I671299

(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 I671299 B**

(45)公告日： 中華民國 108 (2019) 年 09 月 11 日

(21)申請案號：104111542 (22)申請日： 中華民國 104 (2015) 年 04 月 10 日

(51)Int. Cl.： *C07D471/20 (2006.01)* *C07D487/10 (2006.01)*
C07D519/00 (2006.01) *A61K31/407 (2006.01)*
A61K31/4184 (2006.01) *A61K31/437 (2006.01)*
A61K31/438 (2006.01) *A61K31/454 (2006.01)*
A61K31/5377 (2006.01) *A61P31/14 (2006.01)*

(30)優先權：2014/04/14 歐洲專利局 14164596.0

(71)申請人：愛爾蘭商健生科學愛爾蘭無限公司 (愛爾蘭) JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (IE)
愛爾蘭

(72)發明人：胡 麗麗 HU, LILI (NL)；戴明 沙穆爾 DEMIN, SAMUEL DOMINIQUE (BE)；班德維爾 桑德林 VENDEVILLE, SANDRINE MARIE HELENE (FR)；塔荷瑞 阿德拉 TAHRI, ABDELLAH (BE)；拉伯伊森 皮耶爾 RABOISSON, PIERRE JEAN-MARIE BERNARD (FR)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希

(56)參考文獻：

WO 2013/068769A1

Bioorg.Med.Chem.Lett.,Vol.17,p.4784-4790,2007。

審查人員：徐永任

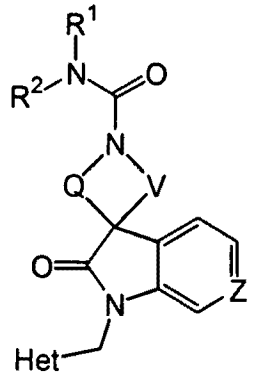
申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 78 頁

(54)名稱

作為ＲＳＶ抗病毒化合物之螺脲化合物

(57)摘要

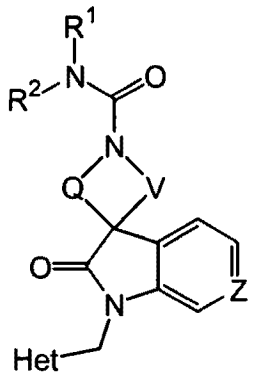
本發明涉及新穎的具有抗病毒活性特別是對呼吸道融合病毒(RSV)的複製具有抑制活性的具有式(I)之經取代的螺脲氮雜環丁基或哌啶基化合物。本發明進一步涉及此類新穎化合物之製備、包括該等化合物之組成物、以及該等化合物用於在呼吸道融合病毒感染之治療中使用。



(I)

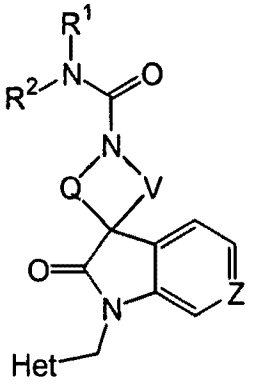
The invention concerns novel substituted spiro urea azetidinyl or piperidinyl compounds of formula (I) having antiviral activity, in particular, having an inhibitory activity on the replication of the respiratory

syncytial virus (RSV). The invention further concerns the preparation of such novel compounds, compositions comprising these compounds, and the compounds for use in the treatment of respiratory syncytial virus infection.



(I)

特徵化學式：



(I)

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】（中文/英文）

作為 RSV 抗病毒化合物之螺脲化合物

SPIRO UREA COMPOUNDS AS RSV ANTIVIRAL COMPOUNDS

【技術領域】

本發明涉及新穎的具有抗病毒活性特別是對呼吸道融合病毒（RSV）之複製具有抑制活性的經取代的螺脲氮雜環丁基（azetidinyl）或哌啶基化合物。本發明進一步涉及此類新穎化合物之製備、包括該等化合物之組成物、以及該等化合物用於在呼吸道融合病毒感染之治療中使用。

【先前技術】

人 RSV 或呼吸道融合病毒係一大的 RNA 病毒，連同牛 RSV 病毒一起是副粘病毒科肺病毒（pneumoviridae）亞科的成員。人 RSV 係造成全世界所有年齡的人群中一系列呼吸道疾病之原因。它係嬰兒期和幼兒期下呼吸道疾病之主要原因。超過一半的嬰兒在他們出生後第一年遭遇 RSV，並且幾乎所有嬰兒在他們出生後頭兩年內遭遇 RSV。在幼兒中的感染可以引起持續多年的肺損害，並且在以後的生活中可以引起慢性肺疾病（慢性氣喘、哮喘）。大齡兒童和成人在 RSV 感染時經常患有（重）普通感冒。在晚年，易感性又增加，並且 RSV 已牽連了老年人中許多肺炎的爆發，導致顯著死亡率。

被來自給定亞群的病毒感染並不會在下一個冬季中保護免於隨後被從相同亞群分離的 RSV 所感染。因此儘管僅存在兩種亞型（A 和 B），但是再次感染 RSV 是常見的。

當今僅有三種藥被批准用於對抗 RSV 感染。第一種係病毒唑（核苷類

似物），它提供一用於住院兒童嚴重 RSV 感染之氣溶膠治療。給藥的氣溶膠途徑、毒性（致畸性風險）、成本和高度可變的效力限制了它的使用。其他兩種藥，RespiGam®（RSV-IG）和 Synagis®（帕利珠單抗），多克隆和單克隆抗體免疫刺激劑，均旨在以預防性方式使用。兩者均很昂貴，並且需要腸胃外給予。

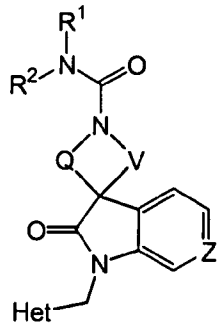
迄今為止開發安全並有效的 RSV 疫苗的其他嘗試均遭遇失敗。滅活疫苗不能針對疾病以及事實上在一些情況中在後續感染期間增強的疾病而保護。已經嘗試減毒活疫苗，獲得受限制的成功。清楚地，存在一針對 RSV 複製有效無毒並且易於給藥之需求。特別較佳的是提供對抗 RSV 複製的、可以經口服給予的藥物。

展示 RSV 抑制性活性的化合物揭露在 WO-2012/080446、WO-2012/080447、WO-2012/080449、WO-2012/080450、WO-2012/080451、WO-2013/068769 和 WO-2014/060411 中。

作為組織蛋白酶 K 或 S 抑制劑在治療不同的疼痛症中有用的 2-氰基吡咯並嘧啶以及螺-取代的 2-氰基吡咯並嘧啶分別揭露在 WO-2004/069256 以及 WO-2004/076455 中。特諾（Teno N.）等人在《生物有機和醫藥化學快報》（Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters）17 卷，6096-6100（2007）和特諾（Teno N.）等人在《醫藥化學雜誌》（J. Med. Chem.），51 卷，5459-5462（2008）中揭露了作為組織蛋白酶 K 抑制劑之 2-氰基吡咯並嘧啶。

【發明內容】

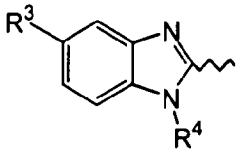
本發明涉及一具有式 (I) 之化合物，



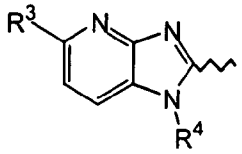
(I)

包括其任何立體化學異構形式，其中

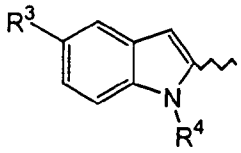
Het 係具有以下式 (a)、(b) 或 (c) 中任一個之雜環部分：



(a)



(b)



(c)

Q 係 CH_2 或 CH_2CH_2；

V 係 CH_2 或 CH_2CH_2；

Z 係 CH 或 N；

R^1 係 C_{1-6} 烷基；C_{3-6} 環烷基；被羥基取代的 C_{3-6} 環烷基；Het^1；或被一個取代基取代的 C_{1-6} 烷基，該取代基選自鹵素、羥基、多鹵代 C_{1-4} 烷基、NR^5R^6、Het^2、C_{3-6} 環烷基、或被羥基取代的 C_{3-6} 環烷基；

其中 R^5 係氫或 C_{1-4} 烷基；並且 R^6 係氫或 C_{1-4} 烷基；

R^2 係氫或 C_{1-6} 烷基；

R^3 係鹵素；

R^4 係-$(CH_2)_m$-R^7；

m 係從 2 到 4 之整數；

R^7 係鹵素、CN、CF_3 或 SO_2CH_3；並且

Het^1 係氮雜環丁基、吡咯啶基、哌啶基、或四氫哌喃基；其中 Het^1 可隨意地被 C_{1-4} 烷基、多鹵代 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基羰基取代；

Het^2 係氮雜環丁基、吡咯啶基、哌啶基、哌咔基、味啉基或四氫哌喃

基；其中 Het^2 可隨意地被 C_{1-4} 烷基或多鹵代 C_{1-4} 烷基取代；

或其一藥學上可接受之酸加成鹽。

如前述定義中所使用的：

- 鹵素係氟、氯、溴和碘之通稱；

- C_{1-4} 烷基定義了具有 1 至 4 個碳原子之直鏈和支鏈飽和烴基，例如像，甲基、乙基、丙基、丁基、1-甲基-乙基、2-甲基丙基以及類似物；

- C_{1-6} 烷基意為包括 C_{1-4} 烷基及其具有 5 或 6 個碳原子的更高級的同系物，例如像，2-甲基丁基、戊基、己基等等；

- C_{3-6} 環烷基係環丙基、環丁基、環戊基和環己基之通稱；

- 多鹵代 C_{1-4} 烷基定義為多鹵素取代的 C_{1-4} 烷基烷基，特別是經 2 至 6 個鹵素原子取代的 C_{1-4} 烷基（如上文所定義的），諸如二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基以及類似物。

如在此使用的術語“本發明之化合物”意欲包括具有式 (I) 之化合物以及其藥學上可接受之鹽和溶劑化物。

如在此使用的，任何具有僅僅顯示為實線並且不顯示為實楔形鍵或虛楔形鍵的鍵之化學式，或者另外表示為圍繞一個或多個原子具有特殊組態（例如 R，S）之化學式，考慮每個可能的立體異構物，或者兩個或更多個立體異構物之混合物。

在上文和下文中，術語“具有式 (I) 之化合物”和“式 (I) 的合成之中間體”意欲包括其立體異構物和其互變異構形式。

術語“立體異構物”、“立體異構形式”或“立體化學異構形式”在上文或下文中可互換地使用。

本發明包括本發明之化合物呈純立體異構物形式或呈兩種或更多種立體異構物之混合物形式的所有立體異構物。鏡像異構物係作為彼此的不可重疊鏡像的立體異構物。鏡像異構物對的 1：1 混合物係外消旋體或外消旋混合物。非鏡像異構物（Diastereomer）（或非鏡像異構物（diastereoisomer））

為不是鏡像異構物的立體異構物，即它們不以鏡像形式相關。如果化合物含有雙鍵，那麼取代基可以呈 E 或 Z 組態。在二價環（部分地）飽和的基團上的取代基可以具有順式-（cis-）或反式-（trans-）組態，例如，如果化合物包含雙取代的環烷基，則取代基可以處於順式或反式組態。

因此，只要化學上可能，本發明包括鏡像異構物、非鏡像異構物、外消旋體、E 異構物、Z 異構物、順式異構物、反式異構物及其混合物。

所有那些術語的含義，例如鏡像異構物、非鏡像異構物、外消旋體、E 異構物、Z 異構物、順式異構物、反式異構物及其混合物對於熟習該項技術者是已知的。

絕對組態根據坎-殷高-普利洛（Cahn-Ingold-Prelog）系統來規定。不對稱原子處的組態由 R 或 S 規定。絕對組態未知的經過拆分的立體異構物可以根據它們旋轉平面偏振光的方向而由 (+) 或 (-) 指定。舉例來說，絕對組態未知的經過拆分的鏡像異構物可以取決於它們旋轉平面偏振光之方向而由 (+) 或 (-) 指定。

當鑒別特定立體異構物時，這意指所述立體異構物實質上不含其他立體異構物，即與少於 50%、較佳的是少於 20%、更佳的是少於 10%、甚至更佳的是少於 5%、具體地少於 2%並且最佳的是少於 1%的其他立體異構物相關。因此，當具有式 (I) 之化合物例如被規定為 (R) 時，這意指該化合物基本上不含 (S) 異構物；當具有式 (I) 之化合物例如被規定為 E 時，這意指該化合物基本上不含 Z 異構物；當具有式 (I) 之化合物例如被規定為順式時，這意指該化合物基本上不含反式異構物。

一些根據式 (I) 之化合物還能以它們的互變異構形式存在。儘管在以上式 (I) 中未明確指示，但是此類形式在它們可能存在的情況下旨在包括在本發明範圍內。

由此得出，單一化合物可以按立體異構和互變異構形式存在。

如上文所提及的藥學上可接受之酸加成鹽意欲包括式 (I) 化合物所能

5

形成的治療活性的無毒酸加成鹽形式。該等藥學上可接受之酸加成鹽可以方便地通過用這種適當的酸來處理鹼形式來獲得。適當的酸包括例如無機酸，例如氫鹵酸（例如氫氯酸或氫溴酸）、硫酸、硝酸、磷酸以及類似酸類；或有機酸，例如像乙酸、丙酸、羥基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸（即乙二酸）、丙二酸、琥珀酸（即丁二酸）、馬來酸、富馬酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對-甲苯磺酸、環己胺基磺酸、水楊酸、對-胺基水楊酸、雙羥萘酸以及類似酸類。

相反地，可以通過用適當的鹼處理將所述鹽形式轉化為游離鹼形式。

具有式 (I) 之化合物可以按未溶解形式和溶解形式存在。在此使用術語'溶劑化物'來描述包括本發明之化合物以及一種或多種藥學上可接受之溶劑分子（例如，水或乙醇）之分子締合物。當所述溶劑係水時，使用術語'水合物'。

感興趣的具有式 (I) 之化合物係適用一個或多個下述限制的具有式 (I) 的那些化合物：

a) Het 具有式 (a)；或

b) Het 具有式 (b)；或

c) Het 具有式 (c)；或

d) Q 係 CH_2 並且 V 係 CH_2；或

e) Q 係 CH_2CH_2 並且 V 係 CH_2CH_2；或

f) R^3 係氯；或

g) R^4 係-$(CH_2)_m$-R^7，其中 m 係 3 並且 R^7 係 SO_2CH_3；或

h) R^4 係-$(CH_2)_m$-R^7，其中 m 係 3 並且 R^7 係 CN；或

i) R^4 係-$(CH_2)_m$-R^7，其中 m 係 3 並且 R^7 係 CF_3；或

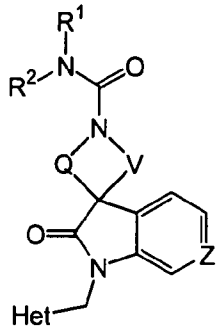
j) R^4 係-$(CH_2)_m$-R^7，其中 m 係 4 並且 R^7 係鹵素；或

k) R^1 係 C_{1-6} 烷基並且 R^2 係鹵素；或

l) R^1 係 Het^1 並且 R^2 係鹵素；或

m) R^1 係被羥基取代的 C_{3-6} 環烷基並且 R^2 係鹵素。

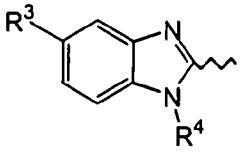
在第一實施方式中，本發明涉及具有式 (I) 之化合物



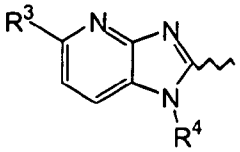
(I)

包括其任何立體化學異構形式，其中

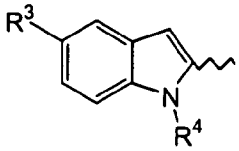
Het 係具有以下式 (a)、(b) 或 (c) 中任一個之雜環部分：



(a)



(b)



(c)

Q 係 CH_2 或 CH_2CH_2；

V 係 CH_2 或 CH_2CH_2；

Z 係 CH 或 N；

R^1 係 C_{1-6} 烷基；被羥基取代的 C_{3-6} 環烷基；Het^1；或被一個取代基取代的 C_{1-6} 烷基，該取代基選自羥基、多鹵代 C_{1-4} 烷基、NR^5R^6、或 Het^2；

其中，R^5 係 C_{1-4} 烷基，並且 R^6 係 C_{1-4} 烷基；

R^2 係氫或 C_{1-4} 烷基；

R^3 係氯；

R^4 係-$(CH_2)_m$-R^7；

m 係從 2 到 4 之整數；

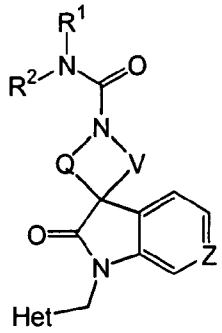
R^7 係鹵素、CN、CF_3 或 SO_2CH_3；並且

Het^1 係哌啶基或四氫哌喃基；其中 Het^1 可隨意地被 C_{1-4} 烷基、CF_3 或 C_{1-4} 烷氧基羰基取代；

Het^2 係味啉基；

或其一藥學上可接受之酸加成鹽。

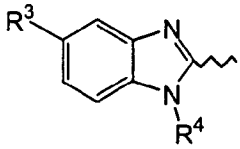
本發明之第二個實施方式涉及具有式 (I) 之化合物



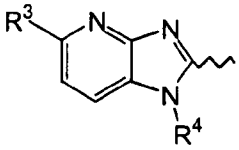
(I)

包括其任何立體化學異構形式，其中

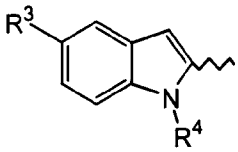
Het 係具有以下式 (a)、(b) 或 (c) 中任一個之雜環部分：



(a)



(b)



(c)

Q 係 CH_2 或 CH_2CH_2；

V 係 CH_2 或 CH_2CH_2；

Z 係 CH 或 N；

R^1 係 C_{1-6} 烷基；被羥基取代的 C_{3-6} 環烷基；Het^1；或被一個取代基取代的 C_{1-6} 烷基，該取代基選自羥基、多鹵代 C_{1-4} 烷基、NR^5R^6、或 Het^2；

其中，R^5 係 C_{1-4} 烷基，並且 R^6 係 C_{1-4} 烷基；

R^2 係氫或 C_{1-4} 烷基；

R^3 係氯；

R^4 係-$(CH_2)_m$-R^7；

m 係從 2 到 4 之整數；

R^7 係鹵素、CN、CF_3 或 SO_2CH_3；並且

Het^1 係哌啶基或四氫哌喃基；其中 Het^1 可隨意地被 C_{1-4} 烷基、CF_3CH_2

或 C_{1-4} 烷氧基羰基取代；

Het^2 係味啉基；

或其一藥學上可接受之酸加成鹽。

第一組具有式 (I) 之化合物係如下那些具有式 (I) 之化合物，其中 Q 係 CH_2，V 係 CH_2，並且 Z 係 CH。

第二組具有式 (I) 之化合物係如下那些具有式 (I) 之化合物，其中 Q 係 CH_2CH_2，V 係 CH_2CH_2，並且 Z 係 CH。

第三組具有式 (I) 之化合物係如下那些具有式 (I) 之化合物，其中 Q 係 CH_2，V 係 CH_2，並且 Z 係 N。

第四組具有式 (I) 之化合物係如下那些具有式 (I) 之化合物，其中 Q 係 CH_2CH_2，V 係 CH_2CH_2，並且 Z 係 N。

第五組具有式 (I) 之化合物係如下那些具有式 (I) 之化合物，其中 Q 係 CH_2，V 係 CH_2，Z 係 CH，並且 Het 係 (a)。

第六組具有式 (I) 之化合物係如下那些具有式 (I) 之化合物，其中 Q 係 CH_2CH_2，V 係 CH_2CH_2，Z 係 CH，並且 Het 係 (a)。

第七組具有式 (I) 之化合物係如下那些具有式 (I) 之化合物，其中 Q 係 CH_2，V 係 CH_2，Z 係 N，並且 Het 係 (a)。

第八組具有式 (I) 之化合物係如下那些具有式 (I) 之化合物，其中 Q 係 CH_2CH_2，V 係 CH_2CH_2，Z 係 N，並且 Het 係 (a)。

第九組具有式 (I) 之化合物係如下那些具有式 (I) 之化合物，其中 Q 係 CH_2，V 係 CH_2，Z 係 CH，並且 Het 係 (b)。

第十組具有式 (I) 之化合物係如下那些具有式 (I) 之化合物，其中 Q 係 CH_2CH_2，V 係 CH_2CH_2，Z 係 CH，並且 Het 係 (b)。

第十一組具有式 (I) 之化合物係如下那些具有式 (I) 之化合物，其中 Q 係 CH_2，V 係 CH_2，Z 係 N，並且 Het 係 (b)。

第十二組具有式 (I) 之化合物係如下那些具有式 (I) 之化合物，其中 Q

係 CH_2CH_2，V 係 CH_2CH_2，Z 係 N，並且 Het 係 (b)。

第十三組具有式 (I) 之化合物係如下那些具有式 (I) 之化合物，其中 Q 係 CH_2，V 係 CH_2，Z 係 CH，並且 Het 係 (c)。

第十四組具有式 (I) 之化合物係如下那些具有式 (I) 之化合物，其中 Q 係 CH_2CH_2，V 係 CH_2CH_2，Z 係 CH，並且 Het 係 (c)。

第十五組具有式 (I) 之化合物係如下那些具有式 (I) 之化合物，其中 Q 係 CH_2，V 係 CH_2，Z 係 N，並且 Het 係 (c)。

第十六組具有式 (I) 之化合物係如下那些具有式 (I) 之化合物，其中 Q 係 CH_2CH_2，V 係 CH_2CH_2，Z 係 N，並且 Het 係 (c)。

具有式 (I) 之化合物或它們的藥學上可接受之鹽，可以根據以下在此討論的反應方案，使用有機化學領域已知的合成方法或熟習該項技術者熟知的修飾和衍生作用來製備。在此使用的起始材料可商業購得或可以通過本領域已知的常規方法（例如在標準參考書籍中揭露的那些方法）來製備。較佳的方法包括但不限於以下所描述的那些。

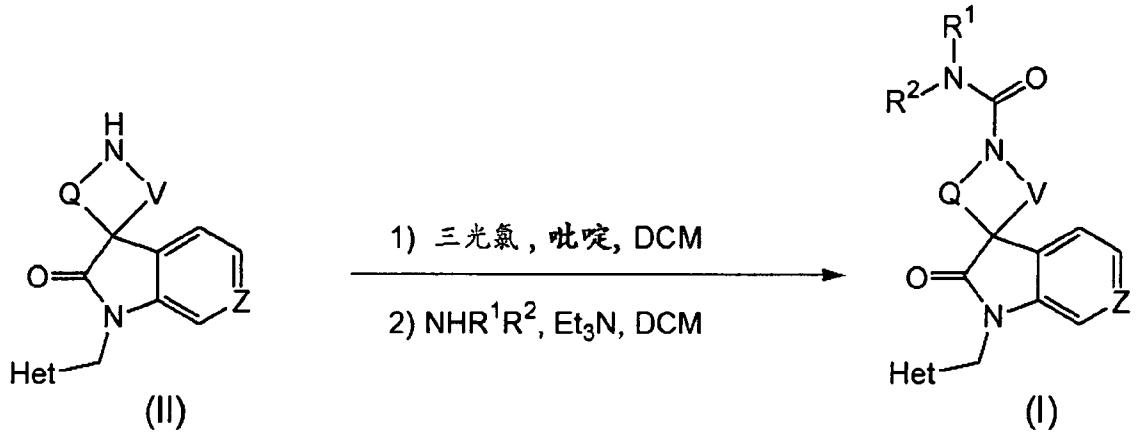
在以下任何合成順序過程中，必要和/或所希望的是保護位於任何所涉及的分子上的敏感或反應基團。這可以通過熟習該項技術者熟知的常規保護基來實現。

除非另外指明，在該等方案中的取代基係如上所定義的。產物之分離和純化係通過本領域普通化學工作者已知的標準程序完成的。

以下方案係用於製備具有式 (I) 之化合物之示例性方法。在以下方案中，使用的數字（包括從 **I** 至 **XXXV** 的數字）用於方便指定該等方案中的式。

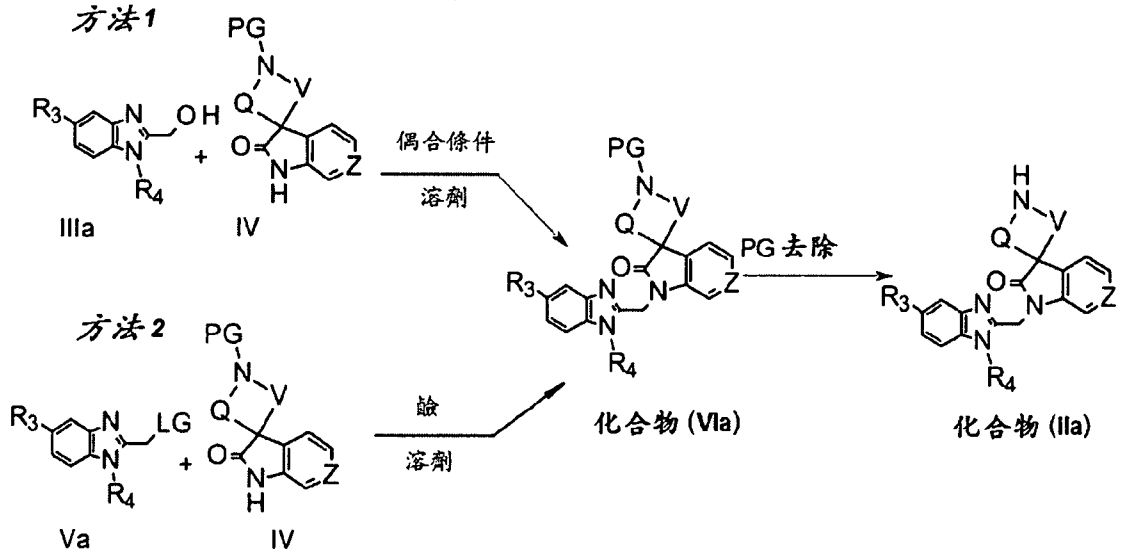
具有式 (I) 之化合物可以例如從中間體 (II) 使用一已知的脲形成的方法來合成。這包括但不限於中間體 (II) 與異氰酸酯的反應或使用羰基化試劑（諸如三光氣、光氣、CDI、S,S-二甲基二硫代碳酸酯），隨後是胺 NHR^1R^2 的加成，如果適當，在鹼存在下進行。在方案 1 中，將中間體 (II) 與三光

氣在鹼（例如吡啶）存在下，在一有機溶劑（諸如二氯甲烷）中反應，以給出氨亞胺酯中間體。這個中間體與一種單或二-取代的胺在鹼（諸如三乙胺，或胡寧氏鹼（Hunig's base））存在下之反應給出化合物 (I)。



方案 1：具有式 (I) 之化合物之通用合成

具有式 (IIa) 之化合物例如可以使用方案 2 中顯示的方法之一進行合成。大體上，將乙醇 (IIIa) 或衍生物 (Va) 與羥吲哚衍生物 (IV) 偶合導致具有式 (VIa) 之衍生物，其中保護基團 PG 可以使用本領域已知程序去除，以給出化合物 (IIa)。例如，當 PG 係三級丁氧基基團（Boc 基團），其可以在酸性條件下使用在二氯甲烷中的三氟乙酸或使用在一適合的有機溶劑中的 HCl 而被去除。當 PG 係苯基時，其可以例如通過催化氫化去除。



LG = Cl, Br, OTos, OMs

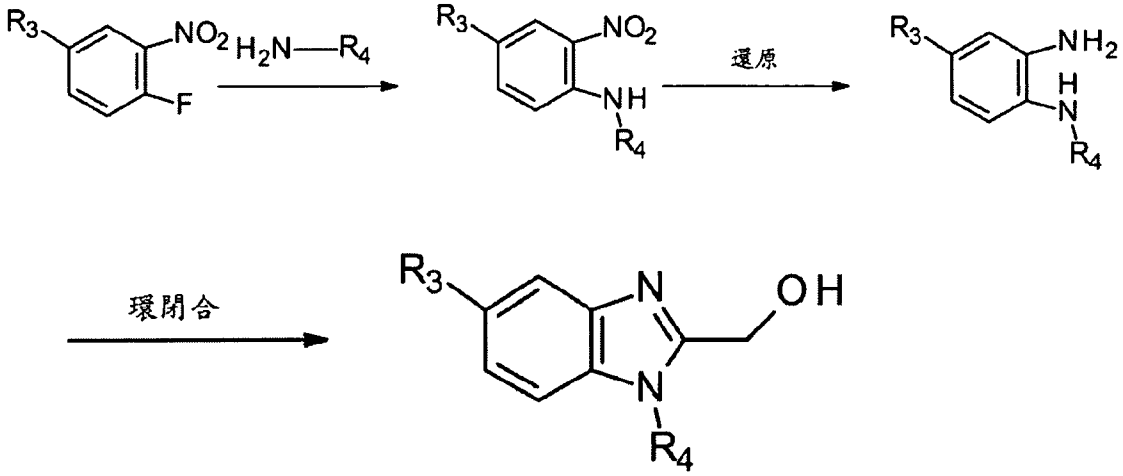
PG = Boc, 苄基

方案 2：具有式 (IIa) 之化合物之通用合成

針對方法 1，適合的"偶合條件"（將 (IIIa) 與 (IV) 反應以形成具有式 (VIa) 的化合物）的一實例係三信反應（Mitsunobu reaction），其中 PG 係一適合的保護基團，諸如但不限於 Boc 或苯基。此類型的反應之適合溶劑係 THF（四氫呋喃）。

可替代地，化合物 (Va)（其中 LG 係一離去基團，諸如鹵化物（較佳的是氯）或磺酸鹽）可以通過鹼介導的偶合反應與 (IV) 進行反應（方法 2）。影響此反應的可能的鹼係 K_2CO_3、Cs_2CO_3、三乙胺、氫化鈉。用於此類型鹼介導偶合之合適溶劑係 DMF（二甲基甲醯胺）或 THF（四氫呋喃）。

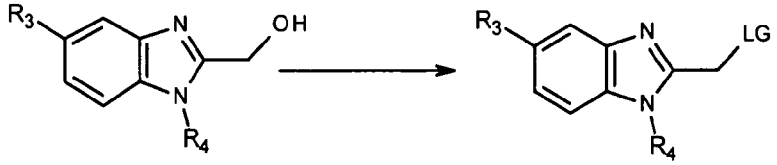
具有式 (IIIa) 之化合物大體上可以如在方案 3 中描繪的來製備。



IIIa

方案 3：具有式 (IIIa) 之化合物之通用合成

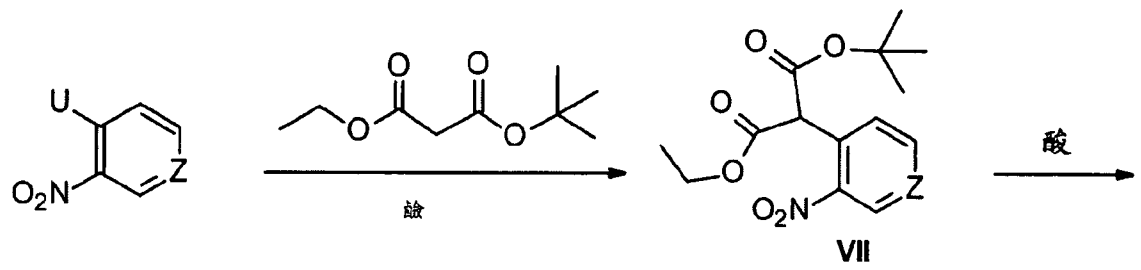
大體上，具有式 (Va) 之化合物可以從具有式 (IIIa) 之化合物使用試劑（像 $SOCl_2$、PBr_3、*p*-TsCl 或 MsCl）來製備。



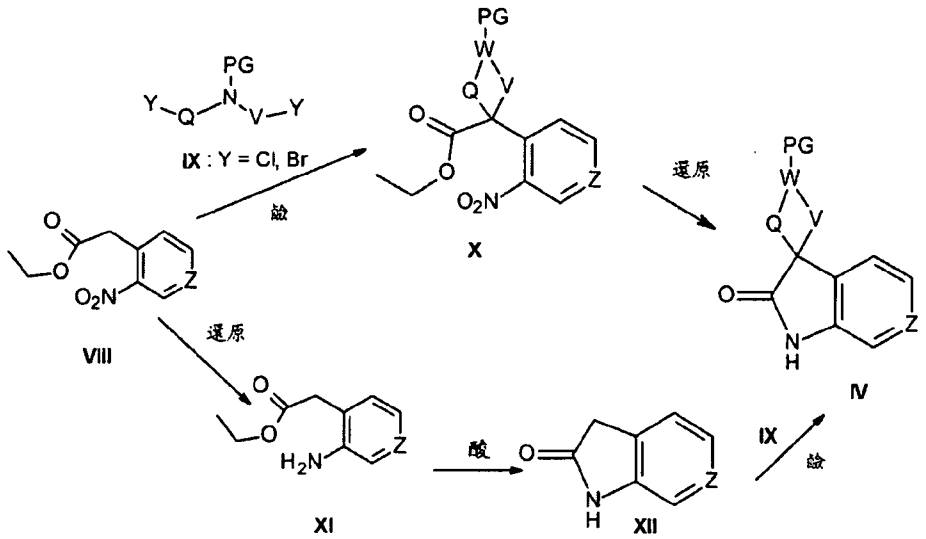
IIIa **Va**

方案 4：具有式 (Va) 之化合物之通用合成

具有式 (IV) 之化合物可以如在方案 5 中描繪的來製備。



VI : U = Cl, F, MeO

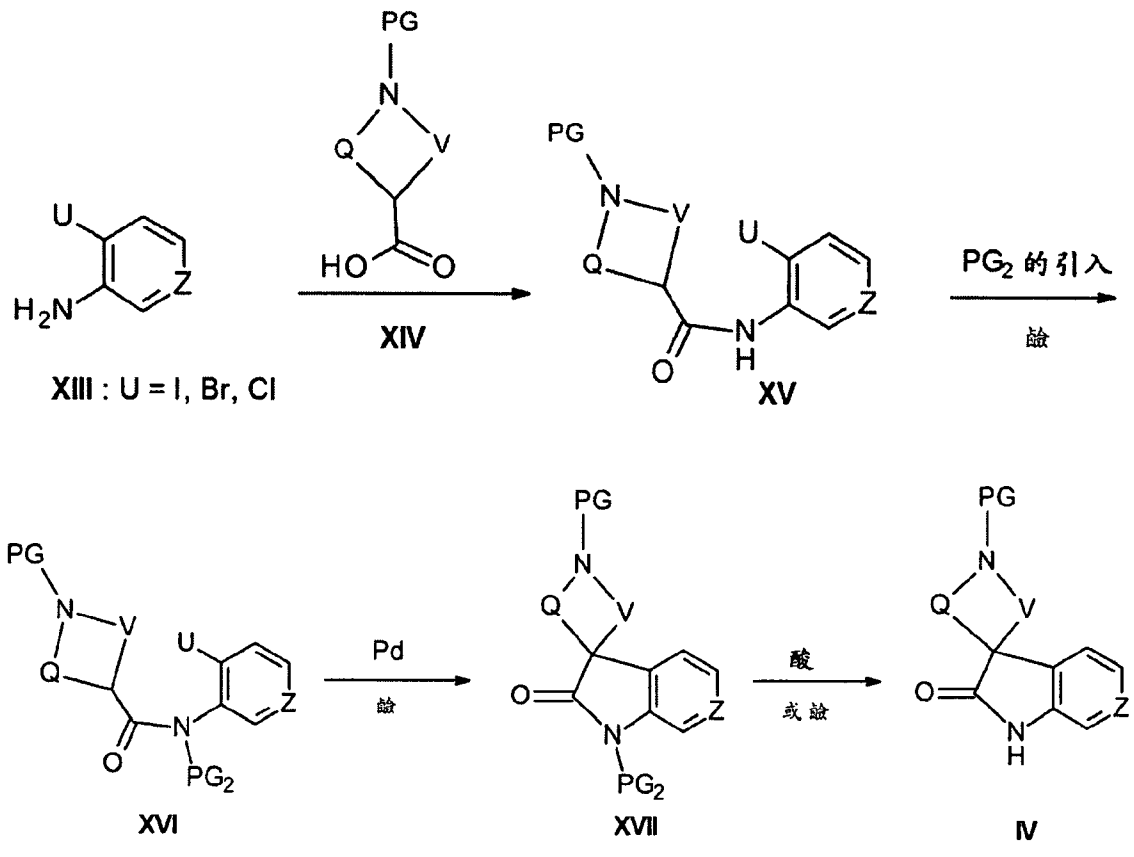


方案 5：具有式 (IV) 之化合物之通用合成

螺-2-氧代-吲哚衍生物和螺-2-氧代-氮雜吲哚衍生物的合成顯示在方案 5 中。在一適合的溶劑（例如 THF 或 DMF）中，在鹼（例如氫化鈉或碳酸鉀）存在下，用丙二酸三級丁基乙酯對具有式 (VI) 之硝基吡啶的或硝基芳基的 (U)（該 (U) 係鹵化物（較佳的是氟）、或烷氧基基團（較佳的是甲氧基））的置換給出具有式 (VII) 之化合物。用酸（諸如三氟乙酸或無水鹽酸）處理化合物 (VII) 得到化合物 (VIII)。在一適合的鹼（諸如碳酸鉀、氫化鈉以及類似物）存在下，在一適合的溶劑（諸如 DMF、THF 或類似物）中通過將化合物 (VIII) 與雙鹵代（較佳的是溴代）化合物 (IX) 進行縮合而轉化為化合物 (X)。在氯化銨的存在下使用鐵或者在濃鹽酸的存在下使用氯化錫，以一化學計量的方式進行化合物 (X) 之硝基基團的還原而直接給

出化合物 (IV)。

可替代地，可以將具有式 (VIII) 之化合物在一催化劑（諸如鈀或鉑）存在下，在一適合的溶劑（諸如甲醇）中使用氫而以一催化的方式首先還原，以給出化合物 (XI)。可以將化合物 (XI) 在酸性條件下，使用鹽酸或類似物在一適合的溶劑（諸如醇，例如異丙醇）中轉化為化合物 (XII)。將化合物 (XII) 與雙鹵代（較佳的是氯代或溴代）化合物 (IX) 的縮合在一適合的無機鹼（諸如碳酸鉀、碳酸鈉、氫化鈉或類似物存在下，在一適合的溶劑（諸如 DMF、THF 或類似物）中，或者使用一有機鹼（諸如六甲基二矽基胺基鈉（NaHMDS）或烷基鋰鹼（例如 nBuLi），在一適合溶劑（諸如 THF 或乙醚）中進行，以給出化合物 (IV)。



方案 6：具有式 (IV) 之化合物之通用合成

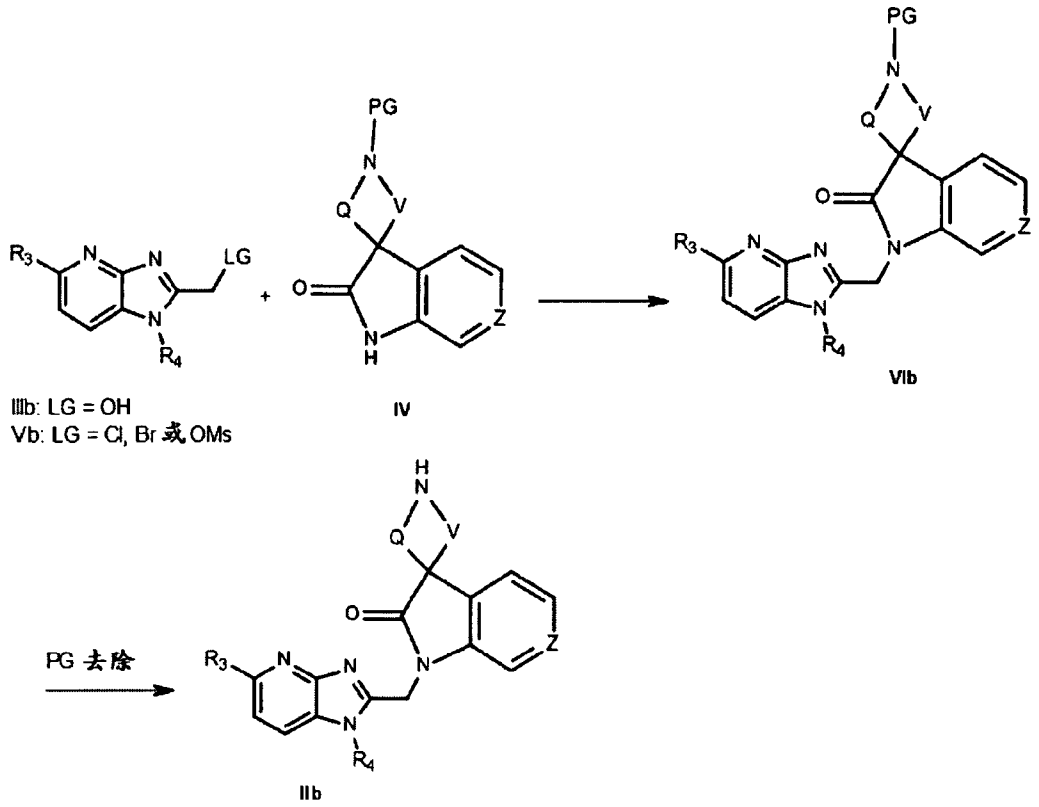
可替代地，具有式 (IV) 之化合物可以但不限於通過方案 6 所展示的通用程序來製備。

起始材料 (XIII) 可以商業購得或使用本領域已知程序來製備。可以將酸 (XIV) 使用標準肽偶合程序（例如 EDCI/HOBT、HATU、DCC 等）活化為 Weinreb 醯胺。一旦將該酸被活化為酯或 Weinreb 醯胺，可以添加苯胺 (XIII) 以將其轉化為中間體化合物 (XV)。

化合物 (XV) 上保護基團 PG2（PG2 選自對-甲氧苄基、苄基、三級-丁氧基羰基、甲磺醯基或甲苯磺醯基）的引入可以在合適的鹼（例如碳酸鉀、碳酸銫或氫化納）存在下，在合適的溶劑（例如 DMF 或 THF）中來完成，並且給出化合物 (XVI)。化合物 (XVII) 係根據報導于李，S.（Lee，S.）和 J. F.哈特維希（J. F. Hartwig）（2001）《有機化學雜誌》（J. Org. Chem.）66(10)：3402-3415 中的程序來製備。使用乙酸鈀 (II) 作為催化劑，在鹼（例如三級丁醇鉀）和配位基（例如三環己基膦）的存在下，在溶劑（例如 1,4-二噁烷）中，(U) 之置換（(U) 係鹵素，較佳的是溴）給出化合物 (XVII)。化合物 (XVII) 中保護基團的去除可以使用本領域已知的程序來進行，從而產生化合物 (IV)。

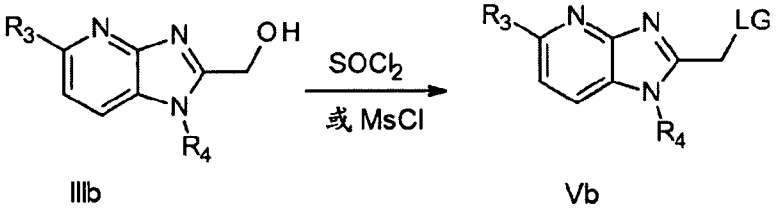
方案 7 展示了用於製備具有式 (IIb) 之化合物的方法，其中 R^3、R^4、Q、V、Z 和 PG 係如上所定義的。

參照方案 7，具有式 (VIb) 之化合物可以通過本領域已知的方法（例如三信反應，該反應使用例如氮雜二甲酸二異丙酯和三苯基膦）在合適的溶劑（例如 DMF 或 THF）中，使 2-羥基亞甲基咪唑並吡啶 (IIIb) 與螺氧代-吲哚或螺氧代-氮雜吲哚 (IV) 進行偶合來合成。可替代地，具有式 (VIb) 之化合物可以在鹼（例如氫化納、碳酸鉀或碳酸銫）存在下，在合適的溶劑（例如 DMF 或 THF）中，藉由(LG)（其中 (LG) 係一離去基團，該基團係鹵化物（較佳的是氯）或磺酸鹽（例如甲磺酸鹽））之置換來製備。化合物 (VIb) 中保護基團的去除可以使用本領域已知程序來進行，從而產生化合物 (IIb)。



方案 7：化合物 (IIb) 之製備.

用亞硫醯氯對醇 (IIIb) 的處理提供了 2-氯甲基咪唑並吡啶（Vb，LG = Cl）。可替代地，(IIIb) 與甲烷磺醯氯在一有機鹼（諸如三乙基胺或二異丙基乙胺）存在下，在一適合的溶劑（諸如二氯甲烷）中反應給出甲磺酸鹽衍生物 (Vb)（LG = OMs）（方案 8）。



方案 8：化合物 Vb 之製備

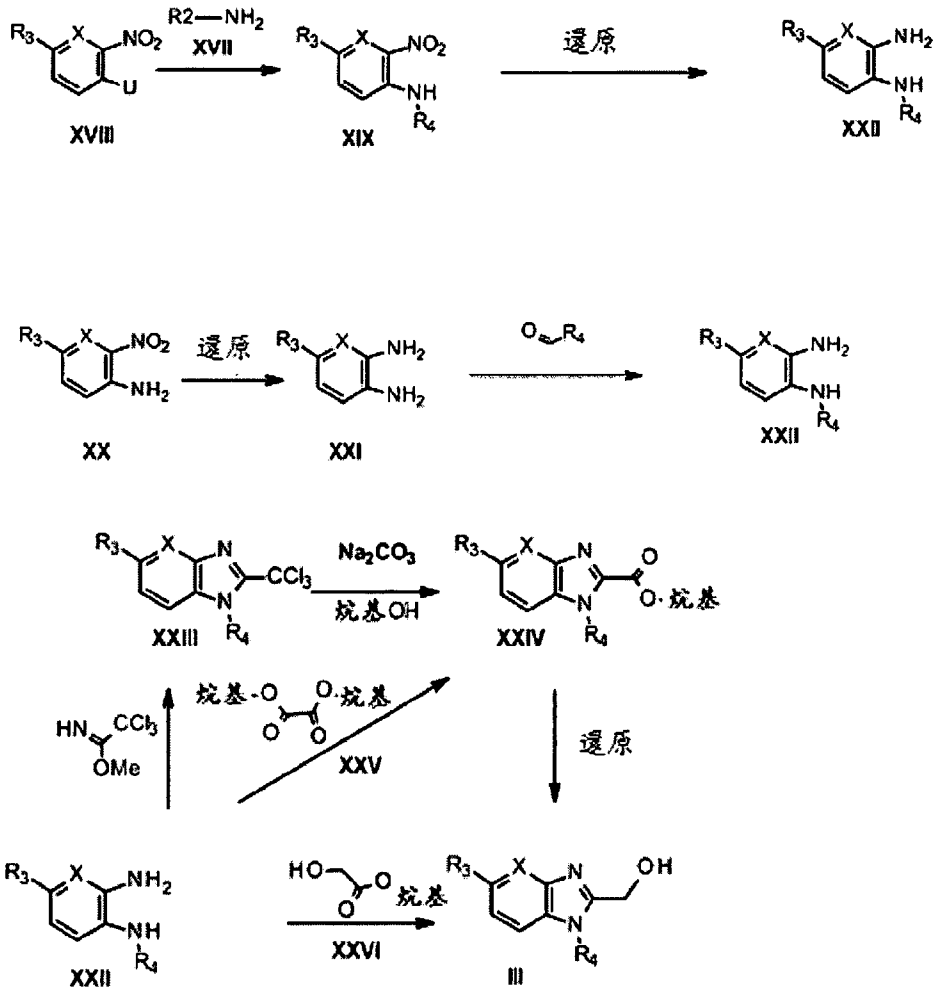
具有式 (IIIa) 和 (IIIb) 之化合物係可商購的亦或可以但不限於通過方案 9 展示的通用程序來製備，其中 R^3 和 R^4 係如以上所定義的，並且對於苯並咪唑化合物 (IIIa)，X 係 CH，或者對於氮雜苯並咪唑 (IIIb)，X 係 N。參照以下方案 9，可以在範圍為從室溫到 100°C 的反應溫度下，在一適合的溶劑（諸如乙醇或二氯甲烷）中，在適合的鹼（諸如碳酸鉀以及類似物）的

存在下，用一級胺處理鹵雜芳基或鹵芳基 (XVIII)（其中 (U) 係鹵化物，較佳的是氟），以給出具有式 (XIX) 之化合物。在氫氣或 $Fe/EtOH/CaCl_2$ 下，使用已有先例的條件（諸如 Pd/C 或其他催化劑）進行的硝基基團的氫化可以產生具有式 (XXII) 之二胺。可替代地，在氫氣氣氛或 $Fe/EtOH/CaCl_2$ 下，使用已有先例的條件（諸如 Pd/C 或另外的催化劑）進行的化合物 (XX) 的硝基基團的氫化產生具有式 (XXI) 之二胺。將其在適合的還原劑（諸如 $NaBH(OAc)_3$ 或 $Na(CN)BH_3$）存在下，在溶劑（諸如亞甲基氯、DMF 或 THF）中，在大約室溫下用醛處理以給出具有式 (XXII) 之化合物。可以在強酸條件（諸如水性鹽酸）下，在升高的溫度（諸如回流）中，通過用像 (XXVI) 的乙醇酸或酯處理二胺 (XXII) 來形成咪唑環，以產生具有式 (III) 之醇。

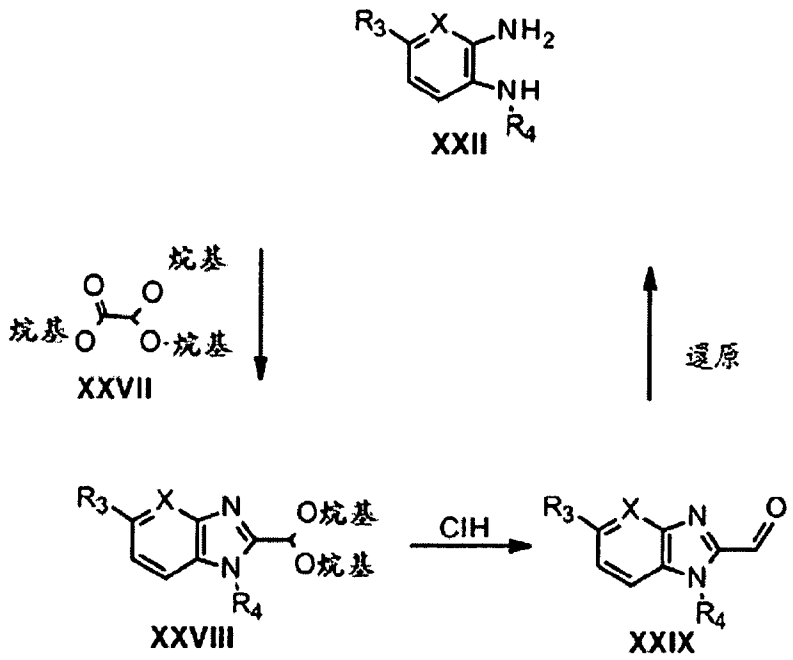
可替代地，在乙酸存在下，在合適的溶劑（例如甲醇）中，二胺 (XXII) 可以與具有式 (XXVII) 之二烷氧基乙酸酯進行縮合，給出乙縮醛 (XXVIII)。可以用酸（諸如鹽酸）去除化合物 (XXVIII) 之乙縮醛以給出具有式 (XXIX) 之醛。在合適的溶劑（諸如乙醇或 THF）中，可以使用合適的還原劑（諸如 $NaBH_4$ 或 $LiAlH_4$）將產生的具有式 (XXIX) 的醛還原為醇，以產生所希望的具有式 (III) 的醇。此外，可以在升高的溫度（進行或不進行微波加熱）下，在一合適的溶劑（諸如乙醇）中，將二胺 (XXII) 與具有式 (XXV) 的草酸二烷基酯進行環化，以產生具有式 (XXIV) 之咪唑。

可替代地，具有式 (XXIV) 之化合物可以在兩步合成中從二胺 (XXII) 起始來製備。首先，在酸性介質中，較佳的是在乙酸中，在範圍為 25°C 與 50°C 之間的溫度下，二胺 (XXII) 可以與烷基三鹵乙醯亞胺酯（較佳的是甲基 2,2,2-三氯乙醯亞胺酯）反應，以產生具有式 (XXIII) 之化合物。其次，在一適合的溶劑（諸如甲醇）中，具有式 (XXIII) 之化合物與無機碳酸鹽（較佳的是碳酸鈉）的反應導致具有式 (XXIV) 之化合物。隨後，可以在一合適的溶劑（諸如乙醇或 THF）中，使用合適的還原劑（諸如 $NaBH_4$ 或 $LiAlH_4$），將化合物 (XXIV) 還原為所希望的具有式 (III) 之醇。

方案 9：用於具有式 (III) 之化合物的合成之合成途徑

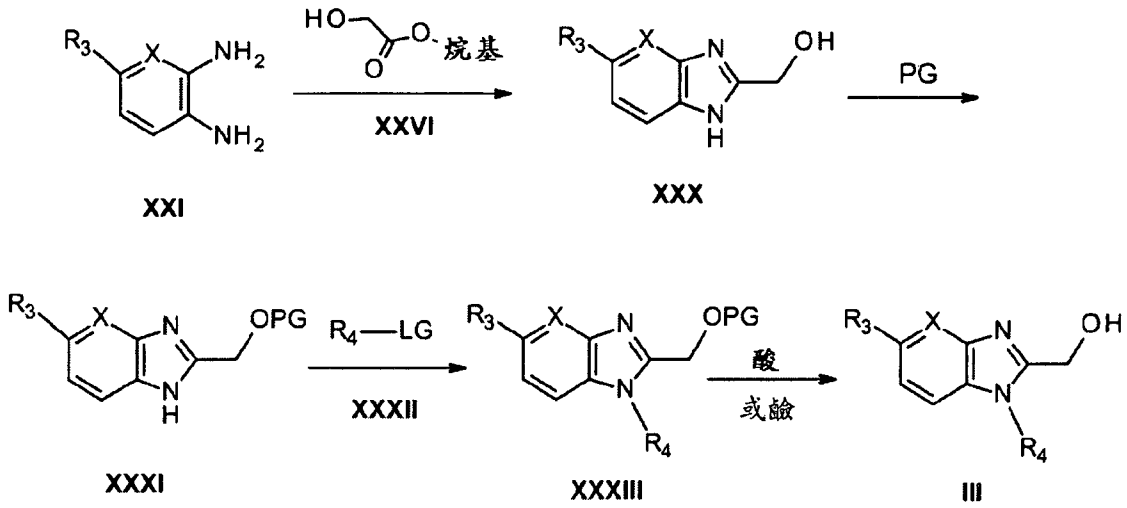


方案 9 續：用於具有式 (III) 之化合物的合成之合成途徑



用於製備具有型式 (III) 之化合物的替代途徑描繪在方案 10 中。在強酸條件（諸如水性鹽酸）下，在升高的溫度（諸如回流）下，二胺 (XXI) 可以首先偶合至像 (XXVI) 的烷基乙醇酸或酯，以產生具有式 (XXX) 的醇。此醇可以由 PG 保護（其中 PG 係一保護基團，諸如但不限於三苯甲基），因此導致具有式 (XXXI) 的化合物。用於此類型反應的適合溶劑可以是但不限於二氯甲烷。在鹼（諸如氫化鈉、碳酸鉀或碳酸銫）存在下，在一適合的溶劑（諸如 DMF 或 THF）中，用化合物 (XXXII) （其中 LG 係離去基團，諸如鹵化物（較佳的是溴）或磺酸酯）對化合物 (XXXI) 的處理給出化合物 (XXXIII)。化合物 (XXXIII) 中 PG 的去除可以在溶劑（不限於諸如二噁烷）存在下、在酸（例如鹽酸）存在下進行，從而產生化合物 (III)。

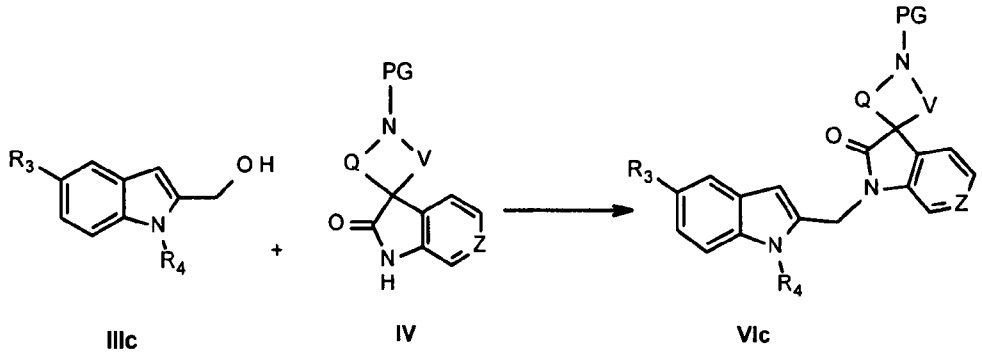
方案 10：具有式 (III) 之化合物之合成

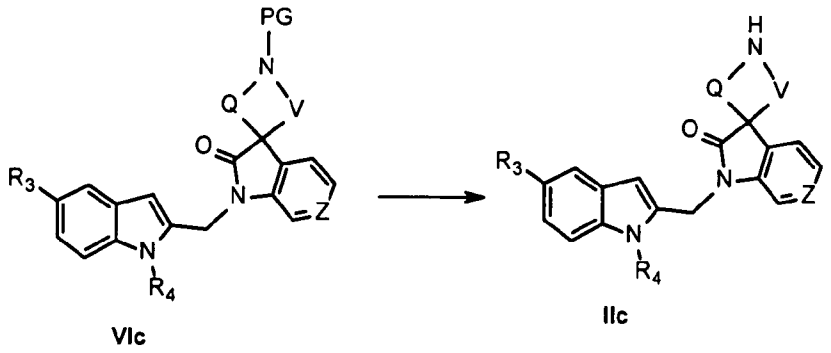


可以根據以下在此討論的反應方案來製備具有式 (Ic) 之化合物或它們的藥學上可接受之鹽。除非另外指明，在該等方案中的取代基係如上所定義的。產物的分離和純化係通過本領域普通化學工作者已知的標準程序完成的。

參照方案 11，具有式 (IIc) 之化合物（其中 R^3、R^4、Q、V 和 Z 係如上所定義的）可以用本領域已知方法（例如三信反應，該反應使用氮雜二甲酸二異丙酯和三苯基膦）通過將 2-羥基亞甲基吲哚 (IIIc) 與 (IV) 在合適的溶劑（例如 DMF 或 THF）中進行偶合來合成，以給出化合物 (Vic)，隨後使用本領域已知的方法將其進行脫保護以給出 (IIc)。

方案 11

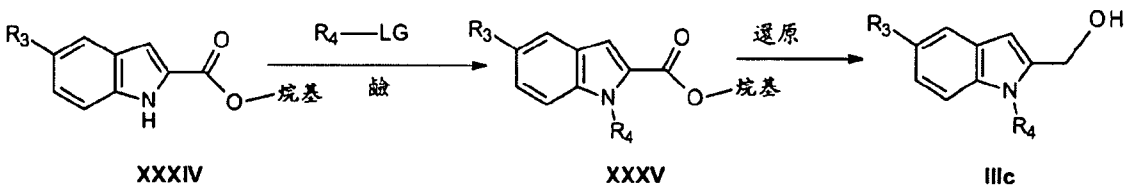




化合物 IIc 之製備

在此發明中使用的起始材料 (XXXIV) 係可商購的，或者可以通過但不限於本領域中已知的方法（諸如 Reissert 合成（Reissert synthesis）或費歇爾合成（Fischer synthesis））而得以合成。在一適合的溶劑（諸如 DMF 或 THF）中，在鹼（諸如氫化鈉、碳酸鉀或碳酸銫）的存在下，此類吲哚與 R^4-LG（其中 LG 係離去基團，例如鹵化物（較佳的是溴）或磺酸酯）的反應給出化合物 (XXXV)（方案 12）。化合物 (XXXV) 的烷基酯向醇 (IIIc) 的轉化可以使用金屬氫化物（例如氫化鋁鋰或硼氫化鈉）在一適合溶劑（例如 THF、甲醇或乙醇）中來進行。

方案 12



具有式 (I) 之化合物可以轉化為相應的 *N*-氧化物形式（遵循本領域已知的用於將三價氮轉變為它的 *N*-氧化物形式的程序）。所述 *N*-氧化反應通常可以通過具有式 (RI) 之起始材料與適當的有機或無機過氧化物反應來進行。適當的無機過氧化物包括，例如過氧化氫、鹼金屬或鹼土金屬過氧化物（例如過氧化鈉、過氧化鉀）；適當的有機過氧化物可以包括過氧酸，諸如例如過氧苯甲酸或鹵素取代的過氧苯甲酸（例如 3-氯過氧苯甲酸），過氧鏈烷酸（例如過氧乙酸），烷基氫過氧化物（例如三級丁基氫過氧化

物）。合適的溶劑係，例如水、低級醇（如乙醇和類似物）、烴類（如甲苯）、酮類（如 2-丁酮）、鹵代烴（如二氯甲烷）和此類溶劑的混合物。

具有式 (I) 之化合物可以進一步根據本領域已知的基團轉化反應將具有式 (I) 之化合物互相轉化來製備。

該等起始材料以及一些中間體係熟知的化合物並且是可商購的或是可以根據本領域中通常已知的常規反應程序可以製備的。

如在上文所述的方法中製備的具有式 (I) 之化合物能夠以鏡像異構物的外消旋混合物的形式合成，該等鏡像異構物可以遵循領域中已知的拆分規程而得以彼此分離。那些以外消旋形式獲得的具有式 (I) 之化合物可以通過與合適的手性酸發生反應而轉化成相應的非鏡像異構物鹽的形式。所述非鏡像異構鹽形式隨後例如通過選擇性或分步結晶法分離，且通過鹼使鏡像異構物從其中釋出。將具有式 (I) 之化合物的鏡像異構物形式進行分離的可替代的方式涉及使用了手性固定相之液相層析法。所述純立體化學異構形式還可以衍生自適當起始物質的相對應的純立體化學異構形式，其條件係反應立體特異性地進行。較佳的是，如果希望一特定的立體異構物，所述化合物將通過立體專一製備方法而合成。該等方法將有利地使用鏡像異構物純的起始材料。

具有式 (I) 之化合物顯示抗病毒特性。使用本發明的化合物和方法可治療的病毒感染包括那些由正粘病毒和副粘病毒並且特別是由人類和牛呼吸道融合病毒（RSV）引起的感染。並且本發明的多個化合物針對 RSV 突變株是有活性的。另外，本發明的許多化合物顯示了良好的藥物代謝動力學曲線並且在生物可利用度（包括可接受的半衰期、AUC 和峰值）以及沒有不利現象（例如作用不夠快以及組織保留不充分）方面具有引人注目的特性。

如在說明書實驗部分所述的測試中對本發明化合物針對 RSV 之體外抗病毒活性進行測試，並且還可以在病毒產量減少測定中對其進行證明。如

Wyde（韋德）等人在 Antiviral Research（《抗病毒研究》，（38），31, 42（1998）中描述的那樣，可以在使用棉鼠的測試模型中證明本發明化合物針對 RSV 之體內抗病毒活性。

此外，本發明提供了藥物組成物，該等藥物組成物包括至少一種藥學上可接受之載體以及治療有效量的具有式 (I) 之化合物。

為了製備本發明之藥物組成物，將有效量的處於鹼或酸加成鹽形式的、作為活性成分的特定化合物與至少一種藥學上可接受之載體組合成緊密混合物，其中該載體取決於所希望的用於給藥的製劑形式可以採取多種多樣的形式。該等藥物組成物希望是處於單位劑型，較佳的是適用於口服給藥、直腸給藥、經皮給藥或腸胃外注射。

例如，在製備處於口服劑型的該等組成物中，在口服液體製劑如懸浮液、糖漿劑、酏劑以及溶液的情況下，可以使用任何常用的液體藥物載體，例如像水、二醇類、油類、醇類等；或者如在粉劑、丸劑、膠囊和片劑情況下，使用固體藥物載體，例如澱粉、糖、高嶺土、潤滑劑、粘合劑、崩解劑等。因為易於給藥，片劑和膠囊代表最有利的口服劑量單位形式，在這種情況下，顯然使用固體藥物載體。對於腸胃外注射組成物，藥物載體將主要包括無菌水，但可以包括其他成分來用於改進活性成分的溶解性。可注射溶液可以例如通過使用一包括鹽溶液、葡萄糖溶液或兩者的混合物的藥物載體來製備。也可通過使用合適的液體載體、助懸劑等製備可注射懸浮液。在適用于經皮給藥的組成物中，藥物載體可以可隨意地包括滲透增強劑和/或合適的潤濕劑，可隨意地與小比例的不會對皮膚造成顯著有害影響的合適添加劑組合。可以選擇所述添加劑以便促進活性成分的皮膚給藥和/或有助於製備所希望的組成物。該等局部用組成物可以按多種方式給予，例如作為透皮貼劑，點塗劑或軟膏。由於具有式 (I) 之化合物的加成鹽與相應的鹼形式相比有增加的水溶性，顯然更適合用在水性組成物之製備中。

這點對於配製處於便於易於給藥和劑量均勻的劑量單位形式的本發明的藥物組成物係尤其有利的。如在此所用的"劑量單位形式"係指適用于作為單位劑量的物理離散單位，每個單位含有經計算可以與所需的藥物載體結合來產生希望的治療效果的預定量的活性成分。此類劑量單位形式的實例係片劑（包括刻痕或包衣片劑）、膠囊、丸劑、粉劑包、糯米紙囊劑、可注射溶液或懸浮液、茶匙劑（teaspoonfuls）、湯匙劑（tablespoonfuls）等以及其分隔的多個。

對於口服給藥，本發明的藥物組成物可以採取固體劑型的形式，例如片劑（可吞咽及可咀嚼的形式）、膠囊或軟膠囊，它們係由常規手段制得的，採用藥學上可接受之賦形劑和載體，如結合劑（如預膠化玉米澱粉、聚乙烯吡咯啶酮、羥丙基甲基纖維素等）、填料（如乳糖、微晶纖維素、磷酸鈣等）、潤滑劑（如硬脂酸鎂、滑石粉、二氧化矽等）、崩解劑（如馬鈴薯澱粉、澱粉乙醇酸鈉等）、潤濕劑（如十二烷基硫酸鈉）等。此類片劑還可通過本領域熟知的方法來進行包衣。

用於口服給藥的液體製劑可以採取例如溶液、糖漿或懸浮液的的形式，或其可以被配製成一在使用前與水和/或其他合適的液體載體混合的乾產品。這樣的液體製劑可以常規的方法，可隨意用藥學上可接受之添加劑例如助懸劑（例如山梨醇糖漿、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素或氫化食用油）、乳化劑（例如卵磷脂或阿拉伯膠）、非-水性載體（例如杏仁油、油酯或乙醇）、甜味劑、調味劑、掩蔽劑和防腐劑（例如對-羥基苯甲酸甲酯或對-羥基苯甲酸丙酯或山梨酸）來製備。

在本發明的藥物組成物中有用的藥學上可接受的甜味劑較佳的是包括至少一種強烈的甜味劑，例如阿斯巴甜、乙醯磺胺酸鉀、環拉酸鈉、阿力甜 、雙氫查耳酮甜味劑、莫內林（monellin）、甜菊苷、三氯蔗糖（4,1',6'-三氯-4,1',6'-三去氧半乳蔗糖）或，較佳的是糖精、糖精鈉或鈣，以及可隨意地至少一種填充型甜味劑，例如山梨糖醇、甘露醇、果糖、蔗糖、麥芽

糖、異麥芽酮糖醇、葡萄糖、氫化的葡萄糖漿、木糖醇、焦糖或蜂蜜。強力甜味劑方便地以低濃度使用。例如，在糖精鈉的情況下，所述濃度的範圍可以是從最終製劑的約 0.04%至 0.1%（重量/體積）。該填充型甜味劑可以在較大的以下濃度範圍內有效地使用：從約 10%至約 35%，較佳的是從約 10%至 15%（重量/體積）。

可以掩蓋在低劑量製劑中的苦味成分的藥學上可接受的調味劑較佳的是果味調味劑，如櫻桃、覆盆子、黑醋栗或草莓調味劑。兩種調味劑的組合可以產生非常好的效果。在高劑量製劑中，可以需要較強的藥學上可接受的調味劑，如焦糖巧克力、冰薄荷、迷幻劑（Fantasy）等等。每種調味劑可以按範圍為從約0.05%至1%(重量/體積)的濃度存在於最終組成物中。可有利地使用所述強調味劑之組合。較佳的是，使用在配製物環境下不會出現任何味道和/或顏色的改變或丟失的調味劑。

可以將具有式 (I) 之化合物配製成用於通過注射（方便地在靜脈內、肌內或皮下注射)的腸胃外給藥，例如通過靜脈快速推注或連續靜脈滴注。用於注射的製劑可以單位劑型存在，例如以安瓿或包括添加的防腐劑的多劑量容器存在。它們可採用在油性或水性媒介中的懸浮液、溶液或乳液形式，並可含有配製劑例如等滲劑、助懸劑、穩定劑和/或分散劑。作為選擇，活性成分可以粉末的形式存在供在使用前與適合的媒介，例如無菌、無熱源水混合。

該等式 (I) 化合物還可以配製成直腸組成物，例如栓劑或保留灌腸劑，該等試劑包含常規的栓劑基礎，例如可可油和/或其他甘油酯。

大體上，應考慮到抗病毒有效的日量將是從 0.01 mg/kg 至 500 mg/kg 體重，更佳的是從 0.1 mg/kg 至 50 mg/kg 體重。可適合地將所需劑量在 1 天中以合適的時間間隔分 2 個、3 個、4 個或更多個子劑量形式給予。所述子劑量可以被配製成單位劑型，例如每一單位劑型包含 1 至 1000 mg、且特別是 5 至 200 mg 的活性成分。

如熟習該項技術者所熟知的，精確的劑量以及給予的頻率取決於具體使用的具有式 (I) 之化合物、進行治療的具體病症、進行治療的病症之嚴重性、具體患者的年齡、體重、性別、疾病程度以及總體身體健康狀況，連同個體可以服用的其他藥物。此外，顯而易見的是，所述有效每天量可以取決於所治療的受試者之應答和/或取決於開處本發明之化合物的醫生的評估而減少或增加。因此，上文提及的有效日劑量範圍僅具有指導意義。

還有，另一種抗病毒劑和具有式 (I) 之化合物之組合可以用作藥物。因此，本發明還涉及包含 (a) 具有式 (I) 之化合物、以及 (b) 另一種抗病毒化合物之產物，該產物作為組合的製品用於在抗病毒治療中同時的、分開的或相繼的使用。不同的藥物可以連同藥學上可接受之載體組合為單個製劑。例如，本發明之化合物可以與干擾素-β 或腫瘤壞死因數-α 組合以治療或預防 RSV 感染。

【實施方式】

在下文將參照以下非限制實例來說明本發明。

實驗部分

縮寫	
(ES^+)	電灑離子化，正模式
$(M+H)^+$	質子化的分子離子
aq.	水性
Boc	三級丁氧羰基
br	寬峰
CDI	1,1-羰基-二咪唑
d	二重峰
DCC	*N,N*-二環己基碳二亞胺
DCM	二氯甲烷
DIEA	*N,N*-二異丙基乙胺
DIPE	二異丙醚
DMAP	4-二甲基胺基吡啶

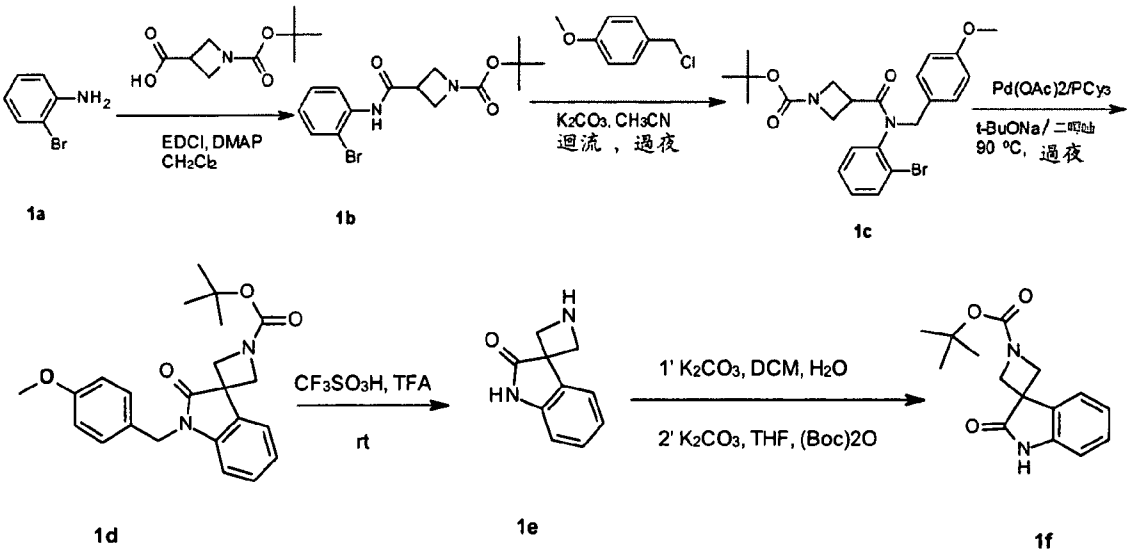
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞碸
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺
Et	乙基
eq.	當量
EtOAc	乙酸乙酯
HATU	1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑並[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽
HOBT	1-羥基苯並三唑
KOEt	乙醇鉀
LiHMDS	雙(三甲基甲矽烷基)胺鋰
m/z:	質/荷比
mCPBA	間氯過氧苯甲酸
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
EtOH	乙醇
MHz	兆赫
min	分鐘
N2	氮
NMR	核磁共振（光譜學）
PCy3	三環己基膦
Pd(OAc)2	乙酸鈀 (II)
Ph	苯基
*p*TSA	4-甲基苯磺酸
q	四重峰
RP HPLC	反相高效液相層析
RT	室溫
s	單峰
sat	飽和的
t	三重峰
TBDMS	三級丁基二甲基甲矽烷基
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃

NMR

對於多種化合物，^{1}H NMR 譜被記錄於使用氯仿-*d*（氘化的氯仿，$CDCl_3$）

或 DMSO-d_6（氘化的 DMSO，二甲基-d6 亞碸）作為溶劑的在 400 MHz 運行的Bruker DPX-400 光譜儀上或者在 360 MHz 運行的Bruker DPX-360 上。化學位移（δ）被報導為相對於四甲基矽烷（TMS）（用作內部標準）之百萬分率（ppm）。

中間體 1f：2'-氧代螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-1-甲酸三級丁酯之合成



步驟 1

在室溫下，向 2-溴苯胺（150 g，872 mmol，1 eq.）和 DMAP（138.5 g，1133 mmol，1.3 eq.）在 CH_2Cl_2（2500 ml）中的攪拌溶液裡一次性添加 *N*-(三級-丁氧基羰基)氮雜環丁烷-3-羧酸（872 mmol，1 eq），隨後一次性添加 EDCI（217 g，1133 mmol，1.3 eq.）。將產生的混合物在室溫下攪拌過夜。然後依次用 10%檸檬酸水溶液、水、飽和 Na_2CO_3 水溶液和鹽水進行洗滌，並且經 Na_2SO_4 進行乾燥。過濾後，將該溶劑在真空下去除以給出 3-((2-溴苯基)胺基甲醯基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯 **(1b)**（328 g，85%產率）。

步驟 2

將 3-((2-溴苯基)胺基甲醯基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯 **(1b)**（307 g，864 mmol，1 eq.）、4-甲氧基苄氯（203 g，1296 mmol，1.5 eq.）和 K_2CO_3（358 g，2593 mmol，3 eq.）在 CH_3CN（3000 ml）中的混合物回流過夜。

然後將該溶液過濾，並且將固體用 CH_3CN（1000 ml）進行洗滌。將濾液在真空下濃縮並且將粗產物在石油醚/乙酸乙酯（30 : 1）中進行研磨以給出 3-((2-溴苯基)(4-甲氧基苄基)胺基甲醯基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯 **(1c)**（380 g，90%產率）。

步驟 3

在 N_2 氣氛下，將 $Pd(OAc)_2$（2.25 g，10 mmol，0.025 eq.）和 PCy_3（2.8 g，10 mmol，0.025 eq.）添加至 3-((2-溴苯基)(4-甲氧基苄基)胺基甲醯基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯 **(1c)**（190 g，400 mmol，1 eq.）和三級-BuONa（57.6 g，600 mmol，1.5 eq.）在二噁烷（960 ml）中的溶液裡。將該反應在 90°C 在 N_2 氣氛下攪拌過夜。然後將該溶液過濾並在真空下濃縮。將該殘餘物溶解在 CH_2Cl_2 中，用 NH_4Cl 進行洗滌，然後用鹽水進行洗滌並且經 Na_2SO_4 進行乾燥。將該溶劑在真空下去除以給出 158 g（定量產量）的 1'-(4-甲氧基苄基)-2'-氧代螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-1-甲酸三級丁酯 **(1d)**。

步驟 4

將 CF_3SO_3H（119 ml，1350 mmol，3 eq.）添加至 1'-(4-甲氧基-苄基)-2'-氧代螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-1-甲酸三級丁酯 **(1d)**（178 g，450 mmol，1 eq.粗品）在 TFA（750 ml）中的混合物裡。將該混合物在 25°C 下攪拌過夜。然後將該溶劑在真空下去除並且將該殘餘物（78.4 g）直接用於下一步驟中。

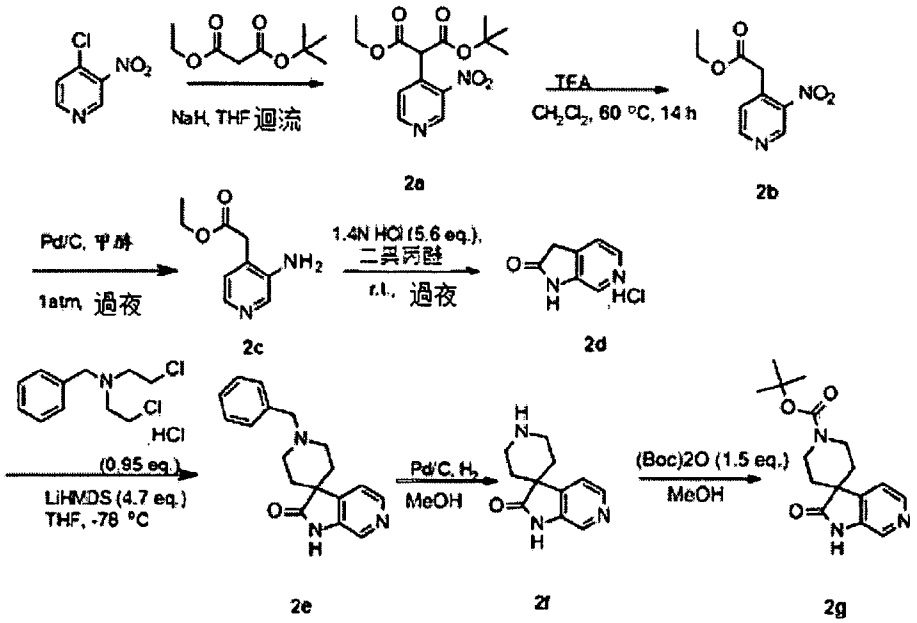
步驟 5

將螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-2'-酮 **(1e)**（78.4 g，450 mmol，1 eq.粗品）在 CH_2Cl_2（1500 ml）中的溶液傾倒入 K_2CO_3（186.6 g，1350 mmol，3 eq.）在冰水（1500 ml）中的混合物裡。將水層分離並且用 CH_2Cl_2（3 x 500 mL）進行洗滌。將該水層在 THF（1500 ml）中進行稀釋並且添加 $(Boc)_2O$（98.2 g，450 mmol，1 eq.）。將該溶液攪拌過夜。然後將氨在 MeOH（7 M）中的 500 mL 溶液逐滴添加至上述溶液。將有機溶劑在真空下蒸發。將該水

性溶液用 CH_2Cl_2（800 ml x 3）進行萃取，用鹽水進行洗滌，經 Na_2SO_4 進行乾燥，過濾並且然後在真空下濃縮。將產生的殘餘物用三級丁基甲基醚進行洗滌以給出純的產物 2'-氧代螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-1-甲酸三級丁酯 (**1f**)（44 g，37%產率）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 2.14 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 3.11 - 3.23 (m, 2 H), 4.32 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 4.65 (d, J=5.3 Hz, 2 H), 5.34 (t, J=5.5 Hz, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 7.14 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.47 - 7.61 (m, 2 H)。

中間體 2g 2'-氧代-1',2'-二氫螺[哌啶-4,3'-吡咯並[2,3-c]吡啶]-1-甲酸三級丁酯之合成



步驟 1

在 0°C 下，向丙二酸三級丁基乙酯（160 g，850 mmol）在 THF（1600 ml）中的溶液裡分部分地添加 NaH（80 g，2118 mmol）。將該混合物在 15°C 下攪拌 1 h，然後在 0°C 下分部分地添加 4-氯-3-硝基吡啶（112 g，706 mmol）。將該混合物在 15°C 下攪拌 1 小時。將該反應用水進行淬滅並添加 1 N HCl 直至 pH = 5。將該混合物用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層用鹽水進行洗滌，

乾燥，並且在真空下進行蒸發，以給出 1-(三級-丁基)3-乙基 2-(3-硝基吡啶-4-基)丙二酸酯 (**2a**)（250 g），將其不經進一步純化而用於下一步驟中。

步驟 2

向 1-(三級-丁基)3-乙基 2-(3-硝基吡啶-4-基)丙二酸酯 (**2a**)（粗品，250 g，706 mmol）在 CH_2Cl_2（1500 ml）中的溶液裡添加 TFA（250 mL）。在 60°C 下攪拌 14 h 後，將該混合物進行蒸發。然後添加 10% $NaHCO_3$ 水性溶液，並且將該混合物用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層用鹽水進行洗滌，乾燥並且在真空下蒸發以給出 2-(3-硝基-吡啶-4-基)乙酸乙酯 (**2b**)（180 g），將其不經進一步純化而用於下一步驟中。

步驟 3：2-(3-胺基吡啶-4-基)乙酸乙酯（中間體 2c）之合成

將 2-(3-硝基吡啶-4-基)乙酸乙酯 (**2b**)（65 g，309 mmol，90%純度，1 eq.）在甲醇（1500 ml）中的混合物在 20°C（大氣壓）下用 10% Pd/C（6.5 g）作為催化劑氫化 16 h。吸收氫氣（3 eq.）後，將該催化劑過濾出並將濾液在真空下蒸發以給出 50 g（產率：90%）的 2-(3-胺基吡啶-4-基)乙酸乙酯 (**2c**)，將其不經進一步純化而用於下一步驟中。

步驟 4：1,3-二氫-2*H*-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-酮（中間體 2d）之合成

將 2-(3-胺基吡啶-4-基)乙酸乙酯 (**2c**)（34 g，189 mmol，1 eq.）溶解在 1.4 N HCl（1000 ml）和二異丙醚（1000 ml）中。將該混合物在室溫下攪拌過夜。將有機層分離並且用 H_2O 進行洗滌。將合併的水層用 CH_2Cl_2 進行洗滌並且蒸發至幾乎乾燥。將產生的沈澱過濾出並且乾燥（真空，60°C，2 小時）以給出呈鹽酸鹽的 26 g（產率：94%）的 1,3-二氫-2*H*-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-酮 (**2d**)。

步驟 5：1-苄基螺[哌啶-4,3'-吡咯並[2,3-c]吡啶]-2'(1'H)-酮（中間體 2e）之合成

在-78°C 下，將鹽酸鹽 1,3-二氫-2*H*-吡咯並[2,3-c]吡啶-2-酮 (**2d**)（160 g，938 mmol，1 eq.）添加至 1 M LiHMDS 在 THF（3751 ml，3751 mmol，

4 eq.）中的溶液裡。加溫至 0°C 後，添加 *N*-苄基-2-氯-*N*-(2-氯乙基)乙-1-胺鹽酸鹽（218 g，938 mmol，1 eq.）。將該混合物加溫至 20°C，然後回流過夜。冷卻至室溫後，依次將該反應混合物用 10% NH_4Cl 溶液（300 ml）進行淬滅並且用乙酸乙酯（2 x 300 ml）進行萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，乾燥（Na_2SO_4），過濾並且將溶劑在真空下蒸發。將殘餘物通過矽膠柱層析（洗提液：CH_2Cl_2:甲醇從 1 : 0 至 10 : 1）進行純化，以給出 70 g（23% 產率）的 1-苄基螺[哌啶-4,3'-吡咯並[2,3-c]吡啶]-2'(1'H)-酮 (**2e**)。

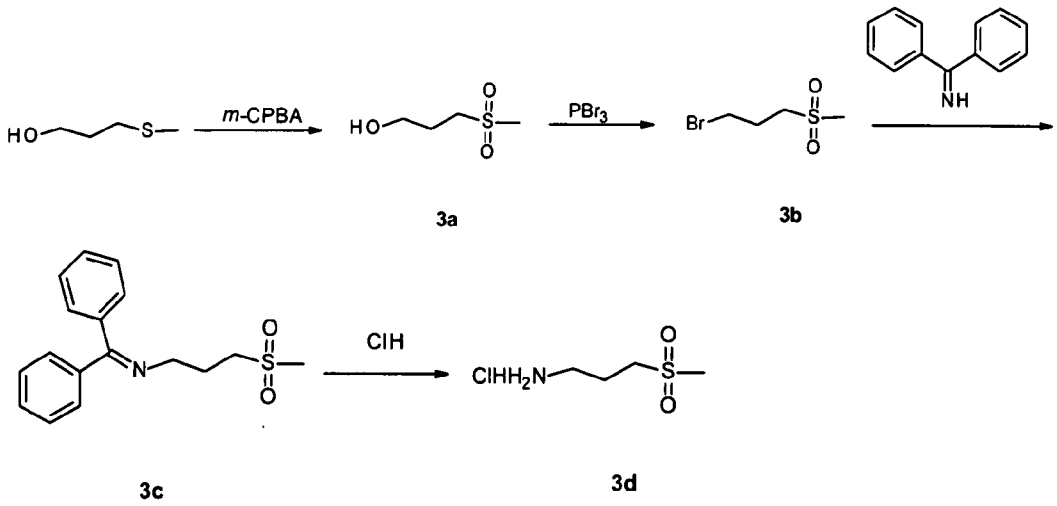
步驟 6：螺[哌啶-4,3'-吡咯並[2,3-c]吡啶]-2'(1'*H*)-酮（中間體 2f）的合成

用 10% Pd/C（50 g）作為催化劑，將 1-苄基螺[哌啶-4,3'-吡咯並[2,3-c]吡啶]-2'(1'H)-酮 (**2e**)（70 g，238.61 mmol，1 eq.）在甲醇（1000 ml）中的混合物在 50°C（50 psi）下進行氫化持續 15 小時。將該催化劑過濾出並且將溶劑在真空下進行蒸發。將殘餘物通過快速矽膠柱層析（洗提液：CH_2Cl_2/乙酸乙酯從 1/0 至 0/1）進行純化，以給出 50 g（93%產率）的螺[哌啶-4,3'-吡咯並[2,3-c]吡啶]-2'(1'*H*)-酮 (**2f**)。

步驟 7：2'-氧代-1',2'-二氫螺[哌啶-4,3'-吡咯並[2,3-c]吡啶]-1-甲酸三級丁酯（中間體 2g）的合成

向螺[哌啶-4,3'-吡咯並[2,3-c]吡啶]-2'(1'*H*)-酮 (**2f**)（50 g，246.05 mmol，1 eq.）於 MeOH（1000 ml）中的溶液裡添加 Boc_2O（64.43 g，295.22 mmol，1.2 eq.）。將該混合物在室溫下攪拌過夜，然後蒸發至乾。將殘餘物通過矽膠柱層析（洗提液：二氯甲烷 ： 乙酸乙酯從 1 : 0 至 0 : 1）進行純化，以給出 43.32 g（58%產率）的 2'-氧代-1',2'-二氫螺[哌啶-4,3'-吡咯並[2,3-c]吡啶]-1-甲酸三級丁酯 (**2g**)。

中間體 3d：3-(甲基磺醯基)丙-1-胺鹽酸鹽之合成



步驟 1：3-(甲基磺醯基)丙-1-醇（中間體 3a）之合成

將 3-(甲硫基)丙-1-醇（200 g，1900 mmol）溶解在 CH_2Cl_2（2000 mL）中。將該混合物冷卻至 0°C，然後分部分地添加在水中的 85%的 *m*-CPBA（970 g，5700 mmol），溫度保持在 0°C 和 5°C 之間。添加後，允許將該混合物加溫至 25°C 並攪拌 15 小時。將該混合物通過矽藻土墊進行過濾並且將濾液通過快速柱（洗提液：石油醚：乙酸乙酯 = 3 : 1 並且然後是乙酸乙酯：甲醇 = 10 : 1）進行純化以產生中間體 **(3a)**（75 g，29%）。

步驟 2：1-溴-3-(甲基磺醯基)丙烷（中間體 3b）之合成

在 0°C 下，向中間體 **(3a)**（75 g，543 mmol）在 CH_2Cl_2（750 mL）中的溶液裡逐滴添加三溴化磷（53.6 mL，570 mmol），溫度保持在 0°C 和 5°C 之間。添加後，允許將該混合物加溫至 25°C 並攪拌 15 小時。將該混合物傾倒入冰水中，然後將該有機層分離，用鹽水（2 x 500 mL）洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下蒸發，以產生標題化合物 **(3b)**（77 g，71%）。

^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 2.25 – 2.40 (m, 2 H) 2.91 (s, 3 H) 3.1-3.2 (m, 2H) 3.5-3.6 (m, 2H)。

步驟 3：*N*-(二苯亞甲基)-3-(甲基磺醯基)丙-胺（中間體 3c）之合成

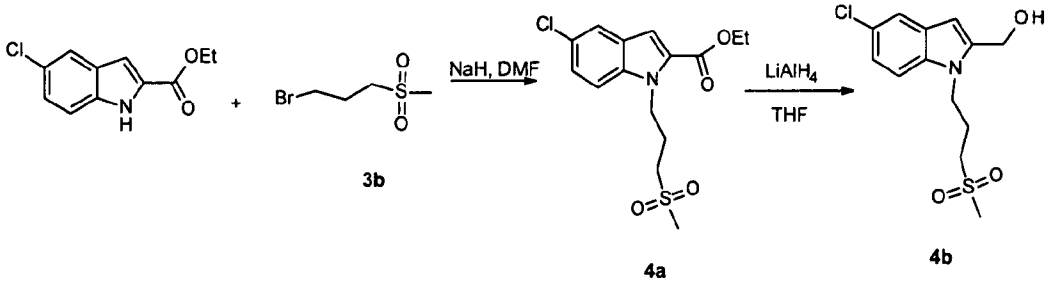
向中間體 **(3b)**（27 g，134 mmol）在 CH_3CN（60 mL）中的溶液裡添加二苯甲酮亞胺（27 g，148 mmol）和 DIEA（19.6 g，152 mmol）。將混合物回流 4 小時，並且然後冷卻至室溫。然後在 25°C 下將該混合物用 50%

水性乙酸中和。添加水（80 mL）並且將該混合物用乙酸乙酯（2 x 300 mL）進行萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在真空下蒸發。將殘餘物用石油醚（4 x 100 mL）洗滌。將該混合物用甲基三級丁醚處理。將固體進行收集並且用石油醚進行洗滌。將濾液在真空下乾燥並且將產生的殘餘物通過柱層析（洗提液：CH_2Cl_2：乙酸乙酯從 1：0 至 10：1）進行純化以給出呈白色固體的標題化合物 **(3c)**（34 g，85%）。

步驟 4：3-(甲基磺醯基)丙-1-胺鹽酸鹽（中間體 3d）之合成

在 0°C 下，向中間體 3c（34 g，113 mmol）在二噁烷（600 mL）中的溶液裡逐滴添加 4 N HCl/二噁烷（120 mL，480 mmol）的溶液。添加後，允許將該混合物加溫至 25°C 並攪拌 15 小時。將該混合物進行過濾。將固體進行收集並用二噁烷進行洗滌以給出呈黃色粉末的標題產物 **(3d)**（11.5 g，50%）。

中間體 4b (5-氯-1-(3-(甲基磺醯基)丙基)-1*H*-吲哚-2-基)甲醇之製備



步驟 1：5-氯-1-(3-(甲基磺醯基)丙基)-1*H*-吲哚-2-甲酸乙酯（中間體 4a）之合成

將 5-溴-1*H*-吲哚-2-甲酸乙酯（2.3 g，8.6 mmol）溶解在 DMF（50 mL）中。將該混合物在室溫下攪拌，然後添加在礦物油中的 60%氫化鈉（0.52 g，12.8 mmol）懸浮液。將產生的混合物在室溫下攪拌 1 小時，然後添加 1-溴-3-(甲基磺醯基)丙烷 **(3b)**（2.6 g，12.8 mmol）。將產生的混合物在室溫下攪拌過夜。將該混合物傾倒入冰/水溶液中並且用乙酸乙酯萃取。將有機層經 $MgSO_4$ 進行乾燥並且濃縮以產生粗的棕色油。將粗品通過柱層析使用二氯甲烷/甲醇進行純化以產生呈白色固體的標題化合物 5-氯-1-(3-(甲基磺醯

基)丙基)-1*H*-吲哚-2-甲酸乙酯 (**4a**)（3.2 g，96%)。

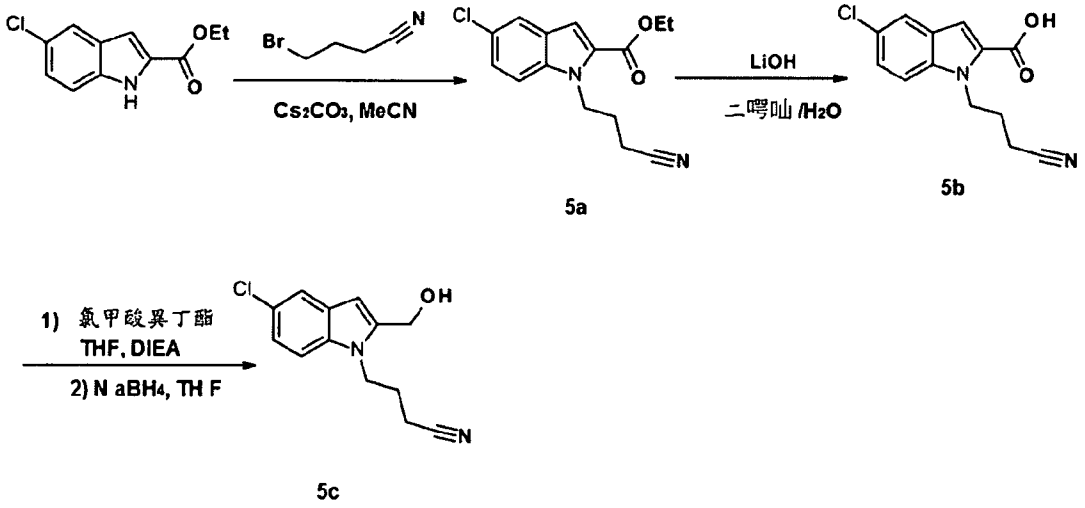
m/z = 344 $(M+H)^+$。

步驟 2：(5-氯-1-(3-(甲基磺醯基)丙基)-1*H*-吲哚-2-基)甲醇(中間體 4b）的合成

在室溫下向中間體 (**4a**)（3.2 g，8.24 mmol）在 THF（100 mL）中的溶液裡添加氫化鋁鋰（在 THF 中的 2 M 溶液，5.2 mL，10.4 mmol）。將產生的混合物在室溫下攪拌過夜。將該反應混合物通過添加乙酸乙酯和乙醇進行淬滅。將產生的混合物傾倒入冰/水溶液中然後在矽藻土上過濾。將水層用乙酸乙酯(3 x 50 mL)進行萃取。將合併的有機萃取物用鹽水(100 mL)進行洗滌，經 $MgSO_4$ 進行乾燥，過濾並且在減壓下進行濃縮。將殘餘物通過柱層析使用二氯甲烷/甲醇為洗提液進行純化以產生呈白色固體的所希望產物(5-氯-1-(3-(甲基磺醯基)丙基)-1*H*-吲哚-2-基)甲醇 (**4b**)（2.5 g，88%）。

m/z = 302 $(M+H)^+$。

中間體 5c 4-(5-氯-2-(羥甲基)-1*H*-吲哚-1-基)丁腈之合成



步驟 1：5-氯-1-(3-氰基丙基)-1*H*-吲哚-2-甲酸乙酯（中間體 5a）之合成

將 5-氯吲哚-2-甲酸乙酯（33.55 g，150 mmol）溶解在乙腈（600 mL）中並且在室溫下攪拌。然後添加碳酸銫（73.31 g，225 mmol）並且繼續攪

拌 30 分鐘。經一小時的一段時間以小部分添加 4-溴丁腈（18.83 mL，180 mmol）並且繼續在環境溫度下攪拌過夜。將該反應混合物進行過濾，並且將濾液蒸發至乾。將殘餘物溶解在二氯甲烷中並且用水進行洗滌。將有機層用 $MgSO_4$ 進行乾燥，過濾並蒸發以給出 43.5 g（99%產率）的 5-氯-1-(3-氰基丙基)-1*H*-吲哚-2-甲酸乙酯 **(5a)**，將其按原樣用在下一步驟中。

$m/z = 290\ (M+H)^+$。

步驟 2：5-氯-1-(3-氰基丙基)-1*H*-吲哚-2-甲酸（中間體 5b）之合成

將 5-氯-1-(3-氰基丙基)吲哚-2-甲酸乙酯 **(5a)**（43.61 g，149.97 mmol）溶解在 1,4-二噁烷（850 mL）中並且在室溫下進行攪拌。然後添加氫氧化鋰（10.78 g，450 mmol）在蒸餾水（150 mL）中的溶液。在室溫下攪拌過夜後，將該反應混合物蒸發至乾。將殘餘物溶解在 500 mL 水中並且用水性鹽酸 1 N（450 mL）中和。將白色沈澱過濾出並在真空中乾燥以產生 39.8 g（定量產量）的 5-氯-1-(3-氰基丙基)-1*H*-吲哚-2-甲酸 **(5b)**。

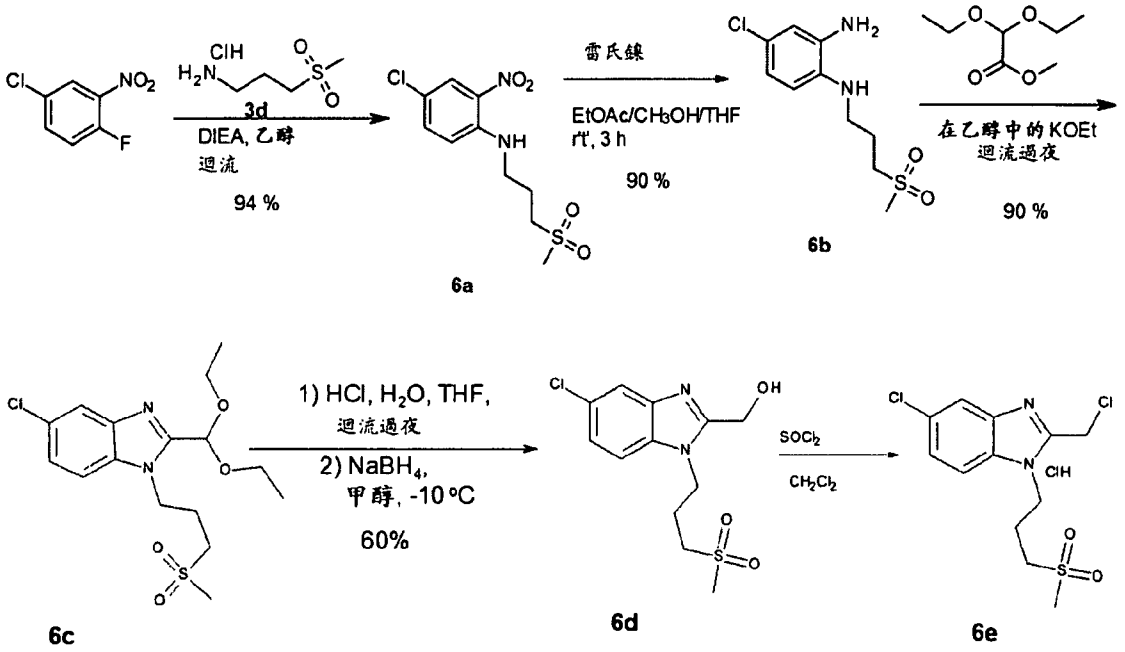
$m/z = 262\ (M+H)^+$。

步驟 3：4-(5-氯-2-(羥甲基)-1*H*-吲哚-1-基)-丁腈（中間體 5c）之合成

將 5-氯-1-(3-氰基丙基)吲哚-2-甲酸 **(5b)**（39.4 g，149.98 mmol）和胡寧氏鹼（Hunigs base）（51.69 mL，300 mmol）溶解在四氫呋喃（550 mL）中並且在氮氣氛下在-10°C 進行攪拌然後逐滴添加氯甲酸異丁酯在四氫-呋喃（50 ml）中的溶液，並且繼續在-10°C 下攪拌一小時並且在環境溫度下攪拌一小時。然後在-10°C 下分部分地添加硼氫化鈉（17.02 g，450 mmol）並且攪拌一小時，然後小心地向該反應混合物中添加蒸餾水（200 mL），並且在室溫下在氮氣氛下繼續再攪拌一小時。將該混合物用在水中的 10% 檸檬酸中和，並且然後用乙酸乙酯進行萃取。將有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並且進行蒸發。將殘餘物在矽石上用庚烷/二氯甲烷/甲醇 50/50/0- > 0/100/0- > 0/99/1 作為梯度進行純化。將相應的級分進行蒸發以產生呈白色粉末的 23.9 g（64%產率）的 **4-(5-氯-2-(羥甲基)-1*H*-吲哚-1-基)丁腈 (5c)**。

m/z = 248 $(M+H)^+$。

中間體 6e 5-氯-2-(氯甲基)-1-(3-(甲基磺醯基)-丙基)-1*H*-苯並[d]咪唑鹽酸鹽之合成



步驟 1：4-氯-*N*-(3-(甲基磺醯基)丙基)-2-硝基苯胺 (6a) 之合成

將 1-氯-4-氯-3-硝基苯（7.6 g，35 mmol）、3-(甲基磺醯基)丙-1-胺鹽酸鹽 (**3d**)（6 g，35 mmol）以及二異丙基乙胺（DIEA）（13.5 g，105 mmol）在乙醇（70 mL）中的溶液進行回流 14 h。然後將該混合物冷卻至 20°C 並且將產生的沈澱過濾並且用乙醇進行洗滌。獲得呈橙色粉末的 11 g（94%）的中間體 (**6a**)。

步驟 2：4-氯-*N*1-(3-(甲基磺醯基)丙基)苯-1,2-二胺 (6b) 之合成

用雷氏鎳（10 g）作為催化劑，將在甲醇（200 mL）、EtOAc（200 mL）和 THF（200 mL）中的中間體 (**6a**)（10 g，29.7 mmol）在 20°C（1 atm）下氫化 3 h。吸收氫（3 當量）後，將催化劑過濾出，並且將濾液進行蒸發。獲得呈黑色固體的 10 g（90%）的中間體 (**6b**)。

步驟 3：5-氯-2-(二乙氧基甲基)-1-(3-(甲基磺醯基)丙基)-1*H*-苯並[d]咪唑 (6c)之合成

將在乙醇中的 24 wt% KOEt（13.5 g，38.5 mmol）中的中間體 (**6b**)（10 g，29.7 mmol）和二甲氧基乙酸甲酯（9.2 g，68.31 mmol）攪拌並且回流過夜。將該混合物在真空下蒸發。然後添加水（200 mL），隨後是乙酸以中和該混合物。將該混合物用乙酸乙酯（2 x 100 mL）萃取。將合併的有機層用飽和 $NaHCO_3$、鹽水進行洗滌並且經 Na_2SO_4 進行乾燥。將該溶劑在真空下去除以產生 12.3 g（90%）的呈暗色油的中間體 (**6c**)。

步驟 4：(5-氯-1-(3-(甲基磺醯基)丙基)-1*H*-苯並[d]咪唑-2-基)甲醇 (6d) 之合成

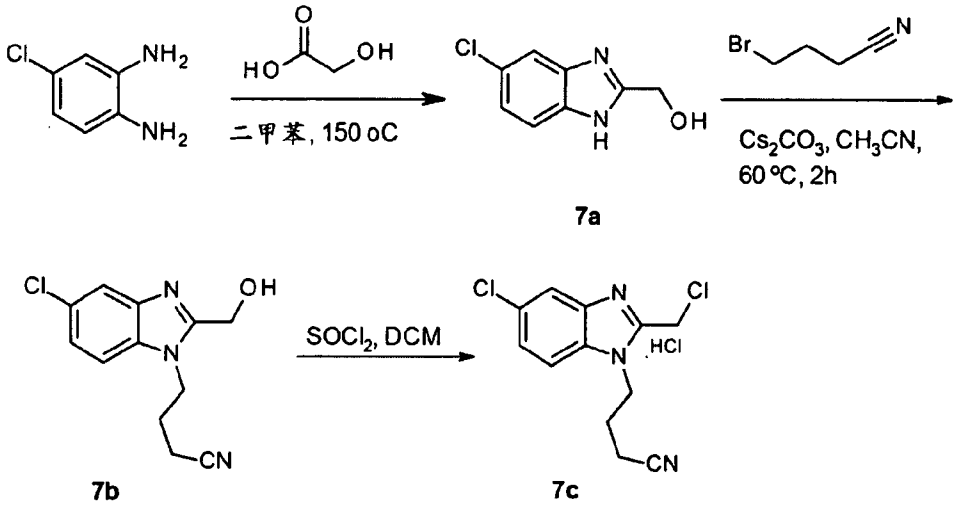
將在 THF（100 mL）中的中間體 (**6c**)（12.3 g，29.3 mmol）在 20°C 下攪拌 0.5 h 直至完全溶解。然後添加濃 HCl（21 mL）和 H_2O（42 mL）。將該混合物回流 6 h，並且然後冷卻至-10°C。添加 CH_3OH（50 mL），隨後小心添加 $NaBH_4$（24 g，629 mmol）。將該混合物在 10°C 下攪拌 0.5 h，並且在真空下進行濃縮。添加水（200 mL）。將該混合物用乙酸乙酯（2 x 100 mL）萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌並且經 Na_2SO_4 乾燥。將溶劑在真空下去除。將產生的固體用乙酸乙酯（2 x 5 mL）進行洗滌並且在真空下乾燥。獲得呈灰白色固體的 6.8 g（60%）的中間體 (**6d**)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.20 (dq, *J*=7.8, 7.5 Hz, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 3.16 - 3.24 (m, 2 H), 4.42 (t, *J*=7.4 Hz, 2 H), 4.73 (d, *J*=6.0 Hz, 2 H), 5.73 (t, *J*=5.8 Hz, 1 H), 7.42 (dd, *J*=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.63 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.79 - 7.83 (m, 1 H)。

步驟 5：5-氯-2-(氯甲基)-1-(3-甲基磺醯基丙基)苯並咪唑鹽酸鹽 (6e) 之合成

向醇 **6d**（363 mg，1.414 mmol）在 30 mL 二氯甲烷中的溶液裡逐滴添加亞硫醯氯（336 mg，2 eq）在 10 mL 二氯甲烷中的溶液。將該反應混合物在 45°C 下攪拌 1 小時。然後在真空下濃縮以給出所希望的呈 HCl 鹽的中間體 **6e**（440 mg，99%），將其按原樣用於下一步驟中。

中間體 7c 4-(5-氯-2-(氯甲基)-1*H*-苯並[*d*]咪唑-1-基)丁腈鹽酸鹽之合成



步驟 1：(5-氯-1*H*-苯並[d]咪唑-2-基)甲醇（中間體 7a）之合成

將 4-氯苯-1,2-二胺（105 g，736 mmol，1 eq.）和羥基乙酸（112 g，2 eq.）在二甲苯（1500 mL）中的混合物在 150°C 下攪拌 4 小時。然後將該混合物冷卻至 60°C 並且用 3 N HCl（480 ml）處理，然後通過添加氨水鹼化至 pH = 7-8。將該混合物過濾並且將固體收集，用 H_2O 和三級丁基甲基醚進行洗滌以給出 123 g（82%產率）的(5-氯-1*H*-苯並[d]咪唑-2-基)甲醇**(7a)**。

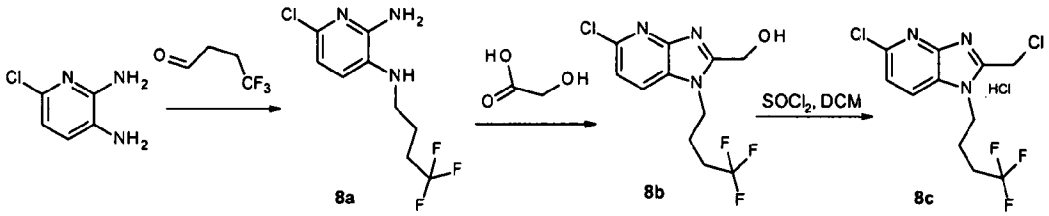
步驟 2：4-(5-氯-2-(羥基甲基)-1*H*-苯並[d]咪唑-1-基)丁腈（中間體 7b）之合成

將(5-氯-1*H*-苯並[d]咪唑-2-基)甲醇**(7a)**（500 mg，2.738 mmol，1 eq.）、4-溴丁腈（466 mg，1.15 eq.）、碳酸銫（1.338 g，1.5 eq.）和碘化鉀（45 mg，0.1 eq.）在乙腈（5 mL）中的混合物回流過夜。然後將該混合物冷卻並且過濾。將該濾液在真空下蒸發並且將殘餘物用乙酸乙酯（30 ml）和鹽水（20 ml）進行處理。將分離的有機層進行乾燥（Na_2SO_4），過濾，並將溶劑在真空下進行蒸發。將殘餘物通過柱層析（洗提液：CH_2Cl_2：甲醇從 1：0 至 15：1）進行純化以產生 732 mg（54%）的包含兩種區域異構物（regio-isomer）（5-和 6-氯衍生物）（1/1 比率）的混合物。將此混合物進一步通過 SFC 進行分離以提供純的區域異構物 **(7b)**。

步驟 3：4-(5-氯-2-(氯甲基)-1*H*-苯並[*d*]咪唑-1-基)丁腈鹽酸鹽 (7c)之合成

向醇 (**7b**)（1 g，4.005 mmol）在 50 mL 二氯甲烷中的溶液裡逐滴添加亞硫醯氯（631 μL，2 eq）在 10 mL 二氯甲烷中的溶液。將該反應混合物在 45°C 下攪拌 1 小時。然後在真空下濃縮以給出所希望的呈 HCl 鹽的中間體 (**7c**)（1.2 g，99%產率），將其按原樣用於下一步驟中。

中間體 8c 5-氯-2-(氯甲基)-1-(4,4,4-三氟丁基)咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽之合成



步驟 1：6-氯-N^3-(4,4,4-三氟丁基)-吡啶-2,3-二胺（中間體 8a）

將 6-氯吡啶-2,3-二胺（5 g，34.82 mmol）溶解在二氯甲烷（200 mL）中，添加乙酸（20 滴）和 4,4,4-三氟丁醛（4.38 g，34.8 mmol）。將產生的混合物攪拌 30 分鐘，並且然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉（22.14 g，104.5 mmol）。將該反應混合物在室溫下攪拌過夜，並逐滴添加 50%的 Na_2CO_3 溶液直至氣體釋放停止。將該有機層分離，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並且蒸發至乾。將殘餘物通過柱層析使用庚烷/EtOAc 7/3 至純 EtOAc 進行純化。回收呈白色固體的中間體 6-氯-N^3-(4,4,4-三氟丁基)-吡啶-2,3-二胺 (**8a**)並且在真空中乾燥過夜（6.16 g，70%）。

m/z = 254 $(M+H)^+$。

步驟 2：(5-氯-1-(4,4,4-三氟丁基)-1*H*-咪唑並[4,5-*b*]-吡啶-2-基)甲醇（中間體 8b）之合成

將中間體 (**8a**)(5.68 g，22.46 mmol)和 2-羥基乙酸(4.27 g，56.2 mmol)的混合物在 150°C 下攪拌 4 小時。允許將該混合物冷卻至室溫並小心地用 3

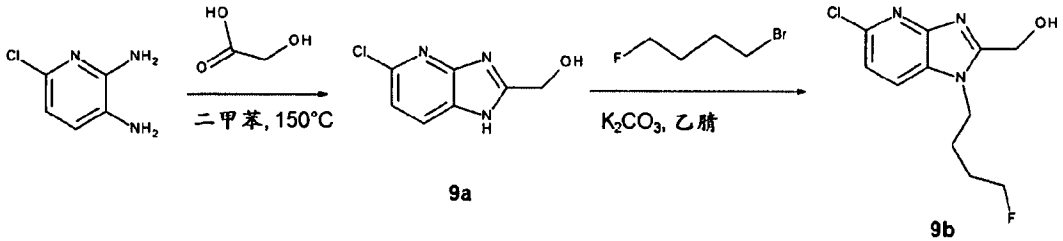
N 鹽酸進行處理。將產生的混合物用氨水製成鹼性，並用 CH_2Cl_2（300 mL）進行萃取。將該有機層經 $MgSO_4$ 乾燥並且蒸發至乾。將殘餘物通過在矽石上的柱層析使用 CH_2Cl_2 至 EtOAc 進行純化，以給出呈棕色固體的 4.27 g（65%）的(5-氯-1-(4,4,4-三氟丁基)-1*H*-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)-甲醇 (**8b**)。

m/z = 294 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.00 (s, 2 H), 1.12 - 1.23 (m, 2 H), 1.83 - 1.99 (m, 2 H), 2.12 - 2.31 (m, 2 H), 2.91 (spt, *J*=3.50 Hz, 1 H), 4.38 - 4.54 (m, 2 H), 5.38 (s, 2 H), 7.13 (dd, *J*=5.27, 0.50 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H), 8.36 (d, *J*=5.27 Hz, 1 H), 8.77 (s, 1 H)。

步驟 3：5-氯-2-(氯甲基)-1-(4,4,4-三氟丁基)咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽 (8c) 之合成

向醇 (**8b**)（2.88 g，9.807 mmol）在 50 mL 二氯甲烷中的溶液裡逐滴添加亞硫醯氯（1.573 mL，2.2 eq）在 10 mL 二氯甲烷中的溶液。將該反應混合物在 45°C 下攪拌 1 小時。然後在真空下濃縮以給出所希望的呈 HCl 鹽的中間體 (**8c**)（3.42 g，100%產率），將其按原樣用於下一步驟中。

中間體 9b [5-氯-1-(4-氟丁基)咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]甲醇的合成



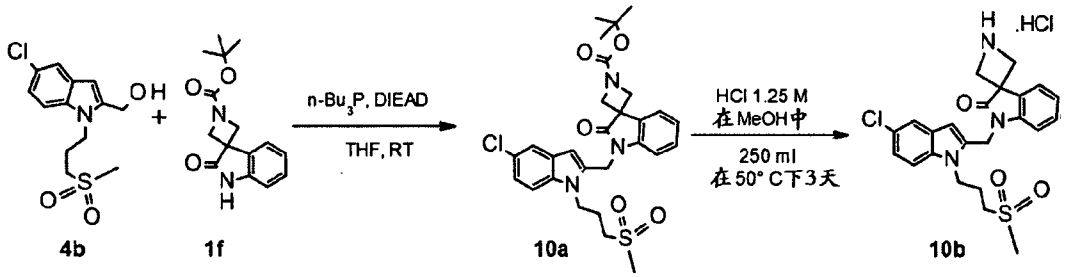
步驟 1：(5-氯-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基)甲醇（中間體 9a）之合成

將 2-羥乙酸（69.221 g，910 mmoles）和 6-氯吡啶-2,3-二胺（65.34 g，455 mmoles）在二甲苯（950 mL）中的混合物在 150°C 下攪拌 4 小時。然後將該混合物冷卻至大約 60°C 並且用 3 N HCl（290 ml）處理，然後通過添加氨水鹼化至 pH = 7-8。將產生的固體過濾出並且用 H_2O 和甲基三級丁基-甲基醚進行洗滌以給出 80.88 g（86%產率）的所希望的中間體 (**9a**)。

步驟 2：[5-氯-1-(4-氟丁基)咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]甲醇（中間體(9b)之合成

將中間體 (**9a**)（72.8 g，396.5 mmoles）、1-溴-4-氟-丁烷（71.3 g，459.97 mmoles，1.16 eq.）和碳酸鉀（164.4 g，1189.6 mmoles，3 eq.）在乙腈（1.5 L）中的混合物在 60°C 下攪拌 12 小時。然後將該混合物過濾並且將濾液傾倒入冰水中。將該混合物用乙酸乙酯（1000 ml x 3）萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且在真空下蒸發。將殘餘物通過矽膠柱層析（洗提液：CH_2Cl_2/CH_3OH 從 100/1 到 15/1）純化，隨後通過製備型高效液相層析法（管柱 C18，洗提液：CH_3CN，H_2O 從 15/85 到 40/60，0.05% TFA）進行純化以給出所希望的中間體 (**9b**)（11.6 g）。

中間體 10b：1'-[[5-氯-1-(3-甲基磺醯基丙基)吲哚-2-基]甲基]螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-2'-酮鹽酸鹽之合成



步驟 1：1'-[[5-氯-1-(3-甲基磺醯基丙基)吲哚-2-基]甲基]-2'-氧代-螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-1-甲酸三級丁酯 (10a) 之合成

在室溫下，向中間體 (**4b**)（10 g，33.13 mmol）和中間體 (**1f**)（9.01，33.13 mmol）在無水 THF（200 ml）中的溶液裡添加三正丁基膦（16.55 ml，66.27 mmol）和 DIEAD（12.9 ml，66.27 mmol）。將該反應混合物在室溫下攪拌 30 min。然後將該反應混合物蒸發並且將粗品溶解在二乙醚（500 ml）中並且在室溫下攪拌過夜。將產生的固體過濾出以產生呈白色粉末的所希望的中間體 (**10a**)（12 g，61%）。將其按原樣用在下一步驟中。

m/z = 558 $(M+H)^+$。

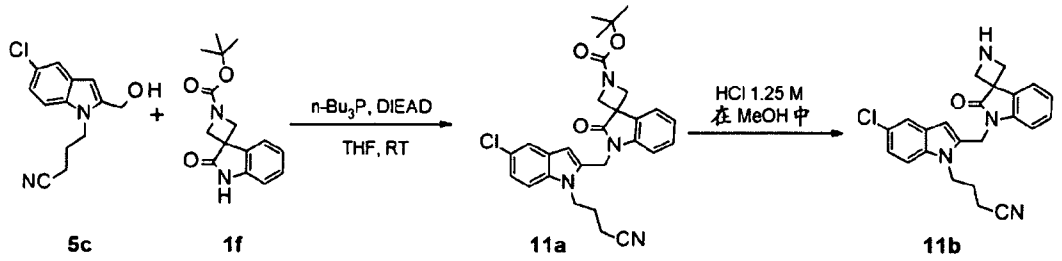
步驟 2：1'-[[5-氯-1-(3-甲基磺醯基丙基)吲哚-2-基]甲基]螺[氮雜環丁烷

-3,3'-吲哚啉]-2'-酮鹽酸鹽 (10b) 之合成

將中間體 **(10a)**（12 g，21.5 mmol）溶解在甲醇 HCl 溶液 1.25 M（250 ml）中。將該反應混合物在 50°C 下加熱三天。然後允許將該反應混合物冷卻至室溫並且過濾出。將產生的白色固體用甲醇洗滌並且在烘箱中乾燥以給出所希望的中間體 **(10b)**（7.8 g）。將有機層蒸發並且將該固體在甲醇中研磨，然後過濾出，以得到第二批所希望的中間體 **(10b)**（1.3 g）。將兩個批次混合在一起（9.1 g，共計 88%的產率），並且按原樣用在下一個步驟中。

$m/z = 458\ (M+H)^+$。

中間體 11b：1'-[[5-氯-1-(3-甲基磺醯基丙基)吲哚-2-基]甲基]螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-2'-酮之合成



步驟 1：1'-[[5-氯-1-(3-氰基丙基)吲哚-2-基]甲基]-2'-氧代-螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-1-甲酸三級丁酯 11a 之合成

遵循針對中間體 **(10a)** 的合成所報導的程序而使用中間體 **(5c)** 代替 **(4b)** 來合成這個中間體。

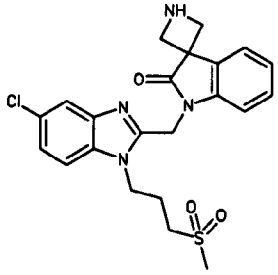
步驟 2：1'-[[5-氯-1-(3-甲基磺醯基丙基)吲哚-2-基]甲基]螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-2'-酮 (11b) 之合成

將中間體 **(11a)**（9.205 g，18.227 mmoles）在 MeOH（320 mL）中的 HCl 1.25M 中的混合物在 40°C 下攪拌 3 小時。然後將該反應混合物用水（800 mL）稀釋，並且用 DCM（2 x）進行萃取。將有機層合併並且用 $MeOH/NH_3$ 7M 鹼化直至 pH > 9，過濾並且在真空中進行濃縮。將殘餘物在 DIPE 中研磨並且將產生的固體過濾出，並且在真空烘箱中乾燥以給出所希望的中間

體 **(11b)**（4.26 g，52%產率）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.96 (dt, J=14.91, 7.40 Hz, 2 H) 2.58 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 3.89 - 4.22 (m, 4 H) 4.27 - 4.36 (m, 2 H) 5.12 (s, 2 H) 6.36 (s, 1 H) 7.07 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.12 - 7.20 (m, 2 H) 7.26 - 7.32 (m, 1 H) 7.48 - 7.55 (m, 2 H) 7.89 (dd, J=7.37, 0.77 Hz, 1 H)；m/z = 404.99 (M+H)+。

中間體 12b 1'-({5-氯-1-[3-(甲基磺醯基)丙基]-1*H*-苯並咪唑-2-基}甲基)螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮之合成



步驟 1：1'-({5-氯-1-[3-(甲基磺醯基)丙基]-1*H*-苯並咪唑-2-基}甲基)-2'-氧代-1',2'-二氫-1*H*-螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚]-1-甲酸三級丁酯 (12a) 之合成

將 2'-氧代-1',2'-二氫-1*H*-螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚]-1-甲酸三級丁酯 **(1f)**（1000 mg，3.65 mmol）溶解在無水 DMF（23 ml）中，然後添加 5-氯-2-(氯甲基)-1-[3(-甲基磺醯基)丙基]-1*H*-苯並咪唑鹽酸 **(6e)**（1304 mg，3.64 mmol）和碳酸銫（3563 mg，3.56 mmol）。將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。添加冰水並將該混合物攪拌過夜。將形成的固體過濾出並且用水及少量的醚洗滌。在真空烘箱中乾燥後獲得呈粉色固體的所希望的產物 **(12a)**（1695 mg，產率 = 81.5%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.44 (s, 9 H) 2.10 - 2.21 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.19 - 3.25 (m, 2 H) 4.03 - 4.19 (m, 4 H) 4.47 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.22 (s, 2 H) 7.13 (td, J=7.48, 0.88 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.27 - 7.34 (m, 2 H) 7.65 - 7.69 (m, 3 H)；m/z = 559.21 $(M+H)^+$。

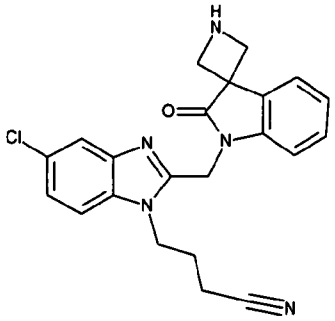
步驟 2：1'-({5-氯-1-[3-(甲基磺醯基)丙基]-1*H*-苯並咪唑-2-基}甲基)螺

[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚]-2'(1'*H*)-酮 (12b) 之合成

在室溫下，向 1'-({5-氯-1-[3-(甲基磺醯基)丙基]-1*H*-苯並咪唑-2-基}甲基)-2'-氧代-1',2'-二氫-1*H*-螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚]-1-甲酸三級丁酯 (**12a**)（1.5 g，2.63 mmol）在 DCM（20 mL）中的溶液裡添加 TFA（1 mL，5 eq.）。12 小時後，添加更多的 TFA（2 mL)並將該混合物攪拌 24 小時。然後將該反應通過水性 Na_2CO_3 溶液中和。將 DCM 蒸發並且將形成的固體過濾出，並且用水和醚進行洗滌以給出呈灰色粉末的所希望產物 (**12b**) 的 TFA 鹽（1.303 g，產率 = 86.5%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.11 - 2.26 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.19 - 3.28 (m, 2 H) 4.16 - 4.35 (m, 4 H) 4.48 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.22 (s, 2 H) 7.18 - 7.28 (m, 2 H) 7.32 (dd, J=8.80, 1.98 Hz, 1 H) 7.36 (td, J=7.90, 0.88 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 9.27 (br. s., 2 H)；m/z = 459.18 $(M+H)^+$。

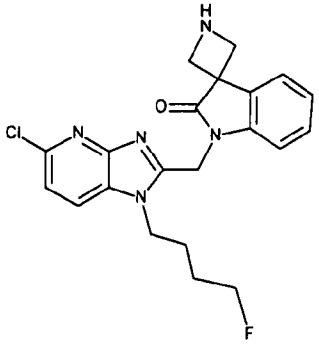
中間體 13b：4-[5-氯-2-[(2'-氧代螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-1'-基)甲基]苯並咪唑-1-基]丁腈之合成



遵循針對中間體 (**12b**) 之合成所報導的 2-步驟程序而在第一步驟中使用中間體 (**7d**) 代替 (**6e**)來合成並獲得呈白色固體的這個中間體。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.02 (quin, J = 7.5 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.62-4.02 (m, 4H), 4.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.08-7.16 (m, 2H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.47-7.54 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H)；m/z = 406 $(M+H)^+$。

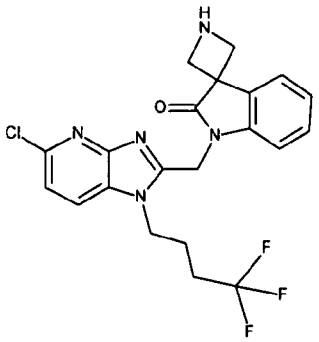
中間體 14b：1'-[[5-氯-1-(4-氟丁基)咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-2'-酮之合成



遵循針對中間體 **(11b)** 之合成所報導的 2-步驟程序而在第一步驟中使用中間體 **(9b)** 代替 **(5c)**以及三苯基膦代替正三丁基磷來合成並獲得呈白色固體的這個中間體。

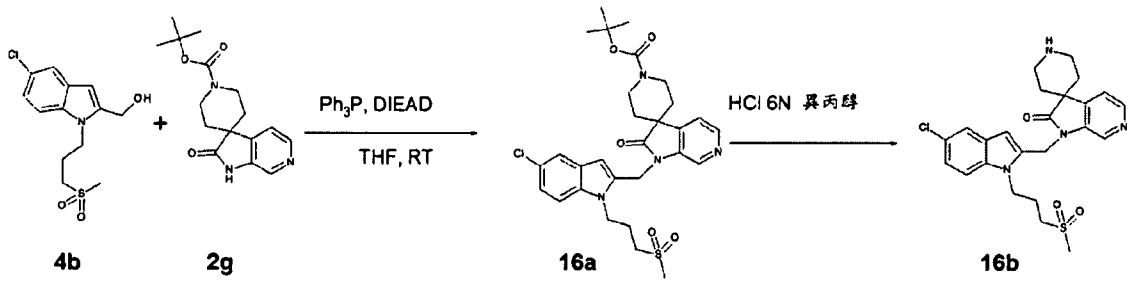
m/z = 414 $(M+H)^+$。

中間體 15b：1'-[[5-氯-1-(4,4,4-三氟丁基)咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-2'-酮之合成



遵循針對中間體 **(12b)** 的合成所報導的 2-步驟程序而在第一步驟中使用中間體 **(8c)** 代替 **(6e)** 以及氫化鈉（60%在礦物油中）代替碳酸銫來合成並獲得呈淺黃色固體的這個中間體；m/z = 450 $(M+H)^+$。

中間體 16b 1'-({5-氯-1-[3-(甲基磺醯基)丙基]-1*H*-吲哚-2-基}甲基)螺[哌啶-4,3'-吡咯並[2,3-*c*]吡啶]-2'(1'*H*)-酮的合成



步驟 1：1'-({5-氯-1-[3-(甲基磺醯基)丙基]-1*H*-吲哚-2-基}甲基)-2'-氧代-1',2'-二氫-1*H*-螺[哌啶-4,3'-吡咯並[2,3-*c*]-吡啶]-1-甲酸三級丁酯 (16a) 之合成

在室溫下，向{5-氯-1-[3-(甲基磺醯基)丙基]-1H-吲哚-2-基}甲醇 (**4b**)（4000 mg，13.25 mmol）、2'-氧代-1',2'-二氫-1H-螺[哌啶-4,3'-吡咯並[2,3-c]吡啶]-1-甲酸三級丁酯 (**2g**)（4423 mg，14.58 mmol）和 TPP（4172 mg，15.91 mmol）在無水 THF（92 ml）中的懸浮液裡添加 DIEAD（3.869 ml，19.88 mmol），並且將反應混合物攪拌過夜。將 THF 蒸發並將粗品通過柱層析進行純化。相關級分蒸發後，將殘餘物在水中重結晶。將形成的晶體過濾出並且用一些水和庚烷進行洗滌以得到呈米色粉末（1231 mg，產率 = 15.8%）的標題產物 (**16a**)。

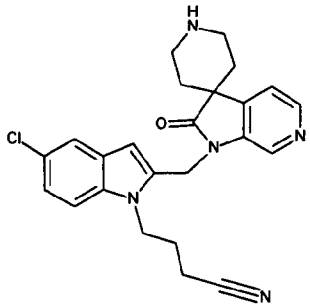
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 (s, 9 H) 1.80 (t, J=5.50 Hz, 4 H) 2.03 - 2.16 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.14 - 3.25 (m, 2 H) 3.60 - 3.83 (m, 4 H) 4.37 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 6.37 (s, 1 H) 7.16 (dd, J=8.69, 2.09 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 8.33 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H)；m/z = 587.23 $(M+H)^+$。

步驟 2：1'-({5-氯-1-[3-(甲基磺醯基)丙基]-1*H*-吲哚-2-基}甲基)螺[哌啶-4,3'-吡咯並[2,3-*c*]吡啶]-2'(1'*H*)-酮 (16b) 之合成

向 1'-({5-氯-1-[3-(甲基磺醯基)丙基]-1*H*-吲哚-2-基}甲基)2'-氧代-1',2'-二氫-1*H*-螺[哌啶-4,3'-吡咯並[2,3-c]-吡啶]-1-甲酸三級丁酯 **(16a)**（3.39 g，3.75 mmol）在 DCM（20 ml）中的溶液裡添加 TFA（2.872 ml，37.53 mmol），並且將混合物在室溫下攪拌過夜。然後添加水並且將該反應混合物用水性 Na_2CO_3 溶液進行鹼化。將 DCM 蒸發並且將剩餘的水性懸浮液攪拌 3 小時。將固體過濾出，用水洗滌，並且然後通過柱層析進行純化以獲得粉色透明的油。將產物在二乙醚中進行研磨以給出所希望的呈粉色粉末之產物 **(16b)**，將其在真空烘箱中進行乾燥（466 mg，23.7%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.62 - 1.88 (m, 4 H) 2.02 - 2.18 (m, 2 H) 2.93 - 3.07 (m, 5 H) 3.11 - 3.24 (m, 4 H) 4.38 (t, *J*=7.48 Hz, 2 H) 5.19 (s, 2 H) 6.33 (s, 1 H) 7.16 (dd, *J*=8.69, 2.09 Hz, 1 H) 7.50 - 7.58 (m, 2 H) 7.64 (d, *J*=4.84 Hz, 1 H) 8.29 - 8.42 (m, 2 H)；m/z = 487.27 $(M+H)^+$。

中間體 17b：4-[5-氯-2-[(2'-氧代螺[哌啶-4,3'-吡咯並[2,3-c]吡啶]-1'-基)甲基]吲哚-1-基]丁腈之合成

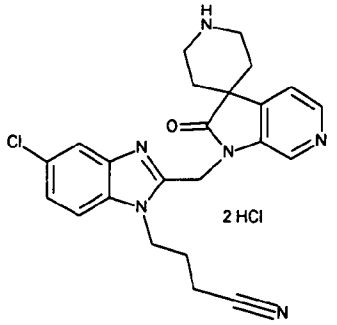


遵循針對中間體 **(11b)** 的合成所報導的 2-步驟程序而在第一步驟中使用中間體 **(2g)** 代替 **(1f)**來合成並獲得呈白色固體的這個中間體。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.61 - 1.86 (m, 4 H) 1.99 (quin, J=7.59 Hz, 2 H) 2.58 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 2.91 - 3.21 (m, 4 H) 4.23 - 4.36 (m, 2 H) 5.19 (s, 2 H) 6.33 (s, 1 H) 7.12 - 7.17 (m, 1 H) 7.50 - 7.56 (m, 2 H) 7.64 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 8.34 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H)；m/z = 434.08 (M+H)+。

中間體 18b：4-[5-氯-2-[(2'-氧代螺[哌啶-4,3'-吡咯並[2,3-c]吡啶]-1'-基)

甲基]苯並咪唑-1-基]丁腈雙鹽酸鹽之合成



步驟 1：1'-[[5-氯-1-(3-氰基丙基)苯並咪唑-2-基]甲基]-2'-氧代-螺[哌啶-4,3'-吡咯並[2,3-c]吡啶]-1-甲酸三級丁酯 (18a) 之合成

遵循針對中間體 (**13a**) 的合成所報導的程序而在第一步驟中使用中間體 (**2g**) 代替 (**1f**) 來合成並獲得呈白色固體的這個中間體。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.45 (s, 9H), 1.66-1.85 (m, 4H), 1.98-2.15 (m, 2H), 2.55-2.68 (m, 2H), 3.57-3.82 (m, 4H) 4.25-4.51 (m, 2H) 5.22 (s, 2H) 7.29 (dd, J = 8.58, 2.64 Hz, 1H) 7.62-7.69 (m, 3H) 8.31 (d, J = 4.62 Hz, 1H) 8.46 (s, 1H)；m/z = 535 (M+H)+

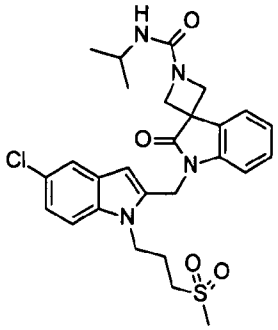
步驟 2：4-[5-氯-2-[(2'-氧代螺[哌啶-4,3'-吡咯並[2,3-c]吡啶]-1'-基)甲基]苯並咪唑-1-基]丁腈雙鹽酸鹽 (18b) 之合成

將中間體 (**18a**)（6 g，11.214 mmole）在異丙醇（100 mL）中的 HCl 6M 中在 40°C 下攪拌 2 小時，然後在室溫下攪拌過夜。將產生的白色沈澱過濾出，用乙醚洗滌並且在真空烘箱中乾燥，以給出呈雙鹽酸鹽的中間體 (**18b**)（5.6 g，定量產率）。

m/z = 435 (M+H)+。

最終化合物之合成

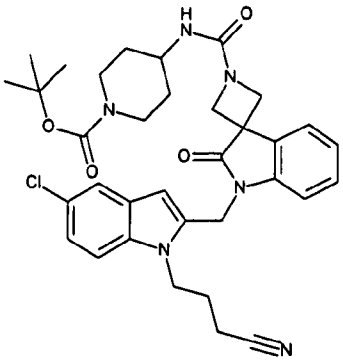
化合物 1 之合成：1'-[[5-氯-1-(3-甲基磺醯基丙基)吲哚-2-基]甲基]-*N*-異丙基-2'-氧代-螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-1-甲醯胺



將中間體 **(10b)**（9.2 g，18.6 mmol）懸浮在二噁烷中並且添胡寧氏鹼（Hunig's base）（6.4 ml，37.2 mmol）並且將產生的混合物攪拌 10 分鐘。然後在室溫下添加 2-異氰酸丙酯（2.2 ml，22.3 mmol）。將混合物在室溫下攪拌過夜。向該溶液裡添加過量的 MeOH（5 ml）並且將該混合物攪拌過夜。蒸發溶劑。將殘餘物溶解在二氯甲烷（200 ml）中並且將產生的溶液用水洗滌三次（50 ml），經 MgSO4 乾燥，過濾並且在真空中進行濃縮。將殘餘物在二異丙醚中研磨並且在這個溶劑中攪拌過夜。將產生的白色粉末過濾並且在烘箱中在 50°C 下乾燥以給出呈白色粉末的所希望的化合物 **(1)**（9.3 g，92%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.09 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 2.08 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 3.14 - 3.22 (m, 2 H), 3.77 (dd, J=14.3, 6.6 Hz, 1 H), 3.98 (d, J=7.9 Hz, 2 H), 4.13 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 4.39 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 5.13 (s, 2 H), 6.33 - 6.41 (m, 2 H), 7.08 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.11 - 7.18 (m, 2 H), 7.25 - 7.32 (m, 1 H), 7.52 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.59 - 7.64 (m, 1 H)；m/z = 543 (M+H)+

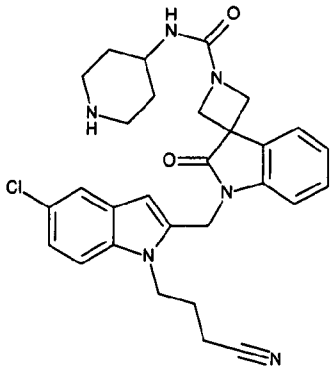
化合物 **2** 之合成：**4-[[1'-[[5-氯-1-(3-氰基丙基)吲哚-2-基]甲基]-2'-氧代-螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-1-羰基]胺基]哌啶-1-甲酸三級丁酯**



在室溫下，向中間體 **(11b)**（1000 mg，2.47 mmol）和吡啶（0.597 mL，0.982 g/mL，7.409 mmol）在 DCM 中的混合物裡添加三光氣（732.893 mg，2.47 mmol）。該混合物立即變為黃色。1 小時後，將該但應混合物用 DCM（20 mL）稀釋，並且添加水（50 mL）和 HCl 1N（10 mL）。將該有機層分離，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並在真空中濃縮。然後將產生的白色泡沫（600 mg，1.284 mmol）再溶解在 DCM 中，並且在室溫下添加 4-胺基哌啶-1-甲酸三級丁酯（911.804 mg，3.851 mmol，3 eq.）和 DIPEA（0.885 mL，0.75 g/mL，5.135 mmol）。2 小時後，將該反應混合物用 DCM 稀釋，用 5% HCl 溶液洗滌，然後用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並且在真空中進行濃縮。將粗產物通過柱層析（MeOH 至 5%在 DCM 中的梯度）進行純化以給出的 525 mg（62 %產率）的所希望的化合物(**2**)，其在與 DIPE 進行研磨後呈白色固體。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.20 - 1.34 (m, 2 H) 1.40 (s, 9 H) 1.68 - 1.82 (m, 2 H) 1.89 - 2.05 (m, 2 H) 2.57 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 2.68 - 2.93 (m, 2H) 3.61 - 3.64 (m, 1 H) 3.83 - 3.95 (m, 2 H) 3.99 (d, J=7.92 Hz, 2 H) 4.14 (d, J=8.14 Hz, 2 H) 4.31 (t, J=7.30 Hz, 2 H) 5.13 (s, 2 H) 6.33 (s, 1 H) 6.48 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.08 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.11 - 7.19 (m, 2 H) 7.23 - 7.34 (m, 1 H) 7.48 - 7.56 (m, 2 H) 7.63 (d, J=6.60 Hz, 1 H)；m/z = 631 (M+H)+。

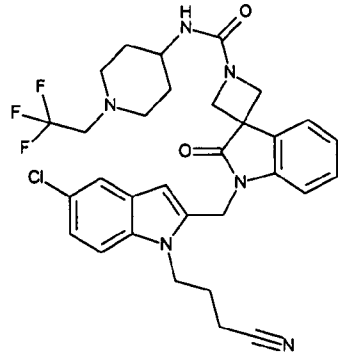
化合物 3 之合成：1'-[[5-氯-1-(3-氰基丙基)吲哚-2-基]甲基]-2'-氧代-*N*-(4-哌啶基)螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-1-甲醯胺



在室溫下，向化合物 **(2)**（430 mg，0.681 mmol）在 DCM 中的溶液裡添加 TFA（0.521 mL，1.49 g/mL，6.813 mmol）並且將該反應混合物攪拌過夜。然後將該反應混合物在真空下進行濃縮，再溶解在 DCM 中，用水性 Na_2CO_3 溶液進行洗滌，然後用鹽水進行洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並且進行濃縮以給出 260 mg（70%產率）的呈淡橙色泡沫的所希望的化合物 **(3)**。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.28 - 1.45 (m, 2 H) 1.70 - 1.80 (m, 2 H) 1.92 - 2.02 (m, 2 H) 2.53 - 2.63 (m, 4 H) 2.89 - 3.06 (m, 2 H) 3.53 - 3.57 (m,1 H) 3.99 (d, *J*=8.14 Hz, 2 H) 4.14 (d, *J*=7.92 Hz, 2 H) 4.27 - 4.34 (m, 2 H) 5.13 (s, 2 H) 6.33 (s, 1 H) 6.49 (d, *J*=7.92 Hz, 1 H) 7.08 (d, *J*=7.92 Hz, 1 H) 7.11 -7.18 (m, 2 H) 7.25 - 7.32 (m, 1 H) 7.49 - 7.55 (m, 2 H) 7.62 (d, *J*=7.48 Hz, 1 H)；m/z = 531 (M+H)+。

化合物 4 之合成：**1'-[[5-氯-1-(3-氰基丙基)吲哚-2-基]甲基]-2'-氧代-*N*-[1-(2,2,2-三氟乙基)-4-哌啶基)]螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-1-甲醯胺**



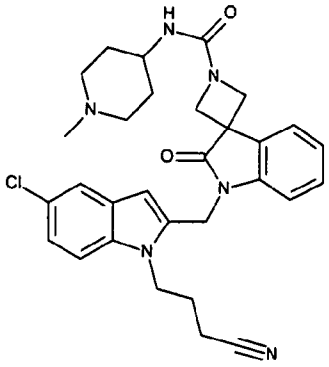
在室溫下，向化合物 **3**（190 mg，0.358 mmol）在二噁烷中的溶液裡添加 DIPEA（0.185 mL，0.75 g/mL，1.073 mmol）和 2,2,2-三氟乙基

1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺酸酯（136.716 mg，0.358 mmol）。在夜晚之後，將該反應混合物在真空中進行濃縮，重溶解在 DCM 中,用水性 Na_2CO_3 溶液進行洗滌，然後用鹽水進行洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並且進行濃縮。通過柱層析（在 DCM 中的 5% MeOH 的梯度）進行純化並且從 DCM/DIPE 中重結晶給出呈淡粉色固體的所希望的產物(**4**)（75 mg，32%產率）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.36 - 1.54 (m, 2 H) 1.67 - 1.80 (m, 2 H) 1.90 - 2.03 (m, 2 H) 2.31 - 2.44 (m, 2 H) 2.54 - 2.62 (m, 2 H) 2.83 - 2.96 (m, 2 H) 3.14 (q, J=10.34 Hz, 2 H) 3.29 - 3.31 (m, 1 H) 3.99 (d, J=7.92 Hz, 2 H) 4.14 (d, J=7.92 Hz, 2 H) 4.26 - 4.35 (m, 2 H) 5.13 (s, 2 H) 6.33 (s, 1 H) 6.44 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.08 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.11 - 7.19 (m, 2 H) 7.24 - 7.33 (m, 1 H) 7.49 - 7.56 (m, 2 H) 7.62 (d, J=7.26 Hz, 1 H)；m/z = 613 (M+H)+。

遵循針對化合物 (**2**) 的合成所報導的反應而通過使用適當的胺代替 4-胺基-哌啶-1-甲酸三級丁酯來合成化合物 (**5**) 至 (**9**)。

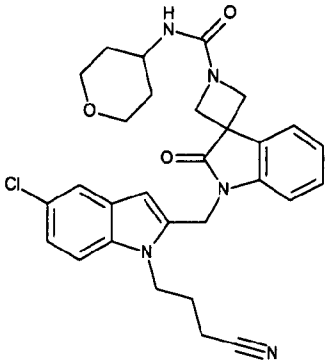
化合物 5：1'-[[5-氯-1-(3-氰基丙基)吲哚-2-基]甲基]-*N*-(1-甲基-4-哌啶基)-2'-氧代-螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-1-甲醯胺



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.43 - 1.60 (m, 2 H) 1.70 - 1.83 (m, 2 H) 1.90 - 2.03 (m, 2 H) 2.08 - 2.22 (m, 2 H) 2.27 (s, 3 H) 2.56 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 2.80 - 2.94 (m, 2 H) 3.50 - 3.56 (m, 1 H) 3.99 (d, J=7.92 Hz, 2 H) 4.14 (d, J=7.92 Hz, 2 H) 4.30 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.13 (s, 2 H) 6.33 (s, 1 H) 6.49 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.08 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.11 - 7.18 (m, 2 H) 7.28 (td, J=7.70,

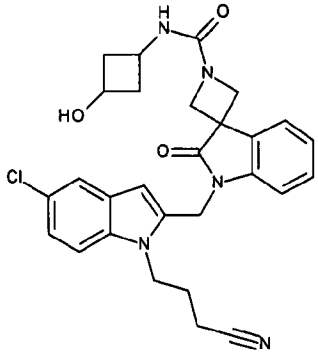
1.10 Hz, 1 H) 7.49 - 7.54 (m, 2 H) 7.62 (d, J=7.48 Hz, 1 H)；m/z = 545 (M+H)+。

化合物 6：1'-[[5-氯-1-(3-氰基丙基)吲哚-2-基]甲基]-2'-氧代-*N*-四氫哌喃-4-基-螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-1-甲醯胺



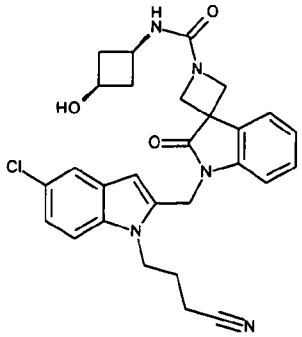
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.38 - 1.55 (m, 2 H) 1.68 - 1.80 (m, 2 H) 1.90 - 2.07 (m, 2 H) 2.58 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 3.28 - 3.35 (m, 2 H) 3.62 - 3.72 (m, 1 H) 3.80 - 3.91 (m, 2 H) 4.01 (d, J=7.92 Hz, 2 H) 4.16 (d, J=7.92 Hz, 2 H) 4.26 - 4.38 (m, 2 H) 5.14 (s, 2 H) 6.35 (s, 1 H) 6.52 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.09 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.12 - 7.19 (m, 2 H) 7.24 - 7.35 (m, 1 H) 7.50 - 7.57 (m, 2 H) 7.64 (d, J=6.82 Hz, 1 H)；m/z = 532 (M+H)+。

化合物 7：1'-[[5-氯-1-(3-氰基丙基)吲哚-2-基]甲基]-*N*-(3-羥基環丁基)-2'-氧代-螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-1-甲醯胺



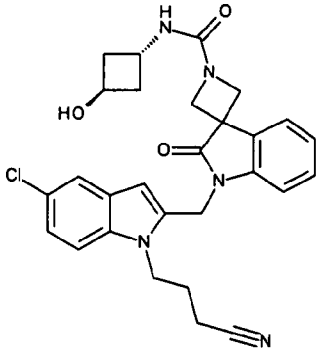
m/z = 518 (M+H)+。

化合物 8：1'-[[5-氯-1-(3-氰基丙基)吲哚-2-基]甲基]-*N*-(順式-3-羥基環丁基)-2'-氧代-螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-1-甲醯胺



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.72 - 1.86 (m, 2 H) 1.90 - 2.06 (m, 2 H) 2.41 - 2.50 (m, 2 H) 2.57 (t, J=7.15 Hz, 2 H) 3.55 - 3.70 (m, 1 H) 3.72 - 3.86 (m, 1 H) 4.00 (d, J=7.92 Hz, 2 H) 4.14 (d, J=7.92 Hz, 2 H) 4.31 (t, J=7.26 Hz, 2 H) 5.04 (d, J=5.50 Hz, 1 H) 5.14 (s, 2 H) 6.34 (s, 1 H) 6.76 (d, J=7.70 Hz, 1H) 7.08 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.15 (m, J=7.30 Hz, 2 H) 7.23 - 7.36 (m, 1 H) 7.47 - 7.57 (m, 2 H) 7.63 (d, J=7.26 Hz, 1 H)；m/z = 518 (M+H)+。

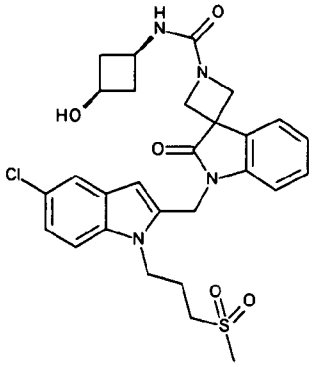
化合物 9：1'-[[5-氯-1-(3-氰基丙基)吲哚-2-基]甲基]-*N*-(反式-3-羥基環丁基)-2'-氧代-螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-1-甲醯胺



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.89 - 2.03 (m, 2 H) 2.03 - 2.22 (m, 4 H) 2.53 - 2.63 (m, 2 H) 4.00 (d, J=7.92 Hz, 2 H) 4.14 (d, J=7.70 Hz, 2 H) 4.17 -4.36 (m, 4 H) 4.87 (br. s, 1 H) 5.13 (s, 2 H) 6.34 (s, 1 H) 6.78 (d, J=7.04 Hz, 1 H) 7.08 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.11 - 7.20 (m, 2 H) 7.23 - 7.34 (m, 1 H) 7.47 -7.57 (m, 2 H) 7.63 (d, J=7.26 Hz, 1 H)；m/z = 518 (M+H)+。

遵循針對化合物 **2** 的合成所報導的反應而通過使用中間體 **(10b)** 代替 **(11b)**、使用適當的胺代替 4-胺基哌啶-1-甲酸三級丁酯來合成化合物 **(10)** 至 **(17)**。

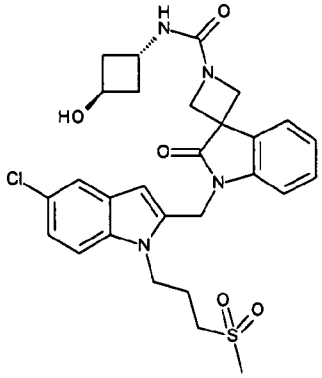
化合物 10：1'-[[5-氯-1-(3-甲基磺醯基丙基)吲哚-2-基]甲基]-*N*-(順式-3-羥基環丁基)-2'-氧代-螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-1-甲醯胺



m/z = 571 (M+H)+。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.70 - 1.87 (m, 2 H) 2.01 - 2.16 (m, 2 H) 2.40 - 2.50 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.15 - 3.25 (m, 2 H) 3.56 - 3.69 (m, 1 H)3.72 - 3.86 (m, 1 H) 4.00 (d, *J*=7.92 Hz, 2 H) 4.14 (d, *J*=7.92 Hz, 2 H) 4.33 - 4.47 (m, 2 H) 5.04 (d, *J*=5.28 Hz, 1 H) 5.14 (s, 2 H) 6.37 (s, 1 H) 6.76 (d, *J*=7.70 Hz, 1 H) 7.14 (s, 3 H) 7.24 - 7.35 (m, 1 H) 7.53 (s, 2 H) 7.63 (d, *J*=7.26 Hz, 1 H)

化合物 11：1'-[[5-氯-1-(3-甲基磺醯基丙基)吲哚-2-基]甲基]-*N*-(反式-3-羥基環丁基)-2'-氧代-螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-1-甲醯胺

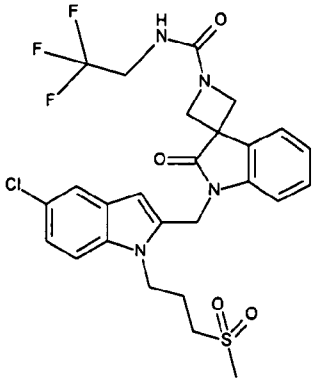


m/z = 571 (M+H)+。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.96 - 2.26 (m, 6 H) 3.00 (s, 3 H) 3.11 - 3.24 (m, 2 H) 4.00 (d, *J*=7.92 Hz, 2 H) 4.08 - 4.32 (m, 4 H) 4.34 - 4.48 (m, 2H) 4.96 (d, *J*=4.84 Hz, 1 H) 5.14 (br. s., 2 H) 6.37 (s, 1 H) 6.78 (d, *J*=7.04 Hz, 1 H) 7.14 (br. s., 3 H) 7.23 - 7.37 (m, 1 H) 7.47 - 7.59 (m, 2 H) 7.63 (d, *J*=7.04

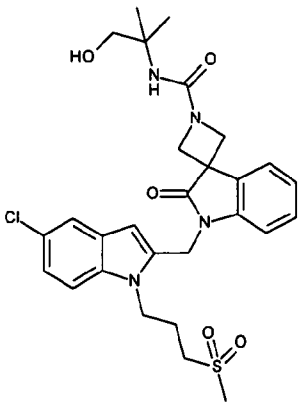
Hz, 1 H)

化合物 12：1'-[[5-氯-1-(3-甲基磺醯基丙基)吲哚-2-基]甲基]-2'-氧代-*N*-(2,2,2-三氟乙基)螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-1-甲醯胺



^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 2.18 (quin, J=7.65 Hz, 2 H) 2.91 (s, 3 H) 3.09 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 3.81 - 4.02 (m, 2 H) 4.17 (d, J=7.70 Hz, 2H) 4.36 - 4.42 (m, 2 H) 4.44 (d, J=7.70 Hz, 2 H) 4.90 (t, J=6.49 Hz, 1 H) 5.06 (s, 2 H) 6.52 (s, 1 H) 7.09 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.13 - 7.19 (m, 2 H) 7.20 - 7.25 (m, 1 H) 7.27 - 7.37 (m, 1 H) 7.52 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=7.26 Hz, 1 H)；m/z = 583 (M+H)+。

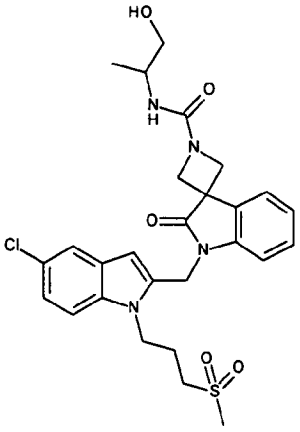
化合物 13：1'-[[5-氯-1-(3-甲基磺醯基丙基)吲哚-2-基]甲基]-*N*-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-2'-氧代-螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-1-甲醯胺



^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.33 (s, 6 H) 2.20 (qt, J=7.60 Hz, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 3.10 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 3.63 (d, J=4.84 Hz, 2 H) 4.10 (d,J=7.48 Hz, 2 H) 4.34 - 4.45 (m, 5 H) 4.81 (t, J=5.39 Hz, 1 H) 5.07 (s, 2 H) 6.53 (s, 1 H)

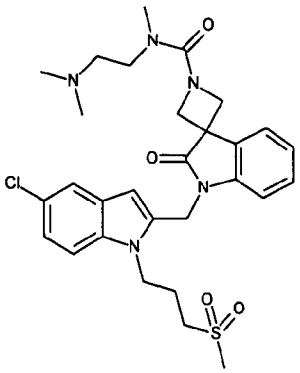
7.09 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.14 - 7.20 (m, 2 H) 7.24 (d, J=8.60 Hz, 1 H) 7.30 (td, J=7.80, 1.20 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.57 (dd, J=7.37, 0.77 Hz, 1 H)；m/z = 573 (M+H)+。

化合物 14：1'-[[5-氯-1-(3-甲基磺醯基丙基)吲哚-2-基]甲基]-*N*-(2-羥基-1-甲基-乙基)-2'-氧代-螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-1-甲醯胺



^{1}H NMR (400 MHz,氯仿-*d*) δ ppm 1.20 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 2.19 (dt, J=14.63, 7.21 Hz, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 3.03 - 3.21 (m, 3 H) 3.48 - 3.58 (m, 1H) 3.68 - 3.79 (m, 1 H) 4.00 (dd, J=6.82, 3.30 Hz, 1 H) 4.12 (dd, J=9.68, 7.70 Hz, 2 H) 4.34 - 4.45 (m, 4 H) 4.48 (d, J=7.04 Hz, 1 H) 4.99 - 5.15 (m, 2 H) 6.53(s, 1 H) 7.10 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.13 - 7.20 (m, 2 H) 7.21 - 7.25 (m, 1 H) 7.28 - 7.36 (m, 1 H) 7.53 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=7.48 Hz, 1 H)；m/z = 559 (M+H)+。

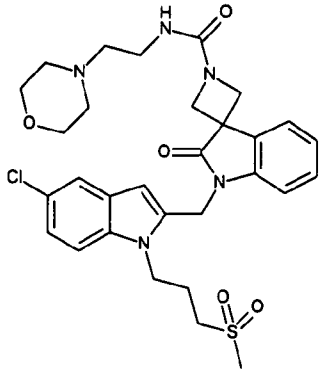
化合物 15：1'-[[5-氯-1-(3-甲基磺醯基丙基)吲哚-2-基]甲基]-*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]-*N*-甲基-2'-氧代-螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-1-甲醯胺



^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 2.15 - 2.26 (m, 2 H) 2.40 (s, 6 H)

2.63 (t, J=6.93 Hz, 2 H) 2.93 (s, 3 H) 2.95 (s, 3 H) 3.05 - 3.13 (m, 2 H) 3.49(t, J=7.04 Hz, 2 H) 4.19 (d, J=7.92 Hz, 2 H) 4.37 - 4.42 (m, 2 H) 4.45 (d, J=7.92 Hz, 2 H) 5.06 (s, 2 H) 6.50 (s, 1 H) 7.05 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.12 - 7.19 (m, 2H) 7.22 - 7.31 (m, 2 H) 7.51 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.61 (dd, J=7.26, 0.66 Hz, 1 H)；m/z = 586 (M+H)+。

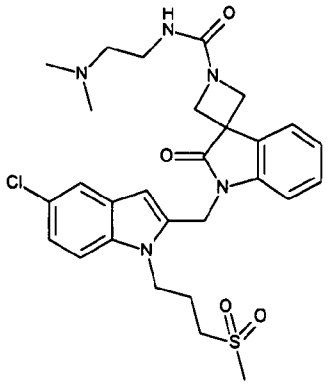
化合物 16：1'-[[5-氯-1-(3-甲基磺醯基丙基)吲哚-2-基]甲基]-*N*-(2-味啉代乙基)-2'-氧代-螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-1-甲醯胺



m/z = 614 (M+H)+。

^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 2.22 (qt, J=7.50 Hz, 2 H) 2.45 - 2.52 (m, 4 H) 2.54 (t, J=5.94 Hz, 2 H) 2.92 (s, 3 H) 3.07 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 3.38 (q, J=5.58 Hz, 2 H) 3.71 (t, J=4.40 Hz, 4 H) 4.13 (d, J=7.48 Hz, 2 H) 4.37 - 4.46 (m, 4 H) 4.97 (br. s, 1 H) 5.07 (s, 2 H) 6.51 (s, 1 H) 7.07 (d, J=7.92 Hz,1 H) 7.13 - 7.20 (m, 2 H) 7.22 - 7.25 (m, 1 H) 7.28 - 7.33 (m, 1 H) 7.52 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=8.14 Hz, 1 H)

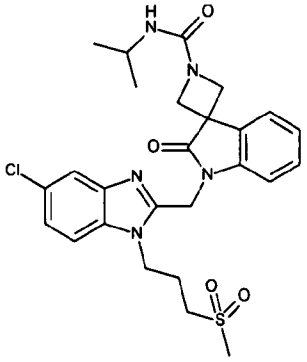
化合物 17：1'-[[5-氯-1-(3-甲基磺醯基丙基)吲哚-2-基]甲基]-*N*-[2-(二甲基胺基)乙基]-2'-氧代-螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-1-甲醯胺



m/z = 572 (M+H)+。

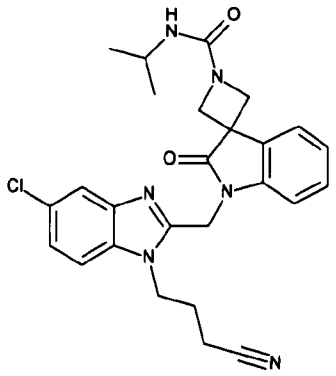
^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 2.16 - 2.26 (m, 2 H) 2.36 (s, 6 H) 2.57 - 2.70 (m, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 3.09 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 3.37 - 3.49 (m, 2 H) 4.15 (d, J=7.48 Hz, 2 H) 4.38 (m, 2 H) 4.42 (d, J=7.48 Hz, 2 H) 5.07 (s, 2 H) 5.37 (m, 1 H) 6.51 (s, 1 H) 7.06 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.10 - 7.22 (m, 2 H) 7.22 - 7.34 (m, 2 H) 7.52 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.54 - 7.62 (m, 1 H)

化合物 18；1'-[[5-氯-1-(3-甲基磺醯基丙基)苯並咪唑-2-基]甲基]-*N*-異丙基-2'-氧代-螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-1-甲醯胺



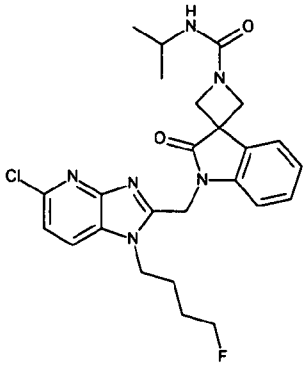
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.09 (d, J=6.60 Hz, 6 H) 2.17 (quin, J=7.48 Hz, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.19 - 3.26 (m, 2 H) 3.76 (sxt, J=6.40 Hz, 1 H) 3.91 - 4.15 (m, 4 H) 4.47 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 6.34 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.09 - 7.20 (m, 2 H) 7.25 - 7.36 (m, 2 H) 7.61 (d, J=7.04 Hz, 1 H) 7.64 - 7.72 (m, 2 H)；m/z = 544.20 (M+H)+。

化合物 19：1'-[[5-氯-1-(3-氰基丙基)苯並咪唑-2-基]甲基]-*N*-異丙基-2'-氧代-螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-1-甲醯胺



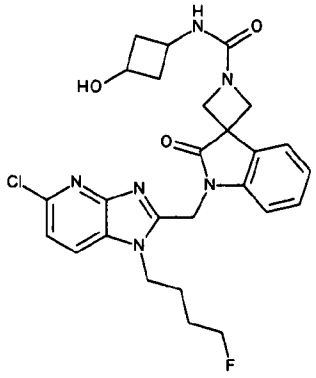
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.09 (d, J=6.60 Hz, 6 H) 2.08 (quin, J=7.48 Hz, 2 H) 2.62 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 3.76 (dq, J=13.81, 6.62 Hz, 1 H) 3.90 - 4.16 (m, 4 H) 4.39 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 5.22 (s, 2 H) 6.36 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.08 - 7.21 (m, 2 H) 7.24 - 7.37 (m, 2 H) 7.56 - 7.73 (m, 3 H)；m/z = 491.13 (M+H)+。MP = 210.38°C。

化合物 20：1'-[[5-氯-1-(4-氟丁基)咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-*N*-異丙基-2'-氧代-螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-1-甲醯胺



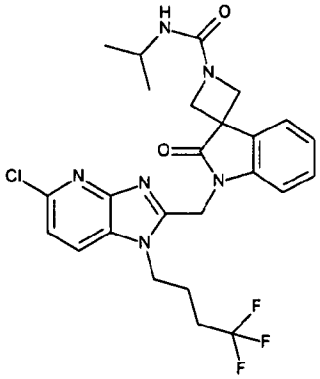
^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.20 (d, J=6.20 Hz, 6 H) 1.74 - 1.80 (m, 1 H) 1.82 - 1.92 (m, 3 H) 3.95 - 4.04 (m, 2 H) 4.06 (d, J=7.26 Hz, 2H) 4.34 (d, J=7.26 Hz, 2 H) 4.40 (t, J=7.30 Hz, 2 H) 4.44 (t, J=5.39 Hz, 1 H) 4.56 (t, J=5.17 Hz, 1 H) 5.24 (s, 2 H) 7.12 - 7.18 (m, 1 H) 7.24 (d, J=8.36 Hz, 1H) 7.31 (td, J=7.81, 1.32 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=8.58 Hz, 1 H)；m/z = 499.5 (M+H)+

化合物 21：1'-[[5-氯-1-(4-氟丁基)咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-*N*-(3-羥基環丁基)-2'-氧代-螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-1-甲醯胺



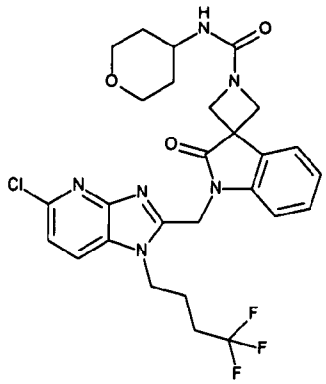
^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ（一些質子顯示順反異構） ppm 1.69 - 1.94 (m, 5 H) 2.19 - 2.30 (m, 1 H) 2.30 - 2.41 (m, 1 H) 2.71 - 2.84 + 3.12 (m, 2 H) 3.79 - 3.92 + 3.96 - 4.05 (m, 1 H) 4.08 (d, J=7.48 Hz, 2 H) 4.32 - 4.50 (m, 6 H) 4.54 (t, J=5.28 Hz, 1 H) 4.86 + 4.95 (d, J=6.60 Hz and J = 7.92 Hz, 1 H) 5.22 (s, 2 H) 7.09 - 7.16 (m, 1 H) 7.22 (d, J=8.58 Hz, 1 H) 7.25 - 7.31 (m, 1 H) 7.44 - 7.55 (m, 2 H) 7.66 (d, J=8.36 Hz, 1 H)；m/z = 527.2 (M+H)+。

化合物 22：1'-[[5-氯-1-(4,4,4-三氟丁基)咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-*N*-異丙基-2'-氧代-螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-1-甲醯胺



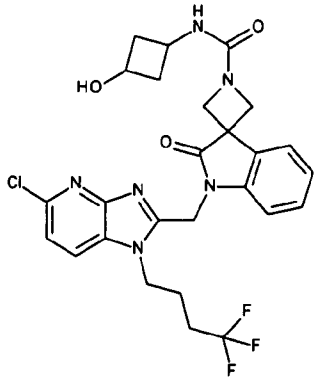
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.09 (d, J=6.60 Hz, 5 H) 1.89 - 2.06 (m, 2 H) 2.29 - 2.47 (m, 2 H) 3.67 - 3.84 (m, 1 H) 3.97 (d, J=7.92 Hz, 2 H) 4.11 (d, J=7.92 Hz, 2 H) 4.46 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.28 (s, 2 H) 6.39 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.10 - 7.23 (m, 2 H) 7.30 (t, J=6.80 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.36 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 8.21 (d, J=8.58 Hz, 1 H)；m/z = 535.2 (M+H)+。

化合物 23：1'-[[5-氯-1-(4,4,4-三氟丁基)咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-2'-氧代-N-四氫哌喃-4-基-螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-1-甲醯胺



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.36 - 1.52 (m, 2 H) 1.67 - 1.77 (m, 2 H) 1.92 - 2.06 (m, 2 H) 2.29 - 2.45 (m, 2 H) 3.35 (m, 2H 在水峰值下) 3.59 - 3.70 (m, 1 H) 3.79 - 3.90 (m,2 H) 3.99 (d, *J*=7.92 Hz, 2 H) 4.12 (d, *J*=8.14 Hz, 2 H) 4.39 - 4.53 (m, 2 H) 5.28 (s, 2 H) 6.51 (d, *J*=7.70 Hz, 1 H) 7.10 - 7.22 (m, 2 H) 7.26 - 7.35 (m, 1 H) 7.37 (d, *J*=8.36 Hz, 1 H) 7.63 (d, *J*=7.04 Hz, 1 H) 8.21 (d, *J*=8.58 Hz, 1 H)；m/z = 577.2 (M+H)+。

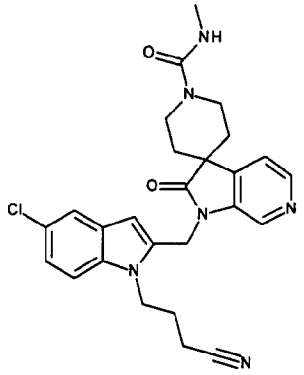
化合物 24：1'-[[5-氯-1-(4,4,4-三氟丁基)咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-*N*-(3-羥基環丁基)-2'-氧代-螺[氮雜環丁烷-3,3'-吲哚啉]-1-甲醯胺



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ（一些質子顯示順/反異構） ppm 1.71 - 1.86 (m, 2 H 主要的) 1.91 - 2.04 (m, 2 H) 2.04 - 2.22 (m, 4 H 次要的) 2.28 - 2.49 (m, 2 H + 2H major) 3.55 - 3.67 (m, 1 H 主要的) 3.73 - 3.86 (m,1 H 主要的) 3.93 - 4.05 (m, 2 H) 4.07 - 4.15 (m, 2 H) 4.17 - 4.31 (m, 2 H 次要的) 4.46 (t, *J*=7.59 Hz, 2 H) 4.96 (d, *J*=5.28 Hz, 1 H 次要的) 5.04 (d, *J*=5.50 Hz, 1 H 主要的) 5.29 (s, 2 H) 6.72 - 6.85 (m, 1 H) 7.10 - 7.23 (m, 2 H) 7.27 - 7.35 (m, 1 H) 7.38 (d, *J*=8.36 Hz, 1 H) 7.64 (d, *J*=7.26 Hz, 1 H) 8.22 (d, *J*=8.36 Hz, 1 H);m/z

= 563.2 (M+H)+。

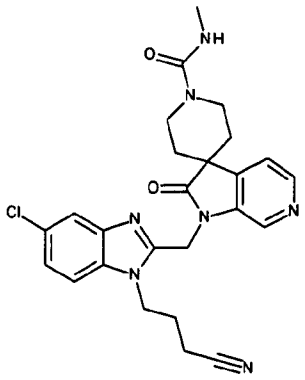
化合物 25：1'-[[5-氯-1-(3-氰基丙基)吲哚-2-基]甲基]-*N*-甲基-2'-氧代-螺[哌啶-4,3'-吡咯並[2,3-c]吡啶]-1-甲醯胺



在室溫下，向**(17b)**（232 mg，0.535 mmole）在 DCM（5 mL）中的溶液裡添加甲基胺基甲醯氯（50 mg，1 eq）和三乙胺（0.223 mL，3 eq.）。在 30 分鐘後，添加冰水並且將該混合物攪拌 1 小時。將產物用 DCM（2 x）萃取。將有機層合併，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並且蒸發以得到一灰白色泡沫，將其在 DIPE 中研磨。將產生的黃色固體通過過濾收集以提供化合物 **(25)**（217 mg，80%產率）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.66 - 1.85 (m, 4 H) 1.99 (quin, J=7.48 Hz, 2 H) 2.58 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 2.62 (d, J=4.40 Hz, 3 H) 3.54 - 3.81 (m, 4 H) 4.23 - 4.36 (m, 2 H) 5.19 (s, 2 H) 6.35 (s, 1 H) 6.53 (q, J=4.00 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=8.80, 1.98 Hz, 1 H) 7.49 - 7.56 (m, 2 H) 7.68 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 8.32 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H)；m/z = 491.14 (M+H)+。

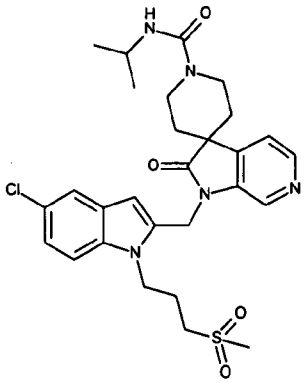
化合物 26：1'-[[5-氯-1-(3-氰基丙基)苯並咪唑-2-基]甲基]-*N*-甲基-2'-氧代-螺[哌啶-4,3'-吡咯並[2,3-c]吡啶]-1-甲醯胺



遵循針對化合物 (**25**) 所報導的程序而使用中間體 (**18b**) 代替 (**17b**) 來合成並且以 79%產率獲得呈淡粉色固體的化合物 (**26**)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.67 - 1.84 (m, 4 H) 2.09 (quin, J=7.43 Hz, 2 H) 2.57 - 2.71 (m, 5 H) 3.56 - 3.77 (m, 4 H) 4.39 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 6.46 - 6.60 (m, 1 H) 7.30 (dd, J=8.69, 1.87 Hz, 1 H) 7.60 - 7.72 (m, 3 H) 8.32 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 8.47 (s, 1 H)；m/z = 492.18 (M+H)+。MP = 99.81°C

化合物 27：1'-[[5-氯-1-(3-甲基磺醯基丙基)吲哚-2-基]甲基]-*N*-異丙基-2'-氧代-螺[哌啶-4,3'-吡咯並[2,3-c]吡啶]-1-甲醯胺

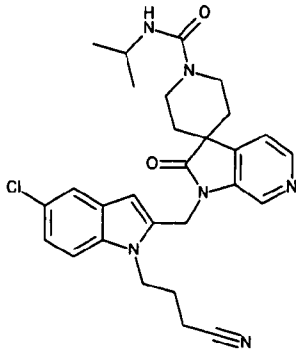


遵循針對化合物 (**1**) 所報導的程序而使用中間體 (**16b**) 代替 (**10b**) 來合成並且獲得呈白色泡沫的化合物 (**27**)（定量產率）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.09 (d, J=6.60 Hz, 6 H) 1.64 - 1.87 (m, 4 H) 2.10 (quin, J=7.65 Hz, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.14 - 3.25 (m, 2 H) 3.55 - 3.91 (m, 5 H) 4.27 - 4.48 (m, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 6.27 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 6.36 (s, 1 H) 7.16 (dd, J=8.69, 2.09 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=8.80

Hz, 1 H) 7.65 - 7.72 (m, 1 H) 8.33 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H)；m/z = 572.11 (M+H)+

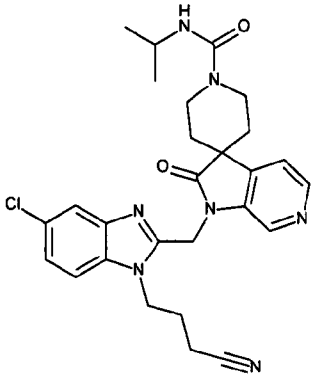
化合物 28：1'-[[5-氯-1-(3-氰基丙基)吲哚-2-基]甲基]-*N*-異丙基-2'-氧代-螺[哌啶-4,3'-吡咯並[2,3-c]吡啶]-1-甲醯胺



遵循針對化合物 **(1)** 所報導的程序而使用中間體 **(17b)** 代替 **(10b)** 來合成並且獲得呈白色泡沫的化合物 **(28)**（78%產率）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.02 - 1.17 (m, 6 H) 1.66 - 1.85 (m, 4 H) 1.99 (quin, J=7.48 Hz, 2 H) 2.58 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 3.55 - 3.87 (m, 5 H) 4.24 - 4.34 (m, 2 H) 5.19 (s, 2 H) 6.27 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 6.35 (s, 1 H) 7.12 - 7.18 (m, 1 H) 7.50 - 7.56 (m, 2 H) 7.66 - 7.72 (m, 1 H) 8.33 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H)；m/z = 519.12 (M+H)+

化合物 29：1'-[[5-氯-1-(3-氰基丙基)苯並咪唑-2-基]甲基]-*N*-異丙基-2'-氧代-螺[哌啶-4,3'-吡咯並[2,3-c]吡啶]-1-甲醯胺

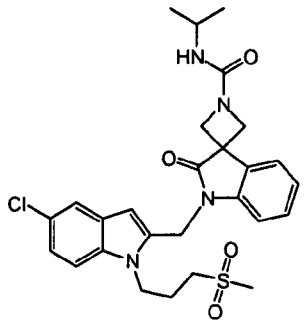
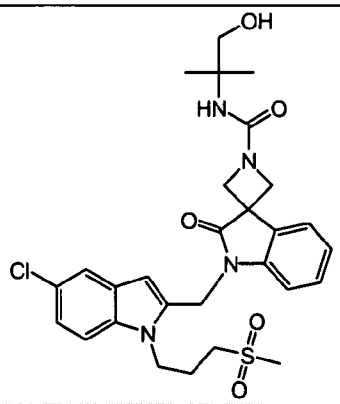
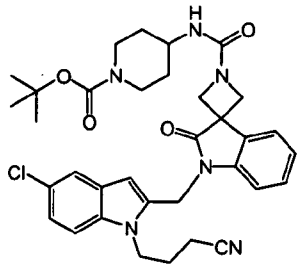
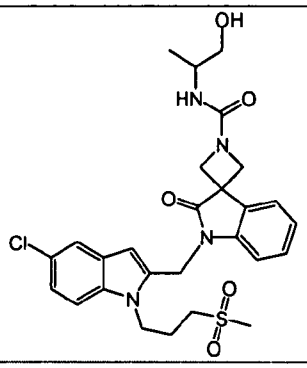
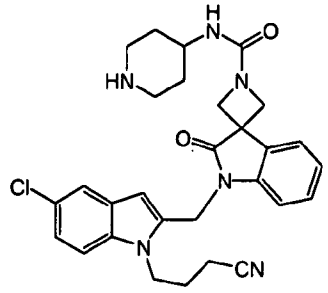
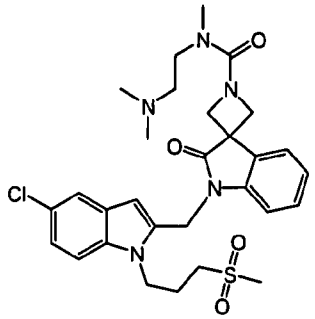


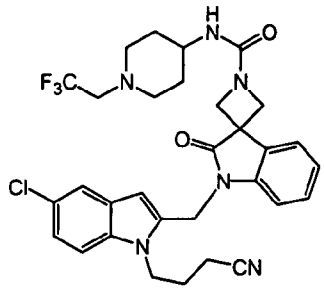
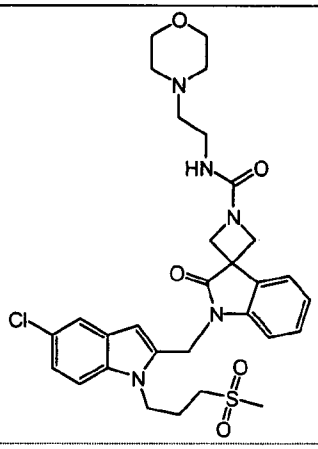
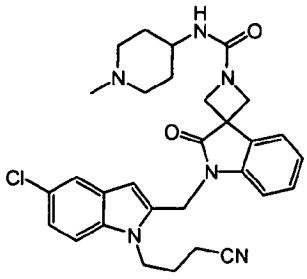
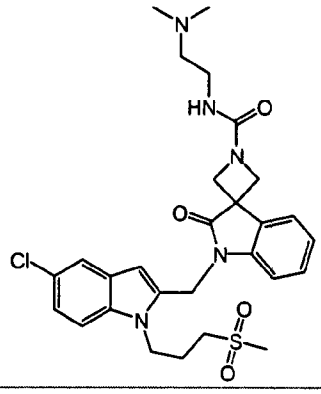
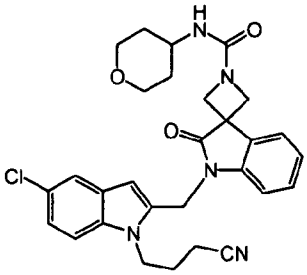
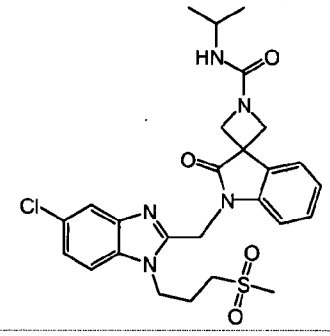
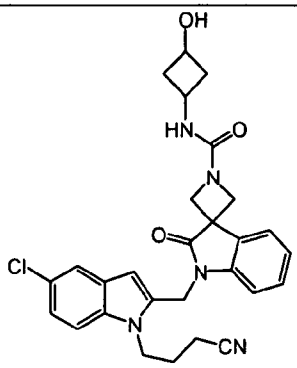
遵循針對化合物 **(1)** 所報導的程序而使用中間體 **(18b)** 代替 **(10b)** 來合成並且獲得呈白色固體的化合物 **(29)**（47%產率）。

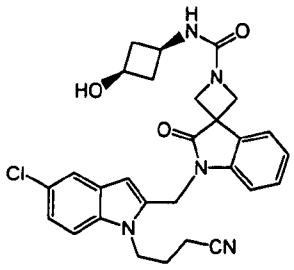
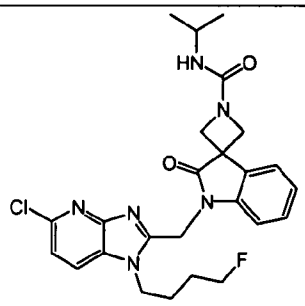
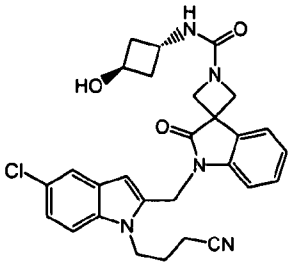
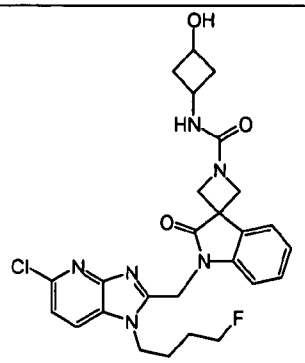
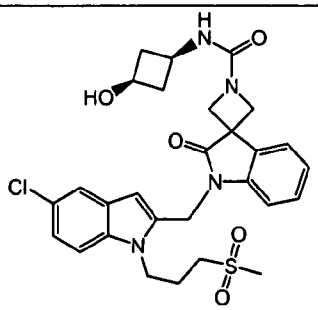
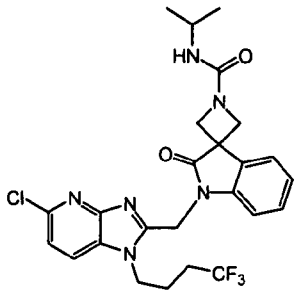
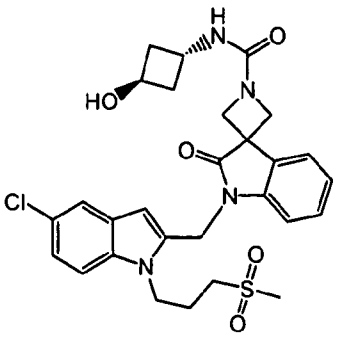
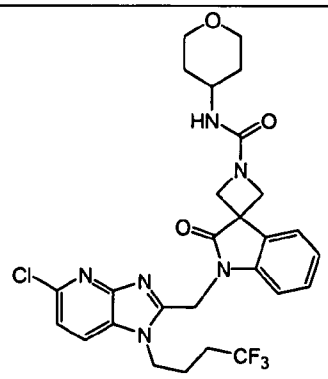
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1.08 (d, J=6.60 Hz, 6 H) 1.63 - 1.84 (m, 4 H) 1.95 - 2.19 (m, 2 H) 2.62 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 3.50 - 3.66 (m, 2 H) 3.66 - 3.77 (m, 2 H) 3.77 - 3.86 (m, 1 H) 4.39 (t, J=7.00 Hz, 2 H) 5.29 (s, 2 H) 6.18 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 7.29 (dd, J=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.55 - 7.71 (m, 3 H) 8.32 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 8.47 (s, 1 H)；m/z = 520.25 (M+H)+。

表 F-1 和表 F-2 列出根據以上實例製備的化合物。

表 F-1

	
化合物編號 1	化合物編號 13
	
化合物編號 2	化合物編號 14
	
化合物編號 3	化合物編號 15

	
化合物編號 4	化合物編號 16
	
化合物編號 5	化合物編號 17
	
化合物編號 6	化合物編號 18
	
化合物編號 7	化合物編號 19

	
化合物編號 8；(順式)	化合物編號 20
	
化合物編號 9；(反式)	化合物編號 21
	
化合物編號 10；(順式)	化合物編號 22
	
化合物編號 11；(反式)	化合物編號 23

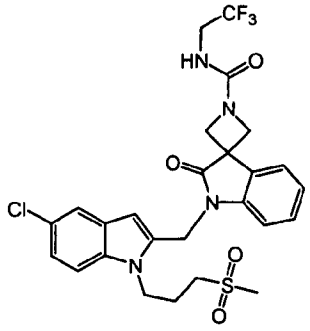
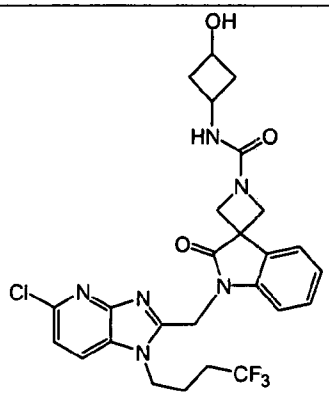
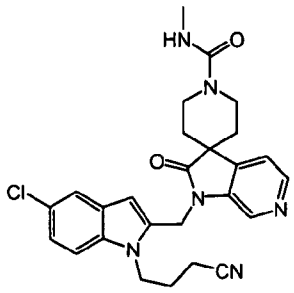
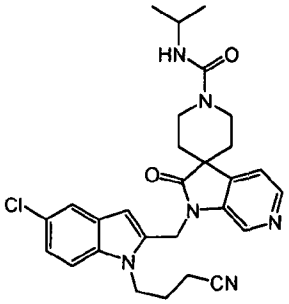
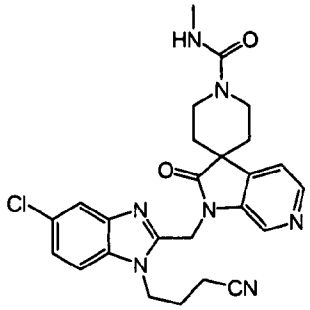
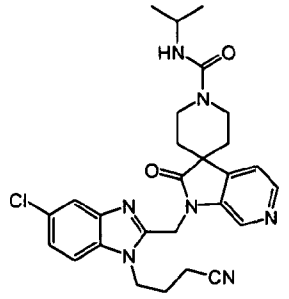
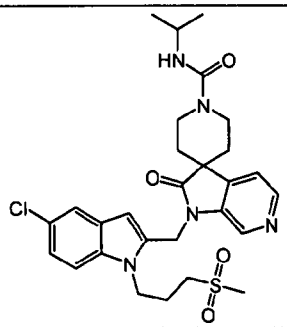
	
化合物編號 12	化合物編號 24

表 F-2

	
化合物編號 25	化合物編號 28
	
化合物編號 26	化合物編號 29
	
化合物編號 27	

B.藥理學實例

C.1 抗病毒活性

將黑色 384-孔透明底微量滴定板（康寧公司，阿姆斯特丹，荷蘭）經由聲滴噴射（acoustic drop ejection）使用回聲液體處器（Labcyte 公司，森尼維爾市，加利福尼亞進行填裝。將 200 nL 的化合物母液（100% DMSO）轉移到測定板上。製備化合物的 9 種 4 倍系列稀釋物，每象限（quadrant）產生相同的化合物濃度。通過向每個孔裡添加 10 μL 的培養基（不含酚紅的 RPMI 基質，10% FBS-熱滅活，0.04%慶大黴素（50 mg/mL））來起始測定。所有添加步驟通過使用多支路分液器（賽默科技公司（Thermo Scientific），Erembodegem（埃倫博多海姆），比利時）來完成。接下來，將用培養基稀釋的 rgRSV224 病毒（MOI = 1）添加至該等板裡。rgRSV224 病毒係一種工程病毒，該病毒包含另外的 GFP 基因（哈拉克（Hallak LK），斯皮爾曼（Spillmann D），柯林斯（Collins PL），皮普爾斯（Peeples ME.）用於呼吸道融合病毒感染的糖胺聚糖硫酸化要求（Glycosaminoglycan sulfation requirements for respiratory syncytial virus infection）;《病毒學雜誌》（Journal of virology）(2000)，74(22)，10508-13），並且從 NIH（貝塞斯達，MD（馬里蘭州），美國）得到授權。最後，將 20 μL 的海拉（Hela）細胞懸浮液（3,000 個細胞/孔）進行鋪板。每個測試中包括培養基、病毒感染的和假感染的對照。該等孔每體積包含 0.05% DMSO。將細胞在 5% CO2 氣氛中在 37°C 下進行培養。病毒暴露三天后，通過內部開發的 MSM 鐳射顯微鏡（蒂博泰克公司（Tibotec），貝爾塞，比利時）測量細胞中的 GFP 表現而對病毒複製進行定量。EC50 被定義為針對 GFP 表現的 50%抑制濃度。平行地，將化合物在一組白色 384-孔微量滴定板（康寧公司（Corning））中培養三天，並且通過根據製造商的說明書使用 ATPlite 套組（kit）（鉑金埃爾默公司（PerkinElmer），紮芬特姆（Zaventem），比利時）來測量細胞的 ATP 含量而確定海拉細胞中的化合物之細胞毒性。CC_{50} 被定義為針對細胞毒性的 50%濃度。

表 B-1：抗病毒的數據和選擇性指數

化合物編號	RSV HELA pEC_{50}	SI TOX HELA
1	10.05	356993.25
2	8.7	> 50000
3	9.2	158489
4	9	100000
5	8.5	10000
6	9.5	100000
7	9.39	102820.56
8	> 9.81652	> 232209
9	> 9.81652	> 253746
10	> 9.77061	> 504917
11	9.61	299785.09
12	9.57	86916.05
13	9.00	43414.02
14	9.24	98192.88
15	8.12	2574.19
16	9.47	158971.77
17	8.90	39320.59
18	10.69	> 4.93378e + 006
19	10.04	> 1.109e + 006
20	8.90	> 80225.1
21	8.85	> 71359.2
23	8.79	> 61793.1
24	8.88	> 75425.8
25	9.75	> 564664
26	10.26	> 1.81593e + 006
27	9.59	299785.06
28	8.67	25403.88
29	10.61	> 4.10525e + 006

C.預示組成物實例

如在通篇的該等實例中使用的"活性成分"涉及具有式 (I) 之最終化合物，其藥學上可接受之鹽，其溶劑化物及其立體化學異構形式和互變異構物。

用於本發明的配製物的配方之典型實例如下：

C.1.片劑

活性成分　　5 至 50 mg

磷酸二鈣	20 mg
乳糖	30 mg
滑石粉	10 mg
硬脂酸鎂	5 mg
馬鈴薯澱粉	加到 200 mg

在這個實例中，活性成分可以用相同量的根據本發明之化合物中任一者、尤其由相同量的所示例的化合物中任一者置換。

C.2.懸浮液

製備水性懸浮液用於口服給予，使得每 1 毫升包含 1 至 5 mg 的該等活性化合物之一、50 mg 的羧甲基纖維素鈉、1 mg 的苯甲酸鈉、500 mg 的山梨醇以及水（補足到 1 ml）。

C.3.可注射劑

通過攪拌在按體積計在水中的 10%丙二醇中的按重量計 1.5%的本發明之活性成分來製備腸胃外組成物。

C.4.軟膏

活性成分	5 至 1000 mg
硬脂醇	3 g
羊毛脂	5 g
白凡士林	15 g
水	加到 100 g

在這個實例中，活性成分可以用相同量的根據本發明之化合物中任一者、尤其由相同量的所示例化合物中任一者置換。

合理的變化不應被認為偏離本發明之範圍。將顯而易見的是在此描述之發明可以由熟習該項技術者以許多方式改變。

公告本

I671299

發明摘要

※ 申請案號：104111542

※ 申請日：104年4月10日　　※IPC 分類：*C07D 471/20* (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

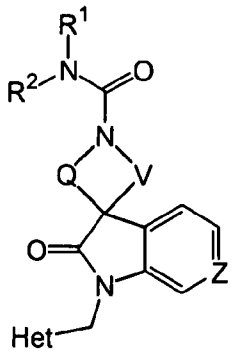
【發明名稱】（中文/英文）

作為 RSV 抗病毒化合物之螺脲化合物

SPIRO UREA COMPOUNDS AS RSV ANTIVIRAL COMPOUNDS

【中文】

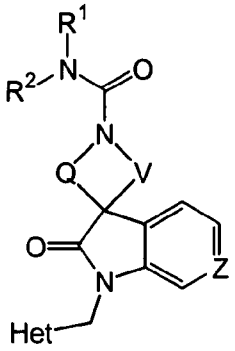
本發明涉及新穎的具有抗病毒活性特別是對呼吸道融合病毒（RSV）的複製具有抑制活性的具有式 (I) 之經取代的螺脲氮雜環丁基或哌啶基化合物。本發明進一步涉及此類新穎化合物之製備、包括該等化合物之組成物、以及該等化合物用於在呼吸道融合病毒感染之治療中使用。



(I)

【英文】

The invention concerns novel substituted spiro urea azetidinyl or piperidinyl compounds of formula (I) having antiviral activity, in particular, having an inhibitory activity on the replication of the respiratory syncytial virus (RSV). The invention further concerns the preparation of such novel compounds, compositions comprising these compounds, and the compounds for use in the treatment of respiratory syncytial virus infection.



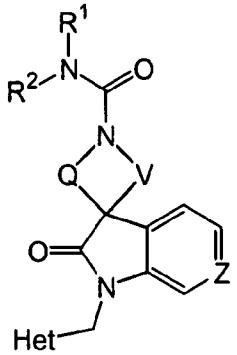
(I)

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

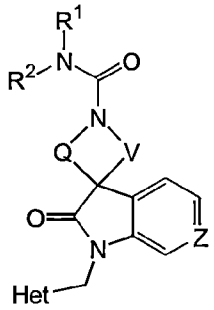


(I)

專利申請案第 104111542 號
Taiwan Patent Appln. No. 104111542
修正後無劃線之中文申請專利範圍修正頁－附件(二)
Amended Claims in Chinese－Encl.(II)
(民國 108 年 7 月 12 日送呈)
(Submitted on July 12, 2019)

申請專利範圍

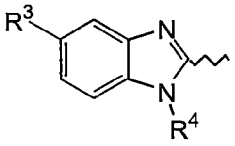
1. 一種具有式 (I) 之化合物，



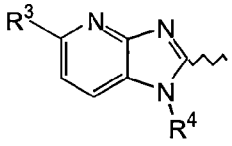
(I)

包括其任何立體化學異構形式，其中

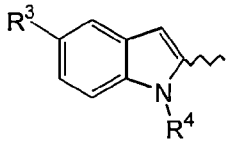
Het 係具有以下式 (a)、(b) 或 (c) 中任一者之雜環部分：



(a)



(b)



(c)

Q 係 CH_2 或 CH_2CH_2；

V 係 CH_2 或 CH_2CH_2；

Z 係 CH 或 N；

R^1 係 C_{1-6} 烷基；C_{3-6} 環烷基；被羥基取代的 C_{3-6} 環烷基；Het^1；或被一個取代基取代的 C_{1-6} 烷基，該取代基選自鹵素、羥基、多鹵代 C_{1-4} 烷基、NR^5R^6、Het^2、C_{3-6} 環烷基、或被羥基取代的 C_{3-6} 環烷基；

其中 R^5 係氫或 C_{1-4} 烷基；並且 R^6 係氫或 C_{1-4} 烷基；

R^2 係氫或 C_{1-6} 烷基；

R^3 係鹵素；

R^4 係-$(CH_2)_m$-R^7；

m 係從 2 到 4 之整數；

R^7 係鹵素、CN、CF_3 或 SO_2CH_3；並且

Het^1 係氮雜環丁基、吡咯啶基、哌啶基、或四氫哌喃基；其中 Het^1 可隨意地被 C_{1-4} 烷基、多鹵代 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基羰基取代；

Het^2 係氮雜環丁基、吡咯啶基、哌啶基、哌咔基、味啉基或四氫哌喃基；其中 Het^2 可隨意地被 C_{1-4} 烷基或多鹵代 C_{1-4} 烷基取代；

或其一藥學上可接受之酸加成鹽。

2. 如申請專利範圍第1項所述之化合物，其中 Het 具有式 (a)。

3. 如申請專利範圍第1項所述之化合物，其中 Het 具有式 (b)。

4. 如申請專利範圍第1項所述之化合物，其中 Het 具有式 (c)。

5. 如申請專利範圍第1至4項中任一項所述之化合物，其中 Q 係 CH_2 並且 V 係 CH_2。

6. 如申請專利範圍第1至4項中任一項所述之化合物，其中 Q 係 CH_2CH_2 並且 V 係 CH_2CH_2。

7. 如申請專利範圍第1項所述之化合物，其中 Q 係 CH_2，V 係 CH_2，並且 Z 係 CH。

8. 如申請專利範圍第1項所述之化合物，其中 Q 係 CH_2CH_2，V 係 CH_2CH_2，並且 Z 係 CH。

9. 如申請專利範圍第1項所述之化合物，其中 Q 係 CH_2，V 係 CH_2，並且 Z 係 N。

10. 如申請專利範圍第1項所述之化合物，其中 Q 係 CH_2CH_2，V 係 CH_2CH_2，並且 Z 係 N。

11. 一種藥物組成物，該藥物組成物包括一藥學上可接受之載體以及治療活性量的如申請專利範圍第1至10項中任一項所述之化合物。

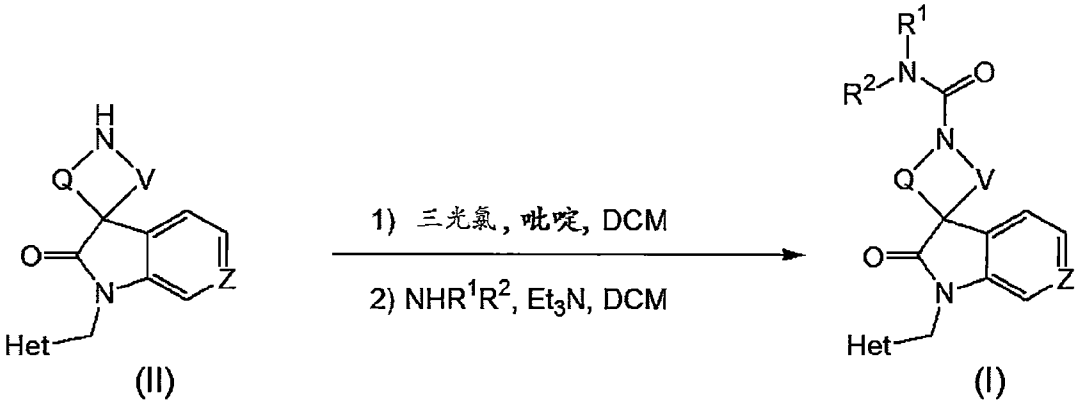
12. 一種用於製備如申請專利範圍第11項所述之藥物組成物之方法，其中將治療活性量的如申請專利範圍第1至10項中任一項所述之化合物與一藥學上可接受之載體緊密混合。

13. 如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項所述之化合物，用於用作一藥

物。

14. 如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項所述之化合物，用於在呼吸道融合病毒感染之治療中使用。

15. 一種用於製備如申請專利範圍第 1 項所定義之具有式 (I) 之化合物之方法，該方法係通過將中間體 (II) 與異氰酸酯反應，或視情況的在一鹼的存在下使用羰基化試劑，隨後是胺 NHR^1R^2 之加成，



(II) (I)

或；視情況的將具有式 (I) 之化合物轉化成一藥學上可接受之酸加成鹽，或者相反地，將具有式 (I) 之化合物之酸加成鹽用鹼轉化成一游離鹼。

16. 如申請專利範圍第 11 項所述之藥物組成物，用於在呼吸道融合病毒感染之治療中使用。