並在真空中濃縮以生成粗產物, 藉由以

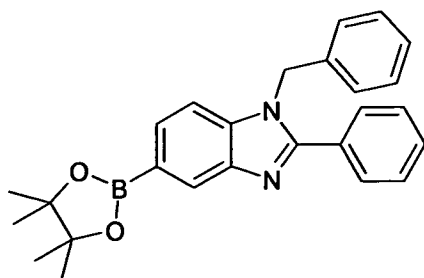
30%(250 ml)及40%(250 ml)EtOAc/庚烷溶離之矽膠層析純化該產物以生成白色固體，以50% EtOAc/庚烷(10 ml)濕磨該固體以生成標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm=1.38 (s, 12 H), 3.86 (s, 3H), 7.39 (dd, 1H, *J*=1.2 & 8.0 Hz), 7.50-7.55 (m, 3H), 7.76-7.79 (m, 3H)及8.29 (d, 1H, *J*=0.8 Hz)。MS(ES<sup>+</sup>): *m/z* 335.29 (100) [MH<sup>+</sup>]。

1-乙基-2-苯基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-苯并咪唑



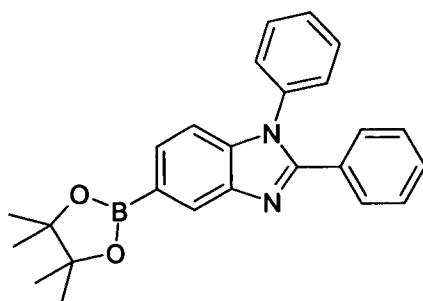
根據類似於對1-甲基-2-苯基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-苯并咪唑所述之程序進行製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm=1.38 (s, 12 H), 1.45 (t, 3H, *J*=7.2 Hz), 4.28 (四重峰, 2H, *J*=7.2 Hz), 7.42 (dd, 1H, *J*=0.8 & 8.0 Hz), 7.51- 7.54 (m, 3H), 7.71-7.74 (m, 2H), 7.77 (dd, 1H, *J*=0.8 & 8.0 Hz)及8.31 (s, 1 H)。MS(ES<sup>+</sup>): *m/z* 349.33 [MH<sup>+</sup>]。

1-苯甲基-2-苯基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-苯并咪唑



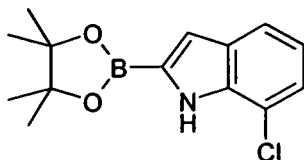
根據類似於對1-甲基-2-苯基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-苯并咪唑所述之程序進行製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm=1.36 (s, 12H), 5.45 (s, 2H), 7.05-7.08 (m, 1H), 7.21 (dd, 1H, *J*=0.8 & 8.0 Hz), 7.26-7.31 (m, 3H), 7.44-7.48 (m, 3H), 7.66-7.71 (m, 3H)及8.36 (m, 1H)。  
MS(ES<sup>+</sup>): *m/z* 411.42 [MH<sup>+</sup>].

1,2-二苯基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-苯并咪唑



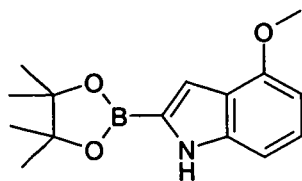
根據類似於對1-甲基-2-苯基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-苯并咪唑所述之程序進行製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm=1.38 (s, 12H), 7.22 (dd, 1H, *J*=0.8 & 8.0 Hz), 7.29-7.35 (m, 5H), 7.47-7.50 (m, 3H), 7.55-7.57 (m, 2H)及7.71 (dd, 1H, *J*=0.8 & 8.0 Hz), 8.38 (m, 1H)。  
MS(ES<sup>+</sup>): *m/z* 397.43 [MH<sup>+</sup>].

## 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚



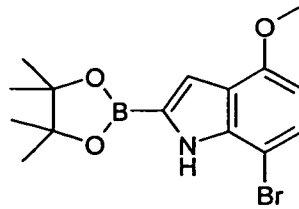
將含有  $\text{Ir}(\text{Ome})_2(\text{COD})_2$  [*Inorganic Syntheses* (1985), 23, 126] (850 mg, 0.0013 mol)、4,4'-二第三丁基-[2,2']聯吡啶 (686 mg, 0.00256 mol) 及 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙-1,3,2-二氧硼啉 (15.2 g, 0.0600 mol) 之燒瓶抽空並以 Ar (3×) 重新充填，接著饋入無水 DME (400 mL, 3 mol) 及 7-氯-1H-吲哚 (0.086 mol) 於 DME (10 mL) 中之溶液。在 Ar 下攪拌所得混合物 16 h，接著濃縮並經以 10% EtOAc/庚烷溶離之矽膠層析以生成 96% 產率之呈蠟狀固體之所需產物。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.39 (s, 12H), 7.04 (t,  $J=7.71$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J=2.27$  Hz, 1H), 7.21-7.30 (m, 1H), 7.58 (d,  $J=8.08$  Hz, 1H) 及 8.72 (br. s., 1H)。

## 4-甲氧基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚



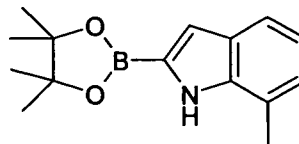
使用 4-甲氧基-1H-吲哚，根據類似於對 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚所述之程序進行製備。

## 7-溴-4-甲氧基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚



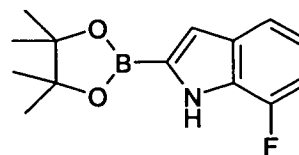
使用 7-溴-4-甲氧基-1H-吲哚，根據類似於對 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚所述之程序進行製備。

**7-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚**



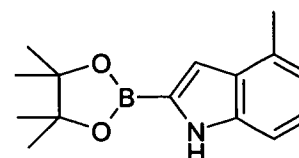
使用 7-甲基-1H-吲哚，根據類似於對 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚所述之程序進行製備。

**7-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚**



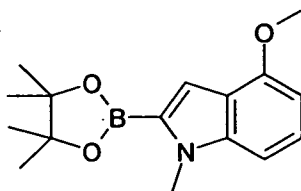
使用 7-氟-1H-吲哚，根據類似於對 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚所述之程序進行製備。

**4-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚**



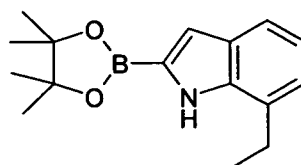
使用 4-甲基-1H-吲哚，根據類似於對 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚所述之程序進行製備。

4-甲氧基-1-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚



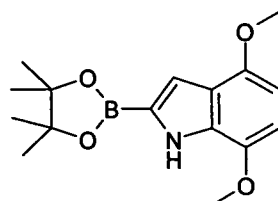
使用 4-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚，根據類似於對 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚所述之程序進行製備。

7-乙基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚



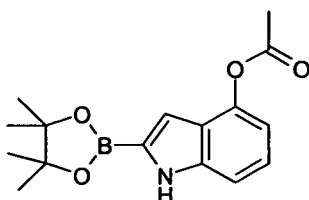
使用 7-乙基-1H-吲哚，根據類似於對 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚所述之程序進行製備。

4,7-二甲氧基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚



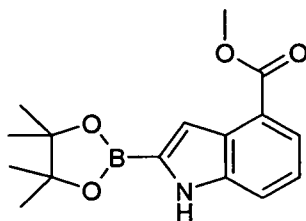
使用 4,7-二甲氧基-1H-吲哚，根據類似於對 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚所述之程序進行製備。

乙酸 2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚-4-酯



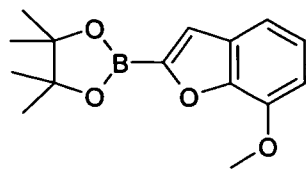
使用 乙酸 1H-吲哚-4-酯，根據類似於對 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚所述之程序進行製備。

2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚-4-羧酸甲酯



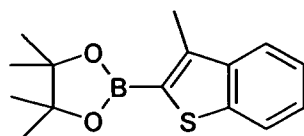
使用 1H-吲哚-4-羧酸甲酯，根據類似於對 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚所述之程序進行製備。

7-甲氧基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯并呋喃



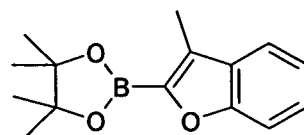
使用 7-甲氧基-苯并呋喃，根據類似於對 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚所述之程序進行製備。

4,4,5,5-四甲基-2-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-[1,3,2]二氧硼啉



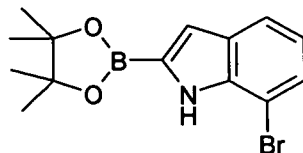
使用 3-甲基-苯并[b]噻吩，根據類似於對 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚所述之程序進行製備。

3-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯并呋喃



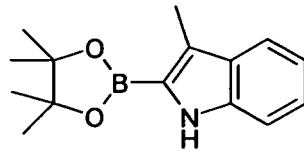
使用 3-甲基-苯并呋喃，根據類似於對 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚所述之程序進行製備。

7-溴-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚



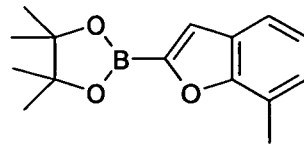
使用 7-溴-1H-吲哚，根據類似於對 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚所述之程序進行製備。

3-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚



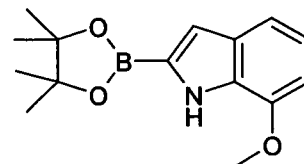
使用 3-甲基-1H-吲哚，根據類似於對 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚所述之程序進行製備。

7-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯并呋喃



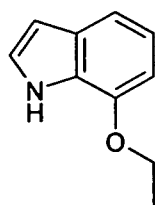
使用 7-甲基-苯并呋喃，根據類似於對 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚所述之程序進行製備。

7-甲氧基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚



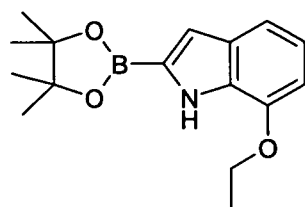
使用 7-甲氧基-1H-吲哚，根據類似於對 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚所述之程序進行製備。

7-乙氧基-1H-吲哚



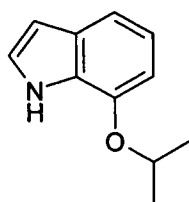
在室溫下向 1H-吲哚-7-醇 (500 mg, 3.75 mmol) 於丙酮 (10 mL) 中經攪拌之溶液中添加碳酸鉀 (3.11 g, 22.5 mmol)，繼而添加碘乙烷 (0.45 mL, 5.63 mol)。在室溫下攪拌混合物 16 h，接著在減壓下移除溶劑。藉由矽膠層析純化如此獲得之粗產物以生成 7-乙氧基-1H-吲哚；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.51 (t, J=6.95 Hz, 3H), 4.22 (q, J=6.91 Hz, 2H), 6.42 (d, J=3.03 Hz, 1H), 6.63 (d, J=7.58 Hz, 1H), 6.92 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.04-7.23 (m, 2H); MS (ES<sup>+</sup>): m/z 162.20 (MH<sup>+</sup>)。

#### 7-乙氧基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啶-2-基)-1H-吲哚



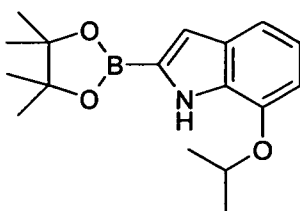
使用 7-乙氧基-1H-吲哚，根據類似於對 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啶-2-基)-1H-吲哚所述之程序進行製備。

#### 7-異丙氧基-1H-吲哚



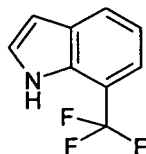
使用 2-碘丙烷，根據對 7-乙氧基-1H-吲哚所述之程序而製得。

7-異丙氧基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啶-2-基)-1H-吲哚



使用 7-異丙氧基-1H-吲哚，根據類似於對 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啶-2-基)-1H-吲哚所述之程序進行製備。

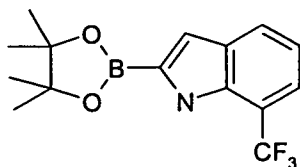
7-三氟甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啶-2-基)-1H-吲哚



向 7-三氟甲基-1H-吲哚-2,3-二酮 (116 mg) 於 THF (5.00 mL) 中經攪拌之混合物中添加醚合三氟化硼 (0.205 mL, 1.62 mmol)，繼而添加硼氫化鈉 (71.4 mg, 1.88 mmol)。在 -20°C 下攪拌所得混合物 2 hr，接著添加水 (1 mL) 並在 0°C 下攪拌混合物 10 min。以 2 N HCl 將溶液酸化至 pH=1，溫至室溫並在室溫下攪拌 20 min，隨後以 EtOAc 萃取。經硫酸鎂乾燥萃取物，在真空中濃縮並藉由以己烷溶離之矽膠層析純化殘留物以生成 7-三氟甲基-1H-吲哚。<sup>1</sup>H NMR (400

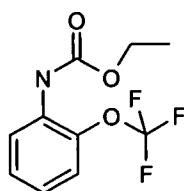
MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6.63-6.68 (1H, m), 7.20 (1H, t, J=7.71 Hz), 7.30-7.35 (1H, m), 7.47 (1H, d, J=7.33 Hz), 7.83 (1H, d, J=8.08 Hz), 及 8.56 (1 H, br. s.)。

7-三氟甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚



使用 7-三氟甲基-1H-吲哚，根據類似於對 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚所述之程序進行製備。

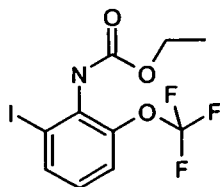
N-[2-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸乙酯



在 0°C 下將氯甲酸乙酯 (4.4 mL, 0.046 mol) 添加至 2-(三氟甲氧基)苯胺 (8.25 g, 0.0466 mol)、碳酸鈉 (15 g, 0.14 mol)、1,4-二噁烷 (70 mL) 及水 (70 mL) 之混合物中並在室溫下攪拌反應混合物隔夜。接著以醚洗滌反應混合物，酸化 (pH 3) 並將產物萃取至 EtOAc (3×40 mL) 中。以水 (40 mL) 及鹽水 (40 mL) 洗滌經合併萃取物，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥並在真空中移除溶劑以生成 84% 產率之所需產物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.33 (t, J=5.2 Hz, 3H), 4.25 (q, J=6.8 Hz,

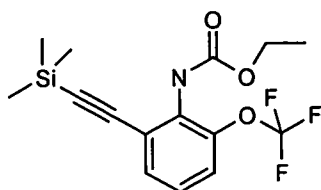
2H), 6.91 (br, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.28 (m, 1H)及 8.2 (m, 1H)。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 250.12 [MH<sup>+</sup>]。

[2-碘-6-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸乙酯



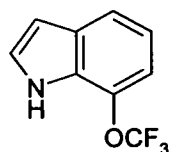
在 -70°C 下將第二丁基鋰於環己烷中之 1.4 M 溶液 (3.0 mL) 逐滴添加至 N-[2-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸乙酯 (0.5000 g, 0.002006 mol) 於 THF (9 mL) 中之溶液中。在攪拌 1 小時之後，在 -70°C 下逐滴添加碘 (0.51 g, 0.002 mol) 於 THF (1.0 mL) 中之溶液。繼續攪拌另外 1 小時，接著以飽和氯化銨溶液中止混合物。添加水 (50 mL) 並以乙醚 (3×40 mL) 萃取混合物。以 40% 偏亞硫酸氫鈉溶液、水及鹽水洗滌經合併有機相，接著經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥並在真空中移除溶劑以生成 73% 產率之所需產物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.29-1.36 (m, 3H), 4.21-4.28 (m, 2H), 6.21 (br, 1H), 7.05 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H) 及 7.80 (dd, J=6.8, 1.2 Hz, 1H)。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 375.78 [MH<sup>+</sup>]。

[2-三氟甲氧基-6-(三甲基矽烷基乙炔基)苯基]胺基甲酸乙酯



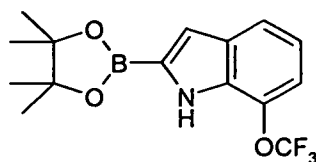
將 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (83 mg, 0.00012 mol) 及碘化銅(I) (23 mg, 0.00012 mol) 於三乙胺 (44 mL, 0.32 mol) 中之混合物在 40°C 下加熱 20 min，接著冷卻至室溫並一次性添加 [2-碘-6-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸乙酯 (4.50 g, 0.0120 mol)。在室溫下攪拌混合物 30 min，接著添加(三甲基矽烷基)乙炔 (1.6 mL, 0.011 mol) 並攪拌混合物另外 2 小時。在真空中移除溶劑並在水與乙醚 (各 60 mL) 之間分溶殘留物。以 1 N HCl 及鹽水洗滌有機物，接著經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，接著在真空中移除溶劑。經以 20% EtOAc/己烷溶離之矽膠層析反應以生成 80% 產率之所需產物。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 345.99 [MH<sup>+</sup>]。

#### 7-三氟甲氧基-1H-吲哚



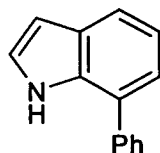
將乙氧化鈉 (0.65 mL, 0.0017 mol, 2.6 M) 添加至 [2-三氟甲氧基-6-(三甲基矽烷基乙炔基苯基)]胺基甲酸乙酯於 EtOH (5.0 mL) 中之溶液中，並在 72°C 下攪拌混合物 14 小時。在減壓下移除溶劑並在乙醚與水 (各 30 mL) 之間分溶殘留物。以鹽水洗滌醚相，並經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥以生成 59% 產率之所需化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.60-6.61 (m, 1H), 7.07-7.09 (m, 2H), 7.25 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.55-7.57 (m, 1H) 及 8.42 (br, 1H)。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 202.18 [MH<sup>+</sup>]。

#### 7-三氟甲氧基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚



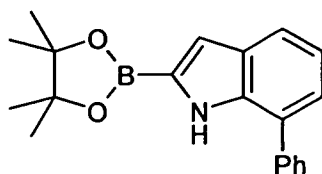
使用 7-三氟甲氧基-1H-吲哚，根據類似於對 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚所述之程序進行製備。

### 7-苯基-1H-吲哚



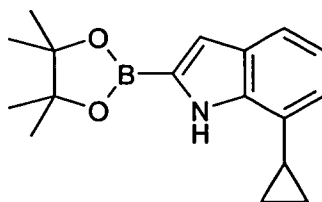
向 7-溴-1H-吲哚 (196 mg, 0.00100 mol) 於 1,4-二噁烷 (4 mL) 及水 (1 mL) 中之懸浮液中添加苯基硼酸 (146 mg, 0.00120 mol)、碳酸鉀 (414 mg, 0.00300 mol) 及與二氯甲烷錯合 (1:1) 之 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵] 二氯鈣 (II) (82 mg, 0.00010 mol)。抽空並以氮重新充填燒瓶三次，接著在 100 °C 下加熱混合物隔夜。以 EtOAc (30 mL) 稀釋混合物，以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10 mL) 及鹽水 (10 mL) 洗滌，接著經無水硫酸鈉乾燥並在真空中移除溶劑。藉由以己烷/EtOAc 溶離之矽膠層析純化粗物質以生成標題化合物 (180 mg, 93% 產率)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 6.64 (dd, *J*=3.0, 2.0 Hz, 1H), 7.18-7.26 (m, 3H), 7.41 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.61-7.70 (m, 3H) 及 8.43 (br s, 1H) ppm. LC-MS (ES+): 194 [MH<sup>+</sup>]。

## 7-苯基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚



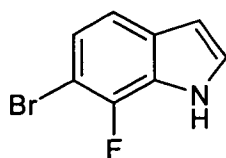
使用 7-苯基-1H-吲哚，根據類似於對 7-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚所述之程序進行製備。

## 7-環丙基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚



使用環丙基硼酸替代苯基硼酸，根據類似於對 7-苯基-2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚所述之程序進行製備。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.75-0.82 (m, 2H), 0.95-1.04 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 6.59 (dd, J=3.0, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.06 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.52 (d, J=7.8 Hz, 1H) 及 8.39 (br s, 1H) ppm. LC-MS (ES, Pos.): 158 [MH<sup>+</sup>].

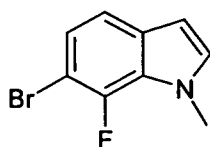
## 6-溴-7-氟-1H-吲哚



在 -50°C 下向 1-溴-2-氟-3-硝基苯 (2.5 g, 11.3 mmol) 於

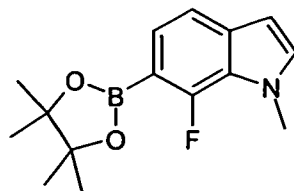
THF(25 mL)中之溶液中添加溴化乙烯基鎂(34 mL, 34 mmol)並在-40°C下攪拌混合物1 h。以飽和氯化銨溶液中止反應並以乙酸乙酯萃取。以鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥並在減壓下蒸發以生成膠狀物，藉由以EtOAc/己烷溶離之矽膠管柱層析純化該膠狀物以生成純6-溴-7-氟-1H-吲哚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=6.53-6.62 (m, 1H), 7.16-7.25 (m, 2H), 7.29 (d, J=8.34 Hz, 1H)及8.36 (br. s., 1H); MS (ES<sup>+</sup>): m/z 214.08 [MH<sup>+</sup>]

#### 6-溴-7-氟-1-甲基-1H-吲哚



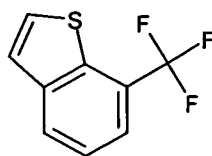
在-10°C下向6-溴-7-氟-1H-吲哚(470 mg, 2.19 mmol)於THF(7 mL)中之溶液中添加氫化鈉(175 mg, 4.39 mmol, 60%分散液)並在0°C下攪拌混合物30 min。在0°C下添加碘甲烷，並將反應溫至10°C並攪拌2 h。以飽和氯化銨中止反應並以DCM萃取。以鹽水洗滌DCM萃取物，經無水硫酸鈉乾燥並在減壓下蒸發。藉由以EtOAc/己烷溶離之矽膠管柱層析純化粗產物以生成6-溴-7-氟-1-甲基-1H-吲哚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=3.95 (d, J=2.00 Hz, 1H), 6.42 (t, J=2.78 Hz, 1H), 6.94 (d, J=3.03 Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 1H)及7.20 (d, J=8.34 Hz, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): m/z 228.04 [MH<sup>+</sup>]

#### 7-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚



向 6-溴-7-氟-1-甲基-1H-吲哚 (420 mg, 1.84 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙-1,3,2-二氧硼啉 (514 mg, 2.02 mmol)、乙酸鉀 (542 mg, 5.52 mmol)、與二氯甲烷錯合之 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈮(II)(1:1 錯合物, 150 mg, 0.184 mmol) 及 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵 (102 mg, 0.184 mmol) 之混合物中添加二噁烷 (10 mL), 並藉由鼓入氮 3 min 使混合物脫氣。在 100°C 下加熱反應混合物隔夜, 接著在減壓下移除二噁烷並將殘留物溶解於 DCM 中並過濾以移除無機物。濃縮濾液並藉由以 EtOAc/己烷溶離之矽膠管柱層析純化粗產物以生成純 7-氟-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=1.41 (s, 12H), 4.02 (d, J=2.02 Hz, 3H), 6.46 (t, J=2.65 Hz, 1H), 7.03 (d, J=3.03 Hz, 1H) 及 7.28-7.47 (m, 2H); MS (ES<sup>+</sup>): m/z 276.03 [MH<sup>+</sup>]。

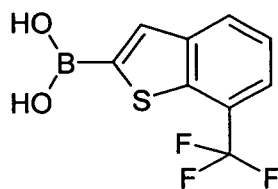
#### 7-三氟甲基-苯并[b]噻吩



向 2-(三氟甲基)苯硫酚 (5.000 g, 0.028 mol) 於丙酮 (50 mL) 中經攪拌之溶液中添加 2-溴-1,1-二乙氧基乙烷 (6.08 g,

0.030 mol)及碳酸鉀(7.757 g, 0.056 mol)。接著在45°C下攪拌所得混合物2小時，隨後於真空中移除溶劑並於EtOAc中懸浮殘留物。濾去無機鹽並濃縮有機相以生成粗產物，不經進一步純化即將該產物用於下一步驟中。將此殘留物溶解於甲苯(50 mL)中，並向此溶液中添加PPA(10 g)並在95-100°C下攪拌所得混合物2小時。將混合物冷卻至室溫，傾入冰水中，接著以EtOAc(3×50 mL)萃取。以碳酸氫鈉水溶液繼而以鹽水洗滌經合併萃取物，接著經無水硫酸鈉乾燥並在減壓下蒸發以生成油狀物。藉由以己烷溶離之矽膠管柱層析純化此油狀物以生成7-三氟甲基-苯并[b]噻吩。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.49-7.57 (m, 2H), 7.70 (d,  $J=7.33$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J=5.56$  Hz, 1H)及8.10 (d,  $J=8.08$  Hz, 1H)。

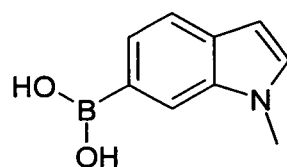
#### 7-三氟甲基苯并[b]噻吩-2-硼酸



在-78°C下向7-三氟甲基-苯并[b]噻吩(0.52 g, 0.0026 mol)於THF(30 mL)中之溶液中添加於己烷中之2.5 M n-BuLi(1.4 mL)。接著將反應經30 min緩慢溫至-30°C，並在此溫度下攪拌10 min，隨後再冷卻至-78°C並以硼酸三異丙酯(0.7255 g, 0.0038 mol)處理。接著將反應緩慢溫至0°C，接著以飽和氯化銨中止並在真空中移除溶劑。向殘留物中

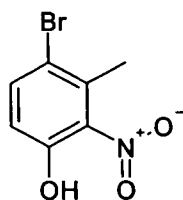
添加氫氧化鈉水溶液(10 mL, 2 N溶液)繼而添加水(30 mL), 接著以DCM萃取此混合物。使用稀硫酸(2 N溶液)酸化水溶液, 過濾並在真空中乾燥殘留物以生成7-三氟甲基苯并[b]噻吩-2-酮酸。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 7.55 (1H, t,  $J=7.45$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J=7.07$  Hz), 8.02 (1H, s)及8.17 (1 H, d,  $J=7.83$  Hz)。

#### N-甲基吲哚-6-酮酸



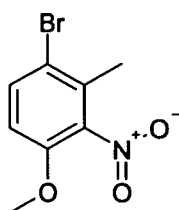
在室溫下攪拌吲哚-6-酮酸(0.100 g, 0.615 mmol)、氫化鈉(0.07 g, 20 mmol)及THF(5 mL, 60 mmol)之混合物20 min, 接著添加碘甲烷(100  $\mu$ L, 20 mmol)並在室溫下攪拌混合物3小時。以飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液中止反應, 以鹽水洗滌並經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 接著在真空中移除溶劑。藉由以1:9 EtOAc/己烷及1% MeOH溶離之矽膠層析純化粗產物以生成所需產物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 3.99 (s, 3H), 6.58 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.08 (m, 1H)及8.34 (m, 1H)。MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  176.15 [MH<sup>+</sup>]。

#### 4-溴-3-甲基-2-硝基酚



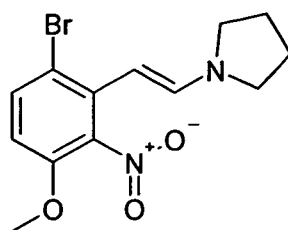
向 3-甲基-2-硝基酚(2.0 g, 13.06 mmol)於乙酸(40 mL)中之溶液中添加溴(0.70 mL, 13.71 mmol)並在室溫下攪拌混合物 5 h。將反應物傾入冰水中並過濾所形成之黃色沉澱並以水洗滌並在真空中乾燥以生成 4-溴-3-甲基-2-硝基酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=2.61 (s, 3H), 2.62 (s, 5H), 6.92 (d, J=8.84 Hz, 1H), 7.66 (d, J=9.09 Hz, 1H)及 9.28 (s, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): m/z 215.00 [M-17]。

#### 1-溴-4-甲氧基-2-甲基-3-硝基苯



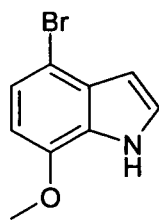
向 4-溴-3-甲基-2-硝基酚(2.200 g, 9.48 mmol)於丙酮(35 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(3.276 g, 23.70 mmol)及碘甲烷(1.47 mL, 23.70 mmol)並加熱混合物至回流持續 4 h。將反應冷卻至室溫，過濾並在減壓下蒸發濾液以生成粗產物。藉由以 EtOAc/己烷溶離之矽膠管柱層析純化粗產物以生成呈淺黃色固體之純 1-溴-4-甲氧基-2-甲基-3-硝基苯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=2.33 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.78 (d, J=8.84 Hz, 1H)及 7.58 (d, J=8.84 Hz, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): m/z 247.26 [MH<sup>+</sup>]。

#### 1-[(E)-2-(6-溴-3-甲氧基-2-硝基苯基)乙烯基]吡咯啉



向 1-溴-4-甲氧基-2-甲基-3-硝基苯 (1.400 g, 5.68 mmol) 及 1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺 (0.884 mL, 6.657 mmol) 於 DMF (10.0 mL) 中之溶液中添加吡咯啉 (0.555 mL, 6.656 mmol) 並加熱混合物至 110°C 持續 4 h。移除 DMF 並使殘留物自 DCM: 甲醇 (1:6) 混合物中再結晶以生成 1-[(E)-2-(6-溴-3-甲氧基-2-硝基苯基) 乙基] 吡咯啉。

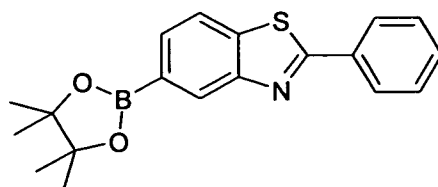
#### 4-溴-7-甲氧基-1H-吲哚



向 1-[(E)-2-(6-溴-3-甲氧基-2-硝基苯基) 乙基] 吡咯啉 (1.3 g, 3.97 mmol) 於 THF (6 mL) 及 甲醇 (6 mL) 中之溶液中添加阮尼鎳 ( $\approx 500$  mg), 繼而添加胼 (0.19 mL)。(注意: 伴隨劇烈氣體逸出之放熱反應)。在 30 min 及 1 h 後, 再次添加胼 (0.19 mL) 兩次。在 45°C 下攪拌反應 2 h, 經由矽藻土墊過濾。在真空中濃縮濾液, 並藉由以 EtOAc/己烷溶離之矽膠層析純化殘留物以生成純 4-溴-7-甲氧基-1H-吲哚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =3.94 (s, 3H), 6.52 (d,  $J$ =8.08 Hz, 1H), 6.56 (dd,  $J$ =3.16, 2.40 Hz, 1H), 7.17 (d,  $J$ =8.08 Hz,

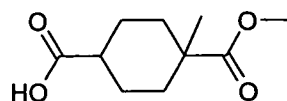
1H), 7.22 (t,  $J=2.78$  Hz, 1H)及 8.47 (br. s., 1H); MS (ES+):  $m/z$  226.12 [MH+].

2-苯基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1,3-苯并噻唑



將 5-溴-2-苯基苯并噻唑 (0.500 g, 0.00172 mol)、雙(頻哪醇根基)二硼 (0.508 g, 0.00200 mol)、氫氯酸 1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)亞咪唑-2-基 (0.044 g, 0.10 mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.019 g, 0.086 mmol) 及 AcOK (0.423 g, 0.00431 mol) 於無水 THF (9.78 mL, 0.121 mol) 中經攪拌之溶液在氫下在 72°C 下加熱 29 h。經由無水硫酸鈉、矽膠及矽藻土之多層墊過濾混合物，並在真空中濃縮濾液，並以己烷濕磨固體多次以生成標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm = 1.39 (s, 12H), 7.49-7.56 (m, 3H), 7.83 (dd,  $J=8.08$ , 1.01 Hz, 1H), 7.92 (d,  $J=7.33$  Hz, 1H), 8.12-8.18 (m, 2H) 及 8.60 (s, 1H); MS (ES+):  $m/z$  337.91 [MH+].

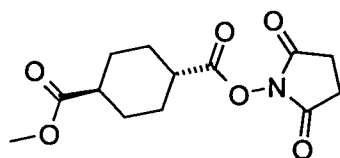
4-(甲氧基羰基)-4-甲基環己烷羧酸



在 -78°C 下在氫下將 N,N-二異丙胺 (1.18 mL, 8.35 mmol) 逐滴添加至正丁基鋰之 2 M 溶液 (4.18 mL, 8.4 mmol) 中。在

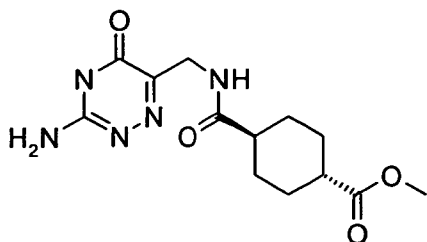
此溫度下歷時 15 min 之後，使溶液升至 0°C 並保持 15 min，隨後再冷卻至 -78°C 並以 4-(甲氧基羰基)環己烷羧酸 (0.62 g, 3.34 mmol) 於 THF (8 mL) 中之溶液處理。在 30 min 後，逐滴添加碘甲烷 (0.31 mL, 5 mmol) 並將混合物經 2 hr 溫至室溫。將混合物冷卻至 0°C，以 2 N HCl (10 mL) 中止，接著以 EtOAc (2×10 mL) 萃取，以鹽水 (3×15 mL) 洗滌並經無水硫酸鎂乾燥。濃縮經合併有機萃取物以生成黃色固體。NMR (CDCl<sub>3</sub>) 與粗所需產物一致。

反 4-[(2,5-二側氧基吡咯啉-1-基)氧基]羰基}環己烷羧酸甲酯



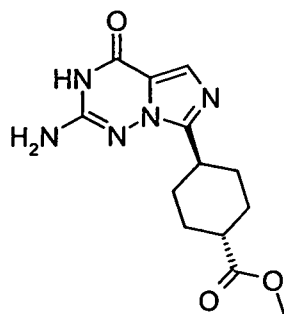
以於 THF (16 mL) 中之 N,N'-二環己基碳化二醯亞胺 (11.08 g, 0.0537 mol) 饋入 N-羥基丁二醯亞胺 (6.18 g, 0.0537 mol) 及反 4-(甲氧基羰基)環己烷羧酸 (10.00 g, 0.05370 mol) 於 THF (100.00 mL) 中之溶液中。在室溫下攪拌此反應額外 16 h，接著在 45°C 下攪拌 1 h。在仍溫時經由燒結漏斗過濾反應混合物。再以 3 份 THF 洗滌濾餅，並在真空中濃縮濾液並自 i-PrOH (300 mL) 中結晶，並經由燒結漏斗過濾，生成 11.8 g (78% 產率) 呈白色晶體之標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.45-1.69 (m, 4H), 2.07-2.16 (m, 2H), 2.18- 2.28 (m, 2H), 2.29-2.39 (m, 1H), 2.59-2.71 (m, 1H) 2.84 (br. s., 4H) 及 3.68 (s, 3H); MS (ES<sup>+</sup>): m/z 284.09 [MH<sup>+</sup>]。

反 4-{[(3-氨基-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三嗪-6-基)甲基]胺  
甲酯基}環己烷羧酸甲酯



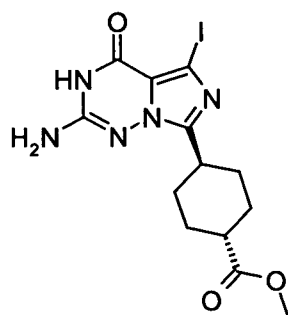
將 3-氨基-6-(氨基甲基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮 [*J. Heterocyclic Chem.*, (1984), 21 (3), 697](2.00 g, 0.0113 mol)於 H<sub>2</sub>O(60.0 mL, 3.33 mol)中之溶液冷卻至 0°C 並逐滴饋入於 H<sub>2</sub>O 中之 1.00 M NaHCO<sub>3</sub>(22.5 mL)並溫至室溫。以於 1:1 THF/MeCN(40 mL)中之反 4-{[(2,5-二側氧基吡咯啉-1-基)氧基]羰基}環己烷羧酸甲酯(3.8 g, 0.012 mol)饋入此混合物中。在 30 min 後，沉澱開始於反應中形成。在室溫下將其攪拌額外 16 h 並經由燒結漏斗過濾並以 H<sub>2</sub>O(2×)、乙醚(2×)洗滌，並在真空中乾燥，生成 2.92 g(84%產率)呈灰白色固體之標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.24-1.55 (m, 4H), 1.83 (s, 2H), 1.98 (d, *J*=10.61 Hz, 2H), 2.27 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 4.10 (d, *J*=5.81 Hz, 2H), 6.81 (br. s., 2H), 7.91 (t, *J*=5.56 Hz, 1H)及 11.98 (br. s., 1H); MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 310.05 [MH<sup>+</sup>]。

反 4-(2-氨基-4-側氧基-3,4-二氫咪唑并[5,1-*f*][1,2,4]三嗪-7-基)環己烷羧酸甲酯



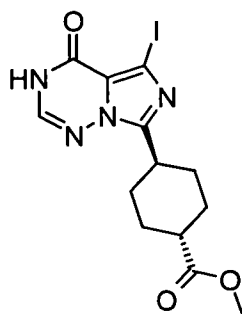
以  $\text{POCl}_3$  (4.2 mL, 0.045 mol) 饋入反 4-[(3-胺基-5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-三嗪-6-基)甲基]胺甲醯基}環己烷羧酸甲酯 (2.00 g, 0.00646 mol) 於 1,2-二氯乙烷 (130 mL) 中之溶液中並加熱至回流持續 3 h。在真空中濃縮反應混合物，接著在 EtOAc 與飽和  $\text{NaHCO}_3$  之間分溶並分離。以 EtOAc (3×) 再萃取水層並經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥經合併有機部分，過濾並在真空中濃縮，生成 1.43 g (76% 產率) 呈灰白色固體之標題化合物。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.43 (q,  $J=11.79$  Hz, 2H), 1.61 (q,  $J=12.55$  Hz, 2H), 1.85-2.11 (m, 4H), 2.38 (t,  $J=11.87$  Hz, 1H), 2.98 (t,  $J=11.75$  Hz, 1H), 3.61 (s, 3 H), 6.17 (br. s., 2 H), 7.49 (s, 1H) 及 10.90 (br. s., 1H); MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  292.25 [ $\text{MH}^+$ ]。

反 4-(2-胺基-5-碘-4-側氧基-3,4-二氫咪唑并 [5,1-*f*] [1,2,4] 三嗪-7-基)環己烷羧酸甲酯



在室溫下將反 4-(2-氨基-4-側氧基-3,4-二氫咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己烷羧酸甲酯(0.200 g, 0.000686 mol)及 N-碘代丁二醯亞胺(0.278 g, 0.00124 mol)於無水 DMF(40 mL)中之溶液攪拌 48 h。在真空中濃縮反應並在 H<sub>2</sub>O 與 EtOAc 之間分溶。以 EtOAc(3×)再萃取水性物質並以 H<sub>2</sub>O(2×)、Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(2×)及鹽水(1×)洗滌經合併有機部分。以 CHCl<sub>3</sub>再萃取水層並與 EtOAc 部分合併，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮，生成 229 mg(79.9 %產率)呈淺橙色固體之標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.34-1.65 (m, 4H), 1.88-2.06 (m, 4H), 2.33-2.45 (m, 1H), 2.91-3.01 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 6.17 (s, 2H)及 10.82 (br. s., 1H); MS (ES<sup>+</sup>): m/z 417.82 [MH<sup>+</sup>]。

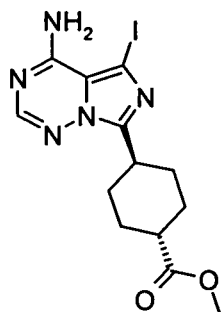
反 4-(5-碘-4-側氧基-3,4-二氫咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己烷羧酸甲酯



以亞硝酸第三丁酯(1.2 mL, 0.010 mol)饋入反 4-(2-氨基-5-碘-4-側氧基-3,4-二氫咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)環己烷羧酸甲酯(0.880 g, 0.00211 mol)於無水 THF(74 mL)及 DMF(13.2 mL)中之溶液中並在室溫下攪拌 2 h。在真空中濃縮反應並藉由矽膠層析[以於 CHCl<sub>3</sub> 中之 5% MeOH 溶離]

純化，生成 570 mg (67% 產率) 呈淺橙色固體之標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.40-1.54 (m, 2H), 1.56-1.69 (m, 2H), 1.92-2.06 (m, 4H), 2.36-2.46 (m, 1H), 3.02-3.14 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 7.89 (d, *J*=3.28 Hz, 1H) 及 11.79 (br. s., 1H); MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 402.86 [MH<sup>+</sup>].

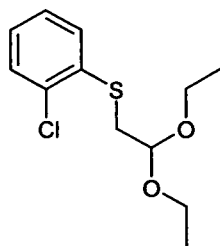
反 4-(4-氨基-5-碘咪唑并[5,1-*f*][1,2,4]三嗪-7-基)環己烷羧酸甲酯



以 POCl<sub>3</sub> (0.396 mL, 0.00425 mol) 饋入 1H-1,2,4-三嗪 (0.881 g, 0.0128 mol) 於吡啶 (3.00 mL) 中之溶液中並在室溫下攪拌 15 min。向此混合物中逐滴添加於吡啶 (6.00 mL) 中之反 4-(5-碘-4-側氧基-3,4-二氫咪唑并[5,1-*f*][1,2,4]三嗪-7-基)環己烷羧酸甲酯 (0.570 g, 0.00142 mol) 並在室溫下攪拌額外 2.45 h。在 0°C 下以過量的於 *i*-PrOH (40.00 mL) 中之 2 M NH<sub>3</sub> 中止反應並在室溫下攪拌額外 3 h。在真空中濃縮反應並在 EtOAc 與飽和 NaHCO<sub>3</sub> 之間分溶並分離。以 EtOAc (3×) 洗滌水層並以鹽水 (1×) 洗滌經合併有機部分。以 CHCl<sub>3</sub> (3×) 再萃取水層並將有機物添加至 EtOAc 部分中。經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥經合併有機部分，過濾並在真空中濃縮。藉

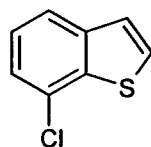
由矽膠層析[以於CHCl<sub>3</sub>中之5% MeOH溶離]純化粗棕色/紅色固體，生成438 mg(76%產率)呈淺黃色固體之標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.39-1.54 (m, 2H), 1.55-1.71 (m, 2H), 1.92-2.07 (m, 4H), 2.35-2.46 (m, 1H), 3.06-3.19 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 6.77 (br. s., 1H) 7.86 (s, 1H)及8.44 (br. s., 1H); MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 401.85 [MH<sup>+</sup>].

1-氯-2-[(2,2-二乙氧基乙基)硫基]苯



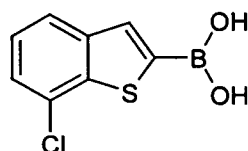
向2-氯苯硫酚(5.0 g, 34.5 mmol)於丙酮(35 mL)中之溶液中添加2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(7.15 g, 36.3 mmol)，繼而添加碳酸鉀(9.55 g, 69.1 mmol)。回流加熱混合物3 h，接著冷卻至室溫，過濾並在減壓下蒸發濾液以生成粗產物。藉由以於己烷中之乙酸乙酯(0→2%)溶離之矽膠層析純化此物質以生成純1-氯-2-(2,2-二乙氧基乙基硫基)苯(7.3, 80%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=1.20 (t, *J*=7.07 Hz, 6H), 3.15 (d, *J*=5.56 Hz, 2H), 3.51-3.61 (m, 2H), 3.63-3.74 (m, 2H), 4.69 (t, *J*=5.56 Hz, 1H), 7.12 (td, *J*=7.58, 1.52 Hz, 1H), 7.20 (td, *J*=7.58, 1.52 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J*=7.83, 1.52 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J*=8.08, 1.52 Hz, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 187.17 [M-74].

## 7-氯苯并[b]噻吩



向 1-氯-2-(2,2-二乙氧基乙基硫基)苯 (3.95 g, 15.14 mmol) 於甲苯 (40 mL) 中之溶液中添加聚磷酸 (15 g, 137.5 mmol)。回流加熱混合物 4 h，接著傾入冰水中，攪拌 30 min 並以甲苯萃取。以碳酸氫鈉水溶液繼而以鹽水洗滌經合併甲苯萃取物，經無水硫酸鈉乾燥並在減壓下蒸發以生成粗產物。藉由以己烷溶離之矽膠層析純化此物質以生成純 7-氯苯并[b]噻吩 (1.72 g, 67.5%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=7.13-7.30 (m, 3H), 7.38 (d, *J*=5.31 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J*=7.33, 1.52 Hz, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 169.06 [MH<sup>+</sup>]。

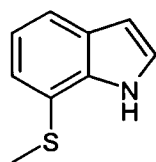
## 7-氯苯并[b]噻吩-2-硼酸



在 -78°C 下向 7-氯苯并[b]噻吩 (1.0 g, 5.92 mmol) 於 THF (25 mL) 中之溶液中添加正丁基鋰 (7.41 mL, 11.8 mmol, 1.6 M 溶液)。將反應物溫至 -30°C，接著冷卻回 -78°C 並添加硼酸三異丙酯 (2.23 g, 11.8 mmol)。將混合物溫至 0°C，添加飽和氯化銨並分離出有機相並在真空中濃縮。向殘留物中添加氫氧化鈉水溶液 (10 mL, 2 N 溶液) 繼而添加水 (30 mL) 並以 DCM 洗滌混合物。以 2 N 硫酸酸化水相並藉由過濾分離

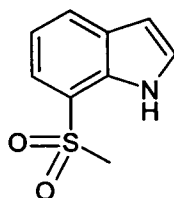
所得沉澱，並在真空下乾燥以生成呈白色固體之7-氯苯并[b]噻吩-2-酮酸(1.21 g, 96%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=7.41 (t, *J*=7.70 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=7.70 Hz, 1H), 7.91 (d, *J*=7.70 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.63 (s, 2H); MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 211.86 [M<sup>+</sup>]。

### 7-(甲硫基)-1H-吲哚



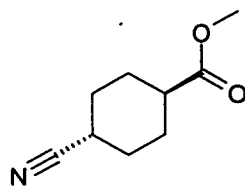
在 -78 °C 下向 7-溴-1H-吲哚 (3.0 g, 15.3 mmol) 於 THF (60 mL) 中之溶液中添加 <sup>t</sup>BuLi (1.7 M, 33.8 mL, 57.4 mmol) 並將混合物溫至 0 °C。將反應再冷卻至 -78 °C 並添加二硫二甲烷溶液 (2.0 mL, 22.9 mmol) 並將反應溫至 0 °C。以飽和氯化銨中止反應並以乙酸乙酯萃取。以鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥並在減壓下蒸發以生成粗產物。藉由以於己烷中之乙酸乙酯 (0→2%) 溶離之矽膠層析純化此物質以生成純 7-(甲硫基)-1H-吲哚 (1.4 g, 55%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=2.50 (s, 3H), 6.58 (dd, *J*=3.03, 2.02 Hz, 1H), 7.09 (t, *J*=7.58 Hz, 1H), 7.18-7.31 (m, 2H), 7.56 (d, *J*=7.83 Hz, 1H), 8.45 (br. s., 1H); MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 164.15 [MH<sup>+</sup>]。

### 7-(甲基磺醯基)-1H-吲哚



在  $-40^{\circ}\text{C}$  下向 7-(甲硫基)-1H-吡啶 (1.1 g, 6.7 mmol) 於 DCM (25 mL) 中之溶液中添加間氯過苯甲酸 (3.02 g, 13.4 mmol) 並在  $-40^{\circ}\text{C}$  下攪拌反應 30 min。接著以飽和碳酸氫鈉中止反應混合物並以 DCM 萃取。以水、鹽水洗滌 DCM 萃取物，經無水硫酸鈉乾燥並在減壓下蒸發以生成粗產物。藉由以己烷 (0→10%) 溶離之矽膠層析純化此物質以生成純 7-(甲基磺醯基)-1H-吡啶 (987 mg, 75%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =3.12 (s, 1H), 6.66 (d,  $J$ =2.53 Hz, 1H), 7.24 (t,  $J$ =7.71 Hz, 1H), 7.35 (d,  $J$ =1.77 Hz, 1H), 7.68 (d,  $J$ =7.07 Hz, 1H), 7.90 (d,  $J$ =7.83 Hz, 1H), 9.68 (br. s., 1H); MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  196.08 [MH<sup>+</sup>]。

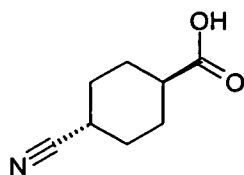
#### 反 4-氰基環己烷羧酸甲酯



將異氰酸氯磺醯酯 (1.0 mL, 0.012 mol) 添加至反 4-(甲氧基羰基)環己烷羧酸 (2.00 g, 0.0107 mol) 於 DCM 中之溶液中，冷卻至  $0^{\circ}\text{C}$ 。將所得溶液回流加熱 15 分鐘並接著冷卻至  $0^{\circ}\text{C}$  並以 DMF 逐滴處理。在室溫下攪拌混合物隔夜，接著傾入冰水中並分離有機相，並以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。在真空中移除溶劑並將粗物質溶解於乙酸乙酯中，以 1 N NaOH 水溶液 (10 mL) 洗滌並在真空中移除乙酸乙酯。不經進一步純化即將所得粗產物用於隨後步驟。 $^1\text{H}$  NMR

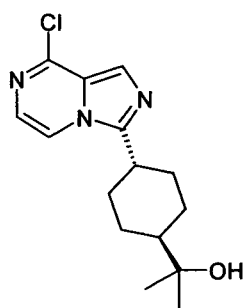
(400 MHz, 氫仿-d)  $\delta$  ppm 1.36-1.70 (4 H, m), 2.01-2.18 (4 H, m), 2.24-2.54 (2 H, m) 及 3.68 (3 H, s)。

#### 反 4-氰基環己烷羧酸



向反 4-氰基環己烷羧酸甲酯 (996 mg, 5.96 mol) 於 THF (37 mL) 中之溶液中添加 0.5 M 氫氧化鋰於水 (20 mL) 中之溶液。攪拌混合物隔夜，接著在真空中移除 THF，並將殘留水溶液酸化至 pH 4。以醚 (2×30 mL)、EtOAc (2×30 mL) 及 CHCl<sub>3</sub> (2×30 mL) 萃取所得混合物，接著經無水硫酸鈉乾燥經合併萃取物並在真空中濃縮。不經任何純化使此物質進入下一步驟。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氫仿-d)  $\delta$  ppm 1.43-1.73 (4 H, m), 2.05-2.22 (4 H, m) 及 2.36-2.59 (2 H, m)。

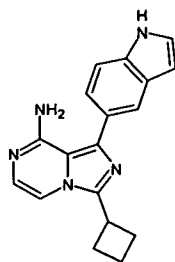
#### 2-[反 4-(8-氯咪唑并 [1,5-a] 吡嗪-3-基) 環己基] 丙-2-醇



將反 4-(8-氯咪唑并 [1,5-a] 吡嗪-3-基) 環己烷羧酸甲酯 (4.0 g, 0.014 mol) 於甲苯 (300 mL) 及 THF (70 mL) 中之溶液冷卻至 0°C 並以溴化甲基鎂於醚 (14 mL) 中之 3.0 M 溶液處理，同時將溫度維持於 0°C。在室溫下攪拌混合物 1.5 小

時，接著冷卻至 0°C 並添加額外 3 當量於醚中之 3.0 M 溴化甲基鎂。在室溫下攪拌混合物 15 分鐘，接著冷卻至 0°C 並以 1:1 飽和 NH<sub>4</sub>Cl:H<sub>2</sub>O (50 mL 總體積) 中止。分離有機層並以 EtOAc (3×30 mL) 萃取水層。經硫酸鈉乾燥經合併有機層並在真空中濃縮，並經以 EtOAc 溶離之矽膠層析如此獲得之粗產物以生成所需 2-[反 4-(8-氯咪唑并 [1,5-*a*] 吡嗪-3-基) 環己基] 丙-2-醇。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.14-1.39 (m, 8H), 1.41-1.60 (m, 1H), 1.77-1.98 (m, 2H), 2.01-2.20 (m, 4H), 2.78-3.06 (m, 1H), 7.35 (d, *J*=5.05 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=5.05 Hz, 1H) 及 7.83 (s, 1H)。

### 實例 1

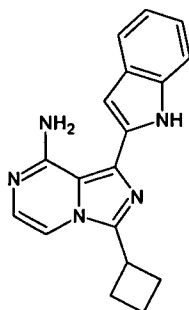


### 3-環丁基-1-(1H-吲哚-5-基)咪唑并 [1,5-*a*] 吡嗪-8-胺

以氫將 8-胺基-3-環丁基-1-碘咪唑并 [3,4-*a*] 吡嗪 (30 mg, 0.096 mmol)、碳酸鉀 (38 mg, 0.117 mmol) 及 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚 (26 mg, 0.107 mmol) 之無水混合物淨化 3 次，隨後添加肆(三苯基膦基)鈀(0) (6 mg, 0.005 mmol)。將混合物再淨化兩次並接著以經脫氣之 DME: 水混合物 (5:1, 2 mL) 處理。再使所得溶液脫氣兩次並接著在 80°C 下加熱隔夜。在真空中濃縮所得反應混合

物，將殘留物溶解於1:1 MeCN:MeOH(1.5 mL)中並藉由質量指示製備型HPLC純化以生成3-環丁基-1-(1H-吲哚-5-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.82-1.92 (1H, m) 1.95-2.08 (1H, m) 2.32-2.41 (4H, m) 3.82-3.93 (1H, m) 5.91 (2H, br. s.) 6.45 (1H, d, *J*=3.03 Hz) 6.90 (1H, d, *J*=5.05 Hz) 7.26 (1H, dd, *J*=8.34, 1.52 Hz) 7.34 (1H, d, *J*=5.05 Hz) 7.35-7.39 (1H, m) 7.45 (1H, d, *J*=8.34 Hz) 7.64-7.68 (1H, m) 11.20 (1H, br. s.); MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 304.15 [MH<sup>+</sup>]. HPLC: *t*<sub>R</sub> 6.18 min (XTerra C18 5 μM, 4.6 x 15 mm, A: MeCN & B:0.05% HOAc/aq. 中之 10 mmol NH<sub>4</sub>Oac, 方法極性 15)。

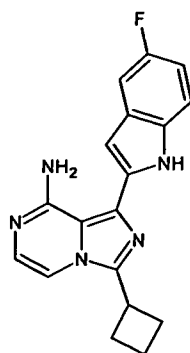
### 實例 2



### 3-環丁基-1-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

使用1-(第三丁氧基羰基)-1H-吲哚-2-酮酸替代5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚，如上文對實例1所述進行製備。所用之反應條件實現N-(第三丁氧基胺甲酯基)官能基之顯著裂解。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 304.10 [MH<sup>+</sup>].

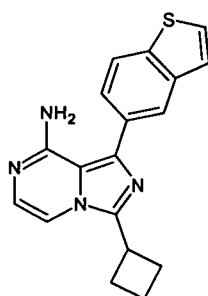
### 實例 3



### 3-環丁基-1-(5-氟-1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

使用 1-(第三丁氧基羰基)-5-氟-1H-吲哚-2-酮酸替代 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚，如上文對實例 1 所述進行製備。所用之反應條件實現 N-(第三丁氧基胺甲醯基)官能基之顯著裂解。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 322.06 [MH<sup>+</sup>]。

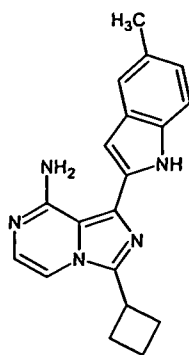
### 實例 4



### 1-(1-苯并噻吩-5-基)-3-環丁基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

使用 2-(1-苯并噻吩-5-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉替代 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚，如上文對實例 1 所述進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 321.10 [MH<sup>+</sup>]。

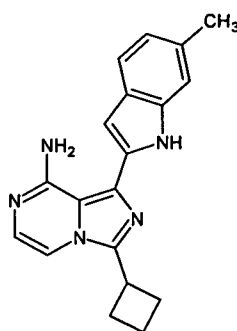
### 實例 5



### 3-環丁基-1-(5-甲基-1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

使用 1-(第三丁氧基羰基)-5-甲基-1H-吲哚-2-酮酸替代 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚，如上文對實例 1 所述進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 318.05 [MH<sup>+</sup>]。

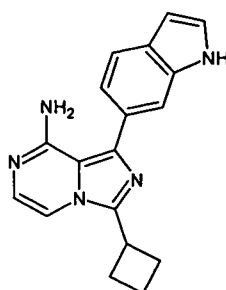
### 實例 6



### 3-環丁基-1-(6-甲基-1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

使用 1-(第三丁氧基羰基)-6-甲基-1H-吲哚-2-酮酸替代 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吲哚，如上文對實例 1 所述進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 318.05 [MH<sup>+</sup>]。

### 實例 7

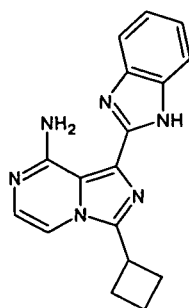


### 3-環丁基-1-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

使 6-溴-1H-吡啶 (2 g, 10.00 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙-1,3,2-二氧硼啉 (2.00 g, 7.87 mmol) 及 乙酸鉀 (3.0 g, 31.00 mmol) 之混合物脫氣 3 次，以 (1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯鈹 (0.20 g, 0.28 mmol) 處理並再脫氣兩次。添加 1,2-二甲氧基乙烷 (28 mL) 並在 75°C 下加熱混合物隔夜。接著以水稀釋經冷卻反應混合物，以 EtOAc 萃取並以水及鹽水洗滌萃取物，接著經硫酸鎂乾燥並在真空中濃縮以生成棕色/黑色半固體。以醚將此固體濕磨以生成棕色粉末，其藉由 LCMS 鑑定為所需吡啶-6-醯酸頻哪醇酯。  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 氣仿-*d*)  $\delta$  ppm 1.37 (s, 12H), 6.54-6.58 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.55 (dd,  $J=7.83, 1.01$  Hz, 1H), 7.62-7.68 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.19 (br. s., 1H); MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  244.25 [ $\text{MH}^+$ ]; HPLC:  $t_{\text{R}}=3.52$  min (OpenLynx, 極性\_5 min)。

在實例 1 中所述之條件下使用此物質替代 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶以生成 3-環丁基-1-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺。MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  304.15 [ $\text{MH}^+$ ]。

#### 實例 8



## 1-(1H-苯并咪唑-2-基)-3-環丁基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

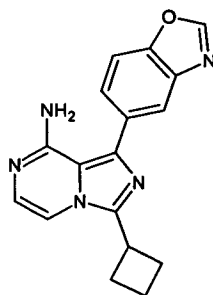
使 3-環丁基-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺 (500 mg, 2 mmol) 及 肆(三苯膦)鈀(0) (100 mg, 0.1 mmol) 無水脫氣 3 次，接著以 甲醇 (20 mL) 及 N,N-二異丙基乙胺 (0.7 mL, 4.0 mmol) 處理並在 70°C 下在一氧化碳氣氛下加熱混合物，伴隨有在反應混合物之表面下此氣體間歇起泡。在伴隨以一氧化碳在溶液中廣泛起泡加熱 3 d 及在第 2 天後添加新鮮催化劑之後，TLC (10% 之 MeOH/DCM) 表明反應完成。以水稀釋反應混合物，以 DCM 萃取並以水及鹽水洗滌萃取物，接著經硫酸鎂乾燥並在真空中濃縮以生成橙色固體，使該固體自乙腈中再結晶以生成 8-胺基-3-環丁基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸甲酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 1.97-2.06 (m, 1H), 2.10-2.26 (m, 1H), 2.43-2.54 (m, 2H), 2.53-2.68 (m, 2H), 3.78 (dd,  $J=9.09, 8.08$  Hz, 1H), 4.01 (s, 3 H), 7.08 (d,  $J=4.80$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J=4.80$  Hz, 1H), 7.38 (br. s., 1H), 7.69 (br. s., 1H)。

以三甲基鋁於甲苯 (0.5 mL) 中之 2 M 溶液處理 1,2-苯二胺 (60 mg, 0.6 mmol) 於甲苯 (2.0 mL) 中之懸浮液，導致形成粉色溶液。在 5 min 後以固體 8-胺基-3-環丁基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-羧酸甲酯 (30 mg, 0.1 mmol) 處理此溶液，並在 120°C 下加熱混合物 30 min，接著在室溫下攪拌隔夜。接著將混合物在 2 M NaOH (10 mL) 與 EtOAc (10 mL) 之間分溶並攪拌 15 min。分離有機層並進一步以 EtOAc (3 $\times$ 10 mL) 萃取水層。以鹽水洗滌經合併有機物，乾燥並在真空中濃縮

以生成~85%純8-胺基-N-(2-胺基苯基)-3-環丁基咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-羧醯胺，其不經純化即可使用。

將8-胺基-N-(2-胺基苯基)-3-環丁基咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-1-羧醯胺(40.0 mg, 0.124 mmol)於乙酸(1.2 mL)中之溶液在120°C下微波處理10 min(300 W)。以質量指示製備型HPLC純化所得溶液以生成1-(1H-苯并咪唑-2-基)-3-環丁基咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.92-2.05 (m, 1H) 2.07-2.21 (m, 1H) 2.53-2.59 (m, 4H) 3.91-4.06 (m, 1H) 7.08 (d, *J*=4.80 Hz, 1H) 7.16-7.26 (m, 2H) 7.38 (d, *J*=4.80 Hz, 1H) 7.44 (br. s., 1H) 7.55 (d, *J*=8.08 Hz, 1H) 7.62 (d, *J*=6.82 Hz, 1H) 10.49 (br. s., 1H) 12.76 (s, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 305.15 [MH<sup>+</sup>]。

### 實例9



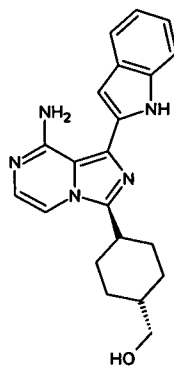
### 1-(1,3-苯并噁唑-5-基)-3-環丁基咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

使5-氯苯并噁唑(0.129 g, 0.84 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙-1,3,2-二氧硼啉(0.4956 g, 1.95 mmol)、乙酸鉀(0.41 g, 4.2 mmol)、氫氯酸1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)亞咪唑-2-基(43 mg, 0.10 mmol)及乙酸鈣(11 mg, 0.05 mmol)之混合物脫氣，以四氫呋喃(10 mL)處理並在80°C下

加熱所得混合物隔夜。以水(100 mL)稀釋混合物，酸化至 pH 6 並以 EtOAc(3×40 mL)萃取。以水洗滌萃取物，乾燥並在真空中濃縮。藉由以 DCM 至 10% MeCN/DCM 溶離之矽膠層析純化如此獲得之殘留物以生成 1,3-苯并噁唑-5-酮酸頻哪醇酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.37-1.39 (m, 12H) 7.59 (d, *J*=8.34 Hz, 1H) 7.86 (dd, *J*=8.08, 1.01 Hz, 1H) 8.10 (s, 1 H) 8.26 (s, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 246.23 [MH<sup>+</sup>].

在實例 1 中所述之條件下使用此物質替代 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1H-吡啶以生成 1-(1,3-苯并噁唑-5-基)-3-環丁基咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 306.16 [MH<sup>+</sup>].

### 實例 10

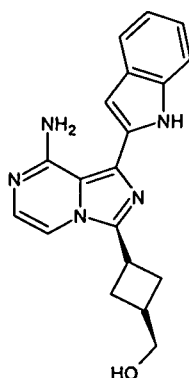


{反 4-[8-胺基-1-(1H-吡啶-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基]環己基}甲醇

使用反[4-(8-胺基-1-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)環己基]甲醇替代 8-胺基-3-環丁基-1-咪唑并[3,4-*a*]吡嗪，根據實例 2 中所述之程序進行製備。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400

MHz)  $\delta$  1.12-1.23 (m, ), 1.38-1.54 (m, 1H); 1.58-1.78 (m, 2H); 1.82-1.92 (m, 2H); 1.96-2.06 (m, 2H); 3.03-3.16 (m, 1H); 3.29 (t,  $J=5.6$  Hz, 2H); 4.46 (t,  $J=5.3$  Hz, 1H); 6.45 (brs, 2H); 6.63 (d,  $J=1.38$  Hz, 1H); 7.02 (t,  $J=7.50$  Hz, 1H); 7.06 (d,  $J=4.99$  Hz, 1H); 7.12 (t,  $J=7.52$ , 1H), 7.46 (d,  $J=8.02$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J=7.83$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J=5.06$  Hz, 1H), 11.43 (s, 1H); MS (ES+):  $m/z$  362.07 (100) [MH+], HPLC:  $t_R=1.97$  min (MicromassZQ, 極性\_5 min)。

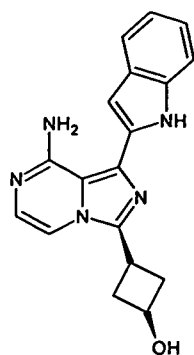
## 實例 11



{順 3-[8-胺基-1-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]環丁基}甲醇

使用 [3-(8-氯-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)環丁基]甲醇替代 8-胺基-3-環丁基-1-碘咪唑并[3,4-a]吡嗪，根據實例 2 中所述之程序進行製備。MS (ES+):  $m/z$  334.10 [MH+]。

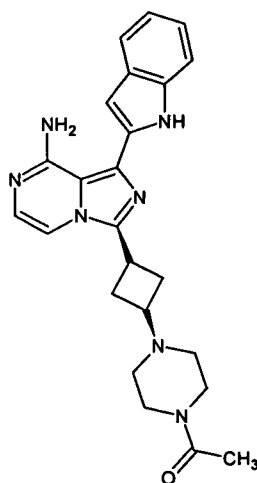
## 實例 12



順3-[8-胺基-1-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基]環丁醇

使用3-(8-胺基-1-碘咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)環丁醇替代8-胺基-3-環丁基-1-碘咪唑并[3,4-*a*]吡嗪，根據實例2中所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  320.03 [MH<sup>+</sup>]。

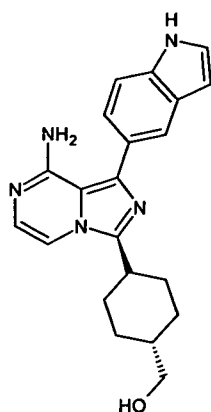
實例 13



3-[順3-(4-乙醯基吡咯-1-基)環丁基]-1-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

使用1-{4-[3-(8-胺基-1-碘咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)環丁基]吡咯-1-基}乙酮替代8-胺基-3-環丁基-1-碘咪唑并[3,4-*a*]吡嗪，根據實例2中所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  430.08 [MH<sup>+</sup>]。

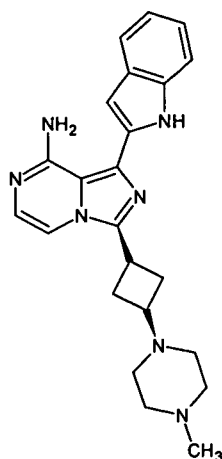
## 實例 14



{反 4-[8-胺基-1-(1H-吲哚-5-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基]環己基} 甲醇

使用反[4-(8-胺基-1-碘咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)環己基]甲醇替代8-胺基-3-環丁基-1-碘咪唑并[3,4-*a*]吡嗪，根據實例1中所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 362.07 [MH<sup>+</sup>]。

## 實例 15

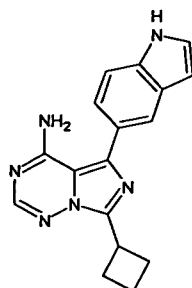


1-(1H-吲哚-2-基)-3-[順 3-(4-甲基哌嗪-1-基)環丁基]咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

使用 1-碘-3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)環丁基]咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-基胺替代 8-胺基-3-環丁基-1-碘咪唑并[3,4-*a*]吡

嗪，根據實例2中所述之程序進行製備。MS (ES+):  $m/z$  402.10 [MH<sup>+</sup>]。

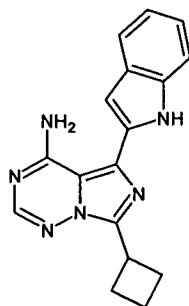
### 實例 16



7-環丁基-5-(1H-吲哚-5-基)咪唑并[5,1-*f*][1,2,4]三嗪-4-胺

使用7-環丁基-5-碘咪唑并[5,1-*f*][1,2,4]三嗪-4-基胺替代8-胺基-3-環丁基-1-碘咪唑并[3,4-*a*]吡嗪，根據實例1中所述之程序進行製備。MS (ES+):  $m/z$  305.16 [MH<sup>+</sup>]。

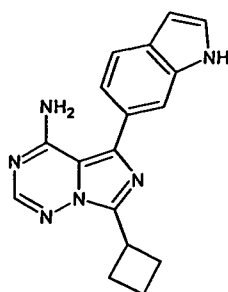
### 實例 17



7-環丁基-5-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[5,1-*f*][1,2,4]三嗪-4-胺

使用7-環丁基-5-碘咪唑并[5,1-*f*][1,2,4]三嗪-4-基胺替代8-胺基-3-環丁基-1-碘咪唑并[3,4-*a*]吡嗪，根據實例2中所述之程序進行製備。MS (ES+):  $m/z$  305.07 [MH<sup>+</sup>]。

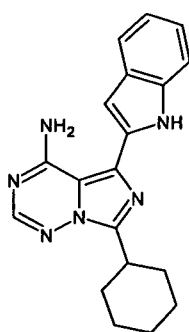
### 實例 18



### 7-環丁基-5-(1H-吲哚-6-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

使用7-環丁基-5-碘咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-基胺替代8-胺基-3-環丁基-1-碘咪唑并[3,4-a]吡嗪，根據實例7中所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 305.07 [MH<sup>+</sup>]。

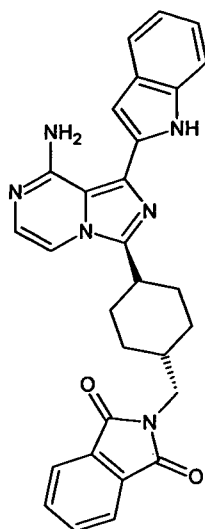
### 實例 19



### 7-環己基-5-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

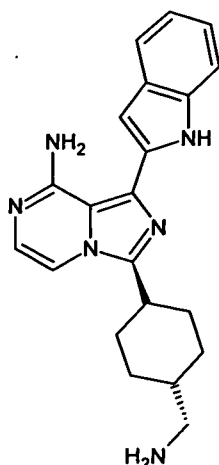
使用7-環己基-5-碘咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺替代8-胺基-3-環丁基-1-碘咪唑并[3,4-a]吡嗪，根據實例2中所述之程序進行製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz-DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.40-1.54 (m, 4H), 1.72-1.82 (m, 2H), 1.87-1.92 (m, 2H), 2.02-2.09 (m, 2H) 3.31-3.38 (m, 1H) 6.26 (bs, 2H) 6.73-6.74 (m, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.0 Hz, 1H) 7.64 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 9.18 (s, 1H)。MS (ES<sup>+</sup>): m/z: 333.16 (100) [MH<sup>+</sup>]. HPLC: t<sub>R</sub>=3.46 min (OpenLynx: 極性\_5 min)。

## 實例 20



將 {反 4-[8-氨基-1-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]環己基} 甲醇 (400 mg, 0.001 mol)、鄰苯二甲醯亞胺 (211.7 mg, 0.001439 mol) 及三苯膦樹脂 (2.14 mmol/g 裝載量; 1.03 g, 0.00221 mol; Argonaut) 於 THF (22 mL, 0.27 mol; Aldrich) 中之混合物置放於氮氣氛下並逐滴饋入偶氮二羧酸二異丙酯 (290.9 mg, 0.001439 mol)。在 16 h 後，濾去樹脂，以氯仿 (5×20 mL) 洗滌並在真空中濃縮濾液以生成橙色油狀物，經以氯仿→5% MeOH/氯仿溶離之矽膠層析該油狀物以生成標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.90-7.85 (m, 2H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.43 (dd, J=8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.27-7.15 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.09 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.77 (br s, 1H), 3.64 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 2.25-1.90 (m, 4H), 1.80 (ddd, J=13.2, 12,4, 2,4 Hz, 2H), 1.27 (ddd, J=13.2, 12,4, 2,4 Hz, 2H)。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 491.09 [MH<sup>+</sup>]。

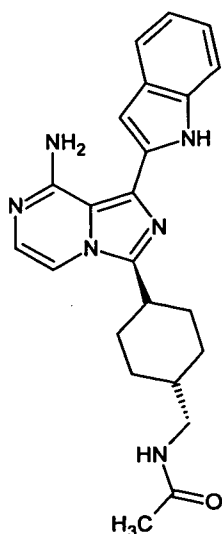
## 實例 21



1-{反4-[8-胺基-1-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]環己基}甲胺

將{[反4-(8-胺基-1-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)環己基]甲基}胺基甲酸苯甲酯(0.163 g, 0.330 mmol)於濃HCl(5 ml)中之溶液在室溫下攪拌隔夜。以H<sub>2</sub>O(20 mL)稀釋反應混合物，以Et<sub>2</sub>O(30 mL)洗滌，接著以1 N NaOH(水溶液)鹼化並以DCM(3×20 mL)萃取。以水洗滌經合併萃取物，接著經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在真空中濃縮以生成0.085 g所需化合物。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 361.30 [MH<sup>+</sup>]。

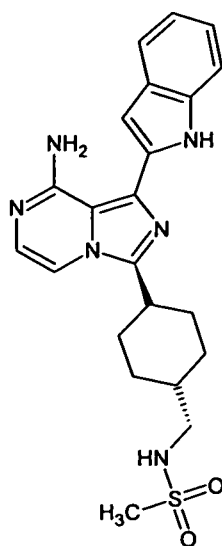
## 實例 22



N-({反 4-[8-胺基-1-(1H-吡啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]環己基}甲基)乙醯胺

向 1-({反 4-[8-胺基-1-(1H-吡啶-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]環己基}甲胺(100.00 mg, 0.27 mmol)、氫氯酸 N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二醯亞胺(0.0798 g, 0.416 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.097 mL, 0.55 mmol)、水合 1-羥基苯并三唑(0.0425 g, 0.277 mmol)及 DMF(600  $\mu$ L)於 DCM(5 mL)中之懸浮液中添加 AcOH(24  $\mu$ L)。在氮氣氛下在室溫下攪拌混合物 3 h，接著以 DCM(20 mL)稀釋，以飽和 NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)(2 $\times$ 25 mL)及鹽水(2 $\times$ 25 mL)洗滌，接著經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並在真空中濃縮。經以 DCM $\rightarrow$ 於 MeOH/DCM 中之 2% 2 M NH<sub>3</sub> 溶離之矽膠層析殘留物以生成 0.02 g 標題化合物。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 403.31 [MH<sup>+</sup>]。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.12-1.31 (m, 3H), 1.79-1.86 (m, 2H), 1.94-1.97 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.04-2.09 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 3.20 (t, J=6.4 Hz, 2H), 5.51 (br, 1H), 5.66 (br, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.6 Hz, 1H), 9.07 (br, 1H)。

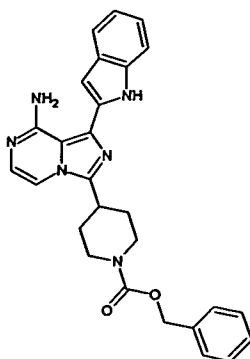
實例 23



**N-((4-[8-胺基-1-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]環己基)甲基)甲烷磺醯胺**

將甲烷磺醯氯(4.40  $\mu$ L, 0.057 mmol)添加至1-{反4-[8-胺基-1-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]環己基}甲胺(20.5 mg, 0.057 mol)及PS-DIEA(3.90 mmol/g裝載量; 60 mg, 0.2 mmol)於DCM(1.14 mL)中之混合物中。在室溫下攪拌反應混合物30 min 18 h。接著濃縮粗反應混合物並藉由質量指示製備型HPLC純化殘留物以生成4 mg所需產物。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 439.10 (100) [MH<sup>+</sup>]。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz):  $\delta$  8.24 (br s, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.46 (dd, J=8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J=7.2, 1.2, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J=7.2, 1.2, 1.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J=0.8 Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.07 (m, 4H), 1.85 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.26 (m, 2H)。

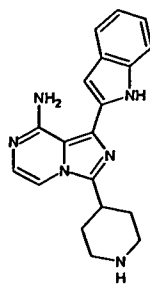
## 實例 24



4-[8-胺基-1-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基]哌啶-1-羧酸苯甲酯

使 4-(8-胺基-1-碘咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)哌啶-1-羧酸苯甲酯 (1.149 g, 0.002191 mol)、1-(第三丁氧基羰基)-1H-吲哚-2-酮酸 (0.629 g, 0.00241 mol)、1,2-二甲氧基乙烷 (9.3 mL)、水 (1.8 mL) 及碳酸鈉 (1.43 g, 0.00438 mol) 之混合物脫氣 3 次，並接著以肆(三苯膦)鈦(0) (200 mg, 0.0002 mol) 處理。再使混合物脫氣一次並接著在 100°C 下加熱隔夜。以 EtOAc (30 mL) 稀釋所得反應混合物，接著以水 (2×30 mL) 及鹽水洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥並在真空中濃縮。經以己烷→EtOAc:己烷:2 M NH<sub>3</sub>/MeOH 1:1:0.05 溶離之矽膠層析粗產物以生成所需產物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.02-2.06 (m, 4H), 3.03-3.17 (m, 3H), 4.29-4.33 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.66 (br, 2H), 6.79-6.80 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.31-7.45 (m, 5H), 7.44 (m, 1H), 7.64 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.96 (br, 1H)。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 467.12 [MH<sup>+</sup>]。

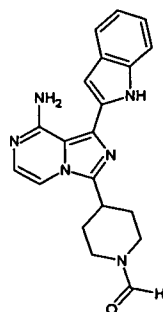
## 實例 25



## 1-(1H-吲哚-2-基)-3-哌啶-4-基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

將 4-[8-胺基-1-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]哌啶-1-羧酸苯甲酯 (3.61 g, 0.00774 mol) 於濃 HCl (100 ml) 中之溶液在室溫下攪拌隔夜。接著以水 (200 mL) 稀釋混合物，以 Et<sub>2</sub>O (2×30 mL) 洗滌，接著在真空中濃縮水層，生成 2.62 g 三氫氟酸鹽形式之所需產物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD): δ 2.19-2.32 (m, 4H), 3.26-3.30 (m, 2H), 3.53-3.36 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 7.06 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.10-7.14 (m, 1H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.50-7.52 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.93 (m, 1H)。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 333.27 [MH<sup>+</sup>]。

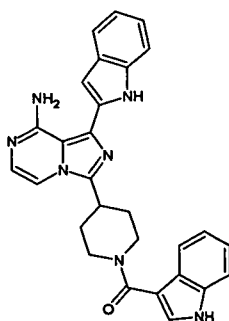
## 實例 26



## 4-[8-胺基-1-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]哌啶-1-甲醛

向氫氨酸1-(1*H*-吡啶-2-基)-3-哌啶-4-基咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺(30.00 mg, 0.0068 mmol)於DCM(0.5 mL, 0.008 mol)中之溶液中添加氫氨酸*N*-(3-二甲基氨基丙基)-*N'*-乙基碳化二醯亞胺(0.0195 g, 0.102 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(0.047 mL)、水合1-羥基苯并三唑(0.0104 g, 0.0679 mmol)及甲酸(4.7 mg, 0.10 mmol)。在室溫下攪拌反應隔夜，接著以DCM稀釋，以飽和NaHCO<sub>3</sub>(2×25 mL)及鹽水(2×25)洗滌，接著經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在真空中濃縮。使如此分離之物質自EtOAc中結晶以生成10.6 mg所需產物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.04-2.12 (m, 4H), 2.99-3.00 (m, 1H), 3.27-3.32 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 5.70 (br, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.13-7.24 (m, 4H), 7.45 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.97 (br, 1H)。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 361.16 [MH<sup>+</sup>]。

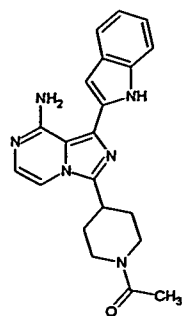
### 實例 27



3-[1-(1*H*-吡啶-3-基羰基)哌啶-4-基]-1-(1*H*-吡啶-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用吡啶-3-羧酸替代甲酸之外，根據上文對實例26所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 476.18 [MH<sup>+</sup>]。

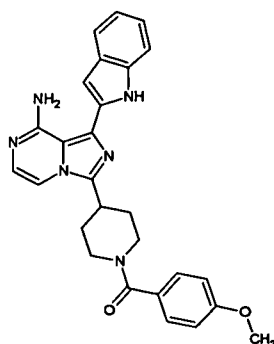
## 實例 28



3-(1-乙醯基哌啶-4-基)-1-(1*H*-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用乙酸替代甲酸之外，根據上文對實例26所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  375.17 [MH<sup>+</sup>]。

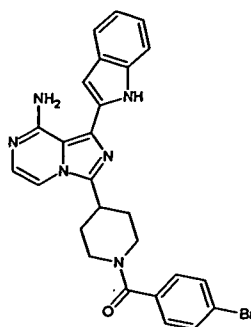
## 實例 29



3-[1-(4-甲氧基苯甲醯基)哌啶-4-基]-1-(1*H*-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用4-甲氧基苯甲酸替代甲酸之外，根據上文對實例26所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  467.27 [MH<sup>+</sup>]。

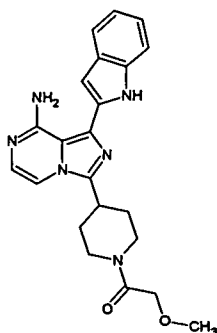
## 實例 30



3-[1-(4-溴苯甲醯基)吡啶-4-基]-1-(1*H*-吲哚-2-基)咪唑并  
[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用4-甲氧基苯甲酸替代甲酸之外，根據上文對實例26所  
述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 515.17 & 517.17 [MH<sup>+</sup>]。

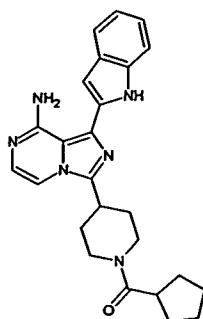
## 實例 31



1-(1*H*-吲哚-2-基)-3-[1-(甲氧基乙醯基)吡啶-4-基]咪唑并  
[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用2-甲氧基乙酸替代甲酸之外，根據上文對實例26  
所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 405.10 [MH<sup>+</sup>]。

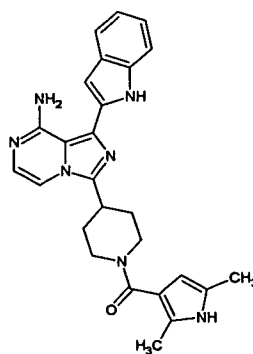
## 實例 32



3-[1-(環戊基羰基)吡咯-4-基]-1-(1*H*-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用環戊烷羧酸替代甲酸之外，根據上文對實例 26 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 429.07 [MH<sup>+</sup>]。

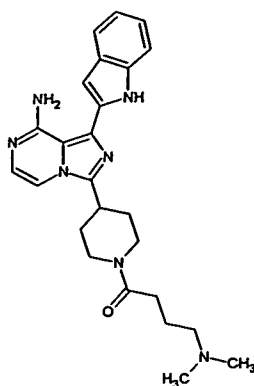
## 實例 33



3-{1-[(2,5-二甲基-1*H*-吡咯-3-基)羰基]吡咯-4-基}-1-(1*H*-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用 2,5-二甲基吡咯羧酸替代甲酸之外，根據上文對實例 26 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 454.19 [MH<sup>+</sup>]。

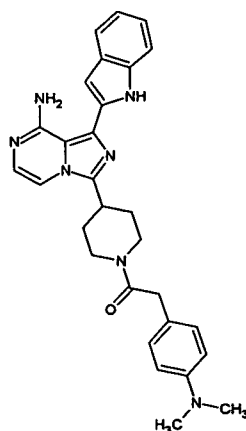
## 實例 34



3-{1-[4-(二甲基胺基)丁基]咪啞-4-基}-1-(1*H*-吲哚-2-基)咪啞并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用 4-(二甲基胺基)丁酸替代甲酸之外，根據上文對實例 26 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  446.22 [MH<sup>+</sup>]。

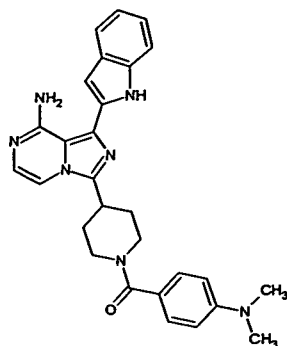
## 實例 35



3-{1-[4-(二甲基胺基)苯基]咪啞-4-基}-1-(1*H*-吲哚-2-基)咪啞并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用 4-(二甲基胺基)苯乙酸替代甲酸之外，根據上文對實例 26 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  480.22 [MH<sup>+</sup>]。

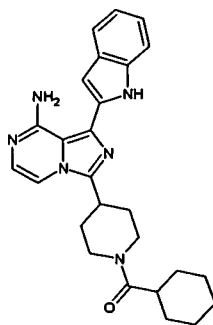
## 實例 36



3-{1-[4-(二甲基氨基)苯甲醯基]吡啶-4-基}-1-(1*H*-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用 4-(二甲基氨基)苯甲酸替代甲酸之外，根據上文對實例 26 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 480.22 [MH<sup>+</sup>]。

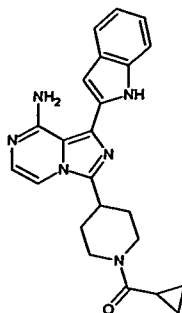
## 實例 37



3-[1-(環己基羰基)吡啶-4-基]-1-(1*H*-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用環己烷羧酸替代甲酸之外，根據上文對實例 26 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 443.20 [MH<sup>+</sup>]。

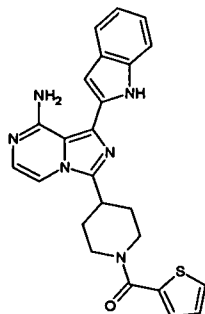
## 實例 38



3-[1-(環丙基羰基)哌啶-4-基]-1-(1*H*-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用環丙烷羧酸替代甲酸之外，根據上文對實例26所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 401.19 [MH<sup>+</sup>]。

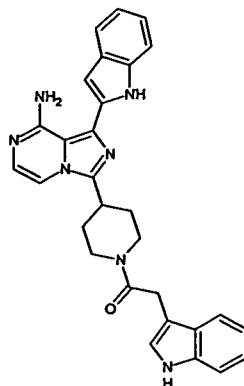
## 實例 39



1-(1*H*-吲哚-2-基)-3-[1-(2-噻吩基羰基)哌啶-4-基]咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用噻吩-2-羧酸替代甲酸之外，根據上文對實例26所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 443.22 [MH<sup>+</sup>]。

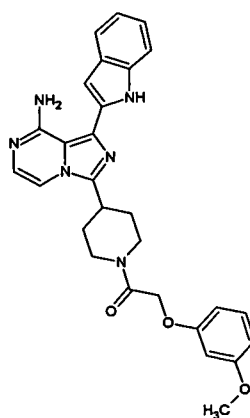
## 實例 40



3-[1-(1*H*-吲哚-3-基)乙基]哌啶-4-基]-1-(1*H*-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用吲哚-3-乙酸替代甲酸之外，根據上文對實例 26 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  490.10 [MH<sup>+</sup>]。

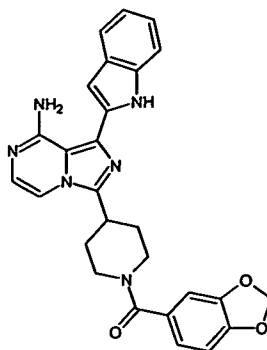
## 實例 41



1-(1*H*-吲哚-2-基)-3-{1-[(3-甲氧基苯氧基)乙基]}哌啶-4-基}咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用(3-甲氧基苯氧基)乙酸替代甲酸之外，根據上文對實例 26 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  497.11 [MH<sup>+</sup>]。

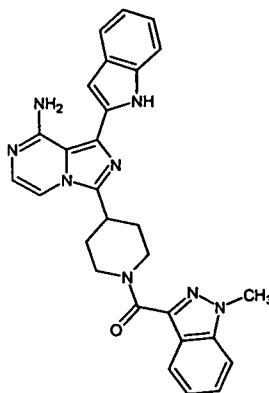
## 實例 42



3-[1-(1,3-苯并間二氧雜戊烯-5-基羧基)哌啶-4-基]-1-(1*H*-  
吲哚-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用 1,3-苯并間二氧雜戊烯-5-羧酸替代甲酸之外，根據上文對實例 26 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 481.05 [MH<sup>+</sup>]。

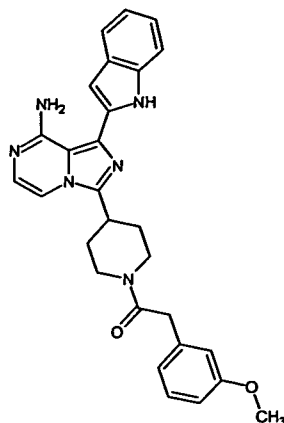
## 實例 43



1-(1*H*-吲哚-2-基)-3-{1-[(1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)羧基]哌啶-  
4-基}咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用 1-甲基-1*H*-吲哚-3-羧酸替代甲酸之外，根據上文對實例 26 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 491.04 [MH<sup>+</sup>]。

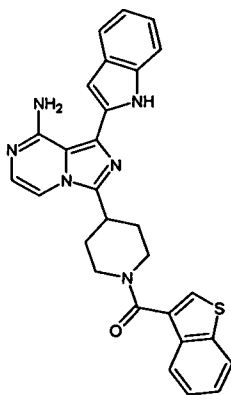
## 實例 44



1-(1*H*-吲哚-2-基)-3-{1-[(3-甲氧基苯基)乙酰基]哌啶-4-基}咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用3-甲氧基苯乙酸替代甲酸之外，根據上文對實例26所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 481.09 [MH<sup>+</sup>]。

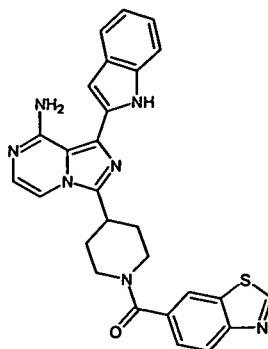
## 實例 45



3-[1-(1-苯并噻吩-3-基羧基)哌啶-4-基]-1-碘咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用苯并噻吩-3-羧酸替代甲酸之外，根據上文對實例26所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 493.01 [MH<sup>+</sup>]。

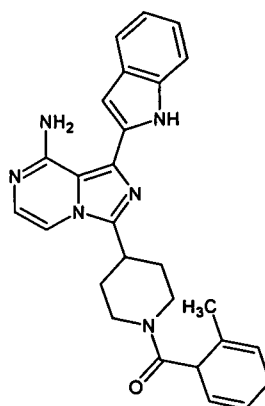
## 實例 46



3-[1-(1,3-苯并噁唑-6-基羧基)哌啶-4-基]-1-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用苯并噁唑-6-羧酸替代甲酸之外，根據上文對實例 26 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 494.01 [MH<sup>+</sup>]。

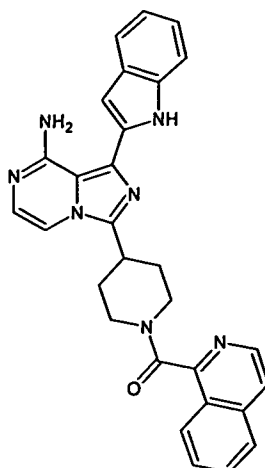
## 實例 47



1-(1*H*-吡嗪-2-基)-3-{1-[(2-甲基環己-2,5-二烯-1-基)羧基]哌啶-4-基}咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用 2-甲基環己-2,5-二烯-1-羧酸替代甲酸之外，根據上文對實例 26 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 453.08 [MH<sup>+</sup>]。

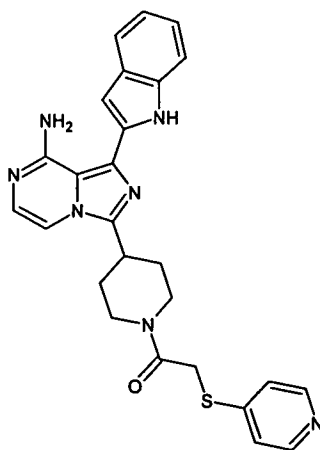
## 實例 48



1-(1*H*-吲哚-2-基)-3-[1-(咪唑-1-基羧基)吡啶-4-基]咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用咪唑-1-羧酸替代甲酸之外，根據上文對實例 26 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 488.01 [MH<sup>+</sup>]。

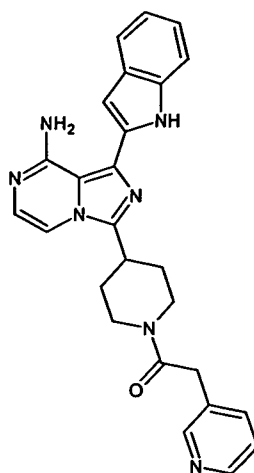
## 實例 49



1-(1*H*-吲哚-2-基)-3-{1-[(吡啶-4-基硫基)乙醯基]吡啶-4-基}咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用(吡啶-4-基硫基)乙酸替代甲酸之外，根據上文對實例 26 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 484.04 [MH<sup>+</sup>]。

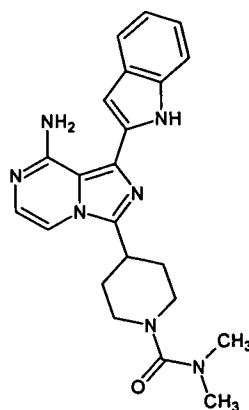
## 實例 50



1-(1*H*-吲哚-2-基)-3-[1-(吡啶-3-基乙酯基)吡啶-4-基]咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用吡啶-3-基乙酸替代甲酸之外，根據上文對實例 26 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 452.07 [MH<sup>+</sup>]。

## 實例 51



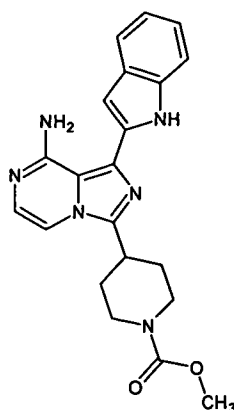
4-(8-胺基-1-(1*H*-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)-*N,N*-二甲基吡啶-1-羧醯胺

以 *N,N*-二甲基胺甲醯氯 (6.23  $\mu$ L, 0.0679 mmol) 處理氫氣酸 1-(1*H*-吲哚-2-基)-3-吡啶-4-基咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

(30.0 mg, 0.0679 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(59.1  $\mu$ L, 0.340 mmol)及DMF(1.00 mL)之混合物，並在室溫下攪拌1 h，隨後經受半製備型HPLC以生成經分離之標題化合物。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm: 8.32 (br. s., 1H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.46 (d, 1H,  $J=8.3$  Hz), 7.15-7.22 (m, 1H), 7.01-7.10 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.82 (d, 2H,  $J=12.6$  Hz), 3.34-3.42 (m, 1H), 2.97-3.09 (m, 2H), 2.87 (s, 6H), 1.95-2.09 (m, 4H); MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  404.14 [MH<sup>+</sup>].

### 實例 52

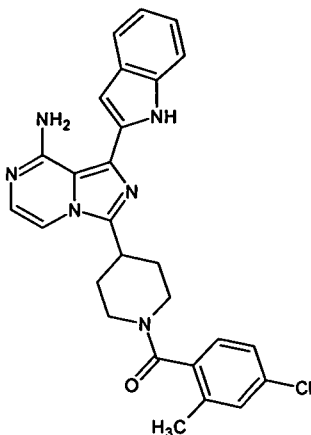


### 4-(8-氨基-1-(1*H*-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)吡啶-1-羧酸甲酯

以氯甲酸甲酯(5.25  $\mu$ L, 0.0679 mmol)處理氫氯酸1-(1*H*-吲哚-2-基)-3-吡啶-4-基咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺(30.0 mg, 0.0679 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(59.1  $\mu$ L, 0.340 mmol)及DMF(1.00 mL)之混合物，並在室溫下攪拌1 h，隨後經受半製備型HPLC以達成標題化合物之分離。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm: 8.32 (br. s., 1H), 7.58-7.66 (m, 2H),

7.46 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.14-7.22 (m, 1H), 7.00-7.12 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.26 (d, 2H, J=12.9 Hz), 3.71 (s, 3H), 3.33-3.37 (m, 1H), 2.9-3.17 (m, 2H), 1.85-2.06 (m, 4H); MS (ES<sup>+</sup>): m/z 391.06 [MH<sup>+</sup>].

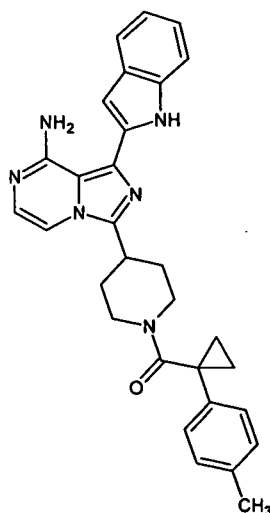
### 實例 53



3-[1-(4-氯-2-甲基苯甲酰基)吡啶-4-基]-1-(1*H*-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用4-氯-2-甲基苯甲酸替代甲酸之外，根據上文對實例 26所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 485.05 [MH<sup>+</sup>].

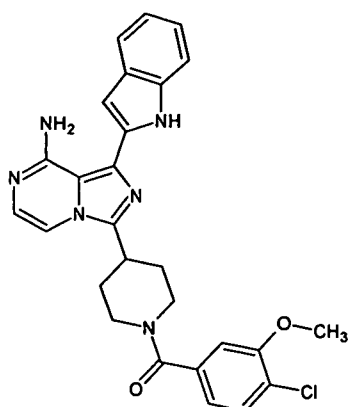
### 實例 54



1-(1*H*-吡啶-2-基)-3-(1-{{1-(4-甲基苯基)環丙基}羧基}吡啶-4-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用 1-(4-甲基苯基)環丙烷羧酸替代甲酸之外，根據上文對實例 26 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 491.11 [MH<sup>+</sup>]。

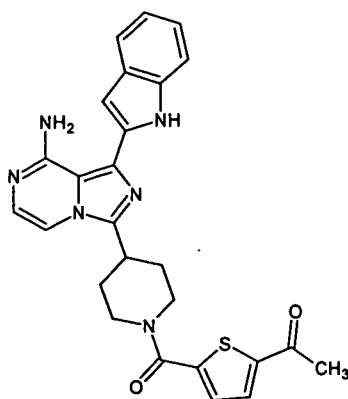
### 實例 55



3-[1-(4-氯-3-甲氧基苯甲酰基)吡啶-4-基]-1-(1*H*-吡啶-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用 4-氯-3-甲氧基苯甲酸替代甲酸之外，根據上文對實例 26 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 501.04 [MH<sup>+</sup>]。

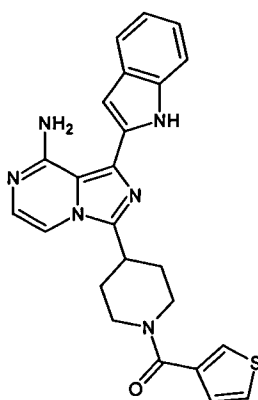
### 實例 56



1-(5-{[4-(8-胺基-1-(1*H*-吡啶-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)哌啶-1-基]羰基}-2-噻吩基)乙酮

除使用5-乙醯基噻吩-2-羧酸替代甲酸之外，根據上文對實例26所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 485.04 [MH<sup>+</sup>]。

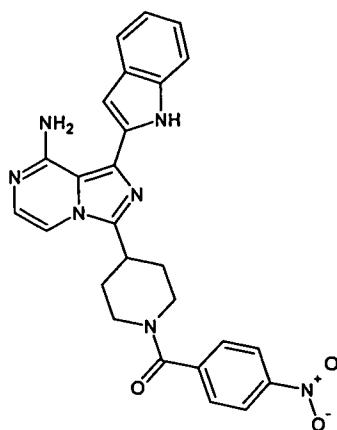
實例57



1-(1*H*-吡啶-2-基)-3-[1-(3-噻吩基羰基)哌啶-4-基]咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用噻吩-3-羧酸替代甲酸之外，根據上文對實例26所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 443.04 [MH<sup>+</sup>]。

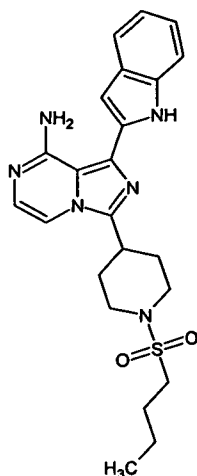
實例58



1-(1*H*-吡啶-2-基)-3-[1-(4-硝基苯甲醯基)哌啶-4-基]-咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用4-硝基苯甲酸替代甲酸之外，根據上文對實例26所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 482.07 [MH<sup>+</sup>]。

實例59

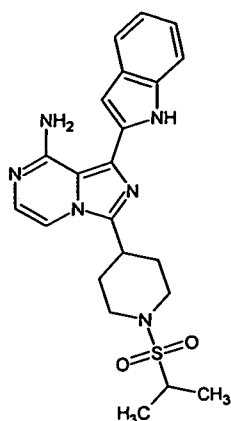


3-[1-(丁基磺醯基)哌啶-4-基]-1-(1*H*-吡啶-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

以 *N,N*-二異丙基乙胺 (0.05 mL, 0.3 mmol) 及正丁烷磺醯氯 (9.42 mg, 0.0602 mmol) 於 1 mL DMF 中之溶液處理氫氯酸 1-(1*H*-吡啶-2-基)-3-哌啶-4-基咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺 (33.23 mg, 0.075 mmol) 於 DMF (1 mL) 中之溶液。在室溫下攪拌混合物 1 h，並接著使其經受質量指示製備型 HPLC 以生成標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz-DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0.91 (t, 3H), 1.40-1.45 (m, 2H), 1.66-1.69 (m, 2H), 1.86-1.90 (m, 2H) 2.04-2.09 (m, 2H) 3.02-3.11 (m, 5H) 3.73-3.77 (m, 2H), 6.47 (bs, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.00-7.05 (m, 1H) 7.09-7.12 (m, 2H), 7.45 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.69

(d, J=5.2 Hz, 1H) 。 MS (ES+): m/z: 453.24 [MH+] 。

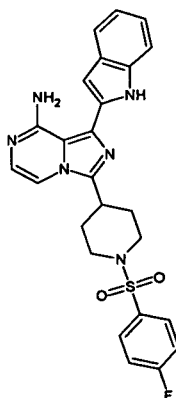
### 實例 60



1-(1*H*-吲哚-2-基)-3-[1-(異丙基磺醯基)吡啶-4-基]咪唑并  
[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用異丙烷-2-磺醯氯替代正丁烷磺醯氯之外，根據上文對實例 59 所述之程序進行製備。MS (ES+): m/z 439.27 [MH+] 。

### 實例 61

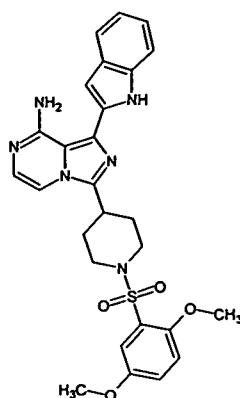


3-{1-[(4-氟苯基)磺醯基]吡啶-4-基}-1-(1*H*-吲哚-2-基)咪唑  
并 [1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用 4-氟苯磺醯氯替代正丁烷磺醯氯之外，根據上文

對實例 59 所述之程序進行製備。MS (ES+): m/z 491.15 [MH+]

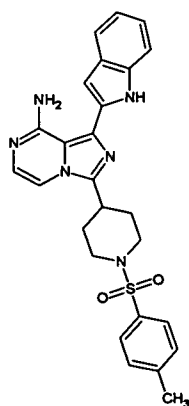
## 實例 62



3-{1-[(2,5-二甲氧基苯基)磺醯基]哌啶-4-基}-1-(1*H*-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用 2,5-二甲氧基苯磺醯氯替代正丁烷磺醯氯之外，根據上文對實例 59 所述之程序進行製備。MS (ES+): m/z 533.17 [MH+]

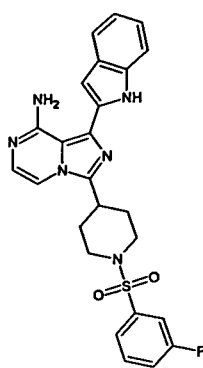
## 實例 63



1-(1*H*-吲哚-2-基)-3-{1-[(4-甲基苯基)磺醯基]哌啶-4-基}咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用4-甲基苯磺醯氯替代正丁烷磺醯氯之外，根據上文對實例59所述之程序進行製備。MS (ES+):  $m/z$  487.94 [MH+]

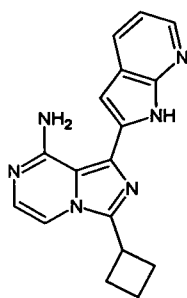
## 實例64



3-{1-[(3-氟苯基)磺醯基]哌啶-4-基}-1-(1*H*-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用3-氟苯磺醯氯替代正丁烷磺醯氯之外，根據上文對實例59所述之程序進行製備。MS (ES+):  $m/z$  491.92 [MH+]

## 實例65

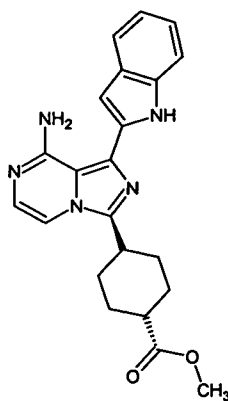


3-環丁基-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

將3-環丁基-1-[1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺 (35 mg, 0.08

mmol)與濃HCl攪拌15 min。接著在真空中濃縮混合物並經由質量指示製備型HPLC純化以生成標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.92-2.00 (m, 1H), 2.07-2.14 (m, 1H), 2.43-2.47 (m, 4H), 3.93-4.01 (m, 1H), 6.35-6.49 (bs, 2H), 6.64-6.70 (m, 1H), 7.03-7.10 (m, 2H), 7.39-7.49 (m, 1H), 7.95-8.00 (m, 1H), 8.18-8.23 (m, 1H), 11.91 (bs, 1H)。MS (ES<sup>+</sup>): m/z: 305.17 [MH<sup>+</sup>]。

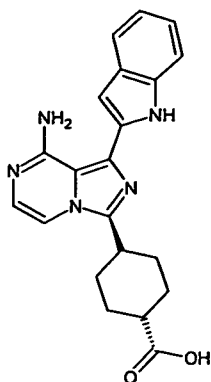
### 實例 66



### 反 4-(8-氨基-1-(1H-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)環己烷羧酸甲酯

自反 4-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)環己烷羧酸甲酯開始，根據類似於對實例 10 所述之程序製備標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 400 MHz): δ 11.42 (br s, 1H), 7.70 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.30-6.90 (m, 3H), 6.63 (br s, 1H), 6.44 (br s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.03 (m, 4H), 1.80-1.50 (m, 4H)。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 390.28 [MH<sup>+</sup>]。

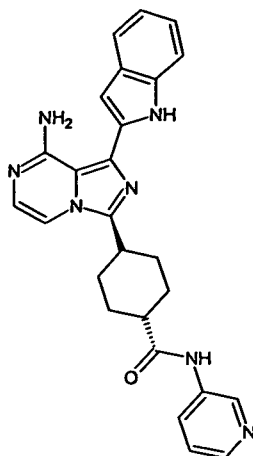
## 實例 67



反 4-(8-胺基-1-(1*H*-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)環己烷羧酸

將 37% HCl(30 mL)與反 4-(8-胺基-1-(1*H*-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)環己烷羧酸甲酯(500.0 mg, 1.28 mmol)之混合物在室溫下攪拌 18 h。接著在真空中濃縮反應混合物，並以乙醚(3×10 mL)及乙酸乙酯(2×10 mL)接著以冰冷乙腈(10 mL)洗滌殘留物以生成 0.3 g 所需產物。<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 400 MHz): δ 12.15 (br s, 1H), 11.69 (s, 1H), 8.45 (br s, 2H), 7.97 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J*=8.0, 0.4 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.13 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.83 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 3.27 (td, *J*=11.6, 3.2, 3.2 Hz, 1H), 2.33 (td, *J*=10.8, 3.2, 3.2 Hz, 1H), 2.05 (m, 4H), 1.73 (m, 2H) 及 1.58 (mz, 2H)。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 376.05 [MH<sup>+</sup>]。

## 實例 68

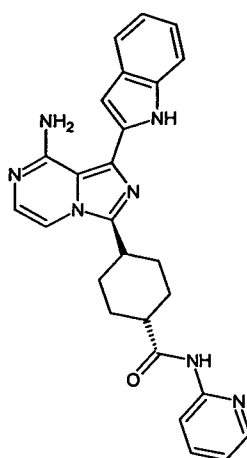


反4-(8-氨基-1-(1*H*-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)-*N*-吡啶-3-基環己烷羧醯胺

以三甲基鋁之 2 M 甲苯溶液 (0.3 mL, 0.60 mmol) 處理 3-氨基吡啶 (40 mg, 0.43 mmol) 於甲苯 (1.3 mL) 中之懸浮液。在 25 min 後，以反 4-(8-氨基-1-(1*H*-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)環己烷羧酸甲酯 (30 mg, 0.08 mol) 處理所得溶液並在室溫下攪拌混合物隔夜。接著將混合物與 2 M NaOH (20 mL) 及乙酸乙酯 (20 mL) 攪拌 10 min，接著分離有機相並以 EtOAc (3×15 mL) 萃取水相。以水 (20 mL) 及鹽水 (20 mL) 洗滌經合併有機萃取物，接著經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥並在真空中濃縮以生成粗產物，使該產物經受質量指示製備型 HPLC 以生成純所需產物。<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 400 MHz): δ 11.45 (br s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.77 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (dd, *J*=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.15-7.00 (m, 3H),

6.65 (s, 1H), 6.42 (br s, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.15-1.95 (m, 4H), 及 1.85-1.65 (m, 4H)。MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  452.17 [MH<sup>+</sup>]。

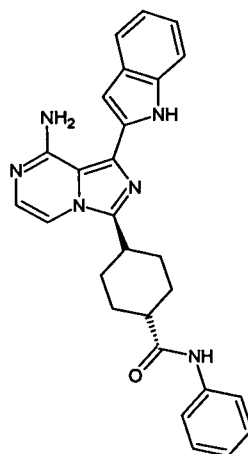
## 實例 69



反 4-(8-氨基-1-(1*H*-吡咯-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)-*N*-吡啶-2-基環己烷羧醯胺

除使用 2-氨基吡啶替代 3-氨基吡啶之外，根據上文對實例 68 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  452.17 [MH<sup>+</sup>]。

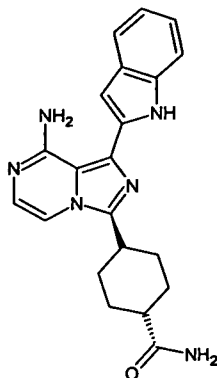
## 實例 70



反 4-(8-氨基-1-(1*H*-吡啶-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)-*N*-  
 苯基環己烷羧醯胺

除使用苯胺替代3-氨基吡啶之外，根據上文對實例 68 所  
 述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  451.16 [MH<sup>+</sup>]。

實例 71



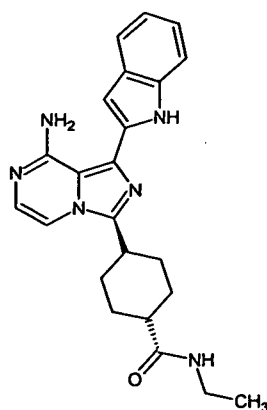
反 4-[8-氨基-1-(1*H*-吡啶-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基]環  
 己烷羧醯胺

將反 4-(8-氨基-1-碘咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)環己烷羧醯  
 胺(40 mg, 0.10 mmol)、1-(第三丁氧基羰基)-1*H*-吡啶-2-酮  
 酸(33 mg, 0.12 mmol)及碳酸鈉(33 mg, 0.31 mmol)添加至  
 DME:水(5:1)(2 mL)中並以氫使混合物脫氣 10 min。接著添  
 加肆(三苯膦)鈀(0)(8.0 mg, 0.007 mmol)並在 110°C 下將反  
 應混合物微波處理 1 h。在真空中濃縮混合物，於 DMSO 中  
 溶解並藉由質量指示製備型 HPLC 純化以生成所需產物。

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 400 MHz): δ 11.50 (br s, 1H), 7.72 (m,  
 1H), 7.58 (m, 1H), 7.46 (dd,  $J=7.6, 0.4$  Hz, 1H), 7.25 (br s,  
 1H), 7.13 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 2H), 6.70 (br s, 1H), 6.69  
 (br s, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.10-1.80 (m, 4H) 及

1.65 (m, 4H) • MS (ES+):  $m/z$  375.17 [MH+].

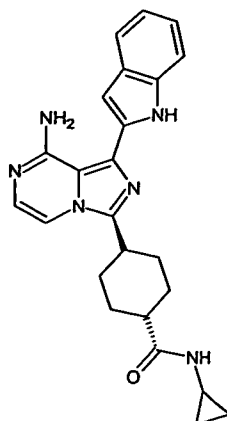
### 實例 72



### 反 4-(8-胺基-1-(1*H*-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)-*N*-乙基環己烷羧醯胺

將氫氯酸乙胺 (30 mg, 0.37 mmol)、四氟硼酸 2-(1*H*-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲錄 (35 mg, 0.11 mmol) 及 *N,N*-二異丙基乙胺 (80  $\mu$ L, 0.53 mmol) 添加至反 4-(8-胺基-1-(1*H*-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)環己烷羧酸 (25 mg, 0.07 mmol) 於無水 DMF (2 mL) 中之溶液中。在反應完成 (如以 LCMS 所監測) 後，將混合物添加至飽和碳酸氫鈉水溶液 (10 mL) 中。藉由過濾收集所得沉澱並以冷乙腈 (3 $\times$ 10 mL) 洗滌以生成 13 mg 所需產物。<sup>1</sup>H NMR ( $d_6$ -DMSO, 400 MHz):  $\delta$  11.41 (br s, 1H), 7.75 (dd,  $J=4.0, 4.0$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J=4.0$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J=8.0, 4.0$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J=4.0, 4.0$  Hz, 1H), 7.12 (dd,  $J=8.0, 8.0$  Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 6.43 (br s, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.66 (m, 4H) 及 1.02 (t,  $J=4.0$  Hz, 3H) • MS (ES+):  $m/z$  403.09 [MH+].

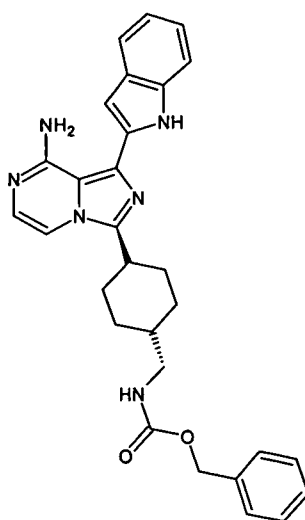
## 實例 73



反 4-(8-胺基-1-(1*H*-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)-*N*-環丙基環己烷羧醯胺

除使用環丙胺替代乙胺之外，根據上文對實例 72 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  415.22 [MH<sup>+</sup>]。

## 實例 74

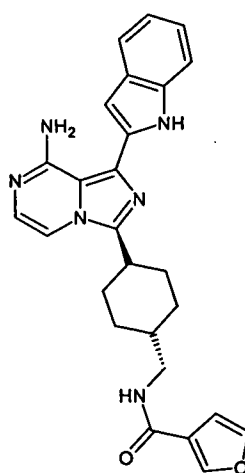


{[反 4-(8-胺基-1-(1*H*-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)環己基]甲基}胺基甲酸苯甲酯

使 {[反 4-(8-胺基-1-碘咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)環己基]甲基}胺基甲酸苯甲酯 (1.00 g, 0.00180 mol)、1-(第三丁氧基

羰基)-1H-吡啶-2-酮酸(0.517 g, 0.00198 mol)、1,2-二甲氧基乙烷(7.7 mL)、水(1.4 mL, 0.081 mol)及碳酸鈉(1.17 g, 0.00360 mol)之混合物脫氣3次，以肆(三苯膦)鈀(0)(200 mg, 0.0002 mol)處理並再脫氣一次。在100°C下加熱反應混合物隔夜，隨後以EtOAc(40 mL)稀釋，以水(2×30 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，接著經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在真空中濃縮。經以己烷→EtOAc:己烷：於MeOH中之5% 2 M NH<sub>3</sub> 1:1:0.05溶離之矽膠層析如此分離之粗產物以生成標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.13-1.22 (m, 2H), 1.75-1.86 (m, 2H), 1.94-1.97 (m, 2H), 2.11-2.13 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 3.12-3.16 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.69 (br, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.13-7.15 (m, 2H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 5H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 9.09 (br, 1H)。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 495 [MH<sup>+</sup>]。

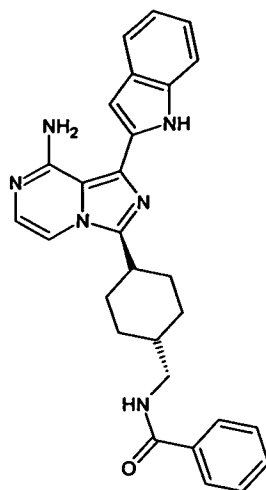
## 實例 75



*N*-{[反 4-(8-氨基-1-(1*H*-吡啶-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)環己基]甲基}-3-糠醯胺

除使用2-糠酸替代乙酸之外，根據上文對實例22所述之程序進行製備。MS (ES+):  $m/z$  455.20 [MH<sup>+</sup>]。

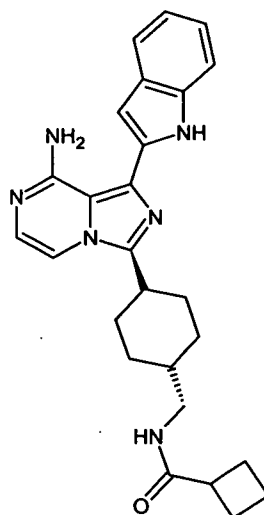
## 實例 76



*N*-{[反 4-(8-氨基-1-(1*H*-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)環己基]甲基}苯甲醯胺

除使用苯甲酸替代乙酸之外，根據上文對實例22所述之程序進行製備。MS (ES+):  $m/z$  465.25 [MH<sup>+</sup>]。

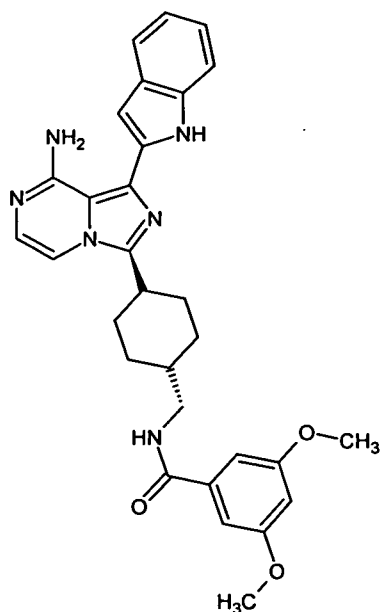
## 實例 77



*N*-{[反 4-(8-胺基-1-(1*H*-吡啶-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)環己基]甲基}環丁烷羧醯胺

除使用環丁烷羧酸替代乙酸之外，根據上文對實例 22 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 443.25 [MH<sup>+</sup>]。

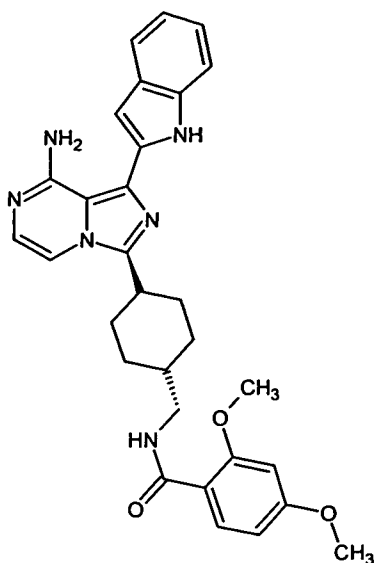
### 實例 78



*N*-{[反 4-(8-胺基-1-(1*H*-吡啶-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)環己基]甲基}-3,5-二甲氧基苯甲醯胺

除使用 3,5-二甲氧基苯甲酸替代乙酸之外，根據上文對實例 22 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 525.35 [MH<sup>+</sup>]。

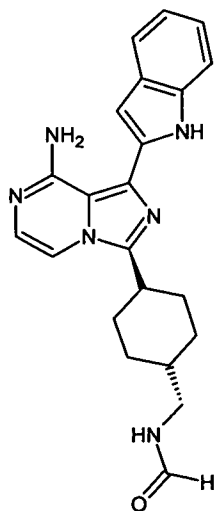
## 實例 79



*N*-{[反 4-(8-氨基-1-(1*H*-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)環己基]甲基}-2,4-二甲氧基苯甲醯胺

除使用 2,4-二甲氧基苯甲酸替代乙酸之外，根據上文對實例 22 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 525.33 [MH<sup>+</sup>]。

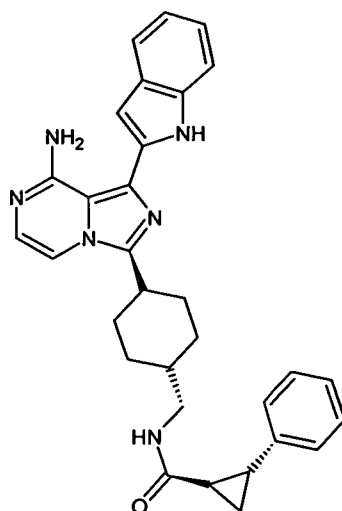
## 實例 80



*N*-{[反 4-(8-胺基-1-(1*H*-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)環己基]甲基}甲醯胺

除使用甲酸替代乙酸之外，根據上文對實例 22 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 389.10 [MH<sup>+</sup>]。

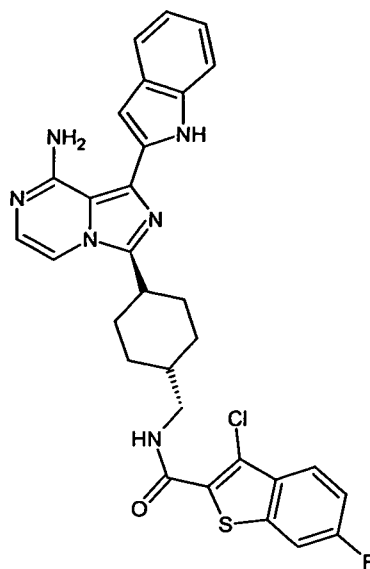
### 實例 81



(1*R*,2*R*)-*N*-{[反 4-(8-胺基-1-(1*H*-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)環己基]甲基}-2-苯基環丙烷羧醯胺

除使用(1*R*,2*R*)-2-苯基環丙烷羧酸替代乙酸之外，根據上文對實例 22 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 505.30 [MH<sup>+</sup>]。

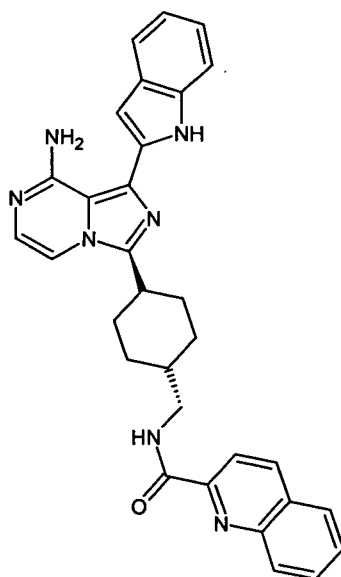
## 實例 82



*N*-{[反 4-(8-氨基-1-(1*H*-咪唑-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)環己基]甲基}-3-氯-6-氟苯并[*b*]噻吩-2-羧醯胺

除使用3-氯-6-氟苯并[*b*]噻吩-2-羧酸替代乙酸之外，根據上文對實例22所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 573.35 & 575.31 [MH<sup>+</sup>]。

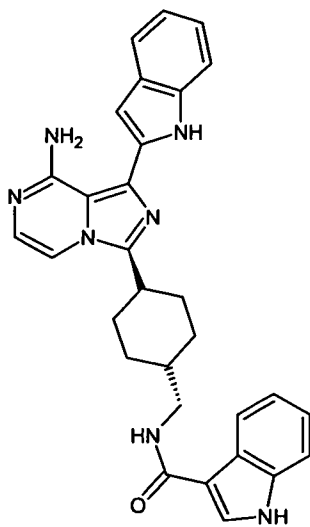
## 實例 83



*N*-{[反 4-(8-氨基-1-(1*H*-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)環己基]甲基}異喹啉-2-羧醯胺

除使用異喹啉-2-羧酸替代乙酸之外，根據上文對實例 22 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 516.40 [MH<sup>+</sup>]。

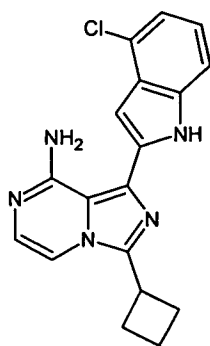
#### 實例 84



*N*-{[反 4-(8-氨基-1-(1*H*-吲哚-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)環己基]甲基}吲哚-3-羧醯胺

除使用吲哚-3-羧酸替代乙酸之外，根據上文對實例 22 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 505.46 [MH<sup>+</sup>]。

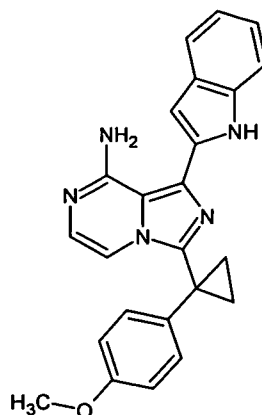
#### 實例 85



1-(4-氯-1*H*-吡啶-2-基)-3-環丁基咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用 1-(第三丁氧基羰基)-4-氯-1*H*-吡啶-2-酮酸替代 1-(第三丁氧基羰基)-1*H*-吡啶-2-酮酸之外，根據上文對實例 2 所述之程序進行製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz-DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.91-1.98 (m, 1H), 2.08-2.15 (m, 1H), 2.42-2.46 (m, 4H), 3.97-4.00 (m, 1H), 6.42 (bs, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.09-7.14 (m, 3H), 7.43-7.47 (m, 2H) 及 11.83 (bs, 1H)。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 338.26 [MH<sup>+</sup>]。

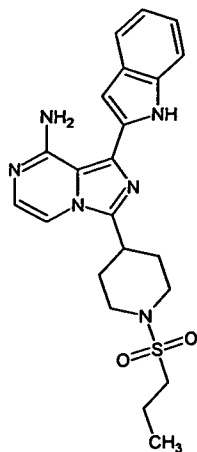
## 實例 86

1-(1*H*-吡啶-2-基)-3-[1-(4-甲氧基苯基)環丙基]咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用 4-甲氧基苯基環丙烷羧酸替代環丁烷羧酸之外，根據上文對實例 2 所述之程序進行製備。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.46 (s, 2H), 1.58 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 6.78 (d, *J*=8.80 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.98 (d, *J*=5.13 Hz, 1H), 7.03 (d, *J*=8.80 Hz, 2H), 7.15 (t, *J*=7.52 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.44 (d, *J*=8.07 Hz, 1H), 7.65

(d,  $J=8.07$  Hz, 1H)及 9.36 (br. s., 1H) 。 MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  396.15 [MH<sup>+</sup>] 。

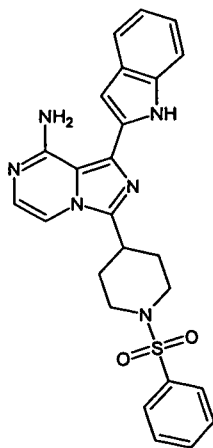
### 實例 87



1-(1*H*-吲哚-2-基)-3-[1-(丙基磺醯基)吡啶-4-基]咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用丙烷-2-磺醯氯替代正丁烷磺醯氯之外，根據上文對實例 59 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  439.06 [MH<sup>+</sup>] 。

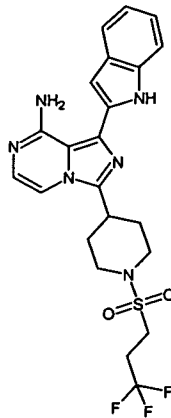
### 實例 88



1-(1*H*-吡啶-2-基)-3-[1-(苯基磺酰基)哌啶-4-基]咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用苯磺酰氯替代正丁烷磺酰氯之外，根據上文對實例 59 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  473.29 [MH<sup>+</sup>]。

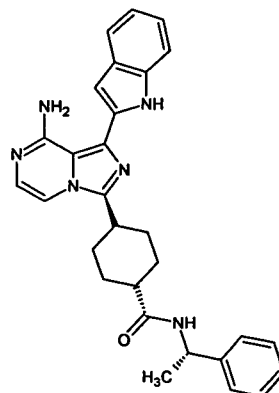
實例 89



1-(1*H*-吡啶-2-基)-3-{1-[(3,3,3-三氟丙基)磺酰基]哌啶-4-基}咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用 3,3,3-三氟丙烷-1-磺酰氯替代正丁烷磺酰氯之外，根據上文對實例 59 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  493.19 [MH<sup>+</sup>]。

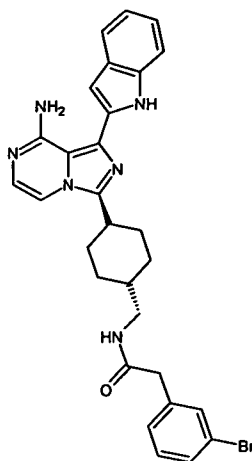
實例 90



反 3-(8-氨基-1-(1*H*-吡啶-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)-*N*-  
[(1*S*)-1-苯基乙基]環己烷羧醯胺

除使用(1*S*)-1-苯基乙胺替代環丙胺之外，根據上文對實  
例 72 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 479.11 [MH<sup>+</sup>]。

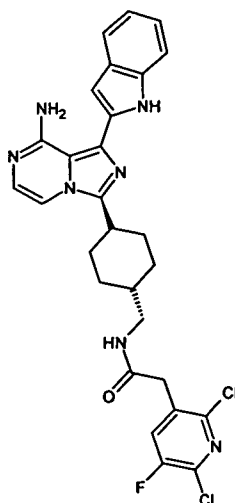
實例 91



*N*-{[反 4-(8-氨基-1-(1*H*-吡啶-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)  
環己基]甲基}(3-溴苯基)乙醯胺

除使用 3-溴苯乙酸替代乙酸之外，根據上文對實例 22 所述  
之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 557.21 及 559.20 [MH<sup>+</sup>]。

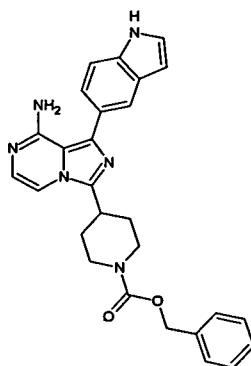
實例 92



*N*-{[反 4-(8-氨基-1-(1*H*-吡啶-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)環己基]甲基}(2,6-二氯-5-氟吡啶-3-基)乙醯胺

除使用(2,6-二氯-5-氟吡啶-3-基)乙酸替代乙酸之外，根據上文對實例 22 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 522.21 [MH<sup>+</sup>]。

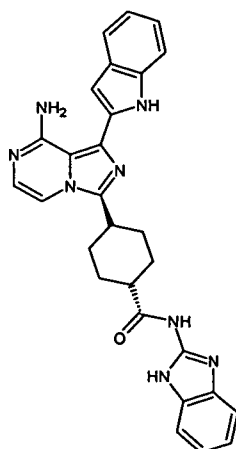
實例 93



4-[8-氨基-1-(1*H*-吡啶-5-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基]哌啶-1-羧酸苯甲酯

除使用吡啶-5-醯胺替代1-(第三丁氧基羰基)-1*H*-吡啶-2-醯胺之外，根據上文對實例 24 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 494.97 [MH<sup>+</sup>]。

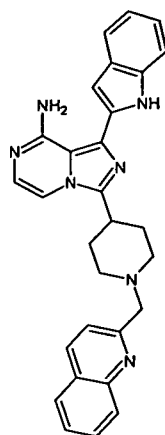
實例 94



反 4-(8-氨基-1-(1*H*-吡啶-2-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)-*N*-  
 苯并咪唑-2-基環己烷羧醯胺

除使用 2-氨基苯并咪唑替代 3-氨基吡啶之外，根據上文  
 對實例 68 所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 490.97  
 [MH<sup>+</sup>]。

### 實例 95

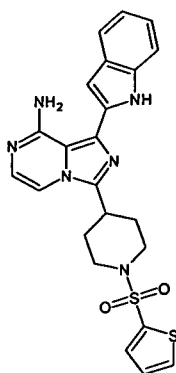


1-(1*H*-吡啶-2-基)-3-[1-(喹啉-2-基甲基)吡咯啉-4-基]咪唑并  
 [1,5-*a*]吡嗪-8-胺

以氰基硼氫化鈉(5.7 mg, 0.090 mmol)處理氫氣酸 1-(1*H*-  
 吡啶-2-基)-3-吡咯啉-4-基咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺(30 mg,  
 0.09 mmol)、2-甲醯基喹啉(17 mg, 0.11 mmol)及三乙胺  
 (0.019 mL, 0.14 mmol)於 1,4-二噁烷(1 mL)中之溶液並在  
 300 瓦特、120°C 下微波處理 20 min。在真空中濃縮混合  
 物，將殘留物溶解於甲醇中，裝載至 SCX 離子交換濾芯上  
 並接著以於甲醇中之 1 M NH<sub>4</sub>OH 溶離。接著使如此獲得之  
 半純物質經受半製備型 HPLC 以生成所需產物。<sup>1</sup>H NMR  
 (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.13-2.33 (m, 4H), 2.90 (t,  
 J=10.86, 9.60 Hz, 2H), 3.47 (d, J=10.11 Hz, 2H), 4.29 (s,

2H), 6.74 (s, 1H), 7.02-7.11 (m, 2H), 7.19 (t, J=8.08, 7.07 Hz, 1H), 7.47 (d, J=9.09 Hz, 1H), 7.58-7.65 (m, 3H), 7.69 (d, J=8.59 Hz, 1H), 7.80 (t, J=8.34, 6.82 Hz, 1H), 7.96 (d, J=7.33 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.34 Hz, 1H)及 8.39 (d, J=8.59 Hz, 1H)。MS (ES+): m/z 474.23 [MH+]。

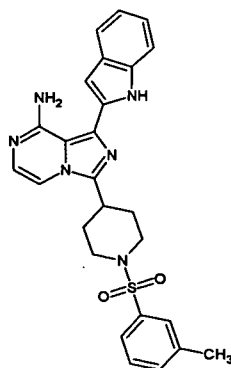
### 實例 96



1-(1*H*-吡啶-2-基)-3-[1-(2-噻吩基磺酰基)哌啶-4-基]咪唑并  
[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用噻吩-2-磺酰氯替代正丁烷磺酰氯之外，根據上文對實例 59 所述之程序進行製備。MS (ES+): m/z 479.16 [MH+]。

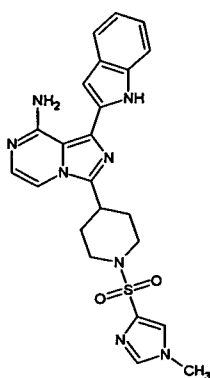
### 實例 97



1-(1*H*-吡啶-2-基)-3-{1-[(3-甲基苯基)磺醯基]哌啶-4-基}咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用3-甲基苯磺醯氯替代正丁烷磺醯氯之外，根據上文對實例59所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 487.94 [MH<sup>+</sup>]。

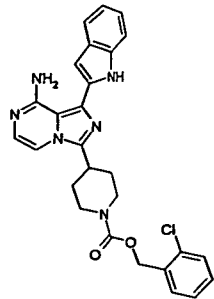
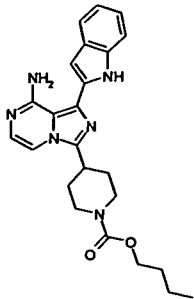
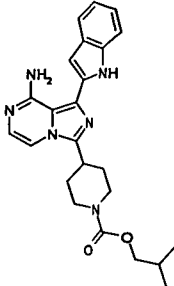
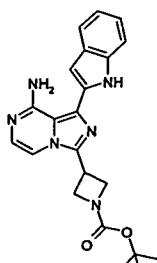
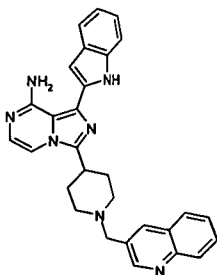
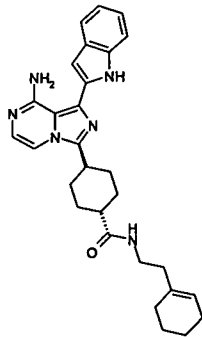
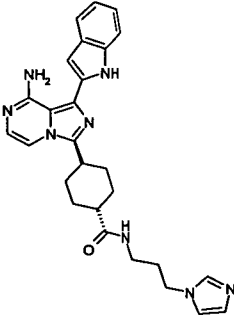
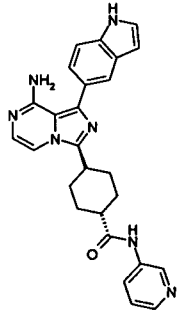
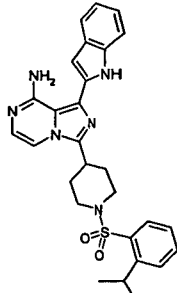
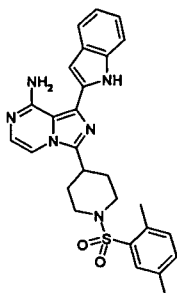
實例 98

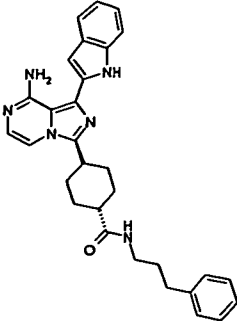
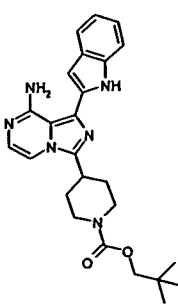
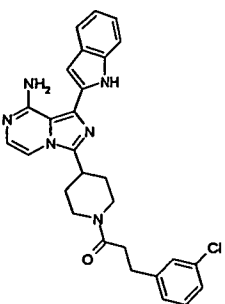
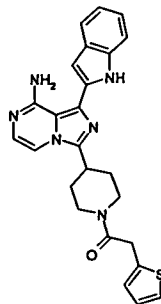
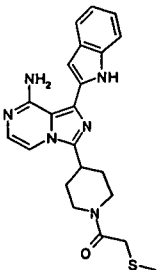
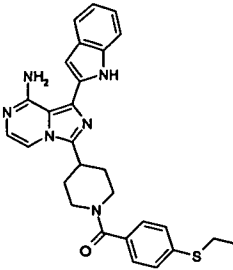
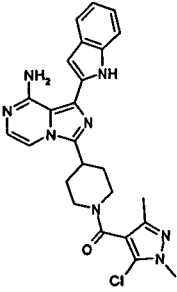
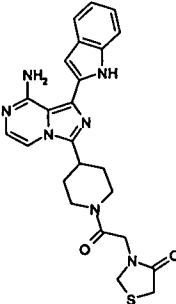
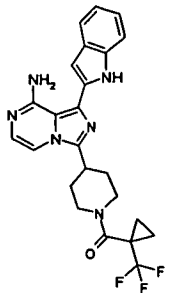
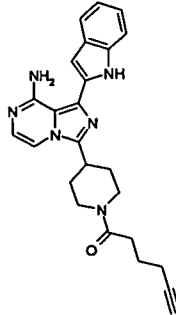


1-(1*H*-吡啶-2-基)-3-{1-[(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)磺醯基]哌啶-4-基}咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺

除使用1-甲基-1*H*-咪唑-4-磺醯氯替代正丁烷磺醯氯之外，根據上文對實例59所述之程序進行製備。MS (ES<sup>+</sup>): m/z 477.20 [MH<sup>+</sup>]。

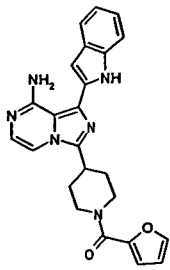
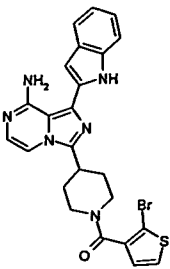
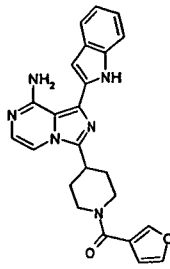
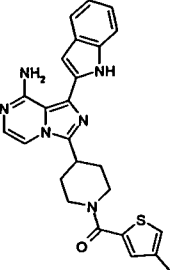
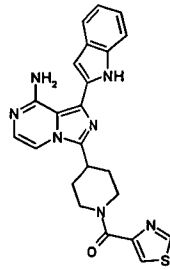
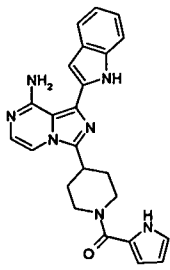
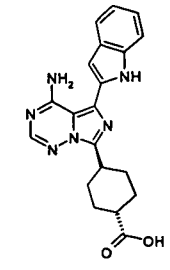
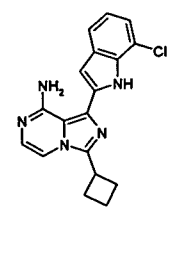
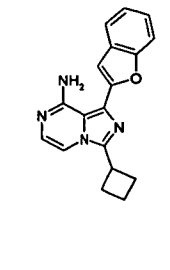
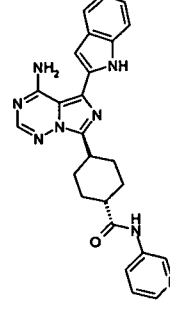
當必需時使用已知文獻化學，根據類似於上述程序之程序製備下列實例。

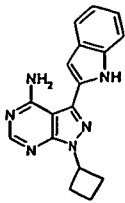
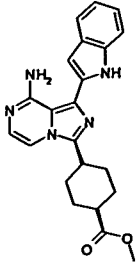
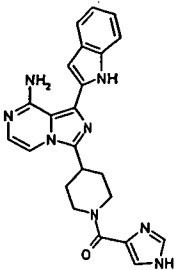
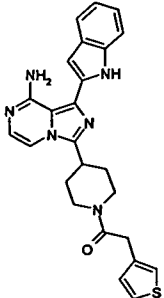
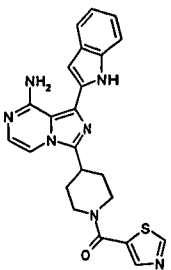
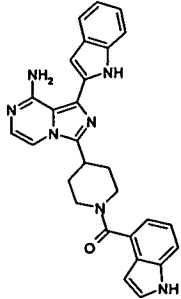
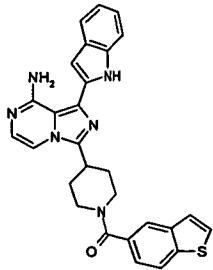
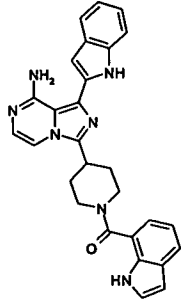
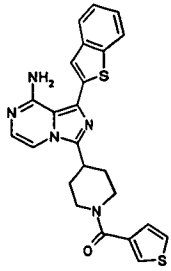
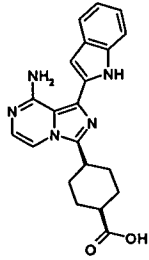
實例#	結構	MH+	實例#	結構	MH+
99		500.93 502.91	100		433.06
101		433.02	102		404.96
103		474.23	104		483.00
105		483.27	106		452.04
107		514.92	108		500.89

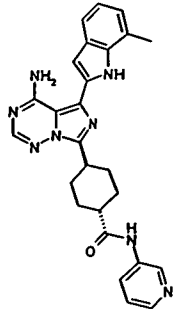
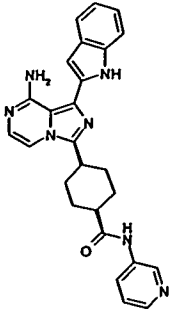
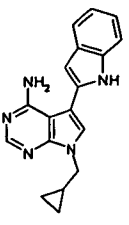
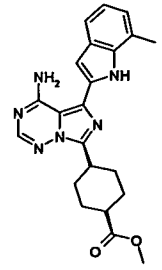
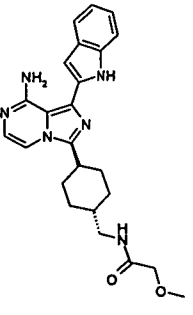
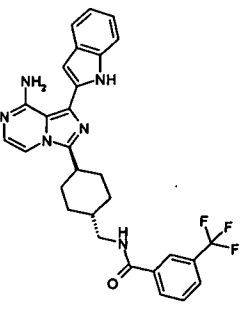
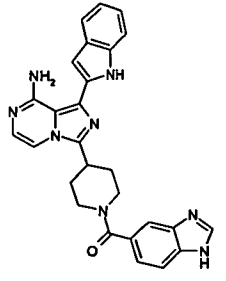
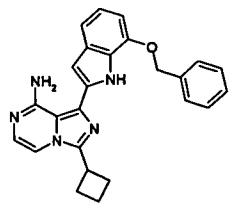
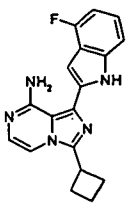
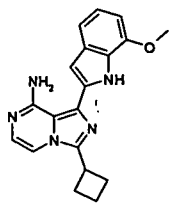
實例#	結構	MH+	實例#	結構	MH+
109		492.92	110		447.01
111		498.93 500.90	112		456.90
113		420.97	114		496.91
115		488.91	116		475.91
117		468.84	118		426.99

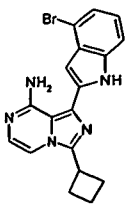
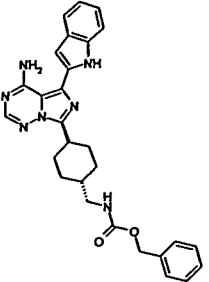
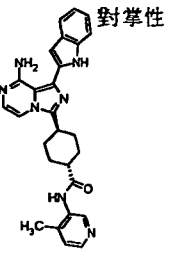
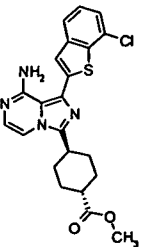
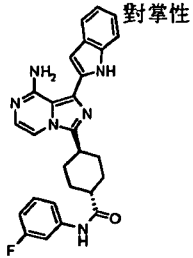
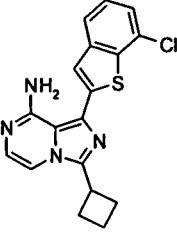
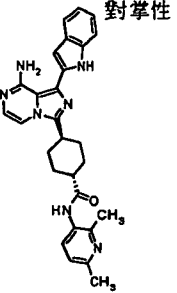
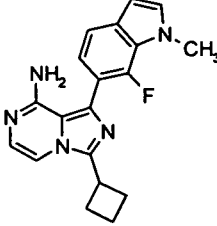
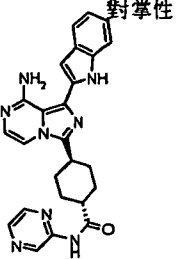
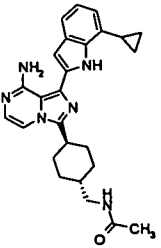
實例#	結構	MH+	實例#	結構	MH+
119		461.00	120		320.86
121		391.23	122		490.97
123		493.18	124		487.09
125		459.01	126		446.15
127		452.98	128		451.97

實例#	結構	MH+	實例#	結構	MH+
129		481.95	130		470.00
131		535.91	132		454.97
133		448.02	134		318.03
135		470.96	136		475.92
137		475.92	138		457.08

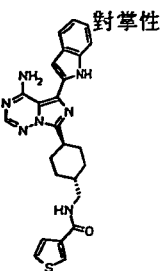
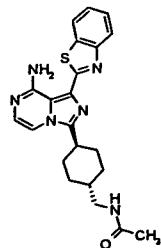
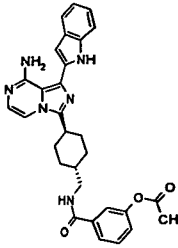
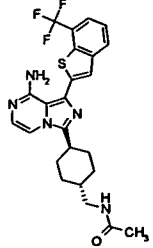
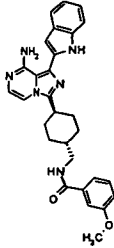
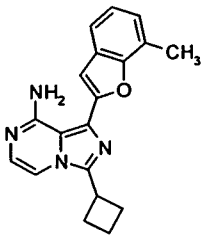
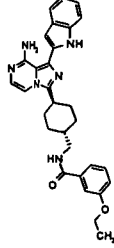
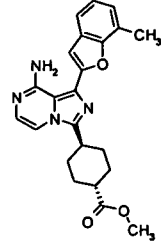
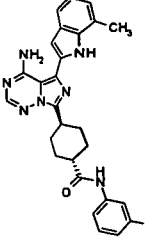
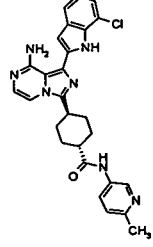
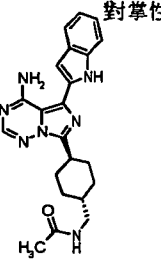
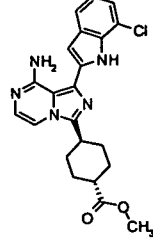
實例#	結構	MH+	實例#	結構	MH+
139		426.92	140		521.03 523.08
141		427.05	142		457.02
143		444.20	144		425.91
145		376.98	146		337.97 339.92
147		304.95	148		452.95

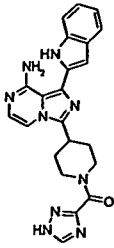
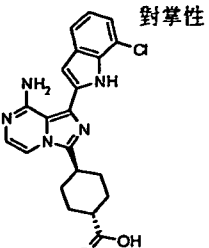
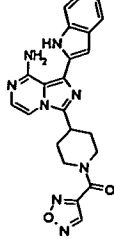
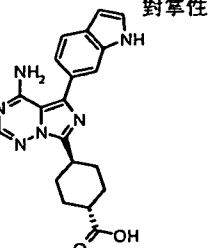
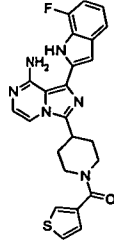
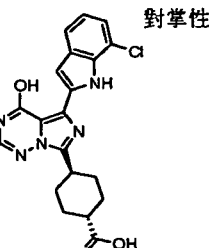
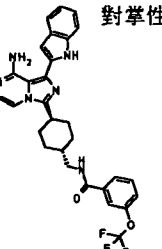
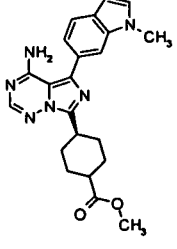
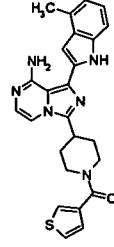
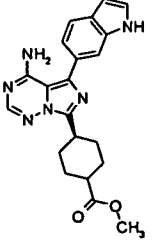
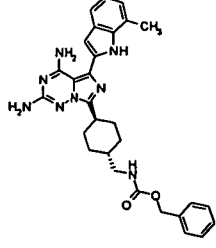
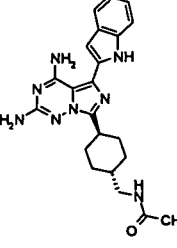
實例#	結構	MH+	實例#	結構	MH+
149		305.20	150		389.83
151		426.97	152		456.79
153		443.97	154		475.94
155		492.76	156		475.85
157		460.13	158		375.98

實例#	結構	MH+	實例#	結構	MH+
159		466.97	160		451.98
161		304.19	162		405.02
163		433.18	164		532.90
165		476.95	166		410.02
167		321.92	168		333.87

實例#	結構	MH+	實例#	結構	MH+
169		381.83 383.72	170		495.97
171		465.96	232		440.89 442.86
172		468.84 470.50	233		354.74 356.98
173		480.20	234		335.84
174		452.97	235		442.96

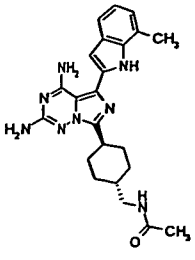
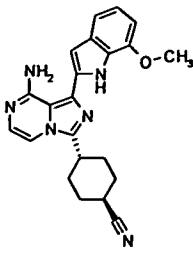
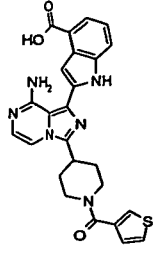
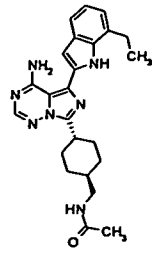
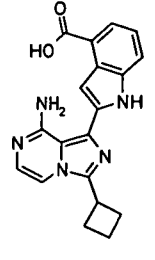
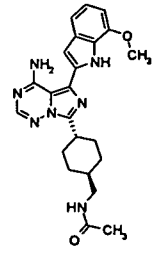
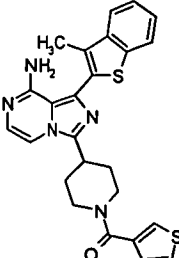
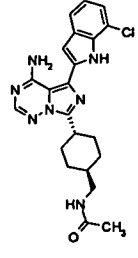
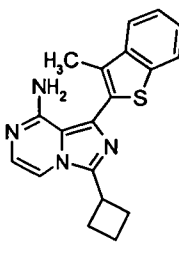
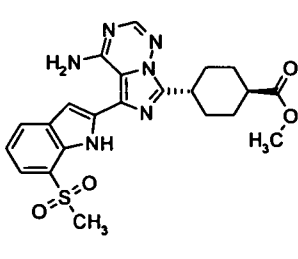
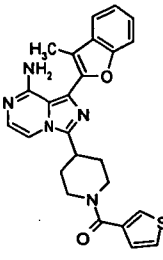
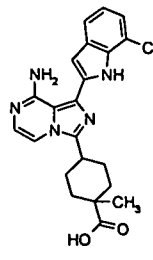
實例#	結構	MH+	實例#	結構	MH+
175	<p>對掌性</p>	466.20	236		480.98
176		339.92	237		421.83
177		426.91	238		549.91
178		472.62	239		480.02
179		550.68 552.50	240		419.89
180		456.63	241		467.92

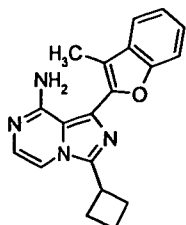
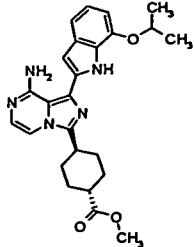
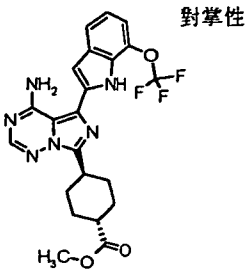
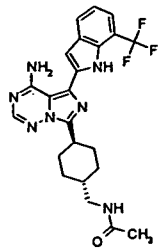
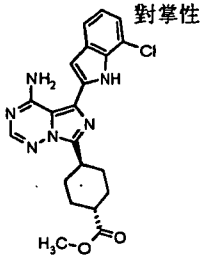
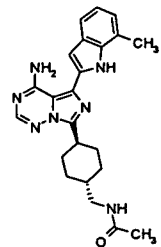
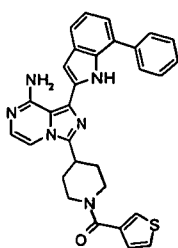
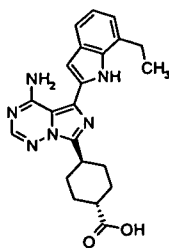
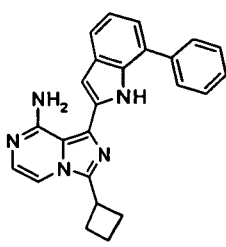
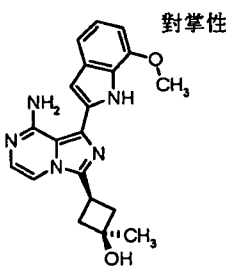
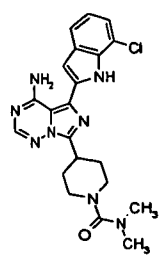
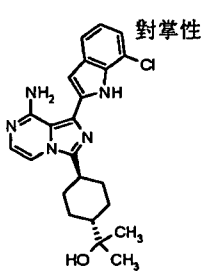
實例#	結構	MH+	實例#	結構	MH+
181	對掌性 	471.89	242		420.97
182		523.93	243		487.97
183		496.05	244		319.00
184		510.00	245		405.03
185		483.89	246		499.95 501.96
186	對掌性 	404.18	247		423.83 425.93

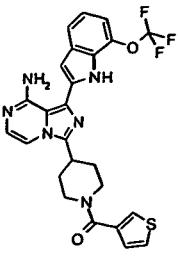
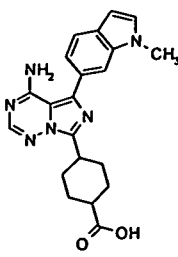
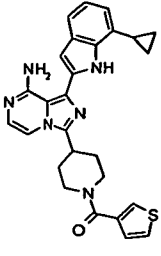
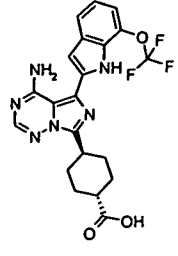
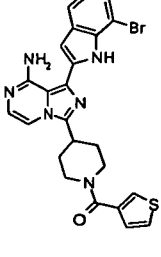
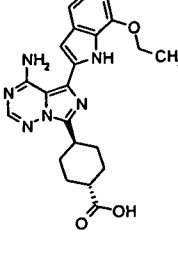
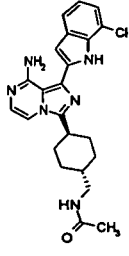
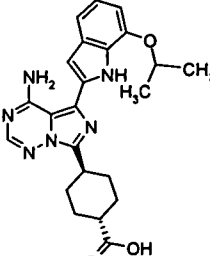
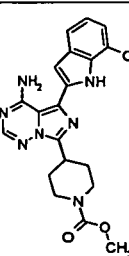
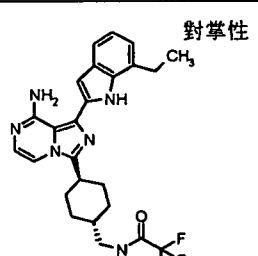

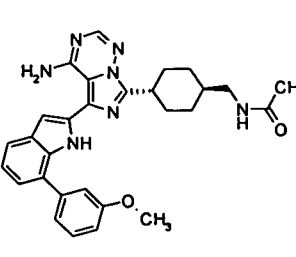
實例#	結構	MH+	實例#	結構	MH+
187		427.93	248		409.95 411.90
188		428.88	249		376.99
189		460.66	250		412.06 414.03
191		548.72	251		404.96
192		456.86	252		391.01
193		525.25	253		419.12

實例#	結構	MH+	實例#	結構	MH+
194	<p>對掌性</p>	467.21	254		434.04
195		486.96	255		405.03
196		470.97	256		445.01
197		444.00	257		438.94 440.89
198		363.89	258		406.98 406.99
199	<p>對掌性</p>	403.07	259		421.00

實例#	結構	MH+	實例#	結構	MH+
200		458.97	260		437.93 439.95
201		500.96	261		511.21 513.14
202		500.94	262		447.03
203		362.03	263		461.05
204		473.95	264		447.99
205		335.06	265		462.00

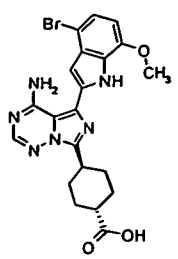
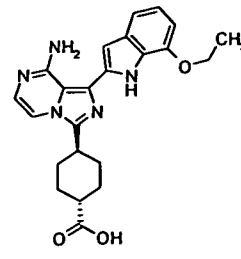
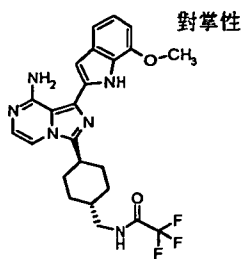
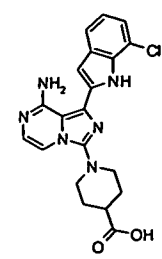
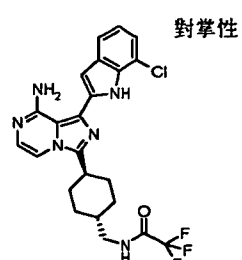

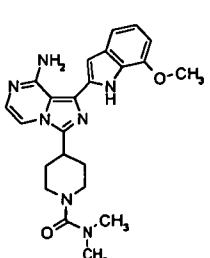

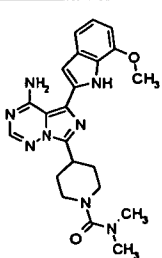
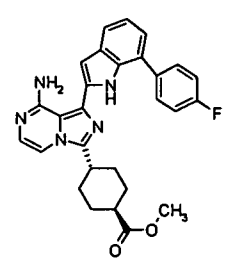
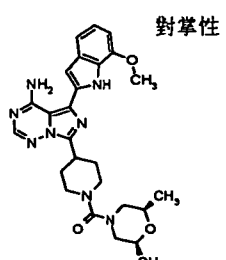
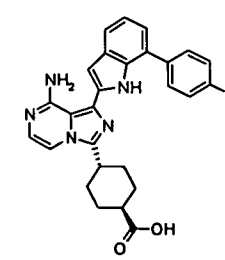
實例#	結構	MH+	實例#	結構	MH+
206		433.07	266		387.20
207		486.96	267		432.06
208		348.02	268		434.02 434.06
209		473.87	269		437.97 439.95
210		334.88	270		468.95
211		457.95	271		423.97 425.93

實例#	結構	MH+	實例#	結構	MH+
212		318.92	272		448.05
213		475.02	273		471.98
214		425.17 427.06	274		418.09
215		518.83	275		405.03
216		379.87	276		363.98
217		439.19	277		423.97 425.99

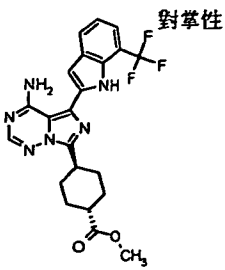
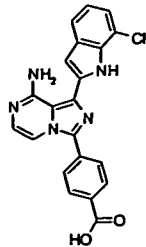
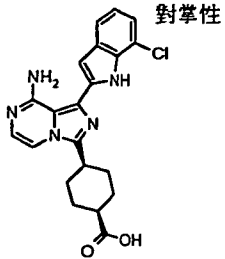
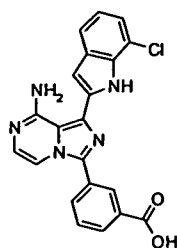
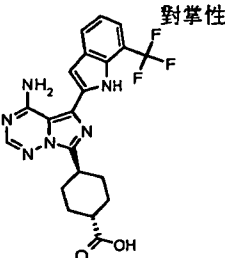

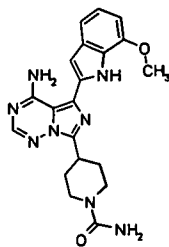
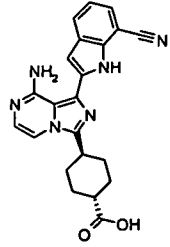
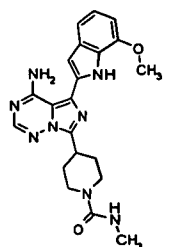
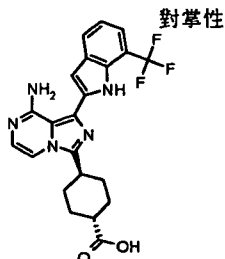
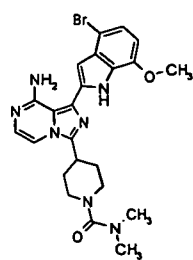
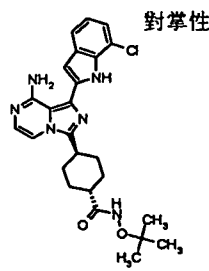
實例#	結構	MH+	實例#	結構	MH+
218		526.77	278		391.01
219		483.04	279		460.94
220		520.89	280		421.00
221		436.98 438.94	281		435.03
222		425.93	282		485.32
223		411.13 413.02	283		510.38

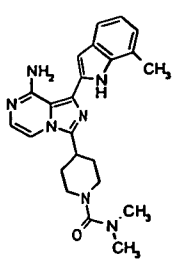
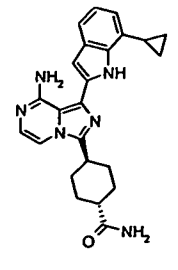
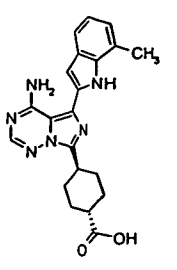
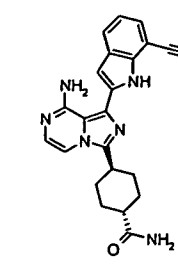
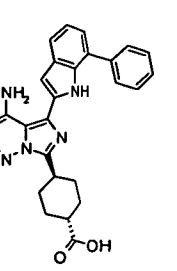
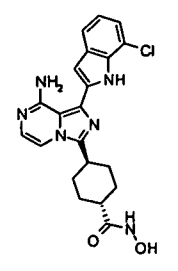
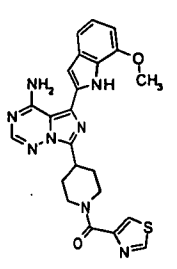
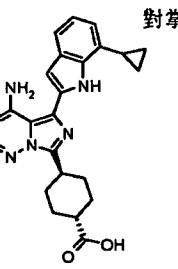
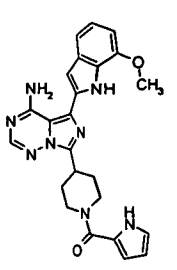
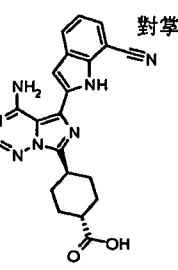
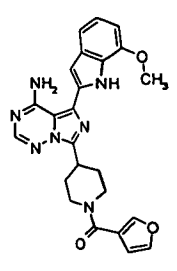
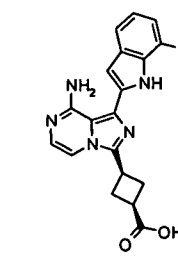
實例#	結構	MH+	實例#	結構	MH+
224		453.99	284		406.29
225		433.02	285		404.21
226		479.85	286		420.53
227		434.95	287		417.29
228		417.21	288		423.29
229		500.99 502.88	289		455.11 457.09

實例#	結構	MH+	實例#	結構	MH+
230		516.91 518.90	290		497.93
231		498.02	291		424.04 425.99
292		434.08	333		406.35 406.42
293		475.89	334		501.31
294		461.94	335		487.44

實例#	結構	MH+	實例#	結構	MH+
295		485.14 487.10	336		420.15 420.18
296		491.18	337		411.06 413.07
297		488.63	338		471.35
298		434.08	339		454.07 456.03
299		435.10	340		484.44
300		505.10	341		470.41

實例#	結構	MH+	實例#	結構	MH+
301		438.00	342		469.46
302		432.02	343		409.35
303		467.30	344		416.17
304		455.23	345		485.39
305		405.09	346		444.10
306		424.13 426.23	347		471.41

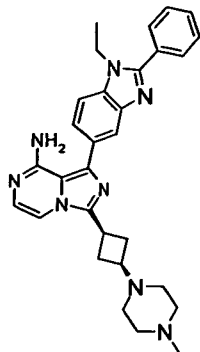
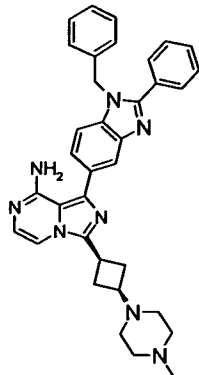
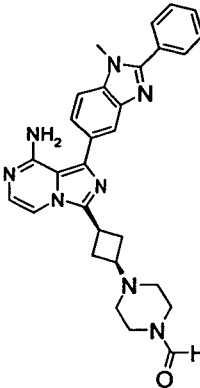
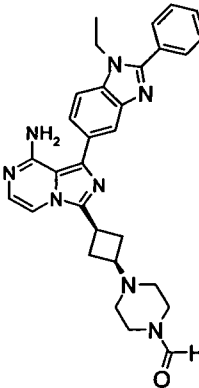
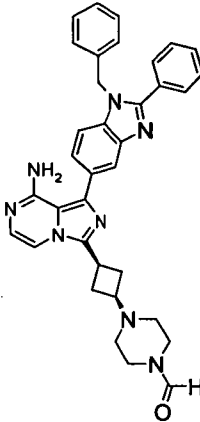
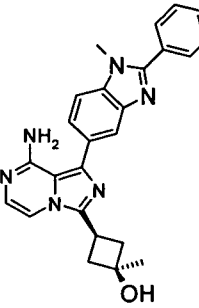
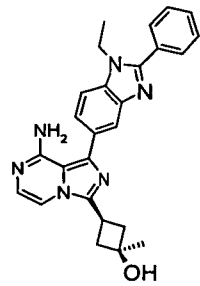
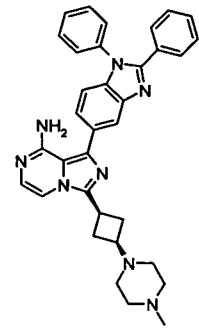
實例#	結構	MH+	實例#	結構	MH+
307		458.99	348		404.04 406.06
308		409.97 411.96	349		404.27 406.29
309		445 445.1	350		469.39
310		407.05	351		401.39
311		421.00	352		444.16
312		512.40	353		481.12 483.14

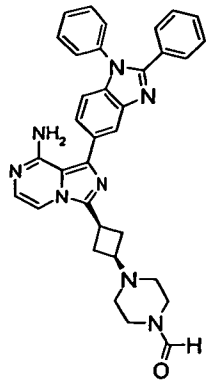
實例#	結構	MH+	實例#	結構	MH+
313		418.03	354		415.17
314		391.06	355		400.09
315		453.04 453.17 453.39	356		425.34 427.33
316		474.95	357		417.36
317		457.08	358		402.33
318		457.95	359		381.96 384.01

實例#	結構	MH+	實例#	結構	MH+
319		482.96	360		487.01 489.03
320		483.90	361		495.03
321		390.02	362		428.02
322		463.08	363		458.32
323		460.09	364		487.01 488.90

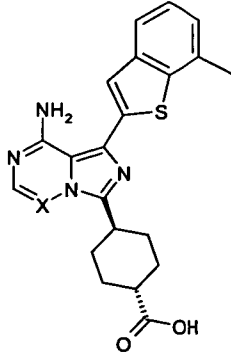
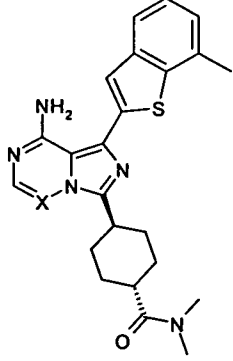
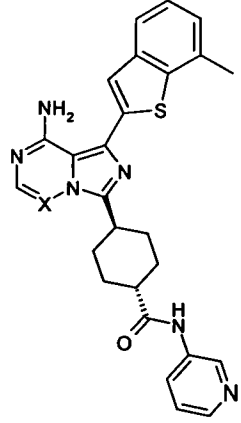
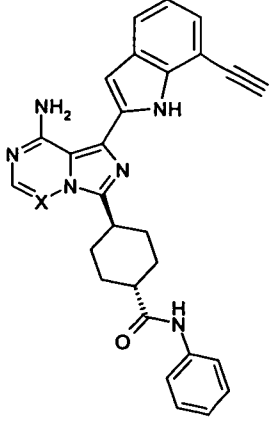
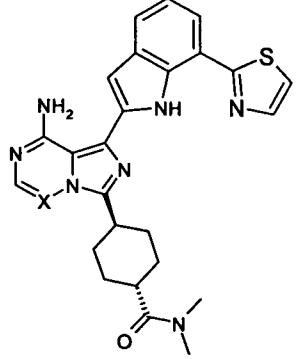
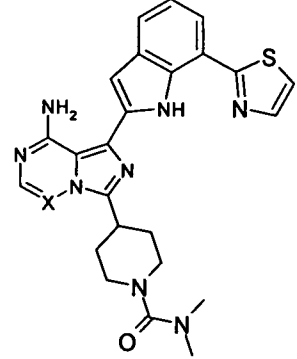
實例#	結構	MH+	實例#	結構	MH+
324		480.21	365		470.37
325		471.11	366		521.27 523.27
326		455.94	367		443.22
327		486.20	368		459.28
328		436.23 438.26	369		458.37
329		432.02	370		493.22 495.18

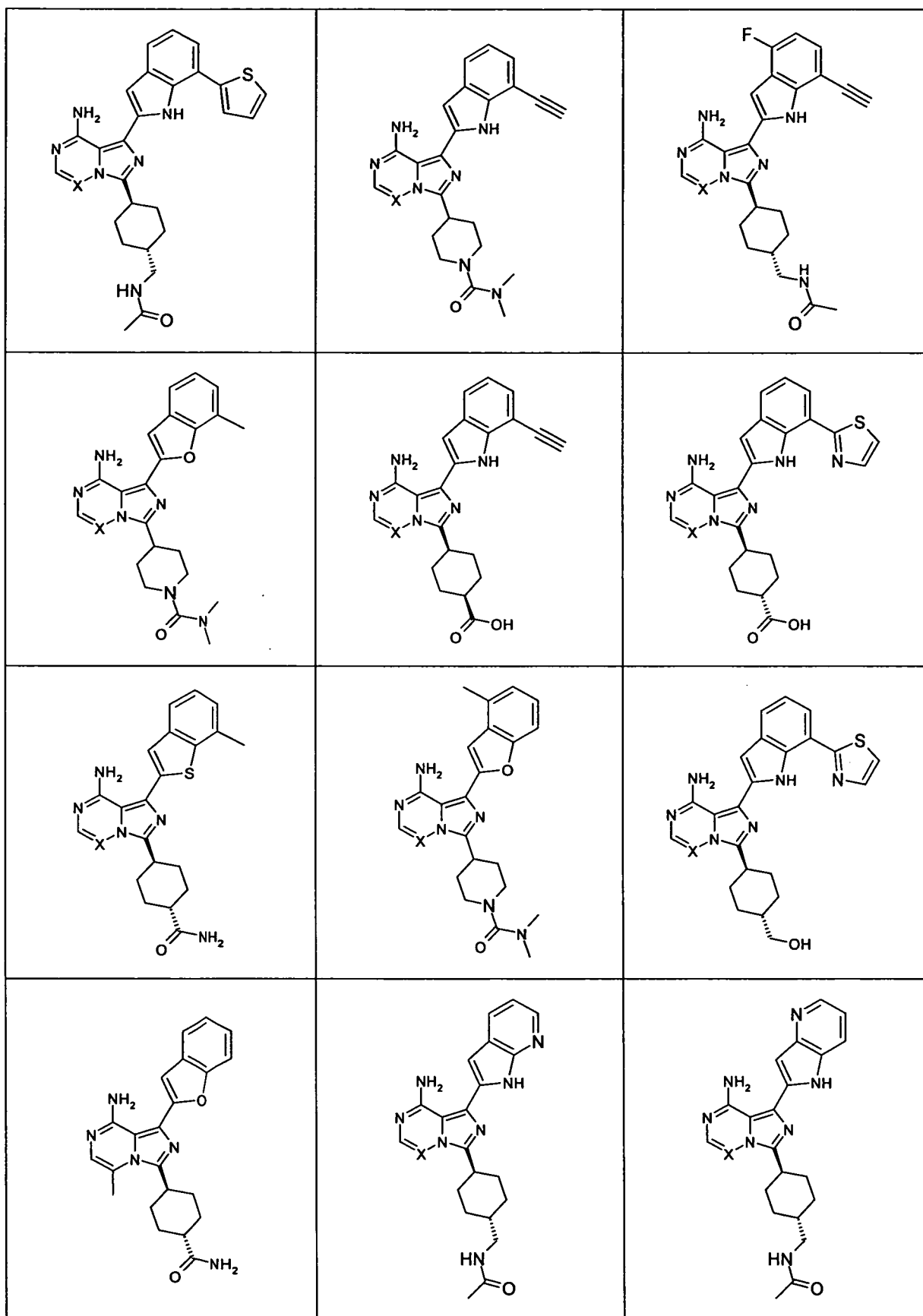
實例#	結構	MH+	實例#	結構	MH+
330		402.06	371		471.03
331		452.12	372		510.03
332		434.25	373		496.06
374		501.45	375		493.49

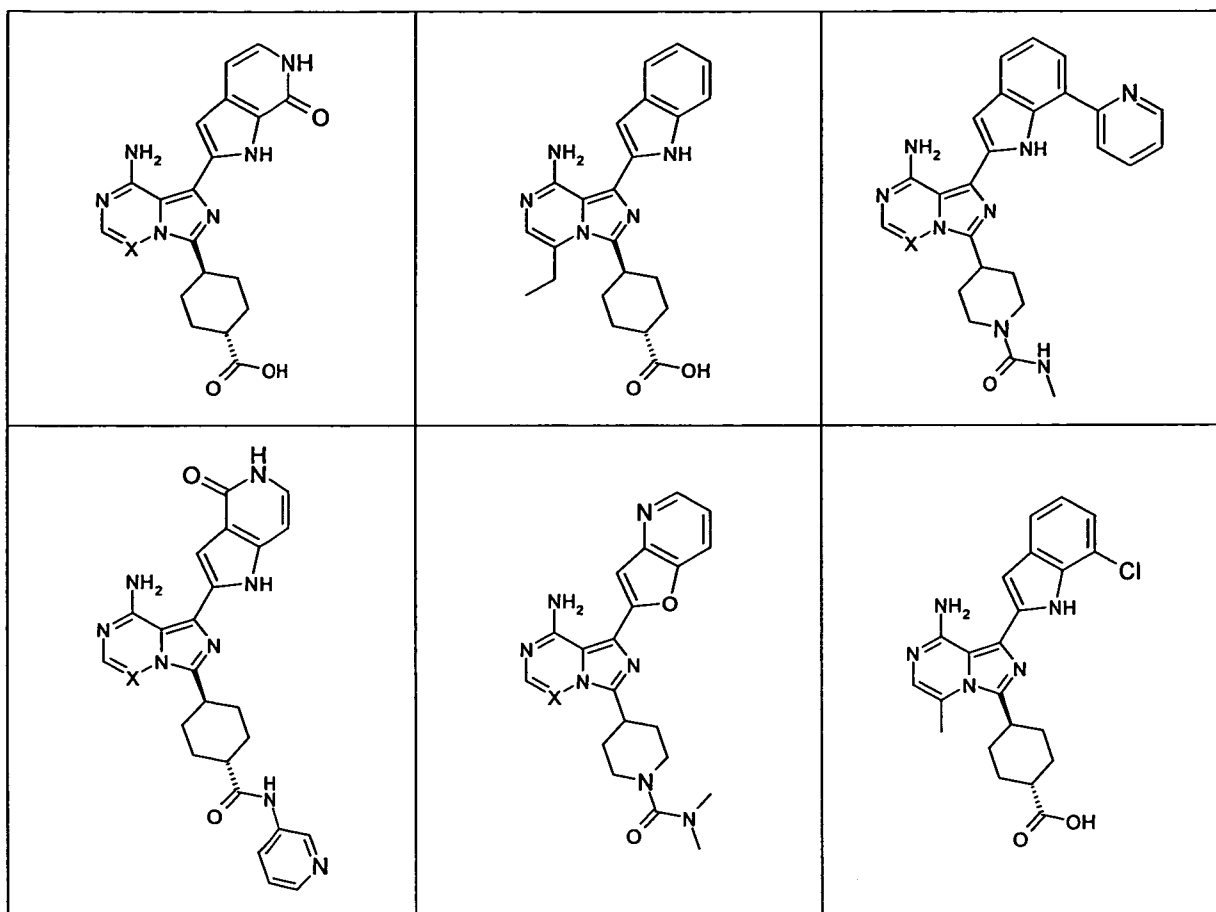
實例#	結構	MH+	實例#	結構	MH+
376		507.46	377		569.56
378		507.46	379		521.50
380		583.53	381		425.39
382		439.42	383		555.55

實例#	結構	MH+	實例#	結構	MH+
384		569.55			

期望下列化合物具有作為 mTOR 抑制劑之活性。當展示時，X 可為 N 或 CH。

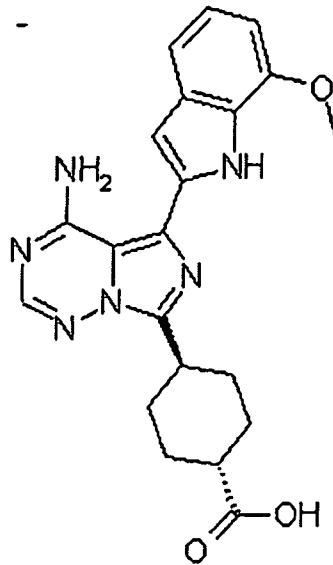
		
		





## 十、申請專利範圍：

1. 一種下式化合物，



10月5日修正替換頁

或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 一種醫藥組合物，包含如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。