



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I431007 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 21 日

(21)申請案號：098113525

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 04 月 23 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/18 (2006.01)

C07D471/20 (2006.01)

C07D498/20 (2006.01)

A61K31/439 (2006.01)

A61K31/424 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

A61P25/18 (2006.01)

(30)優先權：2008/04/23 美國

61/047,211

2009/04/14 美國

12/423,299

(71)申請人：必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國(72)發明人：庫克 詹姆士H 二世 COOK, JAMES H. II (US)；麥當那 艾法M MCDONALD,
IVAR M. (US)；金恩 達爾頓 KING, DALTON (US)；歐森 查理 E OLSON,
RICHARD E. (US)；王南葛 WANG, NENGHUI (US)；伊娃葛瓦 克莉斯汀安娜
I IWUAGWU, CHRISTIANA I. (NG)；蘇希F 克里斯多夫 ZUSI, F.
CHRISTOPHER (US)；馬可 約翰 E MACOR, JOHN E. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 397837

TW 200628476

CN 101124232A

EP 0452101B1

US 4940703

審查人員：林美君

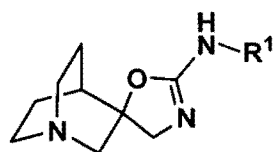
申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 0 頁

(54)名稱

作為 $\alpha 7$ 菸鹼乙醯膽鹼受體配位體之嘓啶化合物QUINUCLIDINE COMPOUNDS AS ALPHA7 NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR
LIGANDS

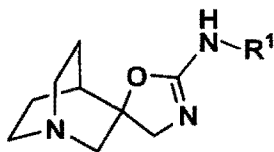
(57)摘要

本揭示案提供式 I 化合物，包括其鹽，以及使用該等化合物之組合物及方法。該等化合物為菸鹼 $\alpha 7$ 受體之配位體且可適用於治療各種中樞神經系統病症，尤其情感障礙及神經退化性病變。



I

The disclosure provides compounds of formula I, including their salts, as well as compositions and methods of using the compounds. The compounds are ligands for the nicotinic $\alpha 7$ receptor and may be useful for the treatment of various disorders of the central nervous system, especially affective and neurodegenerative disorders.



I

發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※)

※ 申請案號：98113525

※ 申請日：98.4.23

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

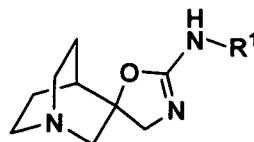
作為 $\alpha 7$ 菸鹼乙醯膽鹼受體配位體之吡啶化合物

QUINUCLIDINE COMPOUNDS AS ALPHA7 NICOTINIC
ACETYLCHOLINE RECEPTOR LIGANDS

C07D	471/18	(2006.01)
C07D	471/20	(2006.01)
C07D	498/20	(2006.01)
A61K	31/439	(2006.01)
A61K	31/424	(2006.01)
A61P	25/28	(2006.01)
A61P	25/18	(2006.01)

二、中文發明摘要：

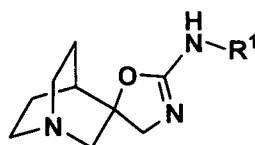
本揭示案提供式I化合物，包括其鹽，以及使用該等化合物之組合物及方法。該等化合物為菸鹼 $\alpha 7$ 受體之配位體且可適用於治療各種中樞神經系統病症，尤其情感障礙及神經退化性病症。



I

三、英文發明摘要：

The disclosure provides compounds of formula I, including their salts, as well as compositions and methods of using the compounds. The compounds are ligands for the nicotinic $\alpha 7$ receptor and may be useful for the treatment of various disorders of the central nervous system, especially affective and neurodegenerative disorders.



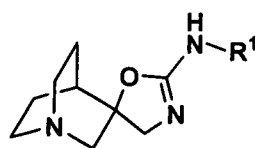
I

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本揭示案大體係關於式I化合物，包括其鹽，以及使用該等化合物之組合物及方法。該等化合物為菸鹼 $\alpha 7$ 受體之配位體且可適用於治療各種中樞神經系統病症，尤其情感障礙及神經退化性病症。

【先前技術】

精神分裂症為嚴重精神病症，影響約1%之人口。其進行性過程使精神及社會功能嚴重受損且通常導致發展其他病理學。易感性通常在家族中傳遞，同時認為遺傳因素與環境因素均很重要。該疾病之直接及間接費用經估算僅美國每年就有數百億美元。

精神分裂症患者具有高自殺風險(約10%壽命風險)。其所有原因死亡率增加2.5倍，導致期望壽命降低20%。疾病發作會產生一連串增加各種病狀風險且因此增加死亡風險之不健康生活方式因素及行為。

精神分裂症最通常在青年晚期或成年早期發作且在整個生命過程中反覆發作。該疾病之特徵在於以下三個獨特症狀域之表現：積極、消極及認知。精神病或積極症狀包括錯覺、幻覺、思想障礙及妄想。消極症狀包括消極情感、社交退縮及快感缺乏。認知功能異常包括注意力、工作記憶力及執行功能缺乏。然而，精神分裂症之病理生理學尚不十分明瞭，大多數專家咸信其為生物因素、遺傳因素及環境因素發揮作用之多因素病症。大多數目前療法靶向多

巴胺激導性系統(dopaminergic system)且已得出過量多巴胺激導性神經傳遞為至少一些精神分裂症態樣之原因的提議。該理論得到增加多巴胺含量之藥物引起與該疾病之積極症狀類似之精神病的研究結果的進一步支持。又，精神分裂症患者之腦之死後分析表明D2多巴胺受體之數目增加。雖然已在過去的十年裏引入對若干其他神經傳遞素受體具有活性之稱為非典型抗精神病藥之更新穎抗精神病藥，但該等藥劑仍共有針對D2多巴胺受體之功效。所有目前使用之藥劑亦具有嚴重侷限性。雖然在大部分患者中積極症狀通常減少，但該等藥物幾乎不減輕常見且通常最使人衰弱之消極症狀及認知缺乏。另外，抗精神病藥具有許多不想要的且具限制性的副作用。

菸鹼為對認知功能產生積極效應之極少數藥劑。許多精神分裂症患者吸煙；患者中之吸煙比率為普通人口之比率的2-4倍且多達90%之已送進專門機構之精神分裂症患者吸煙。該吸煙習慣已成為自療形式之特徵。

阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)為進行性神經退化性病徵，導致認知功能全面喪失。發病率隨年齡而增加，達到估算25-50%之所有超過85歲之個體患有一定程度之癡呆的程度。阿茲海默氏病之診斷暗示剩餘壽命期望值與正常成年人相比減少一半。

阿茲海默氏病之臨床病徵為進行性認知退化，執行日常生活之活動的能力降低及神經精神病學症狀或行為變化。在該疾病晚期階段，肌肉組織及活動性之退化可導致不能

自己進食，且最終導致患者變得臥床不起。語言變得嚴重混亂，且隨後完全喪失。患者不能獨立地執行甚至簡單的任務且需要長期不斷照顧。機構照顧費用構成疾病費用之幾乎70%。因此，迫切需要增強認知功能且延遲送進專門機構之療法。

菸鹼乙醯膽鹼受體(nAChR)為廣泛表現於整個中樞及周邊神經系統中之五聚體配位體門控離子通道。該等通道為快速脫敏之鈣通道，當開放時會增加細胞內 Ca^{++} 離子濃度。雖然存在12種個別受體，但腦中最豐富的菸鹼受體為 $\alpha 4\beta 2$ 及 $\alpha 7$ 。已鑑別 $\alpha 4\beta 2$ 複合體為「高親和力」菸鹼位點。同源五聚體 $\alpha 7$ 受體選擇性結合天然產物 α -金環蛇毒，此允許其相對容易的定位及量測。 $\alpha 7$ 受體主要表現於皮質、海馬及皮質下大腦邊緣區中，且通常存在於突觸前。 $\alpha 7$ nAChR於涉及學習及記憶之區域中之定位已促成使用基因剔除小鼠與藥理學操作之研究。其參與感覺門控、記憶及神經元可塑性。選擇性結合 $\alpha 7$ 受體之化合物已顯示可改善正常及老年動物之學習及記憶功能，逆轉莨菪鹼所誘發之記憶力缺乏，逆轉藥理學上誘發之門控缺陷且具有一些抗焦慮性質。亦已顯示 $\alpha 7$ 受體經由迷走神經涉及減輕炎症。

若干研究中已展示阿茲海默氏病伴隨有皮質及海馬中之菸鹼受體減少。已報導菸鹼注射或菸鹼皮膚貼片顯著改良阿茲海默氏病患者之注意力、記憶力及學習力。雖然阿茲海默氏病過程期間存在進行性菸鹼受體喪失，但與較豐富

之 $\alpha 4$ 受體相比， $\alpha 7$ 神經元相對貧乏。最近，已展示投予選擇性菸鹼 $\alpha 7$ 促效劑當給藥長達8週時增強阿茲海默氏患者之認知功能。

以下參考文獻提供菸鹼受體系統及 $\alpha 7$ 受體及配位體之全面回顧：Picciotto及Zoli, *J. Neurobio.* (2002) 53:641-655；Brening等人，*Ann. Reports in Med. Chem.* (2005) 40:3-16；Dani及Bertrand, *Ann. Rev. Pharm. Tox.* (2007) 47:699-729；Olincy及Stevens, *Biochem. Pharmacol.* (2007) 74:1192-1201；Broad等人，*Drugs Future* (2007) 32 (2):161-70；de Jonge及Ulloa, *Brit. J. Pharmacol.* (2007) 151:915-929；Romanelli等人，*ChemMedChem* (2007) 2(6):746-767。

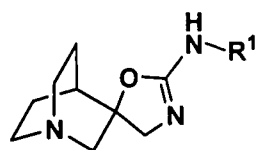
已揭示菸鹼 $\alpha 7$ 受體之配位體。參見EP 452,101、EP 337,547、WO 2003/092580、WO 2004/000,469、美國專利申請公開案2007004715及C.J. Swain等人，*J. Med. Chem.*, (1992) 35:1019-1031。

本發明提供技術優勢，例如化合物為新穎的且有效抵抗C型肝炎。另外，化合物提供醫藥用途優勢，例如在其作用機制、結合、抑制功效、目標選擇性、溶解性、安全性概況或生物可用性中之一或多個方面。

【發明內容】

本發明涵蓋式I化合物，包括醫藥學上可接受之鹽，及使用該等化合物之組合物及治療方法。該等化合物可適用於治療各種中樞神經系統病症：

本發明之一態樣為式I化合物或其立體異構物，



I

其中：

R^1 係選自由以下各基組成之群：異噁唑基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、吡嗪基、噻嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、異喹啉基、喹喏啉基、喹唑啉基、哌啶基、吲唑基、吲哚基、2-吲哚酮基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、異噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶酮基、噻唑并吡嗪基、噻唑并嘧啶基、三唑并吡啶基、三唑并吡嗪基、吡咯并三嗪基、5,6-二氫苯并[h]喹唑啉基、5H-吡烯并[4,3-d]嘧啶基、6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶基、5,6,7,8-四氫喹唑啉基、7,8-二氫喹唑啉-5(6H)-酮基及四氫苯并噻唑基，且經0-3個獨立地選自由以下各基組成之群之取代基取代： C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 C_{3-7} 環烷氧基、 C_{1-4} 烷基硫基、苯氧基、苯甲氧基、鹵基、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基磺醯基、 NR^2R^3 、吡咯啉酮基、亞甲二氧基、呋喃基、噻吩基、三唑基、嘧啶基、萘基、 C_{1-4} 烷基醯胺基、 $CONR^2R^3$ 、吡啶基、苯基及苯甲基，且其中吡啶基、苯基及苯甲基係經0-2個獨立地選自由以下各基組成之群

之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基及 NR^2R^3 ；

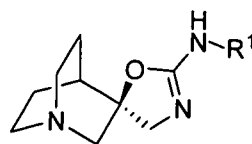
R^2 為氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羥基烷基或 C_{1-4} 胺基烷基；

R^3 為氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羥基烷基或 C_{1-4} 胺基烷基；

或 R^2 及 R^3 連同其所連接之氮原子一起為吡啶基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、 N -(C_{1-4} 烷基)哌嗪基、嗎啉基或高哌啶基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之另一態樣為根據式Ia之式I立體異構物：



Ia。

本發明之另一態樣為式I或式Ia化合物，其中 R^1 係選自由以下各基組成之群：二甲基異噁唑基、(甲基)(苯基)異噁唑基、甲基吡唑基、二甲基吡唑基、噻吩基吡唑基、甲氧基苯基吡唑基、噻唑基、溴噻唑基、氰基噻唑基、甲基噻唑基、二甲基噻唑基、(甲基)(苯基)噻唑基、異丙基噻唑基、丁基噻唑基、苯甲基噻唑基、甲氧基苯基甲基噻唑基、苯基噻唑基、氰苯基噻唑基、甲氧基苯基噻唑基、(甲氧基苯基)(甲基)噻唑基、吡啶基噻唑基、(苯基)(甲基)咪唑基、甲基噁二唑基、乙基噁二唑基、甲基噻二唑基、氰苯基噻二唑基、呋喃基噻二唑基、(二甲基甲醯胺基)(甲基)噻唑基、(吡咯啶基CO)噻唑基、苯基三唑基、吡啶

基、溴吡啶基、氯吡啶基、(氯)(氟)吡啶基、(氯)(甲基)吡啶基、二氯吡啶基、氟吡啶基、氟基吡啶基、(氟基)(甲基)吡啶基、(氟基)(二甲基)吡啶基、甲氧基吡啶基、(甲基吡咯啶基)吡啶基、苯基吡啶基、甲氧基吡啶基吡啶基、噻嗪基、溴噻嗪基、氯噻嗪基、甲基噻嗪基、甲氧基噻嗪基、甲基硫基噻嗪基、吡咯啶基噻嗪基、吡咯啶酮基噻嗪基、苯基噻嗪基、吡啶基噻嗪基、甲氧基吡啶基噻嗪基、嘧啶基、(溴)(異丙基)嘧啶基、(溴)(二甲基)嘧啶基、(溴)(環丙基)嘧啶基、(溴)(甲氧基)嘧啶基、(溴)(苯基)嘧啶基、(溴)(吡啶基)嘧啶基、氯嘧啶基、(氯)(二甲基)嘧啶基、(甲基)(甲氧基)嘧啶基、甲基嘧啶基、乙基嘧啶基、(甲基)(苯基)嘧啶基、二甲基嘧啶基、丁基嘧啶基、異丙基嘧啶基、環丙基嘧啶基、甲氧基嘧啶基、二甲氧基嘧啶基、異丙氧基嘧啶基、環戊氧基嘧啶基、二氟甲氧基嘧啶基、三氟乙氧基嘧啶基、苯氧基嘧啶基、甲基硫基嘧啶基、苯基嘧啶基、氯苯基嘧啶基、甲基苯基嘧啶基、甲氧基苯基嘧啶基、(苯基)(三唑基)嘧啶基、吡啶基嘧啶基、甲氧基吡啶基嘧啶基、甲氧基嘧啶基嘧啶基、茶基嘧啶基、吡嗪基、溴吡嗪基、(溴)(甲氧基)吡嗪基、氯吡嗪基、甲基吡嗪基、二甲基吡嗪基、丁基吡嗪基、氟基吡嗪基、甲氧基吡嗪基、異丙氧基吡嗪基、三氟甲基吡嗪基及苯基吡嗪基及二甲基三嗪基；或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之另一態樣為式I或式Ia化合物，其中R¹係選自由以下各基組成之群：二甲基吡啶并異噁唑基、苯并噁唑

基、氯苯并噁唑基、氯苯基苯并噁唑基、乙基苯基苯并噁唑基、二甲基胺基苯基苯并噁唑基、吡啶基苯并噁唑基、苯并噻唑基、乙醯胺基苯并噻唑基、溴苯并噻唑基、氯苯并噻唑基、(氯)(甲基)苯并噻唑基、(氯)(甲氧基)苯并噻唑基、氯苯并噻唑基、二氯苯并噻唑基、氯基苯并噻唑基、甲基苯并噻唑基、二甲基苯并噻唑基、(甲基)(甲氧基)苯并噻唑基、乙基苯并噻唑基、三氯甲基苯并噻唑基、羥基苯并噻唑基、甲氧基苯并噻唑基、乙氧基苯并噻唑基、異丙氧基苯并噻唑基、三氯甲氧基苯并噻唑基、二氯甲氧基苯并噻唑基、二甲氧基苯并噻唑基、嗎啉基苯并噻唑基、(吡咯啉基CO)苯并噻唑基、甲基磺醯基苯并噻唑基、氯噻唑并吡啶基、二甲基噻唑并吡啶基、苯甲氧基噻唑并吡啶基、二氯甲氧基噻唑并吡啶基、苯并三唑基、吡啶酮基、吡啶基、溴吡啶基、氯吡啶基、氯吡啶基、(甲基)(甲氧基)吡啶基、甲氧基吡啶基、三氯甲基吡啶基、三氯甲氧基吡啶基、二氯甲氧基吡啶基、苯并咪唑基、氯苯并咪唑基、甲基苯并咪唑基、(甲基)(甲氧基)苯并咪唑基、甲氧基苯并咪唑基、四氫苯并噻唑基、呋喃并吡啶基、二甲基呋喃并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、異丙基噻吩并嘧啶基、二甲基噻吩并嘧啶基、氯三唑并吡啶基、甲基三唑并吡啶基、三氯甲基三唑并吡啶基、甲氧基三唑并吡啶基、三唑并吡嗪基、溴吡咯并三嗪基、二甲基胺基噻唑并嘧啶基、噻唑并吡嗪基、溴噻唑并吡嗪基、甲氧基噻唑并吡嗪基、甲基硫基噻唑并吡嗪基、甲氧基噻唑并嘧啶基、(甲基)(甲

氧基)噻唑并嘧啶基、喹啉基、溴喹啉基、氟喹啉基、甲基喹啉基、(甲基)(甲氧基)喹啉基、異喹啉基、溴異喹啉基、二氟異喹啉基、甲基異喹啉基、二甲基異喹啉基、噻啉基、氟噻啉基、甲基噻啉基、甲氧基噻啉基、噻唑啉基、溴噻唑啉基、嘧啶基、5,6-二氫苯并[h]噻唑啉基、5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶基、6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶基、5,6,7,8-四氫噻唑啉基及7,8-二氫噻唑啉-5(6H)-酮基；或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之另一態樣為式I或式Ia化合物，其中R¹係選自由以下各基組成之群：苯基噻唑基、(氟)(甲基)吡啶基、(溴)(苯基)嘧啶基、甲氧基嘧啶基、二氟甲氧基嘧啶基、二氟乙氧基嘧啶基、環戊氧基嘧啶基、(甲基苯基)嘧啶基、(甲氧基苯基)嘧啶基、溴吡嗪基、氟吡嗪基、甲基硫基吡嗪基、甲氧基苯并噻唑基、乙氧基苯并噻唑基、二氟甲氧基苯并噻唑基、噻唑并吡啶酮基、三氟甲基吡啶基、苯并咪唑基、異喹啉基及噻唑啉基；或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之另一態樣為式I或式Ia化合物，其中R¹係選自由以下各基組成之群：噻唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并噻唑基、噻唑并吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、異喹啉基及噻唑啉基，且經0-3個獨立地選自由以下各基組成之群之取代基取代：C₁₋₄烷基、C₃₋₇環烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基、C₃₋₇環烷氧基、C₁₋₄烷基硫基、苯氧基、苯甲氧基、鹵基、羥基、氰基、C₁₋₄

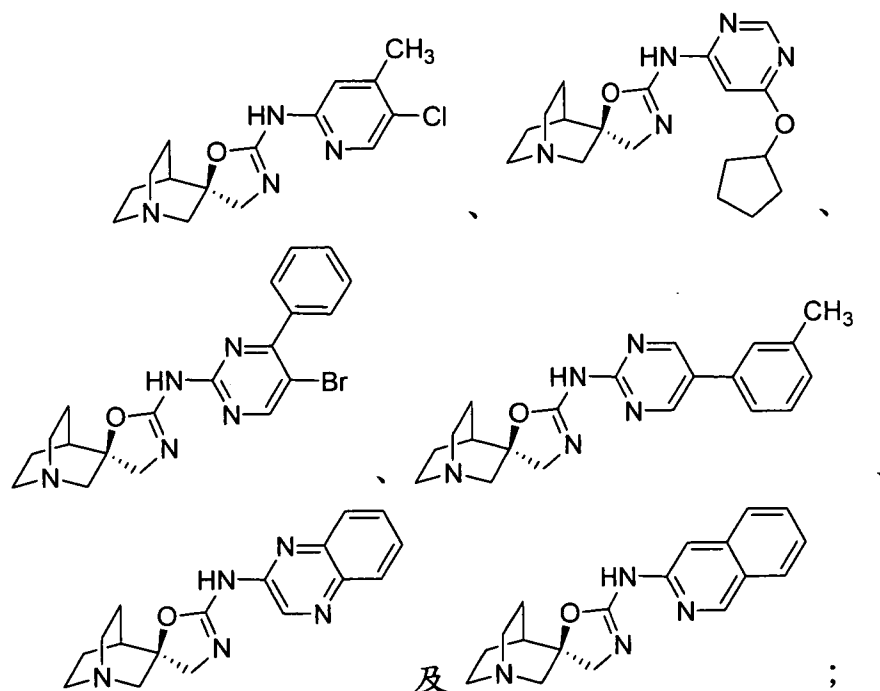
烷基磺醯基、 NR^2R^3 、吡咯啉酮基、亞甲二氧基、呋喃基、噻吩基、三唑基、嘧啶基、萘基、 C_{1-4} 烷基醯胺基、 CONR^2R^3 、吡啶基、苯基及苯甲基，且其中吡啶基、苯基及苯甲基係經0-2個獨立地選自由以下各基組成之群之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基及 NR^2R^3 ；或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之另一態樣為式I或式Ia化合物，其中 R^1 係選自由以下各基組成之群：吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻唑并吡啶基及異喹啉基，且經0-3個獨立地選自由以下各基組成之群之取代基取代： C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 C_{3-7} 環烷氧基、 C_{1-4} 烷基硫基、苯氧基、苯甲氧基、鹵基、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基磺醯基、 NR^2R^3 、吡咯啉酮基、亞甲二氧基、呋喃基、噻吩基、三唑基、嘧啶基、萘基、 C_{1-4} 烷基醯胺基、 CONR^2R^3 、吡啶基、苯基及苯甲基，且其中吡啶基、苯基及苯甲基係經0-2個獨立地選自由以下各基組成之群之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基及 NR^2R^3 ；或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之另一態樣為式I或式Ia化合物，其中 R^1 係選自由吡啶基及異喹啉基組成之群且經0-3個獨立地選自由以下各基組成之群之取代基取代： C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 C_{3-7} 環烷氧基、 C_{1-4} 烷基硫基、苯氧基、苯甲氧基、鹵基、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基磺醯基、 NR^2R^3 、吡咯啉酮基、亞甲二氧基、呋喃

基、噻吩基、三唑基、嘧啶基、萘基、 C_{1-4} 烷基醯胺基、 $CONR^2R^3$ 、吡啶基、苯基及苯甲基，且其中吡啶基、苯基及苯甲基係經0-2個獨立地選自由以下各基組成之群之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基及 NR^2R^3 ；或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之另一態樣為選自由以下各物組成之群之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之另一態樣為式I化合物，其中 R^1 係選自由以下各基組成之群：噻唑基、噻二唑基、異噁唑基、噁唑基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基、噻嗪基、嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、吲唑基、吲哚基、2-吲哚酮基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并(d)異噻唑基、苯并異噁唑基、異噻唑并-[5,4-b]吡啶基、(1,2,4)-

三唑并[1,5-a]吡啶基、噻唑并[5,4-b]吡啶基及四氫苯并噻唑基，其中各基團係視情況經一或兩個選自由以下各基組成之群之取代基取代：C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、鹵素、羥基、氰基、三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、C₁₋₄烷基磺醯基、呋喃基、N-嗎啉基、亞甲二氧基、吡啶基、C₁₋₄烷基苯基、鹵苯基、二甲基胺基苯基、C₁₋₄烷基醯胺基、-CONR²R³，其中R²及R³各自獨立地為氫、C₁₋₄烷基、羥基C₁₋₄烷基、胺基C₁₋₄烷基或R²及R³連同其所連接之原子為C₃₋₆環烷基；苯基、經取代苯基、苯基甲基、經取代苯基甲基，其中該等經取代苯基及經取代苯基甲基係經獨立地選自由鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲基及三氟甲氧基組成之群之取代基取代；或其醫藥學上可接受之鹽。

對於式I或式Ia化合物而言，包括R¹、R²及R³之可變取代基之任何情況的範疇可相對於可變取代基之任何其他情況之範疇獨立地使用。因此，本發明包括不同態樣之組合。

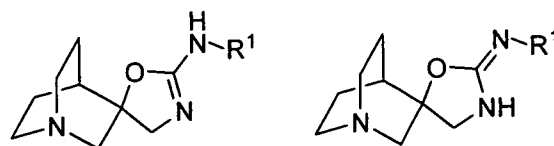
除非另作規定，否則該等術語具有以下含義。「烷基」意謂包含1至4個碳之直鏈或支鏈烷基。「烯基」意謂具有至少一個雙鍵之包含2至4個碳之直鏈或支鏈烷基。「炔基」意謂具有至少一個參鍵之包含2至4個碳之直鏈或支鏈烷基。「環烷基」意謂包含3至7個碳之單環系統。「鹵烷基」及「鹵烷氧基」包括自單鹵至全鹵之所有鹵化異構物。具有烴部分(例如烷氧基)之術語包括該烴部分之直鏈及支鏈異構物。括號及多括號術語意欲向熟習此項技術者

闡明鍵結關係。舉例而言，諸如((R)烷基)之術語意謂經取代基R進一步取代之烷基取代基。

本發明包括化合物之所有醫藥學上可接受之鹽形式。醫藥學上可接受之鹽為彼等抗衡離子不顯著貢獻化合物之生理活性或毒性且本身充當藥理學等效物之鹽。該等鹽可根據普通有機技術採用市售試劑製備。一些陰離子鹽形式包括乙酸鹽、乙醯硬脂酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物、氯化物、檸檬酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、氫碘酸鹽、碘化物、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽及羥萘甲酸鹽。一些陽離子鹽形式包括銨鹽、鋁鹽、本乍生(benzathine)鹽、鉍鹽、鈣鹽、膽鹼鹽、二乙胺鹽、二乙醇胺鹽、鋰鹽、鎂鹽、葡甲胺鹽、4-苯基環己胺鹽、哌嗪鹽、鉀鹽、鈉鹽、緩血酸胺鹽及鋅鹽。

一些本發明之化合物以立體異構形式存在。本發明包括化合物之所有立體異構形式，包括對映異構物及非對映異構物。此項技術中已知製備及分離立體異構物之方法。

本發明包括化合物之所有互變異構形式。互變異構對之一實例展示如下。



合成方法

化合物可由此項技術中已知之方法製備，該等方法包括

下文所述之方法且包括在熟習此項技術者技能範圍內之變化形式。此項技術中已知一些試劑及中間物。其他試劑及中間物可由此項技術中已知之方法利用容易獲得之物質製備。用於描述化合物合成之變數(例如編號之「R」取代基)僅意欲說明如何製備化合物且不應與申請專利範圍或說明書其他部分中所使用之變數混淆。以下方法僅出於說明性目的且不欲限制本發明之範疇。

一些化合物可利用本部分中所描述之反應及技術製備。反應係在適於所採用之試劑及物質之溶劑中執行且適於所實施之轉化。熟習有機合成技術者應瞭解，分子各部分上所存在之官能基必須與所建議之試劑及反應相容。該等對與反應條件相容之取代基之限制對熟習此項技術者而言將顯而易見且因此須使用替代方法。

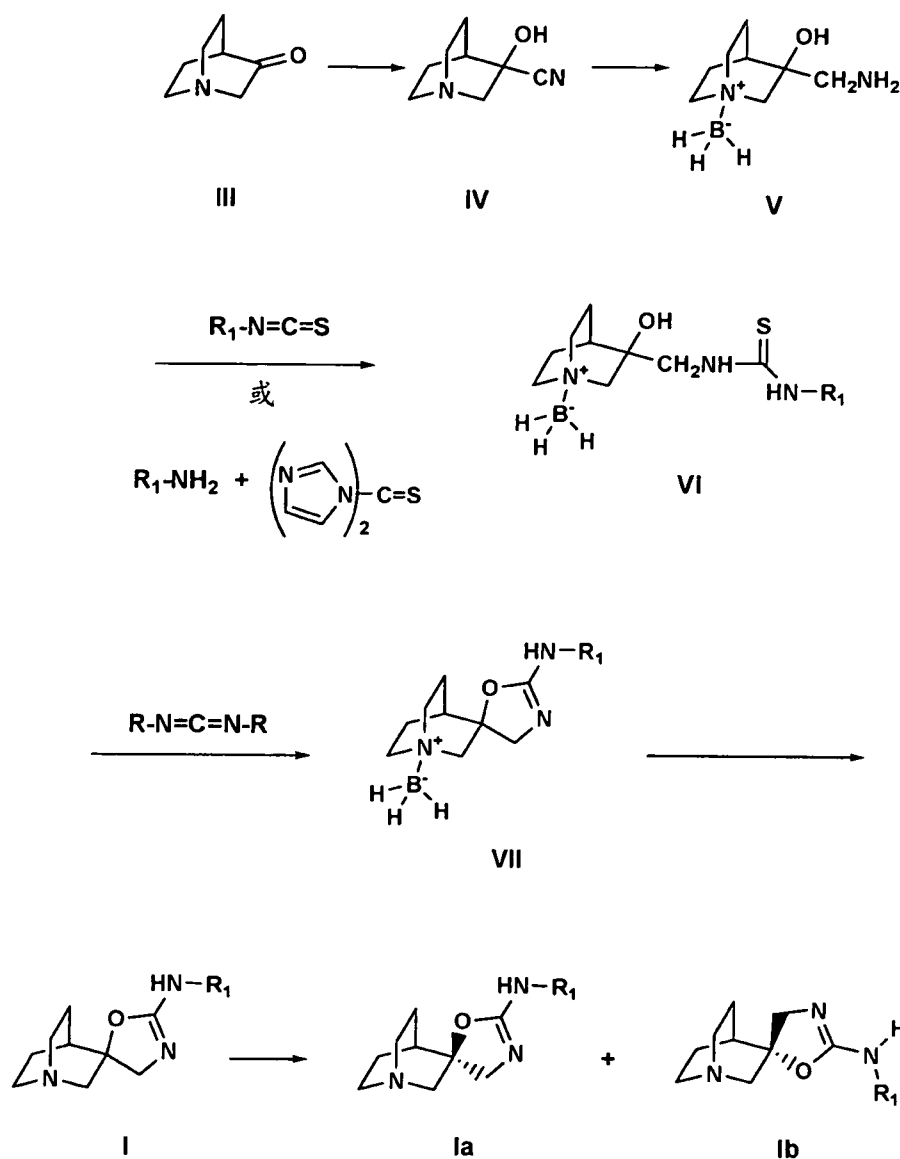
流程中所使用之縮寫通常遵循此項技術中所使用之慣例。說明書及實例中所使用之化學物質縮寫係如下定義：

「NaHMDS」係指雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉；「DMF」係指N,N-二甲基甲醯胺；「MeOH」係指甲醇；「NBS」係指N-溴代丁二醯亞胺；「Ar」係指芳基；「TFA」係指三氟乙酸；「LAH」係指氫化鋁鋰；「BOC」係指；「DMSO」係指二甲亞砜；「h」係指小時；「rt」係指室溫或滯留時間(應視上下文而定)；「min」係指分鐘；「EtOAc」係指乙酸乙酯；「THF」係指四氫呋喃；「EDTA」係指乙二胺四乙酸；「Et₂O」係指乙醚；「DMAP」係指4-二甲基胺基吡啶；「DCE」係指1,2-二氯乙烷；「ACN」係指乙腈；

「DME」係指1,2-二甲氧基乙烷；「HOBt」係指1-羥基苯并三唑水合物；「DIEA」係指二異丙基乙胺；「Nf」係指 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{SO}_2-$ ；及「TMOF」係指原甲酸三甲酯。

如本文中所使用之縮寫係如以下所定義：「1×」係指一次；「2×」係指兩次；「3×」係指三次；「°C」係指攝氏度；「eq」係指當量；「g」係指公克；「mg」係指毫克；「L」係指公升；「mL」係指毫升；「μL」係指微升；「N」係指當量濃度；「M」係指體積莫耳濃度；「mmol」係指毫莫耳；「min」係指分鐘；「h」係指小時；「rt」係指室溫；「RT」係指滯留時間；「atm」係指大氣壓；「psi」係指磅/平方吋；「conc.」係指濃；「sat」或「sat'd」係指飽和；「MW」係指分子量；「mp」係指熔點；「ee」係指對映異構過量；「MS」或「Mass Spec」係指質譜；「ESI」係指電噴霧電離質譜；「HR」係指高解析度；「HRMS」係指高解析度質譜；「LCMS」係指液相層析質譜；「HPLC」係指高壓液相層析；「RP HPLC」係指逆相HPLC；「TLC」或「tlc」係指薄層層析；「NMR」係指核磁共振光譜；「 ^1H 」係指質子；「δ」係指δ；「s」係指單峰；「d」係指雙峰；「t」係指三重峰；「q」係指四重峰；「m」係指多重峰；「br」係指寬峰；「Hz」係指赫茲；及「α」、「β」、「R」、「S」、「E」及「Z」為熟習此項技術者熟悉之立體化學符號。

流程 1



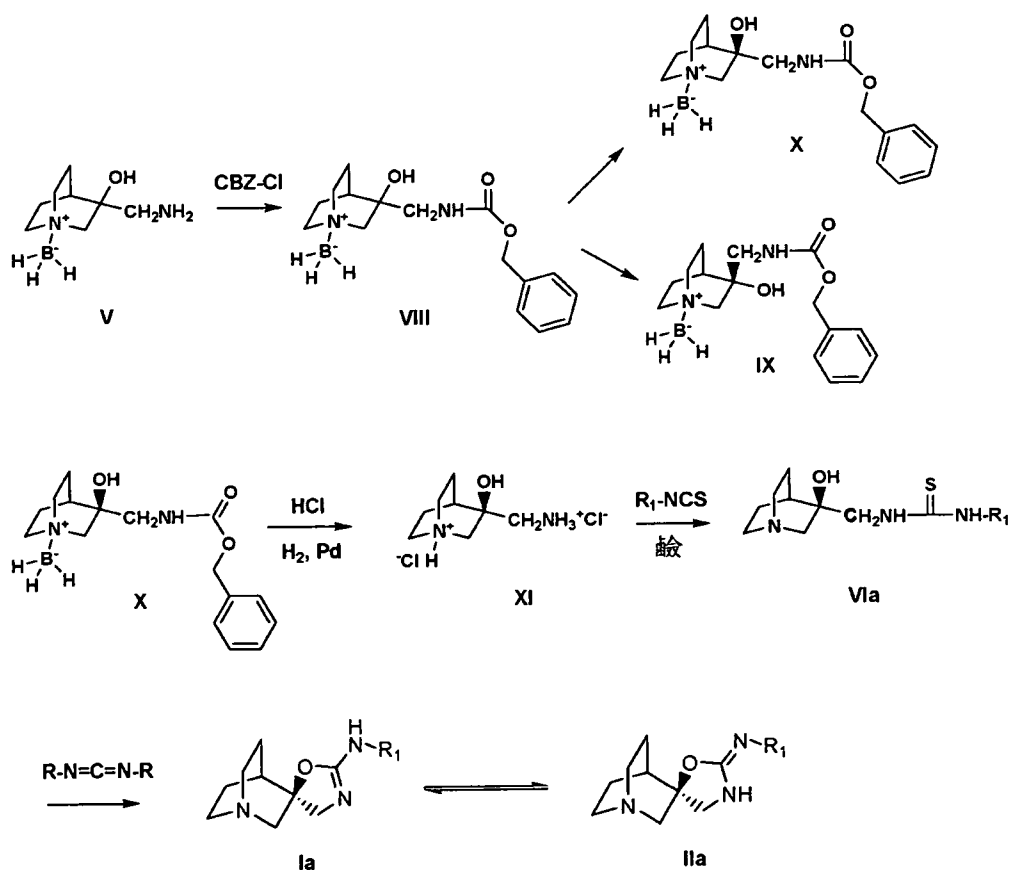
如反應流程1中所說明製備式I化合物。式III酮(3-奎寧環酮(3-quinuclidone))為已知的，可購得或可由熟習此項技術者已知之方法製備。可使該酮藉由與氰化鈉或氰化鉀加酸之反應轉化為相應的式IV氰醇。可使式IV化合物藉由與硼烷/四氫呋喃錯合物之反應還原成相應的式V胺基-甲基化合物(硼烷錯合物)。

可使式V化合物與異硫氰酸雜芳基酯直接在惰性溶劑中

反應以得到式VI硫脲。或者，可使雜芳基胺與硫羰基-二咪唑反應以得到經活化物質，該物質不經分離即可用於使式V化合物轉化為式VI化合物。雜芳基胺可由熟習此項技術者已知之方法製備。

可利用例如二異丙基碳化二亞胺使式VI硫脲環化以得到式VII噁唑啉，可經由用酸處理使式VII噁唑啉去保護以得到式I化合物之外消旋最終產物。可由此項技術已知之方法(例如經由對掌性層析法)將式I化合物拆分成式Ia及式Ib之純對映異構物化合物。

流程 2

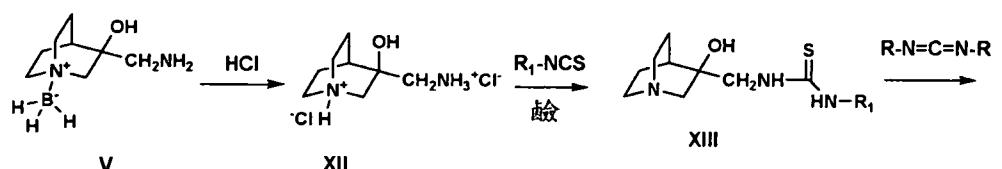


或者，可如反應流程2中所說明用例如苯甲氧羰基氯(「CBZ-Cl」)阻斷式V吡啶之游離胺基以得到式VIII化合物。

可由例如對掌性層析法將式VIII外消旋化合物拆分成其式IX及式X對映異構物。隨後可如反應流程2中所示繼續處理式IX或式X化合物且較佳式X化合物。

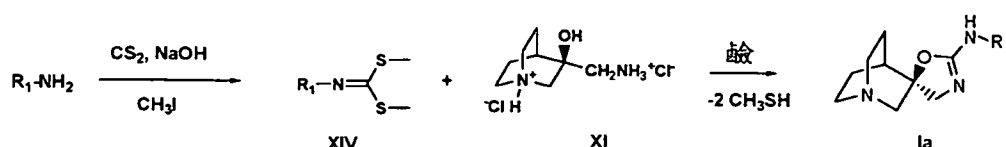
可例如藉由用稀鹽酸處理移除式X化合物之硼烷基團，且可例如藉由催化氫化移除苯甲氧羰基以得到式XI對掌性吡啶胺。與反應流程1類似，可使式XI胺鹽與異硫氰酸酯反應以得到式VIa硫脲，隨後可使式VIa硫脲與二烷基碳化二亞胺或混合硫脲(來自與硫羰基二咪唑之反應)反應以得到式Ia對掌性噁唑啉吡啶化合物及其式IIa互變異構物。

流程 2a



或者，可用鹽酸移除V之硼烷基團以得到二鹽酸鹽XII，可在鹼存在下使二鹽酸鹽XII與異硫氰酸酯反應以得到中間物硫脲XIII，隨後可如反應流程1-2中使硫脲XIII環化以得到I。XII亦可由如美國專利第5,137,895號(8/11/1992)中所提及之其他方法製備。

流程 3



另外，可使(雜)芳族胺與二硫化碳、氫氧化鈉及甲基碘反應以得到中間物二硫代碳醯亞胺酸二甲酯XIV。使該等

酯與二鹽酸鹽XI在鹼存在下反應以消除兩莫耳甲硫醇且直接產生所要產物Ia。

生物學方法

I) $\alpha 7$ 菸鹼乙醯膽鹼受體結合。利用穩定表現大鼠 $\alpha 7$ 菸鹼乙醯膽鹼受體(大鼠 $\alpha 7$ nAChR)之HEK293細胞製備用於結合性之膜。在4°C下，在由10 mM Tris(pH 7.4)、5 mM EDTA及蛋白酶抑制劑組成之低張溶胞緩衝液中，使細胞均質化且在32000×g下離心20分鐘。將離心塊在由50 mM Tris(pH 7.4)、1 mM EDTA及蛋白酶抑制劑組成之膜洗滌緩衝液中洗滌一次且在32000×g下離心20分鐘。隨後將該離心塊再懸浮於由50 mM KH_2PO_4 (在25°C下pH值為7.4)、1 mM EDTA、0.005% Triton-X 100及0.1% (v/v)西格瑪(Sigma)蛋白酶抑制劑混合物組成之檢定緩衝液中。隨後將等分試樣在乾冰/乙醇中冷凍且保持在-80°C下直至檢定之日。

II) 用於哺乳動物細胞中 α -7菸鹼乙醯膽鹼受體通道功能之 Ca^{2+} 敏感性基於螢光之檢定(「FLIPR」)。概述：評估主導化合物對哺乳動物HEK293細胞中所表現之菸鹼ACh受體離子通道之 α -7、 $\alpha 3\beta 4$ 、 $\alpha 4\alpha \beta 2$ 及 $\alpha 1\beta 1\delta 1\epsilon$ 亞型之促效劑活性。由利用384孔FLIPR(螢光成像板讀取器，Fluorescence Image Plate Reader)進行之動力學螢光 Ca^{2+} 流入通量來測定促效劑效力及功效值。以螢光指示劑量測細胞內二價陽離子濃度(尤其 Ca^{2+})之變化致力於藥物發現上的用途已有完整記載(Rudiger, R.等人，*Nature Reviews*, 2003, 4:579-586；Gonzalez J.E.等人，*Receptors and Channels*, 2002, 8:283-295)。在

該檢定中，在接種於384孔檢定板中之表現該通道之HEK細胞株中添加膜滲透螢光 Ca^{2+} 指示劑染料，其會回應細胞內 Ca^{2+} 濃度升高而增加510 nm綠色發射信號。實時監測細胞之基底螢光，接著迅速添加測試化合物。若化合物為任何非選擇性陽離子通道之促效劑，則後者開放且允許細胞外 Ca^{2+} 離子移動至細胞質中，其中其與 Ca^{2+} 指示劑染料結合且增加產生螢光輸出信號，由經冷卻CCD成像攝影機偵測該增加量。

材料及方法：試劑： Ca^{2+} 指示劑染料Fluo-4之乙醯基甲氧基(AM)酯獲自Invitrogen, (Carlsbad, CA)。乙醯膽鹼及所有緩衝液組份係購自Sigma Chemical Company, St. Louis, MO。G418及最低必需培養基係購自Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA。胎牛血清係購自(Invitrogen, Carlsbad, CA)。

細胞培養物：使HEK-293細胞在37°C下在5% CO_2 培育箱中在含有10% (v/v)胎牛血清之最低必需培養基中生長。使穩定表現離子通道之HEK-293細胞在添加500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ G418之相同培養基中生長。

HEK-293細胞中所表現之 Ca^{2+} 通道之 Ca^{2+} 通量檢定：將表現所關注離子通道之HEK-293細胞於20 μl 含有10% (v/v)胎牛血清之最低必需培養基中以每孔約20,000個細胞之密度塗鋪於384孔黑壁透明底聚-D-離胺酸塗佈板中且在29°C下在5% CO_2 培育箱中培育2天。檢定之前，使細胞負載Fluo-4 AM酯。藉由移除培養基且用30微升/孔與含有20 mM HEPES、2.5 mM丙磺舒(probenecid)、0.5 mM CaCl_2 、

1 mM MgCl_2 及10 μM 阿托品(atropine)之漢克斯平衡鹽溶液(Hanks Balanced Salt Solution, #14175-095)混合之染料AM酯(5 μM)置換來實現細胞負載。使染料負載在室溫下繼續進行90分鐘，此時移除染料負載溶液且用40微升/孔漢克斯緩衝液置換。將負載有染料之細胞加載於FLIPR384(Molecular Devices, Sunnyvale, CA)上。利用氬雷射器之488 nm光線激發Fluo-4染料。利用540 $\pm$ 30 nm帶通過濾器過濾發射。為利用 Ca^{2+} 通量檢定來評估測試化合物之效應，將待測試之化合物提供於檢定即用型板中。對於菸鹼受體離子通道表現細胞，藉由添加20微升/孔含有測試化合物之漢克斯緩衝液起始檢定。對於所有檢定，在1 Hz下收集資料10秒(基線)，此時添加含有刺激緩衝液之化合物，且進一步在0.33 Hz下收集量測值3分鐘。

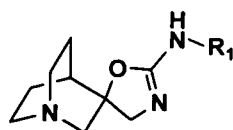
資料分析：由空白及所有孔確定菸鹼受體 Ca^{2+} 通量檢定之統計穩健性。所有孔界定各化合物測試板之最大通道活化(乙醯膽鹼之最大有效劑量)，且僅含有匹配DMSO之空白孔界定零通道活化。由內部資料分析工具輸出且處理FLIPR板讀取器上所產生之原始螢光單元資料檔案。利用MathIQ擬合方法(ID Business Solutions Limited, Surrey, UK)擬合測試化合物之各濃度之降低的活化百分比資料。對於給定測試化合物條件之 Ca^{2+} 通量，藉由擬合最大螢光變化幅值分析資料。由二十點CRC之三個檢定孔的平均值計算化合物之效力(EC_{50} 值)。相對於所有孔中對乙醯膽鹼之最大反應表示測試化合物功效值(Y_{max} 值)。

III) *Fos* 定量檢定：用藥物 (1-10 mg/kg) 或媒劑 (2 ml/kg，皮下) 處理雄性 Wistar 大鼠。處理後兩小時，快速割去大鼠頭部且於冰上分離所關注之孤立腦區且稱重且用液氮快速冷凍且在 -80°C 下儲存。對用於核萃取以及 *Fos* 定量之腦組織的進一步處理係根據市售 ELISA 基化學發光偵測套組 (目錄號 89860，EZ-detect c-Fos Trans 套組，Pierce Biotechnology Inc., Rockford, IL) 所規定之方案。

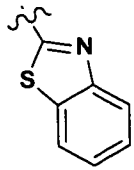
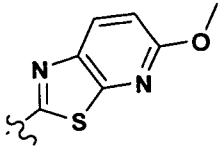
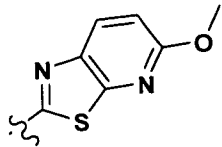
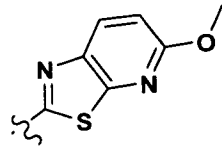
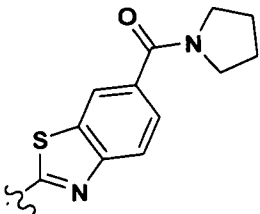
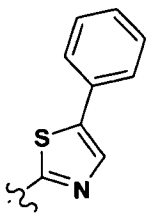
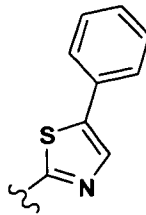
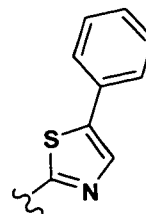
IV) 大鼠中之 MK-801 破壞之定勢轉移檢定 (*Set-Shift Assay*)：該檢定使用 Stefani 等人 (*Behavioral Neuroscience*, 2003, 117: 728-737) 描述之方案的修改方案。該檢定中評定測試化合物逆轉 MK-801 誘發之效能缺乏之能力 (0.03 mg/kg，腹膜內，單次給藥)。

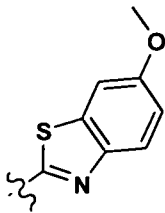
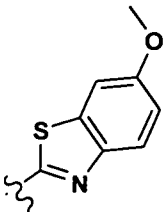
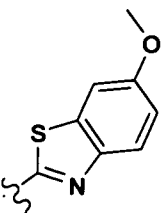
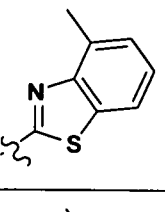
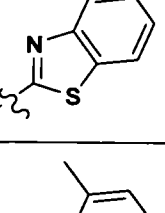
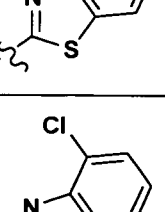
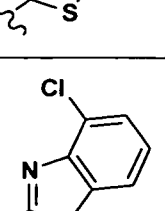
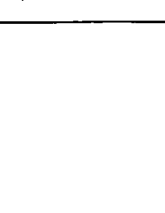
表 1 中提供本文中所述且在以上檢定 (II) 中測試之特定化合物之活性。

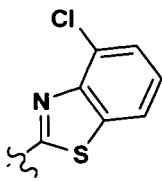
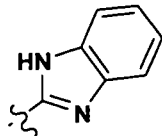
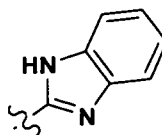
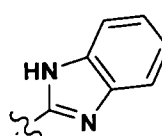
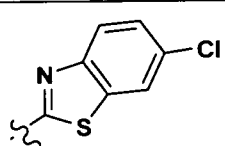
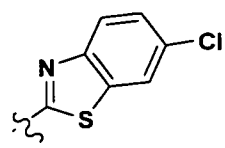
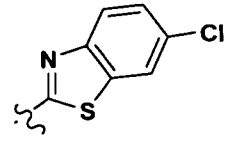
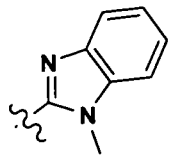
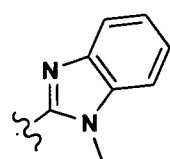
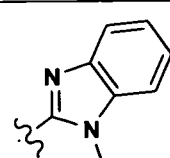
表 1

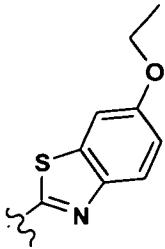
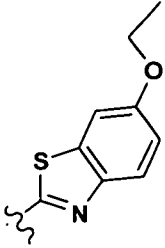
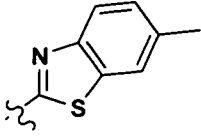
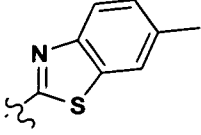
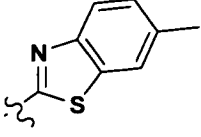
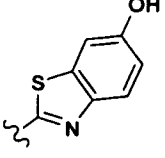
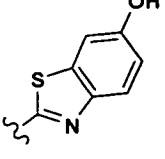
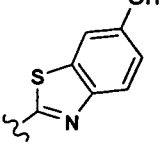
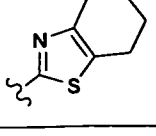


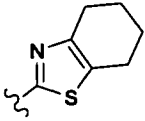
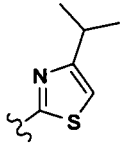
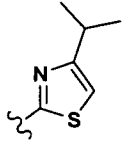
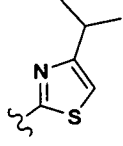
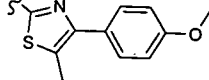
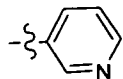
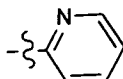
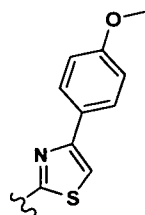
實例編號	R ¹	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
1			+++
1a			+

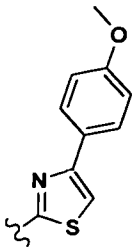
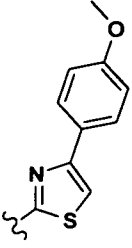
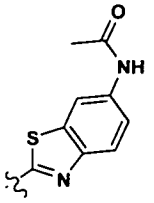
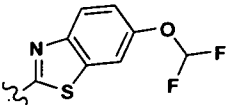
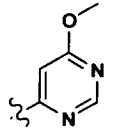
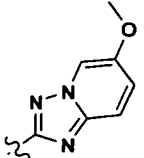
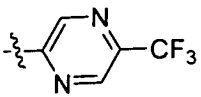
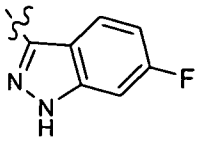
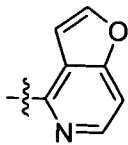
實例編號	R ¹	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
1b			+++
2			++
2a			+
2b			++
3		3840	+
4			+++
4a			+
4b		230	++

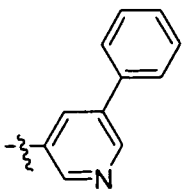
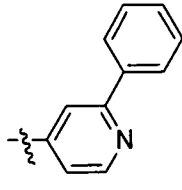
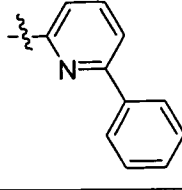
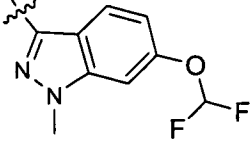
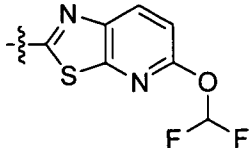
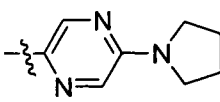
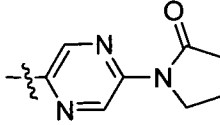
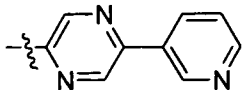
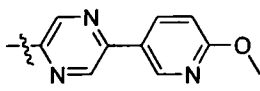
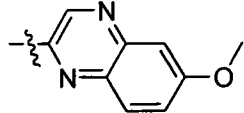
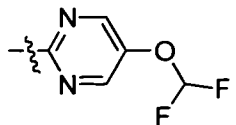
實例編號	R ¹	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
5			++
5a			+
5b			+++
6			++
6a		4340	+
6b			+++
7			++
7a			+

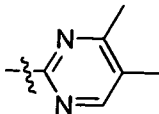
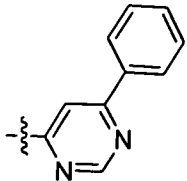
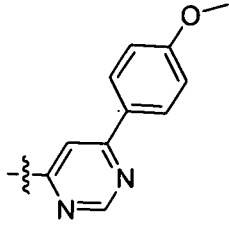
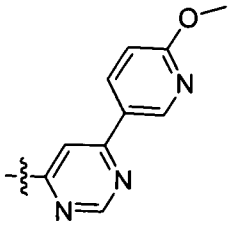
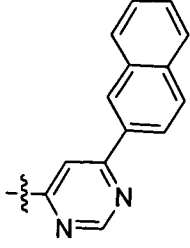
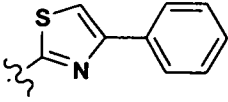
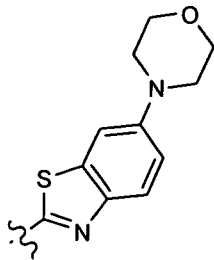
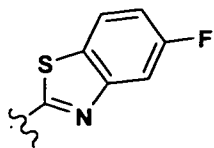
實例編號	R ¹	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
7b			+++
8			++
8a		120	++
8b			+
9			++
9a		7315	+
9b			+++
10			++
10a			++
10b			++

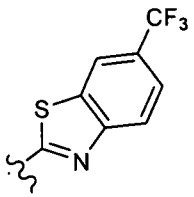
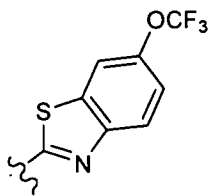
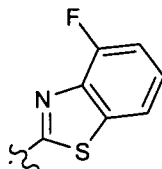
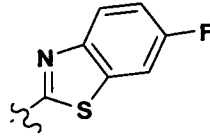
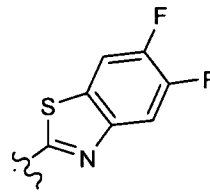
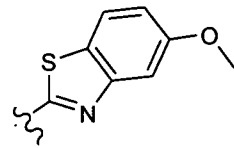
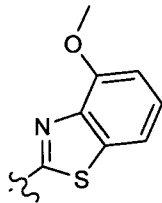
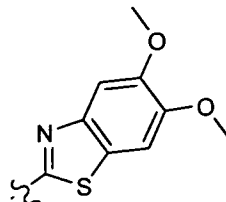
實例編號	R ¹	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
11			++
11b		213	++
12			++
12a			++
12b			+
13			+++
13a			++
13b			+++
14			++

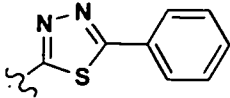
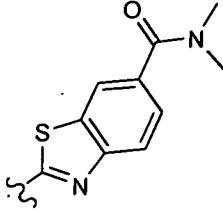
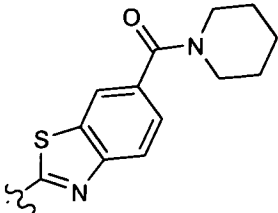
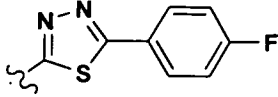
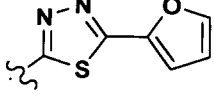
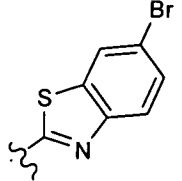
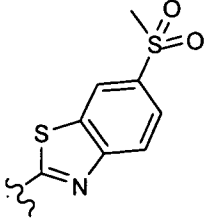
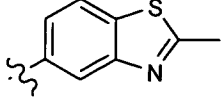
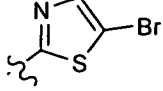
實例編號	R ¹	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
14b			++
15			++
15a		6345	+
15b			++
16			++
16a		3174	+
16b			++
17			++
18		3930	+
19			++
20			++

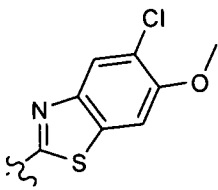
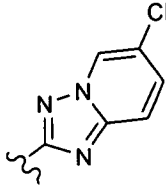
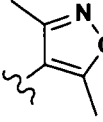
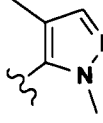
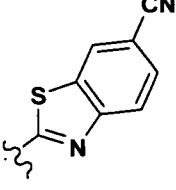
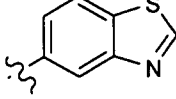
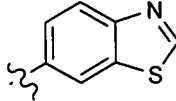
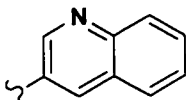
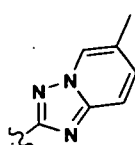
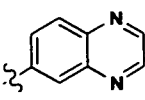
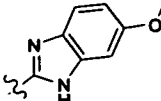
實例編號	R ¹	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
20a			++
20b		318	++
21			+++
22			++
23			+++
24			+++
25		510	++
26			+++
27			+++

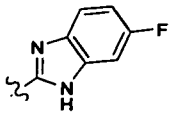
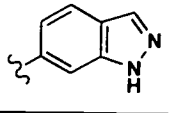
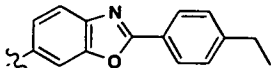
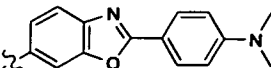
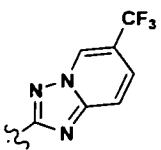
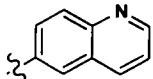
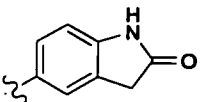
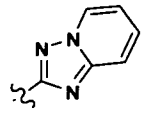
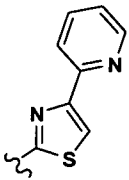
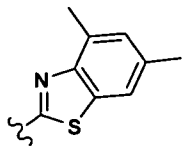
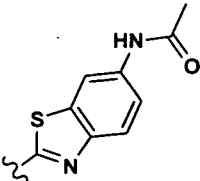
實例編號	R ¹	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
28		4010	+
29			++
30			++
31			++
32			++
34			+
35		4035	+
36			++
37			+
38			+++
39			+++

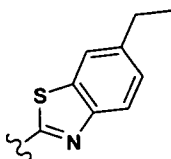
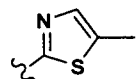
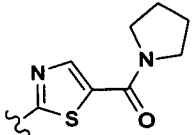
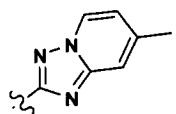
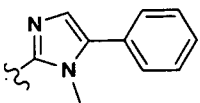
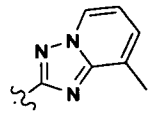
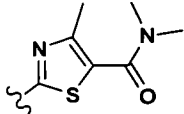
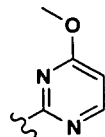
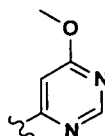
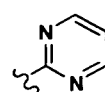
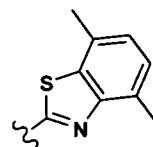
實例編號	R ¹	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
40			+++
41			+++
42			+++
43			+++
44			++
45			++
46		2000	+
47			+++

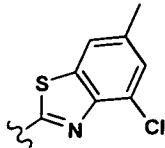
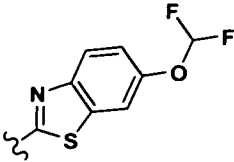
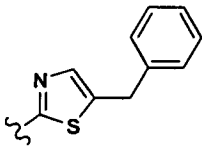
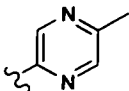
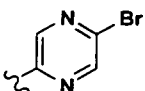
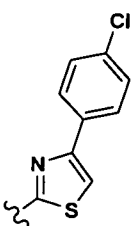
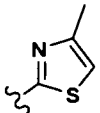
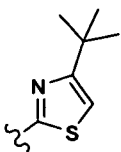
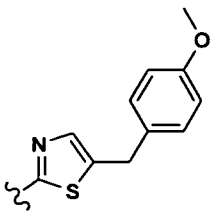
實例編號	R ¹	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
48		790	++
49		3330	+
50			+++
51			NT ^b
52		325	++
53			+
54			+
55			+

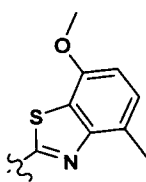
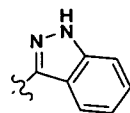
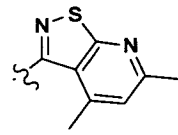
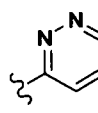
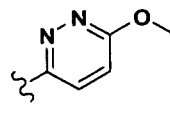
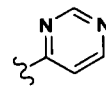
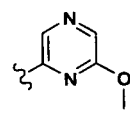
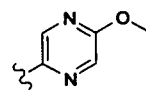
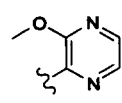
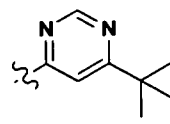
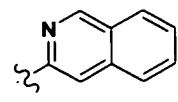
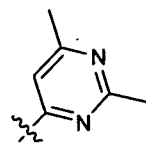
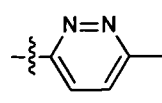
實例編號	R ¹	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
56			+
57		3900	+
58			+
59		4240	+
60		2550	+
61			++
62			+
63		2600	+
64			+++

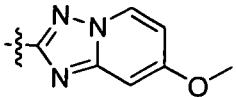
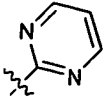
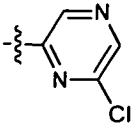
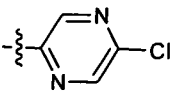
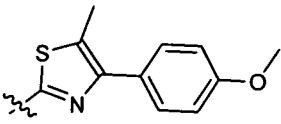
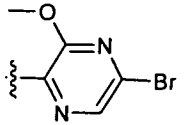
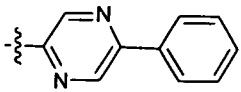
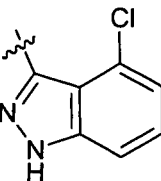
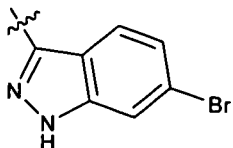
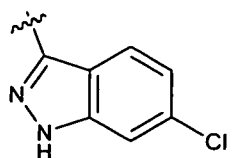
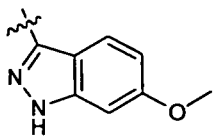
實例編號	R ¹	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
65			+
66		360	++
67			+
68			+
70			++
71			+
72			+
73		7550	+
74			+++
75			+
76			++

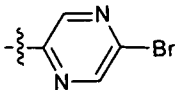
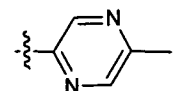
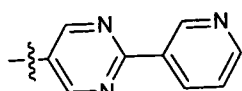
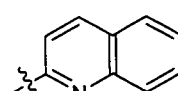
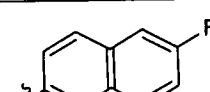
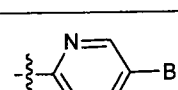
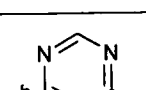
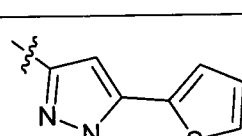
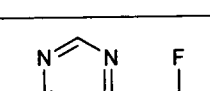
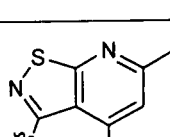
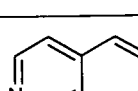
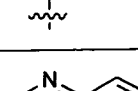
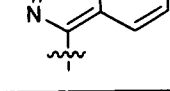
實例編號	R ¹	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
77		355	++
78			+
81			NT ^b
82			NT ^b
83		240	++
85			+
86			+
87			+++
88			++
89			+++
90		130	++

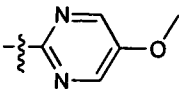
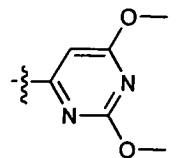
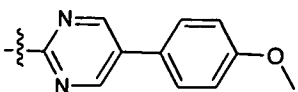
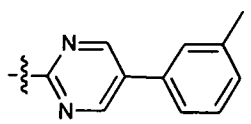
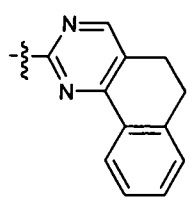
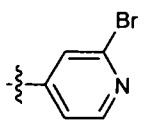
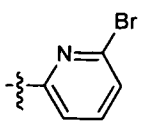
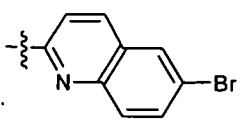
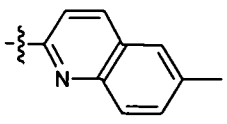
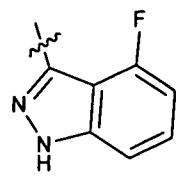
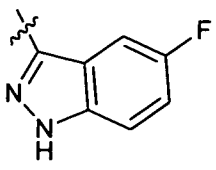
實例編號	R ¹	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
91			++
92			+++
93			++
94			+++
95			++
96			+
97			++
98			+
99			++
100			+++
101			++
102			+++

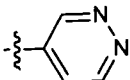
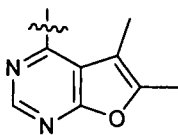
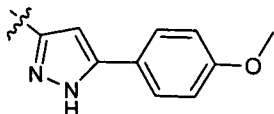
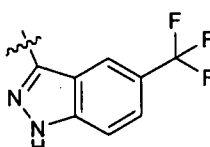
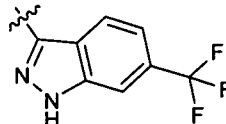
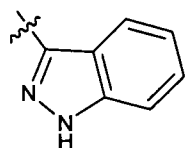
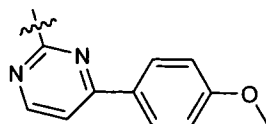
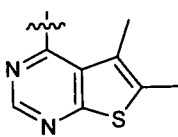
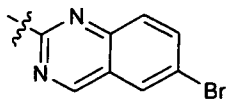
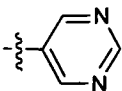
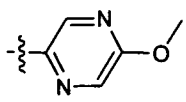
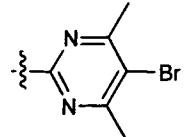
實例編號	R ¹	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
103		280	++
104			++
105			++
106			++
107			++
108			NT ^b
109			++
110		450	++
111			++

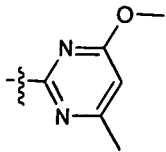
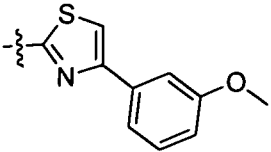
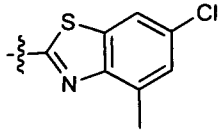
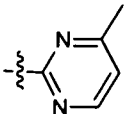
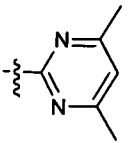
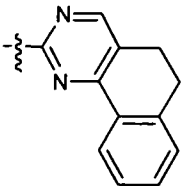
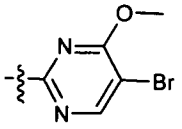
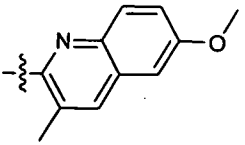
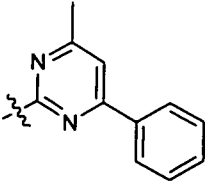
實例編號	R ¹	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
112			+++
113			+++
114			++
115			+
116			+
117			++
118			+
119			+++
120		875	++
121			+
122			+++
123			+
124			+

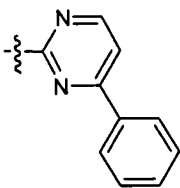
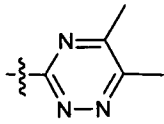
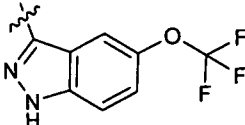
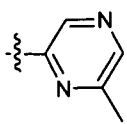
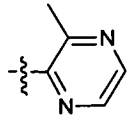
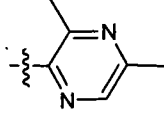
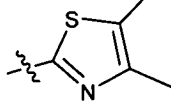
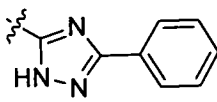
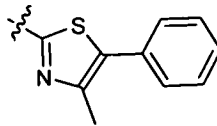
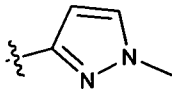
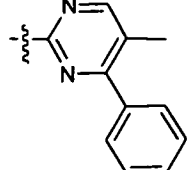
實例編號	R ¹	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
125		17	+++
126			+++
127			+
128			+++
129			++
130			++
131			+
132			++
133			+++
134			+++
135			+++

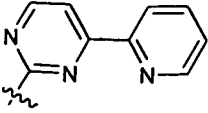
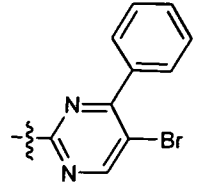
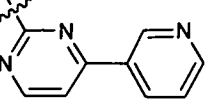
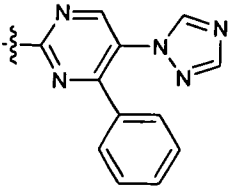
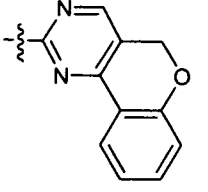
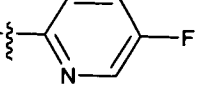
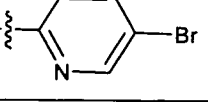
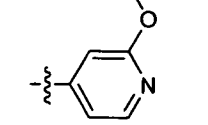
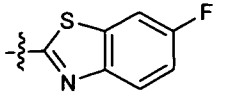
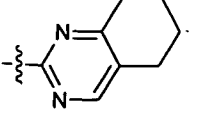
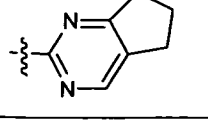
實例編號	R ¹	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
136			+++
137		137	++
138			+
139		16	+++
140			++
141		4	+++
142			++
143			++
144			+++
145			+
146			++
147			++
148			+

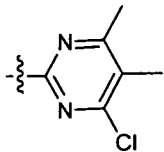
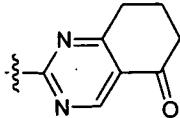
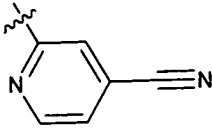
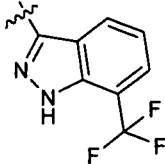
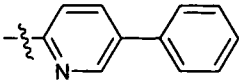
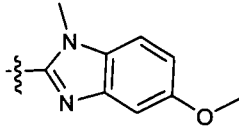
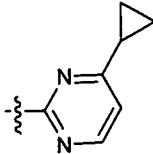
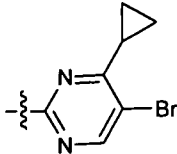
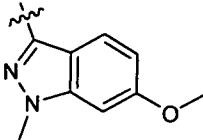
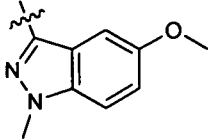
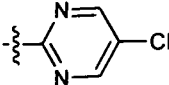
實例編號	R ¹	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
149		17	+++
150			++
151			++
152		233	++
153			++
154			+
155			++
156			++
157			++
158		135	++
159			+++

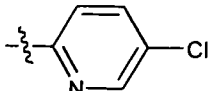
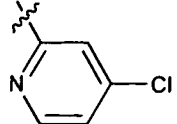
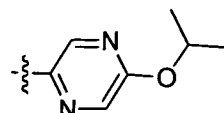
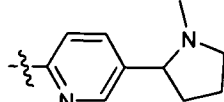
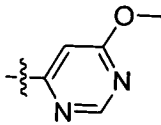
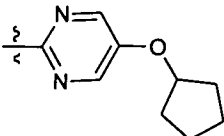
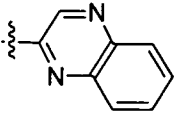
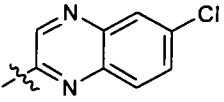
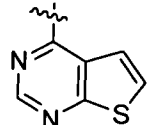
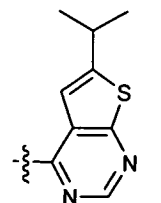
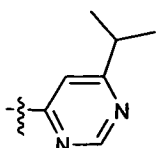
實例編號	R ¹	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
160			+
161			+
162			+
163			+++
164			++
165		13	+++
166		11	+++
167			+
168			+++
169			+
170			+++
171			+++

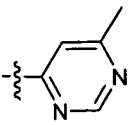
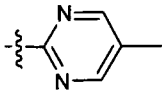
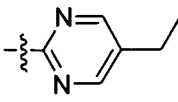
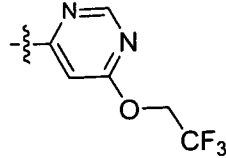
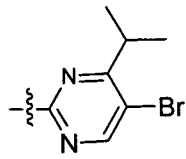
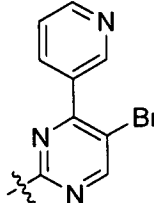
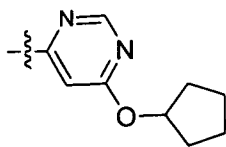
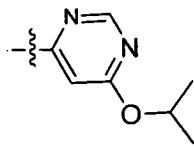
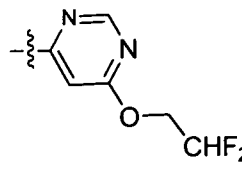
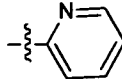
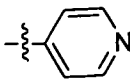
實例編號	R ¹	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
172			++
173			++
174		245	++
175			++
176			++
177			+++
178		17	+++
179			++
180			++

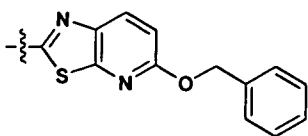
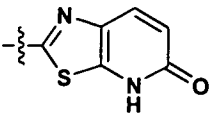
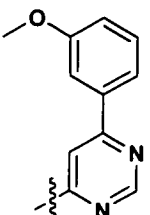
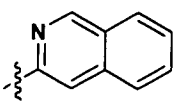
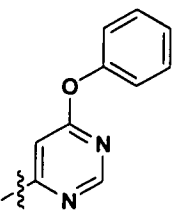
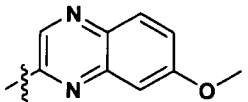
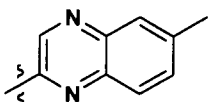
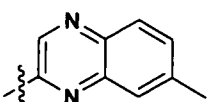
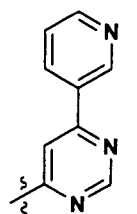
實例編號	R ¹	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
181		13	+++
182			++
183			+++
184			+
185			+
186			++
187		424	++
188			+
189			++
190			+
191			+++

實例編號	R ¹	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
192			++
193		17	+++
194		18	+++
195			+
196		13	+++
197			+++
198		15	+++
199			+
200			+++
201			+++
202		16	+++

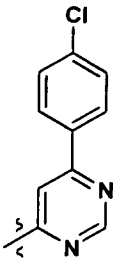
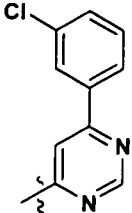
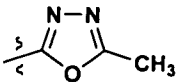
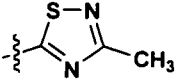
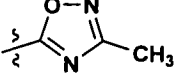
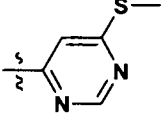
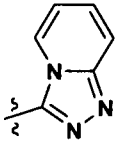
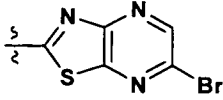
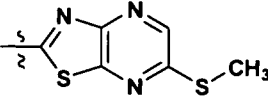
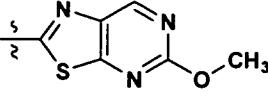
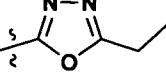
實例編號	R ¹	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
203			+++
204			++
205			++
206			+
207			++
208			+
209			+++
210		9	+++
211			++
212			+
213		9	+++

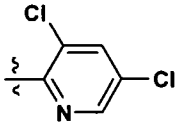
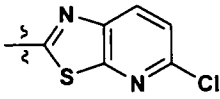
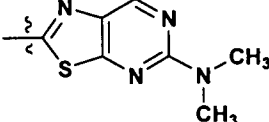
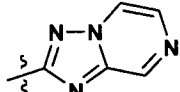
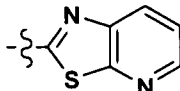
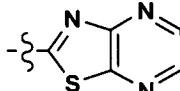
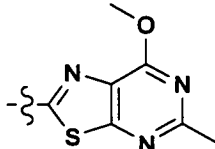
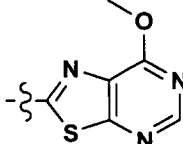
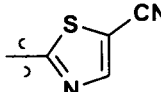
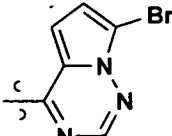
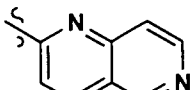
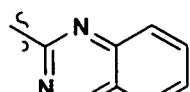
實例編號	R ¹	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
214			+++
215			+++
216			+
217			+
218		285	++
219			+
220			+++
221			++
222			++
223			++
224			++

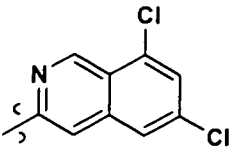
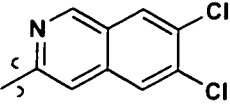
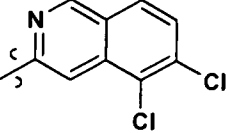
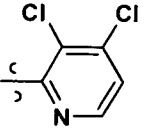
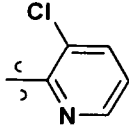
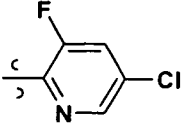
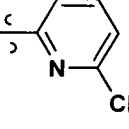
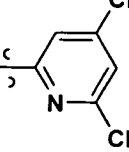
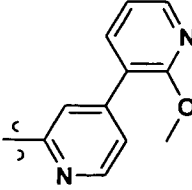
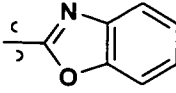
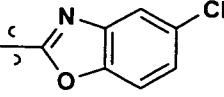
實例編號	R ¹	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
225			++
226			+++
227			++
228			+++
229			+++
230			+++
231			++
232			++
233			+++
234			+++
235			+

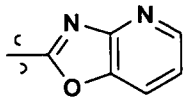
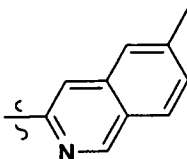
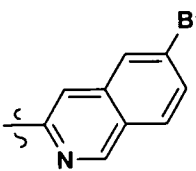
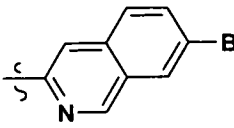
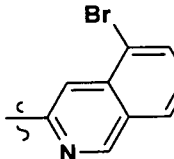
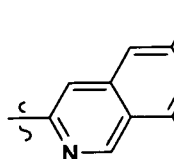
實例編號	R ¹	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
236			+
237			+++
238		16	+++
239		15	+++
240			++
241			+
242			++
243			+
244			+++

實例編號	R ¹	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
245			+++
246			+++
247			++
248			++
249			+
250			+++
251			+++
252			+++
253			+++
254			++
255			++

實例編號	R ¹	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
256			+++
257			+++
258			+
259			+
260			++
261			+++
262			+
263			+++
264			++
265			+++
266			+

實例編號	R ¹	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
267			+++
268			+++
269			+
270			+++
271			+++
272			+++
273			+
274			+
275			++
276			+++
277			+++
278			+++

實例編號	R ¹	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
279			++
280			
281			+++
282			++
283			++
284			+++
285			++
286			++
287			++
288			+++
289			+++

實例編號	R ¹	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
290			+++
291			+++
292			+++
293			++
294			+++
295			++

^a 以 EC₅₀ nM 值計之活性：

+++ = <100 nM

++ = 100-1000 nM

+ = 1000-100000 nM

^b NT = 未測試

NA = 不具活性 (>1000000 nM)

醫藥組合物及治療方法

式 I 化合物與 α7 結合且可適用於治療情感障礙及神經退化性病徵。因此，本發明之另一態樣為包含式 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的組合物。

本發明之另一態樣為式I化合物在製造用於治療情感障礙或神經退化性病徵之藥物中的用途。

本發明之另一態樣為式I化合物在製造用於治療精神分裂症或阿茲海默氏病之藥物中的用途。

本發明之另一態樣為治療情感障礙或神經退化性病徵之方法，該方法包含向患者投予治療有效量之式I化合物。

本發明之另一態樣為治療精神分裂症或阿茲海默氏病之方法，該方法包含向患者投予治療有效量之式I化合物。

本發明之另一態樣為治療精神分裂症之方法，該方法包含向患者投予治療有效量之式I化合物。

本發明之另一態樣為治療阿茲海默氏病之方法，該方法包含向患者投予治療有效量之式I化合物。

「患者」意謂據情感障礙及神經退化性病徵領域內之醫師所瞭解適於療法之人。

「治療」、「療法」及相關術語係如情感障礙及神經退化性病徵領域內之醫師所瞭解使用。

本發明之化合物通常以包含治療有效量之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之醫藥組合物形式給予且可含有習知賦形劑。醫藥學上可接受之載劑為彼等通常已知之具有可接受之安全性概況的載劑。組合物涵蓋所有常見固體及液體形式，包括(例如)膠囊、錠劑、口含劑及散劑以及液體懸浮液、糖漿、酏劑及溶液。組合物係利用普通調配技術製備，且習知賦形劑(諸如黏合劑及潤濕劑)及媒劑(諸如水及醇)通常用於組合物。例如參

見，*Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, PA，第17版，1985。

固體組合物通常以劑量單位調配，且每劑量提供約1 mg至1000 mg活性成分之組合物較佳。劑量之一些實例為1 mg、10 mg、100 mg、250 mg、500 mg及1000 mg。其他藥劑通常將存在於與臨床上所使用之該類藥劑類似之單位範圍內。其通常為0.25-1000毫克/單位。

液體組合物通常在劑量單位範圍內。一般而言，液體組合物將在1-100 mg/mL之單位劑量範圍內。劑量之一些實例為1 mg/mL、10 mg/mL、25 mg/mL、50 mg/mL及100 mg/mL。其他藥劑通常將存在於與臨床上所使用之該類藥劑類似之單位範圍內。其通常為1-100 mg/mL。

本發明涵蓋所有習知投藥模式；經口及非經腸方法較佳。一般而言，給藥方案將與臨床上所使用之其他藥劑類似。每日劑量通常將為每日每公斤體重1-100 mg。一般而言，經口需要較多化合物且非經腸需要較少化合物。然而，特定給藥方案將由醫師利用合理醫學判斷確定。

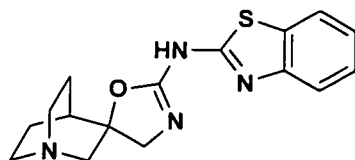
【實施方式】

¹H-NMR光譜係在Bruker 500 MHz、400 MHz或300 MHz儀器上進行且化學位移係參考四甲基矽烷($\delta=0.0$)以ppm(δ)報導。所有蒸發係在減壓下進行。除非另作說明，否則LC/MS分析係在Shimadzu儀器上利用Phenomenex-Luna 4.6×50 mm S 10逆相管柱採用4 mL/min之流速利用於甲醇/水梯度[0-100%，3 min；操作時間為4 min]中之0.1% TFA

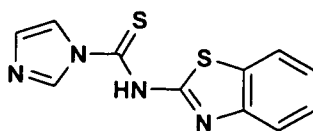
進行且UV偵測器設定為220 nm，或利用Gemini C18 4.6×50 mm 5 μ 逆相管柱採用5 mL/min之流速利用10 mM乙酸銨乙腈/水梯度[5-95%，3 min，操作時間為4 min]進行且UV偵測器設定為220 nm(陰離子質譜)。除非另作說明，否則純化可由製備型C-18管柱採用含有0.1%三氟乙酸(TFA)之甲醇-水梯度且利用Shimadzu高效液體製備型層析系統採用XTERRA 30×100 mm S5管柱在40 mL/min流速下以12 min之梯度進行。

實例1

N-(苯并[d]噻唑-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



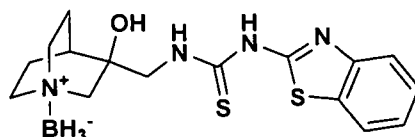
步驟A：*N*-(苯并[d]噻唑-2-基)-¹H-咪唑-1-硫代碳醯胺



向於乙腈(300 mL)中之苯并[d]噻唑-2-胺(20 g，133 mmol)中添加1,1'-硫羰基二咪唑(30.8 g，173 mmol)。在50°C下攪拌反應24小時。冷卻反應至室溫且過濾沈澱且用乙腈(2×50 mL)洗滌。在真空烘箱(40°C)中乾燥黃色粉末2小時。產物*N*-(苯并[d]噻唑-2-基)-¹H-咪唑-1-硫代碳醯胺(28.9 g，111 mmol)在未經任何進一步純化之情況下直接

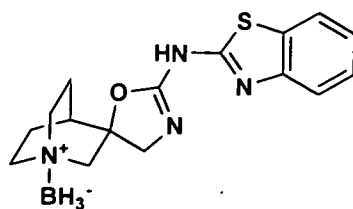
用於下一步驟中。

步驟B：(3-((3-苯并[d]噻唑-2-基硫脲基)甲基)-3-羥基-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物



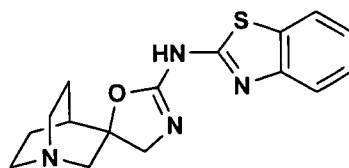
向於N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)中之N-(苯并[d]噻唑-2-基)-¹H-咪唑-1-硫代碳醯胺(9.2 g, 35 mmol)中添加根據Swain C.J.等人, *J. Med. Chem.*, **35**:1019-1031 (1992)合成之(3-(胺基甲基)-3-羥基-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(6.0 g, 35 mmol)。在65℃下攪拌反應15小時。冷卻且濃縮反應以得到粗產物。經由急驟層析(50-100%乙酸乙酯/己烷)純化粗物質以得到第一斑(spot)/溶離份, 經TLC偵測為產物。合併且濃縮溶離份以得到呈灰白色粉末狀之(3-((3-苯并[d]噻唑-2-基硫脲基)甲基)-3-羥基-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(10.6 g, 29.1 mmol, 產率83%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.88 (s, 1 H), 10.30 (s, 1 H), 7.94 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H), 7.55-7.74 (m, 1 H), 7.37-7.53 (m, *J*=7.32, 7.32 Hz, 1 H), 7.16-7.37 (m, *J*=7.63, 7.63 Hz, 1 H), 5.39 (s, 1 H), 3.85 (d, 2 H), 2.65-3.08 (m, 6 H), 1.99-2.22 (m, 1 H), 1.79-1.97 (m, 2 H), 1.66-1.79 (m, 1 H), 1.08-1.63 (m, 4 H)。MS (LC/MS) R.T.=3.40; [M+H]⁺=363.1。

步驟C：(2-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)-4H-1'-銨基螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物



向於N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)中之(3-((3-苯并[d]噻唑-2-基硫脒基)甲基)-3-羥基-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(10.6 g, 29.1 mmol)中添加N,N'-二異丙基碳化二亞胺(11.4 mL, 72.8 mmol)。在70℃下攪拌反應4小時。濃縮反應以得到粗殘餘物。添加少量乙酸乙酯(20 mL)且超音波處理懸浮液。過濾固體且用小部分乙酸乙酯(2×10 mL)洗滌。在真空烘箱(80℃)中乾燥固體以得到呈白色粉末狀之(2-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)-4H-1'-銨基螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物(6.83 g, 20.8 mmol, 產率72%)。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.09 (br. s., 1 H) 7.81 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H) 7.63 (d, *J*=7.93 Hz, 1 H) 7.30-7.40 (m, 1 H) 7.15-7.24 (m, 1 H) 3.88 (d, *J*=10.38 Hz, 1 H) 3.77 (d, *J*=10.38 Hz, 1 H) 3.25-3.37 (m, 1 H) 3.17 (dd, *J*=14.95, 1.83 Hz, 1 H) 2.99-3.10 (m, 1 H) 2.79-2.98 (m, 3 H) 2.27 (br. s., 1 H) 1.98-2.11 (m, 1 H) 1.71-1.88 (m, 3 H) 1.45 (br. s., 3 H)。 MS (LC/MS) R.T.=2.44 ; [M+H-BH₃]⁺=315.1。

步驟D：N-(苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



向於丙酮(9 mL)中之(2-(苯并[d]噻唑-2-基胺基)-4H-1'-
 銨基螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物(6.6 g,
 20.1 mmol)中添加3 M HCl(50.3 mL, 151 mmol)。在室溫
 下攪拌反應4小時。由TLC(下層斑)證明反應已完成。添加
 乙酸乙酯且隨後分離水層。用1 N氫氧化鈉中和水層。用
 乙酸乙酯(2×150 mL)萃取產物。合併有機物，用硫酸鎂乾
 燥，過濾且在真空中濃縮以得到白色粉末。向粉末中添加
 少量乙酸乙酯(20 mL)。將固體超音波處理且過濾以得到
 呈白色粉末狀之外消旋N-(苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜
 螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(5.13 g, 16.3 mmol,
 產率81%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.02 (br.
 s., 1 H) 7.79 (d, *J*=7.02 Hz, 1 H) 7.62 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H)
 7.29-7.38 (m, 1 H) 7.15-7.22 (m, 1 H) 3.90 (d, *J*=10.07 Hz,
 1 H) 3.65 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H) 2.98-3.10 (m, 2 H) 2.73-2.88
 (m, 2 H) 2.67 (t, *J*=7.78 Hz, 2 H) 2.07 (br. s., 1 H) 1.93 (br. s.,
 1 H) 1.42-1.67 (m, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.15 ;
 [M+H]⁺=315.3。

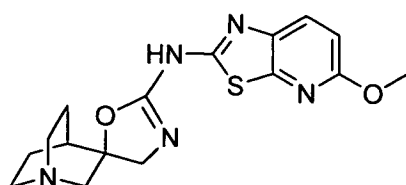
利用Chiralpak AD-H(3×25 cm, 5 μM)管柱用由CO₂/(甲
 醇/ACN/DEA=70/30/0.1(v/v/v))=77/23組成之移動相分離對
 映異構物。波長設定為300 nm。在真空中濃縮所分離之峰
 以得到白色粉末。第一個出管柱之峰為(S)-N-(苯并[d]噻

唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺 (1.45 g, 4.61 mmol, 產率 29.4%)。 (1a; S-異構物) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.03 (br. s., 1 H) 7.78 (d, $J=7.05$ Hz, 1 H) 7.61 (d, $J=7.55$ Hz, 1 H) 7.27-7.37 (m, 1 H) 7.11-7.23 (m, 1 H) 3.89 (d, $J=10.07$ Hz, 1 H) 3.64 (d, $J=10.07$ Hz, 1 H) 2.96-3.09 (m, 2 H) 2.71-2.88 (m, 2 H) 2.66 (t, $J=7.81$ Hz, 2 H) 2.02-2.11 (m, 1 H) 1.85-1.97 (m, 1 H) 1.41-1.65 (m, 3 H)。 MS (LC/MS) R.T.=1.15; $[\text{M}+\text{H}]^+=315.3$ 。

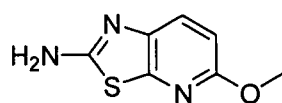
● 旋光性 (1.23 mg/mL, DMSO) = +5.20°。第二個峰為 (R)-N-(苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺 (1.21 g, 3.85 mmol, 產率 24.5%)。 (1b; R-異構物) : ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.02 (br. s., 1 H) 7.79 (d, $J=7.32$ Hz, 1 H) 7.62 (d, $J=7.63$ Hz, 1 H) 7.33 (t, $J=7.63$ Hz, 1 H) 7.18 (t, $J=7.48$ Hz, 1 H) 3.90 (d, $J=10.07$ Hz, 1 H) 3.65 (d, $J=10.07$ Hz, 1 H) 2.98-3.10 (m, 2 H) 2.73-2.87 (m, 2 H) 2.67 (t, $J=7.63$ Hz, 2 H) 2.08 (br. s., 1 H) 1.93 (br. s., 1 H) 1.42-1.67 (m, 3 H)。 MS (LC/MS) R.T.=1.15; $[\text{M}+\text{H}]^+=315.3$; 旋光性 (3.9 mg/mL, DMSO) = -3.92°。

實例 2

N-(5-甲氧基噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

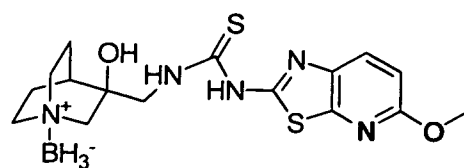


步驟A：5-甲氧基噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺



在配備有機械攪拌器、滴液漏斗及溫度計之500 mL三頸燒瓶中，添加乙酸(100 mL)且在冰浴中冷卻。向反應混合物中添加硫氰酸鉀(40 g, 412 mmol)及6-甲氧基吡啶-3-胺(6.2 g, 49.9 mmol)。在冰-鹽浴中冷卻反應直至反應溫度達到 $<0^{\circ}\text{C}$ 。經2小時以維持反應溫度 $<0^{\circ}\text{C}$ 之速率逐滴添加溴(8 mL, 156 mmol)於乙酸(30.0 mL)中之溶液。需要機械攪拌。添加完成後，攪拌混合物且將其緩慢加熱至室溫隔夜。隨後添加水(30 mL)且在油浴中加熱混合物至 85°C 。隨後趁熱過濾該混合物。將橙色濾餅重新放回至反應燒瓶中，且再添加50 mL乙酸。再加熱混合物至 85°C ，且隨後再次趁熱過濾。在冰浴中冷卻經合併之濾液且用濃氫氧化銨中和至pH 8。形成紫色沈澱物，隨後藉由過濾收集該紫色沈澱物以得到5 g粗物質。自甲醇(40 mL)中再結晶該粗物質以得到呈紫色晶體狀之5-甲氧基噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺(3 g, 16.55 mmol, 產率33.1%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.60 (1 H, d, $J=8.42$ Hz), 7.41 (2 H, s), 6.67 (1 H, d, $J=8.78$ Hz), 3.81 (3 H, s)。

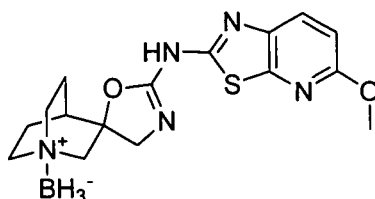
步驟B：(3-羥基-3-((3-(5-甲氧基噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)硫脲基)甲基)-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物



將5-甲氧基噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺(2.4 g, 13.24 mmol)在5×20 mL螺旋帽小瓶之間分配。向各小瓶中添加乙腈(10 mL)及硫羰基二咪唑(600 mg)。在60℃下加熱所有小瓶隔夜。合併且濃縮反應小瓶以得到粗N-(5-甲氧基噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1H-咪唑-1-硫代碳醯胺產物。

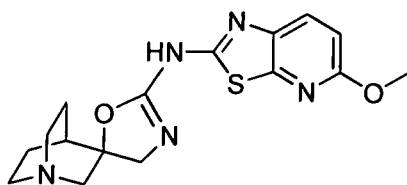
將該粗產物懸浮於N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中且隨後添加(3-(胺基甲基)-3-羥基-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(2.7 g, 15.88 mmol)。在70℃下加熱反應4小時。LC/MS展示基本上完全轉化。冷卻反應至室溫且隨後傾入水中。首先用甲苯萃取產物且隨後用氯仿萃取。合併有機物，用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到粗物質。經由急驟層析(20-100%乙酸乙酯-己烷)純化該粗物質。收集產物溶離份且在真空中濃縮以得到(3-羥基-3-((3-(5-甲氧基噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)硫脲基)甲基)-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(1.36 g, 3.46 mmol, 產率26.1%)。¹H NMR展示1:0.55莫耳比之(3-羥基-3-((3-(5-甲氧基噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)硫脲基)甲基)-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(1.36 g, 3.46 mmol, 產率26.1%)與5-甲氧基噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺(0.34 g, 1.876 mmol, 產率14.17%)。混合物在未經任何進一步純化之情況下直接用於下一步驟中。MS (LC/MS) R.T.=3.23; [M+H]⁺=392.1。

步驟C：(2-(5-甲氧基-3a,7a-二氫噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基
胺基)-4H-1'-胺基螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-
基)三氫硼化物



向於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之(3-羥基-3-((3-(5-甲
氧基噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)硫脲基)甲基)-1-胺基雙環
[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(1.7 g, 3.46 mmol)中添加N,N'-
二異丙基碳化二亞胺(1.89 mL, 12.10 mmol)。在70℃下攪
拌反應2小時。冷卻混合物且隨後傾入水中。用甲苯及氯
仿萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，
過濾且在真空中濃縮以得到粗物質。用乙醚濕磨該固體物
質。隨後過濾且乾燥固體以得到(2-(5-甲氧基-3a,7a-二氫
噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基胺基)-4H-1'-胺基螺[噁唑-5,3'-雙環
[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物(700 mg, 1.94 mmol, 產率
56.0%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.98 (1 H, s),
7.86 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 6.81 (1 H, d, *J*=8.42 Hz), 3.87 (3
H, s), 3.83 (1 H, s), 3.68-3.78 (1 H, m), 3.31 (1 H, s), 3.15-
3.29 (1 H, m), 2.78-3.14 (4 H, m), 2.26 (1 H, br. s.), 2.04 (1
H, br. s.), 1.63-1.89 (3 H, m)。

步驟D：N-(5-甲氧基噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜
螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



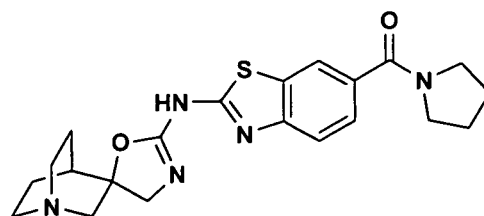
向於丙酮(10 mL)中之(2-(5-甲氧基噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基氨基)-4H-1'-銨基螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物(780 mg, 2.17 mmol)中添加3 M HCl(10 mL, 329 mmol)。在室溫下攪拌反應2小時。添加氯仿及水，且隨後分離水層。用碳酸氫鈉中和水層。用氯仿萃取產物(2次)。合併有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到呈白色粉末狀之外消旋N-(5-甲氧基噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(588 mg, 1.70 mmol, 產率78%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.90 (1 H, br. s.), 7.82-7.86 (1 H, m), 6.80 (1 H, d, *J*=8.85 Hz), 3.84-3.89 (4 H, m), 3.61 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.03 (2 H, d, *J*=5.19 Hz), 2.73-2.86 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, *J*=7.78 Hz), 2.07 (1 H, br. s.), 1.92 (1 H, br. s.), 1.45-1.65 (3 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=1.29; [M+H]⁺=346.1。

利用Chiralpak AD-H(30×250 mm, 5 μm)管柱用由35%於CO₂中之甲醇(0.1% DEA)組成之移動相分離對映異構物。波長設定為300 nm。在真空中濃縮所分離之峰以得到白色粉末。第一個出管柱之峰為(S)-N-(5-甲氧基噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(212 mg, 0.61 mmol, 產率36.1%)。(2a; S-異構物): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.89 (1 H, br. s.), 7.84 (1

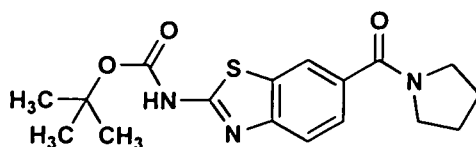
H, d, $J=8.85$ Hz), 6.77-6.82 (1 H, m), 3.84-3.89 (4 H, m), 3.61 (1 H, d, $J=10.07$ Hz), 3.03 (2 H, d, $J=5.19$ Hz), 2.74-2.86 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, $J=7.63$ Hz), 2.06 (1 H, br. s.), 1.92 (1 H, br. s.), 1.44-1.65 (3 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=1.47; $[M+H]^+=346.2$ 。旋光性 (3.57 mg/mL, DMSO) = -2.58° 。第二個峰為 (R)-N-(5-甲氧基噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺 (242 mg, 0.70 mmol, 產率 41.2%)。(2b; R-異構物): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.89 (1 H, br. s.), 7.84 (1 H, d, $J=8.85$ Hz), 6.79 (1 H, d, $J=8.55$ Hz), 3.82-3.90 (4 H, m), 3.61 (1 H, d, $J=10.07$ Hz), 3.03 (2 H, d, $J=5.49$ Hz), 2.74-2.86 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, $J=7.78$ Hz), 2.06 (1 H, br. s.), 1.92 (1 H, br. s.), 1.42-1.67 (3 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=1.30; $[M+H]^+=346.2$ 。旋光性 (3.29 mg/mL, DMSO) = $+2.43^\circ$ 。

實例 3

(2-(5H-1'-氮雜螺[噁唑-4,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-基胺)苯并[d]噻唑-6-基)吡咯啶-1-基)甲酮

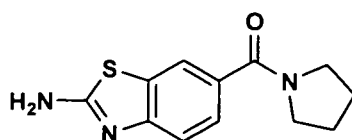


步驟 A: 6-(吡咯啶-1-羰基)苯并[d]噻唑-2-基胺基甲酸第三丁酯



在 250 mL 燒瓶中添加於四氫呋喃 (50 mL) 中之 2-(第三丁氧基羰基-胺基)苯并[d]噻唑-6-甲酸 (1.0 g, 3.4 mmol) 及吡咯啉 (0.559 mL, 6.8 mmol)。向該溶液中添加 EDC (1.3 g, 6.8 mmol)、1-羥基苯并三唑 (1.041 g, 6.8 mmol) 及 休尼格鹼 (Hunig's Base) (2.37 mL, 13.59 mmol)。在 25°C 下攪拌反應 1 小時。隨後將反應傾入水及二氯甲烷中。用二氯甲烷萃取水 3 次，且將有機層合併及濃縮。將殘餘物溶解於少量二氯甲烷中且用乙醚/己烷沈澱析出。將燒瓶放入冷凍箱中 1 小時且過濾。收集白色沈澱物以得到 6-(吡咯啉-1-羰基)苯并[d]噻唑-2-基胺基甲酸第三丁酯 (1.09 g, 3.14 mmol, 產率 92%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.95 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.61-7.77 (m, *J*=8.39, 1.98 Hz, 1 H), 7.46-7.63 (m, 1 H), 3.39-3.63 (m, 4 H), 1.74-2.00 (m, 4 H), 1.45-1.62 (m, 9 H)。MS (LC/MS) R.T.=3.40 ; [M+H]⁺=363.1。

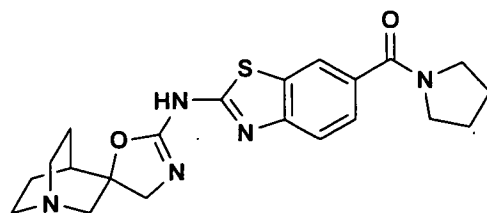
步驟 B : (2-胺基苯并[d]噻唑-6-基)(吡咯啉-1-基)甲酮



將 6-(吡咯啉-1-羰基)苯并[d]噻唑-2-基胺基甲酸第三丁酯 (1.09 g, 3.14 mmol) 溶解於二氯甲烷 (10 mL) 及 TFA (3

mL, 38.9 mmol) 中, 且在 25°C 下攪拌反應隔夜。將反應傾入分液漏斗中且小心地用碳酸氫鈉中和。用氯仿/甲醇 (4:1) 萃取液體 3 次。濃縮有機層成白色殘餘物且在乙醚中濕磨。收集沈澱物以得到 (2-胺基苯并[d]噻唑-6-基)(吡咯啉-1-基)甲酮 (0.497 g, 2.0 mmol, 64%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.86 (d, *J*=1.51 Hz, 1 H), 7.65 (s, 2 H), 7.35-7.46 (m, 1 H), 7.26-7.35 (m, 1 H), 3.41-3.57 (m, 4 H), 1.64-1.97 (m, 4 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.39; [M+H]⁺=248.1。

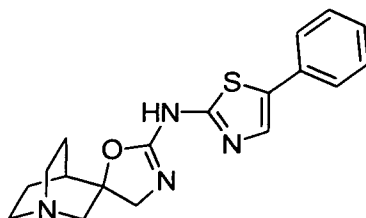
步驟 C: (2-(5H-1'-氮雜螺[噁唑-4,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-基胺)苯并[d]噻唑-6-基)吡咯啉-1-基)甲酮



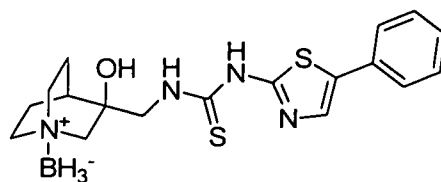
藉由遵循實例 1 步驟 A-D 之一般程序且利用 (2-胺基苯并[d]噻唑-6-基)(吡咯啉-1-基)甲酮 (實例 3, 步驟 B) 作為起始物質製備 (2-(5H-1'-氮雜螺[噁唑-4,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-基胺)苯并-[d]噻唑-6-基)吡咯啉-1-基)甲酮。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.05 (br. s., 1 H) 7.99 (d, *J*=1.76 Hz, 1 H) 7.60 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H) 7.48 (dd, *J*=8.31, 1.76 Hz, 1 H) 3.90 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H) 3.65 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H) 3.42-3.52 (m, 4 H) 3.04 (s, 2 H) 2.75-2.87 (m, 2 H) 2.67 (t, *J*=7.81 Hz, 2 H) 2.08 (br. s., 1 H) 1.76-1.98 (m, 5 H) 1.41-1.65 (m, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.33; [M+H]⁺=412.2。

實例 4

N-(5-苯基噻唑-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



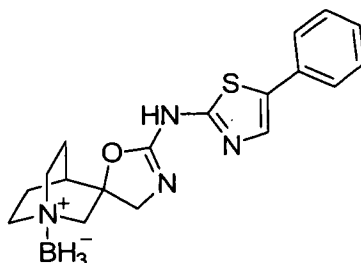
步驟 A：(3-羥基-3-((3-(5-苯基噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-
銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物



向於乙腈(6 mL)中之5-苯基噻唑-2-胺(0.52 g, 2.9 mmol)中添加1,1'-硫羰基二咪唑(0.68 g, 3.8 mmol)。在65℃下攪拌反應混合物2小時。過濾沈澱物且用乙腈(2×20 mL)洗滌以得到中間物*N*-(5-苯基噻唑-2-基)-¹H-咪唑-1-硫代碳醯胺。將中間物溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(30 mL)中且用(3-(銨基甲基)-3-羥基-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(0.5 g, 2.9 mmol)處理。在65℃下攪拌反應混合物5小時。在真空中濃縮反應且經由矽膠層析(30-100%乙酸乙酯/己烷)純化。合併且在真空中濃縮產物溶離份以得到呈白色粉末狀之(3-羥基-3-((3-(5-苯基噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(0.85 g, 2.19 mmol,

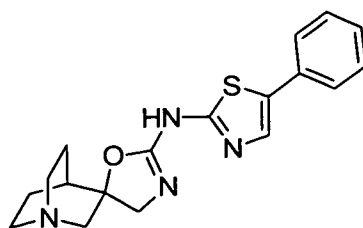
產率 74.4%)。LC/MS 證實在 LC/MS 條件下失去 BH_3 之產物：滯留時間 3.26 ($\text{M}+1-\text{BH}_3=375.33$)。

步驟 B：(2-(5-苯基噻唑-2-基胺基)-4H-1'-銨基螺-[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物



向於 N,N-二甲基甲醯胺 (20 mL) 中之 (3-羥基-3-((3-(5-苯基噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物 (0.8 g, 2.1 mmol) 中添加 N,N'-二異丙基碳化二亞胺 (1.12 mL, 7.2 mmol)。在 70°C 下攪拌反應混合物 4 小時。在真空中濃縮反應且經由矽膠層析 (40-100% 乙酸乙酯/己烷) 純化。在真空中濃縮合併之產物溶離份以得到呈白色粉末狀之 (2-(5-苯基噻唑-2-基胺基)-4H-1'-銨基螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物 (0.51 g, 1.44 mmol, 產率 70%)。LCMS 質量對應於 LC/MS 條件下失去之 BH_3 ：滯留時間 2.46 ($\text{M}+1-\text{BH}_3=341.36$)。

步驟 C：N-(5-苯基噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



向於丙酮(9 mL)中之(2-(5-苯基噻唑-2-基胺基)-4H-1'-鉍基螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物(0.56 g, 1.58 mmol)中添加 3 M HCl(3.95 mL, 11.86 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4小時且隨後用 1 N 氫氧化鈉中和。用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取產物，接著用氯仿(2×20 mL)萃取。合併有機物，用硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到白色粉末。經逆相 HPLC(Phenomenex Luna 30×100 mm；波長 220；梯度時間 10 min；流速 40 mL/min；溶劑 A：10% 甲醇-90% 水-0.1% TFA，溶劑 B：90% 甲醇-10% 水-0.1% TFA)純化粗產物。合併溶離份，用 1 N 氫氧化鈉中和且用乙酸乙酯(2×30 mL)及氯仿(2×30 mL)萃取。合併有機物，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到呈白色粉末狀之 N-(5-苯基噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.4 g, 1.175 mmol, 產率)74.3%。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.63 (1 H, br. s.), 7.71 (1 H, s), 7.52 (2 H, d, $J=7.32$ Hz), 7.37 (2 H, t, $J=7.78$ Hz), 7.25 (1 H, t, $J=7.32$ Hz), 3.82 (1 H, d, $J=10.07$ Hz), 3.57 (1 H, d, $J=9.77$ Hz), 3.02 (2 H, d, $J=4.27$ Hz), 2.79 (2 H, t, $J=7.63$ Hz), 2.66 (2 H, t, $J=7.63$ Hz), 2.04 (1 H, br. s.), 1.92-1.97 (1 H, m), 1.44-1.65 (3 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=1.52； $[\text{M}+\text{H}]^+=341.3$ 。

利用 Chiralpak AS-H(30×250 mm, 5 μm)管柱用由 30% 於 CO_2 中之甲醇(0.1% DEA)組成之移動相分離對映異構物，且在 300 nm 下 UV 監測。在真空中濃縮所分離之峰以得到

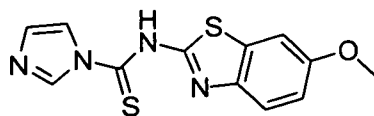
白色粉末。第一個出管柱之峰得到 0.4 g, 1.15 mmol, 32.7% (4a, S-異構物): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.69 (s, 1 H), 7.69-7.87 (m, 1 H), 7.52-7.66 (m, $J=10.99$ Hz, 2 H), 7.37-7.51 (m, 2 H), 7.21-7.38 (m, 2 H), 3.52-4.00 (m, 2 H), 2.98-3.23 (m, 2 H), 2.78-2.94 (m, 2 H), 2.64-2.78 (m, 2 H), 1.88-2.19 (m, $J=60.43$ Hz, 2 H), 1.40-1.77 (m, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.77; $[\text{M}+\text{H}]^+=341.1$ 。

第二個峰得到 0.4 g, 1.15 mmol, 32.7%。(4b, R-異構物): L M.P. 187-9°C。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.64 (s, 1 H), 7.62-7.84 (m, 1 H), 7.44-7.61 (m, 2 H), 7.33-7.46 (m, 2 H), 7.18-7.31 (m, 1 H), 3.50-3.99 (m, 2 H), 2.94-3.14 (m, 2 H), 2.74-2.91 (m, 2 H), 2.61-2.72 (m, 2 H), 2.05 (s, 1 H), 1.82-2.00 (m, 1 H), 1.34-1.72 (m, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.78; $[\text{M}+\text{H}]^+=341.1$ 。

實例 5

N-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

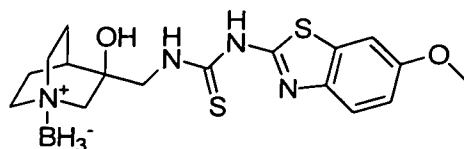
步驟 A: *N*-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)- ^1H -咪唑-1-硫代碳醯胺



向於乙腈(20 mL)中之6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-胺(0.53 g, 2.94 mmol)中添加 1,1'-硫羰基二咪唑(0.681 g, 3.82

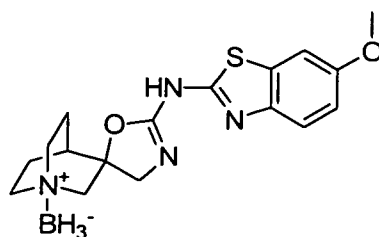
mmol)。在 65°C 下攪拌反應混合物 24 小時。過濾沈澱物且用乙腈 (2×20 mL) 洗滌以得到產物。產物在未經任何進一步純化或表徵之情況下直接用於下一步驟中。

步驟 B：(3-羥基-3-((3-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)-硫脲基)甲基)-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物



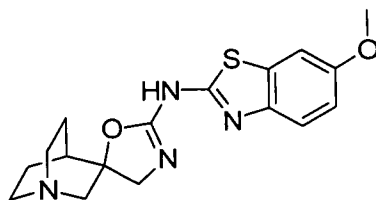
向於 N,N-二甲基甲醯胺 (20 mL) 中之 N-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)-¹H-咪唑-1-硫代碳醯胺 (0.82 g, 2.82 mmol) 中添加 (3-(銨基甲基)-3-羥基-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物 (0.48 g, 2.82 mmol)。在 65°C 下攪拌反應混合物 6 小時。在真空中濃縮反應且隨後經矽膠層析 (30%-100% 乙酸乙酯/己烷) 純化。合併且濃縮純溶離份以得到呈白色粉末狀之 (3-羥基-3-((3-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物 (0.7 g, 1.78 mmol, 產率 63.2%)。LC/MS 證實 LC/MS 條件下失去 BH₃ 之產物：滯留時間 3.11 (M+1-BH₃=379.4)。

步驟 C：(2-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基氨基)-4H-1'-銨基螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物



向於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之(3-羥基-3-((3-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(0.68 g, 1.73 mmol)中添加N,N'-二異丙基碳化二亞胺(0.95 mL, 6.1 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物4小時。濃縮反應且經由矽膠層析(40-100%乙酸乙酯/己烷)純化。合併且在真空中濃縮產物溶離份以得到呈白色粉末狀之(2-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基胺基)-4H-1'-胺基螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物(0.35 g, 0.98 mmol, 產率56.4%)。LC/MS $MH^+-BH_3=345.2$ 。

步驟D：N-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



向於丙酮(9 mL)中之(2-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基胺基)-4H-1'-胺基螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物(0.33 g, 0.921 mmol)中添加3 M HCl(2.30 mL, 6.91 mmol)。在室溫下攪拌反應4小時且隨後用1 N氫氧化鈉中和。用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取產物，接著用氯仿(2×20 mL)萃取。合併有機物，用硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到白色粉末。經逆相HPLC(Phenomenex Luna 30×100 mm；波長220；梯度時間10 min；流速40 mL/min；溶劑A：10%甲醇-90%水-0.1% TFA，溶劑B：90%甲醇-10%水-

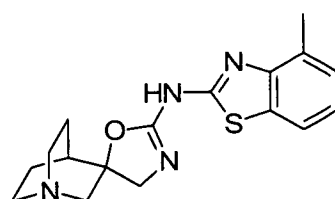
0.1% TFA)純化粗產物。合併溶離份，用1 N氫氧化鈉中和且用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取。合併有機物，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到呈白色粉末狀之N-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.25 g, 0.73 mmol, 產率 79%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.88 (1 H, d, *J*=1.22 Hz), 7.48-7.52 (1 H, m), 7.40 (1 H, d, *J*=2.75 Hz), 6.92 (1 H, dd, *J*=8.70, 2.59 Hz), 3.87 (1 H, d, *J*=9.77 Hz), 3.77 (3 H, s), 3.61 (1 H, d, *J*=9.77 Hz), 3.03 (2 H, s), 2.75-2.86 (2 H, m), 2.67 (2 H, t, *J*=7.78 Hz), 2.06 (1 H, br. s.), 1.91 (1 H, br. s.), 1.41-1.65 (3 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=1.44; [M+H]⁺=345.3。

利用 Chiralpak AD-H(30×250 mm, 5 μm)管柱用由23%於CO₂中之甲醇(0.1% DEA)組成之移動相分離對映異構物，且在220 nm下UV監測。在真空中濃縮所分離之峰以得到白色粉末。第一個出管柱之峰得到205.5 mg, 0.60 mmol, 34.1 %。(5a, S-異構物): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.88 (1 H, br. s.), 7.50 (1 H, d, *J*=8.81 Hz), 7.40 (1 H, d, *J*=2.52 Hz), 6.92 (1 H, dd, *J*=8.81, 2.77 Hz), 3.87 (1 H, d, *J*=9.82 Hz), 3.77 (3 H, s), 3.58-3.65 (1 H, m), 3.02 (2 H, s), 2.74-2.86 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, *J*=7.68 Hz), 2.03-2.08 (1 H, m), 1.91 (1 H, br. s.), 1.39-1.65 (3 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=1.40; [M+H]⁺=345.2。第二個峰得到206.9 mg, 0.6 mmol, 34 %。(5b, R-異構物): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.88 (1 H, br. s.), 7.50 (1 H, d,

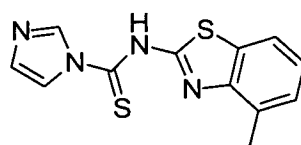
$J=8.56$ Hz), 7.40 (1 H, d, $J=2.52$ Hz), 6.93 (1 H, dd, $J=8.81$, 2.52 Hz), 3.87 (1 H, d, $J=10.07$ Hz), 3.77 (3 H, s), 3.62 (1 H, d, $J=10.07$ Hz), 3.02 (2 H, s), 2.75-2.86 (2 H, m), 2.67 (2 H, t, $J=7.68$ Hz), 2.04-2.09 (1 H, m), 1.92 (1 H, br. s.), 1.42-1.66 (3 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=1.70 ; $[M+H]^+=345.1$ 。

實例6

N-(4-甲基苯并[d]噻唑-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

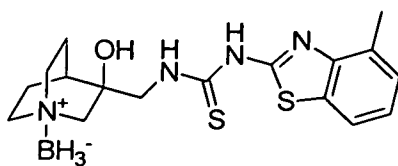


步驟A：*N*-(4-甲基苯并[d]噻唑-2-基)-¹H-咪唑-1-硫代碳醯胺



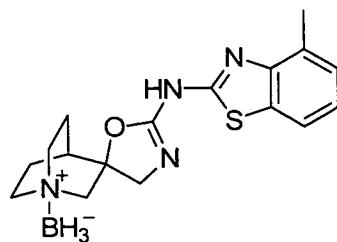
向於乙腈(30 mL)中之4-甲基苯并[d]噻唑-2-胺(1.1 g, 6.7 mmol)中添加1,1'-硫羰基二咪唑(1.552 g, 8.71 mmol)。在50℃下攪拌反應混合物18小時。冷卻反應至室溫且過濾沈澱物且用乙腈(2×50 mL)洗滌。在真空烘箱(50℃)中乾燥黃色粉末1小時以得到*N*-(4-甲基苯并[d]噻唑-2-基)-¹H-咪唑-1-硫代碳醯胺(900 mg, 3.28 mmol, 產率49%)且隨後在未經任何進一步純化或表徵之情況下用於下一步驟中。

步驟B：(3-羥基-3-((3-(4-甲基苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物



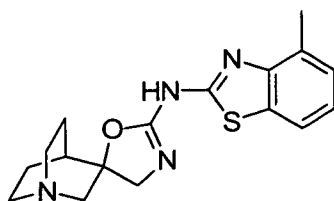
向於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之N-(4-甲基苯并[d]噻唑-2-基)-¹H-咪唑-1-硫代碳醯胺(0.71 g, 2.59 mmol)中添加(3-(胺基甲基)-3-羥基-1-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(0.44 g, 2.59 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物4小時。濃縮反應且經由矽膠層析(40-100%乙酸乙酯/己烷)純化。在真空中濃縮產物溶離份以得到呈白色粉末狀之(3-羥基-3-((3-(4-甲基苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(0.65 g, 1.73 mmol, 產率66.7%)。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.93 (1 H, s), 7.74 (1 H, d, *J*=7.63 Hz), 7.22-7.26 (1 H, m), 7.19 (1 H, t, *J*=7.63 Hz), 3.75-3.93 (2 H, m), 2.72-2.95 (6 H, m), 2.56 (3 H, s), 2.03-2.14 (1 H, m), 1.95 (1 H, br. s.), 1.78-1.87 (1 H, m), 1.73 (1 H, ddd, *J*=13.81, 9.23, 5.04 Hz), 1.56 (1 H, td, *J*=9.99, 7.78 Hz), 1.38 (2 H, br. s.)。 (LC/MS) R.T.=3.70; [M+H]⁺=375.2。

步驟C：(2-(4-甲基苯并[d]噻唑-2-基胺基)-4H-1'-胺基-螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物



向於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之(3-羥基-3-((3-(4-甲基苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-銦基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(0.62 g, 1.65 mmol)中添加N,N'-二異丙基碳化二亞胺(0.33 mL, 2.14 mmol)。在70°C下攪拌反應混合物4小時。濃縮反應且經由矽膠層析(40-100%乙酸乙酯/己烷)純化。在真空中濃縮產物溶離份以得到呈白色粉末狀之(2-(4-甲基苯并[d]噻唑-2-基胺基)-4H-1'-銦基螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物(0.4 g, 1.17 mmol, 產率70.9%)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.90 (s, 1 H), 7.61 (d, $J=7.63$ Hz, 1 H), 7.13-7.17 (m, 1 H), 7.09 (t, $J=7.48$ Hz, 1 H), 3.90 (d, $J=10.38$ Hz, 1 H), 3.77 (d, $J=10.38$ Hz, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 3.30 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H), 3.13-3.20 (m, 2 H), 3.00-3.09 (m, 1 H), 2.85-2.94 (m, 4 H), 2.57 (s, 4 H), 2.28 (s, 1 H), 2.06 (s, 1 H), 1.75-1.83 (m, 4 H), 1.45 (s, 1 H)。 (LC/MS) R.T.=2.73; $[\text{M}+\text{H}]^+=343.2$ 。

步驟D: N-(4-甲基苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



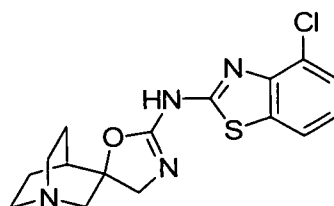
向於丙酮(9 mL)中之(2-(4-甲基苯并[d]噻唑-2-基胺基)-4H-1'-胺基螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物(0.38 g, 1.11 mmol)中添加3 M HCl(2.78 mL, 8.33 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4小時。添加乙酸乙酯且收集水層且用1 N氫氧化鈉中和。用乙酸乙酯(2×40 mL)萃取產物。合併有機物，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到呈白色粉末狀之N-(4-甲基苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.195 g, 0.594 mmol, 產率53.5%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.84 (s, 1 H), 7.60 (d, *J*=7.32 Hz, 1 H), 7.13-7.17 (m, 1 H), 7.08 (t, *J*=7.63 Hz, 1 H), 3.92 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.66 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 3.04 (s, 2 H), 2.76-2.85 (m, 2 H), 2.68 (t, *J*=7.48 Hz, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 2.09 (s, 1 H), 1.93 (s, 1 H), 1.61 (d, *J*=3.05 Hz, 1 H), 1.60 (s, 1 H), 1.50 (dd, *J*=7.17, 2.59 Hz, 1 H)。 (LC/MS) R.T.=1.76; [M+H]⁺=329.2。

利用Chiralcel OJ-H(30×250 mm, 5 μm)管柱用由30%於CO₂中之甲醇(0.1% DEA)組成之移動相分離對映異構物，且在300 nm下UV監測。在真空中濃縮所分離之峰以得到白色粉末。第一個出管柱之峰得到0.07 g, 0.21 mmol, 38.9%。(6a, S-異構物): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.83 (br. s., 1 H) 7.59 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H) 7.11-7.18 (m, 1 H) 7.08 (t, *J*=7.63 Hz, 1 H) 3.92 (d, *J*=10.38 Hz, 1 H) 3.66 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H) 3.04 (s, 2 H) 2.73-2.89 (m, 2 H) 2.61-2.72 (m, 2 H) 2.56 (s, 3 H) 2.09 (br. s., 1 H) 1.93 (br.

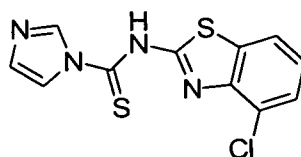
s., 1 H) 1.43-1.71 (m, 3 H) 。 MS (LC/MS) R.T.=1.75 ;
 $[M+H]^+=329.1$ 。 第二個峰得到 0.07 g , 0.21 mmol , 38.1
 % 。 (6b , R-異構物) : ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm
 8.84 (br. s., 1 H) 7.59 (d, $J=7.63$ Hz, 1 H) 7.15 (d, $J=7.20$
 Hz, 1 H) 7.08 (t, $J=7.48$ Hz, 1 H) 3.92 (d, $J=9.77$ Hz, 1 H)
 3.66 (d, $J=10.07$ Hz, 1 H) 3.00-3.09 (m, 2 H) 2.73-2.87 (m,
 2 H) 2.62-2.72 (m, 2 H) 2.56 (s, 3 H) 2.05-2.12 (m, 1 H)
 1.93 (br. s., 1 H) 1.56-1.67 (m, 2 H) 1.45-1.55 (m, 1 H) 。
 MS (LC/MS) R.T.=1.75 ; $[M+H]^+=329.1$ 。

實例 7

N-(4-氯苯并[d]噻唑-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環
 [2.2.2]辛烷]-2-胺



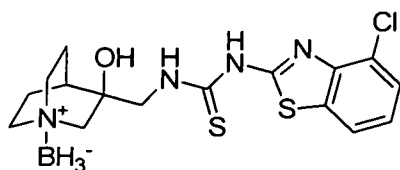
步驟 A : *N*-(4-氯苯并[d]噻唑-2-基)- ^1H -咪唑-1-硫代碳醯胺



向於乙腈 (30 mL) 中之 4-氯苯并[d]噻唑-2-胺 (1.12 g ,
 6.07 mmol) 中 添 加 1,1'-硫 羰 基 二 咪 唑 (1.405 g , 7.89
 mmol) 。 在 50°C 下 攪 拌 反 應 混 合 物 18 小 時 。 冷 卻 反 應 至 室
 溫 且 過 濾 沉 澱 物 且 用 乙 腈 (2×50 mL) 洗 滌 。 在 真 空 烘 箱

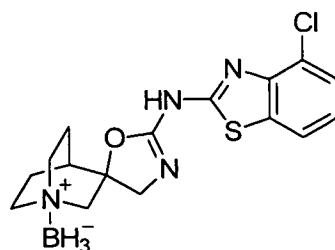
(40°C) 中乾燥黃色粉末 1 小時以得到 N-(4-氯苯并[d]噻唑-2-基)-¹H-咪唑-1-硫代碳醯胺 (0.33 g, 1.12 mmol, 產率 18.5%) 且隨後在未經任何進一步純化或表徵之情況下用於下一步驟中。

步驟 B : (3-((3-(4-氯苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-3-羥基-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物



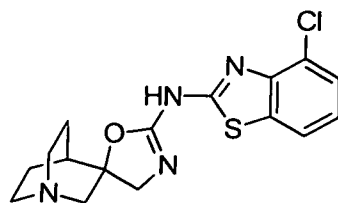
向於 N,N-二甲基甲醯胺 (20 mL) 中之 N-(4-氯苯并[d]噻唑-2-基)-¹H-咪唑-1-硫代碳醯胺 (0.3 g, 1.018 mmol) 中添加 (3-(銨基甲基)-3-羥基-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物 (0.173 g, 1.018 mmol)。在 70°C 下攪拌反應混合物 4 小時。濃縮反應且經由矽膠層析 (60-100% 乙酸乙酯/己烷) 純化。在真空中濃縮產物溶離份以得到呈白色粉末狀之 (3-((3-(4-氯苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-3-羥基-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物 (0.25 g, 0.63 mmol, 產率 61.9%)。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.19 (s, 1 H) 9.72 (br. s., 1 H) 7.93 (d, *J*=7.93 Hz, 1 H) 7.51 (d, *J*=7.93 Hz, 1 H) 7.26-7.32 (m, 1 H) 5.32 (s, 1 H) 3.88 (dd, *J*=13.73, 4.88 Hz, 1 H) 3.75 (dd, *J*=13.73, 4.88 Hz, 1 H) 2.73-2.95 (m, 6 H) 2.08 (br. s., 1 H) 1.96 (br. s., 1 H) 1.79-1.89 (m, 1 H) 1.68-1.78 (m, 1 H) 1.52-1.61 (m, 1 H) 1.39 (br. s., 3 H)。

步驟C：(2-(4-氯苯并[d]噻唑-2-基胺基)-4H-1'-胺基螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物



向於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之(3-((3-(4-氯苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-3-羥基-1-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(0.23 g, 0.58 mmol)中添加N,N'-二異丙基碳化二亞胺(0.117 mL, 0.75 mmol)。在70℃下攪拌反應混合物4小時。濃縮反應且經由矽膠層析(40-100%乙酸乙酯/己烷)純化。在真空中濃縮產物溶離份以得到呈白色粉末狀之(2-(4-氯苯并[d]噻唑-2-基胺基)-4H-1'-胺基螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物(0.1 g, 0.27 mmol, 產率47.6%)。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.95 (s, 1 H) 7.79 (d, *J*=7.93 Hz, 1 H) 7.42 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H) 7.18 (t, *J*=7.93 Hz, 1 H) 3.92 (d, *J*=10.38 Hz, 1 H) 3.77 (d, *J*=10.38 Hz, 1 H) 3.26-3.38 (m, 1 H) 3.19 (dd, *J*=15.26, 1.53 Hz, 1 H) 3.01-3.11 (m, 1 H) 2.81-3.00 (m, 3 H) 2.31 (br. s., 1 H) 2.03-2.15 (m, 1 H) 1.70-1.89 (m, 3 H) 1.45 (br. s., 3 H)。

步驟D：N-(4-氯苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



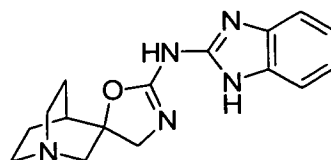
向於丙酮(9 mL)中之(2-(4-氯苯并[d]噻唑-2-基胺基)-4H-1'-胺基螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物(0.08 g, 0.221 mmol)中添加3 M HCl(0.551 mL, 1.654 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4小時。添加乙酸乙酯且收集水層且用1 N氫氧化鈉中和。用乙酸乙酯(2×40 mL)萃取產物。合併有機物，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到呈白色粉末狀之N-(4-氯苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.05 g, 0.14 mmol, 產率65.0%)。¹H NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.90 (br. s., 1 H) 7.77 (dd, *J*=7.78, 1.07 Hz, 1 H) 7.41 (dd, *J*=7.78, 1.07 Hz, 1 H) 7.17 (t, *J*=7.78 Hz, 1 H) 3.94 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H) 3.67 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H) 3.00-3.11 (m, 2 H) 2.76-2.88 (m, 2 H) 2.68 (t, *J*=7.63 Hz, 2 H) 2.11 (br. s., 1 H) 1.91-2.00 (m, 1 H) 1.47-1.67 (m, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=2.11; [M+H]⁺=349.1。

利用Chiralcel OJ-H(30×250 mm, 5 μm)管柱用由30%於CO₂中之甲醇(0.1% DEA)組成之移動相分離對映異構物。波長設定為220 nM。在真空中濃縮所分離之峰以得到白色粉末。第一個出管柱之峰為(S)-N-(4-氯苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.11 g, 0.30 mmol, 產率34.8%)。(7a, S-異構物): ¹H NMR (500

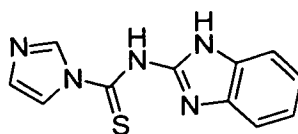
MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.90 (br. s., 1 H) 7.77 (d, $J=7.32$ Hz, 1 H) 7.41 (d, $J=7.93$ Hz, 1 H) 7.17 (t, $J=7.93$ Hz, 1 H) 3.94 (d, $J=10.07$ Hz, 1 H) 3.67 (d, $J=10.07$ Hz, 1 H) 3.00-3.11 (m, 2 H) 2.76-2.90 (m, 2 H) 2.68 (t, $J=7.78$ Hz, 2 H) 2.11 (br. s., 1 H) 1.91-2.01 (m, 1 H) 1.47-1.68 (m, 3 H)。
MS (LC/MS) R.T.=2.06; $[M+H]^+=349.1$ 。第二個峰為(R)-N-(4-氯苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.11 g, 0.30 mmol, 產率35.2%)。(7b, R-異構物): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.89 (br. s., 1 H) 7.77 (d, $J=7.93$ Hz, 1 H) 7.40 (d, $J=7.93$ Hz, 1 H) 7.16 (t, $J=7.93$ Hz, 1 H) 3.94 (d, $J=10.07$ Hz, 1 H) 3.67 (d, $J=10.07$ Hz, 1 H) 2.99-3.11 (m, 2 H) 2.74-2.88 (m, 2 H) 2.68 (t, $J=7.78$ Hz, 2 H) 2.11 (br. s., 1 H) 1.90-2.01 (m, 1 H) 1.44-1.68 (m, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=2.07; $[M+H]^+=349.1$ 。

實例8

N-(^1H -苯并[d]咪唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

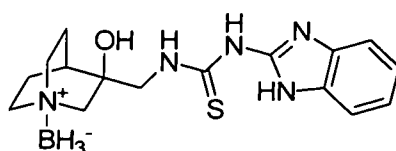


步驟A: N-(^1H -苯并[d]咪唑-2-基)- ^1H -咪唑-1-硫代碳醯胺



向於乙腈(30 mL)中之¹H-苯并[d]咪唑-2-胺(1.28 g, 9.61 mmol)中添加1,1'-硫羰基二咪唑(2.227 g, 12.5 mmol)。在50°C下攪拌反應混合物18小時。冷卻反應至室溫且過濾沈澱物且用乙腈(2×50 mL)洗滌。在真空烘箱(40°C)中乾燥黃色粉末1小時以得到N-(¹H-苯并[d]咪唑-2-基)-¹H-咪唑-1-硫代碳醯胺(1.8 g, 7.4 mmol, 產率77%)且隨後在未經任何進一步純化或表徵之情況下用於下一步驟中。

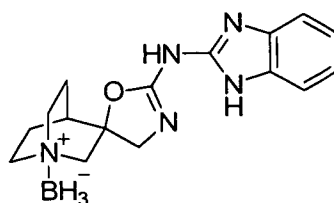
步驟B：(3-((3-¹H-苯并[d]咪唑-2-基硫脲基)甲基)-3-羥基-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物



向於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之N-(¹H-苯并[d]咪唑-2-基)-¹H-咪唑-1-硫代碳醯胺(1.07 g, 4.4 mmol)中添加(3-(胺基甲基)-3-羥基-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(0.748 g, 4.4 mmol)。在70°C下攪拌反應混合物4小時。濃縮反應且經由矽膠層析(60-100%乙酸乙酯/己烷)純化。在真空中濃縮產物溶離份以得到呈白色粉末狀之(3-((3-¹H-苯并[d]咪唑-2-基硫脲基)甲基)-3-羥基-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(1.28 g, 3.71 mmol, 產率84%)。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.41 (s, 1 H), 11.16 (s, 1 H), 7.43 (d, J=3.05 Hz, 3 H), 7.13 (ddd, J=9.46, 3.81, 3.51 Hz, 3 H), 5.36 (s, 1 H), 4.01-4.07 (m, 3 H), 3.79 (dd, J=13.28, 4.12 Hz, 1 H), 2.83-2.92 (m, 6 H), 2.71 (d, J=14.04 Hz, 2

H), 2.04-2.13 (m, 2 H), 1.89-1.94 (m, 3 H), 1.74 (td, $J=9.46, 5.49$ Hz, 2 H), 1.51-1.59 (m, 2 H), 1.38 (s, 2 H), 1.31 (s, 1 H)。LC/MS證實在LC/MS條件下失去 BH_3 之產物：滯留時間2.75($M+1-\text{BH}_3=332.2$)。

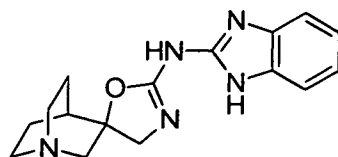
步驟C：(2-(^1H -苯并[d]咪唑-2-基胺基)-4H-1'-銨基螺-[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物



向於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之(3-((3- ^1H -苯并[d]咪唑-2-基硫脲基)甲基)-3-羥基-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(1.0 g, 2.9 mmol)中添加N,N'-二異丙基碳化二亞胺(0.587 mL, 3.77 mmol)。在70°C下攪拌反應混合物4小時。濃縮反應且經由矽膠層析(40-100%乙酸乙酯/己烷)純化。在真空中濃縮產物溶離份以得到呈白色粉末狀之(2-(^1H -苯并[d]咪唑-2-基胺基)-4H-1'-銨基螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物(0.81 g, 2.6 mmol, 產率90%)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.29 (s, 1 H), 6.99-7.05 (m, 2 H), 3.90 (t, $J=9.77$ Hz, 1 H), 3.75 (d, $J=10.38$ Hz, 1 H), 3.26-3.35 (m, 1 H), 3.13 (dd, $J=14.95, 1.53$ Hz, 1 H), 2.98-3.06 (m, 1 H), 2.84-2.92 (m, 3 H), 2.22 (s, 1 H), 1.98-2.05 (m, 1 H), 1.72-1.82 (m, 3 H), 1.45 (s, 1 H)。LC/MS證實LC/MS條件下失去 BH_3 之產物：滯留時間

2.29(M+1-BH₃=298.2)。

步驟D：N-(¹H-苯并[d]咪唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺-[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



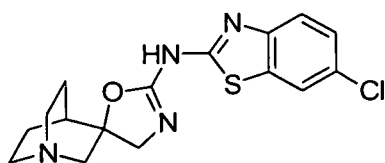
向於丙酮(9 mL)中之(2-(¹H-苯并[d]咪唑-2-基胺基)-4H-1'-胺基螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物(0.77 g, 2.5 mmol)中添加3 M HCl(6.2 mL, 18.6 mmol)。在室溫下攪拌反應4小時。添加乙酸乙酯且收集水層且用1 N氫氧化鈉中和。用乙酸乙酯(2×40 mL)萃取產物。合併有機物，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到呈白色粉末狀之N-(¹H-苯并[d]咪唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.5 g, 1.68 mmol, 產率68%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.45 (s, 1 H), 9.20 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.00 (dd, *J*=5.65, 2.90 Hz, 4 H), 3.91 (d, *J*=10.07 Hz, 2 H), 3.64 (d, *J*=10.07 Hz, 2 H), 2.98-3.05 (m, 4 H), 2.73-2.82 (m, 4 H), 2.67 (t, *J*=7.63 Hz, 4 H), 2.03 (d, *J*=2.75 Hz, 2 H), 1.85-1.92 (m, 2 H), 1.54-1.63 (m, 4 H), 1.44-1.51 (m, 2 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.30; [M+H]⁺=298.2。

利用Chiralpak AS-H(30×250 mm, 5 μm)管柱用由30%於CO₂中之甲醇(0.1% DEA)組成之移動相分離對映異構物，且在330 nm下UV監測。在真空中濃縮所分離之峰以得到

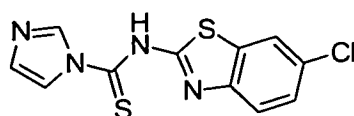
白色粉末。第一個出管柱之峰得到 0.11 g, 0.36 mmol, 33.0 %。(8a; R-異構物): M.P. 255°C (dec)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.43 (br. s., 1 H) 9.16 (br. s., 1 H) 7.14-7.53 (m, 2 H) 6.82-7.09 (m, 2 H) 3.91 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H) 3.64 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H) 2.96-3.09 (m, 2 H) 2.71-2.87 (m, 2 H) 2.62-2.73 (m, 2 H) 2.01-2.08 (m, 1 H) 1.81-1.97 (m, 1 H) 1.54-1.66 (m, 2 H) 1.40-1.53 (m, 1 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.26; [M+H]⁺=298.2。第二個峰得到 0.11 g, 0.36 mmol, 33.0%。(8b; S-異構物): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.43 (br. s., 1 H) 9.20 (br. s., 1 H) 7.10-7.60 (m, 2 H) 6.83-7.11 (m, 2 H) 3.91 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H) 3.64 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H) 2.94-3.16 (m, 2 H) 2.71-2.86 (m, 2 H) 2.59-2.72 (m, 2 H) 1.97-2.09 (m, 1 H) 1.81-1.95 (m, 1 H) 1.53-1.71 (m, 2 H) 1.41-1.53 (m, 1 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.28; [M+H]⁺=298.2。

實例 9

N-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

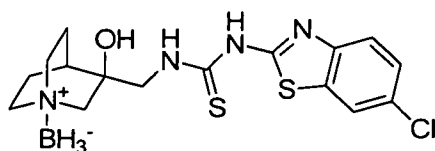


步驟 A: *N*-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)-1*H*-咪唑-1-硫代碳醯胺



向於乙腈 (30 mL) 中之 6-氯苯并[d]噻唑-2-胺 (1.14 g, 6.17 mmol) 中添加 1,1'-硫羰基二咪唑 (1.43 g, 8 mmol)。在 50°C 下攪拌反應 18 小時。冷卻反應至室溫且過濾沈澱物且用乙腈 (2×50 mL) 洗滌。在真空烘箱 (40°C) 中乾燥黃色粉末 1 小時以得到 N-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)-¹H-咪唑-1-硫代碳醯胺 (1.16 g, 3.9 mmol, 產率 64%) 且隨後在未經任何進一步純化或表徵之情況下用於下一步驟中。

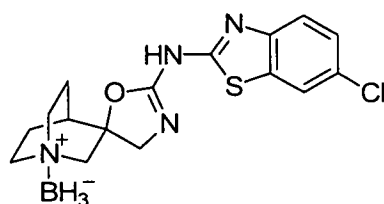
步驟 B : (3-((3-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-3-羥基-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物



向於 N,N-二甲基甲醯胺 (20 mL) 中之 N-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)-¹H-咪唑-1-硫代碳醯胺 (0.86 g, 2.9 mmol) 中添加 (3-(胺基甲基)-3-羥基-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物 (0.5 g, 2.9 mmol)。在 70°C 下攪拌反應 4 小時。濃縮反應且經由矽膠層析 (60-100% 乙酸乙酯/己烷) 純化。在真空中濃縮產物溶離份以得到呈白色粉末狀之 (3-((3-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-3-羥基-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物 (0.4 g, 1.01 mmol, 產率 34.6%)。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.92 (br. s., 1 H) 9.89 (br. s., 1 H) 8.08 (br. s., 1 H) 7.62 (br. s., 1 H) 7.40-7.50 (m, 1 H) 5.40 (br. s., 1 H) 3.88 (d, *J*=10.20 Hz, 1 H) 3.76 (d, *J*=10.20 Hz, 1 H) 2.67-3.02 (m, 6 H) 2.08 (br. s., 1 H) 1.80-1.95 (m,

2 H) 1.73 (br. s., 1 H) 1.01-1.63 (m, 4 H) 。 MS (LC/MS) R.T.=3.87 ; $[M+H]^+=395.1$ 。

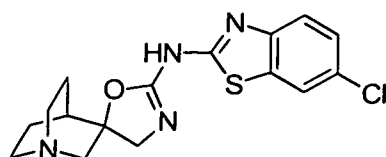
步驟C：(2-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基胺基)-4H-1'-胺基螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物



向於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之(3-((3-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-3-羥基-1-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(0.37 g, 0.93 mmol)中添加N,N'-二異丙基碳化二亞胺(0.19 mL, 1.2 mmol)。在70℃下攪拌反應4小時。濃縮反應且經由矽膠層析(40-100%乙酸乙酯/己烷)純化。在真空中濃縮產物溶離份以得到呈白色粉末狀之(2-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基胺基)-4H-1'-胺基螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物(0.12 g, 0.33 mmol, 產率35.5%)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.10 (br. s., 1 H) 7.95 (d, $J=2.14$ Hz, 1 H) 7.60 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H) 7.36 (dd, $J=8.55, 2.14$ Hz, 1 H) 3.88 (d, $J=10.38$ Hz, 1 H) 3.76 (d, $J=10.38$ Hz, 1 H) 3.26-3.37 (m, 1 H) 3.17 (dd, $J=14.95, 1.83$ Hz, 1 H) 3.00-3.11 (m, 1 H) 2.80-2.97 (m, 3 H) 2.28 (br. s., 1 H) 2.00-2.11 (m, 1 H) 1.69-1.88 (m, 3 H) 1.46 (br. s., 3 H) 。 LC/MS：滯留時間2.94 ($M+1-\text{BH}_3=349.1$) 。

步驟D：N-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-

5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



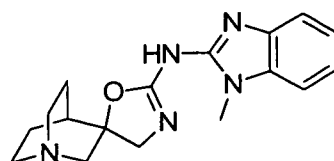
向於丙酮(9 mL)中之(2-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基胺基)-4H-1'-胺基螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物(0.1 g, 0.28 mmol)中添加3 M HCl(0.69 mL, 2.07 mmol)。在室溫下攪拌反應4小時。添加乙酸乙酯且收集水層且用1 N 氫氧化鈉中和。用乙酸乙酯(2×40 mL)萃取產物。合併有機物，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到呈白色粉末狀之N-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.06 g, 0.17 mmol, 產率62.4%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.03 (br. s., 1 H) 7.93 (d, *J*=2.14 Hz, 1 H) 7.58 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.35 (dd, *J*=8.55, 2.14 Hz, 1 H) 3.90 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H) 3.65 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H) 2.99-3.11 (m, 2 H) 2.73-2.89 (m, 2 H) 2.67 (t, *J*=7.63 Hz, 2 H) 2.08 (br. s., 1 H) 1.82-1.99 (m, 1 H) 1.43-1.67 (m, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=2.07; [M+H]⁺=349.1。

利用Chiralpak AS-H(30×250 mm, 5 μm)管柱用由30%於CO₂中之甲醇(0.1% DEA)組成之移動相分離對映異構物，且在220 nm下UV監測。在真空中濃縮所分離之峰以得到白色粉末。第一個出管柱之峰得到0.034 g, 0.10 mmol, 36.2%。(9a; S-異構物): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.02 (br. s., 1 H) 7.93 (d, *J*=2.14 Hz, 1 H) 7.58 (d,

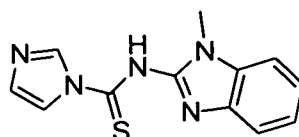
$J=8.55$ Hz, 1 H) 7.35 (dd, $J=8.55$, 2.14 Hz, 1 H) 3.90 (d, $J=10.07$ Hz, 1 H) 3.65 (d, $J=10.07$ Hz, 1 H) 2.97-3.11 (m, 2 H) 2.73-2.89 (m, 2 H) 2.67 (t, $J=7.48$ Hz, 2 H) 2.08 (br. s., 1 H) 1.93 (br. s., 1 H) 1.43-1.69 (m, 3 H) 。 MS (LC/MS) R.T.=2.05 ; $[M+H]^+=349.1$ 。 旋光性 $=+4.00^\circ$ 。 第二個峰得到 0.037 g , 0.10 mmol , 39.4 % 。 (9b ; R-異構物) : ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.02 (br. s., 1 H) 7.93 (d, $J=2.14$ Hz, 1 H) 7.58 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H) 7.35 (dd, $J=8.55$, 2.44 Hz, 1 H) 3.90 (d, $J=10.07$ Hz, 1 H) 3.65 (d, $J=10.07$ Hz, 1 H) 2.93-3.13 (m, 2 H) 2.72-2.91 (m, 2 H) 2.62-2.73 (m, 2 H) 2.08 (br. s., 1 H) 1.93 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H) 1.44-1.68 (m, 3 H) 。 MS (LC/MS) R.T.=2.04 ; $[M+H]^+=349.1$ 。 旋光性 $=-3.74^\circ$ 。

實例 10

N-(1-甲基- ^1H -苯并[d]咪唑-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



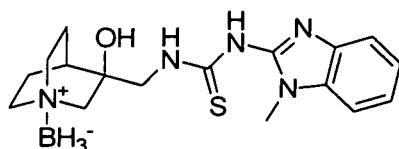
步驟 A : *N*-(1-甲基- ^1H -苯并[d]咪唑-2-基)- ^1H -咪唑-1-硫代碳醯胺



向於乙腈(30 mL)中之1-甲基- ^1H -苯并[d]咪唑-2-胺(1.28 g ,

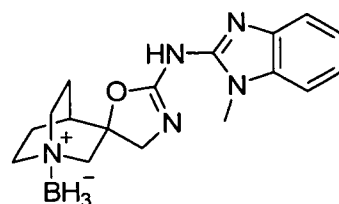
8.7 mmol) 中添加 1,1'- 硫 羰 基 二 咪 唑 (2.015 g, 11.31 mmol)。在 50°C 下攪拌反應 18 小時。冷卻反應至室溫且過濾沈澱物且用乙腈 (2×50 mL) 洗滌。在真空烘箱 (40°C) 中乾燥黃色粉末 1 小時以得到 N-(1-甲基-¹H-苯并[d]咪唑-2-基)-¹H-咪唑-1-硫代碳醯胺 (1.6 g, 6.22 mmol, 產率 71.5%) 且隨後在未經任何進一步純化或表徵之情況下用於下一步驟中。

步驟 B：(3-羥基-3-((3-(1-甲基-¹H-苯并[d]咪唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物



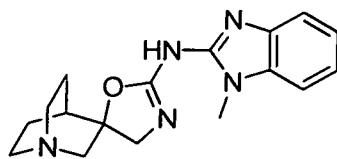
向於 N,N-二甲基甲醯胺 (20 mL) 中之 N-(1-甲基-¹H-苯并[d]咪唑-2-基)-¹H-咪唑-1-硫代碳醯胺 (1.04 g, 4.04 mmol) 中添加 (3-(銨基甲基)-3-羥基-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物 (0.687 g, 4.04 mmol)。在 70°C 下攪拌反應 4 小時。濃縮反應且經由矽膠層析 (60-100% 乙酸乙酯/己烷) 純化。在真空中濃縮產物溶離份以得到呈白色粉末狀之 (3-羥基-3-((3-(1-甲基-¹H-苯并[d]咪唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物 (1.28 g, 3.56 mmol, 產率 88%)。LC/MS 證實 LC/MS 條件下失去 BH₃ 之產物：滯留時間 3.01 (M+1-BH₃=346.2)。

步驟 C：(2-(1-甲基-¹H-苯并[d]咪唑-2-基氨基)-4H-1'-銨基螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物



向於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之(3-羥基-3-((3-(1-甲基-¹H-苯并[d]咪唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(1.19 g, 3.31 mmol)中添加N,N'-二異丙基碳化二亞胺(1.55 mL, 9.9 mmol)。在70℃下攪拌反應4小時。濃縮反應且經由矽膠層析(40-100%乙酸乙酯/己烷)純化。在真空中濃縮產物溶離份以得到呈白色粉末狀之(2-(1-甲基-¹H-苯并[d]咪唑-2-基胺基)-4H-1'-銨基螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物(0.94 g, 2.9 mmol, 產率87%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.36 (br. s., 1 H) 7.34-7.44 (m, 1 H) 7.26-7.34 (m, 1 H) 7.00-7.12 (m, 2 H) 3.90 (d, *J*=10.32 Hz, 1 H) 3.77 (d, *J*=10.32 Hz, 1 H) 3.57 (s, 3 H) 3.28 (dd, *J*=14.86, 2.27 Hz, 1 H) 3.13 (dd, *J*=14.86, 1.51 Hz, 1 H) 2.95-3.08 (m, 1 H) 2.75-2.95 (m, 3 H) 2.22 (br. s., 1 H) 1.96-2.11 (m, 1 H) 1.67-1.89 (m, 3 H) 1.43 (br. s., 3 H)。LC/MS：滯留時間2.37 (M+1-BH₃=312.2)。

步驟D：N-(1-甲基-¹H-苯并[d]咪唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



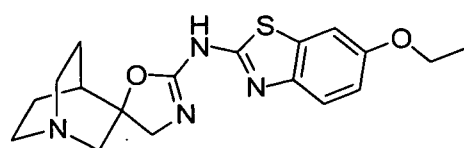
向於丙酮(9 mL)中之(2-(1-甲基-¹H-苯并[d]咪唑-2-基胺基)-4H-1'-胺基螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物(0.92 g, 2.8 mmol)中添加3 M HCl(7.1 mL, 21.2 mmol)。在室溫下攪拌反應4小時。添加乙酸乙酯且收集水層且用1 N氫氧化鈉中和。用乙酸乙酯(2×40 mL)萃取產物。合併有機物，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到呈白色粉末狀之N-(1-甲基-¹H-苯并[d]咪唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.84 g, 2.7 mmol, 產率95%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.24-9.39 (m, 1 H) 7.33-7.42 (m, 1 H) 7.25-7.33 (m, 1 H) 6.99-7.10 (m, 2 H) 3.92 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H) 3.66 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H) 3.57 (s, 3 H) 2.97-3.08 (m, 2 H) 2.78 (t, *J*=7.81 Hz, 2 H) 2.67 (t, *J*=7.81 Hz, 2 H) 2.01-2.09 (m, 1 H) 1.80-1.96 (m, 1 H) 1.40-1.66 (m, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.49; [M+H]⁺=312.2。

利用Chiralcel OJ-H(30×250 mm, 5 μm)管柱用由22%於CO₂中之甲醇(0.1% DEA)組成之移動相分離對映異構物，且在300 nm下UV監測。在真空中濃縮所分離之峰以得到白色粉末。第一個出管柱之峰得到0.065 g, 0.205 mmol, 39.8%。(10a, R-異構物): ¹H NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.31 (br. s., 1 H) 7.35-7.45 (m, 1 H) 7.26-7.34 (m, 1 H)

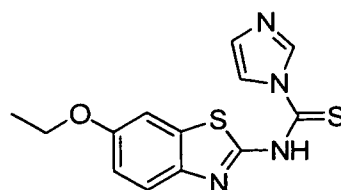
7.00-7.15 (m, 2 H) 3.93 (d, $J=10.10$ Hz, 1 H) 3.67 (d, $J=10.10$ Hz, 1 H) 3.59 (s, 3 H) 2.93-3.13 (m, 2 H) 2.74-2.89 (m, 2 H) 2.61-2.74 (m, 2 H) 2.05 (br. s., 1 H) 1.91 (br. s., 1 H) 1.38-1.68 (m, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.37; $[M+H]^+=312.2$ 。旋光性 $=-16.02^\circ$ 。第二個峰得到 0.06 g, 0.19 mmol, 36.8%。
(10b; S-異構物): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.31 (br. s., 1 H) 7.33-7.43 (m, 1 H) 7.25-7.33 (m, 1 H) 6.93-7.11 (m, 2 H) 3.93 (dd, $J=9.92, 3.20$ Hz, 1 H) 3.67 (dd, $J=9.92, 3.20$ Hz, 1 H) 3.58 (s, 3 H) 2.94-3.13 (m, 2 H) 2.74-2.85 (m, 2 H) 2.59-2.72 (m, 2 H) 2.04 (br. s., 1 H) 1.90 (br. s., 1 H) 1.37-1.70 (m, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.37; $[M+H]^+=312.2$ 。旋光性 $=+35.99^\circ$ 。

實例 11

N-(6-乙氧基苯并[d]噻唑-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



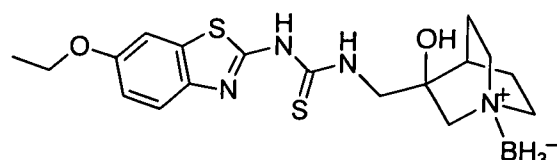
步驟 A: *N*-(6-乙氧基苯并[d]噻唑-2-基)-1*H*-咪唑-1-硫代碳醯胺



在小瓶中置放於乙腈(15 mL)中之6-乙氧基苯并[d]噻唑-

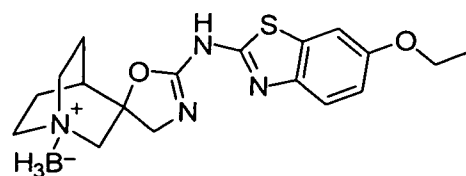
2-胺(1.5 g, 7.72 mmol)及二(¹H-咪唑-1-基)甲硫酮(1.789 g, 10.04 mmol)。加熱反應至80℃隔夜。過濾反應混合物且收集沈澱物以得到2.4公克(7.88 mmol, 102%)鐵銹色固體。

步驟B：(3-((3-(6-乙氧基苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-3-羥基-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物



在小瓶中置放於N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)中之N-(6-乙氧基苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代碳醯胺(2.4 g, 7.88 mmol)及(3-(胺基甲基)-3-羥基-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(1.341 g, 7.88 mmol)。加熱反應至80℃。2小時後，將反應傾入水及氯仿中，且萃取有機物且濃縮成紅色油狀物。該物質在未經任何進一步純化或表徵之情況下用於下一反應中。

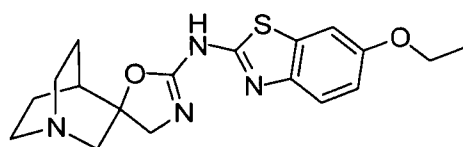
步驟C：(2-(6-乙氧基苯并[d]噻唑-2-基胺基)-4H-1'-銨基螺-[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物



在燒瓶中置放於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之(3-((3-(6-乙氧基苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)-甲基)-3-羥基-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(3.2 g, 7.9 mmol)及N,N'-

二異丙基碳化二亞胺(4.3 mL, 27.6 mmol)。加熱反應至70°C 歷時2小時且隨後傾入水及氯仿中。收集有機物且濃縮成殘餘物。在乙醚中濕磨殘餘物且經由真空過濾收集沈澱物以得到1.11公克(2.98 mmol, 37.8%)灰色粉末。

步驟D：N-(6-乙氧基苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

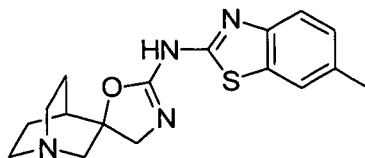


在小瓶中置放於丙酮(10 mL)中之(2-(6-乙氧基苯并[d]噻唑-2-基胺基)-4H-1'-氮雜螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物(500 mg, 1.34 mmol)及HCl(8.06 mL, 24.17 mmol)。以HPLC監測反應。2小時後，由LC/MS證明反應已完成。將反應傾入水及氯仿中，且撇開有機層。中和水層且用氯仿萃取(2次)。將第二氯仿溶離份濃縮成白色殘餘物。在乙醚中濕磨固體且收集沈澱物以得到314.4 mg (0.877 mmol, 65.3%)所要物質。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.89 (1 H, br. s.), 7.50 (1 H, d, *J*=8.81 Hz), 7.38 (1 H, d, *J*=2.52 Hz), 6.91 (1 H, dd, *J*=8.81, 2.52 Hz), 4.03 (2 H, q, *J*=7.05 Hz), 3.87 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.62 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.02 (2 H, s), 2.78 (2 H, t, *J*=7.81 Hz), 2.66 (2 H, t, *J*=7.68 Hz), 2.05 (1 H, br. s.), 1.91 (1 H, br. s.), 1.42-1.67 (3 H, m), 1.33 (3 H, t, *J*=7.05 Hz)。MS (LC/MS) R.T.=1.60; [M+H]⁺=359.0。

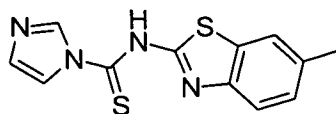
利用 Chiralpak AS-H(30×250 mm, 5 μm)管柱用由30%於CO₂中之甲醇(0.1% DEA)組成之移動相分離對映異構物，且在300 nm下UV監測。在真空中濃縮所分離之峰以得到白色粉末。第一個出管柱之峰得到62.4 mg, 0.17 mmol, 31.2%。(11a; S-異構物): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.87 (1 H, br. s.), 7.49 (1 H, d, *J*=8.55 Hz), 7.38 (1 H, d, *J*=2.44 Hz), 6.91 (1 H, dd, *J*=8.85, 2.44 Hz), 4.03 (2 H, q, *J*=7.02 Hz), 3.87 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.61 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.02 (2 H, s), 2.72-2.85 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, *J*=7.63 Hz), 2.05 (1 H, br. s.), 1.91 (1 H, br. s.), 1.43-1.64 (3 H, m), 1.33 (3 H, t, *J*=7.02 Hz)。MS (LC/MS) R.T.=1.81; [M+H]⁺=359.1。第二個峰得到58.9 mg, 0.164 mmol, 29.5%。(11b; R-異構物): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.86 (1 H, br. s.), 7.48 (1 H, d, *J*=8.85 Hz), 7.37 (1 H, d, *J*=2.44 Hz), 6.91 (1 H, d, *J*=2.75 Hz), 4.02 (2 H, q, *J*=7.02 Hz), 3.86 (1 H, d, *J*=9.77 Hz), 3.61 (1 H, d, *J*=9.77 Hz), 3.01 (2 H, s), 2.72-2.85 (2 H, m), 2.62-2.69 (2 H, m), 2.04 (1 H, d, *J*=2.44 Hz), 1.90 (1 H, d, *J*=4.27 Hz), 1.42-1.63 (3 H, m), 1.29-1.35 (3 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=1.52; [M+H]⁺=359.1。

實例12

N-(6-甲基苯并[*d*]噻唑-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

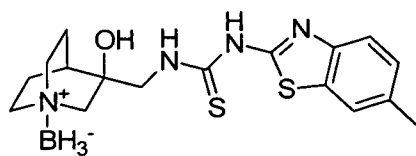


步驟A：N-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基)-¹H-咪唑-1-硫代碳醯胺



向於乙腈(30 mL)中之6-甲基苯并[d]噻唑-2-胺(1 g, 6.2 mmol)中添加1,1'-硫羰基二咪唑(1.44 g, 8.1 mmol)。在50°C下攪拌反應18小時。冷卻反應至室溫且過濾沈澱物且用乙腈(2×50 mL)洗滌。在真空烘箱(40°C)中乾燥黃色粉末1小時以得到N-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基)-¹H-咪唑-1-硫代碳醯胺(1.06 g, 3.86 mmol, 產率62%)且隨後在未經任何進一步純化或表徵之情況下用於下一步驟中。

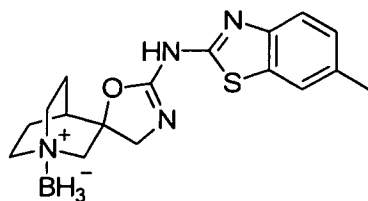
步驟B：(3-羥基-3-((3-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物



向於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之N-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基)-¹H-咪唑-1-硫代碳醯胺(0.96 g, 3.5 mmol)中添加(3-(銨基甲基)-3-羥基-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(0.595 g, 3.5 mmol)。在70°C下攪拌反應4小時。濃縮反應混合物且經由矽膠層析(40-100%乙酸乙酯/己烷)純化。在真空中濃縮產物溶離份以得到呈白色粉末狀之(3-羥基-

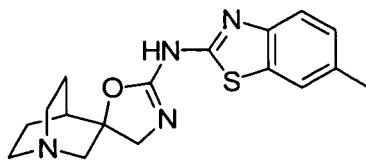
3-((3-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(0.88 g, 2.338 mmol, 產率 66.8%)。MS (LC/MS) R.T.=3.71; $[M+H]^+=375.2$ 。

步驟C: (2-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基胺基)-4H-1'-銨基螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物



向於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之(3-羥基-3-((3-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(0.86 g, 2.285 mmol)中添加N,N'-二異丙基碳化二亞胺(0.288 g, 2.285 mmol)。在70°C下攪拌反應4小時。濃縮反應且添加乙酸乙酯。過濾沈澱物且再用乙酸乙酯洗滌。在真空烘箱(70°C)中乾燥粉末以得到呈白色粉末狀之(2-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基胺基)-4H-1'-銨基螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物(0.65 g, 1.899 mmol, 產率 83%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.03 (1 H, br. s.), 7.59 (1 H, s), 7.51 (1 H, d, *J*=8.24 Hz), 7.15 (1 H, d, *J*=8.24 Hz), 3.86 (1 H, d, *J*=10.38 Hz), 3.74 (1 H, d, *J*=10.38 Hz), 3.29 (1 H, dd, *J*=15.26, 1.83 Hz), 3.14 (1 H, d, *J*=15.26 Hz), 2.99-3.09 (1 H, m), 2.80-2.95 (3 H, m), 2.36 (3 H, s), 2.25 (1 H, br. s.), 2.03 (1 H, t, *J*=10.22 Hz), 1.70-1.85 (3 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=2.78; $[M+H]^+=343.2$ 。

步驟D：N-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



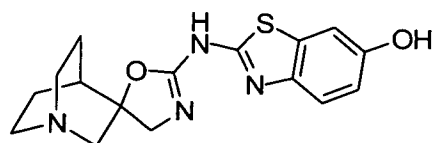
向於丙酮(9 mL)中之(2-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基胺基)-4H-1'-胺基螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物(0.24 g, 0.70 mmol)中添加3 M HCl(1.753 mL, 5.26 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4小時。添加乙酸乙酯且收集水層且用1 N氫氧化鈉中和。用乙酸乙酯(2×40 mL)萃取產物。合併有機物，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到呈白色粉末狀之N-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.19 g, 0.58 mmol, 產率83%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.96 (1 H, br. s.), 7.57 (1 H, s), 7.49 (1 H, d, *J*=8.24 Hz), 7.13 (1 H, d, *J*=8.24 Hz), 3.88 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.63 (1 H, d, *J*=9.77 Hz), 2.98-3.04 (2 H, m), 2.72-2.85 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, *J*=7.63 Hz), 2.36 (3 H, s), 2.05 (1 H, d, *J*=2.14 Hz), 1.91 (1 H, br. s.), 1.53-1.64 (2 H, m), 1.42-1.53 (1 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=1.79; [M+H]⁺=329.2。

利用Chiralcel OJ-H(4.6×25 cm, 5 μm)管柱用30%於CO₂中之甲醇(0.1% DEA)分離對映異構物，且在300 nm下UV監測。在真空中濃縮所分離之峰以得到白色粉末。第一個出管柱之峰得到0.11 g, 0.34 mmol, 55%。(12a; R-異構

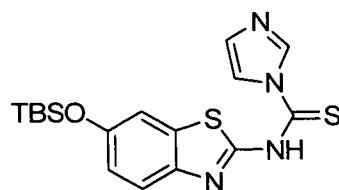
物) : ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.95 (s, 1 H), 7.57 (s, 2 H), 7.48 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H), 7.13 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H), 3.89 (d, $J=10.38$ Hz, 2 H), 3.63 (d, $J=10.38$ Hz, 2 H), 2.99-3.06 (m, 4 H), 2.75-2.84 (m, 4 H), 2.67 (t, $J=7.63$ Hz, 4 H), 2.37 (s, 7 H), 2.06 (s, 2 H), 1.92 (s, 2 H), 1.55-1.64 (m, 4 H), 1.49 (dd, $J=9.77, 2.44$ Hz, 2 H) 。 MS (LC/MS) R.T.=1.80 ; $[\text{M}+\text{H}]^+=329.2$ 。 旋光性=-4.52 。 第二個峰得到 0.11 g , 0.34 mmol , 55% 。 (12b ; S-異構物) : ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.96 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.49 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H), 7.14 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H), 3.89 (d, $J=10.07$ Hz, 1 H), 3.63 (d, $J=10.07$ Hz, 1 H), 3.03 (d, $J=2.44$ Hz, 2 H), 2.75-2.84 (m, 2 H), 2.67 (t, $J=7.78$ Hz, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.06 (s, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.55-1.64 (m, 2 H), 1.49 (dd, $J=9.77, 2.75$ Hz, 1 H) 。 MS (LC/MS) R.T.=1.80 ; $[\text{M}+\text{H}]^+=329.2$ 。 旋光性=+10.08 。

實例13

2-(4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-基胺基) 苯并[d]噻唑-6-醇

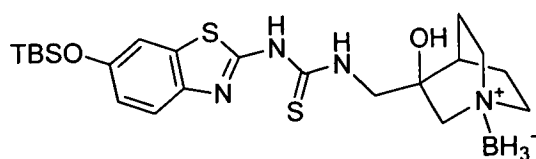


步驟A : N-(6-(第三丁基二甲基矽烷基氧基) 苯并[d]噻唑-2-基)-1*H*-咪唑-1-硫代碳醯胺



向於乙腈(30 mL)中之6-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)苯并[d]噻唑-2-胺(如 WO 2007/086800 第 102 頁中所述製備)(3.1 g, 11.05 mmol)中添加硫羰基二咪唑(2.56 g, 14.37 mmol)。加熱反應至 70°C 隔夜。冷卻反應至室溫且過濾沈澱物且用乙腈洗滌以得到黃色固體。產物 N-(6-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代碳醯胺(3.85 g, 9.86 mmol, 產率 89%)在未經任何進一步純化之情況下直接用於下一步驟中。MS (LC/MS) R.T.=2.56; $[M+H]^+=388.9$ 。

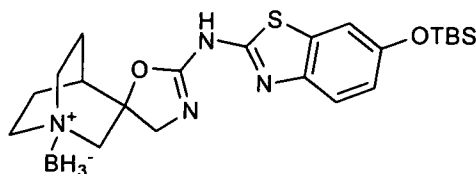
步驟 B: (3-((3-(6-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-3-羥基-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物



向於 N,N-二甲基甲醯胺(40 mL)中之 N-(6-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代碳醯胺(3.85 g, 9.86 mmol)中添加(3-(胺基甲基)-3-羥基-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(1.68 g, 9.86 mmol)。在 80°C 下加熱反應 2 小時。冷卻反應且隨後傾入氯仿與水之混合物中。收集有機層且在真空中濃縮以得到呈黃色油狀之(3-

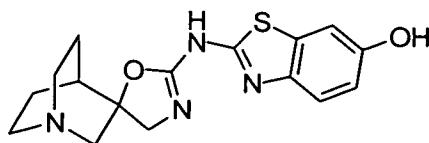
((3-(6-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-3-羥基-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物 (6.2 g)。

步驟C：(2-(6-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)苯并[d]噻唑-2-基胺基)-4H-1'-銨基螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物



向於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之(3-((3-(6-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-3-羥基-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(4.9 g, 9.9 mmol)中添加1,3-二異丙基碳化二亞胺(5.4 mL, 34.5 mmol)。加熱反應至80℃且以LC/MS監測。冷卻反應且隨後傾入氯仿與水之混合物中。收集有機層且在真空中濃縮。在乙醚中濕磨殘留殘餘物。收集沈澱物以得到(2-(6-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)苯并[d]噻唑-2-基胺基)-4H-1'-銨基螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物(3.28 g, 7.15 mmol, 產率72.6%)。MS (LC/MS) R.T.=3.60; $[M+H-BH_3]^+=445.2$ 。

步驟D：2-(4H-1'-氮雜螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-基胺基)苯并[d]噻唑-6-醇



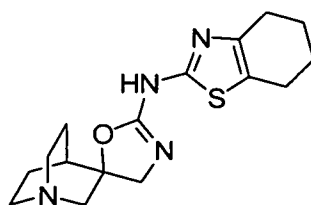
向於丙酮(10 mL)中之(2-(6-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)苯并[d]噻唑-2-基胺基)-4H-1'-氮基螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物(3.2 g, 6.98 mmol)中添加HCl(8.14 mL, 24.43 mmol)。在室溫下攪拌反應3小時。將混合物傾入水中且用飽和碳酸氫鈉中和。隨後用氯仿萃取水層。收集有機層且在真空中濃縮。在乙醚中濕磨殘留殘餘物以得到呈白色粉末狀之外消旋2-(4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-基胺基)苯并[d]噻唑-6-醇(958 mg, 2.90 mmol, 產率41.5%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.36 (1 H, br. s.), 8.85 (1 H, br. s.), 7.41 (1 H, d, *J*=8.85 Hz), 7.12 (1 H, d, *J*=2.44 Hz), 6.78 (1 H, dd, *J*=8.85, 2.44 Hz), 3.86 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.61 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 2.96-3.06 (2 H, m), 2.71-2.85 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, *J*=7.78 Hz), 2.04 (1 H, br. s.), 1.90 (1 H, br. s.), 1.43-1.64 (3 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=1.03; [M+H]⁺=331.29。

利用Chiralpak AD-H(30×250 mm, 5 μm)管柱用由30%於CO₂中之甲醇(0.1% DEA)組成之移動相分離對映異構物。波長設定為300 nm。在真空中濃縮所分離之峰以得到白色粉末。第一個出管柱之峰為(S)-2-(4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-基胺基)苯并[d]噻唑-6-醇(395.2 mg, 1.19 mmol, 產率41.4%)。(13a, S-異構物): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.36 (1 H, br. s.), 8.84 (1 H, br. s.), 7.41 (1 H, d, *J*=8.55 Hz), 7.12 (1 H, d, *J*=2.44 Hz), 6.78 (1 H, dd, *J*=8.55, 2.44 Hz), 3.86 (1 H, d, *J*=9.77 Hz), 3.61 (1

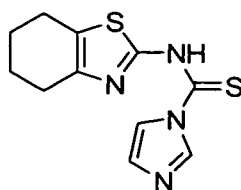
H, d, $J=10.07$ Hz), 2.96-3.05 (2 H, m), 2.72-2.84 (2 H, m), 2.65 (2 H, t, $J=7.63$ Hz), 2.04 (1 H, br. s.), 1.90 (1 H, br. s.), 1.52-1.64 (2 H, m), 1.43-1.52 (1 H, m) 。 MS (LC/MS) R.T.=1.30 ; $[M+H]^+=331.4$ 。第二個峰為 (R)-2-(4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-基氨基) 苯并[d]噁唑-6-醇 (375 mg, 1.14 mmol, 產率 39.3%) 。 (13b, R-異構物) : ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.40 (1 H, d, $J=8.55$ Hz), 7.11 (1 H, d, $J=2.44$ Hz), 6.77 (1 H, dd, $J=8.55, 2.44$ Hz), 3.86 (1 H, d, $J=10.07$ Hz), 3.60 (1 H, d, $J=10.07$ Hz), 3.01 (2 H, s), 2.73-2.84 (2 H, m), 2.65 (2 H, t, $J=7.78$ Hz), 2.04 (1 H, br. s.), 1.90 (1 H, br. s.), 1.54-1.62 (2 H, m), 1.43-1.52 (1 H, m) 。 MS (LC/MS) R.T.=1.43 ; $[M+H]^+=331.4$ 。

實例 14

N-(4,5,6,7-四氫苯并[d]噁唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

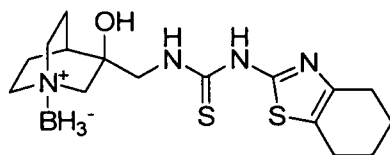


步驟 A : *N*-(4,5,6,7-四氫苯并[d]噁唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代碳醯胺



向於乙腈(20 mL)中之4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-胺(0.5 g, 3.24 mmol)中添加二(1H-咪唑-1-基)甲硫酮(0.58 g, 3.24 mmol)。在50°C下攪拌反應4小時。冷卻且濃縮反應以得到粗產物。經由急驟層析(50-100%乙酸乙酯-己烷)純化粗物質以得到呈白色粉末狀之N-(4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代碳醯胺(0.60 g, 2.27 mmol, 產率70.0%)。

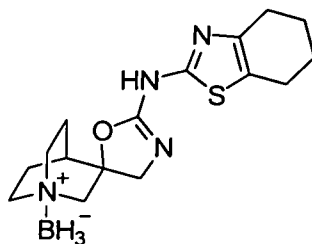
步驟B：(3-羥基-3-((3-(4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物



向於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之N-(4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代碳醯胺(0.54 g, 2 mmol)中添加(3-(銨基甲基)-3-羥基-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(0.35 g, 2 mmol)。在50°C下攪拌反應3小時。冷卻且濃縮反應以得到粗產物。經由急驟層析(50-100%乙酸乙酯-己烷)純化粗物質以得到作為產物之第一斑/溶離份(TLC)。合併且濃縮溶離份以得到呈白色粉末狀之(3-羥基-3-((3-(4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(0.51 g, 1.39 mmol, 產率68.2%)。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 11.46 (s, 1 H), 5.26 (s, 1 H), 3.89 (dd, *J*=13.58, 5.34 Hz, 1 H), 3.68 (dd, *J*=13.73, 4.88 Hz, 1 H), 2.55-2.94 (m, 8 H), 2.06 (dd,

$J=9.31, 3.20$ Hz, 1 H), 1.66-1.90 (m, 6 H), 1.21-1.59 (m, 4 H); $[M+H]^+=365.1$ 。

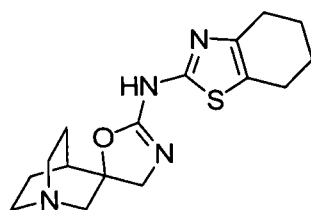
步驟C：(2-(4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-基胺基)-4H-1'-銨基螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物



向於 N,N-二甲基甲醯胺 (20 mL) 中之 (3-羥基-3-((3-(4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物 (0.5 g, 1.37 mmol) 中添加 N,N-二異丙基碳化二亞胺 (0.74 mL, 4.78 mmol)。在 70°C 下攪拌反應 4 小時。濃縮反應以得到粗殘餘物。經由急驟層析 (50-100% 乙酸乙酯-己烷) 純化粗物質以得到作為產物之第二斑/溶離份 (TLC)。合併且濃縮溶離份以得到呈白色粉末狀之 (2-(4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-基胺基)-4H-1'-銨基螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物 (0.38 g, 1.14 mmol, 產率 84%)。 ^1H NMR (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 8.26-8.86 (m, 1 H), 3.78 (d, $J=9.46$ Hz, 1 H), 3.66 (d, $J=9.77$ Hz, 1 H), 3.19-3.30 (m, $J=14.95, 2.14$ Hz, 1 H), 2.96-3.12 (m, 2 H), 2.78-2.94 (m, 3 H), 2.54-2.65 (m, 4 H), 2.19 (s, 1 H), 2.00 (s, 1 H), 1.66-1.85 (m, 7 H), 1.43 (m, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=2.50; $[M+H-BH_3]^+=319.1$ 。

步驟D：N-(4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺

[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



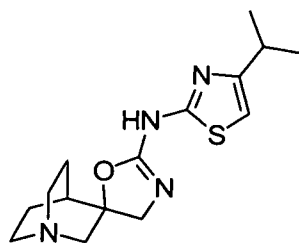
向於丙酮(9 mL)中之(2-(4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-基胺基)-4H-1'-胺基螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物(0.36 g, 1.08 mmol)中添加3 M HCl(0.36 mL, 1.08 mmol)。在室溫下攪拌反應4小時。由TLC(下層斑)證明反應已完成。添加乙酸乙酯且隨後分離水層。用1 N氫氧化鈉中和水層。用乙酸乙酯(2×40 mL)萃取產物。合併有機物，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到呈白色粉末狀之外消旋N-(4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.28 g, 0.84 mmol, 產率78%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 8.30-8.75 (br.s, 1 H), 3.79 (d, *J*=9.44 Hz, 1 H), 3.55 (d, *J*=9.76 Hz, 1 H), 2.90-3.03 (m, 2 H), 2.54-2.84 (m, 8 H), 2.00 (s, 1 H), 1.81-1.93 (m, 1 H), 1.75 (d, *J*=2.44 Hz, 4 H), 1.36-1.67 (m, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.39; [M+H]⁺=319.1。

利用Chiralpak AD-H(30×250 mm, 5 μm)管柱用由23%於CO₂中之甲醇(0.1% DEA)組成之移動相分離對映異構物。波長設定為300 nm。在真空中濃縮所分離之峰以得到白色粉末。第一個出管柱之峰為(S)-N-(4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

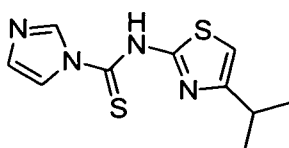
(0.1 g, 0.29 mmol, 產率 36.8%)。 (14a, S-異構物): ^1H NMR (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 8.29-8.89 (br.s, 1 H), 3.80 (d, $J=9.46$ Hz, 1 H), 3.54 (d, $J=9.77$ Hz, 1 H), 2.94-3.04 (m, 2 H), 2.55-2.85 (m, 8 H), 2.00 (s, 1 H), 1.85-1.94 (m, 1 H), 1.70-1.81 (m, $J=2.43$ Hz, 4 H), 1.39-1.65 (m, 3 H)。 MS (LC/MS) R.T.=1.54; $[\text{M}+\text{H}]^+=319.1$ 。第二個峰為 (R)-N-(4,5,6,7-四氫苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.11 g, 0.30 mmol, 產率 38.2%)。 (14b, R-異構物): ^1H NMR (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 8.24-8.96 (br.s, 1 H), 3.79 (d, $J=9.46$ Hz, 1 H), 3.52 (d, $J=9.76$ Hz, 1 H), 2.95-3.08 (m, 2 H), 2.55-2.80 (m, 8 H), 2.00 (s, 1 H), 1.85-1.90 (m, 1 H), 1.70-1.79 (m, $J=2.42$ Hz, 4 H), 1.39-1.63 (m, 3 H); $[\text{M}+\text{H}]^+=319.1$ 。

實例 15

N-(4-異丙基噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

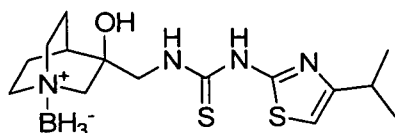


步驟 A: *N*-(4-異丙基噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代碳醯胺



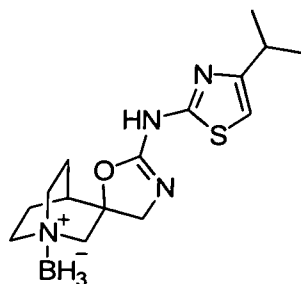
向於乙腈(30 mL)中之4-異丙基噻唑-2-胺(1.04 g, 7.31 mmol)中添加1,1-硫羰基二咪唑(1.7 g, 9.5 mmol)。在50°C下攪拌反應18小時。冷卻反應至室溫且過濾沈澱物且用乙腈(2×50 mL)洗滌。在真空烘箱(40°C)中乾燥黃色粉末2小時。產物N-(4-異丙基噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代碳醯胺(1.02 g, 4.04 mmol, 產率55.3%)在未經任何進一步純化之情況下直接用於下一步驟中。

步驟B：(3-羥基-3-((3-(4-異丙基噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物



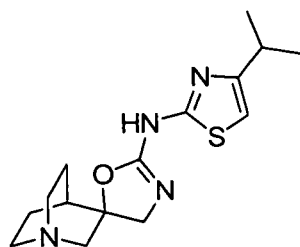
向於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之N-(4-異丙基噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代碳醯胺(0.57 g, 2.26 mmol)中添加(3-(胺基甲基)-3-羥基-1-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(0.38 g, 2.26 mmol)。在70°C下攪拌反應24小時。冷卻且濃縮反應以得到粗產物。經由急驟層析(50-100%乙酸乙酯-己烷)純化粗物質以得到呈白色粉末狀之(3-羥基-3-((3-(4-異丙基噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(0.56 g, 1.58 mmol, 產率70.0%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.62 (s, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 5.31 (s, 1 H), 3.58-3.96 (m, 2 H), 2.63-3.11 (m, 7 H), 2.00-2.22 (m, 1 H), 1.65-1.97 (m, 3 H), 1.16-1.61 (m, 10 H)。MS (LC/MS) R.T.=3.43; [M+H]⁺=353.2。

步驟C：(2-(5-異丙基噻唑-2-基胺基)-4H-1'-胺基螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物



向於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之(3-羥基-3-((3-(5-異丙基噻唑-2-基)硫脒基)甲基)-1-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(0.54 g, 1.52 mmol)中添加N,N'-二異丙基碳化二亞胺(0.83 mL, 5.33 mmol)。在50℃下攪拌反應24小時。濃縮反應以得到粗殘餘物。經由急驟層析(50-100%乙酸乙酯-己烷)純化粗物質以得到作為產物之第二斑/溶離份(TLC)。合併且濃縮溶離份以得到呈白色粉末狀之(2-(5-異丙基噻唑-2-基胺基)-4H-1'-胺基螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物(0.39 g, 1.22 mmol, 產率80%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.55 (s, 1 H), 3.75 (m, 2 H), 3.20-3.31 (m, 1 H), 2.96-3.15 (m, 2 H), 2.77-2.97 (m, 4 H), 2.22 (s, 1 H), 2.01 (s, 1 H), 1.68-1.90 (m, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.21 (d, *J*=7.02 Hz, 6 H)。MS (LC/MS) R.T.=2.36; [M+H-BH₃]⁺=307.2。

步驟D：N-(4-異丙基噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



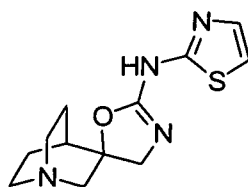
向於丙酮(9 mL)中之(2-(4-異丙基噻唑-2-基氨基)-4H-1'-
 銨基螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物(0.42 g ,
 1.31 mmol)中添加 3 M HCl(0.44 mL , 1.31 mmol)。在室溫
 下攪拌反應4小時。由TLC(下層斑)證明反應已完成。添加
 乙酸乙酯且隨後分離水層。用 1 N 氫氧化鈉中和水層。用
 乙酸乙酯(2×40 mL)萃取產物。合併有機物，經硫酸鎂乾
 燥，過濾且在真空中濃縮以得到呈白色粉末狀之外消旋 N-
 (4-異丙基噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]
 辛烷]-2-胺(0.34 g , 1.05 mmol , 產率 80%)。¹H NMR (500
 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 8.20-8.91 (m, 1 H), 6.52 (s, 1 H),
 3.83 (d, *J*=9.46 Hz, 1 H), 3.57 (d, *J*=9.46 Hz, 1 H), 2.99 (s,
 2 H), 2.58-2.92 (m, 5 H), 2.02 (s, 1 H), 1.82-1.96 (m, 1 H),
 1.38-1.66 (m, 3 H), 1.20 (d, *J*=7.02 Hz, 6 H)。MS (LC/MS)
 R.T.=1.27 ; [M+H]⁺=307.1。

利用 Chiralcel OJ-H(30×250 mm , 5 μm)管柱用由 23% 於
 CO₂中之甲醇(0.1% DEA)組成之移動相分離對映異構物。
 波長設定為 300 nm。在真空中濃縮所分離之峰以得到白色
 粉末。第一個出管柱之峰為 (S)-N-(4-異丙基噻唑-2-基)-
 4H-1'-氮雜螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.01 g ,
 0.03 mmol , 產率 2.95%)。(15a, S-異構物) : ¹H NMR (500

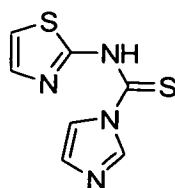
MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 8.35-8.95 (m, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 3.82 (d, $J=9.41$ Hz, 1 H), 3.57 (d, $J=9.46$ Hz, 1 H), 2.99 (s, 2 H), 2.60-2.88 (m, 5 H), 2.02 (s, 2 H), 1.82-1.96 (m, 1 H), 1.38-1.65 (m, 3 H), 1.20 (d, $J=6.71$ Hz, 6 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.38; $[M+H]^+=307.1$ 。第二個峰為(R)-N-(4-異丙基噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.02 g, 0.05 mmol, 產率4.83%)。(15b, R-異構物): ^1H NMR (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 8.35-8.91 (m, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 3.82 (d, $J=9.44$ Hz, 1 H), 3.57 (d, $J=9.46$ Hz, 1 H), 2.99 (s, 2 H), 2.60-2.90 (m, 5 H), 2.02 (s, 2 H), 1.82-1.96 (m, 1 H), 1.38-1.62 (m, 3 H), 1.20 (d, $J=6.78$ Hz, 6 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.49; $[M+H]^+=307.3$ 。

實例16

N-(噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



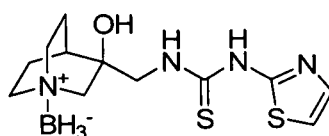
步驟A: *N*-(噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代碳醯胺



向於乙腈(30 mL)及四氫呋喃(5 mL)中之噻唑-2-胺(2.12 g,

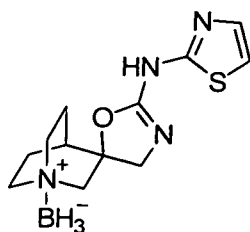
21.17 mmol)中添加二(1H-咪唑-1-基)甲硫酮(4.90 g, 27.5 mmol)。在60°C下攪拌反應5小時。冷卻反應至室溫且過濾沈澱物且用冷乙腈(2×15 mL)洗滌以得到橙棕色粉末。產物N-(噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代碳醯胺(3.70 g, 17.60 mmol, 產率83%)在未經任何進一步表徵之情況下直接用於下一步驟中。

步驟B：(3-羥基-3-((3-噻唑-2-基硫脲基)甲基)-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物



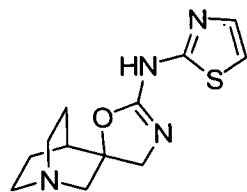
向於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之N-(噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代碳醯胺(1.7 g, 8 mmol)中添加(3-(胺基甲基)-3-羥基-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(1.37 g, 8 mmol)。在50°C下攪拌反應4小時。冷卻且濃縮反應以得到粗產物。經由急驟層析(50-100%乙酸乙酯-己烷)純化粗物質以得到作為產物之第一斑/溶離份(TLC)。合併且濃縮溶離份以得到呈白色粉末狀之(3-羥基-3-((3-噻唑-2-基硫脲基)甲基)-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(1.5 g, 4.80 mmol, 產率59.8%)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.64 (s, 1 H), 7.42 (d, $J=3.36$ Hz, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 3.78 (dd, 2 H), 2.59-3.02 (m, 6 H), 1.99-2.18 (m, 1 H), 1.79-1.92 (m, 2 H), 1.64-1.80 (m, 1 H), 1.19-1.65 (m, 4 H)。MS (LC/MS) R.T.=2.73; $[\text{M}+\text{H}]^+=311.1$ 。

步驟 C : (2-(噻唑-2-基胺基)-4H-1'-銨基螺[噁唑-5,3'-雙環
[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物



向於 N,N-二甲基甲醯胺 (20 mL) 中之 (3-羥基-3-((3-噻唑-2-基硫脲基)甲基)-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物 (1.2 g, 3.84 mmol) 中添加 N,N'-二異丙基碳化二亞胺 (2.09 mL, 13.45 mmol)。在 50°C 下攪拌反應 24 小時。濃縮反應以得到粗殘餘物。經由急驟層析 (50-100% 乙酸乙酯-己烷) 純化粗物質以得到作為產物之第一斑/溶離份 (TLC)。合併且濃縮溶離份以得到呈白色粉末狀之 (2-(噻唑-2-基胺基)-4H-1'-銨基螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物 (0.84 g, 3.02 mmol, 產率 79%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8.37-9.14 (m, 1 H), 7.32 (d, *J*=3.66 Hz, 1 H), 7.04 (d, *J*=3.66 Hz, 2 H), 3.79 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.67 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.20-3.29 (m, *J*=14.95, 2.14 Hz, 1 H), 2.97-3.15 (m, 2 H), 2.78-2.94 (m, 3 H), 2.22 (s, 1 H), 1.95-2.08 (m, 1 H), 1.66-1.85 (m, 3 H), 1.43 (s, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.57; [M+H-BH₃]⁺=265.1。

步驟 D : N-(噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環
[2.2.2]辛烷]-2-胺



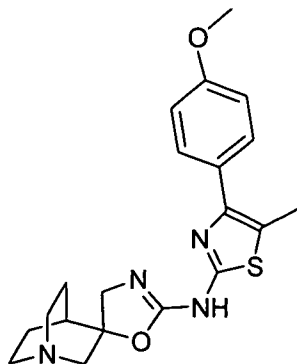
向於丙酮(9 mL)中之(2-(噻唑-2-基胺基)-4H-1'-銨基螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物(0.57 g, 2.05 mmol)中添加3 M HCl(0.68 mL, 2.05 mmol)。在室溫下攪拌反應4小時。由TLC(下層斑)證明反應已完成。添加乙酸乙酯且隨後分離水層。用1 N氫氧化鈉中和水層。用乙酸乙酯(2×40 mL)萃取產物。合併有機物，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到呈白色粉末狀之外消旋N-(噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.4 g, 1.44 mmol, 產率70.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.64 (s, 1 H), 7.24 (d, *J*=3.74 Hz, 2 H), 7.01 (d, *J*=3.75 Hz, 2 H), 3.78 (d, *J*=9.80 Hz, 2 H), 3.53 (d, *J*=9.80 Hz, 2 H), 2.97-3.05 (m, 4 H), 2.74-2.86 (m, 4 H), 2.65 (t, *J*=7.84 Hz, 4 H), 2.01 (s, 2 H), 1.88 (s, 2 H), 1.53-1.64 (m, 4 H), 1.45-1.56 (m, 2 H)。MS (LC/MS) R.T.=0.28; [M+H]⁺=265.1。

利用Chiralcel OJ-H(30×250 mm, 5 μm)管柱用由23%於CO₂中之甲醇(0.1% DEA)組成之移動相分離對映異構物。波長設定為300 nm。在真空中濃縮所分離之峰以得到白色粉末。第一個出管柱之峰為(S)-N-(噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.12 g, 0.43 mmol, 產率18.80%)。(16a, S-異構物): ¹H NMR (400 MHz,

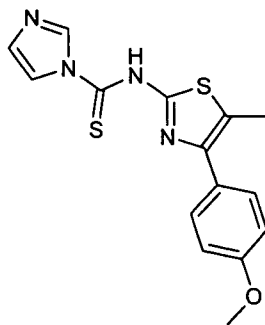
DMSO- d_6) δ ppm 8.64 (s, 1 H), 7.26 (d, $J=3.75$ Hz, 2 H), 7.00 (d, $J=3.77$ Hz, 2 H), 3.78 (d, $J=9.81$ Hz, 2 H), 3.54 (d, $J=9.82$ Hz, 2 H), 2.95-3.10 (m, 4 H), 2.75-2.82 (m, 4 H), 2.65 (t, $J=7.80$ Hz, 4 H), 2.01 (s, 2 H), 1.88 (s, 2 H), 1.53-1.60 (m, 4 H), 1.42-1.51 (m, 2 H)。 MS (LC/MS) R.T.=0.32 ; $[M+H]^+=265.1$ 。第二個峰為(R)-N-(噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.15 g, 0.52 mmol, 產率 22.96%)。(16b, R-異構物): 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.64 (s, 1 H), 7.25 (d, $J=3.74$ Hz, 2 H), 7.00 (d, $J=3.76$ Hz, 2 H), 3.78 (d, $J=9.80$ Hz, 2 H), 3.53 (d, $J=9.80$ Hz, 2 H), 2.95-3.08 (m, 4 H), 2.75-2.84 (m, 4 H), 2.65 (t, $J=7.80$ Hz, 4 H), 2.01 (s, 2 H), 1.88 (s, 2 H), 1.54-1.62 (m, 4 H), 1.43-1.53 (m, 2 H)。 MS (LC/MS) R.T.=0.28 ; $[M+H]^+=265.3$ 。

實例 17

N-(4-(4-甲氧基苯基)-5-甲基噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

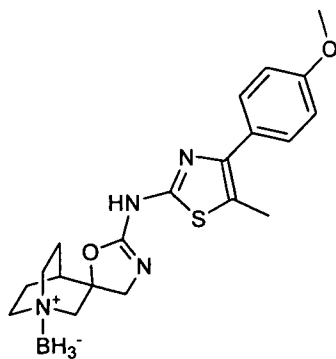


步驟 A : *N*-(4-(4-甲氧基苯基)-5-甲基噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代碳醯胺



向於乙腈 (25 mL) 中之 4-(4-甲氧基苯基)-5-甲基噻唑-2-胺 (0.98 g, 4.45 mmol) 中添加二(1H-咪唑-1-基)甲硫酮 (1.03 g, 5.78 mmol)。在 50°C 下攪拌反應 3 小時。冷卻反應至室溫且過濾沈澱物。用乙腈 (2×10 mL) 洗滌粉末且乾燥以得到呈黃色粉末狀之外消旋 N-(4-(4-甲氧基苯基)-5-甲基噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代碳醯胺 (1.28 g, 3.87 mmol, 產率 87%)。產物直接用於下一步驟中。

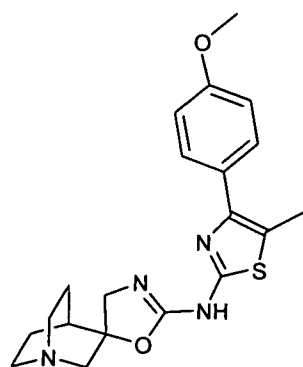
步驟 B：(2-(4-(4-甲氧基苯基)-5-甲基噻唑-2-基胺基)-4H-1'-胺基螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物



向於 N,N-二甲基甲醯胺 (25 mL) 中之 N-(4-(4-甲氧基苯基)-5-甲基噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-甲醯胺 (0.44 g, 1.39 mmol) 中添加 (3-(胺基甲基)-3-羥基-1-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物 (0.24 g, 1.39 mmol)。在 70°C 下攪拌反應 2

小時。添加 N,N' -二異丙基碳化二亞胺 (0.65 mL, 4.16 mmol) 且加熱反應至 75°C 歷時 2 小時。冷卻且濃縮反應以得到粗產物。經由管柱層析 (60-100% 乙酸乙酯/己烷) 純化粗物質以得到呈黃色粉末狀之 (2-(4-(4-甲氧基苯基)-5-甲基噻唑-2-基胺基)-4H-1'-胺基螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物 (0.41 g, 1.029 mmol, 產率 74.2%)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.59 (d, $J=7.63$ Hz, 2 H), 6.98 (d, $J=8.55$ Hz, 2 H), 3.80 (s, 4 H), 3.67 (s, 1 H), 3.24-3.31 (m, 1 H), 3.13 (s, 1 H), 3.03 (s, 1 H), 2.83-2.92 (m, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.23 (s, 1 H), 2.07 (s, 1 H), 1.73-1.82 (m, 2 H), 1.44 (s, 1 H)。MS (LC/MS) R.T.=2.88; $[\text{M}+\text{H}]^+=399.34$ 。

步驟 C: N -(4-(4-甲氧基苯基)-5-甲基噻唑-2-基)-4H-1'-胺基螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

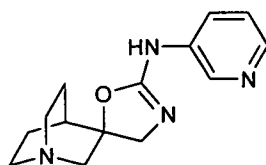


向於丙酮 (9 mL) 中之 (3-羥基-3-((3-(4-(4-甲氧基苯基)-5-甲基噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物 (0.08 g, 0.19 mmol) 中添加 2 M HCl (0.09 mL, 0.19 mmol)。在室溫下攪拌反應 1 小時。由 TLC (下層斑) 證

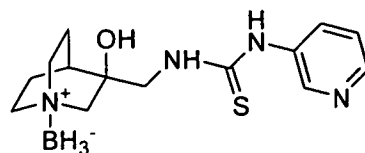
明反應已完成。添加乙酸乙酯且收集水層且用 1 N 氫氧化鈉中和。用乙酸乙酯 (2×40 mL) 萃取產物。合併有機物，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到呈白色粉末狀之外消旋 N-(4-(4-甲氧基苯基)-5-甲基噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.05 g, 0.12 mmol, 產率 66.8%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 7.58 (d, *J*=8.24 Hz, 2 H), 6.98 (d, *J*=8.55 Hz, 2 H), 3.83 (d, *J*=9.16 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.56 (d, *J*=9.46 Hz, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 2.74-2.83 (m, 2 H), 2.66 (t, *J*=7.63 Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.03 (s, 1 H), 1.91 (s, 1 H), 1.54-1.62 (m, 2 H), 1.48 (d, *J*=7.02 Hz, 1 H)。MS (LC/MS) R.T.=2.04; [M+H]⁺=385.28。

實例 18

(*E*)-N-(1'-氮雜螺[噁唑啉-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-亞基)吡啶-3-胺



步驟 A：(3-羥基-3-((3-吡啶-3-基硫脲基)甲基)-1-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物

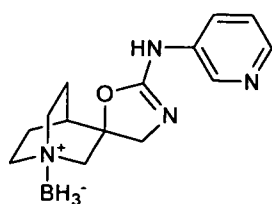


向 (3-(胺基甲基)-3-羥基-1-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫

硼化物(247 mg, 1.45 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之攪拌懸浮液中添加3-異硫氰基吡啶(298 mg, 2.19 mmol)於四氫呋喃(1.5 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在真空中蒸發反應混合物且經由管柱層析(3%甲醇/乙酸乙酯)純化殘餘物(白色蠟狀固體)以得到呈白色發泡體狀之(3-羥基-3-((3-吡啶-3-基硫脲基)甲基)-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(294.6 mg, 0.96 mmol, 產率66.2%)。

¹H NMR (500 MHz, *MeOD-d*₄) δ ppm 8.56-8.70 (m, 1 H), 8.24-8.36 (m, 1 H), 8.08-8.16 (m, 1 H), 7.32-7.48 (m, 1 H), 4.02-4.18 (m, 1 H), 3.67-3.77 (m, 1 H), 3.53-3.62 (m, 1 H), 2.88-3.11 (m, 3 H), 2.70-2.88 (m, 1 H), 2.15-2.29 (m, 1 H), 1.92-2.12 (m, 2 H), 1.73-1.89 (m, 1 H), 1.54-1.69 (m, 2 H). MS (LC/MS) R.T.=1.00 ; [MH⁺-BH₃]=293.10 .

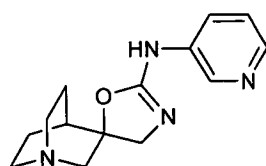
步驟B：(E)-(2-(吡啶-3-基亞胺基)-1'-胺基螺[噁唑啉-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物



向(3-羥基-3-((3-吡啶-3-基硫脲基)甲基)-1-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(294.6 mg, 0.96 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中添加N,N'-甲二亞基二丙-2-胺(121 mg, 0.96 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液，且使反應混合物在室溫下靜置7天。再添加於0.5

mL N,N-二甲基甲醯胺中之133 mg N,N'-甲二亞基二丙-2-胺，且使反應再繼續靜置7天。經由管柱層析(5-10%甲醇/乙酸乙酯)純化反應以得到(E)-(2-(吡啶-3-基亞胺基)-1'-胺基螺[噁唑啉-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物(134.3 mg, 0.49 mmol, 產率51.3%)。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.34-8.60 (m, 1 H), 8.16 (d, $J=4.27$ Hz, 1 H), 7.59-7.96 (m, 1 H), 7.35 (dd, $J=8.24, 4.88$ Hz, 1 H), 3.89 (br. s., 1 H), 3.65 (d, $J=9.46$ Hz, 1 H), 3.16-3.23 (m, 1 H), 3.04-3.16 (m, 1 H), 2.85-3.04 (m, 2 H), 2.23 (br. s., 1 H), 1.74-1.97 (m, 4 H), 1.36-1.70 (m, 2 H)。MS (LC/MS) R.T.=0.65; $[M+H-BH_3]^+=259.21$ 。

步驟C：(E)-N-(1'-胺基螺[噁唑啉-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-亞基)吡啶-3-胺

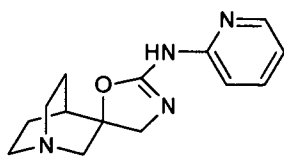


向(E)-(2-(吡啶-3-基亞胺基)-1'-胺基螺[噁唑啉-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物(127 mg, 0.47 mmol)於丙酮(5 mL)中之懸浮液中添加3 M鹽酸(2 mL, 6.00 mmol)且使混合物在室溫下靜置2小時。隨後將其添加至含有水及氯仿之分液漏斗中。分離各層，隨後用碳酸鈉溶液使水層呈鹼性且用氯仿再萃取混合物。最後，用乙酸乙酯洗滌水相。合併有機物，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮。經管柱層析(1%氫氧化銨/9%甲醇/90%二氯甲烷)純化殘餘

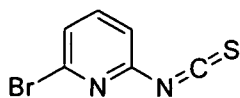
物以得到呈白色固體狀之外消旋(E)-N-(1'-氮雜螺[噁唑啉-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-亞基)吡啶-3-胺(19 mg, 0.074 mmol, 產率15.8%)。 ^1H NMR (500 MHz, *MeOD-d*₄) δ ppm 8.39 (br. s., 1 H), 8.14 (d, $J=4.27$ Hz, 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 7.34 (dd, $J=8.24, 4.88$ Hz, 1 H), 3.89 (d, $J=9.77$ Hz, 1 H), 3.57 (d, $J=10.38$ Hz, 1 H), 3.14-3.27 (m, 1 H), 3.00-3.13 (m, 1 H), 2.70-3.00 (m, 4 H), 1.97-2.22 (m, 2 H), 1.54-1.84 (m, 3 H)。 MS (LC/MS) R.T.=0.26; $[\text{M}+\text{H}]^+=259.16$ 。

實例19

N-(吡啶-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



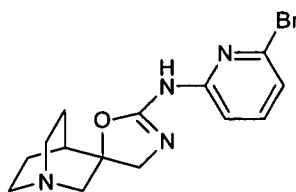
步驟A：2-溴-6-異硫氰基吡啶



集合6-溴吡啶-2-胺(253 mg, 1.46 mmol)、氯仿(2 mL)、碳酸氫鈉(850 mg, 10.12 mmol)及水(3 mL)之混合物且向其中添加硫光氣(190 mg, 1.65 mmol)於氯仿(1 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物4小時。將反應混合物轉移至分液漏斗中且在乙酸乙酯與水之間分溶。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發溶劑以得到黃色固體。

經管柱層析(5%乙酸乙酯/己烷)純化固體以得到呈白色固體狀之2-溴-6-異硫氰基吡啶(281 mg, 1.31 mmol, 產率89%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.50-7.62 (m, 1 H), 7.34-7.43 (m, 1 H), 6.91-7.11 (m, 1 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.92; $[\text{M}+\text{H}]^+=216.86$ 。

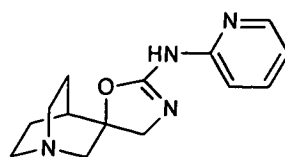
步驟B: *N*-(6-溴吡啶-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



向2-溴-6-異硫氰基吡啶(281 mg, 1.31 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(8 mL)及休尼格鹼(0.6 mL, 3.44 mmol)中之溶液中添加(+/-)3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(300 mg, 1.31 mmol)且加熱所得混合物至75°C歷時2.5小時。MS (LC/MS) R.T.=1.04; $[\text{M}+\text{H}]^+=373.01$ 。向該反應混合物中添加二-異丙基-碳化二亞胺(523 mg, 4.14 mmol)且在75°C下繼續加熱2.25小時。經週末使混合物冷卻至室溫。在真空中濃縮反應混合物。經管柱層析隨後經製備型HPLC純化物質以得到呈黃色固體狀(含有2-胺基-6-溴吡啶雜質)之*N*-(6-溴吡啶-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(291.5 mg, 0.86 mmol, 產率66.2%)。MS (LC/MS) R.T.=0.65; $[\text{M}+\text{H}]^+=337.0$ 。

步驟C: *N*-(吡啶-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環

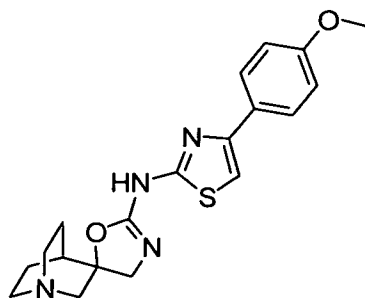
[2.2.2] 辛烷]-2-胺



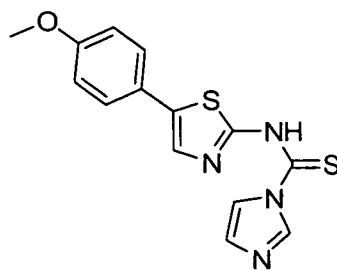
在帕爾(Parr)裝置中使於甲醇(20 mL)中之N-(6-溴吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(291 mg, 0.86 mmol)經10%碳上鈀(23 mg)氫化2小時。藉由過濾移除觸媒且在真空中濃縮濾液。經管柱層析(0.7%氫氧化銨/6.3%甲醇/93%氯仿)純化殘餘物以得到外消旋N-(吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(41.3 mg, 0.16 mmol, 產率18.6%)。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.13-8.33 (m, 1 H), 7.57-7.72 (m, 1 H), 6.83-7.04 (m, 2 H), 3.97 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.66 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.18-3.27 (m, 1 H), 3.03-3.14 (m, 1 H), 2.94 (t, *J*=7.63 Hz, 2 H), 2.70-2.90 (m, 2 H), 2.06-2.24 (m, 2 H), 1.57-1.87 (m, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.76; [M+H]⁺=259.25。

實例20

N-(4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

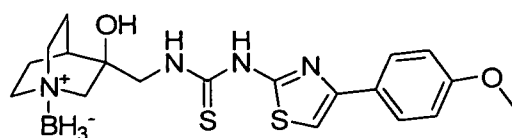


步驟A：N-(5-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代碳
醯胺



向於乙腈(30 mL)及四氫呋喃(5 mL)中之5-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-胺(1.07 g, 5.19 mmol)中添加二(1H-咪唑-1-基)甲硫酮(1.20 g, 6.74 mmol)。在60℃下攪拌反應18小時。冷卻反應至室溫且過濾沈澱物。用冷乙腈(2×15 mL)洗滌粉末且乾燥以得到呈橙棕色粉末狀之N-(5-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代碳醯胺(0.59 g, 1.86 mmol, 產率35.9%)。產物在未經任何進一步表徵之情況下直接用於下一步驟中。

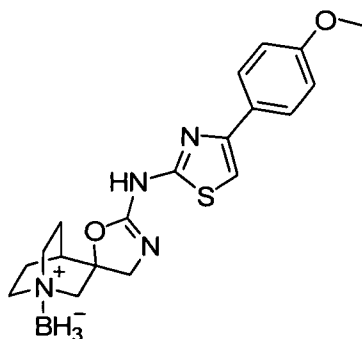
步驟B：(3-羥基-3-((3-(4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物



向於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之N-(4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代碳醯胺(0.57 g, 1.82 mmol)中添加(3-(胺基甲基)-3-羥基-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(0.31 g, 1.82 mmol)。在60℃下攪拌反應4小時。

冷卻且濃縮反應以得到粗產物。經由急驟層析(60-100%乙酸乙酯-己烷)純化粗物質以得到作為產物之第一斑/溶離份(TLC)。合併且在真空中濃縮溶離份以得到呈白色粉末狀之(3-羥基-3-((3-(4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(0.6 g, 1.43 mmol, 產率 79%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.74 (s, 1 H), 7.91 (d, *J*=8.55 Hz, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 6.97 (d, *J*=8.85 Hz, 2 H), 5.50 (s, 1 H), 3.62-3.98 (m, 5 H), 2.70-3.10 (m, 6 H), 2.13 (s, 1 H), 1.94 (s, 1 H), 1.66-1.91 (m, 2 H), 1.11-1.62 (m, 4 H)。MS (LC/MS) R.T.=3.54; [M+H]⁺=417.1。

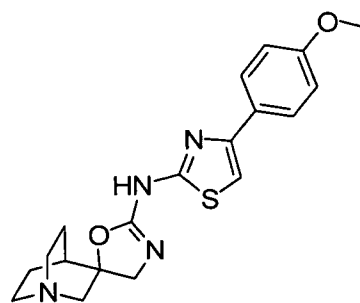
步驟 C: (2-(4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨基)-4H-1'-銨基螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物



向於 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之(3-羥基-3-((3-(4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)硫脲基)甲基)-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(0.59 g, 1.41 mmol)中添加 N,N'-二異丙基碳化二亞胺(0.66 mL, 4.23 mmol)。在 70°C 下攪拌反應 24 小時。在真空中移除溶劑且經急驟層析(50-100%乙酸乙酯-己烷)純化殘餘物, 收集作為產物之第一組分以得到呈

白色粉末狀之(2-(4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨基)-4H-1'-
 銨基螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼化物(0.45 g ,
 1.17 mmol , 產率 83%)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ
 ppm 8.65 (s, 1 H), 7.89 (d, $J=7.32$ Hz, 2 H), 7.15-7.43 (m, 1
 H), 6.95 (d, $J=8.85$ Hz, 2 H), 3.64-3.93 (m, 5 H), 3.23-3.31
 (m, $J=1.53$ Hz, 1 H), 3.09-3.21 (m, 1 H), 2.99-3.09 (m, 1
 H), 2.79-2.97 (m, 3 H), 2.25 (s, 1 H), 1.96-2.16 (m, 1 H),
 1.68-1.91 (m, 3 H), 1.45 (s, 3 H) 。 MS (LC/MS)
 R.T.=2.80 ; $[\text{M}+\text{H}-\text{BH}_3]^+=371.1$ 。

步驟D : N-(4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噻
 唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



向於丙酮(9 mL)中之(2-(4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨基
 基)-4H-1'-銨基螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-1'-基)三氫硼
 化物(0.41 g , 1.07 mmol)中添加 3 M HCl(0.36 mL , 1.07
 mmol) 。 在室溫下攪拌反應4小時。由TLC(下層斑)證明反
 應已完成。添加乙酸乙酯且隨後分離水層。用 1 N 氫氧化
 鈉中和水層。用乙酸乙酯(2×40 mL)萃取產物。合併有機
 物，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到呈白色粉
 末狀之外消旋 N-(4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜

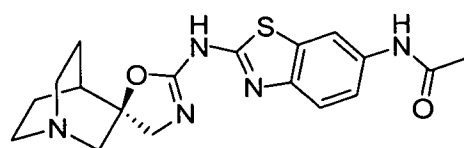
螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.3 g, 0.77 mmol, 產率 72.1%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.56 (s, 1 H), 7.77-8.00 (m, *J*=8.55 Hz, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 6.80-7.08 (m, 2 H), 3.87 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.61 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 2.60-2.92 (m, 4 H), 2.06 (s, 2 H), 1.82-2.00 (m, 1 H), 1.39-1.70 (m, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.95; [M+H]⁺=371.2。

利用 Chiralpak AD-H(30×250 mm, 5 μm)管柱用由 30% 於 CO₂ 中之甲醇(0.1% DEA)組成之移動相分離對映異構物。波長設定為 220 nm。在真空中濃縮所分離之峰以得到白色粉末。第一個出管柱之峰為(S)-N-(4-(4-甲氧基苯基)噁唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.035 g, 0.09 mmol, 產率 22.87%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.56 (1 H, br. s.), 7.86 (2 H, d, *J*=8.55 Hz), 7.25 (1 H, s), 6.93-6.96 (2 H, m), 3.86 (1 H, d, *J*=9.77 Hz), 3.78 (3 H, s), 3.60 (1 H, d, *J*=9.46 Hz), 3.01 (2 H, s), 2.72-2.84 (2 H, m), 2.62-2.71 (2 H, m), 2.05 (1 H, br. s.), 1.91 (1 H, br. s.), 1.55-1.64 (2 H, m), 1.44-1.52 (1 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=2.03; [M+H]⁺=371.3。第二個峰為(R)-N-(4-(4-甲氧基苯基)噁唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.055 g, 0.15 mmol, 產率 35.9%)。(21b, R-異構物): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.58 (1 H, br. s.), 7.87 (2 H, d, *J*=8.55 Hz), 7.26 (1 H, s), 6.92-6.97 (2 H, m), 3.86 (1 H, d, *J*=9.77 Hz), 3.78 (3 H, s), 3.60 (1 H, d,

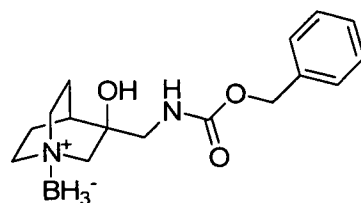
$J=9.77$ Hz), 3.01 (2 H, s), 2.73-2.85 (2 H, m), 2.63-2.71 (2 H, m), 2.05 (1 H, br. s.), 1.91 (1 H, br. s.), 1.54-1.64 (2 H, m), 1.43-1.53 (1 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=2.03 ; $[M+H]^+=371.3$ 。

實例 21

(R)-N-(2-(4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-基胺基)苯并[d]噻唑-6-基)乙醯胺



步驟 A : (3-((苯甲氧基羰基胺基)甲基)-3-羥基-1-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物

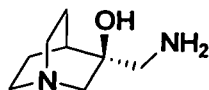


向於二氯甲烷(150 mL)中之(3-(胺基甲基)-3-羥基-1-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(10 g, 47.0 mmol)中添加碳酸鈉(200 mL, 200 mmol)及甲酸苯甲酯(9.5 mL, 66.5 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物40分鐘。添加二氯甲烷及水且隨後分離水層且再用二氯甲烷萃取(2次)。合併有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。經由急驟層析(12-100%乙酸乙酯-己烷)純化殘餘物。合併且濃縮產物溶離份以得到呈澄清油狀之外消旋(3-((苯甲氧基羰基胺基)甲基)-3-羥基-1-胺基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(3 g, 9.86

mmol，產率 20.96%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.30-7.43 (5 H, m), 5.27 (1 H, br. s.), 5.12 (2 H, s), 3.36 (2 H, d, $J=6.04$ Hz), 2.76-3.21 (6 H, m), 2.21 (1 H, br. s.), 1.97 (1 H, br. s.), 1.71-1.86 (2 H, m)。

利用 Chiralpak OJ-H(5×25)管柱用由 20% 於 CO_2 中之乙腈/甲醇(1:1)組成之移動相分離對映異構物。波長設定為 210 nm。第一個出管柱之峰為呈無色油狀之(R)-(3-(胺基甲基)-3-羥基-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(37.67 g, 123 mmol)。旋光性：+28.2，於氯仿中 $c=2.9$ 。第二個出管柱之峰為呈淡琥珀色油狀之(S)-(3-((苯甲氧基羰基胺基)甲基)-3-羥基-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(46.82 g, 153 mmol)。旋光性：-27.4，於氯仿中 $c=2.5$ 。

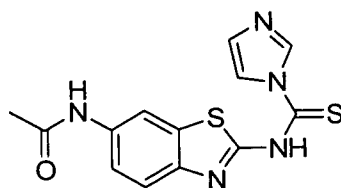
步驟B：(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽



在冰浴上冷卻(S)-(3-((苯甲氧基羰基胺基)甲基)-3-羥基-1-銨基雙環[2.2.2]辛-1-基)三氫硼化物(20.5 g, 67 mmol)於丙酮(120 mL)中之溶液。經2分鐘添加3 M HCl水溶液(120 mL, 360 mmol)。觀察到劇烈冒泡。10分鐘後，移除冷冰浴且將混合物加熱至室溫。20分鐘後，將其用甲醇(800 mL)稀釋且用氮氣吹拂。添加碳上鈹(2 g, 1.88 mmol)，且將反應用氮氣吹拂且配備氮氣球。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。隨後將其用氮氣吹拂且利用甲醇經矽藻土墊過

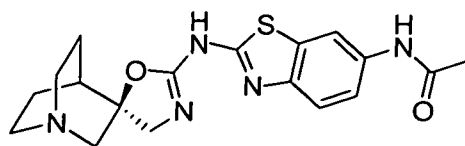
濾。蒸發溶劑以得到粗黃色固體。將固體溶解於水(25 mL)中，隨後添加乙醇(400 mL)。即刻形成白色晶體。藉由過濾收集該等晶體且用乙醇洗滌，接著用乙醚洗滌。獲得白色結晶固體(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(10.7 g, 46.7 mmol, 產率69.3%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.93 (1 H, br. s.), 8.24 (3 H, br. s.), 6.02 (1 H, s), 3.26 (1 H, d, *J*=13.43 Hz), 2.99-3.22 (5 H, m), 2.10-2.19 (2 H, m), 1.81-1.90 (1 H, m), 1.72-1.81 (1 H, m), 1.60-1.72 (1 H, m)。旋光性： $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -50.9^{\circ}$ (*c*=6.4, 水)。

步驟C：N-(2-(1H-咪唑-1-硫代碳醯胺基)苯并[d]噻唑-6-基)乙醯胺



向於乙腈(100 mL)中之N-(2-胺基苯并[d]噻唑-6-基)乙醯胺(4 g, 19.3 mmol)中添加二(1H-咪唑-1-基)甲硫酮(3.44 g, 19.30 mmol)。將反應在80℃下攪拌隔夜。冷卻反應至室溫且過濾沈澱物。產物N-(2-(1H-咪唑-1-硫代碳醯胺基)苯并[d]噻唑-6-基)乙醯胺(3.6 g, 11.34 mmol, 產率58.8%)在未經任何進一步純化之情況下直接用於下一步驟中。

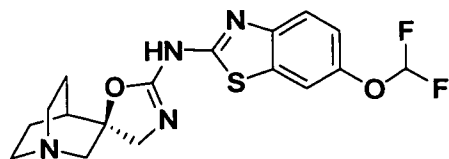
步驟D：(R)-N-(2-(4H-1'-氮雜螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-基胺基)苯并[d]噻唑-6-基)乙醯胺



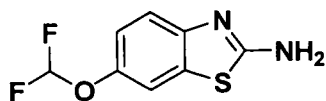
向於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之N-(2-(1H-咪唑-1-硫代碳醯胺基)苯并[d]噻唑-6-基)乙醯胺(300 mg, 0.95 mmol)中添加(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(238 mg, 1 mmol)及三乙胺(0.39 mL, 2.84 mmol)。加熱反應至80°C歷時3小時。隨後向反應混合物中添加N,N'-二異丙基碳化二亞胺(0.59 mL, 3.78 mmol)。在80°C下再加熱混合物2小時。冷卻反應，隨後向混合物中添加氯仿及水。在真空中濃縮有機層以得到粗產物。經由急驟層析(2-20%[10%氫氧化銨/甲醇]-氯仿)純化粗物質。隨後用乙醚濕磨產物溶離份以得到呈白色固體狀之(R)-N-(2-(4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-基胺基)苯并[d]噻唑-6-基)乙醯胺(144.5 mg, 0.39 mmol, 產率41.2%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.98 (1 H, s), 8.93 (1 H, br. s.), 8.12 (1 H, d, *J*=1.83 Hz), 7.52 (1 H, d, *J*=8.42 Hz), 7.38 (1 H, dd, *J*=8.60, 2.01 Hz), 3.88 (1 H, d, *J*=9.88 Hz), 3.62 (1 H, d, *J*=9.88 Hz), 3.02 (2 H, s), 2.74-2.85 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, *J*=7.68 Hz), 2.05 (4 H, s), 1.91 (1 H, br. s.), 1.41-1.64 (3 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=1.55; [M+H]⁺=372.2。

實例22

(R)-N-(6-(二氟甲氧基)苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

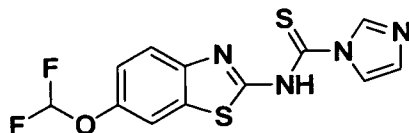


步驟A：6-(二氟甲氧基)苯并[d]噻唑-2-胺



向於乙酸(90 mL)中之4-(二氟甲氧基)苯胺(9.55 g, 60 mmol)中添加硫氰酸鉀(KSCN)(12.41 mL, 240 mmol)。攪拌混合物20分鐘(使KSCN溶解於溶液中)。經20分鐘向該混合物中逐滴添加於乙酸(40 mL)中之溴(3.08 mL, 60.0 mmol)。在室溫下攪拌反應隔夜。將其傾入800 mL冰水與200 mL飽和氫氧化銨之混合物中。用乙酸乙酯萃取產物(5次)。合併有機物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到呈黃色固體狀之6-(二氟甲氧基)苯并[d]噻唑-2-胺(12.6 g, 52.4 mmol, 產率87%)。

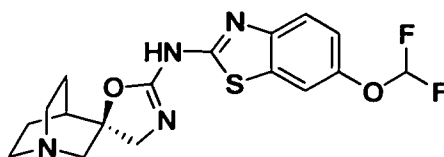
步驟B：N-(6-(二氟甲氧基)苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代碳醯胺



向於乙腈(15 mL)中之6-(二氟甲氧基)苯并[d]噻唑-2-胺(0.5 g, 2.3 mmol)中添加1,1'-硫羰基二咪唑(0.49 g, 2.8 mmol)。在70℃下攪拌反應隔夜。冷卻反應至室溫且過濾沈澱物以得到呈黃色固體狀之N-(6-(二氟甲氧基)苯并[d]噻

唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代碳醯胺(500 mg, 1.53 mmol, 產率 66.3%)。

步驟C：(R)-N-(6-(二氟甲氧基)苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

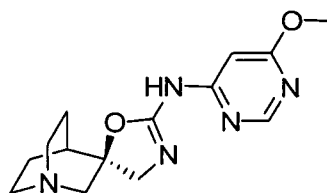


向 N-(6-(二氟甲氧基)苯并[d]噻唑-2-基)-1H-咪唑-1-硫代碳醯胺(285 mg, 0.87 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中添加 (S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(200 mg, 0.87 mmol)及三乙胺(0.4 mL, 2.87 mmol)。加熱反應至 70°C 歷時 2 小時。隨後向反應混合物中添加 N,N'-二異丙基碳化二亞胺(0.4 mL, 2.57 mmol)。在 70°C 下再加熱混合物 3 小時。將其冷卻且隨後傾入甲苯/0.3 M 氫氧化鈉中。用甲苯(4 次)及氯仿(3 次)萃取產物。合併有機物，用水洗滌(3 次)，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到粗產物。經由急驟層析(2-20%[10%氫氧化銨/甲醇]-氯仿)純化粗物質以得到呈白色粉末狀之(R)-N-(6-(二氟甲氧基)苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(186.2 mg, 0.49 mmol, 產率 55.5%)。M.P. 223-5°C。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.99 (1 H, br. s.), 7.69 (1 H, d, *J*=2.75 Hz), 7.61 (1 H, d, *J*=8.55 Hz), 7.02-7.34 (2 H, m), 3.89 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.64 (1 H, d, *J*=9.77 Hz), 3.03 (2 H, d, *J*=2.44 Hz), 2.73-2.86 (2 H, m), 2.62-2.70 (2

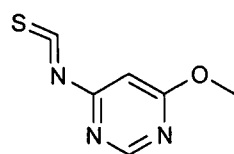
H, m), 2.07 (1 H, br. s.), 1.92 (1 H, br. s.), 1.54-1.65 (2 H, m), 1.44-1.53 (1 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=1.43 ; $[M+H]^+=381.1$ 。

實例 23

(R)-N-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

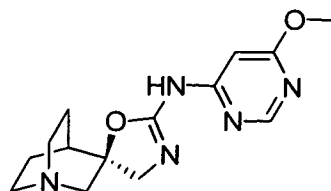


步驟 A：4-異硫氰基-6-甲氧基嘧啶



在室溫下向 1,1'-硫羰基聯吡啶-2(1H)-酮 (1.86 g, 7.99 mmol) 於二氯甲烷中之亮橙色溶液中添加 6-甲氧基嘧啶-4-胺 (1 g, 8 mmol)。在室溫下攪拌橙色溶液 18 小時。LC/MS 展示所要產物為主峰中之一個。濃縮深橙色溶液且過濾殘留殘餘物。經矽膠層析 (10-50% 乙酸乙酯/己烷) 純化濾液以得到呈黃色油狀之 4-異硫氰基-6-甲氧基嘧啶 (0.72 g, 4.3 mmol, 產率 54%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.49 (1 H, d, $J=5.79$ Hz), 6.95 (1 H, d, $J=5.79$ Hz), 3.92 (3 H, s)。MS (LC/MS) R.T.=3.15 ; $[M+H]^+=168.1$ 。

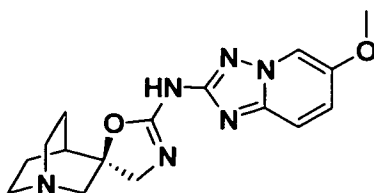
步驟 B：(R)-N-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



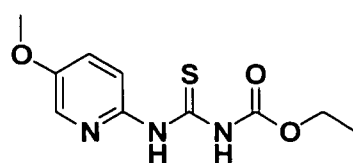
向於N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)中之(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(來自實例21步驟B)(0.34 g, 1.49 mmol)中添加Cs₂CO₃(1.22 g, 3.74 mmol)及4-異硫氰基-6-甲氧基嘧啶(0.25 g, 1.5 mmol)。在室溫下攪拌懸浮液30分鐘。隨後添加N,N'-二異丙基碳化二亞胺(0.7 mL, 4.5 mmol)，且在室溫下攪拌混合物18小時。濃縮混合物且經矽膠層析(5-15%[9:1 甲醇：氫氧化銨]/氯仿)純化以得到呈白色固體狀之(R)-N-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.21 g, 0.72 mmol, 產率48.2%)。M.P. 186-8°C。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.40 (1 H, s), 6.17 (1 H, br. s.), 3.92-4.04 (1 H, m), 3.89 (3 H, s), 3.68 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.12-3.23 (1 H, m), 2.98-3.12 (1 H, m), 2.67-2.97 (4 H, m), 2.11 (2 H, br. s.), 1.48-1.82 (3 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=0.82; [M+H]⁺=290.3。

實例24

(R)-N-(6-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

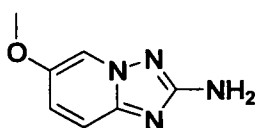


步驟A：5-甲氧基吡啶-2-胺乙氧基羰基硫脲



向於二噁烷(40 mL)中之5-甲氧基吡啶-2-胺(5 g, 40 mmol)中添加異氰酸乙氧基羰基酯(5.23 mL, 44.3 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在真空中濃縮混合物以得到5-甲氧基吡啶-2-胺乙氧基羰基硫脲(10.28 g, 40.3 mmol, 產率100%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.03 (1 H, br. s.), 11.37 (1 H, br. s.), 8.53 (1 H, br. s.), 8.11 (1 H, d, *J*=2.93 Hz), 7.50 (1 H, dd, *J*=8.97, 3.11 Hz), 4.22 (2 H, q, *J*=7.07 Hz), 3.84 (3 H, s), 1.26 (3 H, t, *J*=7.14 Hz)。MS (LC/MS) R.T.=2.40; [M+H]⁺=256.1。

步驟B：6-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-胺

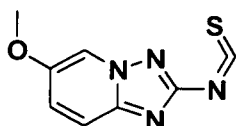


向於乙醇(57 mL)及甲醇(57 mL)中之5-甲氧基吡啶-2-胺乙氧基羰基硫脲(10.21 g, 40 mmol)中添加羥基胺鹽酸鹽(14 g, 200 mmol)及休尼格鹼(21 mL, 120 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時，且隨後在60°C下加熱4小時。冷卻反應至室溫且過濾以移除固體。將其在真空中濃縮且隨後懸浮於氯仿中。濾出固體以得到6-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-胺(6.05 g, 33.2 mmol, 產率83%)。¹H NMR (300

MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.30 (1 H, d, $J=1.83$ Hz), 7.24-7.32 (1 H, m), 7.16-7.23 (1 H, m), 5.82 (2 H, br. s.), 3.78 (3 H, s)。MS (LC/MS) R.T.=0.53 ; $[M+H]^+=165.2$ 。

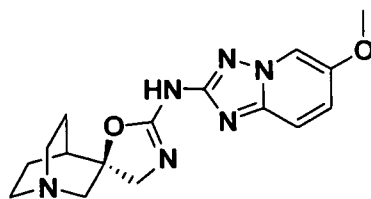
經由急驟層析(2-20%[10%氫氧化銨/甲醇]/氯仿)純化2公克6-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺以得到6-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(1.35 g, 8.22 mmol, 產率67.5%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.29 (1 H, d, $J=2.20$ Hz), 7.24-7.30 (1 H, m), 7.15-7.22 (1 H, m), 5.79 (2 H, s), 3.78 (3 H, s)。

步驟C：2-異硫氰基-6-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



向於二氯甲烷(15 mL)中之6-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(0.3 g, 1.8 mmol)中添加1,1'-硫羰基聯-2(1H)-吡啶酮(0.51 g, 2.2 mmol)。在室溫下攪拌反應隔夜，在真空中濃縮且經由急驟層析純化以得到呈白色固體狀之2-異硫氰基-6-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(166 mg, 0.8 mmol, 產率44%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.03 (1 H, d, $J=2.20$ Hz), 7.54 (1 H, d, $J=9.88$ Hz), 7.34 (1 H, dd, $J=9.51, 2.56$ Hz), 3.88 (3 H, s)。

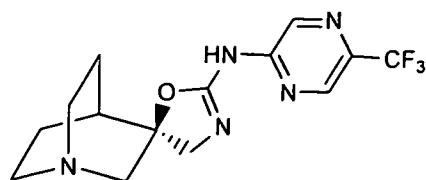
步驟D：(R)-N-(6-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



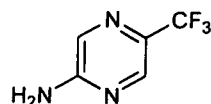
向於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之2-異硫氰基-6-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(160 mg, 0.78 mmol)中添加(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(178 mg, 0.78 mmol)及三乙胺(0.32 mL, 2.33 mmol)。在70°C下攪拌反應1小時。隨後向反應混合物中添加N,N'-二異丙基碳化二亞胺(0.36 mL, 2.33 mmol)。在70°C下加熱混合物4小時，隨後冷卻且傾入碳酸氫鈉水溶液/氯仿中。用氯仿萃取產物(3次)。用水洗滌合併之有機物(3次)，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮，隨後經由急驟層析(2-20%[10%氫氧化銨：甲醇]/氯仿)純化以得到呈白色粉末狀之(R)-N-(6-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺-[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(114.5 mg, 0.33 mmol, 產率42%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.51 (1 H, br. s.), 8.08 (1 H, d, $J=2.44$ Hz), 7.35 (1 H, d, $J=9.77$ Hz), 7.18 (1 H, dd, $J=9.46, 2.44$ Hz), 3.92 (1 H, d, $J=8.85$ Hz), 3.84 (3 H, s), 3.58 (1 H, d, $J=8.85$ Hz), 3.36-3.41 (1 H, m), 2.72-3.05 (4 H, m), 2.18-2.26 (1 H, m, $J=13.26, 9.98, 3.66, 3.49, 3.49$ Hz), 2.13 (1 H, br. s.), 1.79 (1 H, br. s.), 1.67-1.76 (1 H, m, $J=13.96, 9.84, 4.27, 4.27$ Hz), 1.45-1.63 (2 H, m)。 MS (LC/MS) R.T.=0.86; $[\text{M}+\text{H}]^+=329.2$ 。

實例25

(R)-N-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

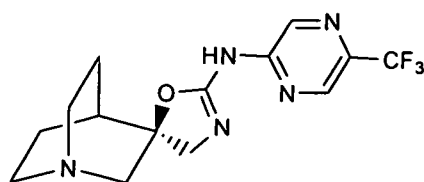


步驟A：5-(三氟甲基)吡嗪-2-胺



向5,6-二胺基嘧啶-4-醇(18 g, 143 mmol)於3 M氫氧化鈉(180 mL, 540 mmol)中之冰浴冷卻溶液中添加3,3-二溴-1,1,1-三氟丙-2-酮(25.2 g, 93 mmol)。在周圍溫度下攪拌反應3天。過濾固體，溶解於60%硫酸(140 mL)中且在135℃下攪拌8小時。冷卻反應，傾至冰上且使其靜置16小時。用濃氫氧化銨中和溶液至pH 8且用乙酸乙酯(5×100 mL)萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。自苯/己烷中再結晶固體殘餘物以得到5-(三氟甲基)吡嗪-2-胺(2.28 g, 14 mmol, 產率15%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.32 (1 H, s), 7.99 (1 H, d, J=1.26 Hz), 5.02 (2 H, br. s.)。MS (LC/MS) R.T.=1.56; [M+H]⁺=164.03。

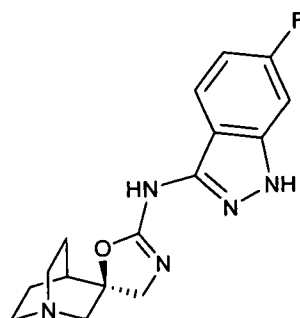
步驟B：(R)-N-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



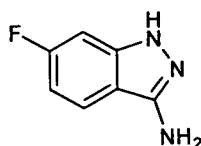
藉由遵循實例 23 步驟 A-B 之一般程序且利用 5-(三氟甲基)吡嗪-2-胺(來自以上步驟 A)作為起始物質製備(R)-N-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR (400 MHz, *CDCl*₃) δ ppm 9.08 (1 H, br. s.), 8.35 (1 H, s), 8.32 (1 H, s), 3.95 (1 H, d, *J*=9.57 Hz), 3.61 (1 H, d, *J*=9.57 Hz), 3.30 (1 H, dd, *J*=14.86, 1.76 Hz), 2.65-2.99 (5 H, m), 2.05-2.16 (2 H, m), 1.64-1.74 (1 H, m), 1.42-1.57 (2 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=1.06; [M+H]⁺=328.30。

實例 26

(R)-N-(6-氟-1H-吲唑-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



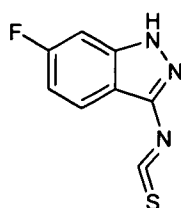
步驟 A：6-氟-1H-吲唑-3-胺



向 2,4-二氟苯甲腈(1.21 g, 8.70 mmol)中添加胼單水合物(8.46 mL, 174 mmol)。加熱混合物至回流歷時 5 小時且隨後傾至冰上。用乙酸乙酯萃取溶液，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。經管柱層析(25-100%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘

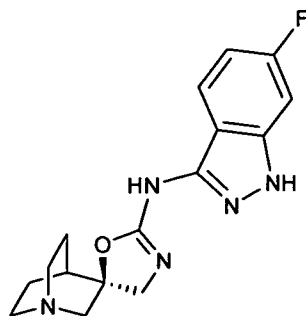
物以得到呈淡黃色粉末狀之6-氟-1H-吲唑-3-胺(0.5 g, 3.3 mmol, 產率38%)。¹H NMR (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 11.42 (s, 1 H), 7.70 (dd, *J*=8.55, 5.49 Hz, 1 H), 6.97 (dd, *J*=10.07, 1.83 Hz, 1 H), 6.72-6.79 (m, 1 H), 5.40 (s, 2 H)。MS (LC/MS) R.T.=0.61; [M+H]⁺=152.11。

步驟B：6-氟-3-異硫氰基-1H-吲唑



向於二氯甲烷(15 mL)中之6-氟-1H-吲唑-3-胺(0.32 g, 2.1 mmol)中添加1,1'-硫羰基聯吡啶-2(1H)-酮(0.53 g, 2.30 mmol)。在50°C下攪拌反應3小時。冷卻反應至室溫且經管柱層析(25%乙酸乙酯/己烷)純化粗產物以得到呈淡黃色粉末狀之6-氟-3-異硫氰基-1H-吲唑(0.30 g, 1.53 mmol, 產率73.0%)。¹H NMR (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 13.39 (s, 1 H), 7.78 (dd, *J*=8.85, 4.88 Hz, 1 H), 7.41 (dd, *J*=9.31, 1.68 Hz, 1 H), 7.14 (td, *J*=9.16, 1.83 Hz, 1 H)。MS (LC/MS) R.T.=3.69; [M+H]⁺=194.07。

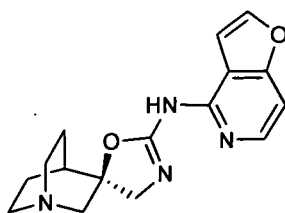
步驟C：(R)-N-(6-氟-1H-吲唑-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



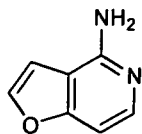
在室溫下向於DMF(15 mL)中之6-氟-3-異硫氰基-1H-吡啶(0.20 g, 1.04 mmol)中添加三乙胺(0.43 mL, 3.11 mmol)及(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(0.26 g, 1.14 mmol)。在70°C下攪拌反應2小時。冷卻反應至室溫且用N,N'-二異丙基碳化二亞胺(0.48 mL, 3.11 mmol)處理。隨後加熱反應至70°C歷時2小時。冷卻反應至周圍溫度且濃縮。經管柱層析(85%氯仿, 14%甲醇, 1%氫氧化銨)純化粗產物以得到呈白色粉末狀之(R)-N-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.22 g, 0.66 mmol, 產率64%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 12.16 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.59-7.67 (m, 1 H), 7.09 (dd, *J*=9.77, 2.14 Hz, 1 H), 6.81-6.88 (m, 1 H), 3.81 (d, *J*=9.16 Hz, 1 H), 3.56 (d, *J*=8.85 Hz, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 2.78 (s, 2 H), 2.67 (t, *J*=7.32 Hz, 2 H), 2.01 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.59 (d, *J*=5.80 Hz, 2 H), 1.46 (s, 1 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.44; [M+H]⁺=316.16。

實例27

(R)-N-(呋喃并[3,2-*c*]吡啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

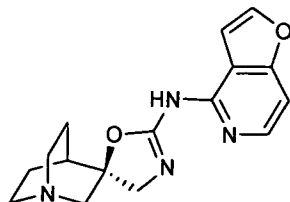


步驟A：呋喃并[3,2-*c*]吡啶-4-胺



在氮氣下向於甲苯中之4-氯呋喃并[3,2-*c*]吡啶(1 g, 6.5 mmol)中添加外消旋 BINAP(0.243 g, 0.4 mmol)、Pd₂(dba)₃(0.12 g, 0.13 mmol)及第三丁醇鈉(0.88 g, 9.1 mmol)。添加二苯甲酮亞胺(1.3 mL, 7.81 mmol)且加熱混合物至80°C 歷時3 h且冷卻至室溫。用乙醚稀釋反應混合物，經矽藻土過濾且用乙醚洗滌。濃縮濾液且將深橙色殘餘物溶解於甲醇(90 mL)中且用羥基胺(1.2 mL, 19.5 mmol)處理。在周圍溫度下攪拌混合物18小時且濃縮。經管柱層析(95-100%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物以得到呈深橙色固體狀之呋喃并[3,2-*c*]吡啶-4-胺(776 mg, 5.79 mmol, 產率89%)。MS (LC/MS) R.T.=0.51; [M+H]⁺=135.02。

步驟B: (*R*)-*N*-(呋喃并[3,2-*c*]吡啶-4-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

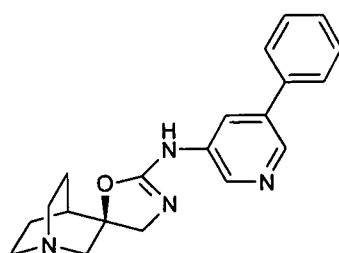


藉由遵循實例23步驟A-B之一般程序且利用呋喃并[3,2-*c*]吡啶-4-胺(以上步驟A)作為起始物質製備(*R*)-*N*-(呋喃并[3,2-*c*]吡啶-4-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.08 (1 H, d,

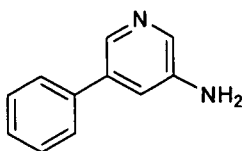
$J=5.79$ Hz), 7.69 (1 H, d, $J=2.01$ Hz), 6.99-7.13 (2 H, m), 4.00 (1 H, d, $J=10.07$ Hz), 3.69 (1 H, d, $J=10.07$ Hz), 3.19-3.26 (1 H, m), 3.05-3.13 (1 H, m), 2.93 (2 H, t, $J=7.43$ Hz), 2.73-2.87 (2 H, m), 2.08-2.24 (2 H, m), 1.52-1.82 (3 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=0.68; $[M+H]^+=299.19$ 。

實例28

(*R*)-*N*-(5-苯基吡啶-3-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



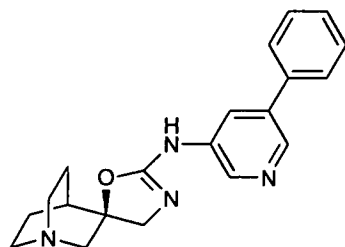
步驟A：5-苯基吡啶-3-胺



將5-溴吡啶-3-胺(248 mg, 1.43 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (50.4 mg, 0.04 mmol)、甲苯(3 mL)、碳酸鈉(2 M, 3 mL, 6 mmol)及苯基硼酸(195 mg, 1.60 mmol)溶解於乙醇(3 mL)中之混合物在90°C油浴中加熱4小時且使之冷卻至室溫歷時16小時。將反應混合物轉移至分液漏斗中且在乙酸乙酯與水之間分溶。用乙酸乙酯再洗滌水相一次，且用鹽水洗滌合併之有機相且經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮。經管柱層析(80%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物以得到呈白色固體狀

之5-苯基吡啶-3-胺(31.9 mg, 0.19 mmol, 產率13%)。¹H NMR (500 MHz, *CDCl*₃) δ ppm 8.17-8.42 (m, 1 H), 8.02-8.20 (m, 1 H), 7.32-7.62 (m, 4 H), 7.25 (s, 1 H), 7.06-7.20 (m, 1 H)。MS (LC/MS) R.T.=0.91; [M+H]⁺=171.09。

步驟B: (R)-N-(5-苯基吡啶-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

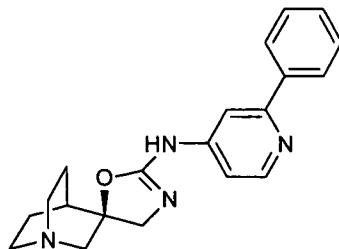


藉由遵循實例23步驟A-B之一般程序且利用5-苯基吡啶-3-胺(來自以上步驟A)作為起始物質製備(R)-N-(5-苯基吡啶-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。

¹H NMR (500 MHz, *MeOD-d*₄) δ ppm 8.40 (br. s., 2 H), 7.66 (d, *J*=7.32 Hz, 2 H), 7.46-7.56 (m, 3 H), 7.43 (d, *J*=7.32 Hz, 1 H), 3.79-4.02 (m, 1 H), 3.51-3.68 (m, 1 H), 3.22 (d, *J*=14.95 Hz, 1 H), 3.02-3.15 (m, 1 H), 2.72-2.99 (m, 3 H), 2.14 (br. s., 2 H), 1.76 (dd, *J*=9.31, 4.12 Hz, 3 H), 1.12-1.35 (m, 1 H)。MS (LC/MS) R.T.=0.90; [M+H]⁺=335.17。

實例29

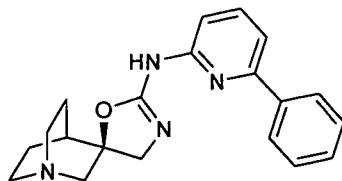
(R)-N-(2-苯基吡啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



藉由遵循實例28步驟A-B之一般程序由2-溴吡啶-4-胺製備(R)-N-(2-苯基吡啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.38 (d, $J=5.49$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J=7.93$ Hz, 2 H), 7.71-7.84 (m, 1 H), 7.48 (d, $J=7.63$ Hz, 3 H), 7.19-7.36 (m, 1 H), 3.94-4.09 (m, 1 H), 3.61-3.79 (m, 1 H), 3.17-3.27 (m, 1 H), 3.00-3.14 (m, 1 H), 2.74-3.00 (m, 4 H), 2.05-2.23 (m, 2 H), 1.55-1.86 (m, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=0.86; $[M+H]^+=335.23$ 。

實例30

(R)-N-(6-苯基吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

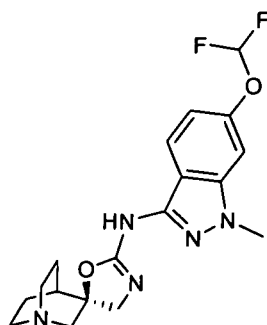


藉由遵循實例28步驟A-B之一般程序由6-溴吡啶-2-胺製備(R)-N-(6-苯基吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR (500 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 7.91 (d, $J=7.63$ Hz, 2 H), 7.71 (t, $J=7.78$ Hz, 1 H), 7.32-7.55 (m, 5 H), 4.04 (d, $J=10.07$ Hz, 1 H), 3.72 (d, $J=9.77$ Hz, 1 H), 3.23 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H), 3.12 (s, 1 H), 2.95 (s, 2

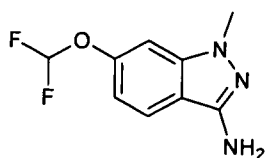
H), 2.84 (s, 2 H), 2.16 (br. s., 2 H), 1.58-1.85 (m, 3 H)。
MS (LC/MS) R.T.=0.75 ; [M+H]⁺=335.23 。

實例 31

(R)-N-(6-(二氟甲氧基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-4H-1'-氮雜
螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

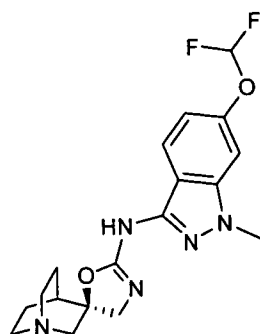


步驟 A : 6-(二氟甲氧基)-1-甲基-1H-吡啶-3-胺



向 4-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲腈 (1 g, 5.3 mmol) 中添加甲
基胍 (4.92 g, 107 mmol)。加熱混合物至 50°C 歷時 5 小時且
隨後冷卻至室溫。經管柱層析 (40-100% 乙酸乙酯 / 己烷) 純
化粗產物以得到呈白色粉末狀之 6-(二氟甲氧基)-1-甲基-
1H-吡啶-3-胺 (0.5 g, 2.35 mmol, 產率 44%)。¹H NMR
(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.70 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H), 7.14 (s,
1 H), 6.73 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H), 5.49 (s, 1 H), 3.70 (s, 3 H)。

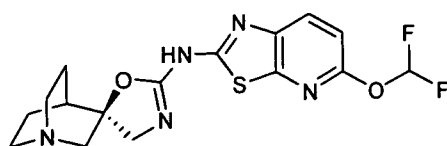
步驟 B : (R)-N-(6-(二氟甲氧基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-4H-
1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



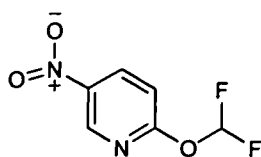
藉由遵循實例 23 步驟 A-B 之一般程序使用 6-(二氟甲氧基)-1-甲基-1H-吲唑-3-胺(步驟 A)作為起始物質製備(R)-N-(6-(二氟甲氧基)-1-甲基-1H-吲唑-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR (500 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 7.64 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J*=5.19 Hz, 1 H), 6.83 (dd, *J*=8.55, 1.83 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.77-3.84 (m, 1 H), 3.51-3.64 (m, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 2.72-2.84 (m, 2 H), 2.67 (t, *J*=7.48 Hz, 2 H), 2.02 (br. s., 1 H), 1.85-1.98 (m, 1 H), 1.59 (d, *J*=5.80 Hz, 2 H), 1.36-1.53 (m, 1 H), 1.09 (d, *J*=6.41 Hz, 1 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.04 ; [M+H]⁺=378.19。

實例 32

(R)-N-(5-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-*b*]吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

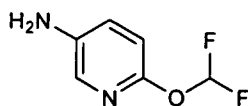


步驟 A : 2-(二氟甲氧基)-5-硝基吡啶



向於乙腈 (500 mL) 中之 2-羥基-5-硝基吡啶 (7 g, 50 mmol) 中添加硫酸鈉 (1.5 g, 10.6 mmol) 及 2,2-二氟-2-(氟磺醯基) 乙酸 (6.2 mL, 60 mmol) 且將反應在室溫下攪拌 16 小時。用飽和碳酸氫鈉水溶液中止反應且在真空中移除乙腈。用乙酸乙酯萃取殘留水性組分，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。用乙醚/己烷濕磨淺棕色油性固體，過濾且濃縮濾液以得到呈黃色油狀之 2-(二氟甲氧基)-5-硝基吡啶 (4.7 g, 24.7 mmol, 產率 49%)。¹H NMR (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 9.14 (d, *J*=2.76 Hz, 1 H), 8.68 (dd, *J*=9.03, 2.76 Hz, 1 H), 7.98 (s, 0.5 H), 7.62 (s, 0.5 H), 7.34 (d, *J*=9.03 Hz, 1 H)。

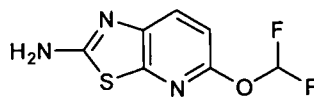
步驟 B：6-(二氟甲氧基)吡啶-3-胺



向於經脫氣甲醇 (100 mL) 中之 2-(二氟甲氧基)-5-硝基吡啶 (4.7 g, 24.7 mmol) 中添加 10% 碳上鈀 (500 mg, 0.47 mmol) 且在大氣壓下將反應氫化 1 小時。向其中添加乙酸 (2.83 mL, 49.4 mmol)，且將反應經矽藻土過濾且在真空中濃縮以得到呈橄欖綠色液體狀之 6-(二氟甲氧基)吡啶-3-胺 (6.33 g, 25.9 mmol, 產率 105%)。¹H NMR (400 MHz, *MeOD-d*₄) δ ppm 7.60 (d, *J*=2.76 Hz, 1 H), 7.37 (s, 0.5 H),

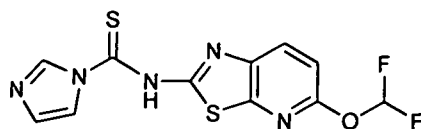
7.15 (dd, $J=8.66, 2.89$ Hz, 1 H), 7.00 (s, 0.5 H), 6.71 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H)。

步驟C：5-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-*b*]吡啶-2-胺



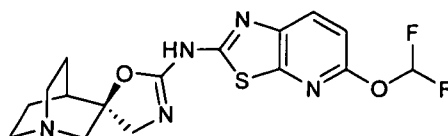
向在冰浴中冷卻之乙酸(10 mL)中添加硫氰酸鉀(3.18 g, 32.8 mmol)及6-(二氟甲氧基)吡啶-3-胺(1 g, 4.1 mmol)。在冰鹽浴中冷卻反應直至反應溫度達到 $<0^{\circ}\text{C}$ 。經2小時以維持反應溫度 $<0^{\circ}\text{C}$ 之速率逐滴添加溴(0.65 mL, 12.7 mmol)於乙酸(3 mL)中之溶液。此舉得到極稠混合物。添加完成後，將混合物攪拌且緩慢加熱至室溫隔夜。攪拌隔夜後，添加水(5 mL)且在油浴中加熱混合物至 85°C 。隨後趁熱過濾該混合物。將黃色濾餅重新放回至反應燒瓶中，且再添加5 mL乙酸。再加熱混合物至 85°C ，且隨後趁熱過濾。在冰浴中冷卻合併之濾液且用濃氫氧化銨中和至pH 8。形成黃色沈澱物，隨後藉由過濾將其加以收集。經管柱層析(12-100%乙酸乙酯/己烷)純化該粗物質以得到呈黃色固體狀之5-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-*b*]吡啶-2-胺(321 mg, 1.48 mmol, 產率36.1%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.64-7.81 (m, 2 H), 6.92 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.66; $[\text{M}+\text{H}]^+=218.10$ 。

步驟D：N-(5-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-*b*]吡啶-2-基)-1*H*-咪唑-1-硫代碳醯胺



將5-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺(310 mg, 1.43 mmol)及二(1H-咪唑-1-基)甲硫酮(311 mg, 1.75 mmol)溶解於乙腈(5 mL)中且在密封小瓶中加熱至70℃歷時10小時。隨後將小瓶儲存於冷凍箱中16小時。藉由過濾收集固體且用乙腈洗滌以得到N-(5-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1H-咪唑-1-硫代碳醯胺(296 mg, 0.72 mmol, 產率51%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.77 (d, *J*=4.77 Hz, 1 H), 8.06 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 6.94-7.13 (m, 1 H)。

步驟E：(R)-N-(5-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



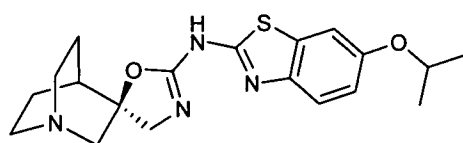
向於密封小瓶中之於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中之N-(5-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1H-咪唑-1-硫代碳醯胺(296 mg, 0.72 mmol)中添加(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(175 mg, 0.76 mmol)及三乙胺(0.3 mL, 2.2 mmol)且加熱混合物至70℃隔夜。

向其中添加N,N'-二異丙基碳化二亞胺(350 μl, 2.25 mmol)且加熱反應至70℃歷時6小時。將其冷卻至周圍溫度且傾入水/氯仿中，再用氯仿萃取且在真空中濃縮。隨後

將殘餘物溶解於甲苯中且用水洗滌以移除殘餘N,N-二甲基甲醯胺。經管柱層析(2%-20%(10%氫氧化銨/甲醇)/氯仿)純化殘餘物以得到呈淺奶油色固體狀之(R)-N-(5-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(104 mg, 0.27 mmol, 產率37%)。¹H NMR (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 7.99 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.03 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H), 3.87 (d, *J*=10.04 Hz, 1 H), 3.62 (d, *J*=10.04 Hz, 1 H), 3.03 (d, *J*=5.02 Hz, 2 H), 2.80 (d, *J*=9.03 Hz, 2 H), 2.65 (t, *J*=7.65 Hz, 2 H), 2.08 (br. s., 1 H), 1.83-1.99 (m, 1 H), 1.43-1.68 (m, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.73; [M+H]⁺=382.20。

實例33

(R)-N-(6-異丙氧基苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

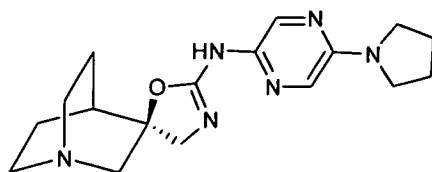


藉由遵循實例32步驟C-E之一般程序由4-異丙氧基苯胺製備(R)-N-(6-異丙氧基苯并[d]噻唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 7.49 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H), 7.38 (d, *J*=2.51 Hz, 1 H), 6.90 (dd, *J*=8.78, 2.51 Hz, 1 H), 4.50-4.68 (m, 1 H), 3.87 (d, *J*=10.04 Hz, 1 H), 3.62 (d, *J*=9.79 Hz, 1 H), 2.79 (d, *J*=9.03 Hz, 2 H), 2.66 (t, *J*=7.78 Hz, 2 H), 2.06 (br. s., 1

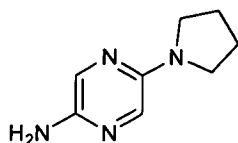
H), 1.85-1.96 (m, 1 H), 1.42-1.67 (m, 3 H), 1.17-1.34 (m, 6 H), 0.96-1.19 (m, 2 H)。

實例 34

(*R*)-*N*-(5-(吡咯啶-1-基)吡嗪-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



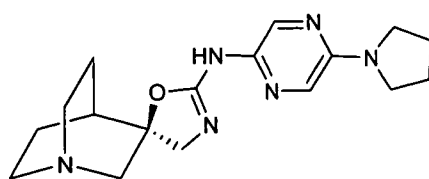
步驟 A：5-(吡咯啶-1-基)吡嗪-2-胺



將 5-溴吡嗪-2-胺 (1.2 g, 6.9 mmol) 與吡咯啶 (4 mL, 48 mmol) 之混合物在 180°C 下以 200 W 微波處理 2 小時。將反應稀釋於 125 mL 乙酸乙酯中且用水 (3×50 mL) 及鹽水 (50 mL) 萃取。將其經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。經管柱層析 (0 至 3% 甲醇/二氯甲烷) 純化粗產物以得到 5-(吡咯啶-1-基)吡嗪-2-胺 (495 mg, 3. mmol, 產率 43.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.52 (1 H, d, *J*=1.51 Hz), 7.36 (1 H, d, *J*=1.76 Hz), 5.21 (2 H, s), 3.24-3.29 (4 H, m), 1.90 (4 H, ddd, *J*=6.48, 3.53, 3.34 Hz)。MS (LC/MS) R.T.=0.52; [M+H]⁺=165.29。

步驟 B：(*R*)-*N*-(5-(吡咯啶-1-基)吡嗪-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺

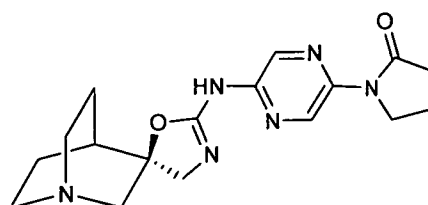
[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



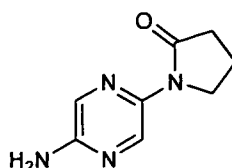
藉由遵循實例23步驟A-B之一般程序由5-(吡咯啉-1-基)吡嗪-2-胺製備(R)-N-(5-(吡咯啉-1-基)吡嗪-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.51 (1 H, br. s.), 8.02 (1 H, s), 7.44 (1 H, d, *J*=0.92 Hz), 3.84 (1 H, d, *J*=9.16 Hz), 3.51 (1 H, d, *J*=8.85 Hz), 3.39-3.45 (4 H, m), 3.31 (1 H, dd, *J*=14.80, 1.07 Hz), 2.69-3.04 (5 H, m), 2.15-2.25 (1 H, m), 2.09 (1 H, br. s.), 1.98-2.02 (4 H+HOD, m), 1.64-1.74 (1 H, m), 1.42-1.61 (2 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=0.76; [M+H]⁺=329.40。

實例35

(R)-1-(5-(4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-基胺基)吡嗪-2-基)吡咯啉-2-酮

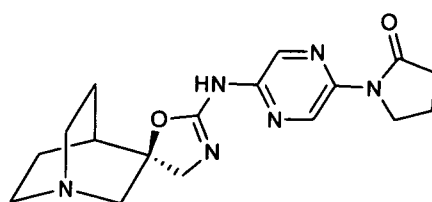


步驟A：1-(5-胺基吡嗪-2-基)吡咯啉-2-酮



將 5-溴吡嗪-2-胺 (5 g, 29 mmol)、吡咯啉-2-酮 (11 mL, 144 mmol)、碘化銅(I) (1.1 g, 5.75 mmol)、碳酸鉀 (7.94 g, 57.5 mmol) 及 (1R,2R)-環己烷-1,2-二胺 (1.38 mL, 11.49 mmol) 之混合物在氮氣下在二噁烷 (100 mL) 中回流 18 小時。冷卻後，向反應中添加 200 mL 乙酸乙酯及 20 mL 甲醇。將其經矽藻土過濾，濃縮且吸收於硫酸鈉上以用於經管柱層析 (0-5% 甲醇/二氯甲烷) 純化。自乙醚/乙酸乙酯中再結晶經純化產物以得到 1-(5-胺基吡嗪-2-基)吡咯啉-2-酮 (1.57 g, 8.81 mmol, 產率 30.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.74 (1 H, d, *J*=1.51 Hz), 7.69 (1 H, d, *J*=1.51 Hz), 6.20 (2 H, s), 3.84 (2 H, t, *J*=7.05 Hz), 2.49 (2 H, t, *J*=7.93 Hz), 2.04 (2 H, dq, *J*=7.68, 7.51 Hz)。MS (LC/MS) R.T.=0.48; [M+H]⁺=179.27。

步驟 B: (R)-1-(5-(4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-基胺基)吡嗪-2-基)吡咯啉-2-酮

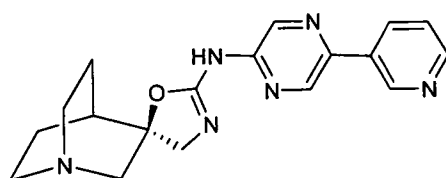


藉由遵循實例 23 步驟 A-B 之一般程序由 1-(5-胺基吡嗪-2-基)吡咯啉-2-酮製備 (R)-1-(5-(4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-基胺基)吡嗪-2-基)吡咯啉-2-酮。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.20 (1 H, d, *J*=1.22 Hz), 8.91 (1 H, br. s.), 8.13 (1 H, s), 4.02 (2 H, t, *J*=7.02 Hz), 3.92 (1 H,

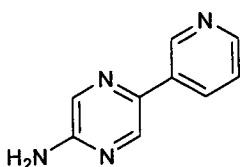
d, $J=9.46$ Hz), 3.58 (1 H, d, $J=9.16$ Hz), 3.33 (1 H, dd, $J=14.95, 1.53$ Hz), 2.71-3.01 (5 H, m), 2.63 (2 H, t, $J=8.09$ Hz), 2.08-2.23 (4 H, m), 1.66-1.76 (1 H, m), 1.42-1.61 (2 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=0.67; $[M+H]^+=343.30$ 。

實例36

(*R*)-*N*-(5-(吡啶-3-基)吡嗪-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



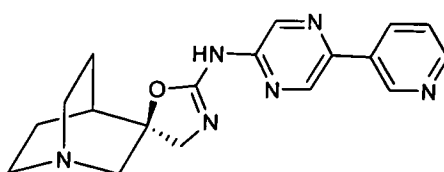
步驟A：5-(吡啶-3-基)吡嗪-2-胺



向吡啶-3-基脲酸(307 mg, 2.50 mmol)、5-溴吡嗪-2-胺(391 mg, 2.25 mmol)及二氯雙(三苯基膦)鉀(II)(88 mg, 0.13 mmol)中添加經脫氣二噁烷(12 mL)，且攪拌混合物30分鐘。隨後添加碳酸鈉(795 mg, 7.50 mmol)及經脫氣水(8 mL)，且在封閉反應小瓶中在100°C下加熱反應8小時。將反應在周圍溫度下靜置週末。將其稀釋於乙酸乙酯(100 mL)中且用鹽水(3×25 mL)萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。經管柱層析(0至5%甲醇/乙酸乙酯)純化粗產物以得到5-(吡啶-3-基)吡嗪-2-胺(235 mg, 1.37 mmol，

產率 54.6%)。 ^1H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 9.13 (1 H, d, $J=1.51$ Hz), 8.54 (1 H, d, $J=1.26$ Hz), 8.50 (1 H, dd, $J=4.78, 1.51$ Hz), 8.22-8.28 (1 H, m), 8.07 (1 H, d, $J=1.26$ Hz), 7.39 (1 H, ddd, $J=7.87, 4.72, 0.76$ Hz), 6.05 (2 H, br. s.)。MS (LC/MS) R.T.=0.58; $[\text{M}+\text{H}]^+=173.20$ 。

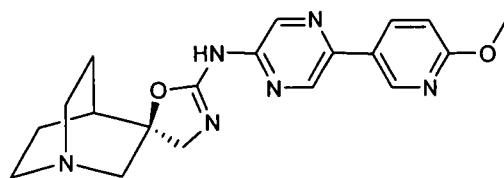
步驟 B: (R)-N-(5-(吡啶-3-基)吡嗪-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



藉由遵循實例 23 步驟 A-B 之一般程序由 5-(吡啶-3-基)吡嗪-2-胺製備 (R)-N-(5-(吡啶-3-基)吡嗪-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.12 (1 H, dd, $J=2.27, 0.76$ Hz), 9.08 (1 H, br. s.), 8.59 (1 H, dd, $J=4.78, 1.76$ Hz), 8.55 (1 H, d, $J=1.51$ Hz), 8.45 (1 H, d, $J=1.26$ Hz), 8.25 (1 H, dt, $J=7.99, 1.92$ Hz), 7.38 (1 H, ddd, $J=8.06, 4.78, 0.76$ Hz), 3.97 (1 H, d, $J=9.57$ Hz), 3.63 (1 H, d, $J=9.32$ Hz), 3.36 (1 H, dd, $J=14.86, 1.76$ Hz), 2.69-3.06 (5 H, m), 2.14-2.24 (1 H, m), 2.12 (1 H, br. s.), 1.66-1.77 (1 H, m, $J=13.94, 9.66, 4.31, 4.31$ Hz), 1.44-1.62 (2 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=0.65; $[\text{M}+\text{H}]^+=337.30$ 。

實例 37

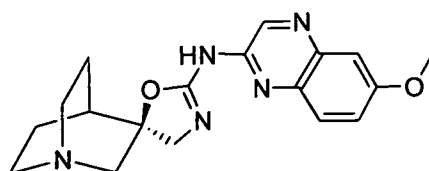
(R)-N-(5-(6-甲氧基吡啶-3-基)吡嗪-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



藉由遵循實例 36 步驟 A-B 之一般程序由 5-溴吡嗪-2-胺製備 (R)-N-(5-(6-甲氧基吡啶-3-基)吡嗪-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.04 (1 H, br. s.), 8.66 (1 H, d, *J*=2.01 Hz), 8.46 (1 H, d, *J*=1.51 Hz), 8.41 (1 H, d, *J*=1.01 Hz), 8.15 (1 H, dd, *J*=8.81, 2.52 Hz), 6.82 (1 H, d, *J*=8.31 Hz), 3.97 (3 H, s), 3.95 (1 H, d, *J*=9.57 Hz), 3.61 (1 H, d, *J*=9.32 Hz), 3.35 (1 H, dd, *J*=14.86, 1.51 Hz), 2.68-3.07 (5 H, m), 2.14-2.24 (1 H, m, *J*=13.27, 9.93, 3.53, 3.38, 3.38 Hz), 2.11 (1 H, br. s.), 1.67-1.77 (1 H, m), 1.45-1.61 (2 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=0.81; [M+H]⁺=367.40。

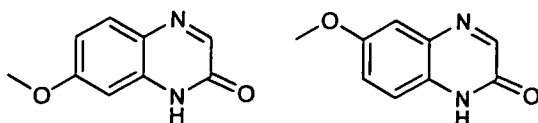
實例 38

(R)-N-(6-甲氧基喹啉-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



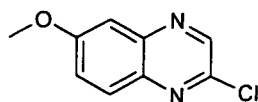
步驟 A：7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮及 6-甲氧基喹啉-

2(1H)-酮



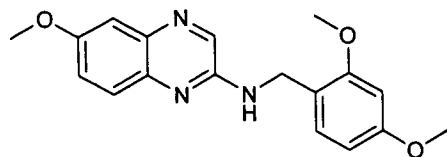
在周圍溫度下向 4-甲氧基苯-1,2-二胺 (10.73 g, 78 mmol) 於乙醇 (100 mL) 中之溶液中添加 2-側氧基乙酸乙酯 (18.47 mL, 93 mmol) 於甲苯中之 50% 溶液，且使反應回流 2 小時。在真空中濃縮反應且自乙醇中結晶以得到 6-甲氧基喹啉-2(1H)-酮與 7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮之混合物 (5.73 g, 32.50 mmol, 產率 42%)。MS (LC/MS) R.T.=0.68; $[M+H]^+=177.10$ 。

步驟 B：2-氯-6-甲氧基喹啉



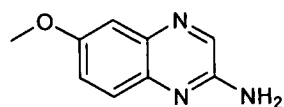
將 6-甲氧基喹啉-2(1H)-酮與 7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮之混合物 (5.67 g, 32.20 mmol) 在氧氯化磷 (120 mL) 中回流 1 小時。濃縮反應且藉由添加冰中止，隨後用碳酸鈉鹼化，且用乙酸乙酯 (3×200 mL) 萃取。合併且在真空中濃縮有機層。將粗產物吸收於硫酸鈉上且經管柱層析 (0 至 5% 乙酸乙酯 / 己烷) 純化以得到 2-氯-6-甲氧基喹啉 (2.21 g, 11.36 mmol, 產率 35%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.69 (s, 1 H), 7.88 (d, $J=9.32$ Hz, 1 H), 7.43 (dd, $J=9.32, 2.77$ Hz, 1 H), 7.37 (d, $J=2.77$ Hz, 1 H), 3.95 (s, 3 H)。

步驟 C：N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-6-甲氧基喹啉-2-胺



將 2-氯-6-甲氧基喹啉(0.93 g, 4.77 mmol)及(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(2.2 mL, 14.64 mmol)在二甲亞砜(5 mL)中在 150°C 下微波處理 30 分鐘。將反應稀釋於乙酸乙酯(250 mL)中且用鹽水(3×100 mL)萃取。經管柱層析(20至80%乙酸乙酯/己烷)純化粗產物以得到 N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-6-甲氧基喹啉-2-胺(1.46 g, 產率 87%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.13 (1 H, s), 7.59-7.63 (1 H, m), 7.30 (1 H, d, *J*=8.31 Hz), 7.21-7.24 (2 H, m), 6.47 (1 H, d, *J*=2.27 Hz), 6.42 (1 H, dd, *J*=8.31, 2.27 Hz), 5.10 (1 H, t, *J*=5.92 Hz), 4.61 (2 H, d, *J*=5.79 Hz), 3.88 (3 H, s), 3.84 (3 H, s), 3.78 (3 H, s)。MS (LC/MS) R.T.=1.95; [M+H]⁺=326.23。

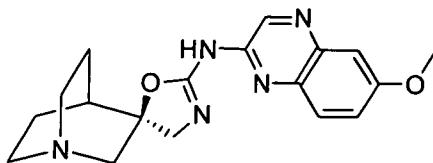
步驟 D：6-甲氧基喹啉-2-胺



將 N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-6-甲氧基喹啉-2-胺(2.8 g, 8.61 mmol)在 TFA(10 mL, 130 mmol)及二氯甲烷(10 mL)中在周圍溫度下攪拌 30 分鐘。在真空中移除溶劑。向紅色殘餘物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液(200 mL)，隨後使其沈澱出黃色固體。用二氯甲烷徹底萃取混合物。經硫酸鈉乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮以得到 6-甲氧基喹啉-2-胺(1.50 g, 8.56 mmol, 產率 99%)。¹H NMR (400

MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.27 (1 H, s), 7.54-7.58 (1 H, m), 7.25-7.29 (2 H, m), 4.71 (2 H, br. s.), 3.90 (3 H, s). MS (LC/MS) R.T.=0.86; $[M+H]^+=176.23$.

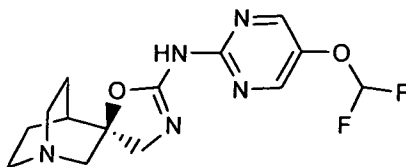
步驟E: (R)-N-(6-甲氧基喹啉-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



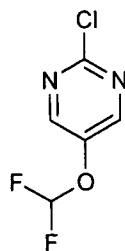
藉由遵循實例23步驟A-B之一般程序由6-甲氧基喹啉-2-胺製備(R)-N-(6-甲氧基喹啉-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.61 (1 H, br. s.), 8.57 (1 H, s), 7.62 (1 H, d, $J=9.06$ Hz), 7.23-7.32 (2 H, m), 4.01 (1 H, d, $J=9.32$ Hz), 3.90 (3 H, s), 3.66 (1 H, d, $J=9.32$ Hz), 3.37 (1 H, dd, $J=14.86, 1.51$ Hz), 2.68-3.08 (5 H, m), 2.15-2.25 (1 H, m), 2.10-2.14 (1 H, m), 1.67-1.77 (1 H, m), 1.42-1.63 (2 H, m). MS (LC/MS) R.T.=0.81; $[M+H]^+=340.30$.

實例39

(R)-N-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

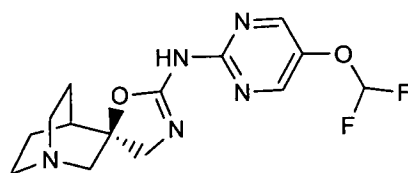


步驟A: 2-氯-5-(二氟甲氧基)嘧啶



將於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)及水(0.2 mL)中之2-氯嘧啶-5-醇(1 g, 7.66 mmol)及2-氯-2,2-二氟乙酸鈉(3.50 g, 22.98 mmol)加熱至90℃歷時24小時且在真空中濃縮。經管柱層析(5-30%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物以得到呈淺黃色油狀之2-氯-5-(二氟甲氧基)嘧啶(549 mg, 3.04 mmol, 產率39.7%)。MS (LC/MS) R.T.=1.32; $[M+H]^+=181.14$ 。

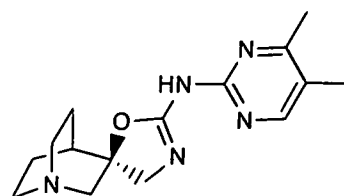
步驟B: (R)-N-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



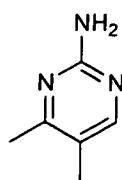
藉由遵循實例23步驟A-B之一般程序由2-氯-5-(二氟甲氧基)嘧啶製備(R)-N-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeO}-d_4$) δ ppm 8.46 (2 H, s), 6.85 (1 H, t), 4.02 (1 H, d, $J=10.07$ Hz), 3.73 (1 H, d, $J=10.32$ Hz), 3.28 (1 H, d, $J=1.01$ Hz), 3.16 (1 H, d), 2.81-3.05 (4 H, m), 2.08-2.25 (2 H, m), 1.46-1.89 (3 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=0.53; $[M+H]^+=326.30$ 。

實例40

(R)-N-(4,5-二甲基嘧啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環
[2.2.2]辛烷]-2-胺

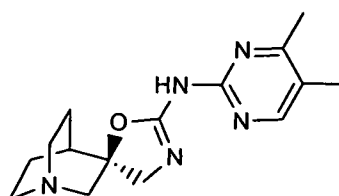


步驟A：4,5-二甲基嘧啶-2-胺



用氮氣吹拂4-氯-5,6-二甲基嘧啶-2-胺(0.35 g, 2.22 mmol)於2 M於甲醇(100 mL)中之氮中之溶液，且添加碳上鈦(0.035 g, 0.33 mmol)，用氮氣吹拂且在1 atm下在周圍溫度下將反應氫化18小時。用氮氣吹拂反應混合物且經矽藻土過濾，且用甲醇洗滌矽藻土墊。在真空中蒸乾濾液以得到4,5-二甲基嘧啶-2-胺(0.35 g, 2.56 mmol, 產率90%)，其在未經進一步純化之情況下使用。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.89 (1 H, s), 6.19 (2 H, s), 2.18 (3 H, s), 1.99 (3 H, s)。MS (LC/MS) R.T.=0.56; [M+H]⁺=124.20。

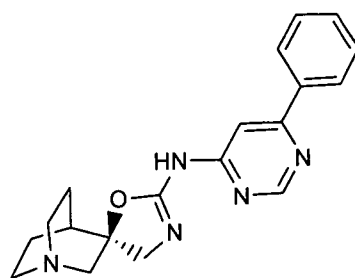
步驟B：(R)-N-(4,5-二甲基嘧啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



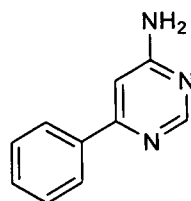
藉由遵循實例23步驟A-B之一般程序由4,5-二甲基嘧啶-2-胺製備(R)-N-(4,5-二甲基嘧啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm 8.22 (1 H, s), 4.01 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.73 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.40 (1 H, d), 3.25 (1 H, d), 2.91-3.12 (4 H, m), 2.41 (3 H, s), 2.09-2.28 (5 H, m), 1.62-1.97 (3 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=0.47; [M+H]⁺=288.31。

實例41

(R)-N-(6-苯基嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



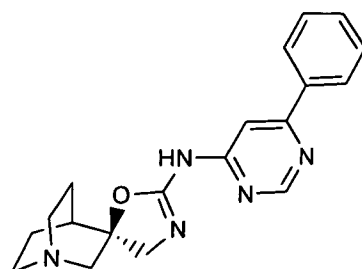
步驟A：6-苯基嘧啶-4-胺



將6-氯嘧啶-4-胺(0.32 g, 2.5 mmol)、苯基氰酸(0.38 g, 3.13 mmol)、飽和碳酸鈉水溶液(0.80 g, 7.50 mmol)及雙(三苯基膦)氯化鈣(II)(0.035 g, 0.05 mmol)之混合物懸浮於二甲氧基乙烷(15 mL)/乙醇(2 mL)/水(2 mL)之混合物

中。將混合物在微波中在125℃下加熱20分鐘，隨後在真空中濃縮。經管柱層析(10-60%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物以得到呈灰白色固體狀之6-苯基嘧啶-4-胺(167 mg, 0.98 mmol, 產率39%)。MS (LC/MS) R.T.=0.99; $[M+H]^+=172.23$ 。

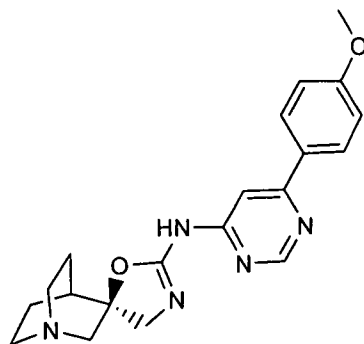
步驟B: (R)-N-(6-苯基嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



藉由遵循實例23步驟A-B之一般程序由6-苯基嘧啶-4-胺製備(R)-N-(6-苯基嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ ppm 9.54 (1 H, d, $J=1.01$ Hz), 8.75-8.86 (2 H, m), 8.18-8.28 (3 H, m), 8.00 (1 H, br. s.), 4.70 (1 H, d, $J=10.32$ Hz), 4.43 (1 H, d, $J=10.58$ Hz), 3.72-3.88 (2 H, m), 3.41-3.63 (4 H, m), 2.63-2.87 (2 H, m), 2.18-2.48 (3 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=1.36; $[M+H]^+=336.24$ 。

實例42

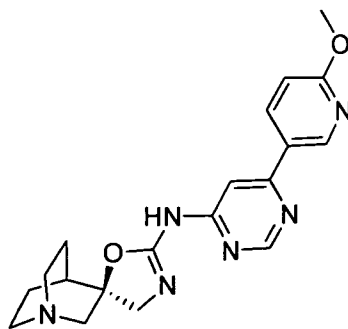
(R)-N-(6-(4-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



藉由遵循實例 41 步驟 A-B 之一般程序由 6-氯嘧啶-4-胺製備 (R)-N-(6-(4-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR (400 MHz, *MeOD-d*₄) δ ppm 8.72 (1 H, d, *J*=1.26 Hz), 7.90-8.00 (2 H, m), 7.16 (1 H, br. s.), 6.96-7.05 (2 H, m), 4.04 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.84 (3 H, s), 3.73 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.22 (1 H, d), 3.09 (1 H, d), 2.73-2.98 (4 H, m), 2.02-2.21 (2 H, m), 1.51-1.85 (3 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=1.44; [M+H]⁺=366.28。

實例 43

(R)-N-(6-(6-甲氧基吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

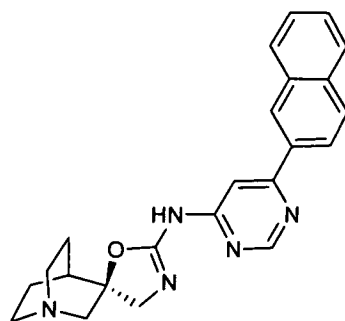


藉由遵循實例 41 步驟 A-B 之一般程序由 6-氯嘧啶-4-胺製備 (R)-N-(6-(6-甲氧基吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺

[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR (400 MHz, *MeOD-d*₄) δ ppm 8.79 (2 H, dd, *J*=19.01, 1.89 Hz), 8.27 (1 H, dd, *J*=8.56, 2.52 Hz), 7.18 (1 H, br. s.), 6.89 (1 H, d, *J*=8.81 Hz), 4.05 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.96 (3 H, s), 3.74 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.23 (1 H, d), 3.10 (1 H, d), 2.73-2.99 (4 H, m), 2.02-2.21 (2 H, m), 1.53-1.84 (3 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=1.34 ; [M+H]⁺=367.25。

實例 44

(*R*)-*N*-(6-(萘-2-基)嘧啶-4-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

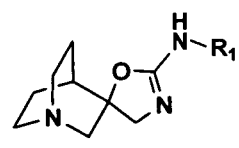


藉由遵循實例 41 步驟 A-B 之一般程序由 6-氯嘧啶-4-胺製備 (*R*)-*N*-(6-(萘-2-基)嘧啶-4-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR (400 MHz, *MeOD-d*₄) δ ppm 8.83 (1 H, s), 8.56 (1 H, s), 7.83-8.13 (4 H, m), 7.49-7.58 (2 H, m), 7.37 (1 H, br. s.), 4.06 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.76 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.23 (1 H, s), 3.12 (1 H, d), 2.75-3.00 (4 H, m), 2.02-2.24 (2 H, m), 1.56-1.84 (3 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=1.93 ; [M+H]⁺=386.31。

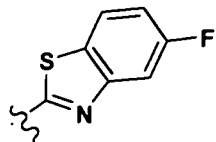
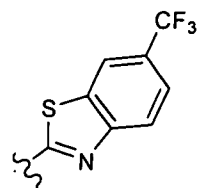
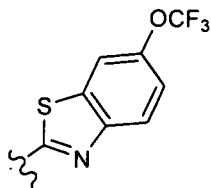
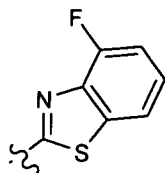
根據實例 1 之方法利用適當可購得的異硫氰酸酯或胺合

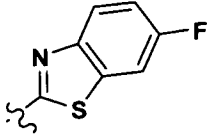
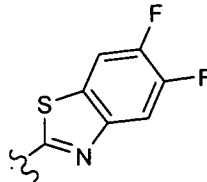
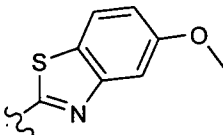
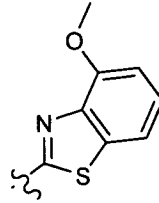
成表 2 中之化合物。由實例 3 中所述之程序獲得含醯胺中間物。

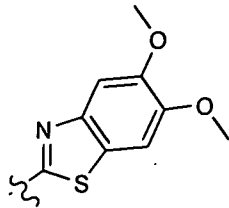
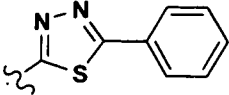
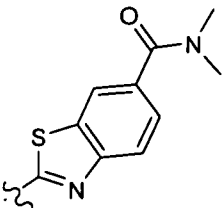
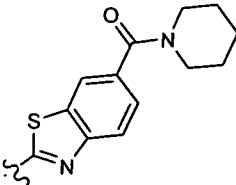
表 2

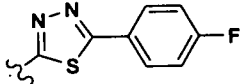
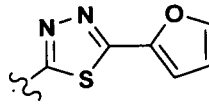
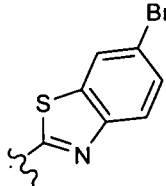
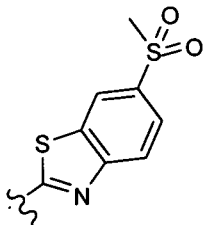


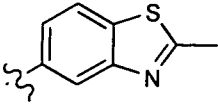
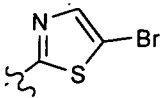
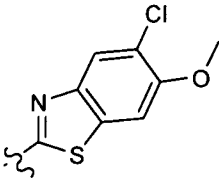
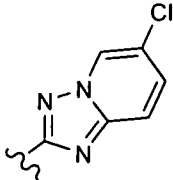
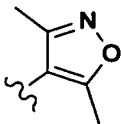
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
45		1.48	341.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.60 (1 H, br. s.), 7.94 (2 H, d, <i>J</i> =7.63 Hz), 7.43 (1 H, s), 7.39 (2 H, t, <i>J</i> =7.78 Hz), 7.28 (1 H, t, <i>J</i> =7.32 Hz), 3.86 (1 H, d, <i>J</i> =9.77 Hz), 3.60 (1 H, d, <i>J</i> =9.77 Hz), 2.98-3.06 (2 H, m), 2.71-2.85 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, <i>J</i> =7.78 Hz), 2.05 (1 H, br. s.), 1.91 (1 H, br. s.), 1.53-1.64 (2 H, m), 1.48 (1 H, td, <i>J</i> =9.99, 7.78 Hz)
46		1.41	400.4	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.86 (1 H, br. s.), 7.47 (1 H, d, <i>J</i> =8.85 Hz), 7.33 (1 H, d, <i>J</i> =2.44 Hz), 7.01 (1 H, dd, <i>J</i> =8.85, 2.75 Hz), 3.87 (1 H, d, <i>J</i> =10.07 Hz), 3.71-3.77 (4 H, m), 3.61 (1 H, d, <i>J</i> =9.77 Hz), 3.06-3.12 (4 H, m), 3.01 (2 H, s), 2.72-2.86 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, <i>J</i> =7.63 Hz), 2.05 (1 H, br. s.), 1.91 (1 H, br. s.), 1.53-1.64 (2 H, m), 1.43-1.52 (1 H, m)

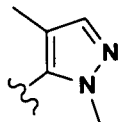
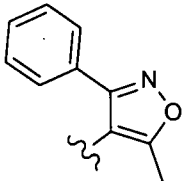
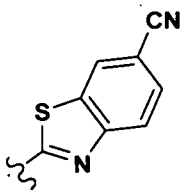
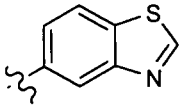
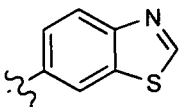
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
47		1.31	333.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.03 (1 H, br. s.), 7.80 (1 H, dd, <i>J</i> =8.70, 5.65 Hz), 7.37 (1 H, dd, <i>J</i> =10.38, 2.44 Hz), 7.04 (1 H, td, <i>J</i> =9.08, 2.59 Hz), 3.89 (1 H, d, <i>J</i> =10.07 Hz), 3.64 (1 H, d, <i>J</i> =10.07 Hz), 3.03 (2 H, d, <i>J</i> =2.75 Hz), 2.74-2.85 (2 H, m), 2.62-2.70 (2 H, m), 2.07 (1 H, d, <i>J</i> =2.44 Hz), 1.90 (1 H, d, <i>J</i> =8.85 Hz), 1.54-1.64 (2 H, m), 1.43-1.53 (1 H, m)
48		2.07	383.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.00 (1 H, s), 7.41-7.54 (2 H, m), 3.89 (1 H, d, <i>J</i> =11.29 Hz), 3.57 (1 H, d, <i>J</i> =11.60 Hz), 2.96-3.03 (1 H, m), 2.88-2.93 (1 H, m), 2.73-2.81 (2 H, m), 2.64 (2 H, dd, <i>J</i> =8.85, 5.19 Hz), 1.93 (2 H, br. s.), 1.56 (2 H, br. s.), 1.38-1.50 (1 H, m)
49		2.15	399.4	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.03 (1 H, br. s.), 7.91 (1 H, br. s.), 7.65 (1 H, d, <i>J</i> =8.85 Hz), 7.30 (1 H, d, <i>J</i> =7.63 Hz), 3.89 (1 H, d, <i>J</i> =10.07 Hz), 3.64 (1 H, d, <i>J</i> =10.07 Hz), 2.97-3.09 (2 H, m), 2.80 (2 H, d, <i>J</i> =8.55 Hz), 2.66 (2 H, t, <i>J</i> =7.48 Hz), 2.08 (1 H, br. s.), 1.93 (1 H, br. s.), 1.54-1.66 (2 H, m), 1.44-1.54 (1 H, m)
50		1.89	333.1	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.51-7.58 (1 H, m), 7.17-7.25 (1 H, m), 7.08-7.16 (1 H, m), 4.04-4.13 (1 H, m), 3.72-3.82 (1 H, m), 3.30 (1 H, br. s.), 3.17 (1 H, d, <i>J</i> =14.95 Hz), 3.01 (2 H, t, <i>J</i> =7.48 Hz), 2.80-2.92 (2 H, m), 2.12-2.27 (2 H, m), 1.66-1.88 (3 H, m)

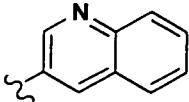
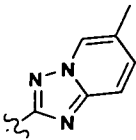
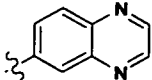
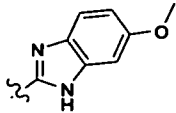
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
51		1.24	333.4	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.95 (1 H, br. s.), 7.66-7.77 (1 H, m), 7.52-7.63 (1 H, m), 7.08-7.24 (1 H, m), 3.88 (1 H, d, <i>J</i> =9.77 Hz), 3.63 (1 H, d, <i>J</i> =9.77 Hz), 3.03 (2 H, br. s.), 2.78 (2 H, br. s.), 2.66 (2 H, t, <i>J</i> =7.17 Hz), 2.06 (1 H, br. s.), 1.91 (1 H, br. s.), 1.39-1.67 (3 H, m)
52		2.05	351.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.01 (1 H, br. s.), 7.88-8.00 (1 H, m), 7.53-7.64 (1 H, m), 3.88 (1 H, d, <i>J</i> =10.07 Hz), 3.63 (1 H, d, <i>J</i> =10.07 Hz), 2.98-3.08 (2 H, m), 2.72-2.87 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, <i>J</i> =7.17 Hz), 2.07 (1 H, br. s.), 1.92 (1 H, br. s.), 1.42-1.65 (3 H, m)
53		1.80	345.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.03 (s, 1 H), 7.65 (d, <i>J</i> =8.55 Hz, 1 H), 7.19 (d, <i>J</i> =2.44 Hz, 1 H), 6.82 (dd, <i>J</i> =8.70, 2.59 Hz, 1 H), 3.90 (d, <i>J</i> =10.07 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.64 (d, <i>J</i> =10.07 Hz, 1 H), 3.04 (d, <i>J</i> =2.44 Hz, 2 H), 2.75-2.84 (m, 2 H), 2.67 (t, <i>J</i> =7.78 Hz, 2 H), 2.07 (s, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.55-1.63 (m, 2 H), 1.49 (dd, <i>J</i> =9.77, 2.75 Hz, 1 H)
54		1.23	345.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.83 (s, 1 H), 7.37 (d, <i>J</i> =7.94 Hz, 1 H), 7.14 (t, <i>J</i> =7.93 Hz, 1 H), 6.92 (d, <i>J</i> =7.93 Hz, 1 H), 3.89-3.95 (m, 4 H), 3.66 (d, <i>J</i> =10.07 Hz, 1 H), 3.00-3.08 (m, 2 H), 2.76-2.85 (m, 2 H), 2.67 (t, <i>J</i> =7.78 Hz, 2 H), 2.08 (s, 1 H), 1.93 (d, <i>J</i> =3.66 Hz, 1 H), 1.60 (ddd, <i>J</i> =15.26, 6.87, 3.20 Hz, 2 H), 1.50 (ddd, <i>J</i> =7.48, 5.19, 2.59 Hz, 1 H)

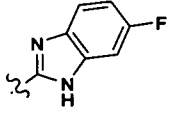
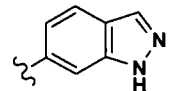
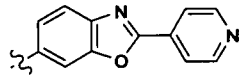
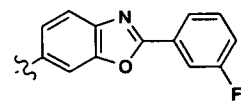
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
55		1.72	375.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.89 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 3.87 (d, <i>J</i> =10.07 Hz, 1 H), 3.79 (d, <i>J</i> =8.55 Hz, 6 H), 3.62 (d, <i>J</i> =10.07 Hz, 1 H), 2.99-3.07 (m, 2 H), 2.75-2.84 (m, 2 H), 2.67 (t, <i>J</i> =7.63 Hz, 2 H), 2.06 (s, 1 H), 1.93 (s, 1 H), 1.56-1.64 (m, 2 H), 1.46-1.55 (m, 1 H)
56		2.14	342.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.75 (s, 1 H), 7.84 (dd, <i>J</i> =7.93, 1.53 Hz, 3 H), 7.46-7.53 (m, 5 H), 3.85 (d, <i>J</i> =9.77 Hz, 2 H), 3.60 (d, <i>J</i> =10.07 Hz, 2 H), 3.01-3.09 (m, 3 H), 2.84 (t, <i>J</i> =7.78 Hz, 3 H), 2.67 (t, <i>J</i> =7.78 Hz, 3 H), 2.09 (s, 2 H), 1.91-1.99 (m, 2 H), 1.53-1.62 (m, 3 H)
57		1.04	386.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.05 (1 H, br. s.), 7.86 (1 H, d, <i>J</i> =1.51 Hz), 7.60 (1 H, d, <i>J</i> =8.06 Hz), 7.36 (1 H, dd, <i>J</i> =8.31, 1.76 Hz), 3.90 (1 H, d, <i>J</i> =10.07 Hz), 3.65 (1 H, d, <i>J</i> =10.07 Hz), 3.03 (2 H, s), 2.97 (6 H, s), 2.72-2.87 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, <i>J</i> =7.68 Hz), 2.07 (1 H, br. s.), 1.92 (1 H, br. s.), 1.55-1.64 (2 H, m), 1.44-1.54 (1 H, m)
58		1.57	426.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.06 (1 H, br. s.), 7.83 (1 H, d, <i>J</i> =1.51 Hz), 7.61 (1 H, d, <i>J</i> =8.31 Hz), 7.32 (1 H, dd, <i>J</i> =8.31, 1.76 Hz), 3.90 (1 H, d, <i>J</i> =10.07 Hz), 3.65 (1 H, d, <i>J</i> =10.07 Hz), 3.37-3.57 (4 H, m), 3.04 (2 H, d, <i>J</i> =1.76 Hz), 2.73-2.86 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, <i>J</i> =7.68 Hz), 2.07 (1 H, d, <i>J</i> =2.52 Hz), 1.92 (1 H, dd, <i>J</i> =8.18, 5.67 Hz), 1.43-1.67 (9 H, m)

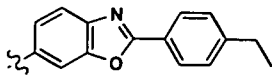
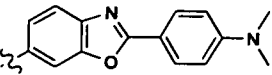
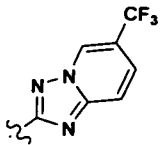
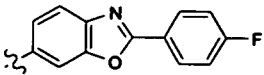
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
59		2.17	360.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆) δ ppm 8.74 (s, 1 H), 7.86-7.92 (m, 2 H), 7.31-7.37 (m, 2 H), 3.85 (d, <i>J</i> =9.77 Hz, 1 H), 3.60 (d, <i>J</i> =9.77 Hz, 1 H), 3.00-3.09 (m, 2 H), 2.84 (t, <i>J</i> =7.48 Hz, 2 H), 2.67 (t, <i>J</i> =7.32 Hz, 2 H), 2.09 (d, <i>J</i> =1.83 Hz, 1 H), 1.89-1.98 (m, 1 H), 1.55-1.61 (m, 2 H), 1.51-1.54 (m, <i>J</i> =11.29 Hz, 1 H)
60		1.67	332.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆) δ ppm 7.87 (s, 1 H), 7.01 (d, <i>J</i> =3.05 Hz, 1 H), 6.68 (dd, <i>J</i> =3.51, 1.68 Hz, 1 H), 3.84 (d, <i>J</i> =10.38 Hz, 1 H), 3.58 (d, <i>J</i> =10.07 Hz, 1 H), 3.03 (d, <i>J</i> =11.29 Hz, 2 H), 2.78-2.86 (m, 2 H), 2.66 (t, <i>J</i> =7.48 Hz, 2 H), 2.06 (s, 1 H), 1.87-1.96 (m, 1 H), 1.55-1.61 (m, 2 H), 1.51-1.54 (m, 1 H)
61		1.83	393.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.02 (1 H, br. s.), 8.04 (1 H, d, <i>J</i> =2.01 Hz), 7.49-7.53 (1 H, m), 7.43-7.47 (1 H, m), 3.88 (1 H, d, <i>J</i> =10.07 Hz), 3.63 (1 H, d, <i>J</i> =10.07 Hz), 3.02 (2 H, s), 2.74-2.84 (2 H, m), 2.65 (2 H, t, <i>J</i> =7.68 Hz), 2.06 (1 H, d, <i>J</i> =2.52 Hz), 1.89 (1 H, br. s.), 1.42-1.64 (3 H, m)
62		1.16	391.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.21 (1 H, br. s.), 8.40 (1 H, d, <i>J</i> =1.51 Hz), 7.80-7.85 (1 H, m), 7.72-7.77 (1 H, m), 3.92 (1 H, d, <i>J</i> =10.32 Hz), 3.67 (1 H, d, <i>J</i> =10.07 Hz), 3.21 (3 H, s), 3.05 (2 H, d, <i>J</i> =4.03 Hz), 2.82 (2 H, d, <i>J</i> =6.80 Hz), 2.67 (2 H, t, <i>J</i> =7.43 Hz), 2.10 (1 H, br. s.), 1.94 (1 H, d, <i>J</i> =3.27 Hz), 1.45-1.66 (3 H, m)

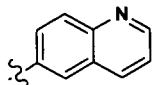
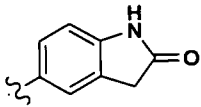
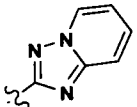
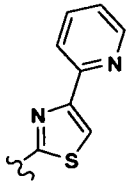
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
63		1.35	329.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆) δ ppm 8.54 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 3.79 (d, <i>J</i> =10.07 Hz, 1 H), 3.54 (d, <i>J</i> =10.07 Hz, 1 H), 2.98-3.05 (m, 2 H), 2.76-2.85 (m, 2 H), 2.66 (t, <i>J</i> =7.63 Hz, 2 H), 2.05 (s, 1 H), 1.87-1.95 (m, 1 H), 1.41-1.68 (m, 3 H)
64		1.02	349.9	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.54 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 3.67 (dd, <i>J</i> =126.04, 10.07 Hz, 2 H), 2.92-3.09 (m, 2 H), 2.72-2.91 (m, 2 H), 2.60-2.73 (m, <i>J</i> =7.63, 7.63 Hz, 2 H), 2.00-2.12 (m, 1 H), 1.81-1.99 (m, 1 H), 1.35-1.69 (m, 3 H)
65		2.14	380	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.93 (s, 1 H), 7.54-7.76 (m, <i>J</i> =10.53, 3.81 Hz, 2 H), 3.79-4.04 (m, 1 H), 3.56-3.72 (m, <i>J</i> =9.92, 3.20 Hz, 1 H), 3.26-3.45 (m, 2 H), 2.98-3.12 (m, 2 H), 2.75-2.90 (m, 2 H), 2.61-2.74 (m, <i>J</i> =1.22 Hz, 2 H), 2.09 (s, 1 H), 1.87-2.04 (m, 1 H), 1.42-1.76 (m, 3 H)
66		1.26	333.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.04 (1 H, d, <i>J</i> =1.22 Hz), 8.44 (1 H, br. s.), 7.52-7.69 (2 H, m), 3.77-3.82 (1 H, m), 3.68 (1 H, d, <i>J</i> =10.07 Hz), 3.05-3.12 (2 H, m), 2.94-3.04 (2 H, m), 2.80-2.91 (2 H, m), 2.19 (1 H, d, <i>J</i> =1.83 Hz), 2.01 (1 H, br. s.), 1.67-1.85 (3 H, m)
67		0.28	277.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 6.72-7.61 (m, 1 H), 3.49-3.70 (m, 1 H), 3.31-3.46 (m, 1 H), 2.86-3.06 (m, <i>J</i> =9.46 Hz, 2 H), 2.56-2.84 (m, 4 H), 2.10-2.31 (m, 3 H), 1.91-2.10 (m, 4 H), 1.70 (s, 1 H), 1.49-1.61 (m, 2 H), 1.36-1.49 (m, 1 H)

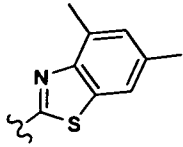
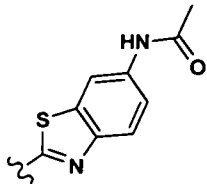
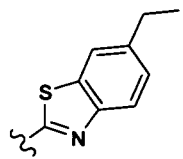
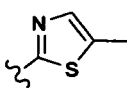
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
68		0.44	276.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.55 (s, 1 H), 5.63 (s, 1 H), 3.57-3.74 (m, <i>J</i> =8.55 Hz, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 2.96 (s, 2 H), 2.72-2.88 (m, 2 H), 2.65 (s, 2 H), 1.93-2.17 (m, 4 H), 1.86 (s, 1 H), 1.57 (s, 3 H)
69		1.35	339.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.87 (d, <i>J</i> =6.71 Hz, 1 H), 7.80 (d, <i>J</i> =7.02 Hz, 2 H), 7.42-7.48 (m, 4 H), 3.49-3.57 (m, 1 H), 3.25-3.33 (m, 4 H), 2.77 (t, <i>J</i> =15.41 Hz, 2 H), 2.59-2.68 (m, 1 H), 2.49-2.57 (m, 15 H), 2.24-2.31 (m, 2 H), 2.21 (s, 1 H), 1.94 (s, 1 H), 1.47 (s, 2 H)
70		0.73	340.1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.20 (1 H, br. s.), 8.29-8.42 (1 H, m), 7.63-7.76 (2 H, m), 3.91 (1 H, d, <i>J</i> =10.25 Hz), 3.66 (1 H, d, <i>J</i> =10.25 Hz), 3.05 (2 H, s), 2.74-2.90 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, <i>J</i> =7.68 Hz), 2.09 (1 H, br. s.), 1.92 (1 H, d, <i>J</i> =4.03 Hz), 1.42-1.66 (3 H, m)
71		1.00	315.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.92 (1 H, s), 8.00 (1 H, br. s.), 7.78 (1 H, d, <i>J</i> =8.56 Hz), 7.42 (1 H, d, <i>J</i> =8.06 Hz), 3.92 (1 H, d, <i>J</i> =11.08 Hz), 3.55 (1 H, d, <i>J</i> =10.83 Hz), 3.23 (1 H, d, <i>J</i> =14.86 Hz), 2.83-2.90 (2 H, m), 2.65-2.83 (2 H, m), 1.89-2.17 (3 H, m), 1.41-1.75 (3 H, m)
72		0.75	315.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.82 (1 H, s), 8.22 (1 H, s), 7.98 (1 H, d, <i>J</i> =8.56 Hz), 7.21-7.25 (1 H, m), 6.37 (1 H, br. s.), 3.99 (1 H, d, <i>J</i> =11.58 Hz), 3.61 (1 H, d, <i>J</i> =11.58 Hz), 3.23 (1 H, d, <i>J</i> =14.86 Hz), 2.89 (2 H, t, <i>J</i> =7.68 Hz), 2.69-2.84 (2 H, m), 1.91-2.09 (2 H, m), 1.45-1.73 (4 H, m)

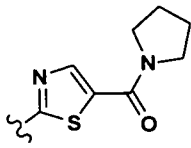
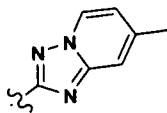
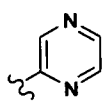
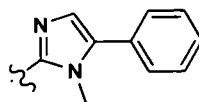
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
73		0.85	309.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.70 (1 H, d, <i>J</i> =1.76 Hz), 8.09 (1 H, br. s.), 8.00 (1 H, d, <i>J</i> =8.31 Hz), 7.43-7.58 (2 H, m), 3.90 (1 H, d, <i>J</i> =10.58 Hz), 3.54 (1 H, d, <i>J</i> =10.32 Hz), 3.26 (1 H, d, <i>J</i> =14.60 Hz), 2.65-3.06 (5 H, m), 2.13 (1 H, br. s.), 2.00 (1 H, br. s.), 1.34-1.79 (5 H, m)
74		0.65	313.2	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.55 (1 H, s), 7.66-7.70 (1 H, m), 7.59-7.63 (1 H, m), 4.25 (1 H, d, <i>J</i> =10.99 Hz), 4.04 (1 H, d, <i>J</i> =10.68 Hz), 3.91 (1 H, d, <i>J</i> =14.95 Hz), 3.76 (1 H, dd, <i>J</i> =14.95, 2.44 Hz), 3.45-3.53 (1 H, m), 3.29-3.40 (3 H, m), 2.61 (1 H, d, <i>J</i> =2.14 Hz), 2.40 (3 H, s), 2.31 (1 H, tt, <i>J</i> =10.26, 3.47 Hz), 2.06-2.16 (1 H, m, <i>J</i> =14.23, 9.35, 4.54, 4.54 Hz), 1.92-2.06 (2 H, m)
75		1.24	310.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.73 (1 H, d, <i>J</i> =1.76 Hz), 8.66 (1 H, d, <i>J</i> =2.01 Hz), 7.96 (1 H, d, <i>J</i> =9.07 Hz), 7.90 (1 H, br. s.), 7.68 (1 H, br. s.), 7.50 (1 H, br. s.), 3.93 (1 H, d, <i>J</i> =10.32 Hz), 3.56 (1 H, d, <i>J</i> =9.32 Hz), 3.29 (1 H, d, <i>J</i> =14.86 Hz), 2.97 (1 H, d, <i>J</i> =14.86 Hz), 2.88-2.94 (2 H, m), 2.69-2.87 (2 H, m), 2.12 (1 H, br. s.), 2.06 (1 H, br. s.), 1.64-1.73 (1 H, m), 1.46-1.64 (2 H, m)
76		1.58	328.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11.30 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 7.04-7.43 (m, 1 H), 6.70-7.03 (m, 1 H), 6.54-6.69 (m, 1 H), 3.89 (d, <i>J</i> =9.77 Hz, 1 H), 3.53-3.81 (m, 4 H), 3.01 (s, 2 H), 2.58-2.91 (m, 4 H), 2.03 (s, 1 H), 1.78-1.96 (m, 1 H), 1.32-1.73 (m, 3 H)

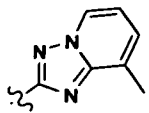
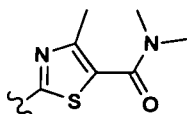
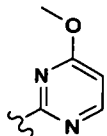
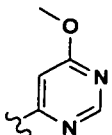
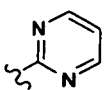
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
77		1.40	316.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 11.53 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 6.94-7.46 (m, 2 H), 6.83 (s, 2 H), 3.90 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 3.64 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 2.90-3.09 (m, 2 H), 2.61-2.87 (m, 4 H), 1.95-2.10 (m, 1 H), 1.88 (d, J=3.05 Hz, 1 H), 1.33-1.70 (m, 3 H)
78		0.35	298.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.94 (1 H, s), 7.80 (1 H, br. s.), 7.26-7.36 (1 H, m), 7.17-7.25 (1 H, m), 3.97 (1 H, d, J=11.33 Hz), 3.59 (1 H, d, J=11.58 Hz), 3.23 (1 H, d, J=14.60 Hz), 2.65-3.01 (5 H, m), 1.86-2.16 (2 H, m), 1.35-1.73 (3 H, m)
79		1.10	376.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.78 (2 H, d, J=5.79 Hz), 8.03 (2 H, d, J=6.04 Hz), 7.73 (1 H, br. s.), 7.48 (1 H, d, J=8.56 Hz), 7.36 (1 H, br. s.), 3.92 (1 H, d, J=8.81 Hz), 3.55 (1 H, d, J=9.06 Hz), 3.24 (1 H, d, J=14.10 Hz), 2.57-3.06 (5 H, m), 1.86-2.20 (2 H, m), 1.30-1.80 (3 H, m)
80		2.36	393.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.00 (1 H, d, J=7.81 Hz), 7.83-7.97 (1 H, m), 7.68 (1 H, br. s.), 7.39-7.55 (2 H, m), 7.35 (1 H, br. s.), 7.20 (2 H, td, J=8.31, 2.27 Hz), 3.93 (1 H, d, J=10.83 Hz), 3.56 (1 H, d, J=10.58 Hz), 3.24 (1 H, d, J=15.11 Hz), 2.62-3.05 (5 H, m), 1.88-2.22 (2 H, m), 1.34-1.79 (3 H, m)

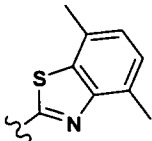
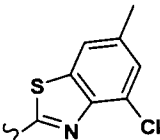
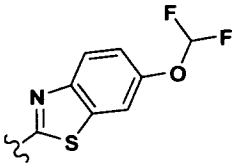
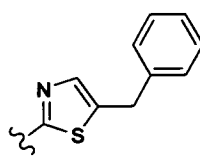
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
81		2.81	403.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.12 (2 H, d, <i>J</i> =8.06 Hz), 7.64 (1 H, br. s.), 7.43 (1 H, d, <i>J</i> =8.56 Hz), 7.32 (3 H, d, <i>J</i> =8.06 Hz), 3.94 (1 H, d, <i>J</i> =10.07 Hz), 3.56 (1 H, d, <i>J</i> =9.57 Hz), 3.24 (1 H, d, <i>J</i> =13.60 Hz), 2.57-3.03 (7 H, m), 1.88-2.22 (2 H, m), 1.39-1.74 (3 H, m), 1.27 (3 H, t, <i>J</i> =7.68 Hz)
82		2.62	418.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.06 (2 H, d, <i>J</i> =9.07 Hz), 7.56 (1 H, br. s.), 7.30-7.43 (2 H, m), 6.74 (2 H, d, <i>J</i> =9.07 Hz), 3.95 (1 H, d, <i>J</i> =11.58 Hz), 3.58 (1 H, d, <i>J</i> =11.83 Hz), 3.24 (1 H, d, <i>J</i> =14.10 Hz), 3.05 (6 H, s), 2.61-2.99 (5 H, m), 1.88-2.13 (2 H, m), 1.35-1.81 (4 H, m)
83		1.15	367.1	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 9.12 (1 H, s), 7.78-7.82 (1 H, m), 7.70-7.74 (1 H, m), 4.05 (1 H, d, <i>J</i> =9.77 Hz), 3.75 (1 H, d, <i>J</i> =9.77 Hz), 3.29 (1 H, d, <i>J</i> =14.65 Hz), 3.11-3.18 (1 H, m), 2.98 (2 H, t, <i>J</i> =7.93 Hz), 2.80-2.91 (2 H, m), 2.13-2.22 (2 H, m), 1.71-1.87 (2 H, m), 1.62-1.71 (1 H, m)
84		1.96	393.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.18-8.26 (2 H, m), 7.66 (1 H, s), 7.44 (1 H, d, <i>J</i> =8.56 Hz), 7.32 (1 H, d, <i>J</i> =8.56 Hz), 7.16-7.23 (2 H, m), 3.95 (1 H, d, <i>J</i> =11.33 Hz), 3.57 (1 H, d, <i>J</i> =11.33 Hz), 3.25 (1 H, d, <i>J</i> =14.60 Hz), 2.69-3.04 (6 H, m), 2.09 (1 H, br. s.), 1.45-1.74 (4 H, m)

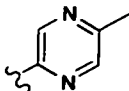
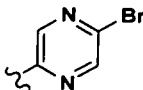
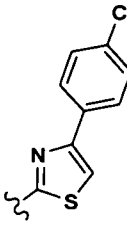
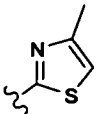
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
85		1.34	309.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.75 (1 H, dd, <i>J</i> =4.15, 1.64 Hz), 8.04 (1 H, d, <i>J</i> =8.06 Hz), 7.98 (2 H, d, <i>J</i> =8.81 Hz), 7.49 (1 H, d, <i>J</i> =8.81 Hz), 7.31 (1 H, dd, <i>J</i> =8.31, 4.28 Hz), 6.71 (1 H, br. s.), 4.03 (1 H, d, <i>J</i> =11.83 Hz), 3.65 (1 H, d, <i>J</i> =12.09 Hz), 3.25 (1 H, d, <i>J</i> =14.86 Hz), 2.96 (1 H, d, <i>J</i> =14.86 Hz), 2.89 (2 H, t, <i>J</i> =7.55 Hz), 2.69-2.84 (2 H, m), 2.07 (1 H, br. s.), 1.98 (1 H, br. s.), 1.57-1.73 (2 H, m), 1.44-1.55 (1 H, m)
86		1.16	313.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9.78 (1 H, br. s.), 7.19 (1 H, br. s.), 6.99 (1 H, d, <i>J</i> =6.80 Hz), 6.67 (1 H, d, <i>J</i> =8.31 Hz), 3.87 (1 H, d, <i>J</i> =10.32 Hz), 3.50 (1 H, d, <i>J</i> =11.08 Hz), 3.46 (2 H, s), 3.21 (1 H, d, <i>J</i> =14.60 Hz), 2.93 (1 H, d, <i>J</i> =15.11 Hz), 2.87 (2 H, t, <i>J</i> =7.68 Hz), 2.65- 2.81 (2 H, m), 2.04 (1 H, br. s.), 1.96 (1 H, br. s.), 1.40-1.75 (3 H, m)
87		1.13	299.2	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.57-8.63 (1 H, m), 7.55-7.64 (2 H, m), 7.06-7.12 (1 H, m), 4.04 (1 H, dd, <i>J</i> =9.92, 1.98 Hz), 3.81 (1 H, dd, <i>J</i> =10.07, 2.14 Hz), 3.46-3.57 (1 H, m), 3.23 (2 H, d, <i>J</i> =10.68 Hz), 3.09-3.18 (2 H, m), 2.82-3.02 (1 H, m), 2.41 (1 H, br. s.), 2.28-2.37 (1 H, m), 1.99-2.07 (1 H, m), 1.86- 1.97 (2 H, m)
88		1.26	342.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.20 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.45-8.56 (m, <i>J</i> =4.58, 1.53 Hz, 1 H), 8.21-8.38 (m, <i>J</i> =7.63 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.33-7.50 (m, <i>J</i> =7.93, 4.88 Hz, 1 H), 3.75 (dd, <i>J</i> =128.64, 9.92 Hz, 2 H), 2.95-3.14 (m, 2 H), 2.62-2.91 (m, 4 H), 2.06 (s, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.42-1.70 (m, 3 H)

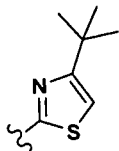
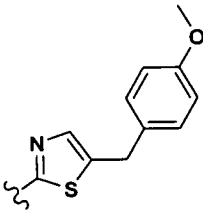
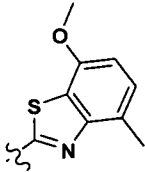
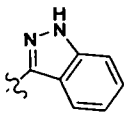
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
89		2.13	343.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.81 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 3.78 (dd, <i>J</i> =130.16, 9.92 Hz, 2 H), 2.95-3.15 (m, 2 H), 2.74-2.90 (m, 2 H), 2.61-2.72 (m, <i>J</i> =7.78, 7.78 Hz, 2 H), 2.47-2.55 (m, <i>J</i> =3.66, 1.83 Hz, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.07 (s, 1 H), 1.85-2.01 (m, 1 H), 1.41-1.70 (m, 3 H)
90		0.55	372.0	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.98 (1 H, s), 8.92 (1 H, br. s.), 8.11 (1 H, d, <i>J</i> =1.83 Hz), 7.48-7.53 (1 H, m), 7.34-7.40 (1 H, m), 3.88 (1 H, d, <i>J</i> =10.25 Hz), 3.62 (1 H, d, <i>J</i> =10.25 Hz), 3.02 (2 H, s), 2.74-2.83 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, <i>J</i> =7.50 Hz), 2.04 (4 H, s), 1.90 (1 H, br. s.), 1.58 (3 H, br. s.)
91		1.60	343.3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.61 (1 H, s), 7.47-7.53 (1 H, m), 7.16 (1 H, d, <i>J</i> =8.05 Hz), 3.84-3.92 (1 H, m), 3.62 (1 H, d, <i>J</i> =10.25 Hz), 3.26-3.46 (3 H, m), 3.02 (1 H, s), 2.79 (1 H, d, <i>J</i> =6.95 Hz), 2.65 (2 H, q, <i>J</i> =7.32 Hz), 2.01-2.20 (1 H, m), 1.93 (2 H, d, <i>J</i> =9.88 Hz), 1.40-1.64 (2 H, m), 1.15-1.28 (3 H, m), 1.00 (1 H, d, <i>J</i> =6.59 Hz)
92		0.45	279.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆) δ ppm 8.34-8.83 (m, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 3.79 (d, <i>J</i> =9.77 Hz, 2 H), 3.53 (d, <i>J</i> =9.77 Hz, 2 H), 2.89-3.06 (m, 2 H), 2.71-2.86 (m, 2 H), 2.60-2.70 (m, <i>J</i> =7.78, 7.78 Hz, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.01 (s, 1 H), 1.90 (d, <i>J</i> =13.43 Hz, 2 H), 1.35-1.65 (m, 3 H)

實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
93		1.79	355.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.74 (s, 1 H), 7.62-7.88 (m, 1 H), 3.83 (d, <i>J</i> =10.07 Hz, 1 H), 3.63-3.76 (m, 2 H), 3.58 (d, <i>J</i> =10.07 Hz, 1 H), 3.40-3.53 (m, 2 H), 2.96-3.10 (m, 2 H), 2.73-2.90 (m, 2 H), 2.58-2.72 (m, <i>J</i> =7.63, 7.63 Hz, 2 H), 2.06 (s, 1 H), 1.75-1.99 (m, 5 H), 1.43-1.69 (m, 3 H)
94		1.53	313.1	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.63 (1 H, d, <i>J</i> =7.02 Hz), 7.55 (1 H, s), 7.19-7.23 (1 H, m), 4.27 (1 H, d, <i>J</i> =10.68 Hz), 4.06 (1 H, d, <i>J</i> =10.68 Hz), 3.94 (1 H, d, <i>J</i> =14.95 Hz), 3.76-3.83 (1 H, m), 3.54 (1 H, t, <i>J</i> =11.90 Hz), 3.36-3.48 (3 H, m), 2.64 (1 H, d, <i>J</i> =1.83 Hz), 2.56 (3 H, s), 2.34-2.42 (1 H, m, <i>J</i> =10.15, 10.15, 3.66, 3.51 Hz), 2.17 (1 H, dddd, <i>J</i> =14.19, 9.46, 4.58, 4.43 Hz), 1.97-2.11 (2 H, m)
95		0.63	260.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9.05 (1 H, br. s.), 8.34 (1 H, s), 8.04 (1 H, dd, <i>J</i> =2.77, 1.26 Hz), 8.00 (1 H, d, <i>J</i> =2.77 Hz), 3.91 (1 H, d, <i>J</i> =9.32 Hz), 3.57 (1 H, d, <i>J</i> =9.57 Hz), 3.31 (1 H, dd, <i>J</i> =14.98, 1.64 Hz), 2.65-3.02 (5 H, m), 2.10-2.20 (1 H, m), 2.05-2.09 (1 H, m), 1.63-1.75 (1 H, m), 1.40-1.60 (2 H, m)
96		1.88	338.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆) δ ppm 8.85 (s, 1 H), 7.41-7.47 (m, 4 H), 7.28-7.35 (m, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 3.83 (d, <i>J</i> =9.77 Hz, 1 H), 3.57 (d, <i>J</i> =9.77 Hz, 1 H), 3.46-3.51 (m, 3 H), 3.00 (s, 2 H), 2.78 (t, <i>J</i> =7.78 Hz, 2 H), 2.67 (t, <i>J</i> =7.78 Hz, 2 H), 1.98-2.03 (m, 1 H), 1.85-1.93 (m, 1 H), 1.54-1.63 (m, <i>J</i> =8.16, 7.82, 7.82, 3.05 Hz, 2 H), 1.43-1.51 (m, 1 H)

實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
97		1.57	313.1	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.61 (1 H, d, <i>J</i> =6.71 Hz), 7.65 (1 H, d, <i>J</i> =7.32 Hz), 7.25 (1 H, t, <i>J</i> =7.02 Hz), 4.32 (1 H, d, <i>J</i> =10.99 Hz), 4.11 (1 H, d, <i>J</i> =10.68 Hz), 3.98 (1 H, dd, <i>J</i> =14.80, 1.68 Hz), 3.82 (1 H, dd, <i>J</i> =14.95, 2.14 Hz), 3.52-3.61 (1 H, m), 3.35-3.47 (3 H, m), 2.66-2.71 (1 H, m), 2.62 (3 H, s), 2.34-2.44 (1 H, m), 2.14-2.24 (1 H, m), 1.99-2.13 (2 H, m)
98		0.57	350.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆) δ ppm 8.64 (s, 1 H), 3.82 (d, <i>J</i> =10.07 Hz, 1 H), 3.57 (d, <i>J</i> =9.77 Hz, 1 H), 3.02 (s, 2 H), 2.97 (s, 6 H), 2.79 (s, 2 H), 2.67 (t, <i>J</i> =7.63 Hz, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 2.04 (s, 1 H), 1.85-1.94 (m, 1 H), 1.58 (s, 2 H), 1.49 (d, <i>J</i> =6.71 Hz, 1 H)
99		0.87	290.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.20 (1 H, d, <i>J</i> =5.79 Hz), 6.34 (1 H, d, <i>J</i> =5.79 Hz), 3.94-4.04 (1 H, m), 3.91 (3 H, s), 3.55-3.76 (1 H, m), 3.00-3.28 (2 H, m), 2.63-2.97 (4 H, m), 1.99-2.21 (2 H, m), 1.44-1.85 (3 H, m)
100		0.91	290.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.39 (1 H, s), 6.21 (1 H, d, <i>J</i> =6.04 Hz), 3.98 (1 H, d, <i>J</i> =10.32 Hz), 3.89 (3 H, s), 3.67 (1 H, d, <i>J</i> =10.32 Hz), 3.01-3.24 (2 H, m), 2.65-2.97 (4 H, m), 1.96-2.17 (2 H, m), 1.43-1.81 (3 H, m)
101		1.18	260.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.56 (2 H, d, <i>J</i> =4.78 Hz), 6.94-6.99 (1 H, m), 3.98-4.04 (1 H, m), 3.78 (1 H, d, <i>J</i> =10.32 Hz), 3.45-3.52 (1 H, m), 3.35 (1 H, s), 3.15-3.22 (2 H, m), 3.05-3.12 (2 H, m), 2.22-2.38 (2 H, m), 1.95-2.03 (1 H, m), 1.80-1.92 (2 H, m)

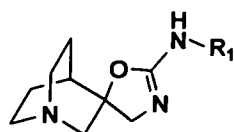
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
102		2.19	343.4	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.87 (1 H, br. s.), 7.06 (1 H, d, <i>J</i> =7.63 Hz), 6.91 (1 H, d, <i>J</i> =7.63 Hz), 3.92 (1 H, d, <i>J</i> =10.07 Hz), 3.66 (1 H, d, <i>J</i> =10.07 Hz), 3.03 (2 H, s), 2.72-2.85 (2 H, m), 2.64-2.70 (2 H, m), 2.51 (3 H, s), 2.35 (3 H, s), 2.07 (1 H, br. s.), 1.91 (1 H, br. s.), 1.55-1.65 (2 H, m), 1.44-1.53 (1 H, m)
103		2.48	363.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.84 (1 H, br. s.), 7.71 (1 H, d, <i>J</i> =1.83 Hz), 7.18 (1 H, s), 3.90 (1 H, d, <i>J</i> =10.07 Hz), 3.64 (1 H, d, <i>J</i> =10.07 Hz), 3.03 (2 H, s), 2.72-2.85 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, <i>J</i> =7.63 Hz), 2.53 (3 H, s), 2.07 (1 H, br. s.), 1.88-1.96 (1 H, m), 1.55-1.63 (2 H, m), 1.44-1.53 (1 H, m)
104		1.45	381.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.99 (1 H, br. s.), 7.69 (1 H, d, <i>J</i> =2.44 Hz), 7.61 (1 H, d, <i>J</i> =8.55 Hz), 7.01-7.34 (2 H, m), 3.89 (1 H, d, <i>J</i> =10.07 Hz), 3.64 (1 H, d, <i>J</i> =10.07 Hz), 3.03 (2 H, d, <i>J</i> =2.44 Hz), 2.72-2.86 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, <i>J</i> =7.78 Hz), 2.07 (1 H, br. s.), 1.88-1.96 (1 H, m), 1.55-1.64 (2 H, m), 1.45-1.53 (1 H, m)
105		1.83	355.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆) δ ppm 8.57 (s, 1 H), 7.31 (t, <i>J</i> =7.32 Hz, 2 H), 7.20-7.26 (m, 3 H), 7.08 (s, 1 H), 4.01 (s, 2 H), 3.78 (d, <i>J</i> =9.77 Hz, 1 H), 3.53 (d, <i>J</i> =10.07 Hz, 1 H), 2.97 (s, 2 H), 2.70-2.78 (m, 2 H), 2.64 (t, <i>J</i> =7.78 Hz, 2 H), 1.99 (s, 1 H), 1.81-1.90 (m, 1 H), 1.52-1.60 (m, 2 H), 1.41-1.49 (m, <i>J</i> =6.90, 2.90, 2.67, 2.48 Hz, 1 H)

實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
106		0.71	274.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.87 (1 H, br. s.), 8.23 (1 H, s), 7.88 (1 H, s), 3.85 (1 H, d, <i>J</i> =9.32 Hz), 3.51 (1 H, d, <i>J</i> =9.32 Hz), 3.27 (1 H, dd, <i>J</i> =14.98, 1.64 Hz), 2.60-2.97 (5 H, m), 2.37 (3 H, s), 2.06-2.16 (1 H, m, <i>J</i> =13.25, 9.85, 3.46, 3.46 Hz), 1.99-2.05 (1 H, m), 1.57-1.70 (1 H, m), 1.36-1.54 (2 H, m)
107		0.93	338.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.71 (1 H, br. s.), 8.14 (1 H, d, <i>J</i> =1.26 Hz), 8.11 (1 H, d, <i>J</i> =1.26 Hz), 3.92 (1 H, d, <i>J</i> =9.32 Hz), 3.58 (1 H, d, <i>J</i> =9.57 Hz), 3.32 (1 H, dd, <i>J</i> =14.98, 1.89 Hz), 2.68-3.03 (5 H, m), 2.04-2.19 (2 H, m), 1.63-1.75 (1 H, m, <i>J</i> =14.01, 9.85, 4.31, 4.31 Hz), 1.42-1.59 (2 H, m)
108		2.34	375.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆) δ ppm 8.58 (s, 1 H), 7.98 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.45 (d, <i>J</i> =8.54 Hz, 2 H), 3.87 (d, <i>J</i> =10.07 Hz, 1 H), 3.62 (d, <i>J</i> =9.77 Hz, 1 H), 3.04 (s, 2 H), 2.75-2.87 (m, 2 H), 2.68 (t, <i>J</i> =7.63 Hz, 2 H), 2.07 (s, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.40-1.68 (m, 3 H)
109		0.73	279.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆) δ ppm 8.61 (s, 1 H), 6.54 (d, <i>J</i> =1.01 Hz, 1 H), 3.80 (d, <i>J</i> =10.07 Hz, 1 H), 3.54 (d, <i>J</i> =9.82 Hz, 1 H), 2.98 (s, 2 H), 2.70-2.81 (m, 2 H), 2.65 (t, <i>J</i> =7.81 Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.95-2.05 (m, 1 H), 1.88 (s, 1 H), 1.50-1.61 (m, 2 H), 1.41-1.50 (m, 1 H)

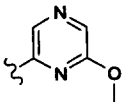
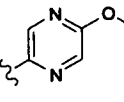
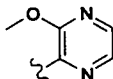
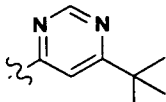
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
110		1.76	321.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆) δ ppm 8.24-8.82 (m, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 3.83 (d, <i>J</i> =9.57 Hz, 1 H), 3.57 (d, <i>J</i> =9.32 Hz, 1 H), 2.98 (s, 2 H), 2.70-2.82 (m, 2 H), 2.65 (t, <i>J</i> =7.68 Hz, 2 H), 1.97-2.04 (m, 1 H), 1.88 (s, 1 H), 1.52-1.61 (m, 2 H), 1.46 (dd, <i>J</i> =9.69, 2.90 Hz, 1 H), 1.24 (s, 9 H)
111		1.64	312.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.55 (s, 1 H), 7.13 (d, <i>J</i> =8.56 Hz, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 6.86 (d, <i>J</i> =8.56 Hz, 2 H), 3.92 (s, 2 H), 3.66-3.85 (m, 4 H), 3.45-3.60 (m, <i>J</i> =10.07 Hz, 1 H), 2.95 (s, 2 H), 2.57-2.86 (m, 4 H), 1.98 (s, 1 H), 1.84 (s, 1 H), 1.31-1.66 (m, 2 H)
112		1.70	359.1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.83 (1 H, d, <i>J</i> =1.83 Hz), 7.08 (1 H, d, <i>J</i> =8.42 Hz), 6.71 (1 H, d, <i>J</i> =8.05 Hz), 3.87-3.94 (1 H, m), 3.85 (3 H, s), 3.65 (1 H, d, <i>J</i> =9.88 Hz), 3.04 (2 H, s), 2.61-2.85 (4 H, m), 2.47 (3 H, s), 2.08 (1 H, d, <i>J</i> =2.20 Hz), 1.82-1.99 (1 H, m), 1.41-1.66 (3 H, m)
113		1.48	298.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12.09 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i> =7.32 Hz, 1 H), 7.33-7.36 (m, 1 H), 7.30 (d, <i>J</i> =5.80 Hz, 1 H), 6.99 (t, <i>J</i> =7.02 Hz, 1 H), 3.82 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 1 H), 3.57 (s, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 2.79 (s, 2 H), 2.67 (s, 2 H), 1.99-2.04 (m, 1 H), 1.93 (s, 1 H), 1.58 (s, 2 H), 1.47 (s, 1 H)

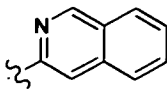
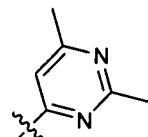
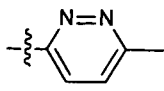
根據實例21步驟C-D之方法利用適當異硫氰酸酯或胺及外消旋3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽合成表3中之化合物。

表 3



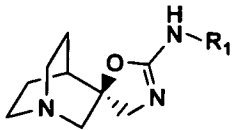
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
114		2.06	344.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.02 (1 H, s), 7.10 (1 H, s), 3.67-3.88 (2 H, m), 3.07-3.30 (2 H, m), 2.80-3.05 (4 H, m), 2.78 (3 H, s), 2.55 (3 H, s), 2.22 (1 H, br. s.), 2.00 (1 H, d, J=12.09 Hz), 1.55-1.88 (3 H, m)
115		1.19	260.3	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.70 (1 H, dd, J=4.41, 1.39 Hz), 7.51 (1 H, dd, J=8.81, 4.53 Hz), 7.15 (1 H, d, J=7.81 Hz), 4.03 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.72 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.14-3.26 (1 H, m), 3.03-3.14 (1 H, m), 2.85-2.99 (2 H, m), 2.69-2.84 (2 H, m), 2.00-2.26 (2 H, m), 1.51-1.87 (3 H, m)
116		0.73	290.3	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 6.99-7.12 (2 H, m), 3.95-4.02 (4 H, m), 3.68 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.20 (1 H, dd), 3.08 (1 H, dd), 2.84-2.95 (2 H, m), 2.69-2.84 (2 H, m), 1.99-2.21 (2 H, m), 1.47-1.87 (3 H, m)
117				¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.71 (1 H, s), 8.33 (1 H, d, J=5.54 Hz), 6.84 (1 H, br. s.), 4.04 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.73 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.17-3.25 (1 H, m), 3.04-3.13 (1 H, m), 2.70-3.00 (4 H, m), 2.02-2.18 (2 H, m), 1.51-1.81 (3 H, m)

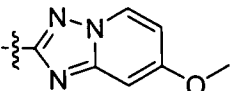
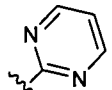
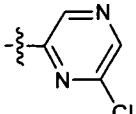
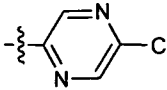
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
118		0.83	290.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.48 (1 H, br. s.), 7.96 (1 H, br. s.), 7.71 (1 H, s), 3.91 (1 H, d, <i>J</i> =9.32 Hz), 3.87 (3 H, s), 3.57 (1 H, d, <i>J</i> =9.32 Hz), 3.30 (1 H, d, <i>J</i> =14.86 Hz), 2.62-3.03 (5 H, m), 2.09-2.21 (1 H, m), 2.08 (1 H, br. s.), 1.61-1.78 (1 H, m), 1.39-1.60 (2 H, m)
119		0.84	290.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.56 (1 H, br. s.), 7.96 (1 H, d, <i>J</i> =1.26 Hz), 7.79 (1 H, d, <i>J</i> =1.51 Hz), 3.89 (3 H, s), 3.85 (1 H, s), 3.53 (1 H, d, <i>J</i> =9.06 Hz), 3.31 (1 H, d, <i>J</i> =14.86 Hz), 2.65-3.04 (5 H, m), 2.11-2.23 (1 H, m, <i>J</i> =9.85, 9.85, 6.74, 3.53 Hz), 2.08 (1 H, br. s.), 1.62-1.75 (1 H, m), 1.40-1.61 (2 H, m)
120		0.75	290.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9.30 (1 H, br. s.), 7.58 (1 H, d, <i>J</i> =3.02 Hz), 7.52 (1 H, d, <i>J</i> =3.02 Hz), 3.92 (3 H, s), 3.88 (1 H, d, <i>J</i> =9.32 Hz), 3.54 (1 H, d, <i>J</i> =9.32 Hz), 3.28 (1 H, dd, <i>J</i> =14.86, 1.51 Hz), 2.63-2.96 (5 H, m), 2.07-2.22 (1 H, m), 2.02 (1 H, br. s.), 1.57-1.71 (1 H, m), 1.33-1.55 (2 H, m)
121		1.15	316.4	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.65 (1 H, d, <i>J</i> =3.02 Hz), 6.82 (1 H, br. s.), 4.02 (1 H, dd, <i>J</i> =10.32, 3.02 Hz), 3.71 (1 H, dd, <i>J</i> =10.32, 3.02 Hz), 2.98-3.26 (2 H, m), 2.66-2.96 (4 H, m), 1.97-2.18 (2 H, m), 1.48-1.86 (3 H, m), 1.29 (9 H, s)

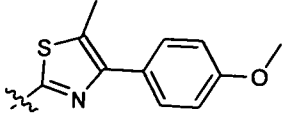
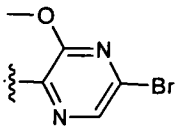
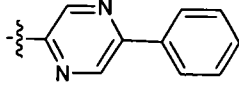
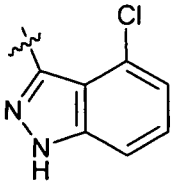
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
122		1.73	309.3	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.99 (1 H, s), 7.90 (1 H, d, J=8.31 Hz), 7.70 (1 H, d, J=8.31 Hz), 7.57 (1 H, t, J=7.55 Hz), 7.39 (1 H, t, J=7.55 Hz), 7.30 (1 H, br. s.), 3.94 (1 H, d, J=9.82 Hz), 3.63 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.14-3.24 (1 H, m), 3.00-3.10 (1 H, m), 2.68-2.98 (4 H, m), 2.01-2.24 (2 H, m), 1.45-1.87 (3 H, m)
123		0.79	288.30	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 6.51 (1 H, br. s.), 4.03 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.71 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.12-3.24 (1 H, m), 3.01-3.12 (1 H, m), 2.72-3.00 (4 H, m), 2.52 (3 H, s), 2.33 (3 H, s), 1.98-2.20 (2 H, m), 1.51-1.87 (3 H, m)
124		0.72	274.30	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.42 (1 H, d, J=9.07 Hz), 7.07 (1 H, d, J=8.06 Hz), 4.02 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.71 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.15-3.25 (1 H, m), 3.04-3.14 (1 H, m), 2.69-2.98 (4 H, m), 2.55 (3 H, s), 1.99-2.21 (2 H, m), 1.47-1.89 (3 H, m)

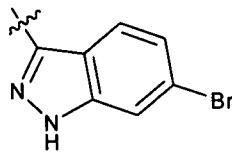
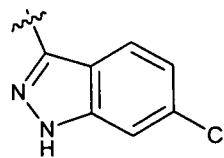
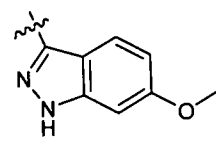
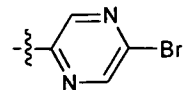
根據實例 21 步驟 C-D 之方法利用適當異硫氰酸酯或胺及 (S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽合成表 3 中之化合物。

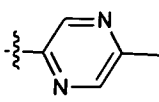
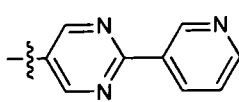
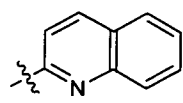
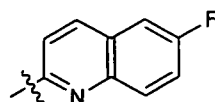
表 3

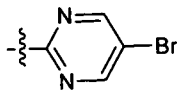
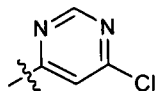
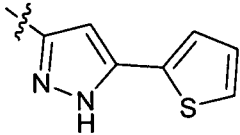
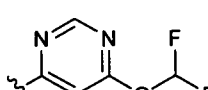
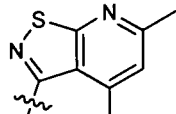


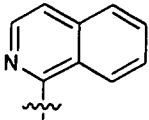
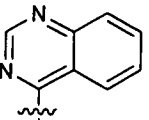
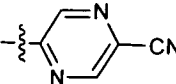
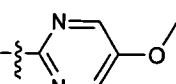
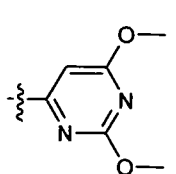
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
125		2.06	329.11	¹ H NMR (500 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.37 (d, <i>J</i> =7.32 Hz, 1 H), 6.92 (d, <i>J</i> =2.75 Hz, 1 H), 6.65-6.75 (m, 1 H), 4.01 (d, <i>J</i> =9.77 Hz, 1 H), 3.86-3.95 (m, 3 H), 3.70 (d, <i>J</i> =9.77 Hz, 1 H), 3.26 (d, <i>J</i> =14.95 Hz, 2 H), 3.12 (d, <i>J</i> =14.95 Hz, 1 H), 2.96 (t, <i>J</i> =7.32 Hz, 2 H), 2.76-2.89 (m, 2 H), 2.06-2.26 (m, 2 H), 1.58-1.86 (m, 3 H)
126		0.56	260.30	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.52 (2 H, d, <i>J</i> =4.78 Hz), 6.83 (1 H, t, <i>J</i> =4.78 Hz), 3.94-4.10 (2 H, m), 3.87 (1 H, d, <i>J</i> =14.60 Hz), 3.62 (1 H, dd, <i>J</i> =14.48, 1.89 Hz), 3.41-3.56 (1 H, m), 3.29 (2 H, t, <i>J</i> =8.44 Hz), 3.04-3.18 (1 H, m), 2.27-2.50 (2 H, m), 1.88-2.06 (2 H, m), 1.71-1.87 (1 H, m)
127		0.88	294.20	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.58 (1 H, br. s.), 8.18 (1 H, s), 7.97 (1 H, s), 3.93 (1 H, d, <i>J</i> =9.32 Hz), 3.58 (1 H, d, <i>J</i> =9.57 Hz), 3.28 (1 H, dd, <i>J</i> =14.86, 1.51 Hz), 2.64-2.98 (5 H, m), 2.02-2.15 (2 H, m), 1.60-1.73 (1 H, m), 1.38-1.56 (2 H, m)
128		0.86	294.20	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.72 (1 H, br. s.), 8.12 (1 H, d, <i>J</i> =0.76 Hz), 8.06 (1 H, d, <i>J</i> =1.26 Hz), 3.93 (1 H, d, <i>J</i> =9.32 Hz), 3.59 (1 H, d, <i>J</i> =9.32 Hz), 3.32 (1 H, dd, <i>J</i> =14.98, 1.38 Hz), 2.68-3.02 (5 H, m), 2.05-2.21 (2 H, m), 1.64-1.76 (1 H, m), 1.42-1.59 (2 H, m). M.P. 185-8 °C

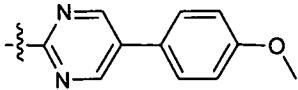
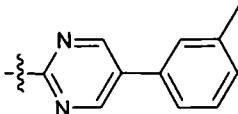
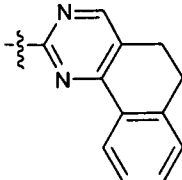
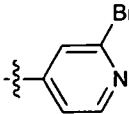
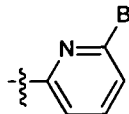
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
129		2.04	385.28	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 8.48 (s, 1 H), 7.58 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 2 H), 6.98 (d, <i>J</i> =8.55 Hz, 2 H), 3.73-3.87 (m, 4 H), 3.56 (d, <i>J</i> =9.16 Hz, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 2.72-2.87 (m, 2 H), 2.61-2.72 (m, <i>J</i> =7.63, 7.63 Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.03 (s, 1 H), 1.91 (s, 1 H), 1.37-1.70 (m, 3 H)
130		1.10	368.20	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.97 (1 H, br. s.), 7.67 (1 H, s), 3.94 (3 H, s), 3.89 (1 H, d, <i>J</i> =9.57 Hz), 3.55 (1 H, d, <i>J</i> =9.57 Hz), 3.28 (1 H, dd, <i>J</i> =14.86, 1.76 Hz), 2.63-2.95 (5 H, m), 2.08-2.19 (1 H, m), 1.99-2.06 (1 H, m), 1.60-1.70 (1 H, m, <i>J</i> =14.01, 9.85, 4.31, 4.31 Hz), 1.35-1.55 (2 H, m)
131		1.19	336.30	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9.06 (1 H, br. s.), 8.52 (1 H, d, <i>J</i> =1.51 Hz), 8.44 (1 H, d, <i>J</i> =1.26 Hz), 7.89-7.93 (2 H, m), 7.40-7.47 (2 H, m), 7.33-7.39 (1 H, m), 3.94 (1 H, d, <i>J</i> =9.32 Hz), 3.60 (1 H, d, <i>J</i> =9.32 Hz), 3.34 (1 H, dd, <i>J</i> =14.86, 1.76 Hz), 2.69-3.05 (5 H, m), 2.13-2.23 (1 H, m), 2.07-2.12 (1 H, m), 1.65-1.76 (1 H, m), 1.44-1.60 (2 H, m)
132		1.35	332.23	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 12.40 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.30 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 1 H), 7.22 (t, <i>J</i> =7.78 Hz, 2 H), 6.97 (d, <i>J</i> =7.02 Hz, 1 H), 3.79 (d, <i>J</i> =6.71 Hz, 1 H), 3.53 (s, 1 H), 3.18 (d, <i>J</i> =4.58 Hz, 3 H), 3.00 (s, 2 H), 2.79 (d, <i>J</i> =2.14 Hz, 2 H), 2.74 (s, 1 H), 2.66 (d, <i>J</i> =7.93 Hz, 3 H), 1.96-2.04 (m, 2 H), 1.91 (s, 1 H), 1.59 (s, 3 H), 1.46 (s, 1 H)

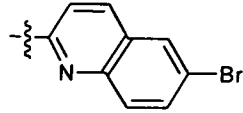
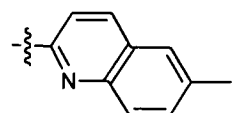
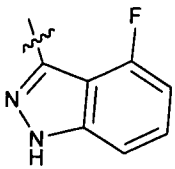
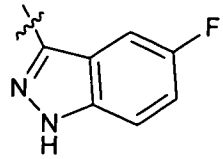
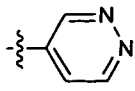
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
133		1.94	378.16	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 12.22 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.58 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.08-7.14 (m, 1 H), 3.82 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 3.56 (d, J=9.16 Hz, 1 H), 2.96-3.04 (m, 2 H), 2.73-2.82 (m, 2 H), 2.67 (t, J=7.48 Hz, 2 H), 2.00-2.05 (m, 1 H), 1.91 (s, 1 H), 1.54-1.63 (m, 2 H), 1.45 (s, 1 H)
134		1.86	332.16	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 12.22 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.63 (d, J=8.55 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.00 (d, J=7.93 Hz, 1 H), 3.82 (d, J=9.46 Hz, 1 H), 3.56 (d, J=9.16 Hz, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 2.78 (s, 2 H), 2.67 (t, J=7.32 Hz, 2 H), 2.02 (s, 1 H), 1.91 (s, 1 H), 1.58 (s, 2 H), 1.45 (s, 1 H)
135		1.51	328.28	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 11.88 (s, 2 H), 8.01 (s, 1 H), 7.48 (d, J=8.55 Hz, 2 H), 6.73 (s, 2 H), 6.62 (dd, J=8.70, 1.68 Hz, 2 H), 3.77-3.83 (m, 7 H), 3.55 (d, J=8.85 Hz, 2 H), 2.97-3.05 (m, 4 H), 2.80 (s, 3 H), 2.65-2.72 (m, 4 H), 1.98-2.04 (m, 3 H), 1.92 (s, 2 H), 1.60 (d, J=2.14 Hz, 2 H), 1.59 (s, 2 H), 1.47 (s, 2 H)
136		0.91	338.20	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.69 (1 H, br. s.), 8.12 (1 H, d, J=1.51 Hz), 8.08 (1 H, d, J=1.26 Hz), 3.91 (1 H, d, J=9.57 Hz), 3.57 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.29 (1 H, dd, J=14.86, 1.51 Hz), 2.62-3.01 (5 H, m), 2.01-2.18 (2 H, m), 1.61-1.76 (1 H, m), 1.39-1.59 (2 H, m)

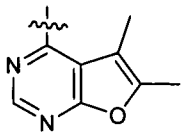
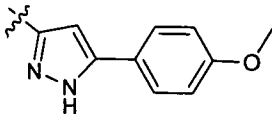
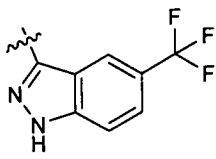
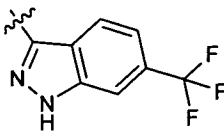
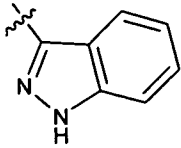
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
137		0.77	274.30	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.92 (1 H, br. s.), 8.27 (1 H, s), 7.92 (1 H, s), 3.90 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.56 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.32 (1 H, dd, J=14.86, 1.76 Hz), 2.67-3.02 (5 H, m), 2.42 (3 H, s), 2.10-2.21 (1 H, m, J=13.17, 9.84, 3.49, 3.49 Hz), 2.04-2.10 (1 H, m), 1.64-1.74 (1 H, m), 1.39-1.59 (2 H, m)
138		0.84	337.40	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 9.39 (1 H, s), 8.57-8.73 (2 H, m), 8.52 (1 H, d, J=5.79 Hz), 7.56 (1 H, dd, J=8.06, 5.04 Hz), 6.54-7.00 (1 H, m), 4.11 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.79 (1 H, d, J=10.58 Hz), 3.02-3.29 (2 H, m), 2.72-3.02 (4 H, m), 2.01-2.25 (2 H, m), 1.47-1.89 (3 H, m)
139		1.15	309.30	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.07 (1 H, d, J=8.85 Hz), 7.88 (1 H, d, J=8.24 Hz), 7.75 (1 H, d, J=7.93 Hz), 7.56-7.66 (1 H, m), 7.39 (1 H, t, J=7.48 Hz), 7.06 (1 H, d, J=8.85 Hz), 4.09 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.78 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.27 (1 H, d, J=14.95 Hz), 3.06-3.18 (1 H, m), 2.93-3.01 (2 H, m), 2.75-2.93 (2 H, m), 2.07-2.29 (2 H, m), 1.57-1.88 (3 H, m)
140		1.26	327.30	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.05 (1 H, d, J=8.85 Hz), 7.92 (1 H, dd, J=9.00, 5.34 Hz), 7.35-7.49 (2 H, m), 7.08 (1 H, d, J=8.24 Hz), 4.09 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.78 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.22-3.30 (1 H, m), 3.09-3.18 (1 H, m), 2.91-3.04 (2 H, m), 2.71-2.91 (2 H, m), 2.06-2.30 (2 H, m), 1.56-1.90 (3 H, m)

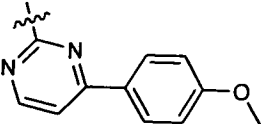
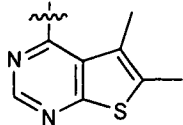
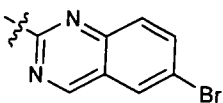
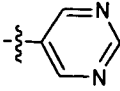
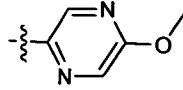
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
141		0.80	339.40	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.58 (2 H, s), 3.99 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.69 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.16-3.24 (1 H, m), 3.03-3.12 (1 H, m), 2.85-2.95 (2 H, m), 2.70-2.85 (2 H, m), 1.96-2.21 (2 H, m), 1.42-1.87 (3 H, m)
142		0.80	294.40	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.54 (1 H, d, J=1.01 Hz), 6.83 (1 H, br. s.), 4.04 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.73 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.04-3.25 (2 H, m), 2.69-2.97 (4 H, m), 1.96-2.18 (2 H, m), 1.43-1.84 (3 H, m)
143		1.60	330.28	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 11.95 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.09 (s, 1 H), 3.66 (s, 1 H), 3.39 (d, J=7.02 Hz, 1 H), 3.04 (s, 1 H), 2.99 (s, 1 H), 2.84 (s, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 2.02 (s, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.59 (s, 2 H), 1.51 (s, 1 H)
144		1.00	326.30	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.47 (1 H, s), 7.30-7.79 (1 H, m), 6.28 (1 H, br. s.), 4.02 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.71 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.16-3.25 (1 H, m), 3.04-3.13 (1 H, m), 2.85-2.99 (2 H, m), 2.70-2.86 (2 H, m), 1.94-2.20 (2 H, m), 1.49-1.84 (3 H, m). M.P. 185-90 °C
145		1.16	344.30	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7.06 (1 H, s), 3.96 (1 H, d, J=9.82 Hz), 3.65 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.18-3.26 (1 H, m), 3.05-3.13 (1 H, m), 2.87-2.98 (2 H, m), 2.70-2.86 (5 H, m), 2.57 (3 H, s), 2.03-2.20 (2 H, m), 1.51-1.85 (3 H, m)

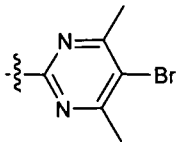
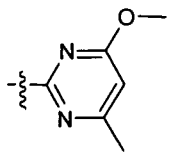
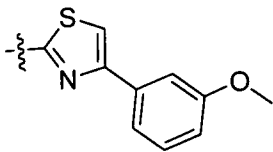
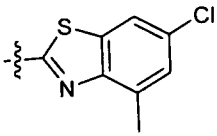
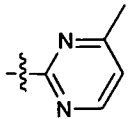
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
146		1.20	309.30	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.46 (1 H, d, J=8.31 Hz), 8.06 (1 H, d, J=6.04 Hz), 7.58-7.78 (2 H, m), 7.51 (1 H, td, J=7.68, 1.26 Hz), 7.25 (1 H, d, J=6.04 Hz), 3.99 (1 H, d, J=9.82 Hz), 3.67 (1 H, d, J=9.82 Hz), 3.23 (1 H, s), 3.04-3.13 (1 H, m), 2.89-2.99 (2 H, m), 2.71-2.88 (2 H, m), 2.04-2.27 (2 H, m), 1.46-1.85 (3 H, m)
147		0.98	310.30	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.72 (1 H, s), 8.46 (1 H, d, J=7.81 Hz), 7.72-7.88 (2 H, m), 7.56 (1 H, ddd, J=8.25, 6.86, 1.26 Hz), 4.11 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.80 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.09-3.17 (1 H, m), 2.97 (2 H, t, J=7.43 Hz), 2.76-2.89 (2 H, m), 2.04-2.26 (2 H, m), 1.50-1.87 (3 H, m)
148		0.81	285.30	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.64 (1 H, d, J=1.26 Hz), 8.28 (1 H, d, J=1.26 Hz), 4.19 (1 H, d, J=10.83 Hz), 3.97 (1 H, d, J=11.08 Hz), 3.86 (1 H, dd, J=14.60, 1.51 Hz), 3.72 (1 H, dd, J=14.86, 2.52 Hz), 3.44-3.56 (1 H, m), 3.31-3.43 (3 H, m), 2.49-2.58 (1 H, m), 2.28-2.42 (1 H, m, J=13.53, 10.07, 3.56, 3.56, 3.27 Hz), 1.91-2.18 (3 H, m)
149		0.73	290.30	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.28 (2 H, s), 3.95 (1 H, d, J=9.82 Hz), 3.86 (3 H, s), 3.65 (1 H, d, J=9.82 Hz), 3.15-3.24 (1 H, m), 3.03-3.11 (1 H, m), 2.68-2.96 (4 H, m), 1.97-2.19 (2 H, m), 1.49-1.85 (3 H, m)
150		0.90	320.40	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 5.87 (1 H, br. s.), 3.99 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.92 (3 H, s), 3.88 (3 H, s), 3.67 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.14-3.22 (1 H, m), 3.01-3.10 (1 H, m), 2.70-2.94 (4 H, m), 1.98-2.16 (2 H, m), 1.51-1.82 (3 H, m)

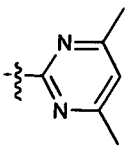
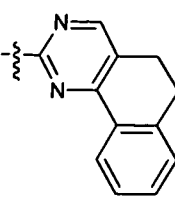
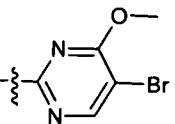
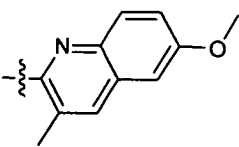
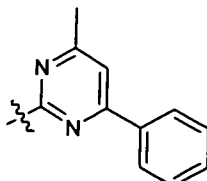
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
151		1.15	366.30	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.74 (2 H, s), 7.53 (2 H, d, J=8.81 Hz), 7.02 (2 H, d, J=8.81 Hz), 4.01 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.81 (3 H, s), 3.71 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.26 (1 H, s), 3.08-3.18 (1 H, m), 2.73-3.03 (4 H, m), 2.16 (2 H, br. s.), 1.51-1.90 (3 H, m)
152		1.27	350.40	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.78 (2 H, s), 7.27-7.47 (3 H, m), 7.20 (1 H, d, J=7.30 Hz), 4.02 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.71 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.24 (1 H, d, J=15.11 Hz), 3.03-3.14 (1 H, m), 2.70-3.00 (4 H, m), 2.40 (3 H, s), 2.03-2.22 (2 H, m), 1.53-1.84 (3 H, m)
153		2.13	362.28	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.37 (1 H, s), 8.24 (1 H, dd, J=7.55, 1.51 Hz), 7.88 (1 H, s), 7.19-7.44 (3 H, m), 4.02 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.71 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.24 (1 H, d, J=16.87 Hz), 3.05-3.12 (1 H, m), 2.70-2.99 (8 H, m), 2.05-2.21 (2 H, m), 1.48-1.84 (3 H, m)
154		0.57	339.10	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.07 (d, J=5.49 Hz, 1 H), 7.47-7.71 (m, 1 H), 7.13-7.34 (m, 1 H), 3.91-4.06 (m, 1 H), 3.56-3.73 (m, 1 H), 3.14-3.24 (m, 1 H), 3.02-3.14 (m, 1 H), 2.73-3.01 (m, 4 H), 1.98-2.21 (m, 2 H), 1.58-1.85 (m, 3 H)
155		0.64	339.04	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7.45-7.58 (m, 1 H), 7.04-7.16 (m, 1 H), 6.90 (d, J=7.32 Hz, 1 H), 3.95-4.09 (m, 1 H), 3.67-3.77 (m, 1 H), 3.18-3.28 (m, 1 H), 3.07-3.17 (m, 1 H), 2.76-3.05 (m, 4 H), 2.04-2.22 (m, 2 H), 1.50-1.89 (m, 3 H)

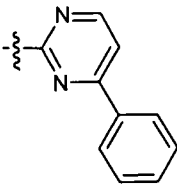
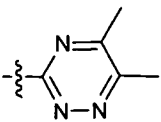
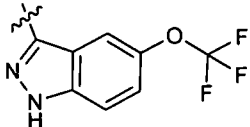
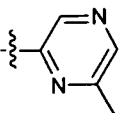
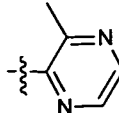
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
156		1.47	388.40	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7.96-8.03 (1 H, m), 7.88-7.95 (1 H, m), 7.75-7.84 (1 H, m), 7.61-7.73 (1 H, m), 7.06 (1 H, d, J=8.55 Hz), 4.01-4.11 (1 H, m), 3.69-3.82 (1 H, m), 3.20-3.29 (1 H, m), 3.09-3.19 (1 H, m), 2.76-3.02 (4 H, m), 2.09-2.23 (2 H, m), 1.58-1.87 (3 H, m)
157		1.33	323.50	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7.99 (1 H, d, J=8.55 Hz), 7.77 (1 H, d, J=8.55 Hz), 7.41-7.57 (2 H, m), 7.02 (1 H, d, J=8.55 Hz), 4.08 (1 H, d, J=9.77 Hz), 3.76 (1 H, d, J=9.77 Hz), 3.26 (1 H, d, J=14.95 Hz), 3.08-3.17 (1 H, m), 2.78-3.02 (4 H, m), 2.49 (3 H, s), 2.08-2.31 (2 H, m), 1.54-1.89 (3 H, m)
158		1.19	316.16	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 12.36 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.19-7.27 (m, 1 H), 7.15 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 6.64-6.71 (m, 1 H), 3.80 (d, J=7.63 Hz, 1 H), 3.54 (s, 1 H), 2.95-3.04 (m, 2 H), 2.78 (s, 2 H), 2.66 (s, 2 H), 2.01 (s, 1 H), 1.93 (s, 1 H), 1.58 (s, 2 H), 1.46 (s, 1 H)
159		1.40	316.16	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 12.20 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.38 (dd, J=8.55, 3.36 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=8.55 Hz, 1 H), 7.18 (t, J=8.85 Hz, 1 H), 3.81 (d, J=8.85 Hz, 1 H), 3.55 (d, J=8.55 Hz, 1 H), 2.97-3.05 (m, 2 H), 2.79 (s, 2 H), 2.68 (t, J=7.32 Hz, 3 H), 2.02 (s, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.59 (d, J=6.41 Hz, 2 H), 1.47 (d, J=8.85 Hz, 1 H)
160		0.83	260.27	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.89 (1 H, br. s.), 8.80 (1 H, d, J=5.79 Hz), 7.53 (1 H, br. s.), 3.91 (1 H, d, J=10.83 Hz), 3.60 (1 H, d, J=10.83 Hz), 3.16-3.25 (1 H, m), 3.02-3.12 (1 H, m), 2.68-2.99 (4 H, m), 1.94-2.17 (2 H, m), 1.53-1.83 (3 H, m)

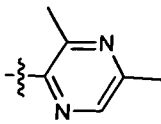
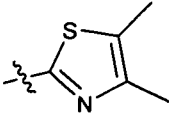
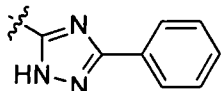
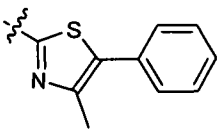
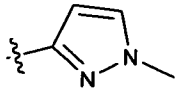
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
161		1.55	328.21	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.35 (1 H, s), 4.01 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.70 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.20-3.27 (1 H, m), 3.05-3.13 (1 H, m), 2.69-2.99 (4 H, m), 2.34 (3 H, s), 2.29 (3 H, s), 2.01-2.22 (2 H, m), 1.51-1.83 (3 H, m)
162		1.85	354.25	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 11.75-12.09 (m, J=14.95 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=7.93 Hz, 2 H), 7.38-7.54 (m, J=10.99 Hz, 1 H), 6.95 (d, J=6.71 Hz, 2 H), 6.13 (s, 1 H), 3.76-3.83 (m, 4 H), 3.74 (s, 1 H), 3.38 (d, J=2.75 Hz, 1 H), 2.98 (s, 1 H), 2.82 (s, 2 H), 2.62-2.71 (m, 2 H), 2.00 (s, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.58 (s, 2 H), 1.50 (s, 1 H)
163		2.09	366.17	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 12.54 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.52-7.60 (m, 2 H), 3.82 (s, 1 H), 3.58 (s, 1 H), 3.01 (s, 2 H), 2.78 (s, 2 H), 2.64-2.70 (m, 2 H), 1.99-2.05 (m, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.58 (s, 2 H), 1.47 (s, 1 H)
164		2.12	366.17	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 12.54 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.85 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.26 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 3.83 (d, J=9.46 Hz, 1 H), 3.57 (d, J=8.85 Hz, 1 H), 2.97-3.05 (m, 2 H), 2.79 (s, 2 H), 2.67 (t, J=7.48 Hz, 2 H), 2.03 (d, J=2.44 Hz, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.59 (d, J=5.80 Hz, 2 H), 1.46 (s, 1 H)
165		1.24	298.16	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 12.07 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.63 (d, J=7.63 Hz, 1 H), 7.27-7.36 (m, 2 H), 6.99 (t, J=7.32 Hz, 1 H), 3.82 (d, J=9.46 Hz, 1 H), 3.56 (d, J=8.85 Hz, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 2.79 (s, 2 H), 2.67 (t, J=6.87 Hz, 2 H), 2.02 (d, J=2.75 Hz, 1 H), 1.93 (s, 1 H), 1.58 (s, 2 H), 1.47 (s, 1 H)

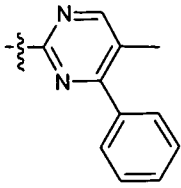
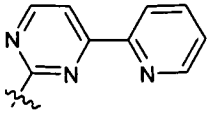
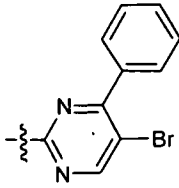
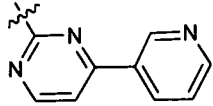
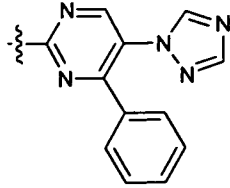
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
166		1.16	366.30	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.53 (1 H, d, J=5.19 Hz), 8.02-8.15 (2 H, m), 7.39 (1 H, d, J=5.19 Hz), 7.01-7.11 (2 H, m), 4.06 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.89 (3 H, s), 3.74 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.28 (1 H, d, J=14.95 Hz), 3.13 (1 H, d, J=14.95 Hz), 2.73-3.02 (4 H, m), 2.07-2.25 (2 H, m), 1.54-1.86 (3 H, m)
167		1.25	344.40	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.48 (1 H, s), 4.05 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.74 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.26 (1 H, s), 3.14 (1 H, d, J=14.65 Hz), 2.76-3.02 (4 H, m), 2.59 (3 H, s), 2.46 (3 H, s), 2.09-2.23 (2 H, m), 1.57-1.89 (3 H, m)
168		1.73	390.20	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 9.27 (1 H, s), 8.14 (1 H, d, J=2.14 Hz), 7.93 (1 H, dd, J=8.85, 1.83 Hz), 7.78 (1 H, d, J=8.85 Hz), 4.11 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.80 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.28 (1 H, s), 3.15 (1 H, d, J=14.95 Hz), 2.78-3.02 (4 H, m), 2.05-2.25 (2 H, m), 1.52-1.88 (3 H, m)
169		0.71	260.40	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.73 (1 H, s), 8.59 (2 H, br. s.), 3.86 (1 H, d, J=9.77 Hz), 3.56 (1 H, d, J=9.77 Hz), 3.18-3.26 (1 H, m), 3.05-3.12 (1 H, m), 2.72-2.99 (4 H, m), 2.17 (1 H, br. s.), 2.01 (1 H, br. s.), 1.54-1.86 (3 H, m)
170		0.78	290.30	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.57 (1 H, br. s.), 7.97 (1 H, d, J=1.51 Hz), 7.80 (1 H, d, J=1.26 Hz), 3.90 (3 H, s), 3.87 (1 H, d, J=9.06 Hz), 3.54 (1 H, d, J=9.06 Hz), 3.32 (1 H, dd, J=14.86, 1.76 Hz), 2.69-3.04 (5 H, m), 2.13-2.23 (1 H, m), 2.06-2.11 (1 H, m), 1.63-1.76 (1 H, m), 1.41-1.61 (2 H, m)

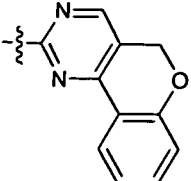
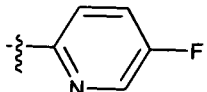
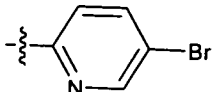
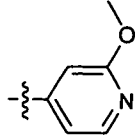
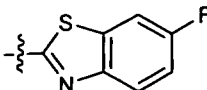
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
171		1.06	368.40	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 3.99 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.68 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.15-3.24 (1 H, m), 3.02-3.10 (1 H, m), 2.68-2.96 (4 H, m), 2.53 (6 H, s), 2.02-2.19 (2 H, m), 1.46-1.83 (3 H, m)
172		0.89	304.25	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 6.22 (1 H, s), 3.99 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.89 (3 H, s), 3.67 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.15-3.25 (1 H, m), 3.00-3.11 (1 H, m), 2.67-2.97 (4 H, m), 2.32 (3 H, s), 2.00-2.19 (2 H, m), 1.42-1.83 (3 H, m)
173		1.07	371.17	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 8.57 (s, 1 H), 7.46-7.54 (m, 6 H), 7.31 (t, J=7.93 Hz, 2 H), 6.87 (dd, J=8.24, 2.44 Hz, 2 H), 3.87 (d, J=9.77 Hz, 2 H), 3.82 (s, 6 H), 3.61 (d, J=9.77 Hz, 2 H), 3.03 (s, 4 H), 2.75-2.84 (m, 4 H), 2.68 (t, J=7.63 Hz, 4 H), 2.06 (s, 2 H), 1.93 (s, 2 H), 1.56-1.64 (m, 4 H), 1.50 (dd, J=9.46, 2.44 Hz, 2 H)
174		1.32	363.44	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.73-8.93 (m, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 3.91 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 3.66 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 3.05 (s, 2 H), 2.74-2.89 (m, 1 H), 2.68 (t, J=7.63 Hz, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 2.09 (br. s., 2 H), 1.83-1.98 (m, 1 H), 1.42-1.69 (m, 2 H)
175		0.40	274.26	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.36 (1 H, d, J=5.04 Hz), 6.82 (1 H, d, J=5.04 Hz), 3.98 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.67 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.17-3.25 (1 H, m), 3.03-3.10 (1 H, m), 2.70-2.96 (4 H, m), 2.41 (3 H, s), 1.98-2.22 (2 H, m), 1.44-1.87 (3 H, m)

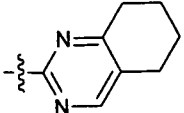
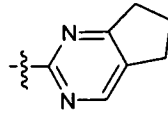
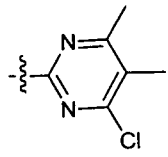
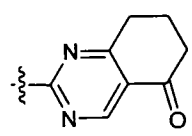
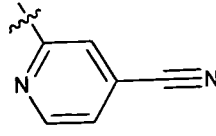
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
176		0.72	288.25	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 6.72 (1 H, s), 3.98 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.67 (1 H, d, J=9.82 Hz), 3.18-3.24 (1 H, m), 3.02-3.12 (1 H, m), 2.65-2.96 (4 H, m), 2.36 (6 H, s), 2.02-2.21 (2 H, m), 1.45-1.83 (3 H, m)
177		2.13	362.28	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.37 (1 H, s), 8.24 (1 H, dd, J=7.55, 1.51 Hz), 7.88 (1 H, s), 7.19-7.44 (3 H, m), 4.02 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.71 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.24 (1 H, d, J=16.87 Hz), 3.05-3.12 (1 H, m), 2.70-2.99 (8 H, m), 2.05-2.21 (2 H, m), 1.48-1.84 (3 H, m)
178		1.31	370.18	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.32 (1 H, s), 3.94-4.03 (4 H, m), 3.68 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.15-3.26 (1 H, m), 3.01-3.12 (1 H, m), 2.68-2.96 (4 H, m), 2.01-2.16 (2 H, m), 1.51-1.84 (3 H, m)
179		1.87	353.28	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7.83 (1 H, s), 7.63-7.76 (1 H, m), 7.19 (1 H, dd, J=9.00, 2.90 Hz), 7.09 (1 H, d, J=2.75 Hz), 3.93-4.02 (1 H, m), 3.84-3.93 (3 H, m), 3.69 (1 H, d, J=9.77 Hz), 3.26 (1 H, d, J=14.65 Hz), 3.11 (1 H, d, J=14.95 Hz), 2.70-3.01 (4 H, m), 2.39 (3 H, s), 2.06-2.27 (2 H, m), 1.57-1.85 (3 H, m)
180		1.94	350.30	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7.91-8.15 (2 H, m), 7.38-7.53 (3 H, m), 7.31 (1 H, s), 4.02 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.70 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.17-3.26 (1 H, m), 3.02-3.14 (1 H, m), 2.66-2.98 (4 H, m), 2.48 (3 H, s), 2.03-2.20 (2 H, m), 1.49-1.83 (3 H, m)

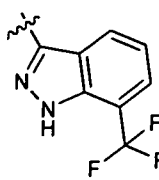
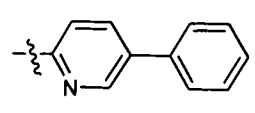
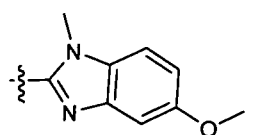
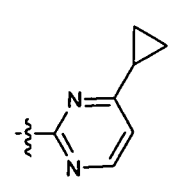
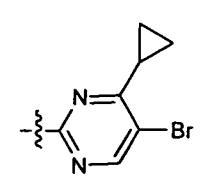
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
181		1.17	336.40	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.55 (1 H, d, J=5.29 Hz), 8.08 (2 H, dd, J=6.67, 2.90 Hz), 7.44-7.53 (3 H, m), 7.40 (1 H, d, J=5.29 Hz), 4.01 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.70 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.20-3.28 (1 H, m), 3.04-3.14 (1 H, m), 2.67-2.99 (4 H, m), 2.05-2.24 (2 H, m), 1.49-1.85 (3 H, m)
182		0.42	289.22	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 4.02 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.71 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.23 (1 H, d, J=15.36 Hz), 3.03-3.13 (1 H, m), 2.69-2.98 (4 H, m), 2.54 (3 H, s), 2.48 (3 H, s), 2.01-2.21 (2 H, m), 1.41-1.85 (3 H, m)
183		1.19	382.19	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 12.37 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.45 (d, J=9.16 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=8.85 Hz, 1 H), 3.82 (d, J=9.16 Hz, 1 H), 3.57 (d, J=9.46 Hz, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 2.78 (s, 2 H), 2.67 (t, J=7.48 Hz, 2 H), 1.96-2.04 (m, 1 H), 1.91 (d, J=8.85 Hz, 1 H), 1.55-1.63 (m, 2 H), 1.47 (d, J=7.02 Hz, 1 H)
184		0.75	274.30	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9.08 (1 H, br. s.), 8.12 (1 H, s), 7.85 (1 H, s), 3.89 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.55 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.28 (1 H, dd, J=14.86, 1.26 Hz), 2.62-2.97 (5 H, m), 2.35 (3 H, s), 2.06-2.17 (1 H, m, J=13.13, 9.82, 3.53, 3.38, 3.38 Hz), 2.04 (1 H, br. s.), 1.59-1.73 (1 H, m), 1.37-1.57 (2 H, m)
185		0.75	274.30	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9.29 (1 H, br. s.), 7.90 (2 H, br. s.), 3.90 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.55 (1 H, d, J=9.06 Hz), 3.35 (1 H, d, J=14.86 Hz), 2.65-3.08 (5 H, m), 2.56 (3 H, s), 2.12-2.27 (1 H, m), 2.08 (1 H, br. s.), 1.62-1.77 (1 H, m), 1.38-1.61 (2 H, m)

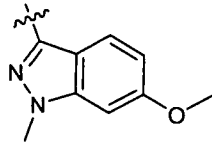
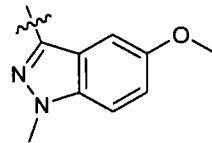
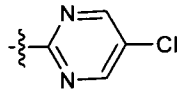
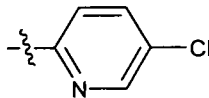
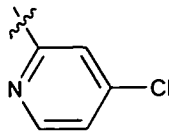
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
186		0.79	288.30	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9.16 (1 H, br. s.), 7.78 (1 H, s), 3.88 (1 H, d, <i>J</i> =9.06 Hz), 3.53 (1 H, d, <i>J</i> =9.32 Hz), 3.34 (1 H, dd, <i>J</i> =14.86, 2.01 Hz), 2.64-3.07 (5 H, m), 2.55 (3 H, s), 2.38 (3 H, s), 2.14-2.25 (1 H, m), 2.04-2.11 (1 H, m), 1.68 (1 H, dddd, <i>J</i> =13.94, 9.66, 4.53, 4.34 Hz), 1.41-1.61 (2 H, m)
187		0.58	293.06	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.73-3.87 (m, 1 H), 3.47-3.58 (m, 1 H), 2.98 (s, 2 H), 2.71-2.85 (m, 2 H), 2.65 (t, <i>J</i> =7.78 Hz, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.00 (br. s., 1 H), 1.80-1.96 (m, 1 H), 1.57 (dd, <i>J</i> =8.24, 2.75 Hz, 3 H)
188		0.86	325.20	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.07 (d, <i>J</i> =7.32 Hz, 2 H), 7.42 (d, <i>J</i> =7.63 Hz, 3 H), 3.87 (s, 1 H), 3.55-3.70 (m, 1 H), 3.02 (s, 2 H), 2.72-2.88 (m, 2 H), 2.68 (s, 2 H), 1.98-2.10 (m, 1 H), 1.81-1.97 (m, 1 H), 1.40-1.68 (m, 3 H)
189		1.04	355.24	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.36-7.47 (m, 3 H), 7.24-7.34 (m, 2 H), 3.84 (d, <i>J</i> =10.07 Hz, 1 H), 3.58 (d, <i>J</i> =9.77 Hz, 1 H), 3.01 (s, 2 H), 2.71-2.87 (m, 2 H), 2.66 (t, <i>J</i> =7.63 Hz, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.04 (br. s., 1 H), 1.83-1.98 (m, 1 H), 1.43-1.64 (m, 3 H)
190		0.26	262.11	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.43 (br. s., 1 H), 5.56-5.76 (m, 1 H), 3.58-3.83 (m, 4 H), 3.37-3.52 (m, 1 H), 2.94 (s, 2 H), 2.68-2.88 (m, 2 H), 2.60-2.68 (m, 2 H), 1.94 (br. s., 2 H), 1.37-1.65 (m, 3 H)

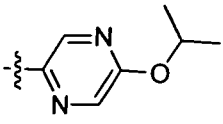
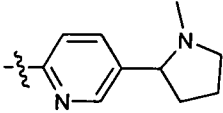
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
191		1.65	350.30	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.43 (1 H, s), 7.58 (2 H, dd, J=7.55, 1.76 Hz), 7.39-7.52 (3 H, m), 3.96 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.66 (1 H, d, J=9.82 Hz), 3.25 (1 H, d, J=16.12 Hz), 3.05-3.14 (1 H, m), 2.88-2.98 (2 H, m), 2.68-2.87 (2 H, m), 2.24 (3 H, s), 2.03-2.17 (2 H, m), 1.45-1.84 (3 H, m)
192		1.02	337.28	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.64 (2 H, d, J=5.29 Hz), 8.40 (1 H, d, J=7.81 Hz), 7.86-7.97 (1 H, m), 7.80 (1 H, d, J=5.04 Hz), 7.47 (1 H, dd, J=6.55, 5.04 Hz), 4.03 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.74 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.29 (1 H, d, J=1.51 Hz), 3.12-3.22 (1 H, m), 2.99 (2 H, t, J=7.68 Hz), 2.78-2.92 (2 H, m), 2.03-2.26 (2 H, m), 1.45-1.88 (3 H, m)
193		NA	NA	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.69 (1 H, s), 7.61-7.78 (2 H, m), 7.34-7.56 (3 H, m), 3.99 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.68 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.15-3.25 (1 H, m), 3.02-3.11 (1 H, m), 2.92 (2 H, t, J=7.55 Hz), 2.69-2.86 (2 H, m), 2.01-2.20 (2 H, m), 1.47-1.81 (3 H, m)
194		NA	NA	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.24 (1 H, d, J=1.51 Hz), 8.60-8.68 (2 H, m), 8.53 (1 H, dt, J=7.99, 1.92 Hz), 7.40-7.64 (2 H, m), 4.05 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.76 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.33-3.40 (1 H, m), 3.17-3.26 (1 H, m), 2.82-3.09 (4 H, m), 2.09-2.31 (2 H, m), 1.55-1.91 (3 H, m)
195		1.41	403.36	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.65 (1 H, s), 8.40 (1 H, s), 8.17 (1 H, s), 7.25-7.47 (5 H, m), 4.04 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.73 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.17-3.27 (1 H, m), 3.04-3.13 (1 H, m), 2.63-3.00 (4 H, m), 2.00-2.22 (2 H, m), 1.48-1.87 (3 H, m)

實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
196		1.69	364.36	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.33 (1 H, s), 8.16 (1 H, dd, <i>J</i> =7.81, 1.51 Hz), 7.30-7.44 (1 H, m), 7.08 (1 H, t, <i>J</i> =7.55 Hz), 6.95 (1 H, d, <i>J</i> =8.31 Hz), 5.16 (2 H, s), 4.02 (1 H, d, <i>J</i> =9.82 Hz), 3.71 (1 H, d, <i>J</i> =10.07 Hz), 3.18-3.26 (1 H, m), 3.04-3.13 (1 H, m), 2.93 (2 H, t, <i>J</i> =7.68 Hz), 2.71-2.86 (2 H, m), 2.01-2.23 (2 H, m), 1.50-1.83 (3 H, m)
197		0.53	277.13	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆) δ ppm 8.76 (s, 1 H), 8.15 (d, <i>J</i> =2.44 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 3.79 (s, 1 H), 3.54 (d, <i>J</i> =10.07 Hz, 1 H), 2.92-3.00 (m, 3 H), 2.70-2.80 (m, 3 H), 2.66 (t, <i>J</i> =7.78 Hz, 3 H), 1.97 (s, 1 H), 1.88 (s, 1 H), 1.53-1.61 (m, 3 H), 1.41-1.49 (m, 1 H)
198		0.77	337.07	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.26 (br. s., 1 H), 7.76 (br. s., 1 H), 6.75 (br. s., 1 H), 3.81 (br. s., 1 H), 3.56 (d, <i>J</i> =9.46 Hz, 1 H), 2.85-3.10 (m, 2 H), 2.56-2.85 (m, 4 H), 1.97 (br. s., 2 H), 1.36-1.67 (m, 3 H)
199		0.16	289.19	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.90 (d, <i>J</i> =6.10 Hz, 1 H), 6.74-7.00 (m, 2 H), 3.93-4.09 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.61-3.71 (m, 1 H), 3.14-3.25 (m, 1 H), 3.06 (d, <i>J</i> =1.83 Hz, 1 H), 2.69-2.99 (m, 3 H), 2.07 (br. s., 2 H), 1.74 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 3 H), 1.18 (d, <i>J</i> =6.41 Hz, 1 H)
200		0.82	332.97	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.71 (dd, <i>J</i> =8.78, 2.76 Hz, 1 H), 7.59 (dd, <i>J</i> =8.91, 4.89 Hz, 1 H), 7.17 (td, <i>J</i> =9.03, 2.76 Hz, 1 H), 3.89 (d, <i>J</i> =10.04 Hz, 1 H), 3.64 (d, <i>J</i> =10.04 Hz, 1 H), 2.97-3.13 (m, 2 H), 2.75-2.88 (m, 2 H), 2.67 (t, <i>J</i> =7.65 Hz, 2 H), 2.02-2.12 (m, 1 H), 1.81-1.98 (m, 1 H), 1.36-1.69 (m, 3 H)

實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
201		1.16	314.35	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.20 (1 H, s), 3.96 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.65 (1 H, d, J=9.82 Hz), 3.20 (1 H, d), 3.06 (1 H, d), 2.91 (2 H, t, J=7.43 Hz), 2.71-2.84 (4 H, m), 2.66 (2 H, t, J=6.04 Hz), 1.98-2.21 (2 H, m), 1.43-1.94 (7 H, m)
202		0.69	300.29	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.30 (1 H, s), 3.97 (1 H, d, J=9.82 Hz), 3.66 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.21 (1 H, d), 3.06 (1 H, d), 2.74-2.97 (8 H, m), 2.11 (4 H, dq, J=7.68, 7.51 Hz), 1.39-1.85 (3 H, m)
203		1.19	322.25	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 4.00 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.69 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.22 (1 H, d, J=14.60 Hz), 3.03-3.14 (1 H, m), 2.69-2.97 (4 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.26 (3 H, s), 2.03-2.17 (2 H, m), 1.51-1.84 (3 H, m)
204		0.67	328.28	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.92 (1 H, s), 4.05 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.75 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.24 (1 H, d, J=1.26 Hz), 3.06-3.17 (1 H, m), 2.75-3.03 (6 H, m), 2.56-2.68 (2 H, m), 2.13 (4 H, ddd, J=12.72, 6.30, 6.17 Hz), 1.54-1.84 (3 H, m)
205		0.15	284.10	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 9.01 (s, 1 H), 8.40 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 3.84 (s, 1 H), 3.59 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 2.94-3.02 (m, 3 H), 2.70-2.79 (m, 3 H), 2.62-2.68 (m, 3 H), 1.99 (s, 1 H), 1.87 (s, 1 H), 1.57 (d, J=3.05 Hz, 2 H), 1.56 (s, 1 H), 1.41-1.49 (m, 1 H)

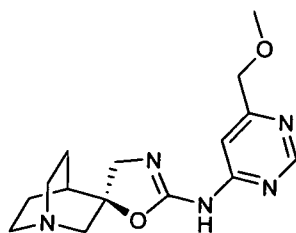
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
206		0.78	366.10	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 12.63 (s, 1 H), 7.95 (d, <i>J</i> =7.63 Hz, 2 H), 7.68 (d, <i>J</i> =6.71 Hz, 1 H), 7.16 (t, <i>J</i> =7.32 Hz, 1 H), 3.84 (s, 1 H), 3.60 (s, 1 H), 3.03 (s, 2 H), 2.80 (s, 2 H), 2.64-2.72 (m, 2 H), 2.05 (s, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.60 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 2 H), 1.48 (s, 1 H)
207		0.77	335.17	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 9.05 (s, 1 H), 8.52 (d, <i>J</i> =2.44 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.66 (d, <i>J</i> =7.63 Hz, 2 H), 7.47 (t, <i>J</i> =7.63 Hz, 2 H), 7.36 (t, <i>J</i> =7.32 Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 3.84 (s, 1 H), 3.59 (d, <i>J</i> =10.07 Hz, 1 H), 2.99 (s, 2 H), 2.72-2.81 (m, 2 H), 2.63-2.71 (m, 3 H), 1.99 (s, 1 H), 1.90 (s, 1 H), 1.59 (s, 2 H), 1.42-1.50 (m, 1 H)
208		0.63	342.25	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 9.30 (s, 1 H), 7.19 (d, <i>J</i> =8.55 Hz, 1 H), 6.94 (d, <i>J</i> =2.44 Hz, 1 H), 6.69 (dd, <i>J</i> =8.55, 2.14 Hz, 1 H), 3.92 (d, <i>J</i> =10.07 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.66 (d, <i>J</i> =9.77 Hz, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 2.99-3.07 (m, 2 H), 2.79 (t, <i>J</i> =7.78 Hz, 2 H), 2.68 (t, <i>J</i> =7.78 Hz, 2 H), 2.02-2.07 (m, 1 H), 1.89 (dd, <i>J</i> =6.41, 3.36 Hz, 1 H), 1.56-1.64 (m, 2 H), 1.44-1.52 (m, 1 H)
209		0.96	300.34	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.27 (1 H, d, <i>J</i> =5.04 Hz), 6.78 (1 H, d, <i>J</i> =5.29 Hz), 3.98 (1 H, d, <i>J</i> =10.07 Hz), 3.66 (1 H, d, <i>J</i> =10.07 Hz), 3.21 (1 H, d), 3.06 (1 H, d), 2.64-2.99 (4 H, m), 2.02-2.17 (2 H, m), 1.92-2.05 (1 H, m), 1.54-1.82 (3 H, m), 0.92-1.11 (4 H, m)
210		1.64	378.23	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.42 (1 H, s), 3.97 (1 H, d, <i>J</i> =10.07 Hz), 3.66 (1 H, d, <i>J</i> =10.07 Hz), 3.20 (1 H, d), 3.06 (1 H, d), 2.63-2.97 (4 H, m), 2.35-2.50 (1 H, m), 1.99-2.16 (2 H, m), 1.50-1.83 (3 H, m), 0.98-1.24 (4 H, m)

實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
211		0.64	342.18	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 7.98 (s, 1 H), 7.46 (t, <i>J</i> =7.93 Hz, 1 H), 6.91 (d, <i>J</i> =5.49 Hz, 1 H), 6.59-6.65 (m, 1 H), 3.82-3.88 (m, 6 H), 3.82 (s, 2 H), 3.55 (s, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 2.78 (s, 2 H), 2.67 (d, <i>J</i> =6.71 Hz, 2 H), 2.01 (s, 1 H), 1.91 (s, 1 H), 1.59 (s, 2 H), 1.46 (s, 1 H)
212		0.63	342.25	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 7.94 (s, 1 H), 7.37 (d, <i>J</i> =9.16 Hz, 1 H), 7.02 (d, <i>J</i> =9.46 Hz, 1 H), 6.99 (d, <i>J</i> =1.83 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.82 (d, <i>J</i> =9.46 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.56 (d, <i>J</i> =9.16 Hz, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 2.78 (s, 2 H), 2.63-2.70 (m, 2 H), 2.01 (s, 1 H), 1.91 (s, 1 H), 1.58 (s, 2 H), 1.46 (s, 1 H)
213		0.35	294.25	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.51 (2 H, s), 4.00 (1 H, d, <i>J</i> =10.32 Hz), 3.69 (1 H, d, <i>J</i> =10.32 Hz), 3.22 (1 H, d), 3.08 (1 H, d), 2.70-2.98 (4 H, m), 2.01-2.21 (2 H, m), 1.50-1.84 (3 H, m)
214		0.36	293.14	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 8.80 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 3.81 (s, 1 H), 3.56 (d, <i>J</i> =10.07 Hz, 1 H), 2.92-3.01 (m, 2 H), 2.70-2.79 (m, 2 H), 2.62-2.68 (m, 2 H), 1.97 (s, 1 H), 1.87 (s, 1 H), 1.57 (d, <i>J</i> =7.32 Hz, 2 H), 1.40-1.49 (m, 1 H)
215		0.35	293.14	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 9.01 (s, 1 H), 8.17 (d, <i>J</i> =5.49 Hz, 2 H), 6.97 (s, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 3.83 (s, 2 H), 3.57 (d, <i>J</i> =10.38 Hz, 2 H), 2.93-3.01 (m, 3 H), 2.74-2.82 (m, 3 H), 2.73 (s, 1 H), 2.66 (t, <i>J</i> =7.63 Hz, 3 H), 1.98 (s, 2 H), 1.87 (s, 2 H), 1.53-1.62 (m, 3 H), 1.41-1.49 (m, 2 H)

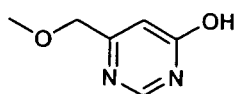
實例 編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
216		0.82	318.30	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.56 (1 H, br. s.), 7.94 (1 H, d, <i>J</i> =1.26 Hz), 7.72 (1 H, d, <i>J</i> =1.26 Hz), 5.14 (1 H, spt, <i>J</i> =6.13 Hz), 3.85 (1 H, d, <i>J</i> =9.06 Hz), 3.52 (1 H, d, <i>J</i> =9.06 Hz), 3.30 (1 H, dd, <i>J</i> =14.86, 1.51 Hz), 2.67-3.03 (5 H, m), 2.11-2.26 (1 H, m, <i>J</i> =13.17, 9.84, 3.65, 3.42, 3.42 Hz), 2.07 (1 H, br. s.), 1.62-1.75 (1 H, m), 1.41-1.59 (2 H, m), 1.30 (6 H, d, <i>J</i> =6.30 Hz)
217		0.18	342.19	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆) δ ppm 8.09 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 3.80 (s, 1 H), 3.54 (d, <i>J</i> =10.32 Hz, 1 H), 3.07-3.18 (m, 1 H), 2.91-3.01 (m, 3 H), 2.75 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 2 H), 2.60-2.71 (m, 2 H), 2.19 (q, <i>J</i> =8.90 Hz, 1 H), 2.01-2.12 (m, 4 H), 1.94 (s, 1 H), 1.83 (d, <i>J</i> =15.11 Hz, 2 H), 1.56 (s, 3 H), 1.43 (s, 1 H)

實例 218

(*R*)-*N*-(6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



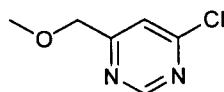
步驟 A : 6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-醇



向 4-甲氧基-3-側氧基丁酸甲酯 (3.54 mL, 26.5 mmol) 於

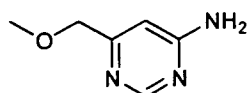
甲醇(30 mL)中之溶液中添加乙酸甲脒(3.07 g, 29.2 mmol)及甲醇鈉(13 mL, 58.4 mmol)。隨後加熱混合物至回流歷時18小時且冷卻至周圍溫度，隨後濃縮。將殘餘物溶解於水中且用1 N HCl調節pH值至7。用氯仿萃取水性混合物。將合併之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮以得到6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-醇(1.38 g, 9.85 mmol, 產率37.1%)。MS (LC/MS) R.T.=0.19; $[M+H]^+=141.20$ 。

步驟B：4-氯-6-(甲氧基甲基)嘧啶



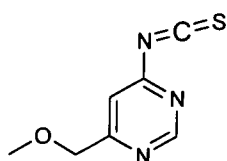
將6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-醇(1.38 g, 9.85 mmol)溶解於二氯甲烷(14 mL)中且在周圍溫度下添加氧氯化磷(9 mL, 97 mmol)。在周圍溫度下攪拌混合物18 h且濃縮。將殘餘物溶解於冰水中且用1 N氫氧化鈉調節pH值至7。用氯仿萃取混合物且經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。經管柱層析(5-10%乙酸乙酯/氯仿)純化殘餘物以得到呈淺黃色油狀之4-氯-6-(甲氧基甲基)嘧啶(1.2 g, 7.57 mmol, 產率77%)，其在靜置時固化。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.88 (1 H, d, $J=1.01$ Hz), 7.52 (1 H, d, $J=1.01$ Hz), 4.53 (2 H, s), 3.50 (3 H, s)。MS (LC/MS) R.T.=0.98; $[M+H]^+=159.10$ 。

步驟C：6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-胺



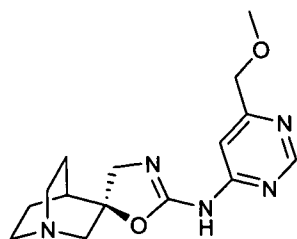
將4-氯-6-(甲氧基甲基)嘧啶(1.2 g, 7.57 mmol)與氫氧化鉀(20 mL)之混合物在密封管中加熱3小時。冷卻混合物至周圍溫度且濃縮。用乙醚濕磨殘餘物以得到呈淺黃色固體狀之6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-胺(0.50 g, 3.59 mmol, 產率48%)。¹H NMR (400 MHz, *CDCl*₃) δ ppm 8.47 (1 H, s), 6.55 (1 H, s), 5.12 (2 H, br. s.), 4.38 (2 H, s), 3.45 (3 H, s)。MS (LC/MS) R.T.=0.42; [M+H]⁺=140.20。

步驟D：4-異硫氰基-6-(甲氧基甲基)嘧啶



在周圍溫度下向1,1'-硫羰基聯吡啶-2(1H)-酮(0.84 g, 3.59 mmol)於二氯甲烷中之亮橙色溶液中添加6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-胺(0.5 g, 3.59 mmol)。在周圍溫度下攪拌橙色溶液18小時。經管柱層析(0-40%乙酸乙酯/己烷)純化溶液以得到呈黃色固體狀之4-異硫氰基-6-(甲氧基甲基)嘧啶(0.32 g, 1.77 mmol, 產率49%)。¹H NMR (400 MHz, *CDCl*₃) δ ppm 8.91 (1 H, d, *J*=1.26 Hz), 7.19 (1 H, d, *J*=1.01 Hz), 4.52 (2 H, s), 3.49 (3 H, s)。MS (LC/MS) R.T.=1.39; [M+H]⁺=182.10。

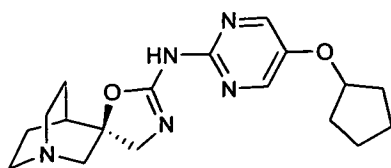
步驟E：(R)-N-(6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



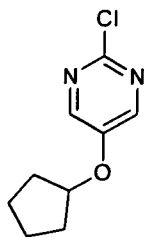
向於二甲基甲醯胺中之(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(0.39 g, 1.71 mmol)中添加碳酸鉍(1.39 g, 4.28 mmol)及4-異硫氰基-6-(甲氧基甲基)嘧啶(0.31 g, 1.71 mmol)。在周圍溫度下攪拌懸浮液15分鐘。向反應混合物中添加N,N'-二異丙基碳化二亞胺(0.80 mL, 5.13 mmol)且將混合物攪拌隔夜，隨後濃縮。經管柱層析(5-25%於乙酸乙酯中之9:1甲醇/氫氧化銨)純化殘餘物以得到呈黃色固體狀之(R)-N-(6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.18 g, 0.58 mmol, 產率34%)。¹H NMR (400 MHz, *MeOD-d*₄) δ ppm 8.65 (1 H, d, *J*=1.01 Hz), 6.92 (1 H, br. s.), 4.40 (3 H, s), 4.03 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.72 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.44 (2 H, s), 3.18-3.26 (1 H, m), 3.06-3.13 (1 H, m), 2.69-2.96 (4 H, m), 1.94-2.19 (2 H, m), 1.45-1.86 (3 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=0.76; [M+H]⁺=304.30。

實例219

(R)-N-(5-(環戊氧基)嘧啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

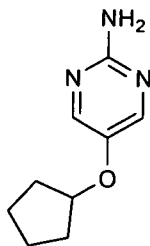


步驟A：2-氯-5-(環戊氧基)嘧啶



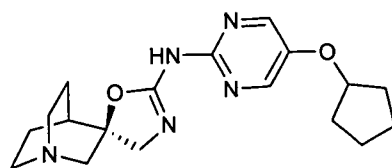
在周圍溫度下將2-氯嘧啶-5-醇(1 g, 7.66 mmol)、氯環戊烷(2.39 mL, 22.98 mmol)及碳酸鉀(3.18 g, 22.98 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺中之混合物在65℃下加熱16小時。添加水且用乙酸乙酯萃取混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。經管柱層析(0-25%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物以得到呈白色固體狀之2-氯-5-(環戊氧基)嘧啶(831 mg, 4.18 mmol, 產率54.6%)。MS (LC/MS) R.T.=2.32; $[M+H]^+=199.23$ 。

步驟B：5-(環戊氧基)嘧啶-2-胺



藉由遵循實例218步驟C之一般程序由2-氯-5-(環戊氧基)嘧啶製備5-(環戊氧基)嘧啶-2-胺。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.99 (2 H, s), 6.18 (2 H, s), 4.54-4.75 (1 H, m), 1.30-1.91 (8 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=1.47; $[M+H]^+=180.24$ 。

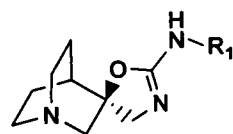
步驟C：(R)-N-(5-(環戊氧基)嘧啶-2-基)-4H-1'-氯雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



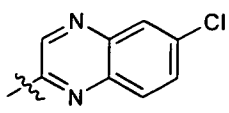
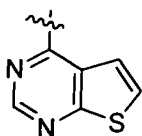
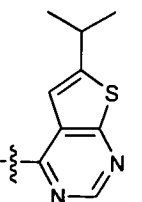
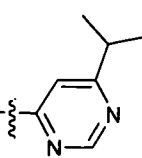
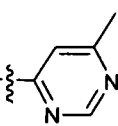
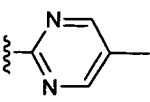
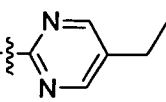
藉由遵循實例 23 步驟 A-B 之一般程序由 5-(環戊氧基)嘧啶-2-胺製備 (R)-N-(5-(環戊氧基)嘧啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR (400 MHz, *MeOD-d*₄) δ ppm 8.24 (2 H, s), 4.76-4.86 (1 H, m), 3.98 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.69 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.33 (1 H, d), 3.20 (1 H, d), 2.77-3.08 (4 H, m), 2.04-2.26 (2 H, m), 1.49-2.03 (11 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=1.56; [M+H]⁺=344.32。

根據實例 218 之方法使用如實例 218 步驟 C 中之適當市售氯化物合成表 5 中之化合物。

表 4

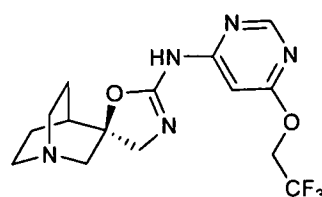


實例編號	R ₁	LCMS RT (min)	LCMS 離子 [M+H] ⁺	¹ H NMR
220		0.99	310.30	¹ H NMR (400 MHz, <i>CDCl</i> ₃) δ ppm 9.82 (1 H, br. s.), 8.62 (1 H, s), 7.95 (1 H, dd, <i>J</i> =8.18, 1.13 Hz), 7.72 (1 H, dd, <i>J</i> =8.18, 1.13 Hz), 7.58-7.64 (1 H, m, <i>J</i> =7.62, 7.62, 7.05, 1.39 Hz), 7.51 (1 H, ddd, <i>J</i> =7.68, 7.05, 1.26 Hz), 4.05 (1 H, d, <i>J</i> =9.32 Hz), 3.70 (1 H, d, <i>J</i> =9.57 Hz), 3.39 (1 H, dd, <i>J</i> =14.86, 1.51 Hz), 2.72-3.06 (5 H, m), 2.12-2.26 (2 H, m), 1.69-1.80 (1 H, m), 1.45-1.64 (2 H, m). M.P. 212-5°C。

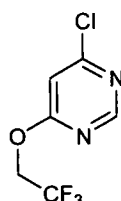
221		1.32	180.09	¹ H NMR (400 MHz, <i>DMSO-d</i> ₆) δ ppm 8.31 (1 H, s), 7.80 (1 H, d, <i>J</i> =2.52 Hz), 7.55 (1 H, dd, <i>J</i> =8.81, 2.52 Hz), 7.50 (1 H, d, <i>J</i> =9.06 Hz), 7.13 (2 H, s)
222		0.90	316.30	¹ H NMR (400 MHz, <i>MeOD-d</i> ₄) δ ppm 8.60 (s, 1 H), 7.60 (d, <i>J</i> =6.04 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 4.04-4.17 (m, 1 H), 3.73- 3.87 (m, 1 H), 3.23-3.26 (m, 1 H), 3.07-3.19 (m, 1 H), 2.88-3.01 (m, 2 H), 2.75-2.88 (m, 2 H), 2.08-2.27 (m, 2 H), 1.56-1.86 (m, 3 H)
223		2.28	358.20	¹ H NMR (400 MHz, <i>MeOD-d</i> ₄) δ ppm 8.52 (1 H, s), 7.30 (1 H, d, <i>J</i> =1.01 Hz), 4.03-4.09 (1 H, m), 3.76 (1 H, d, <i>J</i> =10.07 Hz), 3.16-3.27 (2 H, m), 3.06- 3.14 (1 H, m), 2.68-3.01 (4 H, m), 2.01-2.23 (2 H, m), 1.54-1.82 (3 H, m), 1.37 (6 H, d, <i>J</i> =6.80 Hz)
224		0.86	302.24	¹ H NMR (400 MHz, <i>MeOD-d</i> ₄) δ ppm 8.63 (1 H, s), 6.73 (1 H, br. s.), 4.02 (1 H, d, <i>J</i> =10.32 Hz), 3.72 (1 H, d, <i>J</i> =10.32 Hz), 3.17-3.25 (1 H, m), 3.01- 3.13 (1 H, m), 2.68-2.97 (5 H, m), 1.98-2.16 (2 H, m), 1.51-1.82 (3 H, m), 1.24 (6 H, d, <i>J</i> =7.05 Hz)
225		0.25	274.19	¹ H NMR (400 MHz, <i>MeOD-d</i> ₄) δ ppm 8.60 (1 H, s), 6.71 (1 H, br. s.), 4.02 (1 H, d, <i>J</i> =10.32 Hz), 3.71 (1 H, d, <i>J</i> =10.32 Hz), 3.17-3.24 (1 H, m), 3.04-3.13 (1 H, m), 2.65-3.02 (4 H, m), 2.37 (3 H, s), 1.99-2.20 (2 H, m), 1.32-1.88 (3 H, m)
226		0.37	274.26	¹ H NMR (400 MHz, <i>MeOD-d</i> ₄) δ ppm 8.38 (2 H, s), 3.97 (1 H, d, <i>J</i> =10.07 Hz), 3.66 (1 H, d, <i>J</i> =10.07 Hz), 3.16-3.25 (1 H, m), 3.02-3.13 (1 H, m), 2.92 (2 H, t, <i>J</i> =7.55 Hz), 2.73-2.86 (2 H, m), 2.21 (3 H, s), 2.03-2.16 (2 H, m), 1.45-1.86 (3 H, m)
227		0.96	288.31	¹ H NMR (400 MHz, <i>MeOD-d</i> ₄) δ ppm 8.41 (2 H, s), 3.98 (1 H, d, <i>J</i> =10.07 Hz), 3.67 (1 H, d, <i>J</i> =10.07 Hz), 3.17- 3.25 (1 H, m), 3.02-3.13 (1 H, m), 2.92 (2 H, t, <i>J</i> =7.43 Hz), 2.72-2.87 (2 H, m), 2.57 (2 H, q, <i>J</i> =7.55 Hz), 2.01- 2.23 (2 H, m), 1.48-1.84 (3 H, m), 1.22 (3 H, t, <i>J</i> =7.68 Hz)

實例228

(R)-N-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

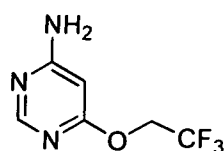


步驟A：4-氯-6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶



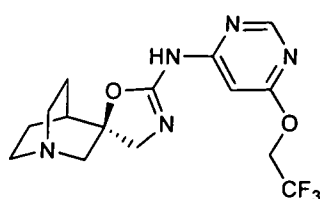
在0℃下向氫化鈉(1.31 g, 32.60 mmol)於四氫呋喃(48 mL)中之懸浮液中逐滴添加2,2,2-三氟乙醇(2.61 g, 26.10 mmol)於四氫呋喃(12 mL)中之溶液。在0℃下攪拌混合物30分鐘，且在0℃下添加4,6-二氯嘧啶(3.6 g, 24.16 mmol)於四氫呋喃(12 mL)中之溶液。在周圍溫度下攪拌反應混合物3小時且傾入飽和氯化銨水溶液中且用乙酸乙酯萃取。用水洗滌乙酸乙酯萃取物，經硫酸鎂乾燥且在真空中濃縮。經管柱層析(10-40%乙酸乙酯/己烷)純化橙色殘餘物以得到呈淺黃色油狀之4-氯-6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶(2.0 g, 2.41 mmol, 產率38.9%)。MS (LC/MS) R.T.=2.78； $[M+H]^+=213.12$ 。

步驟B：6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-胺



藉由遵循實例218步驟C之一般程序由4-氯-6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶製備6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-胺。MS (LC/MS) R.T.=1.16； $[M+H]^+=194.07$ 。

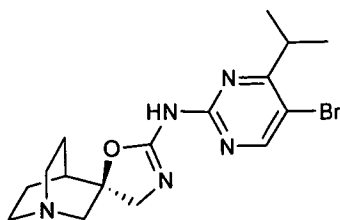
步驟C：*(R)*-*N*-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



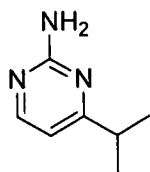
藉由遵循實例23步驟A-B之一般程序由6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-胺製備*(R)*-*N*-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.30 (1 H, br. s.), 8.39 (1 H, s), 6.38 (1 H, br. s.), 4.59-4.84 (2 H, m), 3.94 (1 H, d, $J=9.32$ Hz), 3.59 (1 H, d, $J=9.57$ Hz), 3.33 (1 H, d, $J=16.62$ Hz), 2.61-3.01 (5 H, m), 1.97-2.25 (2 H, m), 1.37-1.81 (3 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=1.42； $[M+H]^+=358.33$ 。

實例229

(R)-*N*-(5-溴-4-異丙基嘧啶-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

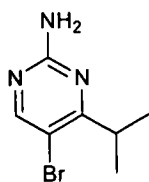


步驟A：4-異丙基嘧啶-2-胺



藉由遵循實例218步驟C之一般程序由2-氯-4-異丙基嘧啶製備4-異丙基嘧啶-2-胺。¹H NMR (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 8.10 (1 H, d, *J*=5.04 Hz), 6.45 (3 H, d, *J*=5.04 Hz), 2.59-2.80 (1 H, m), 1.15 (6 H, d, *J*=7.05 Hz)。MS (LC/MS) R.T.=0.76; [M+H]⁺=138.12。

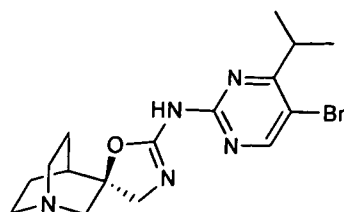
步驟B：5-溴-4-異丙基嘧啶-2-胺



向4-異丙基嘧啶-2-胺(0.39 g, 2.81 mmol)於氯仿中之溶液中添加N-溴丁二醯亞胺(0.5 g, 2.8 mmol)。在周圍溫度下攪拌所得黃色溶液1小時且在真空中濃縮。經管柱層析(3-10%於氯仿中之9:1甲醇：氫氧化銨)純化殘餘物以得到呈淺黃色固體狀之5-溴-4-異丙基嘧啶-2-胺(0.69 g, 3.18 mmol, 113%)。¹H NMR (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 8.21 (1 H, s), 6.75 (2 H, s), 3.10-3.23 (1 H, m), 1.14 (6 H, d,

$J=6.80$ Hz)。MS (LC/MS) R.T.=2.58; $[M]^+=216.09$ 。

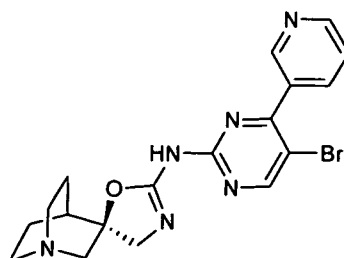
步驟C：(R)-N-(5-溴-4-異丙基嘧啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



藉由遵循實例23步驟A-B之一般程序由5-溴-4-異丙基嘧啶-2-胺製備(R)-N-(5-溴-4-異丙基嘧啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ ppm 8.49 (1 H, s), 4.02 (1 H, d, $J=10.07$ Hz), 3.72 (1 H, d, $J=10.07$ Hz), 3.34-3.44 (1 H, m), 3.23 (1 H, s), 3.06-3.15 (1 H, m), 2.95 (2 H, t, $J=7.55$ Hz), 2.75-2.89 (2 H, m), 2.00-2.21 (2 H, m), 1.52-1.83 (3 H, m), 1.24 (6 H, d, $J=6.80$ Hz)。MS (LC/MS) R.T.=1.84; $[M+H]^+=382.24$ 。

實例230

(R)-N-(5-溴-4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

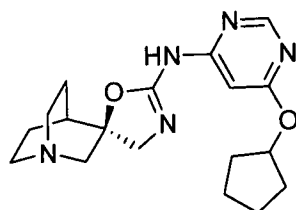


藉由遵循實例229步驟B-C之一般程序由4-(吡啶-3-基)嘧

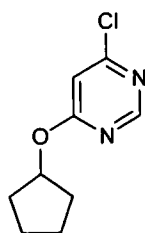
啖-2-胺製備(R)-N-(5-溴-4-(吡啶-3-基)啖-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR (400 MHz, *MeOD-d*₄) δ ppm 8.92 (1 H, d, *J*=1.51 Hz), 8.73 (1 H, s), 8.64 (1 H, dd, *J*=4.91, 1.64 Hz), 8.23 (1 H, dt, *J*=8.06, 1.89 Hz), 7.56 (1 H, dd, *J*=7.93, 4.91 Hz), 4.00 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.69 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.22 (1 H, d), 3.07 (1 H, d), 2.60-2.99 (4 H, m), 2.00-2.21 (2 H, m), 1.50-1.83 (3 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=0.76; [M+H]⁺=416.30。

實例231

(R)-N-(6-(環戊氧基)啖-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



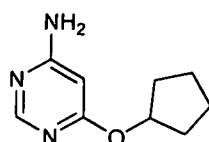
步驟A：4-氯-6-(環戊氧基)啖



在0℃下向氫化鈉(1.31 g, 32.6 mmol)於四氫呋喃(48 mL)中之懸浮液中逐滴添加環戊醇(2.25 g, 26.1 mmol)於四氫呋喃(12 mL)中之溶液。在0℃下攪拌混合物30分鐘，且在0℃下添加4,6-二氯啖(3.6 g, 24.16 mmol)於四氫呋

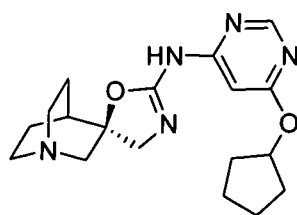
喃(12 mL)中之溶液。在周圍溫度下攪拌反應混合物3小時且傾入飽和氯化銨水溶液中且用乙酸乙酯萃取。用水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥且在真空中濃縮。經管柱層析(10-40%乙酸乙酯/己烷)純化橙色殘餘物。得到呈淺黃色油狀之4-氯-6-(環戊氧基)嘧啶。該物質直接用於下一反應中。

步驟B：6-(環戊氧基)嘧啶-4-胺



藉由遵循實例218步驟C之一般程序由4-氯-6-(環戊氧基)嘧啶製備6-(環戊氧基)嘧啶-4-胺。MS (LC/MS) R.T.=1.64；[M+H]⁺=180.22。

步驟C：(R)-N-(6-(環戊氧基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

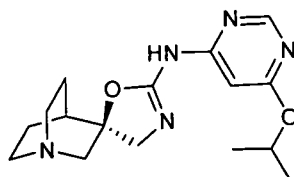


藉由遵循實例23步驟A-B之一般程序由6-(環戊氧基)嘧啶-4-胺製備(R)-N-(6-(環戊氧基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm 8.37 (1 H, s), 6.16 (1 H, br. s.), 5.27 (1 H, br. s.), 3.98 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.67 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.15-3.24 (1 H, m), 3.02-3.12 (1 H, m), 2.71-2.97 (4

H, m), 2.01-2.14 (2 H, m), 1.87-2.00 (3 H, m), 1.49-1.84 (8 H, m) 。 MS (LC/MS) R.T.=1.96 ; $[M+H]^+=344.34$ 。

實例 232

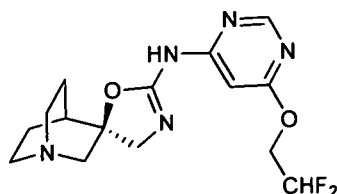
(R)-N-(6-異丙氧基嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



藉由遵循實例 231 步驟 A-C 之一般程序由 4,6-二氯嘧啶製備 (R)-N-(6-異丙氧基嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm 8.37 (1 H, s), 6.13 (1 H, br. s.), 5.09-5.30 (1 H, m), 3.98 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.67 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.13-3.24 (1 H, m), 3.01-3.09 (1 H, m), 2.68-2.98 (4 H, m), 1.98-2.17 (2 H, m), 1.49-1.83 (3 H, m), 1.30 (6 H, d, *J*=6.04 Hz) 。 MS (LC/MS) R.T.=1.36 ; $[M+H]^+=318.24$ 。

實例 233

(R)-N-(6-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

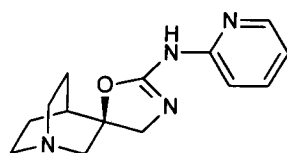


藉由遵循實例 231 步驟 A-C 之一般程序由 4,6-二氯嘧啶製

備 (R)-N-(6-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。M.P. 83-8°C。¹H NMR (400 MHz, *MeOD-d*₄) δ ppm 8.42 (1 H, s), 5.93-6.37 (2 H, m), 4.52 (2 H, td, *J*=13.98, 3.78 Hz), 3.99 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.68 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.19 (1 H, d), 3.07 (1 H, d), 2.67-2.97 (4 H, m), 1.99-2.19 (2 H, m), 1.51-1.82 (3 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=0.99; [M+H]⁺=340.26。

實例 234

(R)-N-(吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

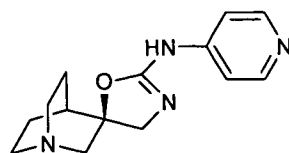


根據實例 19 步驟 C 之一般程序由 (R)-N-(6-溴吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺 (來自實例 155) 製備 (R)-N-(吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR (500 MHz, *MeOD-d*₄) δ ppm 8.26 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H), 7.58-7.74 (m, 1 H), 6.85-7.02 (m, 2 H), 4.00 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.70 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.26-3.35 (m, 1 H), 3.14-3.21 (m, 1 H), 3.02 (d, *J*=8.24 Hz, 2 H), 2.84-2.97 (m, 2 H), 2.11-2.25 (m, 2 H), 1.58-1.92 (m, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=0.30; [M+H]⁺=259.16。

實例 235

(R)-N-(吡啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛

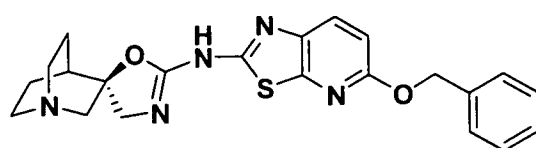
烷]-2-胺



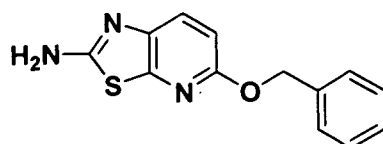
根據實例 19 步驟 C 之一般程序由 (R)-N-(2-溴吡啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺 (來自實例 154) 製備 (R)-N-(吡啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR (500 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm 8.31 (d, *J*=6.41 Hz, 2 H), 7.39 (d, *J*=3.97 Hz, 2 H), 4.01 (d, *J*=12.21 Hz, 1 H), 3.70 (d, *J*=11.90 Hz, 1 H), 3.37 (s, 1 H), 3.29 (s, 1 H), 3.18 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H), 3.15 (d, *J*=2.14 Hz, 1 H), 2.86-3.09 (m, 3 H), 2.02-2.20 (m, 1 H), 1.59-1.88 (m, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=0.22; [M+H]⁺=259.16。

實例 236

(R)-N-(5-(苯甲氧基)噻唑并[5,4-*b*]吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



步驟 A: 5-(苯甲氧基)噻唑并[5,4-*b*]吡啶-2-胺



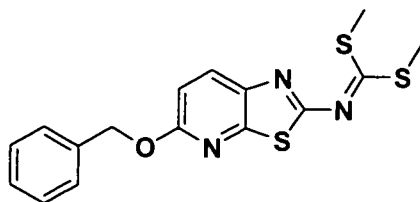
將硫氰酸鉀 (12.42 g, 128 mmol) 懸浮於乙酸 (45.0 mL) 中

且冷卻至 0℃。添加根據 WO2006/044707 製備之 6-(苯甲氧基)吡啶-3-胺 (3.2 g, 15.98 mmol)。經 30 分鐘逐滴添加於乙酸 (15 mL) 中之溴 (2.55 mL, 49.5 mmol)，在此期間反應混合物變得極稠。將其緩慢加熱至室溫且攪拌隔夜。

添加水 (20 mL) 且加熱反應混合物至 90℃ 且趁熱過濾。保留濾液且將濾餅重新放回反應燒瓶中，再向其中添加 40 mL HOAc。再加熱混合物至 90℃ 且趁熱過濾。在冰浴上冷卻合併之濾液且逐滴添加 NH₄OH 直至 pH > 8。形成黃色沈澱物，藉由過濾將其加以收集。在真空中乾燥固體 1 小時以提供 5-(苯甲氧基)噻唑并 [5,4-b] 吡啶-2-胺 (1.95 g, 7.58 mmol, 產率 47.4%)，其在未經進一步純化之情況下使用。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.70 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 7.48 (d, *J*=7.28 Hz, 2 H) 7.39 (t, *J*=7.28 Hz, 2 H) 7.30-7.36 (m, 1 H) 6.78 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 5.39 (s, 2 H) 5.14 (br. s., 2 H)。

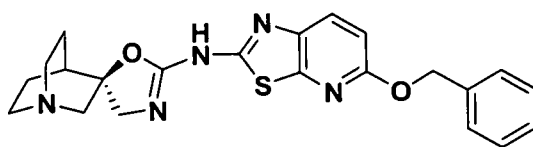
步驟 B：5-(苯甲氧基)噻唑并 [5,4-b] 吡啶-2-基二硫代碳酸鹽
亞胺酸二甲酯



向 5-(苯甲氧基)噻唑并 [5,4-b] 吡啶-2-胺 (800 mg, 3.11 mmol) 於 DMF (3.1 mL) 中之懸浮液中添加 20.0 M 氫氧化鈉 (0.3 mL, 6.22 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 10 分鐘，此

時添加二硫化碳(0.47 mL, 7.77 mmol), 且攪拌混合物10分鐘。再添加一部分20.0 M氫氧化鈉(0.3 mL, 6.22 mmol), 且再攪拌混合物10分鐘。最後, 逐滴添加碘甲烷(0.47 mL, 7.46 mmol)。攪拌混合物1小時, 此時將其傾入水中且用EtOAc萃取(3次)。用鹽水洗滌合併之有機物, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且在真空中濃縮。經矽膠層析(2-20% EtOAc/CHCl₃)純化粗混合物以提供呈黃色結晶固體狀之5-(苯甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯(1.02 g, 產率91%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.02 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 7.51 (d, *J*=7.28 Hz, 2 H) 7.38-7.45 (m, 2 H) 7.32-7.38 (m, 1 H) 6.89 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H) 5.46 (s, 2 H) 2.65 (s, 6 H)。

步驟C: (*R*)-*N*-(5-(苯甲氧基)噻唑并[5,4-*b*]吡啶-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

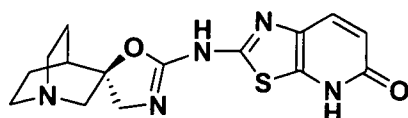


將5-(苯甲氧基)噻唑并[5,4-*b*]吡啶-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯(500 mg, 1.38 mmol)、(*S*)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(317 mg, 1.38 mmol)及碳酸鉍(1.0 g, 3.07 mmol)於DMF(7 mL)中之混合物加熱至100°C歷時2小時。冷卻反應混合物至周圍溫度, 傾入水中且用氯仿萃取(4次)。用鹽水洗滌合併之有機物, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且在真空中濃縮。經矽膠層析(2-20%[9:1甲醇: 氫氧化銨]-

氣仿)純化混合物以得到(R)-N-(5-(苯甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(390 mg, 產率67%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.18 (br. s., 1 H) 7.76 (d, *J*=8.85 Hz, 1 H) 7.50 (d, *J*=7.32 Hz, 2 H) 7.41 (t, *J*=7.32 Hz, 2 H) 7.32-7.37 (m, 1 H) 5.42 (s, 2 H) 4.02 (d, *J*=9.46 Hz, 1 H) 3.68 (d, *J*=9.46 Hz, 1 H) 3.37-3.44 (m, 1 H) 2.75-3.06 (m, 5 H) 2.13-2.25 (m, 2 H) 1.73-1.82 (m, 1 H) 1.49-1.70 (m, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.69; [M+H]⁺=421.98。

實例237

(R)-2-(4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-基胺基)噻唑并[5,4-b]吡啶-5(4H)-酮

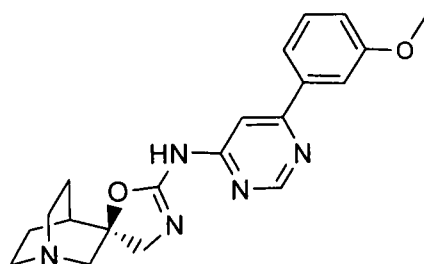


將(R)-N-(5-(苯甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(390 mg, 0.925 mmol)溶解於TFA中且使反應處於周圍溫度下4小時,此時LCMS及TLC展示起始物質基本上耗盡。在真空中移除TFA且經製備型HPLC純化粗混合物。在真空中濃縮合併之產物溶離份且用乙醚濕磨以得到(R)-2-(4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-基胺基)噻唑并[5,4-b]吡啶-5(4H)-酮三氟乙酸鹽(164 mg, 0.368 mmol, 產率39.8%)。M.P. 245 (dec)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.99 (br.

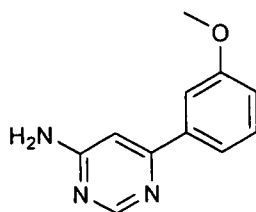
s., 1 H) 9.05 (br. s., 1 H) 7.81 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 6.65 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H) 3.96 (d, $J=10.29$ Hz, 1 H) 3.82 (d, $J=10.54$ Hz, 1 H) 3.63-3.78 (m, 2 H) 3.36-3.47 (m, 1 H) 3.16-3.34 (m, 3 H) 2.43 (br. s., 1 H) 2.16 (br. s., 1 H) 1.76-2.07 (m, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=0.50; $[M+H]^+=332.15$ 。

實例238

(*R*)-*N*-(6-(3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



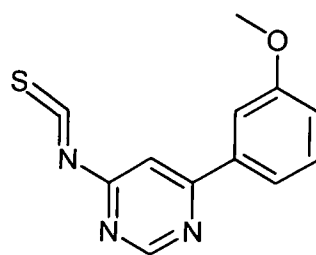
步驟A：6-(3-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺



將6-氯嘧啶-4-胺(0.324 g, 2.5 mmol)、3-甲氧基苯基酮酸(0.475 g, 3.13 mmol)、 Na_2CO_3 (0.795 g, 7.50 mmol)及雙(三苯基膦)氯化鈣(II)(0.035 g, 0.050 mmol)之混合物懸浮於DME/EtOH/水(15:2:3 mL)中，在微波合成儀中在125℃下加熱20分鐘且濃縮。經矽膠層析(10-60%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物以得到呈灰白色固體狀之6-(3-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺(0.35 g, 1.74 mmol, 產率70%)。LCMS

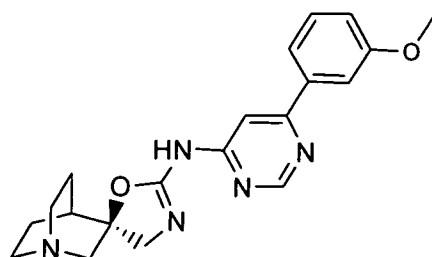
R.T.=1.28； $[M+H]^+=201.98$ 。

步驟B：4-異硫氰基-6-(3-甲氧基苯基)嘧啶



在室溫下向 1,1'-硫羰基聯吡啶-2(1H)-酮 (0.970 g，4.17 mmol) 於二氯甲烷中之溶液中添加 6-(3-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺 (0.7 g，3.48 mmol)。在室溫下攪拌反應 18 小時。LC/MS 展示所要產物峰為主峰。濃縮深橙色溶液且過濾殘留殘餘物。經矽膠層析 (0-10% 乙酸乙酯-己烷) 純化濾液以得到呈黃色油狀之 4-異硫氰基-6-(3-甲氧基苯基)嘧啶 (0.39 g，4.31 mmol，產率 46%)。LCMS R.T.=2.91； $[M+H]^+=244.03$ 。

步驟C：(R)-N-(6-(3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

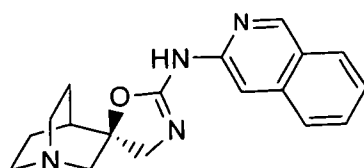


向於 N,N'-二甲基甲醯胺 (20 mL) 中之 (S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽 (0.363 g，1.583 mmol) 中添加 Cs_2CO_3 (1.289 g，3.96 mmol) 及 4-異硫氰基-6-(3-甲氧基苯基)嘧啶。在室溫下攪拌懸浮液 30 分鐘。隨後添加 N,N'-二異丙

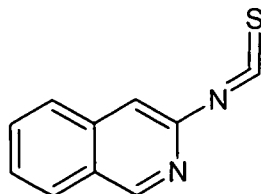
基碳化二亞胺(0.740 mL, 4.75 mmol), 且在室溫下繼續攪拌混合物18小時。濃縮混合物且經矽膠層析(5-25% 9:1 甲醇: 氫氧化銨-乙酸乙酯)純化以得到呈淺黃色固體狀之(R)-N-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.294 g, 0.788 mmol, 產率50%)。M.P 80-5°C。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.77 (1 H, s), 7.47-7.58 (2 H, m), 7.39 (1 H, t), 7.20 (1 H, br. s.), 7.04 (1 H, dd), 4.05 (1 H, d), 3.85 (3 H, s), 3.74 (1 H, d), 3.23 (1 H, d), 3.10 (1 H, d), 2.71-3.00 (4 H, m), 2.03-2.22 (2 H, m), 1.53-1.85 (3 H, m)。MS (LC/MS) R.T.=1.58; [M+H]⁺=366.15。

實例239

(R)-N-(異喹啉-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



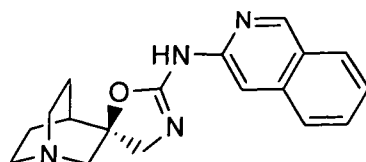
步驟A: 3-異硫羰基異喹啉



在室溫下向1,1'-硫羰基聯吡啶-2(1H)-酮(0.805 g, 3.47 mmol)於二氯甲烷中之溶液中添加異喹啉-3-胺(0.5 g, 3.47 mmol)。在室溫下攪拌反應18小時。LC/MS展示所要產物

峰為主峰。濃縮且過濾深橙色溶液。經矽膠層析(0-40%乙酸乙酯-己烷)純化濾液以得到呈白色固體狀之4-異硫氰基-6-(3-甲氧基苯基)嘧啶(0.55 g, 2.96 mmol, 產率85%)。LCMS R.T.=2.47; $[M+H]^+=187.23$ 。

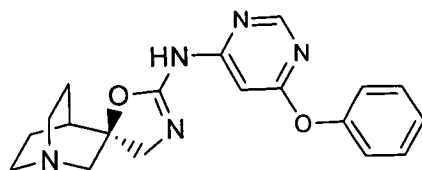
步驟B: (R)-N-(異喹啉-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



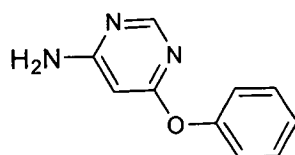
向於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(0.2 g, 0.873 mmol)中添加 Cs_2CO_3 (0.711 g, 2.182 mmol)及3-異硫氰基異喹啉(0.163 g, 0.873 mmol)。在室溫下攪拌懸浮液30分鐘。隨後添加N,N'-二異丙基碳化二亞胺(0.408 mL, 2.62 mmol), 且在室溫下攪拌混合物18小時。濃縮混合物且經矽膠層析(5-25%[9:1 甲醇: 氫氧化銨]-乙酸乙酯)純化以得到呈灰白色固體狀之(R)-N-(異喹啉-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.16 g, 0.508 mmol, 產率58%)。M.P. 196-200°C。 ^1H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 9.00 (1 H, s), 7.92 (1 H, d), 7.71 (1 H, d), 7.59 (1 H, t), 7.20-7.45 (2 H, m), 3.96 (1 H, d), 3.65 (1 H, d), 3.22 (1 H, d), 3.08 (1 H, d), 2.66-3.00 (4 H, m), 2.05-2.23 (2 H, m), 1.50-1.86 (3 H, m)。R.T.=1.37; $[M+H]^+=309.31$ 。

實例240

(R)-N-(6-苯氧基嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環
[2.2.2]辛烷]-2-胺

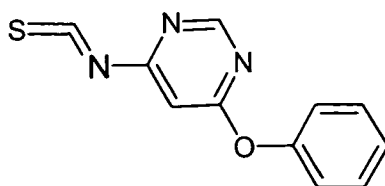


步驟A：6-苯氧基嘧啶-4-胺



在55℃下向鈉(0.197 g, 8.57 mmol)於苯酚(11.29 g, 120 mmol)中之溶液中添加6-氯嘧啶-4-胺(3.00 g, 23.14 mmol)。在140℃下加熱混合物2小時，隨後在室溫下保持20小時。將反應混合物傾入於冰/水上之32% NaOH水溶液中，保持混合物溫度低於20℃。用氯仿萃取混合物且經氯化鈣乾燥有機萃取物且濃縮。經矽膠層析(2-20%於己烷中之乙酸乙酯)純化殘餘物以得到呈白色固體狀之6-苯氧基嘧啶-4-胺(0.6 g, 3.21 mmol, 產率75%)。LCMS R.T.=1.37; $[M+H]^+=197.95$ 。

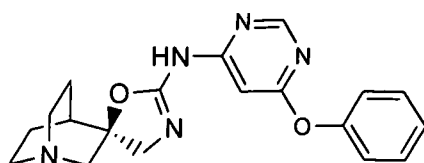
步驟B：4-異硫羰基-6-苯氧基嘧啶



將6-苯氧基嘧啶-4-胺(0.288 g, 1.538 mmol)及1,1'-硫羰

基聯吡啶-2(1H)-酮(0.357 g, 1.538 mmol)於DCM中之混合物在室溫下攪拌18小時。經矽膠層析(5-35%乙酸乙酯-己烷)純化淺橙色混合物以得到呈黃色油狀之4-異硫氰基-6-苯氧基嘧啶(0.55 g, 2.96 mmol, 產率85%)。LCMS R.T.=2.78; $[M+H]^+=229.94$ 。

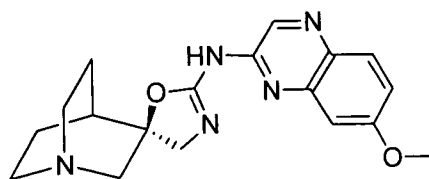
步驟C: (R)-N-(6-苯氧基嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



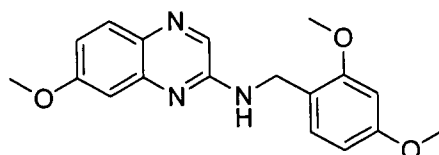
向於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(0.170 g, 0.742 mmol)中添加 Cs_2CO_3 (0.604 g, 1.854 mmol)及4-異硫氰基-6-苯氧基嘧啶(0.17 g, 0.742 mmol)。在室溫下攪拌懸浮液30分鐘。隨後添加N,N'-二異丙基碳化二亞胺(0.347 mL, 2.225 mmol), 且在室溫下繼續攪拌混合物18小時。濃縮混合物且經矽膠層析(5-25% 9:1甲醇: 氫氧化銨-乙酸乙酯)純化以得到呈淺黃色固體狀之(R)-N-(6-苯氧基嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.21 g, 0.72 mmol, 產率48.2%)。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.43 (1 H, s), 7.47 (2 H, t), 7.30 (1 H, t), 7.16 (2 H, d), 6.21 (1 H, br. s.), 4.03 (1 H, d), 3.72 (1 H, d), 3.22 (1 H, d), 3.11 (1 H, d), 2.73-2.99 (4 H, m), 2.00-2.18 (2 H, m), 1.54-1.88 (3 H, m)。LCMS R.T.=1.46; $[M+H]^+=352.19$ 。

實例 241

(R)-N-(7-甲氧基喹啉-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙
環[2.2.2]辛烷]-2-胺



步驟 A：N-(2,4-二甲氧基苯基)-7-甲氧基喹啉-2-胺



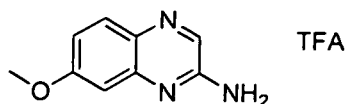
將根據 *J. Chem. Soc. Perk Trans. 1*, **2001**, 978-984 製備之 2-氯-7-甲氧基喹啉 (0.51 g, 2.62 mmol) 及 (2,4-二甲氧基苯基) 甲胺 (1.181 mL, 7.86 mmol) 在 DMSO (2.5 mL) 中在 150°C 下微波處理 30 分鐘。將其稀釋於 150 mL EtOAc 中且用 100 mL 鹽水萃取三次。經以 90 g 矽膠濾筒用 20% 至 80% 於己烷中之 EtOAc (50 min) 以 40 mL/min 急驟層析純化粗產物以得到 N-(2,4-二甲氧基苯基)-7-甲氧基喹啉-2-胺 (795 mg, 2.443 mmol, 產率 93%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.00 (1 H, s), 7.70 (1 H, d, *J*=8.81 Hz), 7.29 (1 H, d, *J*=8.31 Hz), 7.05 (1 H, d, *J*=2.77 Hz), 6.97 (1 H, dd, *J*=9.06, 2.77 Hz), 6.47 (1 H, d, *J*=2.27 Hz), 6.43 (1 H, dd, *J*=8.18, 2.39 Hz), 5.22 (1 H, t, *J*=5.29 Hz), 4.63 (2 H, d, *J*=5.54 Hz), 3.91 (3 H, s), 3.83 (3

H, s), 3.78 (3 H, s)。

LCMS: RT=1.91 min, MH+=326.15。

步驟B：7-甲氧基喹啉-2-胺2,2,2-三氟乙酸鹽

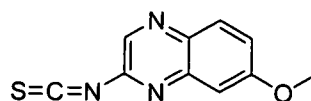


將N-(2,4-二甲氧基苯基)-7-甲氧基喹啉-2-胺(0.79 g, 2.428 mmol)在TFA(10 mL, 130 mmol)/CH₂Cl₂(10 mL)中在室溫下攪拌30分鐘。在旋轉蒸發器上移除溶劑。向紅色殘餘物中添加飽和NaHCO₃水溶液(200 mL)，沈澱出黃色固體。用DCM澈底萃取混合物。濃縮有機層且在真空中乾燥以得到7-甲氧基喹啉-2-胺2,2,2-三氟乙酸鹽(0.70 g, 2.4 mmol, 產率99%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.10 (1 H, s), 7.63 (1 H, d, *J*=9.07 Hz), 6.95 (1 H, dd, *J*=9.06, 2.77 Hz), 6.89 (1 H, d, *J*=2.77 Hz), 6.85 (2 H, br. s.), 3.84 (3 H, s)。

LCMS: RT=1.04 min, MH+=176.14。

步驟C：2-異硫氰基-7-甲氧基喹啉

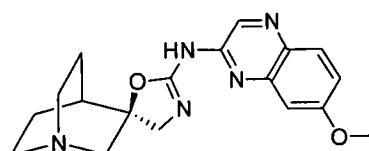


將7-甲氧基喹啉-2-胺2,2,2-三氟乙酸鹽(578 mg, 2 mmol)、三乙胺(335 μL, 2.400 mmol)及1,1'-硫羰基聯吡啶-2(1H)-酮(557 mg, 2.400 mmol)之混合物在5 mL DCM中攪拌24小時。以120 g矽膠濾筒用0至25%於己烷中之

EtOAc(25 min)以 35 mL/min直接溶離反應以得到2-異硫氰基-7-甲氧基喹啉(84 mg, 0.387 mmol, 產率19%)。

LCMS: RT=2.49 min, MH+=218.06。

步驟D: (R)-N-(7-甲氧基喹啉-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



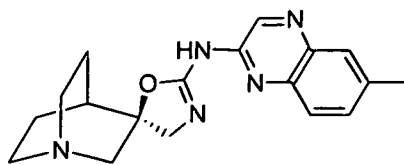
由實例23步驟B之方法合成(R)-N-(7-甲氧基喹啉-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。以120 g矽膠濾筒用1-4%於CHCl₃中之[9:1 MeOH/NH₄OH](50 min)急驟層析得到24 mg(產率17%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.73 (1 H, br. s.), 8.45 (1 H, s), 7.80 (1 H, d, J=9.07 Hz), 7.12 (1 H, dd, J=9.06, 2.77 Hz), 7.03 (1 H, d, J=2.52 Hz), 4.02 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.90 (3 H, s), 3.67 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.36 (1 H, dd, J=14.86, 1.51 Hz), 2.69-3.06 (5 H, m), 2.10-2.26 (2 H, m), 1.66-1.80 (1 H, m), 1.43-1.63 (2 H, m)。

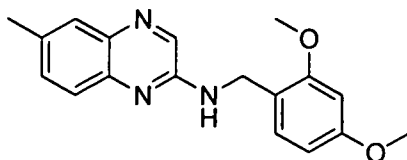
LCMS: RT=0.835 min, MH-=338.2, MH+=340.1。

實例242

(R)-N-(6-甲基喹啉-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



步驟A：N-(2,4-二甲氧基苯基)-6-甲基喹啉-2-胺

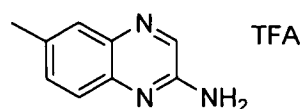


將根據 *J. Chem. Soc.* **1948**, 1310-1313 製備之 2-氯-6-甲基喹啉 (0.51 g, 2.86 mmol) 及 (2,4-二甲氧基苯基) 甲胺 (1.29 mL, 8.57 mmol) 在 DMSO (2.5 mL) 中在 150°C 下微波處理 30 分鐘。將其稀釋於 150 mL EtOAc 中且用 100 mL 鹽水萃取三次。經以 90 g 矽膠濾筒用 20% 至 60% 於己烷中之 EtOAc (50 min) 以 40 mL/min 急驟層析純化粗產物以得到 N-(2,4-二甲氧基苯基)-6-甲基喹啉-2-胺 (848 mg, 2.74 mmol, 產率 96%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.12 (1 H, s), 7.60 (1 H, s), 7.59 (1 H, d, $J=5.79$ Hz), 7.38 (1 H, dd, $J=8.56, 1.76$ Hz), 7.30 (1 H, d, $J=8.31$ Hz), 6.46 (1 H, d, $J=2.27$ Hz), 6.42 (1 H, dd, $J=8.18, 2.39$ Hz), 5.20 (1 H, t, $J=5.41$ Hz), 4.62 (2 H, d, $J=5.54$ Hz), 3.83 (3 H, s), 3.77 (3 H, s), 2.46 (3 H, s)。

LCMS: RT=1.93 min, $\text{MH}^+=310.20$ 。

步驟B：6-甲基喹啉-2-胺 2,2,2-三氟乙酸鹽

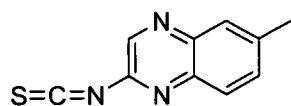


將N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-6-甲基喹啉-2-胺(0.84 g, 2.72 mmol)在TFA(10 mL, 130 mmol)/CH₂Cl₂(10 mL)中在室溫下攪拌30分鐘。在旋轉蒸發器上移除溶劑。向紅色殘餘物中添加飽和Na₂CO₃水溶液(200 mL)，隨後沈澱出褐色固體。用DCM澈底萃取混合物。將有機層經硫酸鈉乾燥，濃縮且在真空下乾燥以得到6-甲基喹啉-2-胺 2,2,2-三氟乙酸鹽(640 mg, 2.343 mmol, 產率86%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.24 (1 H, s), 7.55 (1 H, s), 7.34-7.45 (2 H, m), 6.82 (2 H, s), 2.41 (3 H, s)。

LCMS: RT=1.07 min, MH⁺=160.12。

步驟C：2-異硫氰基-6-甲基喹啉

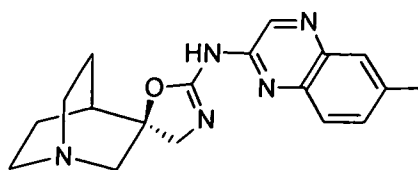


將6-甲基喹啉-2-胺 2,2,2-三氟乙酸鹽(546 mg, 2 mmol)、三乙胺(243 mg, 2.400 mmol)及1,1'-硫羰基聯吡啶-2(1H)-酮(557 mg, 2.40 mmol)之混合物在5 mL DCM中攪拌4小時。以120 g矽膠濾筒用0至25%於己烷中之EtOAc(25 min)以35 mL/min直接溶離反應以得到2-異硫氰基-6-甲基喹啉(153 mg, 0.760 mmol, 產率38%)。

LCMS: RT=2.59 min, MH⁺=202.04。

步驟D：(R)-N-(6-甲基喹啉-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-

5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



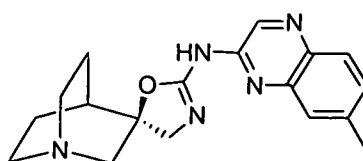
由實例 23 步驟 B 之方法合成 (R)-N-(6-甲基喹啉-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。以 120 g 矽膠濾筒用 1% 至 4% 於 CHCl_3 中之 [9:1 MeOH/ NH_4OH] (50 min) 急驟層析得到 46 mg (產率 19%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.75 (1 H, br. s.), 8.57 (1 H, s), 7.71 (1 H, s), 7.60 (1 H, d, $J=8.56$ Hz), 7.42 (1 H, dd, $J=8.44, 1.89$ Hz), 4.01 (1 H, d, $J=9.57$ Hz), 3.68 (1 H, d, $J=9.32$ Hz), 3.38 (1 H, dd, $J=14.86, 1.01$ Hz), 2.73-3.08 (5 H, m), 2.50 (3 H, s), 2.16-2.26 (1 H, m), 2.14 (1 H, br. s.), 1.67-1.79 (1 H, m), 1.45-1.65 (2 H, m)。

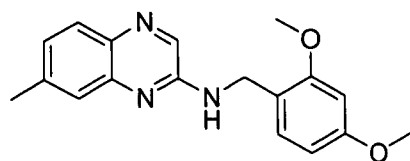
LCMS: RT=0.838 min, MH $^-$ =322.2, MH $^+$ =324.2。

實例 243

(R)-N-(7-甲基喹啉-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



步驟 A: N-(2,4-二甲氧基苯基)-7-甲基喹啉-2-胺

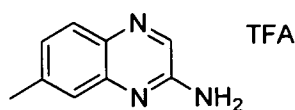


將根據 *J. Chem. Soc.* **1948** 1310-1313 製備之 2-氯-7-甲基喹啉 (0.51 g, 2.86 mmol) 及 (2,4-二甲氧基苯基) 甲胺 (1.29 mL, 8.57 mmol) 在 DMSO (2.5 mL) 中在 150°C 下微波處理 30 分鐘。將其稀釋於 150 mL EtOAc 中且用 100 mL 鹽水萃取三次。經以 90 g 矽膠濾筒用 20% 至 80% 於己烷中之 EtOAc (50 min) 以 40 mL/min 急驟層析純化粗產物以得到 N-(2,4-二甲氧基苯基)-7-甲基喹啉-2-胺 (860 mg, 2.78 mmol, 產率 97%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.08 (1 H, s), 7.70 (1 H, d, $J=8.31$ Hz), 7.49 (1 H, s), 7.30 (1 H, d, $J=8.06$ Hz), 7.17 (1 H, dd, $J=8.31, 2.01$ Hz), 6.47 (1 H, d, $J=2.52$ Hz), 6.42 (1 H, dd, $J=8.31, 2.52$ Hz), 5.23 (1 H, t, $J=5.16$ Hz), 4.63 (2 H, d, $J=5.79$ Hz), 3.83 (3 H, s), 3.78 (3 H, s), 2.48 (3 H, s)。

LCMS: RT=1.93 min, $\text{MH}^+=310.20$ 。

步驟 B: 7-甲基喹啉-2-胺 2,2,2-三氟乙酸鹽



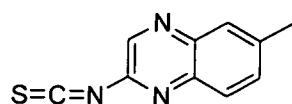
將 N-(2,4-二甲氧基苯基)-7-甲基喹啉-2-胺 (0.85 g, 2.75 mmol) 在 TFA (10 mL, 130 mmol) / CH_2Cl_2 (10 mL) 中在室溫下攪拌 30 分鐘。在旋轉蒸發器上移除溶劑。向紅色殘

餘物中添加飽和 NaHCO_3 水溶液 (200 mL)，隨後沈澱出粉紅色固體。用 DCM 澈底萃取混合物。將有機層經硫酸鈉乾燥，濃縮且在真空下乾燥以得到 7-甲基喹啉-2-胺 2,2,2-三氟乙酸鹽 (640 mg, 2.34 mmol, 產率 85%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.20 (1 H, s), 7.64 (1 H, d, $J=8.31$ Hz), 7.28 (1 H, s), 7.15 (1 H, dd, $J=8.31, 1.76$ Hz), 6.89 (2 H, s), 2.42 (3 H, s)。

LCMS: RT=1.07 min, $\text{MH}^+=160.12$ 。

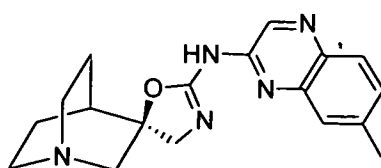
步驟 C：2-異硫氰基-6-甲基喹啉



將 7-甲基喹啉-2-胺 2,2,2-三氟乙酸鹽 (546 mg, 2 mmol) (78263-058-01)、三乙胺 (243 mg, 2.40 mmol) 及 1,1'-硫羰基聯吡啶-2(1H)-酮 (557 mg, 2.40 mmol) 之混合物在 5 mL DCM 中攪拌 2 小時。以 120 g 矽膠濾筒用 0 至 25% 於己烷中之 EtOAc (25 min) 以 35 mL/min 直接溶離反應以得到 2-異硫氰基-7-甲基喹啉 (185 mg, 0.919 mmol, 產率 46%)。

LCMS: RT=2.58 min, $\text{MH}^+=202.04$ 。

步驟 D：(R)-N-(7-甲基喹啉-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



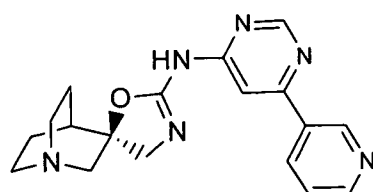
由實例 23 步驟 B 之方法合成 (R)-N-(7-甲基喹啉-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。以 120 g 矽膠濾筒用 1% 至 3% 於 CHCl_3 中之 [9:1 MeOH/ NH_4OH] (50 min) 急驟層析得到 22 mg (產率 7%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.80 (1 H, br. s.), 8.53 (1 H, s), 7.81 (1 H, d, $J=8.31$ Hz), 7.50 (1 H, s), 7.31 (1 H, dd, $J=8.56, 1.76$ Hz), 4.01 (1 H, d, $J=9.57$ Hz), 3.66 (1 H, d, $J=9.32$ Hz), 3.36 (1 H, d, $J=14.86$ Hz), 2.70-3.04 (5 H, m), 2.50 (3 H, s), 2.15-2.24 (1 H, m), 2.13 (1 H, br. s.), 1.66-1.79 (1 H, m), 1.44-1.63 (2 H, m)。

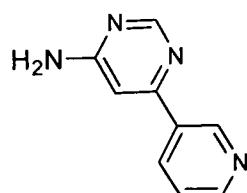
LCMS: RT=8.67 min, MH-=322.6, MH+=324.1。

實例 244

(R)-N-(6-(吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



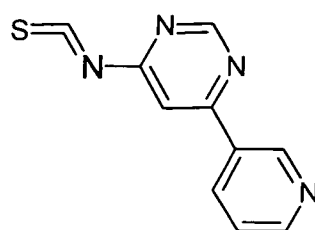
步驟 A：6-(吡啶-3-基)嘧啶-4-胺



將 6-氯嘧啶-4-胺 (0.324 g, 2.5 mmol)、吡啶-3-基酰胺 (0.384 g, 3.13 mmol)、 Na_2CO_3 (0.795 g, 7.50 mmol) 及雙

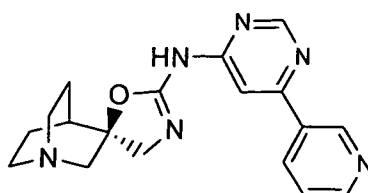
(三苯基膦)氯化鈾(II)(0.035 g, 0.050 mmol)之混合物懸浮於DME/EtOH/水之混合物中。將混合物在微波合成儀中在125℃下加熱20分鐘且濃縮。經矽膠層析(10-60%於己烷中之乙酸乙酯，隨後5-25% 9:1甲醇：氫氧化銨-乙酸乙酯)純化殘餘物以得到呈灰白色固體狀之6-(吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(0.17 g, 0.987 mmol, 產率40%)。LCMS R.T.=0.31; $[M+H]^+=173.11$ 。

步驟B：4-異硫氰基-6-(吡啶-3-基)嘧啶



在室溫下向1,1'-硫羰基聯吡啶-2(1H)-酮(0.682 g, 2.94 mmol)於二氯甲烷/N,N-二甲基甲醯胺中之溶液中添加6-(吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(0.337 g, 1.957 mmol)。在60℃下加熱混合物18小時。LC/MS展示所要產物峰為主峰。經矽膠層析(1-40%乙酸乙酯-己烷)純化深橙色混合物以得到呈橙色油狀之4-異硫氰基-6-甲氧基嘧啶(0.12 g, 0.56 mmol, 產率28.6%)。

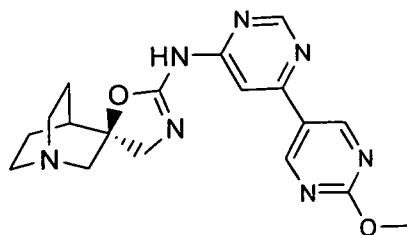
步驟C：(R)-N-(6-(吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



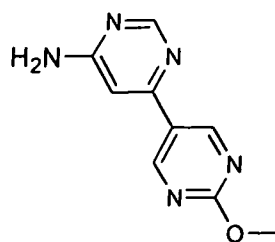
向於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(0.13 g, 0.560 mmol)中添加Cs₂CO₃ (0.46 g, 1.4 mmol)及4-異硫氰基-6-(吡啶-3-基)嘧啶(0.12 g, 0.56 mmol)。在室溫下攪拌懸浮液30分鐘。隨後添加N,N'-二異丙基碳化二亞胺(0.26 mL, 1.7 mmol), 且在室溫下攪拌混合物18小時。濃縮混合物且經矽膠層析(0-10%[9:1甲醇: 氫氧化銨]-乙酸乙酯)純化以得到呈灰白色固體狀之(S)-N-(5-氯吡嗪-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.182 g, 0.613 mmol, 產率35%)。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.13-9.21 (1 H, m), 8.82 (1 H, d), 8.63 (1 H, dd), 8.44 (1 H, dt), 7.56 (1 H, dd), 7.31 (1 H, s), 4.06 (1 H, d), 3.76 (1 H, d), 3.20-3.28 (1 H, m), 3.08-3.16 (1 H, m), 2.72-3.01 (4 H, m), 2.00-2.24 (2 H, m), 1.52-1.83 (3 H, m)。LCMS R.T.=0.72; [M+H]⁺=337.2。

實例245

(R)-N-(2'-甲氧基-4,5'-聯嘧啶-6-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

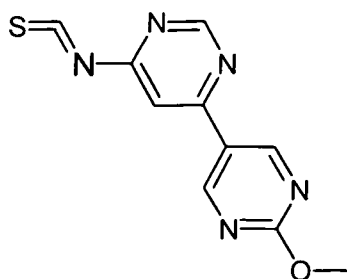


步驟A: 2'-甲氧基-4,5'-聯嘧啶-6-胺



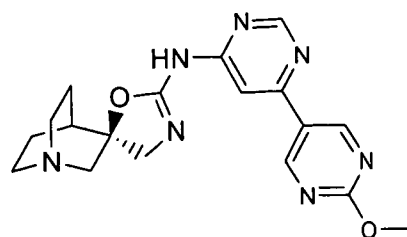
將 6-氯嘧啶-4-胺 (0.35 g, 2.70 mmol)、2-甲氧基嘧啶-5-基 酮酸 (0.520 g, 3.38 mmol)、 Na_2CO_3 (0.859 g, 8.11 mmol) 及 雙(三苯基膦)氯化鈾(II) (0.038 g, 0.054 mmol) 懸浮於 DME/EtOH/水 (15:2:3 mL) 之混合物中。將混合物在微波合成儀中在 125°C 下加熱 20 分鐘且濃縮。經矽膠層析 (0-5% 9:1 甲醇：氫氧化銨-乙酸乙酯) 純化殘餘物以得到呈灰白色固體狀之 6-(吡啶-3-基)嘧啶-4-胺 (0.28 g, 1.378 mmol, 產率 51%)。LCMS R.T.=0.53; $[\text{M}+\text{H}]^+=204.11$ 。

步驟 B：6-異硫氰基-2'-甲氧基-4,5'-聯嘧啶



在室溫下向 1,1'-硫羰基聯吡啶-2(1H)-酮 (0.832 g, 3.58 mmol) 於二氯甲烷/ N,N -二甲基甲醯胺中之溶液中添加 2'-甲氧基-4,5'-聯嘧啶-6-胺 (0.56 g, 2.76 mmol)。在 60°C 下加熱橙色混合物 18 小時。LC/MS 展示所要產物峰為主峰。經矽膠層析 (0-40% 乙酸乙酯-己烷) 純化深橙色混合物以得到呈橙色油狀之 4-異硫氰基-6-甲氧基嘧啶 (0.1 g, 0.408 mmol, 產率 15%)。LCMS R.T.=2.29; $[\text{M}+\text{H}]^+=246.03$ 。

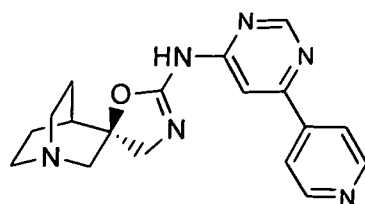
步驟C：*(R)*-*N*-(2'-甲氧基-4,5'-聯嘧啶-6-基)-4*H*-1'-氮雜螺
[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



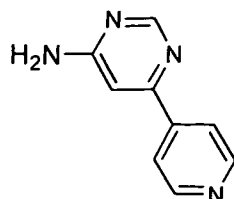
向於*N,N*-二甲基甲醯胺(20 mL)中之(*S*)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(0.093 g, 0.41 mmol)中添加Cs₂CO₃(0.33 g, 1 mmol)及6-異硫氰基-2'-甲氧基-4,5'-聯嘧啶(0.1 g, 0.41 mmol)。在室溫下攪拌懸浮液30分鐘。隨後添加*N,N'*-二異丙基碳化二亞胺(0.19 mL, 1.2 mmol)且在室溫下攪拌混合物18小時。濃縮混合物且經矽膠層析(5-25%[9:1 甲醇：氫氧化銨]-乙酸乙酯)純化以得到呈灰白色固體狀之(*R*)-*N*-(2'-甲氧基-4,5'-聯嘧啶-6-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.072 g, 0.188 mmol, 產率46%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.19 (2 H, s), 8.80 (1 H, d), 7.24 (1 H, br. s.), 4.00-4.09 (4 H, m), 3.76 (1 H, d), 3.23 (1 H, s), 3.08-3.15 (1 H, m), 2.72-3.04 (4 H, m), 1.97-2.22 (2 H, m), 1.38-1.85 (3 H, m)。R.T.=1.22；[M+H]⁺=368.22。

實例246

(R)-*N*-(6-(吡啶-4-基)嘧啶-4-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

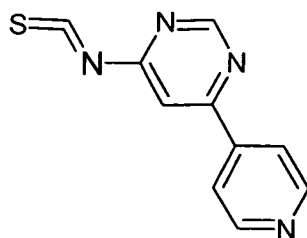


步驟A：6-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺



將 6-氯嘧啶-4-胺 (0.324 g, 2.5 mmol)、吡啶-4-基脲酸 (0.384 g, 3.13 mmol)、 Na_2CO_3 (0.795 g, 7.50 mmol) 及雙(三苯基膦)氯化鈾(II) (0.035 g, 0.050 mmol) 懸浮於 DME/EtOH/水 (15:2:3 mL) 之混合物中。將混合物在微波合成儀中在 125°C 下加熱 20 分鐘且濃縮。經矽膠層析 (5-25% [9:1 甲醇：氫氧化銨]-乙酸乙酯) 純化殘餘物以得到呈灰白色固體狀之 6-(吡啶-3-基)嘧啶-4-胺 (0.15 g, 0.871 mmol, 產率 35%)。LCMS R.T.=0.30; $[\text{M}+\text{H}]^+=173.11$ 。

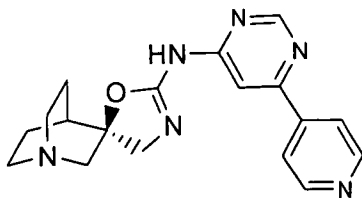
步驟B：4-異硫羰基-6-(吡啶-4-基)嘧啶



在室溫下向 1,1'-硫羰基聯吡啶-2(1H)-酮 (0.601 g, 2.59 mmol) 於二氯甲烷/ N,N -二甲基甲醯胺中之溶液中添加 6-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺 (0.297 g, 1.725 mmol)。在 60°C 下加熱

橙色混合物18小時。LC/MS展示所要產物峰為主峰。經矽膠層析(0-40%乙酸乙酯-己烷)純化深橙色混合物以得到呈橙色固體狀之4-異硫氰基-6-(吡啶-4-基)嘧啶(0.055 g, 0.257 mmol, 產率15%)。LCMS R.T.=1.46; $[M+H]^+=215.09$ 。

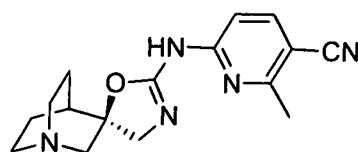
步驟C: (R)-N-(6-(吡啶-4-基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



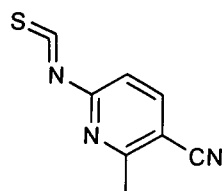
向於N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)中之(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(0.059 g, 0.257 mmol)中添加 Cs_2CO_3 (0.209 g, 0.642 mmol)及4-異硫氰基-6-(吡啶-4-基)嘧啶(0.055 g, 0.257 mmol)。在室溫下攪拌懸浮液30分鐘。隨後添加N,N'-二異丙基碳化二亞胺(0.12 mL, 0.77 mmol), 且在室溫下繼續攪拌混合物18小時。濃縮混合物且經矽膠層析(0-10%[9:1甲醇:氫氧化銨]-乙酸乙酯)純化以得到呈黃色膜狀之(R)-N-(6-(吡啶-4-基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.014 g, 0.04 mmol, 產率16%)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.85 (1 H, d), 8.67 (2 H, dd), 8.04 (2 H, dd), 7.34 (1 H, br. s.), 4.06 (1 H, d), 3.76 (1 H, d), 3.23 (1 H, d), 3.10 (1 H, d), 2.70-2.99 (4 H, m), 2.01-2.22 (2 H, m), 1.53-1.86 (3 H, m)。LCMS R.T.=0.42; $[M+H]^+=337.14$ 。

實例 247

(R)-6-(4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-基胺基)-2-甲基菸鹼腈

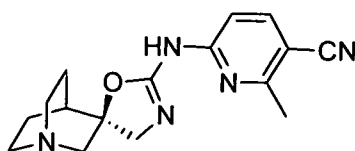


步驟 A：6-異硫氰基-2-甲基菸鹼腈



向於二氯甲烷(20 mL)中之6-胺基-2-甲基菸鹼腈(0.41 g, 3.08 mmol)中添加1,1'-硫羰基聯吡啶-2(1H)-酮(0.75 g, 3.23 mmol)。在40℃下攪拌反應3小時。冷卻反應至室溫。經層析(Biotage：25-100%乙酸乙酯/己烷)純化粗產物以得到6-異硫氰基-2-甲基菸鹼腈(0.52 g, 2.97 mmol, 產率96%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 8.36 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 7.39 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 2.65 (s, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=2.09；[M+H]⁺=176.0。

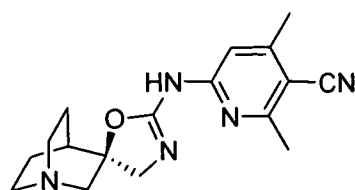
步驟 B：(R)-6-(4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-基胺基)-2-甲基菸鹼腈



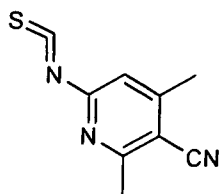
在室溫下向於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之6-異硫氰基-2-甲基菸鹼腈(0.25 g, 1.43 mmol)中添加三乙胺(0.5 mL, 3.666 mmol)及3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(0.33 g, 1.46 mmol)。在70°C下攪拌反應2小時。冷卻反應至室溫且在真空中濃縮。經層析(Biotage: 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH)純化粗脛。隨後用N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)及N,N'-二異丙基碳化二亞胺(0.67 mL, 4.28 mmol)處理產物。加熱反應至70°C歷時2小時。冷卻反應至室溫且在真空中濃縮以得到粗產物。經層析(Biotage: 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH)純化粗產物以得到呈白色粉末狀之(R)-6-(4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-基胺基)-2-甲基菸鹼腈(0.09 g, 0.3 mmol, 產率21%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 9.11 (s, 1 H), 7.87 (d, *J*=7.93 Hz, 2 H), 6.69 (s, 1 H), 3.89 (d, *J*=10.38 Hz, 2 H), 3.63 (d, *J*=10.38 Hz, 3 H), 3.00 (s, 5 H), 2.72-2.80 (m, 4 H), 2.64-2.69 (m, 5 H), 2.60 (s, 7 H), 2.00 (d, *J*=2.14 Hz, 3 H), 1.91 (s, 1 H), 1.87 (s, 2 H), 1.58 (s, 5 H), 1.42-1.50 (m, 2 H)。MS (LC/MS) R.T.=0.48; [M+H]⁺=298.13。

實例248

(R)-6-(4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-基胺基)-2,4-二甲基菸鹼腈

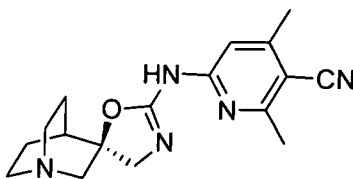


步驟A：6-異硫氰基-2,4-二甲基菸鹼腈



向於二氯甲烷 (20 mL) 中之 6-氨基-2,4-二甲基菸鹼腈 (0.14 g, 0.95 mmol) 中添加 1,1'-硫羰基聯吡啶-2(1H)-酮 (0.23 g, 0.1 mmol)。在 40℃ 下攪拌反應 3 小時。冷卻反應至室溫。經層析 (Biotage：25-100% 乙酸乙酯/己烷) 純化粗產物以得到 6-異硫氰基-2,4-二甲基菸鹼腈 (0.15 g, 0.79 mmol, 產率 83%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 7.37 (s, 1 H), 2.63 (s, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=2.40; [M+H]⁺=190。

步驟B：(R)-6-(4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-基氨基)-2,4-二甲基菸鹼腈

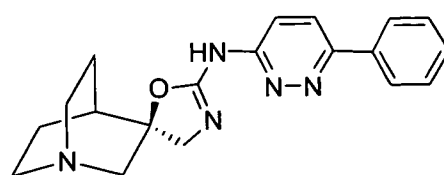


在室溫下向於 N,N-二甲基甲醯胺 (20 mL) 中之 6-異硫氰基-2,4-二甲基菸鹼腈 (0.09 g, 0.48 mmol) 中添加三乙胺 (0.17 mL, 1.19 mmol) 及 3-(氨基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽 (0.11 g, 0.49 mmol)。在 70℃ 下攪拌反應 2 小時。冷卻反應至室溫且在真空中濃縮。經層析 (Biotage：85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH) 純化粗產物。隨後用 N,N-二甲基甲

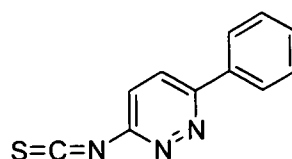
醯胺 (20 mL) 及 N,N' -二異丙基碳化二亞胺 (0.22 mL, 1.43 mmol) 處理產物。加熱反應至 70°C 歷時 2 小時。冷卻反應至室溫且在真空中濃縮以得到粗產物。經層析 (Biotage: 85% CHCl_3 , 14% MeOH , 1% NH_4OH) 純化粗產物以得到呈白色粉末狀之 (R)-6-(4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-基胺基)-2,4-二甲基菸鹼腈 (0.10 g, 0.32 mmol, 產率 66%)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.08 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 3.88 (d, $J=10.38$ Hz, 1 H), 3.61 (d, $J=10.38$ Hz, 1 H), 2.98 (s, 2 H), 2.70-2.79 (m, 2 H), 2.63-2.69 (m, 2 H), 2.55-2.60 (m, 4 H), 2.31-2.39 (m, 4 H), 1.99 (s, 1 H), 1.89 (s, 1 H), 1.54-1.62 (m, 2 H), 1.41-1.49 (m, 1 H)。MS (LC/MS) R.T.=0.78; $[\text{M}+\text{H}]^+=312.1$ 。

實例 249

(R)-N-(6-苯基嘓嗪-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



步驟 A: 3-異硫氰基-6-苯基嘓嗪

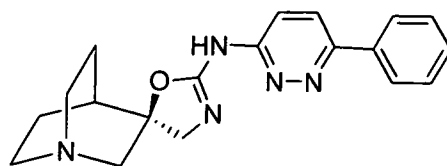


由實例 23 步驟 B 之方法合成 3-異硫氰基-6-苯基嘓嗪。以 120 g 矽膠濾筒用 0 至 25% 於己烷中之 EtOAc (25 min) 以 35

mL/min急驟層析得到420 mg(產率49%)。

LCMS: RT=2.17 min, MH+=214.06。

步驟B: (R)-N-(6-苯基嘓嗪-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



由實例23步驟B之方法合成(R)-N-(6-苯基嘓嗪-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。以160 g矽膠濾筒用1-4%於CHCl₃中之[9:1 MeOH/NH₄OH](50 min)以40 mL/min急驟層析得到67 mg (R)-N-(6-苯基嘓嗪-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(產率17%)。

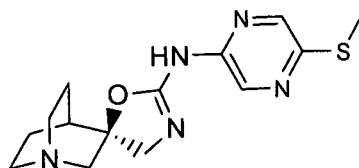
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.61 (1 H, br. s.), 7.95-7.99 (2 H, m), 7.74 (1 H, d, J=9.32 Hz), 7.39-7.52 (3 H, m), 7.22 (1 H, partial d), 3.97 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.64 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.37 (1 H, dd, J=14.73, 1.38 Hz), 2.69-3.06 (5 H, m), 2.16-2.26 (1 H, m), 2.14 (1 H, br. s.), 1.66-1.79 (1 H, m), 1.45-1.60 (2 H, m)。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.87-8.02 (3 H, m), 7.44-7.55 (3 H, m), 7.13-7.29 (1 H, m), 4.05 (1 H, d, J=9.82 Hz), 3.74 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.17 (2 H, dd, J=49.35, 14.60 Hz), 2.73-3.04 (4 H, m), 2.16 (2 H, br. s.), 1.55-1.85 (3 H, m)。

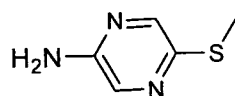
LCMS: RT=0.82 min, MH-=334.2, MH+=336.2。

實例 250

(R)-N-(5-(甲基硫基)吡嗪-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙
環[2.2.2]辛烷]-2-胺

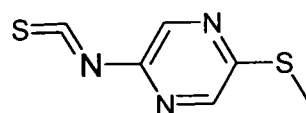


步驟 A：5-(甲基硫基)吡嗪-2-胺



向 5-溴吡嗪-2-胺 (2 g, 11.49 mmol) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (20 mL) 中之溶液中添加甲硫醇鈉 (1.611 g, 22.99 mmol)。攪拌混合物且在 100°C 下在氮氣下加熱 18 小時且濃縮。用水處理殘餘物且用二氯甲烷萃取混合物。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。經矽膠層析 (0-10% 9:1 甲醇：氫氧化銨-乙酸乙酯) 純化殘餘物以得到呈黃色固體狀之 6-(吡啶-3-基)嘓啶-4-胺 (0.15 g, 0.871 mmol, 產率 35%)。LCMS R.T.=0.91；[M+H]⁺=141.89。

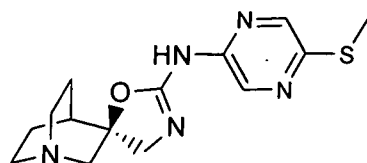
步驟 B：2-異硫羰基-5-(甲基硫基)吡嗪



在室溫下向 1,1'-硫羰基聯吡啶-2(1H)-酮 (1.069 g, 4.60 mmol) 於二氯甲烷中之溶液中添加 5-(甲基硫基)吡嗪-2-胺 (0.50 g, 3.54 mmol)。在室溫下攪拌反應 18 小時。LC/MS

展示所要產物峰為主峰。經矽膠層析(0-40%乙酸乙酯-己烷)純化深橙色混合物以得到呈橙色油狀之2-異硫氰基-5-(甲基硫基)吡嗪(0.545 g, 0.257 mmol, 產率84%)。LCMS R.T.=2.65; $[M+H]^+=184.02$ 。

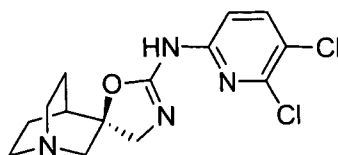
步驟C: (R)-N-(5-(甲基硫基)吡嗪-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



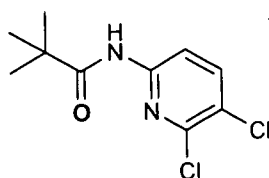
向於N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)中之(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(0.375 g, 1.637 mmol)中添加 Cs_2CO_3 (1.333 g, 4.09 mmol)及2-異硫氰基-5-(甲基硫基)吡嗪(0.3 g, 1.637 mmol)。在室溫下攪拌懸浮液30分鐘。隨後添加N,N'-二異丙基碳化二亞胺(0.765 mL, 4.9 mmol), 且在室溫下繼續攪拌混合物18小時。濃縮混合物且經矽膠層析(5-25% 9:1 甲醇: 氫氧化銨-乙酸乙酯)純化以得到呈黃色固體狀之(R)-N-(5-(甲基硫基)吡嗪-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.014 g, 0.04 mmol, 產率16%)。M.P. 155-60°C。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.13 (1 H, d), 8.06 (1 H, s), 3.96 (1 H, d), 3.66 (1 H, d), 3.20 (1 H, d), 3.08 (1 H, d), 2.87-2.96 (2 H, m), 2.72-2.82 (2 H, m), 2.52 (3 H, s), 2.00-2.19 (2 H, m), 1.51-1.81 (3 H, m)。LCMS R.T.=1.01; $[M+H]^+=306.12$ 。

實例251

(R)-N-(5,6-二氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環
[2.2.2]辛烷]-2-胺



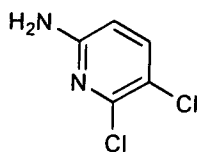
步驟A：N-(5,6-二氯吡啶-2-基)特戊醯胺



向如 *J. Org. Chem* **2005**, *70*, 1771 中所合成之 N-(6-氯吡啶-2-基)特戊醯胺 (1.02 g, 4.80 mmol) 於氯仿 (25 mL) 中之溶液中添加 1-氯吡咯啉-2,5-二酮 (0.62 g, 4.67 mmol)，且使混合物在油浴中回流 3 小時。使其冷卻至室溫隔夜。在真空中蒸發反應混合物且再溶解於 DMF (15 mL) 中。再添加 480 mg 1-氯吡咯啉-2,5-二酮且在油浴中在 95-100°C 下加熱所得溶液隔夜，隨後再冷卻至室溫。在真空中移除溶劑且將殘餘物在水與乙酸乙酯之間分溶。用乙酸乙酯再洗滌水相兩次，且用鹽水洗滌合併之有機相，經硫酸鎂乾燥且在真空中蒸發。TLC (10% 乙酸乙酯/己烷) 展示在 R_f 0.6 處有濃斑，而在 R_f 0.4 及 0.2 處有較小的斑。使物質經受 5-10% 乙酸乙酯/己烷中之 Biotage，收集 R_f 0.6 溶離份以得到 790 mg (66%) 白色固體 N-(5,6-二氯吡啶-2-基)特戊醯胺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.17 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H),

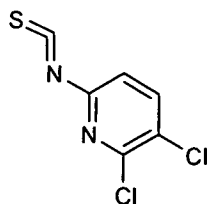
7.72 (s, 1 H), 1.31 (s, 10 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.85 ;
 $[M+H]^+=248.8$ 。

步驟B：5,6-二氯吡啶-2-胺



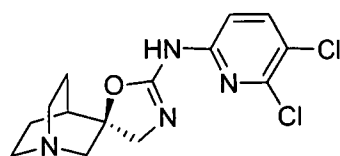
將 N-(5,6-二氯吡啶-2-基)特戊醯胺 (790 mg, 3.20 mmol)、37%鹽酸 (1.25 mL)、水 (1.25 mL) 及 EtOH (3 mL) 之混合物在油浴中在 85-90°C 下加熱 4 小時。LCMS 展示幾乎完全轉化為產物。冷卻反應至室溫，且蒸發反應混合物以縮減為小體積，隨後轉移至分液漏斗中，其在分液漏斗中於碳酸鈉水溶液與乙酸乙酯之間分溶。分離各層，再次用乙酸乙酯洗滌水相，且用鹽水洗滌合併之有機相，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且蒸發以得到白色固體。使物質經受 20% 乙酸乙酯/己烷中之 Biotage 管柱，收集主要組分。獲得呈白色固體狀之 5,6-二氯吡啶-2-胺 (0.49 g, 2.98 mmol, 93%)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.44 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H), 6.36 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.28 ; $[M+H]^+=164.8$ 。

步驟C：5,6-二氯-2-異硫氰基吡啶



向於二氯甲烷(25 mL)中之5,6-二氯吡啶-2-胺(0.47 g, 2.88 mmol)中添加1,1'-硫羰基聯吡啶-2(1H)-酮(0.68 g, 2.94 mmol)。在40℃下攪拌反應3小時，隨後冷卻至室溫。經層析(Biotage: 25-100%乙酸乙酯/己烷)純化粗物質以得到呈白色粉末狀之2,3-二氯-6-異硫氰基吡啶(0.48 g, 2.34 mmol, 產率81%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 8.26 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H), 7.47 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H)。MS (LC/MS) R.T.=2.83; [M+H]⁺=204.8。

步驟D: (R)-N-(5,6-二氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

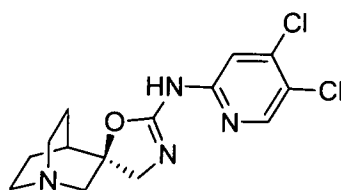


在室溫下向於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之2,3-二氯-6-異硫氰基吡啶(0.47 g, 2.29 mmol)中添加三乙胺(0.8 mL, 5.7 mmol)及3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(0.54 g, 2.34 mmol)。在70℃下攪拌反應2小時，冷卻至室溫且在真空中濃縮。經層析(Biotage: 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH)純化粗產物。隨後用N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)及N,N'-二異丙基碳化二亞胺(1.07 mL, 6.88 mmol)處理產物。加熱反應至70℃歷時2小時。冷卻反應至室溫且在真空中濃縮。經層析(Biotage: 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH)純化粗產物以得到呈白色粉末狀之(R)-N-(5,6-二氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

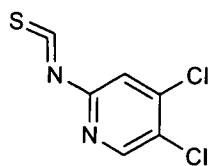
(0.36 g, 1.08 mmol, 產率 47%)。 ^1H NMR (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 8.31 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 3.85 (d, $J=10.07$ Hz, 1 H), 3.57 (d, $J=10.38$ Hz, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 2.69-2.78 (m, 3 H), 2.65 (t, $J=7.78$ Hz, 3 H), 2.00 (s, 2 H), 1.86 (s, 2 H), 1.58 (dd, $J=7.48$, 2.90 Hz, 2 H), 1.56 (s, 1 H), 1.41-1.49 (m, 2 H)。MS (LC/MS) R.T.=0.81; $[\text{M}+\text{H}]^+=327.1$ 。

實例 252

(*R*)-*N*-(4,5-二氯吡啶-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

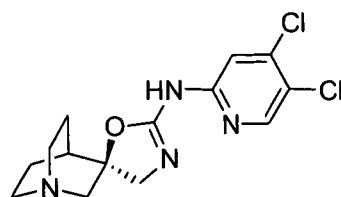


步驟 A : 4,5-二氯-2-異硫氰基吡啶



向於二氯甲烷 (25 mL) 中之 4,5-二氯吡啶-2-胺 (0.25 g, 1.53 mmol) 中添加 1,1'-硫羰基聯吡啶-2(1*H*)-酮 (0.36 g, 1.56 mmol)。在 40°C 下攪拌反應 3 小時，隨後冷卻至室溫。經層析 (Biotage : 25-100% 乙酸乙酯/己烷) 純化粗物質產物以得到呈黃色粉末狀之 4,5-二氯-2-異硫氰基吡啶 (0.26 g, 1.27 mmol, 產率 83%)。產物直接用於下一步驟中。

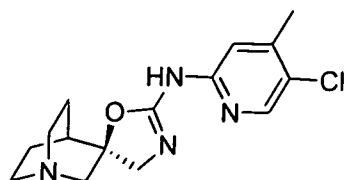
步驟B：(R)-N-(4,5-二氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



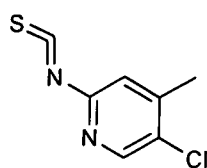
在室溫下向於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之4,5-二氯-2-異硫氰基吡啶(0.25 g, 1.22 mmol)中添加三乙胺(0.43 mL, 3.05 mmol)及(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(0.29 g, 1.24 mmol)。在70℃下攪拌反應2小時。冷卻反應至室溫且在真空中濃縮。經層析(Biotage：85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH)純化粗產物。隨後用N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)及N,N'-二異丙基碳化二亞胺(0.57 mL, 3.66 mmol)處理產物。加熱反應至70℃歷時2小時。冷卻反應至室溫且濃縮以得到粗產物。經層析(Biotage：85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH)純化粗產物以得到呈白色粉末狀之(R)-N-(4,5-二氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.09 g, 0.27 mmol, 產率22%)。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 8.81 (s, 1 H), 8.32 (d, *J*=6.10 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 3.83 (d, *J*=9.46 Hz, 1 H), 3.57 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 2.98 (s, 2 H), 2.71-2.79 (m, 2 H), 2.65 (t, *J*=7.78 Hz, 2 H), 1.99 (s, 1 H), 1.86 (s, 1 H), 1.53-1.61 (m, 2 H), 1.41-1.49 (m, 1 H)。MS (LC/MS) R.T.=0.78；[M+H]⁺=327.0。

實例253

(R)-N-(5-氯-4-甲基吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙
環[2.2.2]辛烷]-2-胺

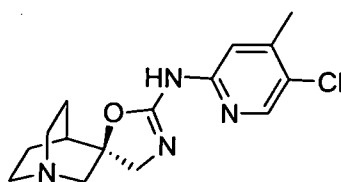


步驟A：5-氯-2-異硫氰基-4-甲基吡啶



向於二氯甲烷(25 mL)中之5-氯-4-甲基吡啶-2-胺(0.41 g, 2.88 mmol)中添加1,1'-硫羰基聯吡啶-2(1H)-酮(0.70 g, 3.0 mmol)。在40°C下攪拌反應3小時。冷卻反應至室溫。經層析(Biotage：25-100%乙酸乙酯/己烷)純化粗混合物以得到5-氯-2-異硫氰基-4-甲基吡啶(0.45 g, 2.44 mmol, 產率85%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 8.45 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 2.37 (s, 3 H). LC/MS RT=2.79; [M+H]⁺=184.9。

步驟B：(R)-N-(5-氯-4-甲基吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

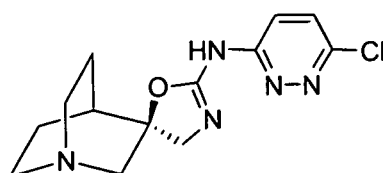


在室溫下向於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之5-氯-2-異硫氰基-4-甲基吡啶(0.37 g, 2.0 mmol)中添加三乙胺(0.7

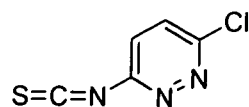
mL, 5.0 mmol)及(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(來自實例17之步驟B)(0.47 g, 2.0 mmol)。在70°C下攪拌反應2小時。冷卻反應至室溫且在真空中濃縮。經層析(Biotage: 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH)純化粗脲。隨後用N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)及N,N'-二異丙基碳化二亞胺(0.94 mL, 6.0 mmol)處理產物。加熱反應至70°C歷時2小時。冷卻反應至室溫且濃縮以得到粗產物。經層析(Biotage: 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH)純化粗產物以得到呈白色粉末狀之(R)-N-(5-氯-4-甲基吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.19 g, 0.61 mmol, 產率30.3%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8.79 (s, 1 H), 8.08-8.15 (m, 2 H), 6.78 (s, 1 H), 3.82 (d, *J*=8.55 Hz, 2 H), 3.55 (d, *J*=10.38 Hz, 2 H), 2.93-3.02 (m, 5 H), 2.71-2.80 (m, 5 H), 2.66 (t, *J*=7.63 Hz, 4 H), 2.23-2.29 (m, 7 H), 1.94-2.02 (m, 2 H), 1.92 (s, 1 H), 1.86 (s, 2 H), 1.53-1.62 (m, 5 H), 1.41-1.49 (m, *J*=12.55, 9.88, 7.02, 2.29 Hz, 2 H)。MS (LC/MS) R.T.=0.72; [M+H]⁺=307.1。

實例254

(R)-N-(6-氯嘓啶-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



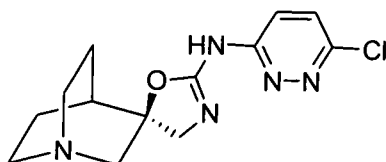
步驟A: 3-氯-6-異硫氧基嘓啶



由實例218步驟D之方法合成3-氯-6-異硫氰基嘧啶。以120 g矽膠濾筒用0至25%於己烷中之EtOAc(25 min)以35 mL/min急驟層析得到213 mg(產率31%)。

LCMS: RT=1.25 min, MH+=172.00。

步驟B: (R)-N-(6-氯嘧啶-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



由實例218步驟E之方法合成(R)-N-(6-氯嘧啶-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。以160 g矽膠濾筒用1-3%於CHCl₃中之[9:1 MeOH/NH₄OH](50 min)以40 mL/min急驟層析得到29 mg(產率8%)。

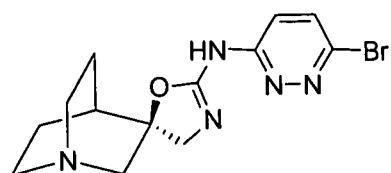
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.27 (1 H, br. s.), 7.28 (1 H, d, J=9.07 Hz), 7.10 (1 H, d, J=9.07 Hz), 3.95 (1 H, d, J=9.57 Hz), 3.62 (1 H, d, J=9.57 Hz), 3.34 (1 H, dd, J=14.98, 1.64 Hz), 2.67-3.04 (5 H, m), 2.14-2.21 (1 H, m), 2.12 (1 H, br. s.), 1.65-1.79 (1 H, m), 1.45-1.61 (2 H, m)。

LCMS: RT=0.62 min, MH-=292.1, MH+=294.1。

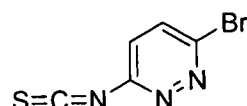
實例255

(R)-N-(6-溴嘧啶-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]

辛烷]-2-胺



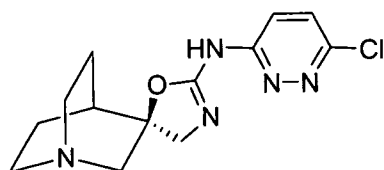
步驟A：3-溴-6-異硫氰基嘧啶



由實例218步驟D之方法合成3-溴-6-異硫氰基嘧啶。以120 g矽膠濾筒用0至25%於己烷中之EtOAc(25 min)以35 mL/min急驟層析得到364 mg(產率42%)。

LCMS: RT=1.34 min, MH⁺=215.92。

步驟B：(R)-N-(6-溴嘧啶-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



由實例218步驟E之方法合成(R)-N-(6-溴嘧啶-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。以160 g矽膠濾筒用1-3%於CHCl₃中之[9:1 MeOH/NH₄OH](50 min)以40 mL/min急驟層析得到211 mg(產率37%)。

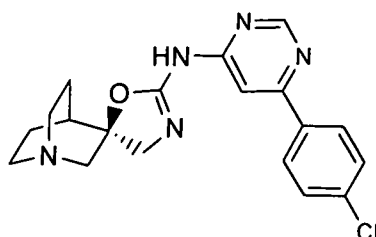
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.23 (1 H, br. s.), 7.37 (1 H, d, J=9.07 Hz), 6.97 (1 H, d, J=9.07 Hz), 3.92 (1 H, d, J=9.57 Hz), 3.59 (1 H, d, J=9.82 Hz), 3.29 (1 H, dd,

$J=14.98, 1.64 \text{ Hz}$), 2.63-2.99 (5 H, m), 2.04-2.19 (2 H, m), 1.59-1.74 (1 H, m), 1.39-1.58 (2 H, m)。

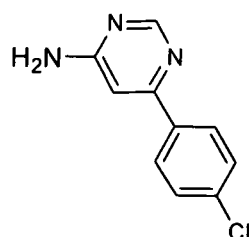
LCMS: RT= 0.64 min., MH-336.1, MH+338.0。

實例256

(R)-N-(6-(4-氯苯基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

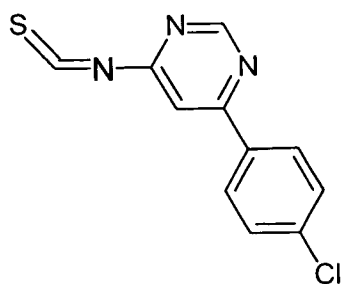


步驟A：6-(吡啶-4-基)嘧啶-4-胺



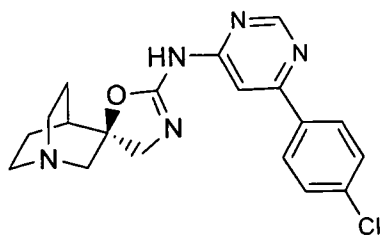
將 6-氯嘧啶-4-胺 (0.324 g, 2.5 mmol)、4-氯苯基酮酸 (0.489 g, 3.13 mmol)、 Na_2CO_3 (0.795 g, 7.50 mmol) 及雙(三苯基磷)氯化鈣(II) (0.035 g, 0.050 mmol) 之混合物懸浮於 DME/EtOH/水 (15:2:3 mL) 之混合物中。將混合物在微波合成儀中在 125°C 下加熱 20 分鐘且濃縮。經矽膠層析 (2-15% 9:1 甲醇：氫氧化銨-乙酸乙酯) 純化殘餘物以得到：呈灰白色固體狀之 6-(吡啶-3-基)嘧啶-4-胺 (0.3 g, 0.871 mmol, 產率 58.4%)。LCMS R.T.=1.42; $[\text{M}+2\text{H}]^+=207.91$ 。

步驟B：4-(4-氯苯基)-6-異硫氰基嘧啶



在室溫下向 1,1'-硫羰基聯吡啶-2(1H)-酮 (0.666 g, 2.87 mmol) 於二氯甲烷/*N,N*-二甲基甲醯胺中之亮橙色溶液中添加 6-(4-氯苯基)嘧啶-4-胺 (0.59 g, 2.87 mmol)。在 60°C 下加熱橙色混合物 18 小時。LC/MS 展示所要產物峰為主峰。經矽膠層析 (0-40% 乙酸乙酯-己烷) 純化深橙色混合物以得到呈橙色油狀之 4-(4-氯苯基)-6-異硫氰基嘧啶 (0.322 g, 1.300 mmol, 產率 45%)。LCMS R.T.=2.82; $[M]^+=248.03$ 。

步驟 C: (*R*)-*N*-(6-(4-氯苯基)嘧啶-4-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

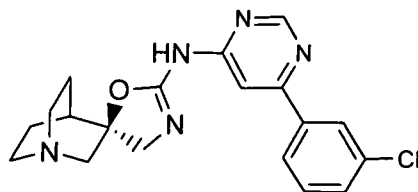


向於 *N,N*-二甲基甲醯胺 (15 mL) 中之 (*S*)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽 (0.298 g, 1.300 mmol) 中添加 Cs_2CO_3 (1.059 g, 3.25 mmol) 及 4-(4-氯苯基)-6-異硫氰基嘧啶 (0.322 g, 1.300 mmol)。在室溫下攪拌懸浮液 30 分鐘。隨後添加 *N,N'*-二異丙基碳化二亞胺 (0.608 mL, 3.90 mmol), 且在室溫下攪拌混合物 18 小時。濃縮混合物且經

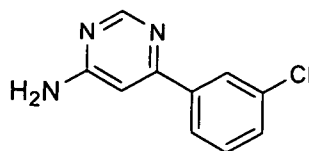
矽膠層析(5-25% 9:1 甲醇：氫氧化銨-乙酸乙酯)純化以得到呈黃色固體狀之(R)-N-(6-(吡啶-4-基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.104 g, 0.276 mmol, 產率 21%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.54 (1 H, br. s.), 8.83 (1 H, d), 7.89-8.04 (2 H, m), 7.41-7.54 (2 H, m), 7.33 (1 H, br. s.), 4.02 (1 H, d), 3.71 (1 H, d), 3.42 (1 H, d), 2.73-3.15 (5 H, m), 2.10-2.31 (2 H, m), 1.46-1.89 (3 H, m)。LCMS R.T.=1.92; [M]⁺=370.35。

實例 257

(R)-N-(6-(3-氯苯基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



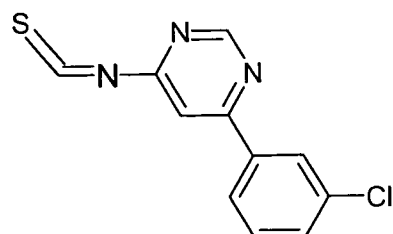
步驟 A：6-(3-氯苯基)嘧啶-4-胺



將 6-氯嘧啶-4-胺(0.324 g, 2.5 mmol)、3-氯苯基胺(0.489 g, 3.13 mmol)、Na₂CO₃(0.795 g, 7.50 mmol)及雙(三苯基膦)氯化鈣(II)(0.035 g, 0.050 mmol)之混合物懸浮於 DME/EtOH/水(15:2:3 mL)之混合物中。將混合物在微波合成儀中在 125°C 下加熱 20 分鐘且濃縮。經矽膠層析(30-

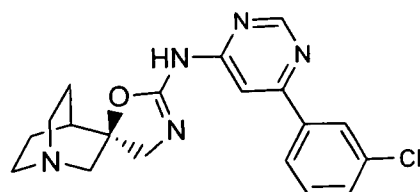
70%於己烷中之乙酸乙酯)純化殘餘物以得到：呈黃色固體狀之6-(3-氯苯基)嘧啶-4-胺(0.47 g, 2.286 mmol, 產率91%)。LCMS R.T.=1.45; $[M+2H]^+=208.05$ 。

步驟B：4-(3-氯苯基)-6-異硫氰基嘧啶



在室溫下向1,1'-硫羰基聯吡啶-2(1H)-酮(0.486 g, 2.091 mmol)於二氯甲烷/N,N-二甲基甲醯胺中之亮橙色溶液中添加6-(3-氯苯基)嘧啶-4-胺(0.43 g, 2.091 mmol)。在60℃下加熱橙色混合物18小時。LC/MS展示所要產物峰為主峰。經矽膠層析(0-40%乙酸乙酯-己烷)純化深橙色混合物以得到呈橙色油狀之4-(3-氯苯基)-6-異硫氰基嘧啶(0.12 g, 0.484 mmol, 產率23%)。LCMS R.T.=2.15; $[M]^+=248.31$ 。

步驟C：(R)-N-(6-(3-氯苯基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

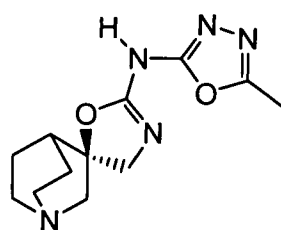


向於N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)中之(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(0.111 g, 0.484 mmol)中添加Cs₂CO₃(0.395 g, 1.211 mmol)及4-(3-氯苯基)-6-異硫氰基嘧啶

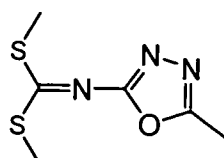
(0.12 g, 0.484 mmol)。在室溫下攪拌懸浮液30分鐘。隨後添加N,N'-二異丙基碳化二亞胺(0.226 mL, 1.453 mmol)，且將混合物在室溫下繼續攪拌18小時。濃縮混合物且經矽膠層析(5-25%，隨後2-10% 9:1甲醇：氫氧化銨-乙酸乙酯)純化以得到呈黃色固體狀之(R)-N-(6-(3-氯苯基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.086 g, 0.221 mmol, 產率46%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.82 (1 H, d), 8.05 (1 H, d), 7.93 (1 H, ddd), 7.43-7.52 (2 H, m), 7.35 (1 H, br. s.), 4.13 (1 H, d), 3.93 (1 H, d), 3.63-3.81 (2 H, m), 3.42-3.53 (1 H, m), 3.30-3.40 (3 H, m), 2.46 (1 H, d), 2.26-2.40 (1 H, m), 1.88-2.16 (3 H, m)。LCMS R.T.=1.90; [M]⁺=370.28。

實例258

(R)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



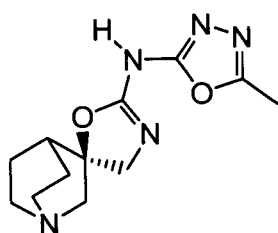
步驟A：5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基二硫代碳酸鹽亞胺酸二甲酯



經10分鐘向5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-胺(1.92 g, 20 mmol)

於DMF(10 mL)中之溶液中緩慢添加NaOH(20 M, 2 mL)、CS₂(3 mL)、NaOH(20 M, 2 mL)及碘甲烷(3 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時且傾入20 mL水中。過濾沈澱固體，用水洗滌且乾燥以獲得呈白色固體狀之所要產物5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯(1.45 g, 35.7%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.63 (s, 6H), 2.50 (s, 3H)。LCMS R.T. 1.66 min; [M+H]=203.91。

步驟B：*(R)*-*N*-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

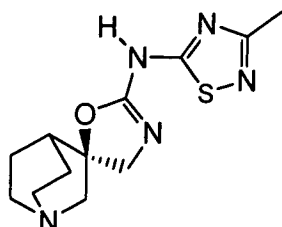


將5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯(260 mg, 1.28 mmol)、(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(200 mg, 1.28 mmol)及碳酸鉍(876 mg, 2.69 mmol)於DMF(5 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮混合物且以Biotage矽膠管柱(100%乙酸乙酯，隨後10-35% 9:1甲醇：氫氧化銨-氯仿)純化以獲得所要產物*(R)*-*N*-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(192 mg, 54.1%)。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 4.05 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.25 (d, 1H), 3.15 (d, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.19(m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.6-1.8 (m, 3H)。MS (LCMS) [M+H]=264.05. R.T.

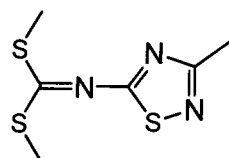
0.16 min。

實例259

(R)-N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

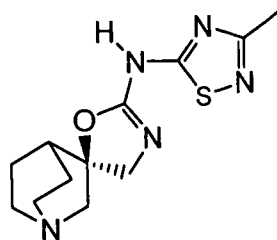


步驟A：3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯



經10分鐘向3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-胺(2.3 g, 20 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中緩慢添加NaOH(20 M, 2 mL)、CS₂(3 mL)、NaOH(20 M, 2 mL)及碘甲烷(3 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時且傾入20 mL水中。過濾沈澱固體且用水洗滌且乾燥以獲得呈黃色固體狀之不純3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯(2.3 g, 52.5%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.67 (s), 2.62 (s)。MS [M+H]=219.85。

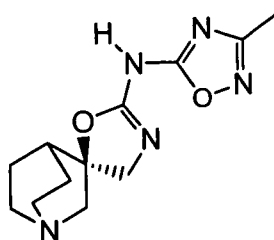
步驟B：(R)-N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



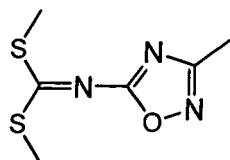
將 3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基二硫代碳酸亞胺酸二甲酯 (281 mg, 1.28 mmol)、(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽 (200 mg, 1.28 mmol) 及碳酸鉍 (876 mg, 2.69 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮混合物且以 Biotage 矽膠管柱 (100% 乙酸乙酯, 隨後 10-35% 9:1 甲醇: 氫氧化銨-氯仿) 純化以獲得所要產物 (R)-N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-4H-1'-氮雜螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺 (147.8 mg, 40.5%)。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 4.01-3.99 (d, 1H), 3.72-3.70 (d, 1H), 3.27 (d, 1H), 3.16 (d, 1H), 3.01-2.9 (m, 2H), 2.86-2.83 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.21-2.0 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 2H)。MS (LCMS) [M+H]=279.99; R.T.=0.2 min。

實例 260

(R)-N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-4H-1'-氮雜螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

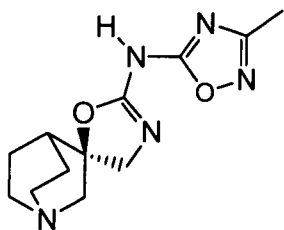


步驟 A: 3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基二硫代碳酸亞胺酸二甲酯



經 10 分鐘向 3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-胺 (490 mg, 4.94 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中緩慢添加 NaOH (20 M, 0.5 mL)、CS₂ (1 mL)、NaOH (20 M, 0.5 mL) 及碘甲烷 (1 mL)。在室溫下攪拌混合物 1 小時。混合物變得極稠，且添加 20 mL 水。濾出固體，用水洗滌且乾燥以獲得呈黃色固體狀之不純 3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯 (770 mg, 77%)。MS (LCMS) [M+H]=203.91; R.T.=1.84 min。產物直接用於下一步驟中。

步驟 B: (R)-N-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

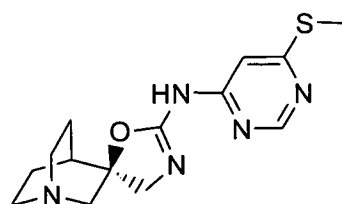


將 3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯 (280 mg, 1.37 mmol)、(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽 (215 mg, 1.37 mmol) 及碳酸鉍 (942 mg, 2.89 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮混合物且以 Biotage 矽膠管柱 (100% 乙酸乙酯，隨後 10-35% 9:1 甲醇: 氫氧化銨-氯仿) 純化以獲得所要產物 (R)-N-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛

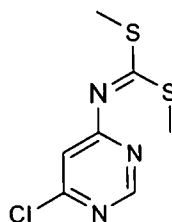
烷]-2-胺(198 mg, 51.9%)。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 4.1-4.0 (d, 1H), 3.8-3.7 (d, 1H), 3.4-3.2 (d, 1H), 3.2-3.1 (d, 1H), 3.0-2.9 (m, 2H), 2.9-2.8 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.2-2.0 (m, 1H), 1.9-1.6 (m, 3H)。MS (LCMS) [M+H]=264.05; R.T.=0.26 min。

實例261

(R)-N-(6-(甲基硫基)嘧啶-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



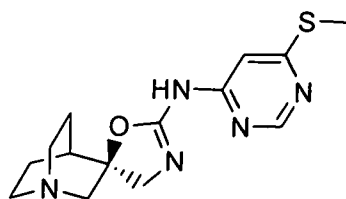
步驟A：6-氯嘧啶-4-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯



以15分鐘為間隔向6-氯嘧啶-4-胺(1.295 g, 10 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(12 mL)中之溶液中逐滴添加NaOH(1 mL, 20.00 mmol, 20 M)、CS₂(1.5 mL, 24.88 mmol)、NaOH(1 mL, 20.00 mmol, 20 M)及碘甲烷(1.5 mL, 23.99 mmol)。繼續攪拌1.5小時且將混合物傾入水中。分離橙色固體，用水洗滌，乾燥且自甲醇中再結晶以得到呈黃色固體狀之6-氯嘧啶-4-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯(0.966 g,

4.13 mmol，產率41.3%)。LCMS R.T.=2.39； $[M+H]^+=234.08$ 。

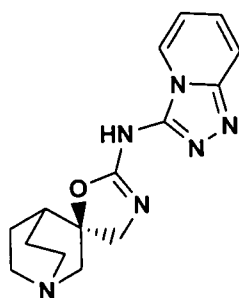
步驟B：*(R)*-*N*-(6-(甲基硫基)嘧啶-4-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



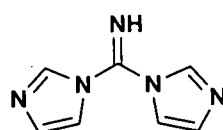
向於*N,N*-二甲基甲醯胺(20 mL)中之(*S*)-3-(胺基甲基)嘧啶-3-醇二鹽酸鹽(0.9 g，3.93 mmol)中添加 Cs_2CO_3 (2.69 g，8.25 mmol)及6-氯嘧啶-4-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯(0.964 g，4.12 mmol)。在室溫下攪拌懸浮液18小時，隨後在100℃下加熱3小時。濃縮混合物且經矽膠層析(5-15% 9:1 甲醇：氫氧化銨-乙酸乙酯)純化以得到呈淺黃色固體狀之(*R*)-*N*-(6-(甲基硫基)嘧啶-4-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.21 g，0.72 mmol，產率48.2%)。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.43 (1 H, br. s.), 8.55 (1 H, d), 6.78 (1 H, br. s.), 3.98 (1 H, d), 3.64 (1 H, d), 3.37 (1 H, dd), 2.72-3.06 (5 H, m), 2.51 (3 H, s), 2.08-2.24 (2 H, m), 1.69-1.81 (1 H, m), 1.41-1.64 (2 H, m)。LCMS R.T.=0.93； $[M+H]^+=306.29$ 。

實例262

(R)-*N*-([1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶-3-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

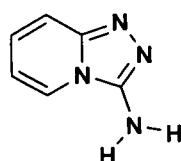


步驟A：二(1H-咪唑-1-基)甲亞胺



向1H-咪唑(42 g, 617 mmol)於二氯甲烷(1 L)中之溶液中添加溴化氰(22.5, 212 mmol)，且加熱混合物至回流歷時30分鐘，使其冷卻至室溫且濾出白色固體。濃縮濾液至100 mL且儲存於冰箱中3天。濾出沈澱固體以獲得8 g二(1H-咪唑-1-基)甲亞胺(49.6 mmol, 8%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ ppm 8.09 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.13 (s, 1H)。

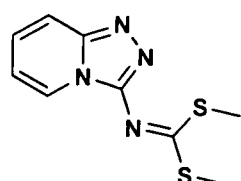
步驟B：[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-胺



向2-胍基吡啶(5.2 g, 47.6 mmol)於THF(70 mL)中之溶液中添加二(1H-咪唑-1-基)甲亞胺(7.8 g, 48.4 mmol)。加熱混合物至回流隔夜。蒸發粗混合物且以Biotage矽膠管柱(0-25%，甲醇-二氯甲烷)純化以收集紫色斑[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-胺(4.7 g, 35 mmol, 73.5%)。¹H NMR (500

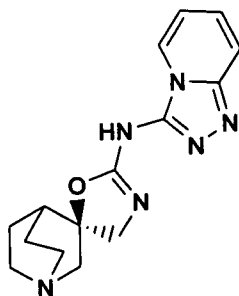
MHz, DMSO) δ ppm 8.05-8.0 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.08-7.0 (m, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 6.35 (s, 2H)。MS (LCMS) $[M+H]=134.98$; R.T.=0.1 min。

步驟C：[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯



經10分鐘向[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-胺(300 mg, 2.24 mmol)於DMF(5 mL)中之溶液中緩慢添加NaOH(20 M, 0.25 mL)、CS₂(0.5 mL)、NaOH(20 M, 0.25 mL)及碘甲烷(0.5 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時且向反應混合物中添加10 mL水。濾出沈澱固體，用水(100 mL)洗滌且乾燥以獲得230 mg呈白色固體狀之[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯(0.96 mmol, 43.1%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.17 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.24-7.22 (t, 1H), 6.84-6.80 (t, 1H), 2.71-2.68 (d, 6H)。MS (LCMS) $[M+H]=238.94$; R.T.=1.26 min。

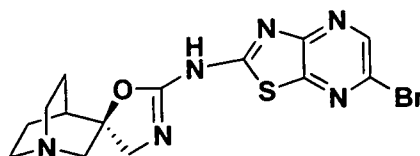
步驟D：(R)-N-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



將 [1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基硫代碳醯亞胺酸二甲酯 (120 mg, 0.50 mmol)、(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽 (120 mg, 0.76 mmol) 及碳酸鉍 (492 mg, 1.5 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之混合物在 70°C 下加熱 6 小時。濃縮混合物且以 Biotage 矽膠管柱 (100% 乙酸乙酯, 隨後 10-35% 9:1 甲醇: 氫氧化銨-氯仿) 純化以獲得所要產物 (R)-N-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺 (97.2 mg, 61.5%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.2-8.1 (d, 1H), 7.6-7.5 (d, 1H), 7.2-7.1 (t, 1H), 6.7-6.6 (t, 1H), 4.1-4.0 (d, 1H), 3.7-3.6 (d, 1H), 3.5-3.4 (m, 1H), 3.1-2.7 (m, 5H), 2.4-2.2 (m, 2H), 1.8-1.7 (m, 1H), 1.7-1.5 (m, 2H)。MS (LCMS) [M+H]=299.3; R.T.=1.22 min。

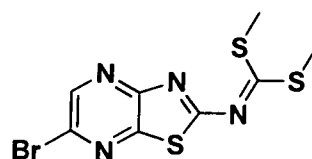
實例 263

(R)-N-(6-溴噻唑并[5,4-b]吡嗪-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



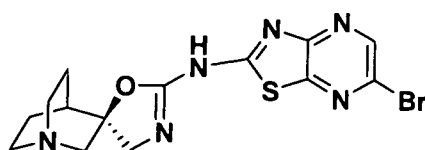
步驟 A: 6-溴噻唑并[5,4-b]吡嗪-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯

甲酯



向 6-溴噻唑并[5,4-*b*]吡嗪-2-胺 (700 mg, 3.03 mmol) 於 DMF (3 mL) 中之懸浮液中添加 16.0 M 氫氧化鈉 (400 μ L, 6.40 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 10 分鐘，此時添加二硫化碳 (450 μ L, 7.57 mmol)，且攪拌所得紅棕色混合物 10 分鐘。再添加一部分 16.0 M 氫氧化鈉 (400 μ L, 6.40 mmol)，且再攪拌混合物 10 分鐘。最後逐滴添加碘甲烷 (450 μ L, 7.27 mmol)。攪拌混合物 5 分鐘，此時形成大量黃色沈澱物。將混合物傾入水中，且藉由過濾收集固體以得到呈黃色固體狀之 6-溴噻唑并[5,4-*b*]吡嗪-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯 (680 mg, 產率 67%)，其足夠純以無需進一步純化即可使用。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.63 (s, 1 H) 2.68 (s, 6 H)。

步驟 B：(R)-N-(6-溴噻唑并[5,4-*b*]吡嗪-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

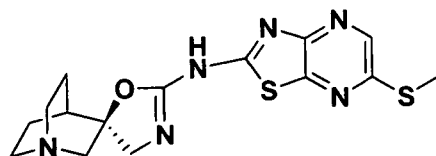


將 6-溴噻唑并[5,4-*b*]吡嗪-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯 (300 mg, 0.895 mmol)、(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸

鹽(210 mg, 0.895 mmol)及碳酸鉍(600 mg, 1.79 mmol)於乙腈(25 mL)中之混合物在敞開燒瓶中在100°C油浴上加熱2小時，整個過程中用氮氣鼓泡穿過溶液以幫助移除甲硫醇。2小時後，TLC展示反應完成，因此冷卻混合物至周圍溫度，用水稀釋且在真空中濃縮。用氯仿萃取混合物(4次)。用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，在真空中濃縮且經矽膠層析(2-40% 9:1甲醇：氫氧化銨-氯仿)純化粗殘餘物。合併且在真空中濃縮產物溶離份以得到(R)-N-(6-溴噻唑并[5,4-b]吡嗪-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(200 mg, 產率57%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.39 (br. s., 1 H) 8.48 (s, 1 H) 4.05 (d, *J*=9.79 Hz, 1 H) 3.72 (d, *J*=9.79 Hz, 1 H) 3.42 (dd, *J*=15.06, 1.76 Hz, 1 H) 2.73-3.08 (m, 5 H) 2.10-2.22 (m, 2 H) 1.73-1.84 (m, *J*=14.09, 9.94, 4.17, 4.17 Hz, 1 H) 1.52-1.65 (m, 2 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.29; [M+H]⁺=394.99。

實例264

(R)-N-(6-(甲基硫基)噻唑并[5,4-b]吡嗪-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

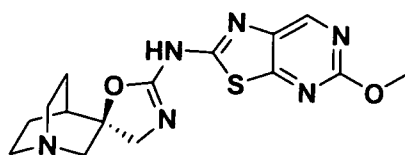


將來自實例263步驟A之6-溴噻唑并[5,4-b]吡嗪-2-基二硫代碳酸鹽亞胺酸二甲酯(100 mg, 0.298 mmol)、(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(68 mg, 0.298 mmol)及碳酸鉍

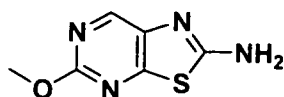
(100 mg, 0.60 mmol)於DMF(1.5 mL)中之混合物放入1打蘭(dram)小瓶中且在100°C油浴上加熱1小時，此時添加甲硫醇鈉(100 mg, 1.43 mmol)且加熱混合物隔夜。冷卻混合物至周圍溫度且傾入水(20 mL)中，且藉由過濾收集所得固體且隨後經矽膠層析(2-40% 9:1甲醇：氫氧化銨-氯仿)純化。合併且在真空中濃縮產物溶離份以得到(R)-N-(6-(甲基硫基)噻唑并[5,4-b]吡嗪-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(52 mg, 產率46%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.39 (br. s., 1 H) 8.31 (s, 1 H) 4.03 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H) 3.70 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H) 3.41 (dd, *J*=14.95, 1.83 Hz, 1 H) 2.73-3.10 (m, 5 H) 2.63 (s, 3 H) 2.10-2.25 (m, 2 H) 1.47-1.86 (m, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.04; [M+H]⁺=363.04。

實例265

(R)-N-(5-甲氧基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



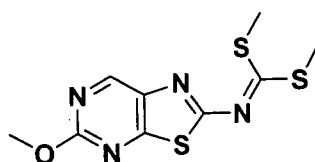
步驟A：5-甲氧基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺



將5-氯噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基胺基甲酸乙酯(250 mg,

0.966 mmol)懸浮於MeOH(10 mL)中且添加甲醇鈉於甲醇中之25%(w/w)溶液(10 mL, 46.3 mmol)。回流所得溶液隔夜，冷卻至周圍溫度，傾入等體積水中且用氯仿萃取(4次)。因為大量化合物仍存在於水相中，所以可將其濃縮成殘餘物，且隨後溶解於少量1 N HCl(不足以使所得溶液呈酸性)中且再用EtOAc萃取(5次)。用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。從而獲得呈白色固體狀之5-甲氧基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺(144 mg, 0.790 mmol, 產率82%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.43 (s, 1 H) 7.81 (s, 2 H) 3.90 (s, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=0.73; [M+H]⁺=183.03。

步驟B：5-甲氧基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯

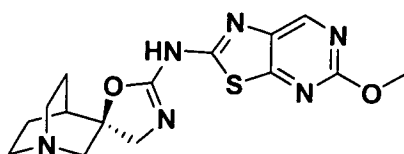


向5-甲氧基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺(911 mg, 5.00 mmol)於DMF(5 mL)中之懸浮液中添加20.0 M氫氧化鈉(500 μL, 10.00 mmol)。將混合物在室溫下攪拌10分鐘，此時添加二硫化碳(750 μL, 12.50 mmol)且攪拌所得紅棕色混合物10分鐘。再添加一部分20.0 M氫氧化鈉(500 μL, 10.00 mmol)且再攪拌混合物10分鐘。最後，逐滴添加碘甲烷(750 μL, 12.00 mmol)。攪拌混合物5分鐘，此時形成大量黃色沈澱物。將混合物傾入水中且藉由過濾收集固體以得

到黃色固體，其經矽膠層析(2-20% EtOAc/CHCl₃)進一步純化以提供5-甲氧基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯(380 mg，產率27%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.90 (s, 1 H) 4.09 (s, 3 H) 2.66 (s, 6 H)。

步驟C：*(R)*-*N*-(5-甲氧基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

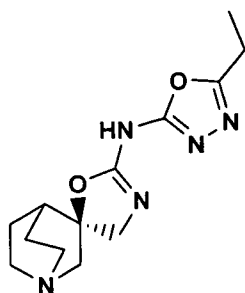


將5-甲氧基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯(100 mg，0.349 mmol)、(*S*)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(80 mg，0.349 mmol)及碳酸鉍(228 mg，0.698 mmol)於DMF(1.7 mL)中之混合物加熱至100°C歷時2小時。冷卻反應混合物至周圍溫度，傾入水中，且藉由過濾收集固體以得到(*R*)-*N*-(5-甲氧基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(78 mg，產率64%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.12 (br. s., 1 H) 8.63 (s, 1 H) 3.95-4.18 (m, 4 H) 3.71 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H) 3.41 (d, *J*=15.26 Hz, 1 H) 2.74-3.10 (m, 5 H) 2.11-2.27 (m, 2 H) 1.71-1.86 (m, 1 H) 1.50-1.70 (m, 2 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.66；[M+H]⁺=347.0。

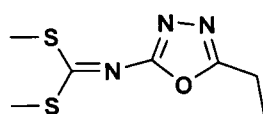
實例266

(R)-*N*-(5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-

雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



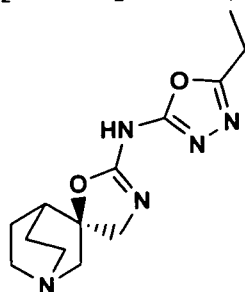
步驟A：5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯



經10分鐘向5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-胺(2.26 g, 20 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中緩慢添加NaOH(20 M, 2 mL)、CS₂(3 mL)、NaOH(20 M, 2 mL)及碘甲烷(3 mL)。在室溫下攪拌混合物2小時且傾入30 mL水中。濾出沈澱黃色固體，用水洗滌且乾燥以獲得呈白色固體狀之所要產物5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯(2.6 g, 59.8%)。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.86-2.83 (q, 2H), 2.63 (s, 6H), 1.39-1.35 (t, 3H)。MS (LCMS) [M+H]=217.95; R.T.=1.93 min。

步驟B：(R)-N-(5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺

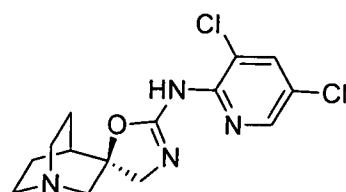
[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



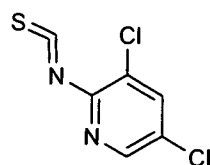
將 5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯 (327 mg, 1.5 mmol)、(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽 (235 mg, 1.5 mmol) 及碳酸鉍 (1000 mg, 3.16 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮混合物且以 Biotage 矽膠管柱 (100% 乙酸乙酯, 隨後 10-35% 9:1 甲醇: 氫氧化銨-氯仿) 純化以獲得所要產物 (R)-N-(5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺 (290 mg, 66%)。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 4.05 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.3-3.2 (d, 1H), 3.2-3.1 (d, 1H), 3.0-2.9 (m, 2H), 2.9-2.8 (m, 5H), 2.2 (s, 1H), 2.15-2.0 (m, 1H), 1.9-1.6 (m, 3H), 1.4-1.3 (t, 3H), (m, 2H)。MS (LCMS) [M+H]=278.09; R.T.=0.48 min。

實例 267

(R)-N-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



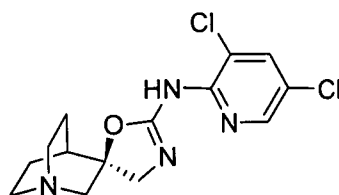
步驟 A: 3,5-二氯-2-異硫氰基吡啶



向於二氯甲烷 (25 mL) 中之 3,5-二氯吡啶-2-胺 (0.36 g,

2.209 mmol)中添加1,1'-硫羰基聯吡啶-2(1H)-酮(0.523 g, 2.253 mmol)。在40℃下攪拌反應3小時。冷卻反應至室溫且經層析(Biotage: 25-100%乙酸乙酯/己烷)純化粗產物以得到3,5-二氯-2-異硫氰基吡啶(0.4 g, 1.951 mmol, 產率88%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 8.50 (t, *J*=2.59 Hz, 1 H), 8.45 (t, *J*=2.59 Hz, 1 H)。MS (LC/MS) R.T.=2.07; [M+H]⁺=204.8。

步驟B: (R)-N-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

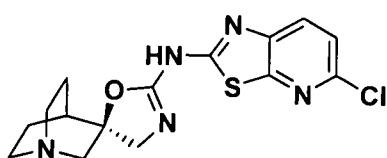


在室溫下向於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之3,5-二氯-2-異硫氰基吡啶(0.11 g, 0.55 mmol)中添加Et₃N(0.17 mL, 1.21 mmol)及(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(0.13 g, 0.56 mmol)。在70℃下攪拌反應2小時。冷卻反應至室溫且在真空中濃縮。經層析(Biotage: 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH)純化粗產物。隨後用N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)及N,N'-二異丙基碳化二亞胺(0.26 mL, 1.65 mmol)處理產物。加熱反應至70℃歷時2小時。冷卻反應至室溫且在真空中濃縮以得到粗產物。經層析(Biotage: 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH)純化粗產物以得到呈白色粉末狀之(R)-N-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺

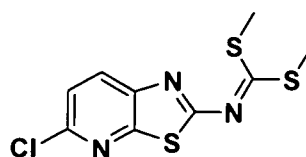
[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.08 g, 0.24 mmol, 產率 44%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 8.91 (s, 1 H), 8.11-8.17 (m, 1 H), 7.97 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H), 3.84 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 3.59 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 2.95-3.04 (m, 2 H), 2.72-2.81 (m, 2 H), 2.66 (t, *J*=7.63 Hz, 2 H), 2.01 (s, 1 H), 1.89 (s, 1 H), 1.54-1.62 (m, 2 H), 1.42-1.50 (m, 1 H)。MS (LC/MS) R.T.=0.78; [M]⁺=326.1。

實例 268

(*R*)-*N*-(5-氯噁唑并[5,4-*b*]吡啶-2-基)-4*H*-1'-氯雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



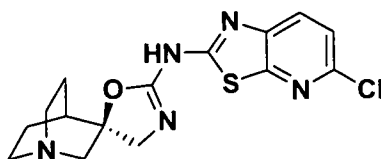
步驟 A：5-氯噁唑并[5,4-*b*]吡啶-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯



向 5-氯噁唑并[5,4-*b*]吡啶-2-胺 (930 mg, 5.00 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之懸浮液中添加 20.0 M 氫氧化鈉 (500 μL, 10.00 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 10 分鐘，此時添加二硫化碳 (750 μL, 12.50 mmol) 且將混合物攪拌 10 分鐘。再添加一部分 20.0 M 氫氧化鈉 (500 μL, 10.0 mmol) 且再攪拌

混合物 10 分鐘。最後，逐滴添加碘甲烷 (750 μ L, 12.00 mmol)。該添加期間，注意到放熱。攪拌混合物 15 分鐘，此時形成大量沈澱物。將混合物傾入水中，且藉由過濾收集固體。大部分所收集之固體為淺黃色且結晶。亦存在少許稍微較暗的黏性橙色固體小團塊，且將其人工移除且捨棄。剩餘物為標題化合物 5-氯噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯 (1.00 g, 產率 69%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.04 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 7.38 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 2.66 (s, 6 H)。

步驟 B: (R)-N-(5-氯噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

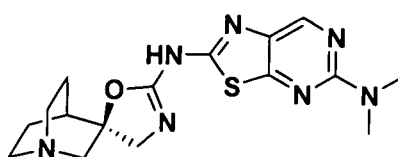


將 5-氯噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯 (100 mg, 0.35 mmol)、(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽 (79 mg, 0.35 mmol) 及碳酸鉍 (225 mg, 0.69 mmol) 於 DMF (1.7 mL) 中之混合物加熱至 100°C 歷時 2 小時。冷卻反應混合物至周圍溫度，傾入水中，且藉由過濾收集固體。經矽膠層析 (2-40% 9:1 甲醇：氫氧化銨-氯仿) 純化粗固體以得到 (R)-N-(5-氯噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺 (62 mg, 產率 51%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.13 (br. s., 1 H) 7.93 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 7.45 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 3.92 (d, $J=10.29$

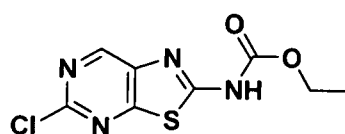
Hz, 1 H) 3.67 (d, $J=10.29$ Hz, 1 H) 3.00-3.14 (m, 2 H) 2.77-2.93 (m, 2 H) 2.69 (t, $J=7.65$ Hz, 2 H) 2.12 (br. s., 1 H) 1.95 (br. s., 1 H) 1.43-1.72 (m, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.10; $[M+H]^+=350.10$ 。

實例269

(R)- N^5, N^5 -二甲基- N^2 -(4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-基)噁唑并[5,4-d]嘧啶-2,5-二胺

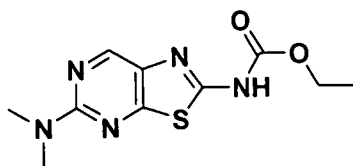


步驟A：5-氯噁唑并[5,4-d]嘧啶-2-基胺基甲酸乙酯



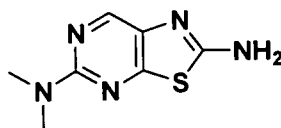
將異硫氰酸乙氧基羰基酯(4.32 mL, 36.6mmol)及2,4-二氯-嘧啶-5-基胺(3.00 g, 18.29 mmol)單獨混合且超音波處理5分鐘以助於溶解。在周圍溫度下攪拌混合物10分鐘，此時整個混合物已固化。添加甲醇(100 mL)且將混合物回流30分鐘，冷卻至周圍溫度，且藉由過濾收集固體以得到5-氯噁唑并[5,4-d]嘧啶-2-基胺基甲酸乙酯(3.8 g, 產率80%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.64 (s, 1 H) 9.05 (s, 1 H) 4.31 (q, $J=7.19$ Hz, 2 H) 1.32 (t, $J=7.15$ Hz, 3 H)。

步驟B：5-(二甲基胺基)噁唑并[5,4-d]嘧啶-2-基胺基甲酸乙酯



在壓力容器中將5-氯噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基胺基甲酸乙酯(300 mg, 1.16 mmol)懸浮於二甲胺於甲醇(5.0 mL, 10.00 mmol)中之2.0 M溶液中，密封該壓力容器且在75°C油浴上加熱隔夜。冷卻混合物至周圍溫度，蒸發溶劑且將殘餘物在碳酸氫鹽水溶液與氯仿之間分溶且萃取3次。用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到5-(二甲基胺基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基胺基甲酸乙酯(236 mg, 產率99%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.97 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 4.26 (q, *J*=7.03 Hz, 2 H) 3.17 (s, 6 H) 1.16-1.40 (m, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.88; [M+H]⁺=268.09。

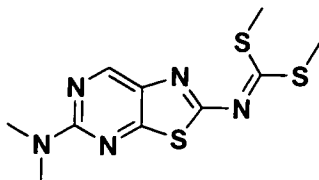
步驟C：乙基-*N*⁵,*N*⁵-二甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2,5-二胺



將5-(二甲基胺基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基胺基甲酸乙酯(236 mg, 0.88 mmol)懸浮於甲醇鈉於甲醇中之25%(w/w)溶液(5 mL, 23.0 mmol)中，且加熱混合物至回流隔夜。蒸乾反應混合物，且將殘餘物在水與氯仿之間分溶且萃取3次。用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到呈白色固體狀之乙基-*N*⁵,*N*⁵-二甲基噻唑

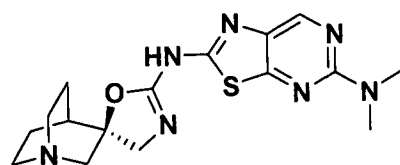
并[5,4-d]嘧啶-2,5-二胺(170 mg, 產率99%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.27 (s, 1 H) 7.44 (s, 2 H) 3.10 (s, 6 H)。

步驟D：5-(二甲基氨基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基二硫代碳
醯亞胺酸二甲酯



向乙基-*N*⁵,*N*⁵-二甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2,5-二胺(160 mg, 0.819 mmol)於DMF(1 mL)中之懸浮液中添加20.0 M氫氧化鈉(100 μL, 2.00 mmol)。在室溫下將混合物攪拌10分鐘，此時添加二硫化碳(120 μL, 2mmol)且攪拌所得紅棕色混合物10分鐘。再添加一部分20.0 M氫氧化鈉(100 μL, 2.0 mmol)且再攪拌混合物10分鐘。最後，逐滴添加碘甲烷(120 μL, 1.9 mmol)。攪拌混合物5分鐘，此時形成大量黃色沈澱物。將混合物傾入水中，且藉由過濾收集固體以得到5-(二甲基氨基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯(194 mg, 產率79%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.75 (s, 1 H) 3.26 (s, 6 H) 2.64 (s, 6 H)。

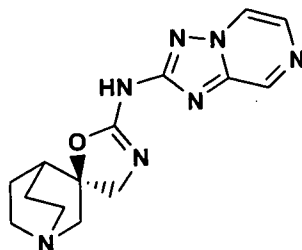
步驟E：(*R*)-*N*⁵,*N*⁵-二甲基-*N*²-(4*H*-1'-氮雜螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-2,5-二胺



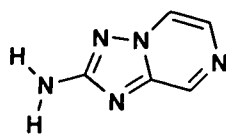
將5-(二甲基氨基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯(90 mg, 0.301 mmol)、(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(83mg, 0.361 mmol)及碳酸鉍(196 mg, 0.60 mmol)於DMF(1.0 mL)中之混合物加熱至100℃歷時1.5小時。冷卻反應混合物至周圍溫度，傾入水中且用氯仿萃取(4次)。用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，在真空中濃縮且經矽膠層析(2-40% 9:1甲醇：氫氧化銨-氯仿)純化粗殘餘物以得到呈褐色固體狀之(R)-N⁵,N⁵-二甲基-N²-(4H-1'-氮雜螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-2,5-二胺(81 mg, 產率71%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.07 (br. s., 1 H) 8.50 (s, 1 H) 4.01 (d, *J*=9.54 Hz, 1 H) 3.67 (d, *J*=9.54 Hz, 1 H) 3.39 (dd, *J*=14.93, 1.63 Hz, 1 H) 3.23 (s, 6 H) 2.71-3.10 (m, 5 H) 2.10-2.24 (m, 2 H) 1.68-1.84 (m, 1 H) 1.46-1.68 (m, 2 H)。 MS (LC/MS) R.T.=0.87; [M+H]⁺=360.23。

實例270

(R)-N-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

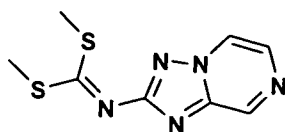


步驟A：[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺



在室溫下向吡嗪-2-胺(25 g, 260 mmol)於二噁烷(300 mL)中之溶液中緩慢添加異硫氰酸乙氧基羰基酯(37.9 g, 289 mmol)。在室溫下攪拌混合物18小時，且在真空下蒸發溶劑。將殘餘固體溶解於甲醇(150 mL)與乙醇(150 mL)之混合物中。向該溶液中添加TEA(109 mL, 780 mmol)及羥基胺鹽酸鹽(72.5 g, 1040 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時且加熱至回流歷時4小時。冷卻粗混合物至室溫且蒸發溶劑。經管柱層析(0-20% 甲醇/CH₂Cl₂)純化殘餘固體以獲得白色固體(60 g)。將固體溶解於EtOAc及水中。用EtOAc萃取水層兩次。用鹽水洗滌合併之有機層且經硫酸鈉乾燥以獲得呈白色固體狀之[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺(12 g, 88 mmol, 33%)。MS (LCMS) [M+H]=135.96；R.T.=0.21 min。

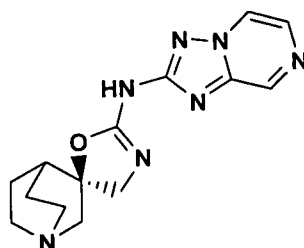
步驟B：[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯



經10分鐘向[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺(676 mg, 5 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中緩慢添加NaOH(20 M, 0.5

mL)、CS₂(1 mL)、NaOH(20 M, 0.5 mL)及碘甲烷(1 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時且向反應混合物中添加10 mL水，該反應混合物變得混濁。用EtOAc(100 mL×3)萃取混合物。用鹽水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。經Biotage矽膠管柱(乙酸乙酯-己烷10-30%)純化殘餘物以獲得呈黃色固體狀之[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯(720 mg, 3 mmol, 60%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.2 (2, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 2.67 (s, 6H)。MS (LCMS) [M+H]=239.92。[M+Na]=261.89; R.T.=1.55 min。

步驟C：(R)-N-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



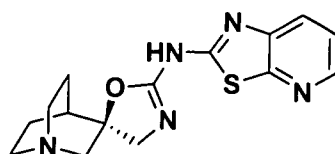
將[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯(120 mg, 0.50 mmol)、(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(120 mg, 0.76 mmol)及碳酸鉍(492 mg, 1.5 mmol)於DMF(5 mL)中之混合物在70℃下加熱6小時。濃縮混合物且以Biotage矽膠管柱(100%乙酸乙酯，隨後10-35% 9:1甲醇：氫氧化銨-氯仿)純化以獲得呈白色固體狀之所要產物(R)-N-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(85 mg, 26.7%)。¹H NMR (500

MHz, MeOD) δ ppm 9.0 (m, 1H), 8.71-8.70 (m, 1H), 8.15-8.10 (m, 1H), 4.15-4.0 (d, 1H), 3.85-3.8 (d, 1H), 3.6-3.5 (d, 1H), 3.4-3.3 (d, 1H), 3.3-3.0 (m, 4H), 2.4-2.2 (m, 2H), 2.0-1.8 (m, 3H)。

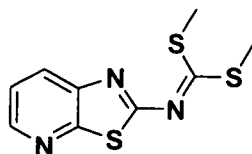
MS (LCMS) $[M+H]=300.06$; R.T.=0.2 min。

實例 271

(R)-N-(噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



步驟 A：噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯

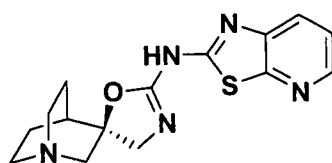


向噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺(300 mg, 1.98 mmol)於DMF(2 mL)中之懸浮液中添加 20.0 M 氫氧化鈉(200 μ L, 4.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌10分鐘，此時添加二硫化碳(300 μ L, 4.96 mmol)且攪拌所得紅棕色混合物10分鐘。再添加一部分 20.0 M 氫氧化鈉(200 μ L, 4.0 mmol)且再攪拌混合物10分鐘。最後，逐滴添加碘甲烷(300 μ L, 4.76 mmol)。攪拌混合物5分鐘，此時形成大量黃色沈澱物。將混合物傾入水中，且藉由過濾收集固體以得到呈黃色固體

狀之噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯(190 mg, 產率38%), 其足夠純以無需進一步純化即可使用。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.47 (d, $J=4.58$ Hz, 1 H) 8.11 (dd, $J=8.24, 1.53$ Hz, 1 H) 7.37 (dd, $J=8.24, 4.88$ Hz, 1 H) 2.66 (s, 6 H)。

步驟B: (R)-N-(噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

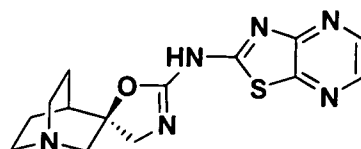


將噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯(90 mg, 0.35 mmol)、(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(97 mg, 0.42 mmol)及碳酸鉀(230 mg, 0.71 mmol)於DMF(1 mL)中之混合物加熱至100°C歷時2小時。冷卻反應混合物至周圍溫度, 傾入水中且用氯仿萃取(4次)。用鹽水洗滌合併之有機物, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且在真空中濃縮。經矽膠層析(2-40% 9:1 甲醇: 氫氧化銨-氯仿)純化混合物。合併且在真空中濃縮產物溶離份以得到(R)-N-(噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噻唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(84 mg, 產率76%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.30 (br. s., 1 H) 8.37 (dd, $J=4.77, 1.51$ Hz, 1 H) 7.82 (dd, $J=8.03, 1.51$ Hz, 1 H) 7.28 (dd, $J=8.03, 4.77$ Hz, 1 H) 4.05 (d, $J=9.54$ Hz, 1 H) 3.70 (d, $J=9.54$ Hz, 1 H) 3.42 (dd, $J=15.06, 1.76$ Hz, 1 H) 2.75-3.07 (m, 5 H) 2.14-2.26 (m, 2

H) 1.71-1.84 (m, $J=13.99$, 9.79, 4.17, 4.17 Hz, 1 H) 1.48-1.68 (m, 2 H)。MS (LC/MS) R.T.=0.64; $[M+H]^+=316.15$ 。

實例 272

(R)-N-(噻唑并[5,4-b]吡嗪-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

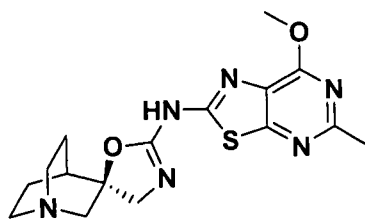


將(R)-N-(6-溴噻唑并[5,4-b]吡嗪-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(44 mg, 0.111 mmol)懸浮於MeOH(50 mL)中且添加3 N HCl直至所有固體均溶解(約10 mL)。用氮氣吹拂反應燒瓶且隨後添加10%碳上鈹(35 mg)，且對燒瓶配備氮氣球。使混合物反應隔夜，此時TLC展示起始物質耗盡。用氮氣吹拂燒瓶，經矽藻土過濾且用甲醇洗滌。將合併之濾液濃縮約90%以移除大部分甲醇，且藉由添加碳酸氫鈉飽和溶液使溶液呈鹼性。用氯仿萃取鹼性水相(4次)。用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。經矽膠層析(2-40% [9:1 甲醇：氫氧化銨]-氯仿)純化混合物。合併且在真空中濃縮產物溶離份以得到(R)-N-(噻唑并[5,4-b]吡嗪-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(24 mg, 0.075 mmol, 產率67.5%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.50 (br. s., 1 H) 8.41 (d, $J=2.76$ Hz, 1 H) 8.27 (d, $J=2.76$ Hz, 1 H) 4.06 (d, $J=9.79$ Hz, 1 H) 3.72 (d, $J=9.79$ Hz, 1 H)

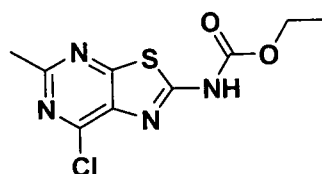
3.43 (dd, $J=15.06$, 1.76 Hz, 1 H) 2.74-3.09 (m, 5 H) 2.12-2.25 (m, 2 H) 1.71-1.86 (m, 1 H) 1.49-1.67 (m, 2 H)。MS (LC/MS) R.T.=0.75 ; $[M+H]^+=317.13$ 。

實例 273

(R)-N-(7-甲氧基-5-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

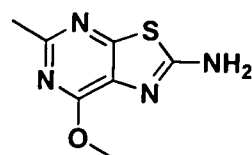


步驟 A : 7-氯-5-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基胺基甲酸乙酯



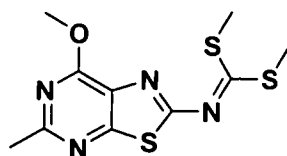
向 4,6-二氯-2-甲基嘧啶-5-胺 (1 g, 5.62 mmol) 及異硫羰基氰脂酸 O-乙酯 (O-ethyl carbonisothiocyanatide) (0.66 mL, 5.62 mmol) 之混合物中添加甲苯 (2 mL) 以完全潤濕固體。將混合物放在 100°C 油浴上 1.5 小時，此時獲取混合物以得到固體。冷卻固體至周圍溫度且用乙醚濕磨，隨後藉由過濾收集所得固體以得到 7-氯-5-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基胺基甲酸乙酯 (1.08 g, 3.96 mmol, 產率 70.5%)。
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.70 (br. s., 1 H) 4.30 (q, $J=7.19$ Hz, 2 H) 2.69 (s, 3 H) 1.30 (t, $J=7.15$ Hz, 3 H)。

步驟B：7-甲氧基-5-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺



將7-氯-5-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基胺基甲酸乙酯(300 mg, 1.100 mmol)懸浮於甲醇鈉於甲醇中之25% w/w溶液(5 mL, 23.14 mmol)中，且使混合物回流隔夜。冷卻混合物至周圍溫度，用水稀釋且用氯仿萃取(4次)。用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到7-甲氧基-5-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺(120 mg, 0.612 mmol, 產率55.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.71 (s, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 2.52 (s, 3 H)。

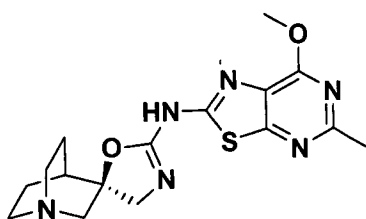
步驟C：7-甲氧基-5-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基二硫代碳
醯亞胺酸二甲酯



向7-甲氧基-5-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺(100 mg, 0.51 mmol)於DMF(0.5 mL)中之懸浮液中添加16.0 M氫氧化鈉(75 μL, 1.2 mmol)。在室溫下將混合物攪拌10分鐘，此時添加二硫化碳(80 μL, 1.27 mmol)且攪拌所得紅棕色混合物10分鐘。再添加一部分16.0 M氫氧化鈉(75 μL, 1.2 mmol)且再攪拌混合物10分鐘。最後，逐滴添加碘甲烷(80

μL , 1.29 mmol)。攪拌混合物5分鐘，此時形成大量黃色沈澱物。將混合物傾入水中且藉由過濾收集固體以得到粗黃色固體，將其經矽膠層析(2-20%乙酸乙酯-氯仿)進一步純化。合併且在真空中濃縮產物溶離份以得到呈黃色固體狀之7-甲氧基-5-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯(90 mg, 產率 59%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.17 (s, 3 H) 2.71 (s, 3 H) 2.64 (s, 6 H)。

步驟D: (R)-N-(7-甲氧基-5-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

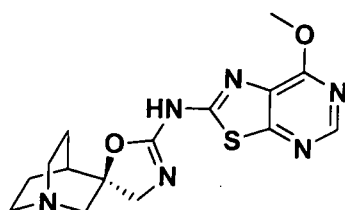


將7-甲氧基-5-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯(56 mg, 0.19 mmol)、(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(51 mg, 0.22 mmol)及碳酸鉍(175 mg, 0.54 mmol)於DMF(0.5 mL)中之混合物加熱至100°C歷時2小時。冷卻反應混合物至周圍溫度，傾入水中且用氯仿萃取(4次)。用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。經矽膠層析(2-40% [9:1 甲醇: 氫氧化銨]-氯仿)純化混合物。合併且在真空中濃縮產物溶離份以得到(R)-N-(7-甲氧基-5-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(34 mg, 產率 50%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.10 (br. s., 1 H)

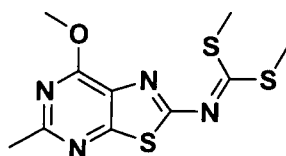
4.14 (s, 3 H) 4.03 (d, $J=9.54$ Hz, 1 H) 3.68 (d, $J=9.54$ Hz, 1 H) 3.39 (dd, $J=14.93, 1.63$ Hz, 1 H) 2.74-3.07 (m, 5 H) 2.68 (s, 3 H) 2.04-2.28 (m, 2 H) 1.70-1.86 (m, 1 H) 1.44-1.67 (m, 2 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.10; $[M+H]^+=361.32$ 。

實例274

(*R*)-*N*-(7-甲氧基噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



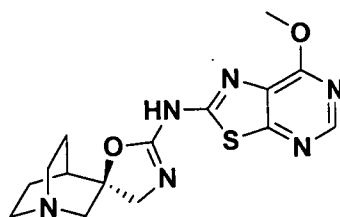
步驟A：7-甲氧基-5-甲基噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-2-基二硫代碳酸亞胺酸二甲酯



向7-甲氧基噻唑并[5,4-*d*]嘧啶-2-胺(300 mg, 1.67 mmol)於DMF(1.5 mL)中之懸浮液中添加16.0 M氫氧化鈉(210 μ L, 3.4 mmol)。將混合物在室溫下攪拌10分鐘，此時添加二硫化碳(250 μ L, 4.15 mmol)，且攪拌所得紅棕色混合物10分鐘。再添加一部分16.0 M氫氧化鈉(210 μ L, 3.4 mmol)，且再攪拌混合物10分鐘。最後，逐滴添加碘甲烷(250 μ L, 4.00 mmol)。攪拌混合物10分鐘，此時形成大量黃色沈澱物。將混合物傾入水中，且藉由過濾收集固體以

得到呈黃色固體狀之7-甲氧基-5-甲基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯(324 mg, 產率69%)。¹H NMR (400 MHz, *CDCl*₃) δ ppm 8.60 (s, 1 H) 4.20 (s, 3 H) 2.65 (s, 6 H)。

步驟B: (R)-N-(7-甲氧基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



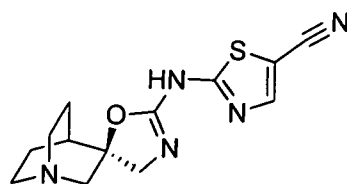
將7-甲氧基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯(150 mg, 0.52 mmol)、(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(132 mg, 0.58 mmol)及碳酸鉀(427 mg, 1.31 mmol)於DMF(3 mL)中之混合物加熱至100°C歷時2小時。冷卻反應混合物至周圍溫度, 傾入水中且用氯仿萃取(4次)。用鹽水洗滌合併之有機物, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且在真空中濃縮。經矽膠層析(2-40% [9:1甲醇: 氫氧化銨]-氯仿)純化混合物。合併且在真空中濃縮產物溶離份以得到(R)-N-(7-甲氧基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(95 mg, 產率51%)。¹H NMR (400 MHz, *CDCl*₃) δ ppm 9.12 (br. s., 1 H) 8.52 (s, 1 H) 4.16 (s, 3 H) 4.05 (d, *J*=9.54 Hz, 1 H) 3.70 (d, *J*=9.54 Hz, 1 H) 3.40 (dd, *J*=14.93, 1.88 Hz, 1 H) 2.70-3.07 (m, 5 H) 2.08-2.27 (m, 2 H) 1.68-1.85 (m, 1 H) 1.48-1.66 (m, 2 H)。MS (LC/MS)

R.T.=0.90 ; $[M+H]^+=347.34$ 。

實例 275

(R)-2-(4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-基胺基)

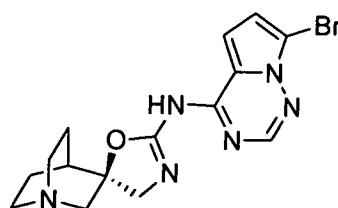
噁唑-5-甲腈



由實例 274 之方法由 2-胺基-5-氰基噁唑起始合成 (R)-2-(4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-基胺基)噁唑-5-甲腈。 ^1H NMR (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 9.05 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 3.86 (d, $J=10.38$ Hz, 1 H), 3.61 (d, $J=10.38$ Hz, 1 H), 3.01-3.10 (m, 2 H), 2.83 (t, $J=7.63$ Hz, 2 H), 2.62-2.71 (m, 2 H), 2.09 (s, 1 H), 1.90-1.97 (m, 2 H), 1.54-1.62 (m, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=0.52 ; $[M+H]^+=290.0$ 。

實例 276

(R)-N-(7-溴吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

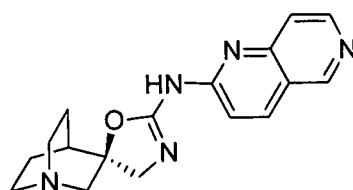


由實例 274 之方法由 7-溴吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺起始合成 (R)-N-(7-溴吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。 ^1H NMR (400 MHz,

MeOD) δ ppm 8.13 (1 H, s), 7.04 (1 H, d, $J=4.53$ Hz), 6.77 (1 H, d, $J=4.53$ Hz), 4.09 (1 H, d, $J=10.32$ Hz), 3.79 (1 H, d, $J=10.58$ Hz), 3.24 (1 H, d), 3.12 (1 H, d), 2.70-3.00 (4 H, m), 2.06-2.25 (2 H, m), 1.52-1.86 (3 H, m) 。 MS (LC/MS) R.T.=1.62 ; $[M+H]^+=377.2$ 。

實例277

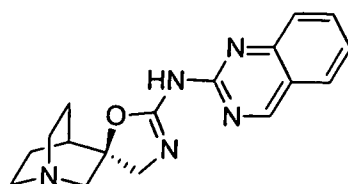
(*R*)-*N*-(1,6-噻啉-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



由實例274之方法由1,6-噻啉-2-胺起始合成(*R*)-*N*-(1,6-噻啉-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。
 ^1H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.99 (1 H, s), 8.48 (1 H, d, $J=6.04$ Hz), 8.20 (1 H, d, $J=8.56$ Hz), 7.77 (1 H, d, $J=6.04$ Hz), 7.12 (1 H, d, $J=8.81$ Hz), 4.12 (1 H, d, $J=10.32$ Hz), 3.82 (1 H, d, $J=10.32$ Hz), 3.36 (1 H, d), 3.21 (1 H, d), 2.79-3.09 (4 H, m), 2.08-2.30 (2 H, m), 1.56-1.95 (3 H, m) 。 (LC/MS) R.T.=0.38 ; $[M+H]^+=310.3$ 。

實例278

(*R*)-*N*-(喹啉-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

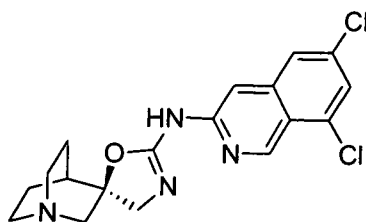


由實例 274 之方法由 2-胺基喹啉起始合成 (R)-N-(喹啉-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。

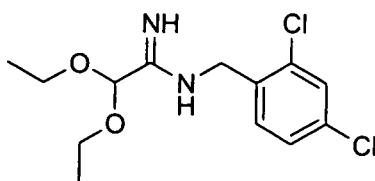
^1H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 9.27 (1 H, s), 7.72-7.99 (3 H, m), 7.47 (1 H, dd, $J=7.55$, 3.78 Hz), 4.07 (1 H, d, $J=10.07$ Hz), 3.76 (1 H, d, $J=10.07$ Hz), 3.26 (1 H, br. s.), 3.13 (1 H, d), 2.70-3.03 (4 H, m), 2.17 (2 H, br. s.), 1.50-1.88 (3 H, m)。(LC/MS) R.T.=1.11; $[\text{M}+\text{H}]^+=310.3$ 。

實例 279

(R)-N-(6,8-二氯異喹啉-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



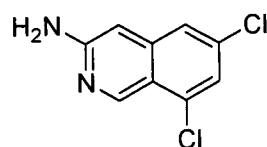
步驟 A：N-(2,4-二氯苯基)-2,2-二乙氧基乙醯亞胺醯胺



向 2,2-二乙氧基乙醯亞胺酸甲酯 (2.04 g, 12.6 mmol) 於甲醇 (10 mL) 中之溶液中添加 (2,4-二氯苯基) 甲胺 (2 g, 11.4

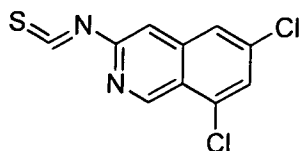
mmol)。在70℃下加熱混合物1小時。經層析(Biotage: 100%乙酸乙酯)純化混合物。濃縮所要溶離份以得到呈無色黏性油狀之N-(2,4-二氯苯甲基)-2,2-二乙氧基乙醯亞胺(2.8 g, 9.2 mmol, 產率72.7%)。¹H NMR (500 MHz, *DMSO-D*₆) δ ppm 7.27-7.70 (m, 3 H), 4.77 (s, 1 H), 4.14-4.35 (m, 2 H), 3.45-3.68 (m, 4 H), 1.09-1.29 (m, 6 H)。LC/MS RT=2.03; [M+H]⁺=304.9。

步驟B: 6,8-二氯異喹啉-3-胺



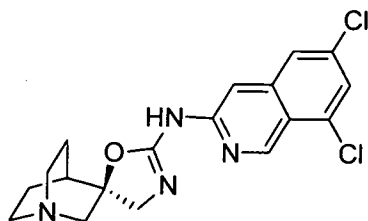
在室溫下向硫酸(4 mL, 75 mmol)中添加N-(2,4-二氯苯甲基)-2,2-二乙氧基乙醯亞胺(2 g, 6.6 mmol)。加熱反應至40℃歷時18小時。TLC及LC/MS表明存在產物。冷卻反應至室溫且用NaOH水溶液(約15 M)中止直至反應混合物的pH值為約7。用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取粗產物, 且將有機物經MgSO₄乾燥, 過濾且在真空中濃縮以得到產物。經層析(Biotage: 10-80%乙酸乙酯/己烷)純化粗產物以得到呈深黃色粉末狀之5,7-二氯異喹啉-1-胺(0.32 g, 1.50 mmol, 產率22.9%)。¹H NMR (400 MHz, *DMSO-D*₆) δ ppm 8.99 (s, 1 H), 7.64-7.73 (m, 1 H), 7.30 (d, *J*=2.01 Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.43 (s, 2 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.40; [M+H]⁺=213.1。

步驟C: 6,8-二氯-3-異硫氰基異喹啉



向於二氯甲烷(20 mL)中之6,8-二氯異噻啉-3-胺(0.27 g, 1.28 mmol)中添加1,1'-硫羰基聯吡啶-2(1H)-酮(0.30 g, 1.29 mmol), 且在40℃下攪拌反應混合物4小時。冷卻反應至室溫且層析(Biotage: 10-100%乙酸乙酯/己烷)以得到呈粉末狀之6,8-二氯-3-異硫氰基異噻啉(0.2 g, 0.78 mmol, 產率61.9%)。¹H NMR (500 MHz, *DMSO-D*₆) δ ppm 9.42 (s, 1 H), 8.16 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=2.14 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H)。MS (LC/MS) R.T.=3.63; [M+H]⁺=255.0。

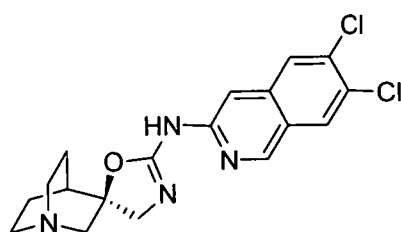
步驟D: (*R*)-*N*-(6,8-二氯異噻啉-3-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



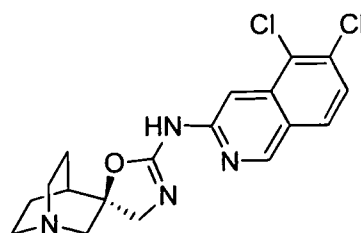
在室溫下向於DMF(10 mL)中之6,8-二氯-3-異硫氰基異噻啉(0.17 g, 0.67 mmol)中添加碳酸鉀(0.543 g, 1.67 mmol)及(*S*)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(0.15 g, 0.67 mmol)。在70℃下攪拌反應2小時。冷卻反應至室溫且在真空中濃縮。用*N,N'*-二異丙基碳化二亞胺(0.31 mL, 2.0 mmol)處理產物。加熱反應至90℃歷時4小時。冷卻反應至

室溫且濃縮以得到粗產物。經層析(Biotage: 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH)純化粗產物。將產物溶解於少量乙酸乙酯中, 此使得形成沈澱物。濾出沈澱物, 用少量乙酸乙酯洗滌且在真空烘箱中乾燥以得到呈白色粉末狀之(R)-N-(6,8-二氯異喹啉-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.094 g, 0.24 mmol, 產率36.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 9.23 (s, 1 H), 8.71-8.83 (m, 1 H), 7.90-8.00 (m, 1 H), 7.57-7.67 (m, 1 H), 7.13-7.24 (m, 1 H), 3.79-3.90 (m, 1 H), 3.53-3.64 (m, 1 H), 2.93-3.04 (m, 2 H), 2.72-2.82 (m, 2 H), 2.61-2.70 (m, 2 H), 1.99 (s, 1 H), 1.90 (s, 1 H), 1.59 (d, *J*=4.78 Hz, 2 H), 1.40-1.50 (m, 1 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.68; [M+H]⁺=377.1。

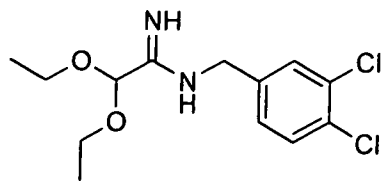
實例280



(R)-N-(6,7-二氯異喹啉-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



步驟A: N-(3,4-二氯苯基)-2,2-二乙氧基乙醯亞胺醯胺



向2,2-二乙氧基乙醯亞胺酸甲酯(2.04 g, 12.6 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加(3,4-二氯苯基)甲胺(2 g, 11.4 mmol)。在70°C下加熱混合物1小時。經層析(Biotage: 100%乙酸乙酯)純化混合物。濃縮所要溶離份以得到呈無色黏性油狀之N-(3,4-二氯苯甲基)-2,2-二乙氧基乙醯亞胺醯胺(2.8 g, 9.2 mmol, 產率72.7%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.45 (m, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.19 (dd, *J*=8.09, 1.98 Hz, 1 H), 4.94 (s, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 3.47-3.77 (m, 4 H), 1.41-1.79 (m, 6 H)。LC/MS RT=2.15; [M+H]⁺=305.1。

步驟B: 6,7-二氯異喹啉-3-胺及5,6-二氯異喹啉-3-胺



在室溫下向硫酸(4 mL, 75 mmol)中添加N-(3,4-二氯苯甲基)-2,2-二乙氧基乙醯亞胺醯胺(2 g, 6.6 mmol)。加熱反應至40°C歷時49小時。TLC及LC/MS表明存在產物。冷卻反應至室溫且用NaOH水溶液(約15 M)中止直至反應混合物的pH值為約7。用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取粗產物, 且將有機物經MgSO₄乾燥, 過濾且在真空中濃縮以得到產

物。經層析(Biotage: 100%乙酸乙酯至[90/10%乙酸乙酯/MeOH])純化粗產物以得到呈深黃色粉末狀之區位異構物 6,7-二氯異喹啉-1-胺與 5,6-二氯異喹啉-3-胺之約 1:1 混合物 (1.2 g, 5.64 mmol, 產率 86.0%)。區位異構物在未經分離之情況下繼續使用。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-D_6$) δ ppm 8.90 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.84 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H), 7.28 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 6.48 (s, 2 H), 6.25 (s, 2 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.59; $[\text{M}+\text{H}]^+=213.0$ 。

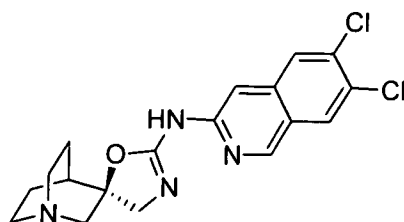
步驟 C: 6,7-二氯-3-異硫氰基異喹啉及 5,6-二氯-3-異硫氰基異喹啉



向於二氯甲烷 (20 mL) 中之 6,7-二氯異喹啉-3-胺及 5,6-二氯異喹啉-3-胺 (0.410 g, 1.924 mmol) 中添加 1,1'-硫羰基聯吡啶-2(1H)-酮 (0.469 g, 2.021 mmol) 且在 40°C 下攪拌反應混合物 4 小時。冷卻反應至室溫且層析(Biotage: 10-100% 乙酸乙酯/己烷)以得到呈黃色固體狀之經分離區位異構物 6,7-二氯-3-異硫氰基異喹啉 (0.2 g, 0.784 mmol, 產率 40.7%) 及 5,6-二氯-3-異硫氰基異喹啉 (0.23 g, 0.902 mmol, 產率 46.8%)。5,6-二氯-3-異硫氰基異喹啉: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.10 (s, 1 H), 7.87 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.66 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H)。

MS (LC/MS) R.T.=3.63 ; $[M+H]^+=255.0$ 。 6,7-二氯-3-異硫
 氰基異喹啉 : ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.04 (s, 1
 H), 8.11 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H) 。 MS (LC/MS)
 R.T.=3.42 ; $[M+H]^+=255.0$ 。

步驟C : (R)-N-(6,7-二氯異喹啉-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-
 5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

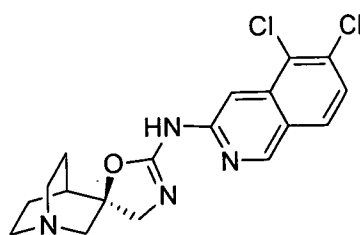


在室溫下向於DMF(10 mL)中之6,7-二氯-3-異硫氰基異
 喹啉(0.13 g, 0.510 mmol)中添加碳酸鉍(0.42 g, 1.27
 mmol)及(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(0.118 g,
 0.515 mmol)。在70℃下攪拌反應2小時。冷卻反應至室溫
 且在真空中濃縮。經層析(Biotage : 85% CHCl_3 , 14%
 MeOH, 1% NH_4OH)純化粗產物。隨後用DMF(10 mL)及
 N,N'-二異丙基碳化二亞胺(0.238 mL, 1.529 mmol)處理產
 物。加熱反應至90℃歷時18小時。冷卻反應至室溫且濃縮
 以得到粗產物, 將該粗產物經層析(Biotage : 85% CHCl_3 ,
 14% MeOH, 1% NH_4OH)純化以得到(R)-N-(6,7-二氯異喹
 啉-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺
 (0.12 g, 0.312 mmol, 產率61.2%)。 ^1H NMR (500 MHz,
 CDCl_3) δ ppm 9.03 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H),
 7.83 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 3.88-4.06 (m, 1 H), 3.60-3.74

(m, 1 H), 3.42 (d, $J=14.65$ Hz, 1 H), 2.82-3.15 (m, 5 H), 2.23-2.34 (m, 1 H), 2.18 (s, 1 H), 1.72-1.87 (m, 1 H), 1.48-1.70 (m, 2 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.63; $[M+H]^+=377.1$ 。

實例281

(*R*)-*N*-(5,6-二氯異喹啉-3-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

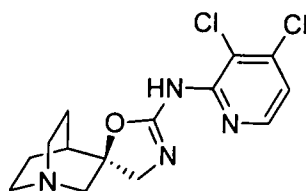


在室溫下向於DMF(10 mL)中之5,6-二氯-3-異硫氰基異喹啉(0.11 g, 0.431 mmol)中添加碳酸鉍(0.351 g, 1.078 mmol)及(*S*)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(0.100 g, 0.435 mmol)。在70℃下攪拌反應2小時。冷卻反應至室溫且在真空中濃縮。經層析(Biotage: 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH)純化粗產物。隨後用DMF(10 mL)及*N,N'*-二異丙基碳化二亞胺(0.202 mL, 1.293 mmol)處理產物。加熱反應至90℃歷時18小時。冷卻反應至室溫且濃縮以得到粗產物。經層析(Biotage: 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH)純化粗產物以得到呈黃色粉末狀之(*R*)-*N*-(5,6-二氯異喹啉-3-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.084 g, 0.218 mmol, 產率50.6%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.09 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 7.63-7.82 (m, 2 H), 7.40 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H), 3.99 (d,

$J=9.16$ Hz, 1 H), 3.78 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H), 3.51 (d, $J=14.65$ Hz, 1 H), 3.30 (d, $J=14.65$ Hz, 1 H), 2.90-3.23 (m, 4 H), 2.33-2.48 (m, 1 H), 2.29 (s, 1 H), 1.83-1.94 (m, 1 H), 1.62-1.83 (m, $J=42.12$ Hz, 2 H) 。 MS (LC/MS) R.T.=1.57 ; $[M+H]^+=377.1$ 。

實例282

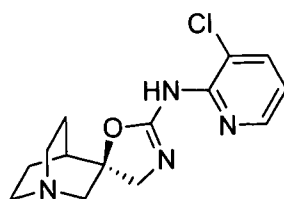
(R)-N-(3,4-二氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



由實例267之方法由2-胺基-3,4-二氯吡啶起始製備(R)-N-(3,4-二氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-D_6$) δ ppm 9.10 (s, 1 H), 8.08 (d, $J=5.49$ Hz, 1 H), 7.13 (d, $J=5.49$ Hz, 1 H), 3.86 (d, $J=9.77$ Hz, 1 H), 3.60 (d, $J=9.77$ Hz, 1 H), 2.96-3.05 (m, 2 H), 2.77 (t, $J=7.63$ Hz, 2 H), 2.66 (t, $J=7.78$ Hz, 2 H), 1.97-2.05 (m, 1 H), 1.86-1.94 (m, 1 H), 1.54-1.63 (m, 2 H), 1.43-1.51 (m, 1 H) 。 MS (LC/MS) R.T.=0.78 ; $[M+H]^+=327.0$ 。

實例283

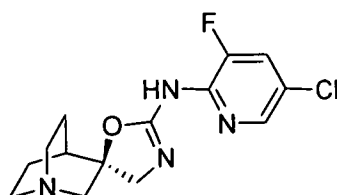
(R)-N-(3-氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



由實例 267 之方法由 2-胺基-3-氯吡啶起始製備 (R)-N-(3-氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR (500 MHz, *DMSO-D*₆) δ ppm 9.06 (s, 1 H), 8.14-8.19 (m, 1 H), 7.74-7.79 (m, *J*=7.78, 1.83, 1.83, 1.68 Hz, 1 H), 6.86-6.91 (m, 1 H), 3.81-3.89 (m, 1 H), 3.55-3.63 (m, 1 H), 2.96-3.04 (m, 2 H), 2.78 (t, *J*=7.63 Hz, 2 H), 2.67 (t, *J*=7.63 Hz, 2 H), 1.96-2.02 (m, 1 H), 1.86-1.92 (m, *J*=5.65, 3.20 Hz, 1 H), 1.54-1.63 (m, *J*=6.87, 3.66, 3.51 Hz, 2 H), 1.42-1.49 (m, 1 H)。MS (LC/MS) R.T.=0.26 ; $[M+H]^+=293.0$ 。

實例 284

(R)-N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

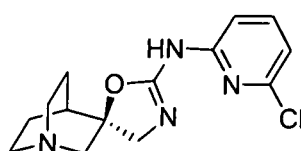


由實例 267 之方法由 2-胺基-3-氟-5-氯吡啶起始製備 (R)-N-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR (500 MHz, *DMSO-D*₆) δ ppm 8.81 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.79 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.83

(d, $J=9.46$ Hz, 1 H), 3.58 (d, $J=9.46$ Hz, 1 H), 2.99 (s, 2 H), 2.71-2.80 (m, 2 H), 2.61-2.70 (m, 2 H), 2.00 (s, 1 H), 1.83-1.92 (m, 1 H), 1.53-1.62 (m, 2 H), 1.41-1.50 (m, 1 H)。MS (LC/MS) R.T.=0.52 ; $[M+]^+=311.0$ 。

實例285

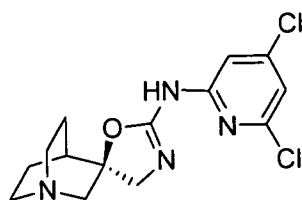
(R)-N-(6-氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



由實例267之方法由2-胺基-6-氯吡啶起始製備(R)-N-(6-氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-D_6$) δ ppm 8.33-8.42 (m, 1 H), 7.60-7.68 (m, 1 H), 6.94 (d, $J=7.02$ Hz, 1 H), 6.72-6.81 (m, 1 H), 3.86 (d, $J=9.46$ Hz, 1 H), 3.57 (d, $J=10.07$ Hz, 1 H), 2.97 (s, 2 H), 2.69-2.78 (m, 2 H), 2.63-2.68 (m, $J=7.63$, 7.63 Hz, 2 H), 1.95-2.03 (m, 1 H), 1.83-1.92 (m, 1 H), 1.53-1.62 (m, 2 H), 1.41-1.49 (m, 1 H)。MS (LC/MS) R.T.=0.43 ; $[M+H]^+=293.0$ 。

實例286

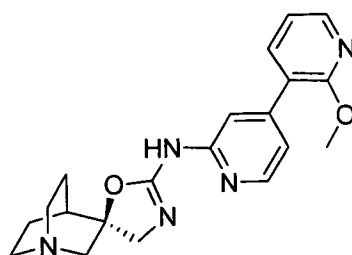
(R)-N-(4,6-二氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



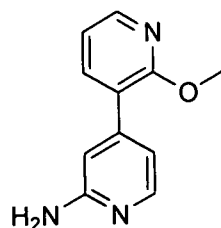
由實例 267 之方法由 2-胺基-4,6-二氯吡啶起始製備 (R)-N-(4,6-二氯吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺。¹H NMR (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 8.43 (s, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 3.86 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 3.59 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 2.98 (s, 2 H), 2.58-2.86 (m, 4 H), 1.94-2.13 (m, 1 H), 1.78-1.95 (m, 1 H), 1.36-1.65 (m, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=0.87; $[M+H]^+=327.0$ 。

實例 287

(R)-N-(2-甲氧基-3-(4'-吡啶)-2'-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



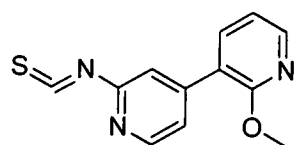
步驟 A: N-(2,4-二氯苯基)-2,2-二乙氧基乙醯亞胺醯胺



向於 DMF (25 mL) 中之 4-溴吡啶-2-胺 (0.5 g, 2.8 mmol)、2-甲氧基吡啶-3-基醯胺 (0.52 g, 3.4 mmol) 中添加 1 N 碳酸

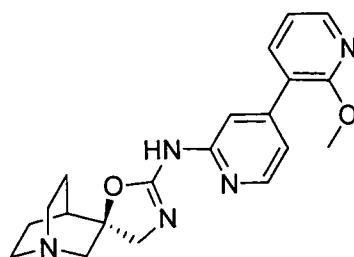
鈉(10 mL, 2.3 mmol), 接著添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(0.21 g, 0.26 mmol)。在85°C下攪拌反應混合物3小時, 且隨後冷卻至室溫。用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取產物, 經MgSO₄乾燥, 過濾且在真空中濃縮。經層析(Biotage: 100至90/10%乙酸乙酯-乙酸乙酯/甲醇)純化粗產物以得到呈棕色粉末狀之2-甲氧基-3,4'-聯吡啶-2'-胺(0.53 g, 2.63 mmol, 產率93%)。產物直接用於下一步驟中。

步驟B: 2'-異硫氰基-2-甲氧基-3,4'-聯吡啶



向於二氯甲烷(20 mL)中之2-甲氧基-3,4'-聯吡啶-2'-胺(0.53 g, 2.63 mmol)中添加1,1'-硫羰基聯吡啶-2(1H)-酮(0.62 g, 2.7 mmol), 且在40°C下攪拌反應混合物4小時。冷卻反應至室溫且層析(Biotage: 10-100%乙酸乙酯/己烷)以得到2'-異硫氰基-2-甲氧基-3,4'-聯吡啶(0.46 g, 1.9 mmol, 產率71.8%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.67 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H), 8.26 (dd, *J*=4.88, 1.53 Hz, 1 H), 8.15 (dd, *J*=8.24, 2.44 Hz, 1 H), 7.89 (dd, *J*=7.32, 1.53 Hz, 1 H), 7.48 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 7.15 (dd, *J*=7.32, 4.88 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=2.87; [M+H]⁺=244.9。

步驟D: (*R*)-*N*-(2-甲氧基-3,4'-聯吡啶-2'-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

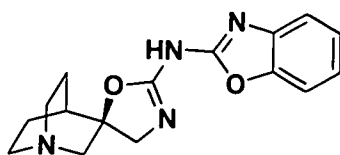


在室溫下向於DMF(20 mL)中之2'-異硫氰基-2-甲氧基-3,4'-聯吡啶(0.09 g, 0.37 mmol)中添加工₃N(0.11 mL, 0.81 mmol)及(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(0.09 g, 0.37 mmol)。在70℃下攪拌反應2小時。冷卻反應至室溫且在真空中濃縮。經層析(Biotage: 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH)純化粗脛以得到純脛中間物。隨後用DMF(20 mL)及N,N'-二異丙基碳化二亞胺(0.17 mL, 1.1 mmol)處理產物。加熱反應至90℃歷時18小時。冷卻反應至室溫且濃縮以得到粗產物。經層析(Biotage: 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH)純化粗產物且合併含產物溶離份。LC/MS及¹H NMR表明可能存在一些雜質。使不純產物經受逆相HPLC以得到呈白色粉末狀之(R)-N-(2-甲氧基-3,4'-聯吡啶-2'-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(0.02 g, 0.05 mmol, 產率14.05%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 9.07 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.17 (dd, *J*=4.73, 1.68 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J*=7.32 Hz, 2 H), 7.10 (dd, *J*=7.32, 4.88 Hz, 1 H), 6.79-6.92 (m, 1 H), 3.76-3.97 (m, 4 H), 3.51-3.66 (m, 1 H), 2.92-3.09 (m, 2 H), 2.59-2.82 (m, 4 H), 1.85-2.03 (m, 2 H), 1.53-1.71 (m, 2 H), 1.35-1.49 (m, 1

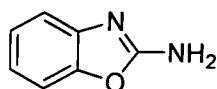
H) 。 MS (LC/MS) R.T.=1.05 ; $[M+H]^+=366.1$ 。

實例 288

(*R*)-*N*-(苯并[*d*]噁唑-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環
[2.2.2]辛烷]-2-胺

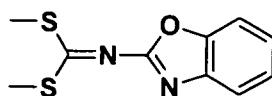


步驟 A : 苯并[*d*]噁唑-2-胺



在室溫下向烘乾圓底燒瓶中裝入二(1*H*-咪唑-1-基)甲亞胺 (500 mg , 3.10 mmol) 、 2-胺基苯酚 (188 mg , 1.724 mmol) 及無水 THF (20 mL) 。在 N_2 下回流所得懸浮液 2 小時以基於 LC/MS 實現完全轉化。在真空中移除溶劑且以 Biotage Flash 收集器用 30-80% EtOAc/己烷 (1200 mL) 溶離純化殘餘物以得到呈白色固體狀之預期產物 苯并[*d*]噁唑-2-胺 (200 mg , 1.5 mmol , 產率 87%) 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.20 (br. s., 2 H) 7.02-7.11 (m, 1 H) 7.17-7.22 (m, 1 H) 7.29 (d, $J=7.53$ Hz, 1 H) 7.36 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H) 。 MS (LC/MS) R.T.=1.05 ; $[M+H]^+=134.96$ 。

步驟 B : 苯并[*d*]噁唑-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯



向苯并[d]噁唑-2-胺(200 mg, 1.491 mmol)於DMF(10 mL)中之無色溶液中添加氫氧化鈉(20 N, 149 μ L, 2.98 mmol)以得到綠色懸浮液。在室溫下攪拌混合物15分鐘。添加二硫化碳(225 μ L, 3.73 mmol)以得到深棕色溶液。在室溫下攪拌反應15分鐘, 接著添加氫氧化鈉(20 N, 149 μ L, 2.98 mmol)且再攪拌10分鐘。隨後逐滴添加碘甲烷(224 μ L, 3.58 mmol)。12分鐘後沈澱出綠色固體。在室溫下再攪拌反應2小時。藉由過濾收集固體, 用DMF(2 $\times$ 1 mL)、H₂O(2 $\times$ 1 mL)洗滌, 在低真空(house vacuum)下乾燥30分鐘且再在烘箱中在真空中乾燥隔夜以得到呈白色固體狀之預期產物苯并[d]噁唑-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯(258.5 mg, 1.085 mmol, 產率72.7%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.70 (s, 6 H) 7.24-7.34 (m, 2 H) 7.45-7.50 (m, 1 H) 7.66-7.74 (m, 1 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.76, [M+H]⁺=238.96。

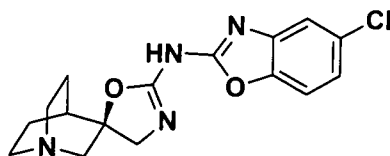
步驟C: (R)-N-(苯并[d]噁唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

在室溫下向10 mL小瓶中裝入(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(69.5 mg, 0.361 mmol)、DMF(2 mL)、DIEA(0.063 mL, 0.361 mmol)及Cs₂CO₃(235 mg, 0.722 mmol), 接著裝入苯并[d]噁唑-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯(86 mg, 0.361 mmol)。在室溫下攪拌所得懸浮液1小時。隨後LC/MS表明起始物質耗盡。用MeOH稀釋混合物且經製備型HPLC純化以得到呈褐色膠狀之預期產物(R)-N-(苯并[d]噁唑-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛

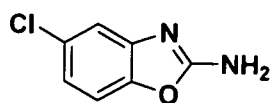
烷]-2-胺 (101.5 mg, 0.323 mmol, 產率 90%)。¹H NMR (400 MHz, 丙酮-d₆) δ ppm 2.07-2.14 (m, 2 H) 2.20 (ddd, *J*=8.78, 5.27, 3.26 Hz, 2 H) 2.33-2.45 (m, 1 H) 2.62 (d, *J*=2.26 Hz, 1 H) 3.34-3.47 (m, 3 H) 3.48-3.58 (m, 1 H) 3.75-3.88 (m, 2 H) 4.15 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 4.32 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 7.13-7.26 (m, 2 H) 7.41 (td, *J*=3.70, 1.63 Hz, 1 H) 9.24 (br, s, 1H)。MS (LC/MS) R.T.=0.792, [M+H]⁺=299.17。

實例 289

(*R*)-*N*-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



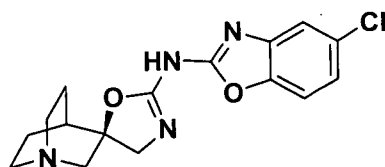
步驟 A：5-氯苯并[d]噁唑-2-基二硫代碳酸鹽亞胺酸二甲酯



向 5-氯苯并[d]噁唑-2-胺 (700 mg, 4.15 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之棕色溶液中添加氫氧化鈉 (20 N, 415 μL, 8.30 mmol) 以得到灰色懸浮液。在室溫下攪拌混合物 15 分鐘。在室溫下添加二硫化碳 (626 μL, 10.38 mmol) 以得到棕色溶液。在室溫下攪拌混合物 15 分鐘，隨後添加氫氧化鈉 (20 N, 208 μL, 4.16 mmol)。10 分鐘後，逐滴添加碘甲烷

(623 μ L, 9.97 mmol)。灰色固體自溶液中析出。在室溫下再攪拌反應2小時。藉由過濾收集固體，用DMF/H₂O (50:50, 2 $\times$ 2 mL)洗滌，在低真空下乾燥30分鐘且再在烘箱中在65 $^{\circ}$ C下在真空下乾燥1.5小時以得到呈灰白色固體狀之預期產物5-氯苯并[d]噁唑-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯 (780 mg, 2.86 mmol, 產率68.9%)，其足夠純可用於下一步驟中。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.69 (s, 6 H) 7.37 (dd, *J*=8.53, 2.26 Hz, 1 H) 7.66 (d, *J*=9.03 Hz, 1 H) 7.75 (d, *J*=1.76 Hz, 1 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.44 ; [M+H]⁺=272.9。

步驟B：*(R)*-*N*-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

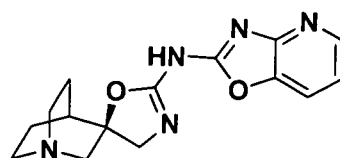


在室溫下向10 mL小瓶中裝入(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽 (106 mg, 0.550 mmol)、DMF(2 mL)、DIEA(0.096 mL, 0.550 mmol)及Cs₂CO₃(358 mg, 1.100 mmol)，接著裝入5-氯苯并[d]噁唑-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯(150 mg, 0.550 mmol)。在室溫下攪拌所得懸浮液1小時。隨後LC/MS表明起始物質耗盡。用MeOH稀釋反應混合物且經製備型HPLC純化以得到呈白色固體狀之預期產物*(R)*-*N*-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(106.5 mg, 0.3 mmol, 產率

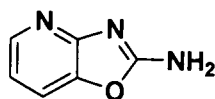
53.0%)。 ^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ ppm 2.08-2.30 (m, 3 H) 2.35-2.48 (m, 1 H) 2.60-2.73 (m, 1 H) 3.48 (qd, $J=7.53$, 7.28 Hz, 3 H) 3.54-3.68 (m, 1 H) 3.79-4.00 (m, 2 H) 4.18 (d, $J=10.54$ Hz, 1 H) 4.35 (d, $J=10.54$ Hz, 1 H) 7.19 (dd, $J=8.53$, 2.01 Hz, 1 H) 7.30-7.47 (m, 2 H) 9.10 (br. s., 1 H)。 MS(LC/MS) R.T.=1.56; $[\text{M}+\text{H}]^+=333.13$ 。

實例290

(*R*)-*N*-(噁唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

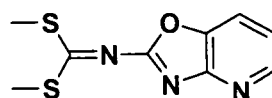


步驟A：噁唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺



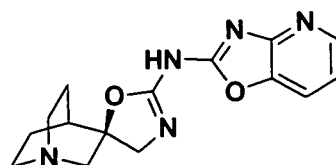
在室溫下向烘乾圓底燒瓶中裝入二(1*H*-咪唑-1-基)甲亞胺(500 mg, 3.10 mmol)、2-胺基吡啶-3-醇(171 mg, 1.551 mmol)及無水 THF(20 mL)。在 N_2 下回流所得懸浮液1小時。隨後 LC/MS 表明起始物質完全耗盡。在真空中移除溶劑，且殘餘物在未經進一步純化之情況下用於下一步驟中。MS(LC/MS) R.T.=0.235; $[\text{M}+\text{H}]^+=136.09$ 。

步驟B：噁唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基二硫代碳酸鹽亞胺酸二甲酯



向於DMF(12 mL)中之步驟A之粗噁唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺(811 mg, 6 mmol)中添加NaOH(20 N, 600 μ L, 12.00 mmol)以得到褐色溶液，在室溫下攪拌該溶液15分鐘。隨後添加二硫化碳(904 μ L, 15.00 mmol)以得到橙色溶液。在室溫下攪拌混合物15分鐘，隨後添加NaOH(20 N, 600 μ L, 12.00 mmol)且繼續攪拌10分鐘以得到暗紅色溶液。逐滴添加碘甲烷(900 μ L, 14.40 mmol)，使得1小時後沈澱出黃色固體以得到約80%轉化率。用MeOH稀釋混合物且經由製備型HPLC純化以得到呈白色固體狀之預期產物噁唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基二硫代碳酸鹽亞胺酸二甲酯(35 mg, 0.146 mmol, 產率2.4%)。¹H NMR (400 MHz, *CDCl*₃) δ ppm 2.71 (s, 6 H) 7.22 (dd, *J*=8.03, 5.02 Hz, 1 H) 7.72 (dd, *J*=8.03, 1.25 Hz, 1 H) 8.49 (dd, *J*=5.02, 1.51 Hz, 1 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.358; [M+H]=240.04。

步驟C：(R)-N-(噁唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)-4*H*-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

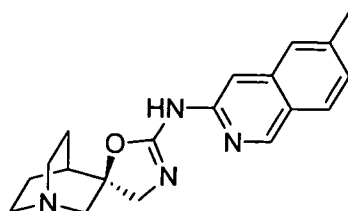


在室溫下向10 mL小瓶中裝入(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(8.53 mg, 0.044 mmol)、DMF(2 mL)、DIEA(7.74 μ L, 0.04 mmol)及Cs₂CO₃(28.9 mg, 0.089

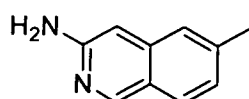
mmol)，接著裝入噁唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基二硫代碳醯亞胺酸二甲酯(10.6 mg, 0.044 mmol)。在室溫下攪拌所得懸浮液1小時。LC/MS表明起始物質完全耗盡。用MeOH稀釋反應混合物且經由製備型HPLC純化以得到呈白色固體狀之預期產物(R)-N-(噁唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺(13 mg, 0.038 mmol, 產率86%)。¹H NMR (400 MHz, 丙酮-*d*₆) δ ppm 1.54-1.60 (m, 1 H) 1.71-1.77 (m, 2 H) 2.16-2.24 (m, 1 H) 2.77-2.82 (m, 2 H) 2.89 (t, *J*=7.91 Hz, 4 H) 3.13-3.25 (m, 2 H) 3.90 (d, *J*=10.29 Hz, 1 H) 4.22 (d, *J*=10.29 Hz, 1 H) 7.13 (dd, *J*=8.03, 5.02 Hz, 1 H) 7.70 (dd, *J*=7.91, 1.13 Hz, 1 H) 8.27 (dd, *J*=5.14, 1.13 Hz, 1 H) 9.11 (br. s., 1 H)。MS (LC/MS) R.T.=0.443; [M+H]⁺=300.16。

實例291

(2*R*)-N-(6,8-二甲基-3-異喹啉基)-4'*H*-螺[4-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,5'-[1,3]噁唑]-2'-胺



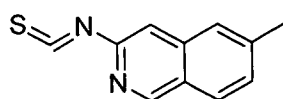
步驟A：6-甲基異喹啉-3-胺



在周圍溫度下向2,2-二乙氧基乙醯亞胺酸甲酯(1.1 g,

6.82 mmol)於甲醇(8 mL)中之溶液中逐滴添加對甲苯基甲胺(0.788 g, 6.50 mmol)。隨後將反應燒瓶放入預加熱油浴中且在70℃下攪拌16小時，隨後移除且使之冷卻。在減壓下移除揮發性組分，且在周圍溫度下將粗物質逐滴添加至硫酸(5 mL)中。攪拌反應混合物72小時，隨後將燒瓶放入冰水浴中，用水(50 mL)稀釋，且用氫氧化鈉(10 N)緩慢中和至pH=10。當反應混合物變成鹼性時，形成灰色沈澱物。過濾該沈澱物，用水洗滌且乾燥以得到呈灰色粉末狀之6-甲基異喹啉-3-胺(0.65 g, 63%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.73 (s, 1 H), 7.69 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.00 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H), 5.81 (s, 1 H), 2.40 (s, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.37; [M+H]⁺=159.10。

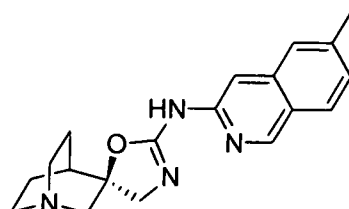
步驟B：3-異硫氰基-6-甲基異喹啉



在周圍溫度下向1,1'-硫羰基聯吡啶-2(1H)-酮(220 mg, 0.948 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加6-甲基異喹啉-3-胺(125 mg, 0.790 mmol)。將反應混合物放入預加熱油浴器中且在40℃下攪拌18小時，隨後自油浴移出且冷卻至周圍溫度。濃縮混合物且經矽膠層析(5-30%於己烷中之乙酸乙酯)純化粗物質以得到呈灰白色固體狀之3-異硫氰基-6-甲基異喹啉(75 mg, 0.375 mmol, 產率47.4%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.03 (s, 1 H), 7.88 (d,

$J=8.24$ Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.46 (dd, $J=8.24$, 1.53 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H) 2.57 (s, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=1.92 ; $[M+H]^+=201.13$ 。

步驟 C : (R)-N-(6-甲基異喹啉-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

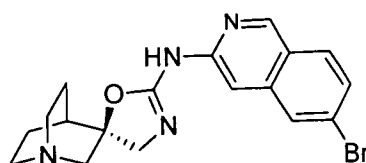


向於 N,N-二甲基甲醯胺 (6 mL) 中之 (S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽 (65.8 mg, 0.285 mmol) 中添加三乙胺 (0.090 mL, 0.63 mmol) 及 3-異硫氰基-6-甲基異喹啉 (57 mg, 0.285 mmol)。隨後將懸浮液放入預加熱油浴中且在 70°C 下攪拌 2 小時 30 分鐘。隨後添加 N,N'-二異丙基碳化二亞胺 (0.177 mL, 1.14 mmol)，且在 85°C 下攪拌混合物 16 小時。濃縮混合物且經矽膠層析 (0-40% 於氯仿中之 [9:1 甲醇 : 氫氧化銨]) 純化，接著由逆相製備型 HPLC (0-40% TFA-甲醇-水) 純化。將產物溶液連同 MeOH (3×10 mL) 經 UCT Clean-up CHQAX15M25 濾筒過濾且濃縮以得到呈褐色膠狀之預期產物 (S)-1-((3-羥基吡啶-3-基)甲基)-3-(6-甲基異喹啉-3-基)硫脲。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.11 (s, 1 H), 8.02 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.47 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H), 4.47 (d, $J=10.54$ Hz, 1 H), 4.31 (d, $J=10.54$ Hz, 1 H), 4.10 (d, $J=14.81$ Hz, 1 H),

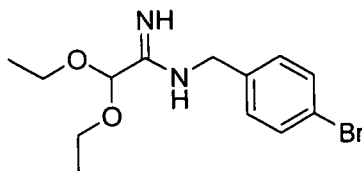
3.92 (d, $J=14.81$ Hz, 1 H), 3.53-3.71 (m, 2 H), 3.27-3.51 (m, 3 H), 2.84 (br.s, 1 H), 2.55 (s, 3H), 2.48 (m, 1 H), 2.10-2.30 (m, 3H)。MS (LC/MS) R.T.=1.24; $[M+H]^+=323.2$ 。

實例 292

(R)-N-(6-溴異喹啉-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環
[2.2.2]辛烷]-2-胺

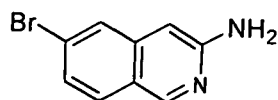


步驟A：N-(4-溴苯基)-2,2-二乙氧基乙醯亞胺醯胺



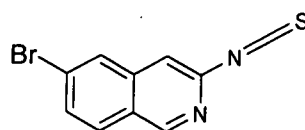
向2,2-二乙氧基乙醯亞胺酸甲酯(3.35 g, 20.78 mmol)於
甲醇(10 mL)中之溶液中添加(4-溴苯基)甲胺鹽酸鹽(2.359
g, 10.39 mmol)及甲醇鈉(2.376 mL, 10.39 mmol)。在70℃
下加熱混濁混合物1.5小時，且濃縮所得黃色混合物。經
矽膠用100%乙酸乙酯純化殘餘物以得到黃色黏性油狀物
(2.04 g, 62%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.47 (2
H, d, $J=8.56$ Hz), 7.23 (2 H, d, $J=8.06$ Hz), 6.76 (1 H, br.
s.), 5.31 (1 H, br. s.), 4.94 (1 H, br. s.), 4.45 (2 H, br. s.),
3.47-3.77 (4 H, m), 1.26 (6 H, t, $J=7.05$ Hz)。 LCMS :R.T.=2.12; $[M+2]^+=317.2$ 。

步驟B：6-溴異喹啉-3-胺



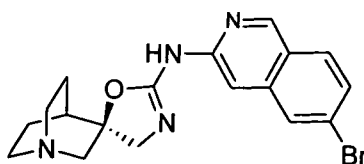
在 40°C 下加熱於硫酸 (4 mL, 95-98%) 中之 N-(4-溴苯基)-2,2-二乙氧基乙醯亞胺醯胺 (1.53 g, 4.85 mmol) 14 小時。用 1 M NaOH 中和混合物至 pH 7 且過濾所得懸浮液。經矽膠層析用 20-55% 於己烷中之乙酸乙酯純化殘餘物。濃縮所要溶離份以得到棕黃色固體 (0.434 g, 40%)。LCMS: R.T.=1.62; $[M+2]^+=225.1$ 。

步驟 C: 6-溴-3-異硫氰基異喹啉



在室溫下向 1,1'-硫羰基聯吡啶-2(1H)-酮 (0.251 g, 1.080 mmol) 於二氯甲烷中之溶液中添加 6-溴異喹啉-3-胺 (0.241 g, 1.080 mmol)。在室溫下攪拌溶液 3 小時。LC/MS 表明形成所要產物。經矽膠層析 (0-10% 乙酸乙酯-己烷) 純化深橙色溶液以得到呈黃色油狀之 6-溴-3-異硫氰基異喹啉 (0.1 g, 0.377 mmol, 產率 35%)。R.T.=2.54; $[M+H]^+=267.04$ 。

步驟 D: (R)-N-(6-溴異喹啉-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

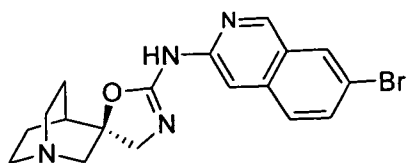


向於 N,N-二甲基甲醯胺 (15 mL) 中之 (S)-3-(胺基甲基)哌

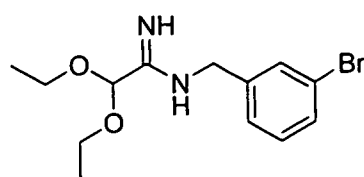
啖-3-醇二鹽酸鹽 (0.086 g, 0.377 mmol) 中添加 Cs_2CO_3 (0.307 g, 0.943 mmol) 及 6-溴-3-異硫氰基異喹啉 (0.1 g, 0.377 mmol)。在室溫下攪拌懸浮液 30 分鐘。隨後添加 $\text{N,N}'$ -二異丙基碳化二亞胺 (0.176 mL, 1.132 mmol)，且再攪拌混合物 18 小時。濃縮混合物且經矽膠層析 (5-25% [9.5:0.5 甲醇：氫氧化銨]-乙酸乙酯) 純化以得到呈黃色固體狀之 (R)-N-(6-溴異喹啉-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.054 g, 0.135 mmol, 產率 36%)。 ^1H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 9.04 (1 H, s), 7.80-8.05 (2 H, m), 7.55 (1 H, dd, $J=8.81, 1.76$ Hz), 7.37 (1 H, br. s.), 4.10 (1 H, d, $J=10.58$ Hz), 3.87 (1 H, d, $J=10.83$ Hz), 3.68-3.77 (1 H, m), 3.56-3.67 (1 H, m), 3.29-3.49 (4 H, m), 2.45 (1 H, br. s.), 2.28-2.41 (1 H, m), 1.86-2.15 (3 H, m)。LCMS: R.T.=1.76; $[\text{M}]^+=387.21$ 。

實例 293

(R)-N-(7-溴異喹啉-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

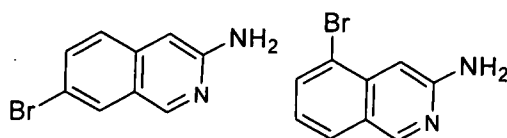


步驟 A: N-(3-溴苯基)-2,2-二乙氧基乙醯亞胺醯胺



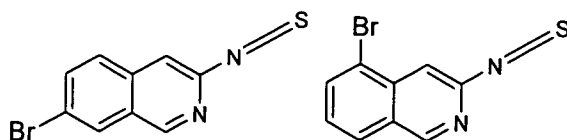
向2,2-二乙氧基乙醯亞胺酸甲酯(5.042 g, 31.3 mmol)於甲醇(15 mL)中之溶液中添加(3-溴苯基)甲胺鹽酸鹽(3.62 g, 15.64 mmol)及甲醇鈉(3.58 mL, 15.64 mmol)。在70°C下加熱混濁混合物1.5小時，且濃縮所得黃色混合物。經矽膠層析用100%乙酸乙酯純化殘餘物。濃縮所要溶離份以得到黃色黏性油狀物(2.5 g, 51%)。LCMS:R.T.=2.11; $[M+2]^+=317.06$ 。

步驟B：7-溴異喹啉-3-胺及5-溴異喹啉-3-胺



在40°C下加熱於硫酸(5 mL, 95-98%)中之N-(3-溴苯基)-2,2-二乙氧基乙醯亞胺醯胺(2.5 g, 7.93 mmol)54小時。用10 M NaOH水溶液中中和混合物至pH 7且過濾所得懸浮液。經矽膠層析相繼用20-55%於己烷中之乙酸乙酯及100%乙酸乙酯純化殘餘物。濃縮溶離份以得到含產物混合物之棕色固體(1.0 g, 57%)。LCMS:R.T.=1.56; $[M+2]^+=225.1$ 。該混合物直接用於下一步驟中。

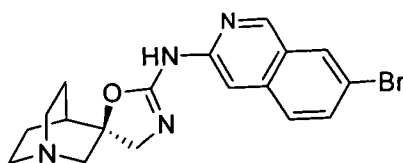
步驟C：7-溴-3-異硫羰基異喹啉及5-溴-3-異硫羰基異喹啉



在室溫下向1,1'-硫羰基聯吡啶-2(1H)-酮(1.145 g, 4.93 mmol)於二氯甲烷中之溶液中添加步驟B之7-溴異喹啉-3-

胺與5-溴異喹啉-3-胺之混合物(1.0 g, 4.5 mmol)。在室溫下攪拌橙色溶液18小時。LCMS表明形成產物。經矽膠層析(0-5%乙酸乙酯-己烷)純化深橙色溶液。合併且在真空中濃縮第一產物溶離份以得到呈黃色固體狀之7-溴-3-異硫氰基異喹啉(0.27 g, 0.377 mmol, 產率22%)。 ^1H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 9.19 (1 H, s), 8.41 (1 H, s), 7.86-8.02 (2 H, m), 7.76 (1 H, s)。R.T.=4.28; $[\text{M}+\text{H}]^+=267.04$ 。合併且在真空中濃縮第二產物溶離份以得到呈黃色固體狀之5-溴-3-異硫氰基異喹啉(0.25 g, 0.377 mmol, 產率21%)。 ^1H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 9.24 (1 H, s), 8.23 (1 H, d), 8.15 (1 H, d), 7.81 (1 H, s), 7.64 (1 H, t)。LCMS:R.T.=4.61; $[\text{M}+\text{H}]^+=267.04$ 。

步驟D: (R)-N-(7-溴異喹啉-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺

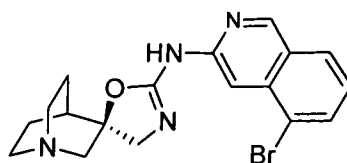


向於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(0.207 g, 0.905 mmol)中添加 Cs_2CO_3 (0.737 g, 2.263 mmol)及7-溴-3-異硫氰基異喹啉(0.24 g, 0.905 mmol)。在室溫下攪拌懸浮液30分鐘。隨後添加N,N'-二異丙基碳化二亞胺(0.423 mL, 2.72 mmol), 且在室溫下攪拌混合物18小時。濃縮混合物且經矽膠層析使用5-15%於乙酸乙酯中之[9:1甲醇:氫氧化銨]純化。濃

縮所要溶離份且再使用 5-15% 於乙酸乙酯中之 [9.5:0.5 甲醇：氫氧化銨] 純化以得到呈黃色固體狀之 ((R)-N-(7-溴異喹啉-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.061 g, 0.156 mmol, 產率 17%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.96 (1 H, s), 8.12 (1 H, s), 7.66 (2 H, s), 7.32 (1 H, s), 4.01 (1 H, d), 3.73 (1 H, d), 3.35-3.42 (1 H, m), 3.22-3.29 (1 H, m), 2.84-3.17 (4 H, m), 2.13-2.35 (2 H, m), 1.62-1.96 (3 H, m)。LCMS:R.T.=1.76; [M]⁺=387.21。

實例 294

((R)-N-(5-溴異喹啉-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺



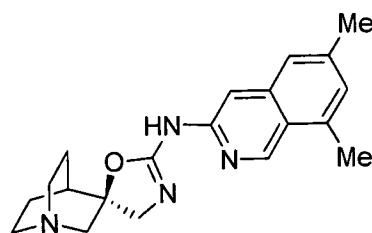
向於 N,N'-二甲基甲醯胺 (20 mL) 中之 (S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽 (0.207 g, 0.905 mmol) 中添加 Cs₂CO₃ (0.737 g, 2.263 mmol) 及 5-溴-3-異硫氰基異喹啉 (0.24 g, 0.905 mmol)。在室溫下攪拌懸浮液 30 分鐘。隨後添加 N,N'-二異丙基碳化二亞胺 (0.423 mL, 2.72 mmol)，且在室溫下攪拌混合物 18 小時。濃縮混合物且經矽膠層析 (5-15% [9.5:0.5 甲醇：氫氧化銨]-乙酸乙酯) 純化。濃縮所要溶離份且再使用 5-15% 於乙酸乙酯中之 [9.5:0.5 甲醇：氫氧化銨] 純化以得到呈黃色固體狀之 (R)-N-(5-溴異喹啉-3-基)-4H-1'-氮雜螺[噁唑-5,3'-雙環[2.2.2]辛烷]-2-胺 (0.248 g,

0.634 mmol，產率 70%)。

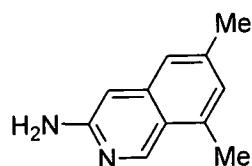
^1H NMR (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.99 (1 H, s), 7.91 (2 H, dd), 7.55 (1 H, br. s.), 7.28 (1 H, t), 3.96 (1 H, d), 3.65 (1 H, d), 3.17-3.26 (1 H, m), 3.03-3.13 (1 H, m), 2.70-2.99 (4 H, m), 2.03-2.30 (2 H, m), 1.47-1.87 (3 H, m)。LCMS:R.T.=1.69; $[\text{M}+2]^+=389.21$ 。

實例 295

(2*R*)-*N*-(6,8-二甲基-3-異喹啉基)-4'*H*-螺[4-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,5'-[1,3]噁唑]-2'-胺



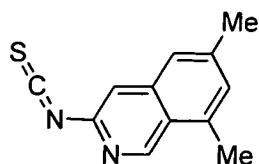
步驟 A：6,8-二甲基異喹啉-3-胺



在周圍溫度下向 2,2-二乙氧基乙醯亞胺酸甲酯 (1.5 g, 9.3 mmol) 於甲醇 (4.9 mL) 中之溶液中逐滴添加 (2,4-二甲基苯基) 甲胺 (1.2 g, 8.9 mmol)。隨後將反應燒瓶放入預加熱油浴中且在 70°C 下攪拌 16 小時，隨後冷卻且在減壓下移除揮發性組分。在周圍溫度下向硫酸 (19.7 mL) 中逐滴添加粗物質且攪拌 72 小時。隨後將燒瓶放入冰水浴中，用水 (50 mL) 稀釋，且用氫氧化鈉 (10 N) 緩慢中和至 pH=10。當反應

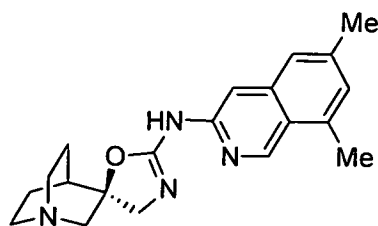
混合物變成鹼性時，形成橙色沈澱物。過濾該沈澱物，用水洗滌且乾燥以得到6,8-二甲基異喹啉-3-胺(1.37 g, 7.95 mmol, 90%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.82 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=0.77; $[M+H]^+=173.15$ 。

步驟B：3-異硫氰基-6,8-二甲基異喹啉



在周圍溫度下向1,1'-硫羰基聯吡啶-2(1H)-酮(1.35 g, 5.8 mmol)於二氯甲烷(19 mL)中之溶液中添加6,8-二甲基異喹啉-3-胺(1 g, 5.8 mmol)。將反應混合物放入預加熱油浴中且在40°C下攪拌18小時，隨後冷卻，濃縮，且經矽膠層析(10-35%於己烷中之乙酸乙酯)純化粗物質以得到呈黃色固體狀之3-異硫氰基-6,8-二甲基異喹啉(93.7 mg, 0.437 mmol, 8%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.20 (s, 1 H), 7.36-7.44 (m, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 2.75 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=2.03; $[M+H]^+=215.1$ 。

步驟C：(2R)-N-(6,8-二甲基-3-異喹啉基)-4'H-螺[4-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,5'-[1,3]噁唑]-2'-胺

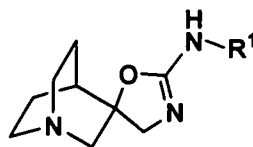


向於N,N-二甲基甲醯胺(1.4 mL)中之(S)-3-(胺基甲基)吡啶-3-醇二鹽酸鹽(99 mg, 0.43 mmol)中添加三乙胺(0.18 mL, 1.3 mmol)及3-異硫氰基-6,8-二甲基異喹啉(93 mg, 0.43 mmol)。隨後將懸浮液放入預加熱油浴中且在70°C下攪拌2小時30分鐘。隨後添加N,N'-二異丙基碳化二亞胺(0.27 mL, 1.7 mmol), 且在85°C下攪拌混合物16小時。濃縮混合物且經矽膠層析(0-40%於氯仿中之[9:1甲醇: 氫氧化銨])純化, 接著由逆相製備型HPLC(0-40%[0.1% TFA]-甲醇-水)純化以得到呈白色固體狀之呈三氟乙酸鹽形式之(2R)-N-(6,8-二甲基-3-異喹啉基)-4'H-螺[4-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2,5'-[1,3]噁唑]-2'-胺(24 mg, 0.053 mmol, 產率12%)。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.29 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 4.38 (d, J=11.04 Hz, 1 H), 4.17 (d, J=11.04 Hz, 1 H), 3.94-4.10 (m, 1 H), 3.86 (dd, J=15.06, 2.26 Hz, 1 H), 3.51-3.67 (m, 1 H), 3.37-3.51 (m, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 2.73 (d, J=3.51 Hz, 1 H), 2.48-2.57 (m, 3 H), 2.30-2.46 (m, 1 H), 1.94-2.28 (m, 3 H)。MS (LC/MS) R.T.=0.90; [M+H]⁺=337.38。

對熟習此項技術者而言將顯而易見, 本揭示案不限於前述說明性實例且其在不悖離其必要屬性之情況下可以其他特定形式體現。因此, 希望實例在所有態樣中均視為說明性的而非限制性的, 參考隨附申請專利範圍而非前述實例, 且因此意欲申請專利範圍等效物含義及範圍內之所有變化均包涵於本發明中。

七、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物或其立體異構物：



I,

其中

R^1 係選自由以下各基組成之群：異噁唑基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、吡嗪基、噻嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、喹唑啉基、哌啶基、吲唑基、吲哚基、2-吲哚酮基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、異噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶酮基、噻唑并吡嗪基、噻唑并嘧啶基、三唑并吡啶基、三唑并吡嗪基、吡咯并三嗪基、5,6-二氫苯并[h]喹唑啉基、5H-吡咯并[4,3-d]嘧啶基、6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶基、5,6,7,8-四氫喹唑啉基、7,8-二氫喹唑啉-5(6H)-酮基及四氫苯并噻唑基，且經0-3個獨立地選自由以下各基組成之群之取代基取代：C₁₋₄烷基、C₃₋₇環烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基、C₃₋₇環烷氧基、C₁₋₄烷基硫基、苯氧基、苯甲氧基、鹵基、羥基、氰基、C₁₋₄烷基磺基、NR²R³、吡咯啶酮基、亞甲二氧基、呋喃基、噻吩基、

三唑基、嘧啶基、萘基、 C_{1-4} 烷基醯胺基、 $CONR^2R^3$ 、吡啶基、苯基及苯甲基，且其中吡啶基、苯基及苯甲基係經0-2個獨立地選自由以下各基組成之群之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基及 NR^2R^3 ；

R^2 為氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羥基烷基或 C_{1-4} 胺基烷基；

R^3 為氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 羥基烷基或 C_{1-4} 胺基烷基；

或 R^2 及 R^3 連同其所連接之氮原子一起為吡啶基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、 N -(C_{1-4} 烷基)哌嗪基、嗎啉基或高哌啶基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中 R^1 係選自由以下各基組成之群：二甲基異噁唑基、(甲基)(苯基)異噁唑基、甲基吡唑基、二甲基吡唑基、噻吩基吡唑基、甲氧基苯基吡唑基、噻唑基、溴噻唑基、氟基噻唑基、甲基噻唑基、二甲基噻唑基、(甲基)(苯基)噻唑基、異丙基噻唑基、丁基噻唑基、苯甲基噻唑基、甲氧基苯基甲基噻唑基、苯基噻唑基、氟苯基噻唑基、甲氧基苯基噻唑基、(甲氧基苯基)(甲基)噻唑基、吡啶基噻唑基、(苯基)(甲基)咪唑基、甲基噁二唑基、乙基噁二唑基、甲基噻二唑基、氟苯基噻二唑基、呋喃基噻二唑基、(二甲基甲醯胺基)(甲基)噻唑基、(吡咯啶基酮基)噻唑基、苯基三唑基、吡啶基、溴吡啶基、氟吡啶基、(氟)(氟)吡啶基、(氟)(甲基)吡啶基、二氟吡啶基、氟吡啶基、氟基吡啶基、(氟

基)(甲基)吡啶基、(氟基)(二甲基)吡啶基、甲氧基吡啶基、(甲基吡咯啶基)吡啶基、苯基吡啶基、甲氧基吡啶基吡啶基、噻嗪基、溴噻嗪基、氯噻嗪基、甲基噻嗪基、甲氧基噻嗪基、甲基硫基噻嗪基、吡咯啶基噻嗪基、吡咯啶酮基噻嗪基、苯基噻嗪基、吡啶基噻嗪基、甲氧基吡啶基噻嗪基、嘧啶基、(溴)(異丙基)嘧啶基、(溴)(二甲基)嘧啶基、(溴)(環丙基)嘧啶基、(溴)(甲氧基)嘧啶基、(溴)(苯基)嘧啶基、(溴)(吡啶基)嘧啶基、氯嘧啶基、(氯)(二甲基)嘧啶基、(甲基)(甲氧基)嘧啶基、甲基嘧啶基、乙基嘧啶基、(甲基)(苯基)嘧啶基、二甲基嘧啶基、丁基嘧啶基、異丙基嘧啶基、環丙基嘧啶基、甲氧基嘧啶基、二甲氧基嘧啶基、異丙氧基嘧啶基、環戊氧基嘧啶基、二氟甲氧基嘧啶基、三氟乙氧基嘧啶基、苯氧基嘧啶基、甲基硫基嘧啶基、苯基嘧啶基、氯苯基嘧啶基、甲基苯基嘧啶基、甲氧基苯基嘧啶基、(苯基)(三唑基)嘧啶基、吡啶基嘧啶基、甲氧基吡啶基嘧啶基、甲氧基嘧啶基嘧啶基、萘基嘧啶基、吡嗪基、溴吡嗪基、(溴)(甲氧基)吡嗪基、氯吡嗪基、甲基吡嗪基、二甲基吡嗪基、丁基吡嗪基、氟基吡嗪基、甲氧基吡嗪基、異丙氧基吡嗪基、三氟甲基吡嗪基、苯基吡嗪基及二甲基三嗪基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

3. 如請求項1之化合物，其中R¹係選自由以下各基組成之群：二甲基吡啶并異噁唑基、苯并噁唑基、氯苯并噁唑

基、氟苯基苯并噁唑基、乙基苯基苯并噁唑基、二甲基
胺基苯基苯并噁唑基、吡啶基苯并噁唑基、苯并噻唑
基、乙醯胺基苯并噻唑基、溴苯并噻唑基、氯苯并噻唑
基、(氯)(甲基)苯并噻唑基、(氯)(甲氧基)苯并噻唑基、
氟苯并噻唑基、二氟苯并噻唑基、氯基苯并噻唑基、甲
基苯并噻唑基、二甲基苯并噻唑基、(甲基)(甲氧基)苯
并噻唑基、乙基苯并噻唑基、三氟甲基苯并噻唑基、羟
基苯并噻唑基、甲氧基苯并噻唑基、乙氧基苯并噻唑
基、异丙氧基苯并噻唑基、三氟甲氧基苯并噻唑基、二
氟甲氧基苯并噻唑基、二甲氧基苯并噻唑基、吗啉基苯
并噻唑基、(吡咯啉基酮基)苯并噻唑基、甲基磺醯基苯
并噻唑基、氯噻唑并吡啶基、二甲基噻唑并吡啶基、苯
甲氧基噻唑并吡啶基、二氟甲氧基噻唑并吡啶基、苯并
三唑基、吡啶酮基、吡唑基、溴吡唑基、氯吡唑基、氟
吡唑基、(甲基)(甲氧基)吡唑基、甲氧基吡唑基、三氟
甲基吡唑基、三氟甲氧基吡唑基、二氟甲氧基吡唑基、
苯并咪唑基、氟苯并咪唑基、甲基苯并咪唑基、(甲
基)(甲氧基)苯并咪唑基、甲氧基苯并咪唑基、四氢苯并
噻唑基、呋喃并吡啶基、二甲基呋喃并噻唑基、噻吩并
噻唑基、异丙基噻吩并噻唑基、二甲基噻吩并噻唑基、
氯三唑并吡啶基、甲基三唑并吡啶基、三氟甲基三唑并
吡啶基、甲氧基三唑并吡啶基、三唑并吡嗪基、溴吡咯
并三嗪基、二甲基胺基噻唑并噻唑基、噻唑并吡嗪基、
溴噻唑并吡嗪基、甲氧基噻唑并吡嗪基、甲基硫基噻唑

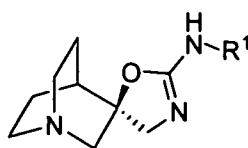
并吡嗪基、甲氧基噻唑并嘧啶基、(甲基)(甲氧基)噻唑并嘧啶基、喹啉基、溴喹啉基、氟喹啉基、甲基喹啉基、(甲基)(甲氧基)喹啉基、異喹啉基、溴異喹啉基、二氟異喹啉基、甲基異喹啉基、二甲基異喹啉基、喹喏啉基、氟喹喏啉基、甲基喹喏啉基、甲氧基喹喏啉基、噻唑啉基、溴噻唑啉基、哌啶基、5,6-二氫苯并[h]噻唑啉基、5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶基、6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶基、5,6,7,8-四氫噻唑啉基及7,8-二氫噻唑啉-5(6H)-酮基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

4. 如請求項1之化合物，其中 R^1 係選自由以下各基組成之群：苯基噻唑基、(氟)(甲基)吡啶基、(溴)(苯基)嘧啶基、甲氧基嘧啶基、二氟甲氧基嘧啶基、二氟乙氧基嘧啶基、環戊氧基嘧啶基、(甲基苯基)嘧啶基、(甲氧基苯基)嘧啶基、溴吡嗪基、氟吡嗪基、甲基硫基吡嗪基、甲氧基苯并噻唑基、乙氧基苯并噻唑基、二氟甲氧基苯并噻唑基、噻唑并吡啶酮基、三氟甲基吡啶基、苯并咪唑基、異喹啉基及噻唑啉基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

5. 如請求項1之化合物，其具有式Ia：



Ia,

或其醫藥學上可接受之鹽。

6. 如請求項5之化合物，其中R¹係選自由以下各基組成之群：二甲基異噁唑基、(甲基)(苯基)異噁唑基、甲基吡唑基、二甲基吡唑基、噻吩基吡唑基、甲氧基苯基吡唑基、噻唑基、溴噻唑基、氟基噻唑基、甲基噻唑基、二甲基噻唑基、(甲基)(苯基)噻唑基、異丙基噻唑基、丁基噻唑基、苯甲基噻唑基、甲氧基苯基甲基噻唑基、苯基噻唑基、氟苯基噻唑基、甲氧基苯基噻唑基、(甲氧基苯基)(甲基)噻唑基、吡啶基噻唑基、(苯基)(甲基)咪唑基、甲基噁二唑基、乙基噁二唑基、甲基噻二唑基、氟苯基噻二唑基、呋喃基噻二唑基、(二甲基甲醯胺基)(甲基)噻唑基、(吡咯啉基酮基)噻唑基、苯基三唑基、吡啶基、溴吡啶基、氟吡啶基、(氟)(氟)吡啶基、(氟)(甲基)吡啶基、二氟吡啶基、氟吡啶基、氟基吡啶基、(氟基)(甲基)吡啶基、(氟基)(二甲基)吡啶基、甲氧基吡啶基、(甲基吡咯啉基)吡啶基、苯基吡啶基、甲氧基吡啶基吡啶基、噻嗪基、溴噻嗪基、氟噻嗪基、甲基噻嗪基、甲氧基噻嗪基、甲基硫基噻嗪基、吡咯啉基噻嗪基、吡咯啉酮基噻嗪基、苯基噻嗪基、吡啶基噻嗪基、甲氧基吡啶基噻嗪基、嘧啶基、(溴)(異丙基)嘧啶基、(溴)(二甲基)嘧啶基、(溴)(環丙基)嘧啶基、(溴)(甲氧基)嘧啶基、(溴)(苯基)嘧啶基、(溴)(吡啶基)嘧啶基、氟嘧啶基、(氟)(二甲基)嘧啶基、(甲基)(甲氧基)嘧啶基、甲基嘧啶基、乙基嘧啶基、(甲基)(苯基)嘧啶基、二甲基

嘧啶基、丁基嘧啶基、異丙基嘧啶基、環丙基嘧啶基、甲氧基嘧啶基、二甲氧基嘧啶基、異丙氧基嘧啶基、環戊氧基嘧啶基、二氟甲氧基嘧啶基、三氟乙氧基嘧啶基、苯氧基嘧啶基、甲基硫基嘧啶基、苯基嘧啶基、氯苯基嘧啶基、甲基苯基嘧啶基、甲氧基苯基嘧啶基、(苯基)(三唑基)嘧啶基、吡啶基嘧啶基、甲氧基吡啶基嘧啶基、甲氧基嘧啶基嘧啶基、萘基嘧啶基、吡嗪基、溴吡嗪基、(溴)(甲氧基)吡嗪基、氯吡嗪基、甲基吡嗪基、二甲基吡嗪基、丁基吡嗪基、氯基吡嗪基、甲氧基吡嗪基、異丙氧基吡嗪基、三氟甲基吡嗪基、苯基吡嗪基及二甲基三嗪基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

7. 如請求項5之化合物，其中R¹係選自由以下各基組成之群：二甲基吡啶并異噁唑基、苯并噁唑基、氯苯并噁唑基、氯苯基苯并噁唑基、乙基苯基苯并噁唑基、二甲基胺基苯基苯并噁唑基、吡啶基苯并噁唑基、苯并噻唑基、乙醯胺基苯并噻唑基、溴苯并噻唑基、氯苯并噻唑基、(氯)(甲基)苯并噻唑基、(氯)(甲氧基)苯并噻唑基、氯苯并噻唑基、二氟苯并噻唑基、氯基苯并噻唑基、甲基苯并噻唑基、二甲基苯并噻唑基、(甲基)(甲氧基)苯并噻唑基、乙基苯并噻唑基、三氟甲基苯并噻唑基、羥基苯并噻唑基、甲氧基苯并噻唑基、乙氧基苯并噻唑基、異丙氧基苯并噻唑基、三氟甲氧基苯并噻唑基、二氟甲氧基苯并噻唑基、二甲氧基苯并噻唑基、嗎啉基苯

并噻唑基、(吡咯啉基酮基)苯并噻唑基、甲基磺醯基苯并噻唑基、氯噻唑并吡啶基、二甲基噻唑并吡啶基、苯甲氧基噻唑并吡啶基、二氟甲氧基噻唑并吡啶基、苯并三唑基、吲哚酮基、吲唑基、溴吲唑基、氯吲唑基、氟吲唑基、(甲基)(甲氧基)吲唑基、甲氧基吲唑基、三氟甲基吲唑基、三氟甲氧基吲唑基、二氟甲氧基吲唑基、苯并咪唑基、氟苯并咪唑基、甲基苯并咪唑基、(甲基)(甲氧基)苯并咪唑基、甲氧基苯并咪唑基、四氫苯并噻唑基、呋喃并吡啶基、二甲基呋喃并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、異丙基噻吩并嘧啶基、二甲基噻吩并嘧啶基、氯三唑并吡啶基、甲基三唑并吡啶基、三氟甲基三唑并吡啶基、甲氧基三唑并吡啶基、三唑并吡嗪基、溴吡咯并三嗪基、二甲基胺基噻唑并嘧啶基、噻唑并吡嗪基、溴噻唑并吡嗪基、甲氧基噻唑并吡嗪基、甲基硫基噻唑并吡嗪基、甲氧基噻唑并嘧啶基、(甲基)(甲氧基)噻唑并嘧啶基、喹啉基、溴喹啉基、氟喹啉基、甲基喹啉基、(甲基)(甲氧基)喹啉基、異喹啉基、溴異喹啉基、二氟異喹啉基、甲基異喹啉基、二甲基異喹啉基、喹啶基、氯喹啶基、甲基喹啶基、甲氧基喹啶基、喹唑啉基、溴喹唑啉基、哌啶基、5,6-二氫苯并[h]喹唑啉基、5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶基、6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶基、5,6,7,8-四氫喹唑啉基及7,8-二氫喹唑啉-5(6H)-酮基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

8. 如請求項5之化合物，其中 R^1 係選自由以下各基組成之群：苯基噻唑基、(氯)(甲基)吡啶基、(溴)(苯基)嘧啶基、甲氧基嘧啶基、二氟甲氧基嘧啶基、二氟乙氧基嘧啶基、環戊氧基嘧啶基、(甲基苯基)嘧啶基、(甲氧基苯基)嘧啶基、溴吡嗪基、氯吡嗪基、甲基硫基吡嗪基、甲氧基苯并噻唑基、乙氧基苯并噻唑基、二氟甲氧基苯并噻唑基、噻唑并吡啶酮基、三氟甲基吡啶基、苯并咪唑基、異喹啉基及喹啉基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

9. 如請求項5之化合物，其中 R^1 係選自由以下各基組成之群：噻唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并噻唑基、噻唑并吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、異喹啉基及喹啉基，且經0-3個獨立地選自由以下各基組成之群之取代基取代： C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、 C_{3-7} 環烷氧基、 C_{1-4} 烷基硫基、苯氧基、苯甲氧基、鹵基、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基磺基、 NR^2R^3 、吡咯啉酮基、亞甲二氧基、呋喃基、噻吩基、三唑基、嘧啶基、萘基、 C_{1-4} 烷基醯胺基、 $CONR^2R^3$ 、吡啶基、苯基及苯甲基，且其中吡啶基、苯基及苯甲基係經0-2個獨立地選自由以下各基組成之群之取代基取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基及 NR^2R^3 ；

或其醫藥學上可接受之鹽。

10. 如請求項9之化合物，其中 R^1 係選自由以下各基組成之

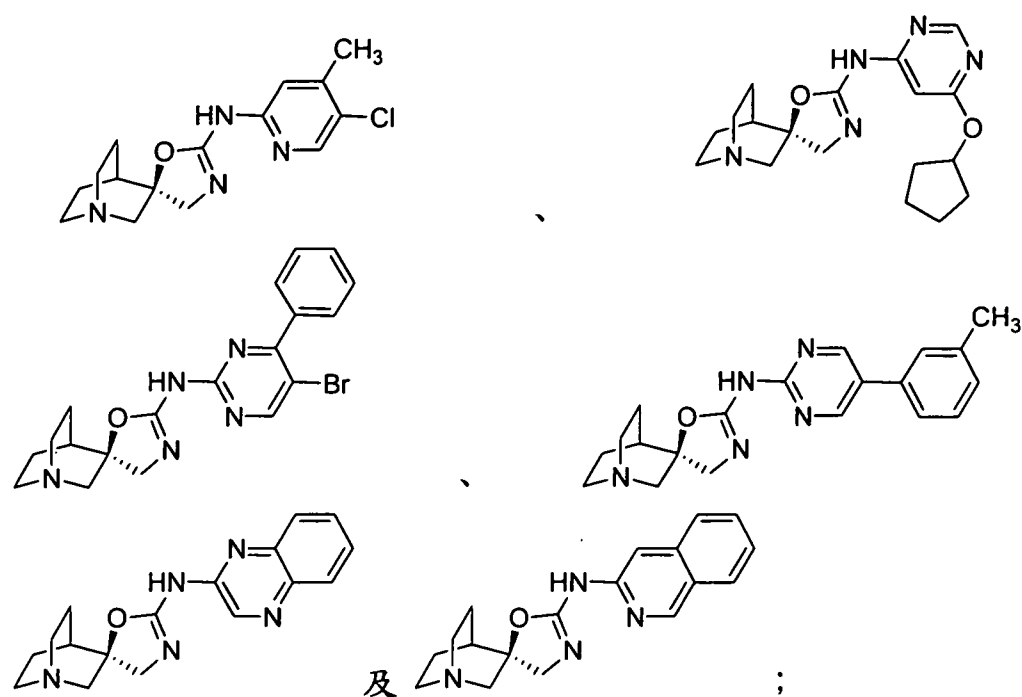
群：吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻唑并吡啶基及異喹啉基，且經0-3個獨立地選自由以下各基組成之群之取代基取代：C₁₋₄烷基、C₃₋₇環烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基、C₃₋₇環烷氧基、C₁₋₄烷基硫基、苯氧基、苯甲氧基、鹵基、羥基、氰基、C₁₋₄烷基磺醯基、NR²R³、吡咯啉酮基、亞甲二氧基、呋喃基、噻吩基、三唑基、嘧啶基、茶基、C₁₋₄烷基醯胺基、CONR²R³、吡啶基、苯基及苯甲基，且其中吡啶基、苯基及苯甲基係經0-2個獨立地選自由以下各基組成之群之取代基取代：鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄鹵烷氧基及NR²R³；

或其醫藥學上可接受之鹽。

11. 如請求項10之化合物，其中R¹係選自由吡啶基及異喹啉基組成之群且經0-3個獨立地選自由以下各基組成之群之取代基取代：C₁₋₄烷基、C₃₋₇環烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷氧基、C₃₋₇環烷氧基、C₁₋₄烷基硫基、苯氧基、苯甲氧基、鹵基、羥基、氰基、C₁₋₄烷基磺醯基、NR²R³、吡咯啉酮基、亞甲二氧基、呋喃基、噻吩基、三唑基、嘧啶基、茶基、C₁₋₄烷基醯胺基、CONR²R³、吡啶基、苯基及苯甲基，且其中吡啶基、苯基及苯甲基係經0-2個獨立地選自由以下各基組成之群之取代基取代：鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄鹵烷氧基及NR²R³；

或其醫藥學上可接受之鹽。

12. 一種化合物，其係選自由以下各物組成之群：



或其醫藥學上可接受之鹽。

13. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1之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。

14. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製造用於治療精神分裂症或阿茲海默氏病(Alzheimer's Disease)之藥物。