

發明專利說明書

200533656

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：94100543

※申請日期：94.1.7

※IPC 分類：~~C07D~~

一、發明名稱：(中文/英文)

治療劑

C07D215/38; C07D401/12; C07D409/12;
C07D417/12; A61K31/47; A61K31/4709;
A61P3/04; A61P25/18; A61P25/24; A61P25/28

THERAPEUTIC AGENTS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

凱文 比爾

BILL, KEVIN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典賽得特來 SE-15185

SE-151 85 SODERTALJE SWEDEN

國 籍：(中文/英文)

瑞典 SWEDEN

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 楚德 英哈特
INGHARDT, TORD
2. 詹 林博格
LINDBERG, JAN
3. 依瑪 愛弗森
EVERTSSON, EMMA
4. 安納 林那森
LINUSSON, ANNA
5. 法瑞茲歐 吉歐丹托
GIORDANETTO, FABRIZIO

國 籍：(中文/英文)

- 1.-4.均瑞典 SWEDEN
- 5.義大利 ITALY

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 英國；2004 年 01 月 07 日；0400196.2

2. 英國；2004 年 11 月 16 日；0425209.4

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於式I之特定N-環烷基、芳基或雜芳基N'-喹啉-2-基環烷基二胺，關於製備該等化合物之方法，關於其在治療肥胖、精神及神經病症中的用途，且關於含有該等化合物的醫藥組合物。

【先前技術】

黑色素濃縮激素(MCH)是一種環形肽，其在超過15年以前首先分離自魚。在哺乳動物中，MCH基因表達侷限在未定帶(zona inserta)及側面下丘腦區域之腹部(Breton等人，Molecular and Cellular Neurosciences，第4卷，271-284(1993))。腦的後一區域與諸如吃及喝之行為控制、喚醒及運動神經的活動有關(Baker, B., Trends Endocrinol. Metab. 5: 120-126(1994)，第5卷，第3號，120-126(1994))。儘管哺乳動物中之生物活性沒有被完全定義，但是近來的工作指示MCH促進進食及重量增加(US 5,849,708)。因此，MCH及其促效劑被提議用於AIDS、腎病或化學療法引起之神經性食慾缺乏及重量減輕的治療。同樣地，MCH之拮抗劑可用於特徵為強迫性進食及過量體重之肥胖及其它病症的治療。吾人發現MCH投射遍佈腦部，包括脊髓(處理疼痛感受的重要區域)，指示藉由MCH1r作用之試劑(諸如式I之化合物)在治療疼痛中是有用的。

已識別了人體中MCH之兩受體(MCH1r(Shimomura等人 Biochem Biophys Res Commun 1999 Aug 11; 261(3): 622-6)

及MCH2r(Hilol等人J Biol Chem. 2001 Jun 8 ; 276(23) : 20125-9)) , 而只有一種(MCH1r)存在於齧齒類動物中(Tan等人Genomics. 2002 Jun ; 79(6) : 785-92) 。在無MCH1r之小鼠中 , 對MCH的進食響應沒有增加且觀察到瘦的顯型 , 表明該受體負責調控MCH之進食效果(Marsh等人Proc Natl Acad Sci USA. 2002 Mar 5 ; 99(5) : 3240-5) 。此外 , 已證實MCH受體拮抗劑阻礙MCH之進食效果(Takekawa等人Eur J Pharmacol. 2002 Mar 8 ; 438(3) : 129-35) , 且減輕由飲食誘導之肥胖鼠的體重及肥胖症(Borowsky等人Nat Med. 2002 Aug ; 8(8) : 825-30) 。MCH1r之分佈及序列的恆定表明該受體在人類及齧齒類動物中有相似之功能 。因此 , MCH受體拮抗劑被提議用於特徵為過度進食及體重之肥胖及其它病症的治療 。

US 3,020,283揭示了特定N,N'-雙勒皮-2-基1,x-二胺基C_{1-x}烷烴(其中x為2至12之整數)及N,N'-雙勒皮-2-基二胺基環烷烴用作驅蟲劑 。

US 5,093,333揭示了特定N-取代(環胺基烷基)2-胺基喹啉 , 其有用於治療膽鹼能系統之機能減退且因而有用於治療涉及膽鹼能系統之癡呆 。

US 4,203,988揭示了特定吡啶基及喹啉基脲 , 其有用於治療胃分泌 。

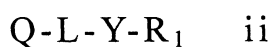
WO99/55677揭示了2-(胺基烷基胺基)喹啉-4-酮 , 其用作抗菌劑 。

WO02/58702揭示了作為尿加壓素II之拮抗劑的經取代之

2-(胺基烷基胺基)喹啉，其據聲稱有用於治療特徵為過度或異常血管收縮及心肌機能不良之心血管病且亦有用於CNS疾病，例如上癮、精神分裂症、焦慮及憂鬱以及諸如糖尿病之新陳代謝疾病。

在 Bioorg.Med.Chem.Lett. 13, 1265-68(2003) 中揭示了 1,4- 酞 -2,3,5- 三脫氧基 -3-[[(3,4- 二氯苯基) 甲基] 胺基]-5-[(4-乙氧基-2-喹啉基)胺基]-D-赤-戊糖醇作中間體，WO02/096911 揭示了雜芳基二氮雜雙環烷烴作菸鹼受體及/或一元胺受體之調節劑，其用作中樞神經系統調節劑。

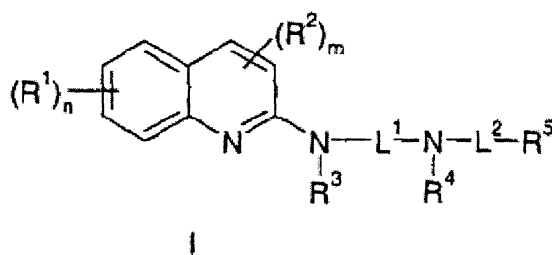
同在申請中之申請案 WO 2004/087669 揭示了式 ii 之化合物



ii

其中 Q 為視情況經取代之 2-喹啉基、四氫喹啉基或嘓啶基，L 尤其為 1,4-二胺基環己基或 1,3-二胺基環戊基，Y 為鍵、亞甲基、羰基或磺醯基，且 R_1 尤其為芳基或雜芳基，式 ii 之化合物為 MCH 受體拮抗劑。

同在申請中之申請案 PCT/GB03/02884(WO2004/004726) 揭示了通式 (I) 之化合物



其中

R^1 代表視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基或視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基；

n 代表0或1；

R^2 代表視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基或視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基；

m 代表0或1；

R^3 代表H或 C_{1-4} 烷基；

L^1 代表伸烷基鏈 $(CH_2)_r$ ，其中 r 代表2或3，或者 L^1 代表環己基，其中分別承載 R^3 及 R^4 之兩個氮經由該環己基的1,3或1,4位連接環己基，或者 L^1 代表環戊基，其中分別承載 R^3 及 R^4 之兩個氮經由該環戊基的1,3位連接環戊基，且另外當 R^5 代表9,10-甲橋蔥-9(10H)-基時，基團 $-L^1-N(R^4)-$ 一起代表藉由哌啶基氮連接 L^2 且經由哌啶基環的4位連接 $N-R^3$ 之哌啶基環，其限制條件為若 R^5 代表9,10-甲橋蔥-9(10H)-基，那麼 r 只為2；

R^4 代表H或視情況經由一或多個下列基團取代之 C_{1-4} 烷基：芳基或雜芳基；

L^2 代表鏈或伸烷基鏈 $(CH_2)_s$ ，其中 s 代表1、2或3，其中該伸烷基鏈視情況經由一或多個下列基團取代： C_{1-4} 烷基、苯基或雜芳基；

R^5 代表芳基(其中芳基意謂苯基、萘基或9,10-甲橋蔥-9(10H)-基，其各視情況經由一或多個下列基團取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基、苯基或式 NR^6R^7 之基團(其中 R^6 及 R^7 獨立地選

自H或C₁₋₄烷基))、雜環基(其中這裏使用之術語"雜環基"意謂噻吩基、呋喃基、吡啶基、吡咯基、喹啉基、吲哚基、苯并呋喃基或苯并[b]噻吩基，其各視情況經由一或多個下列基團取代：鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄醯基或硝基)或視情況稠合至苯基或雜芳基之C₃₋₈環烷基(其中術語"雜芳基"意謂噻吩基、呋喃基或吡咯基)；

以及其光學異構體及外消旋體，以及其醫藥學上可接受之鹽；

第一限制條件為，若n為0，且m為1且R²為位於喹啉環4-位之甲基，且R³為H且R⁴為H，且L¹為(CH₂)₂或(CH₂)₃或1,4-環己基，且L²為鍵，那麼R⁵不為4-甲基喹啉-2-基；

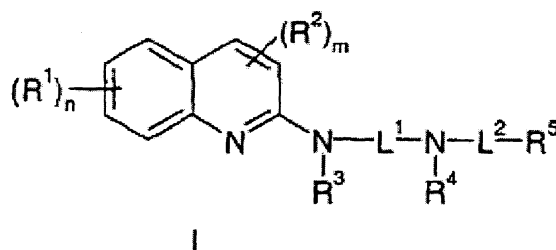
且第二限制條件為，若n為0，且m為0或1且R²為位於喹啉環4-位之C₁₋₃烷氧基，且R³為H或C₁₋₃烷基，且R⁴為H或C₁₋₃烷基，且L¹為(CH₂)₃，且L²為情況經由一或多個C₁₋₃烷基或苯基取代之亞甲基，那麼R⁵不為視情況經由一個、兩個或三個C₁₋₄烷基或鹵基取代之苯基、噻吩基或吲哚基，其為有用於治療肥胖及相關病症、精神病症、神經病症及疼痛之MCH1r拮抗劑。本發明不主張該申請案中主張並揭示之化合物。

存在仍未滿足之對於比該領域中已知化合物更有效、更有選擇性、更有生物可用性且更小毒性之MCH受體拮抗劑的需求。

本發明提供額外化合物，其為MCH1r拮抗劑，有用於治療肥胖及相關病症、精神病症、神經病症及疼痛。

【發明內容】

本發明係關於通式(I)之化合物



其中

R^1 代表視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基、視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基、鹵基、氰基、基團 OSO_2C_{1-4} 烷基(其中該烷基視情況經由一或多個氟原子取代)、基團 NR^aR^b (其中 R^a 及 R^b 獨立地代表H或 C_{1-4} 烷基，或 R^a 及 R^b 與其附接之氮原子一起代表飽和3至7員雜環，該環視情況包括O原子，形成如嗎啉環)、基團 $CONR^cR^d$ (其中 R^c 及 R^d 獨立地代表H或 C_{1-4} 烷基，或 R^c 及 R^d 與其附接之氮原子一起代表飽和3至7員雜環)，

n 代表0、1、2或3；

R^2 代表視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基、視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基、基團 NR^aR^b (其中 R^a 及 R^b 獨立地代表H或 C_{1-4} 烷基，或 R^a 及 R^b 與其附接之氮原子一起代表飽和3至7員雜環，該環視情況包括O，形成如嗎啉環)、基團 $CONR^cR^d$ (其中 R^c 及 R^d 獨立地代表H或 C_{1-4} 烷基，或 R^c 及 R^d 與其附接之氮原子一起代表飽和3至7員雜環)；

m 代表0或1；

R^3 代表H或 C_{1-4} 烷基；

L^1 代表 $(CH_2)_pC_{3-10}$ 環烷基 $(CH_2)_q$ 基團，其中p及q獨立地選自0及1，且其中該環烷基可為單環或雙環且可視情況橋接，橋接之限制條件為分別承載 R^3 及 R^4 之兩個氮不連接相同的碳原子，且其中該等碳原子之一可被O置換，或者替代性地，基團 $-N(R^3)-L^1-$ 或基團 $L^1-N(R^4)-$ 一起代表含2至9個碳原子及分別承載 R^3 或 R^4 之氮的飽和雙環雜環；

R^4 代表H或視情況經由一或多個下列基團取代之 C_{1-4} 烷基：氟或視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基；

L^2 代表伸烷基鏈 $(CH_2)_s$ ，其中s代表1、2或3，其中該伸烷基鏈視情況係經由一或多個下列基團取代：氟或 C_{1-4} 烷基；

或者 L^2 亦可代表稠合至 R^5 之5-6員碳環，

R^5 代表苯基或萘基或選自下列基團之雜環基：噻吩基、呋喃基、吡啶基、吡咯基、喹啉基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并[b]噻吩基、咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基、噻二唑基、嘧啶基、吡唑基、噁唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪基、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1H-吲唑基、1H-吡咯并[3,2-h]喹啉基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基、2,1,3-苯并噻二唑基、2,1,3-苯并噁二唑基、喹唑啉基或三唑基，其中各 R^5 視情況經由一或多個下列基團取代：氰基、鹵基、視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基、視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基，或經由基團 $S(O)_aR^y$ 取代(其中a為0、1或2且 R^y 為視情況經由下列基團取代之苯基：氰基、鹵

基、視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基或視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基)，或經由基團 $O_z(CH_2)_wR^z$ 取代(其中 z 及 w 獨立地為0或1且 R^z 代表苯基或選自噻吩基、吡啶基、噻唑基、吡唑基之雜環基，其中各 R^z 視情況經由一或多個下列基團取代：氟基、鹵基、視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基，或視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基)；

以及其光學異構體及外消旋體，以及其醫藥學上可接受之鹽；

其限制條件為若

R^1 代表視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基或視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基；且

n 代表0或1；且

R^2 代表視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基或視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基；且

m 代表0或1；且

R^3 代表H或 C_{1-4} 烷基；且

L^1 代表環己基，其中分別承載 R^3 及 R^4 之兩個氮係經由環己基的1,3或1,4位連接該環己基，或者 L^1 代表環戊基，其中分別承載 R^3 及 R^4 之兩個氮係經由環戊基的1,3位連接該環戊基；且

L^2 代表伸烷基鏈 $(CH_2)_s$ ，其中 s 代表1、2或3，其中該伸烷基鏈視情況係經由一或多個下列基團取代： C_{1-4} 烷基；且

R^5 代表芳基，其中芳基意謂苯基或萘基，其各視情況經

由一或多個下列基團取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基或苯基，或者

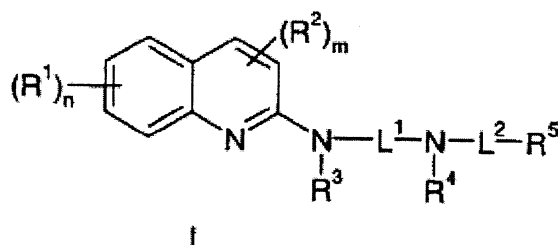
R^5 代表雜環基，其中術語雜環基意謂噻吩基、呋喃基、吡啶基、吡咯基、喹啉基、吲哚基、苯并呋喃基或苯并[b]噻吩基，其各視情況經由一或多個下列基團取代：鹵基或 C_{1-4} 烷基；

或者 L^2 代表稠合至 R^5 之 C_{5-6} 環烷基， R^5 為苯基或選自噻吩基、呋喃基或吡咯基之雜芳基；

那麼 R^4 不代表H或 C_{1-4} 烷基；且不包括1,4-酞-2,3,5-三脫氧基-3-[[(3,4-二氯苯基) 甲基] 胺基]-5-[(4-乙氧基-2-喹啉基) 胺基]-D-赤-戊糖醇。

【實施方式】

式I之化合物



其中

R^1 代表視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基、視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基、鹵基、氰基、基團 NR^aR^b (其中 R^a 及 R^b 獨立地代表H或 C_{1-4} 烷基，或 R^a 及 R^b 與其附接之氮原子一起代表飽和3至7員雜環，該環視情況包括O原子，形成如嗎啉環)、基團 $CONR^cR^d$ (其中 R^c 及 R^d 獨立地代表H或 C_{1-4} 烷基，或 R^c 及 R^d 與其附接之氮原子一起代表飽和3至7

員雜環)，

n 代表0、1、2或3；

R^2 代表視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基、視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基、基團 NR^aR^b (其中 R^a 及 R^b 獨立地代表H或 C_{1-4} 烷基，或 R^a 及 R^b 與其附接之氮原子一起代表飽和3至7員雜環，該環視情況包括O，形成如嗎啉環)、基團 $CONR^cR^d$ (其中 R^c 及 R^d 獨立地代表H或 C_{1-4} 烷基，或 R^c 及 R^d 與其附接之氮原子一起代表飽和3至7員雜環)；

m 代表0或1；

R^3 代表H或 C_{1-4} 烷基；

L^1 代表 $(CH_2)_pC_{3-10}$ 環烷基，其中 p 為0或1，且其中該環烷基可為單環或雙環且可視情況橋接，橋接之限制條件為分別承載 R^3 及 R^4 之兩個氮不連接相同的碳原子，且其中該等碳原子之一可被O置換，或者替代性地，基團 $-N(R^3)-L^1$ -或基團 $L^1-N(R^4)$ 一起代表含2至9個碳原子及分別承載 R^3 或 R^4 之氮的飽和雙環雜環，或者替代性地，基團 $-N(R^3)-L^1-N(R^4)$ 一起代表含6至9個碳原子及承載 R^3 及 R^4 之氮的飽和雜環，其為雙環；

R^4 代表H或視情況經由一或多個下列基團取代之 C_{1-4} 烷基：氟或視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基；

L^2 代表伸烷基鏈 $(CH_2)_s$ ，其中 s 代表1、2或3，其中該伸烷基鏈視情況經由一或多個下列基團取代：氟或 C_{1-4} 烷基；

或者 L^2 亦可代表稠合至 R^5 之5-6員碳環，

R^5 代表苯基或萘基或選自下列基團之雜環基：噻吩基、

呋喃基、吡啶基、吡咯基、喹啉基、吲哚基、苯并呋喃基、
 苯并[b]噻吩基、咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基、噻二唑基、
 嘧啶基、吡唑基、噁唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶、5H-吡咯并
 [2,3-b]吡嗪、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶、1H-吡咯并[2,3-c]吡
 啶、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、1H-吲唑，其中各 R^5 視情況經
 由一或多個下列基團取代：氰基、鹵基、視情況經由一或
 多個氟取代之 C_{1-4} 烷基、視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4}
 烷氧基，或經由基團 $S(O)_aR^y$ 取代(其中 a 為0、1或2且 R^y 為視
 情況經由下列基團取代之苯基：氰基、鹵基、視情況經由
 一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基或視情況經由一或多個氟取代
 之 C_{1-4} 烷氧基)，或經由基團 $(CH_2)_zR^z$ 取代(其中 z 為0或1且 R^z
 代表苯基或選自噻吩基、吡啶基、噻唑基、吡唑基之雜環
 基，其中各 R^z 視情況經由一或多個下列基團取代：氰基、
 鹵基、視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基，或視情況經
 由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基)；

以及其光學異構體及外消旋體，以及其醫藥學上可接受
 之鹽；

其限制條件為若

R^1 代表視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基或視情
 況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基；且

n 代表0或1；且

R^2 代表視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基或視情況
 經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基；且

m 代表0或1；且

R^3 代表H或 C_{1-4} 烷基；且

L^1 代表環己基，其中分別承載 R^3 及 R^4 之兩個氮經由該環己基的1,3或1,4位連接環己基，或者 L^1 代表環戊基，其中分別承載 R^3 及 R^4 之兩個氮經由該環戊基的1,3位連接環戊基；且

L^2 代表伸烷基鏈 $(CH_2)_s$ ，其中s代表1、2或3，其中該伸烷基鏈視情況經由一或多個下列基團取代： C_{1-4} 烷基；且

R^5 代表芳基，其中芳基意謂苯基或萘基，其各視情況經由一或多個下列基團取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基或苯基，或者

R^5 代表雜環基，其中術語雜環基意謂噻吩基、呋喃基、吡啶基、吡咯基、喹啉基、吲哚基、苯并呋喃基或苯并[b]噻吩基，其各視情況經由一或多個下列基團取代：鹵基或 C_{1-4} 烷基；

或者 L^2 代表稠合至 R^5 之 C_{5-6} 環烷基， R^5 為苯基或選自噻吩基、呋喃基或吡咯基之雜芳基；

那麼 R^4 不代表H或 C_{1-4} 烷基。

特定基團現如下，其中進一步定義了式I之化合物中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 L^1 、 L^2 、n及m的一些。應瞭解，若與上文或下文中定義之任何其它基團定義、申請專利範圍或實施例相適合即可使用該等基團定義。

在式I之化合物的特定基團中，n為1且 R^1 代表甲氧基、氟、氯或二甲基胺基。 R^1 尤其附接於喹啉環之6或7位。尤其當n為2時， R^1 獨立地選自甲氧基、氟、氯或二甲基胺基且附接於6及7位。

在式 I 之化合物的特定基團中， L^1 代表單環 $-(CH_2)_pC_{5-6}(CH_2)_q-$ 環烷基，其中 p 及 q 獨立地為 0 或 1 且其中在分別承載 R^3 及 R^4 的兩個氮之間存在 3 個碳原子，其中該環烷基之碳之一可被 O 置換，或者基團 $-N(R^3)-L^1-$ 或基團 $L^1-N(R^4)-$ 一起代表含 4 至 6 個碳原子及分別承載 R^3 及 R^4 之氮的飽和雜環。

尤其在式 I 之化合物中， p 為 0， q 為 0 且 L^1 為 1,3-環戊基。

尤其在式 I 之化合物中， p 為 0， q 為 0 且 L^1 為 1,3-環己基。

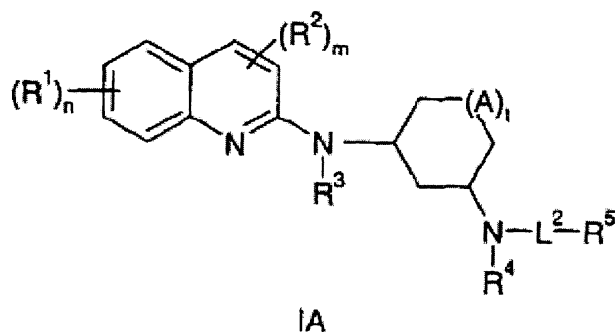
尤其在式 I 之化合物中， p 為 1， q 為 0 且 L^1 為 $-CH_2(1,2\text{-環戊基})-$ 。

尤其在式 I 之化合物中， p 為 0， q 為 1 且 L^1 為 $-(1,2\text{-環戊基})CH_2-$ 。

在式 I 之化合物的特定基團中， R^5 代表選自下列基團之雜環基：咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基、噻二唑基、嘧啶基、吡唑基、噁唑基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶、5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪、1H-吡咯并[3,2-*c*]吡啶、1H-吡咯并[2,3-*c*]吡啶、1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶、1H-吲唑，其中各 R^5 視情況經由一或多個下列基團取代：氰基、鹵基、視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基、視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基，或經由基團 $S(O)_aR^y$ 取代（其中 a 為 0、1 或 2 且 R^y 為視情況經由下列基團取代之苯基：氰基、鹵基、視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基或視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基），或經由基團 $(CH_2)_zR^z$ 取代（其中 z 為 0 或 1 且 R^z 代表苯基或選自噻吩基、吡啶基、噻唑基、吡唑基之雜環基，其中

各 R^z 視情況經由一或多個下列基團取代：氰基、鹵基、視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基或視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基)。

式I之化合物的進一步特定基團藉由式IA代表



其中

R^1 代表氯、氟、甲氧基或基團 NR^aR^b (其中 R^a 及 R^b 獨立地代表H或 C_{1-4} 烷基)。

n 代表0或1、2，且若 $n=1$ ，則該取代基附接於6或7位；

R^2 代表視情況經由一或多個氟取代的 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基、基團 NR^aR^b (其中 R^a 及 R^b 獨立地代表H或 C_{1-4} 烷基，或 R^a 及 R^b 與其附接之氮原子一起代表飽和3至7員雜環，該環視情況包括O，形成如嗎啉環)、基團 $CONR^cR^d$ (其中 R^c 及 R^d 獨立地代表H或 C_{1-4} 烷基，或 R^c 及 R^d 與其附接之氮原子一起代表飽和3至7員雜環)；

m 代表0或1；

R^3 代表H；

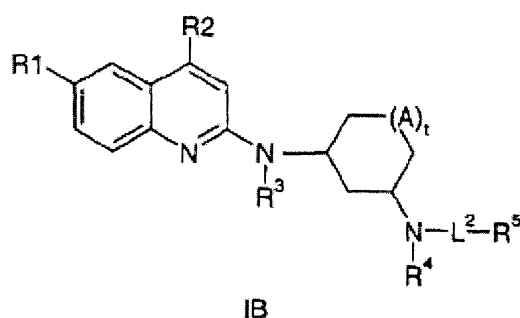
A代表 CH_2 且 t 為0或1；

R^4 代表H；

L^2 代表 CH_2 、 $C(CH_3)_2$ 或 CF_2 ；且

R^5 代表芳基或選自下列基團之雜環基：噻吩基、呋喃基、吡啶基、吡咯基、喹啉基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并[b]噻吩基、咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基、噻二唑基、嘧啶基、吡唑基、噁唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、1H-吲唑，其各視情況經由一或多個下列基團取代：氟基、鹵基、視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基、視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基，或經由基團 $S(O)_aR^y$ 取代(其中 a 為0、1或2且 R^y 為視情況經由下列基團取代之苯基：氟基、鹵基、視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基或視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基)，或經由基團 $(CH_2)_zR^z$ 取代(其中 z 為0或1且 R^z 代表苯基或選自噻吩基、吡啶基、噻唑基、吡唑基之雜環基，其中各 R^z 視情況經由一或多個下列基團取代：氟基、鹵基、視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基、視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基)以及其光學異構體及外消旋體，以及其醫藥學上可接受之鹽。

式I之化合物的另一特定基團藉由式IB代表



其中

R^1 代表 H、甲氧基、二甲基胺基、氯或氟；

R^2 代表 H、視情況經由一或多個氟取代的 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基、基團 NR^aR^b (其中 R^a 及 R^b 獨立地代表 H 或 C_{1-4} 烷基，或 R^a 及 R^b 與其附接之氮原子一起代表飽和 3 至 7 員雜環，該環視情況包括 O，形成如嗎啉環)、基團 $CONR^cR^d$ (其中 R^c 及 R^d 獨立地代表 H 或 C_{1-4} 烷基，或 R^c 及 R^d 與其附接之氮原子一起代表飽和 3 至 7 員雜環)；

R^3 代表 H；

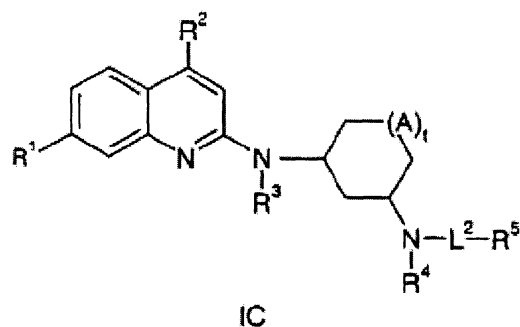
A 代表 CH_2 且 t 為 0 或 1；

R^4 代表 H；

L^2 代表 CH_2 、 $C(CH_3)_2$ 或 CF_2 ；且

R^5 代表 2-噻吩基、3-噻吩基、吡啶-3-基、2-吡咯基、5-噻啶基、4-噻二唑基、吡唑基或喹啉-2-基，其各視情況經由一或多個下列基團取代：氟基、鹵基、視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基、視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基，且另外若 R^5 為 2-噻吩基，那麼其視情況額外經由吡啶基、2-噻吩基或 3-吡唑基取代，其各視情況經由鹵基或視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基取代，且若 R^5 為吡啶-3-基，那麼其視情況額外經由 1-(噻唑-5-基)甲基(視情況經由鹵基取代)取代。

式 I 之化合物的仍另一特定基團藉由式 IC 代表



其中

R^1 代表H、甲氧基、二甲基胺基、氯或氟；

R^2 代表H、視情況經由一或多個氟取代的 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基、基團 NR^aR^b (其中 R^a 及 R^b 獨立地代表H或 C_{1-4} 烷基，或 R^a 及 R^b 與其附接之氮原子一起代表飽和3至7員雜環，該環視情況包括O，形成如嗎啉環)、基團 $CONR^cR^d$ (其中 R^c 及 R^d 獨立地代表H或 C_{1-4} 烷基，或 R^c 及 R^d 與其附接之氮原子一起代表飽和3至7員雜環)；

R^3 代表H；

A代表 CH_2 且t為0或1；

R^4 代表H；

L^2 代表 CH_2 、 $C(CH_3)_2$ 或 CF_2 ；且

R^5 代表2-噻吩基、3-噻吩基、1H-吡啶-3-基、2-吡咯基、5-噁啶基、4-噻二唑基、吡唑基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基或喹啉-2-基，其各視情況經由一或多個下列基團取代：氟基、鹵基、視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基、視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基，且另外若 R^5 為2-噻吩基，則其視情況額外經由吡啶基、2-噻吩基或3-吡唑基取代，其各視情況經由鹵基或視情況經由一或多個氟取代之

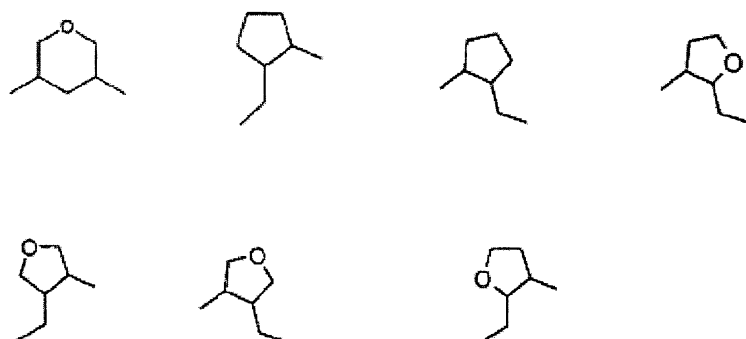
C₁₋₄烷基取代，且若R⁵為吡啶-3-基，則其視情況額外經由1-(噻唑-5-基)甲基(視情況經由鹵基取代)取代。

尤其在式I、IA、IB及IC之化合物中，該兩個氮原子在環烷基環上為反位取向。

更尤其在式I、IA、IB及IC之化合物中，附接氮原子之環碳原子的絕對構型為S,S。

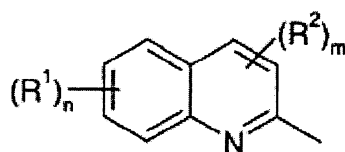
在式I、IA、IB及IC之化合物之特定基團中，R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及L²、n及m如本說明書中該等取代基之任何定義所列出，且L¹代表(CH₂)_pC₃₋₁₀環烷基(CH₂)_q基團，其中p及q獨立地選自0及1，且其中該環烷基可為單環或雙環且可視情況橋接，橋接之限制條件為分別承載R³及R⁴之兩個氮不連接相同的碳原子，且其中該等碳原子之一可被O置換，或者替代性地，基團-N(R³)-L¹-或基團L¹-N(R⁴)一起代表含2至9個碳原子及分別承載R³或R⁴之氮的飽和雙環雜環；其限制條件為L¹不為1,4-環己基或1,3-環戊基。

尤其在式I之化合物中，L¹選自：



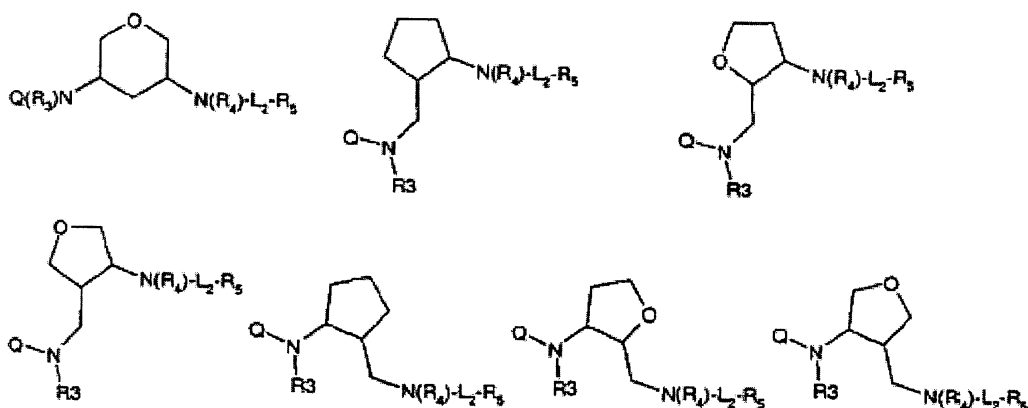
應瞭解，以上指向頁面左方的游離鍵附接承載R³的氮且指向頁面右方的游離鍵附接承載R⁴的氮。為避免疑問，若Q

代表



Q

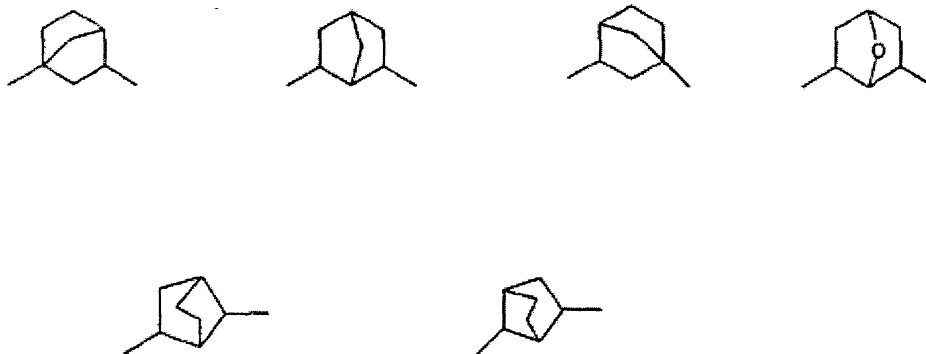
則本發明之特定化合物為



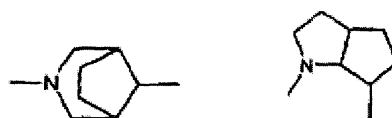
其中 Q、R³、L²及 R⁵如前定義。

在式 I 之化合物的特定基團中，L¹代表 (CH₂)_pC₇₋₁₀ 環烷基，其中 p 為 0 或 1，且其中該環烷基可為稠合或橋接之雙環，其限制條件為分別承載 R³ 及 R⁴ 之兩個氮不連接相同的碳原子，且其中該等碳原子之一可被 O 置換，或者替代性地，基團 -N(R³)-L¹- 或基團 L¹-N(R⁴) 一起代表含 2 至 9 個碳原子及分別承載 R³ 或 R⁴ 之氮的飽和雙環雜環，且 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、L²、m 及 n 如上文定義。

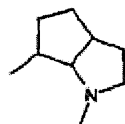
其中 L¹ 為二環之實例尤其包括



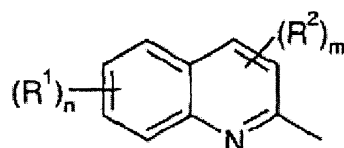
其中 $-N(R^3)-L^1-$ 一起代表含 6 至 9 個碳原子及承載 R^3 之氮的飽和雜環的實例包括



其中基團 $-L^1-N(R^4)-$ 一起代表含 2 至 9 個碳原子及承載 R^4 之氮的雜環的實例包括：

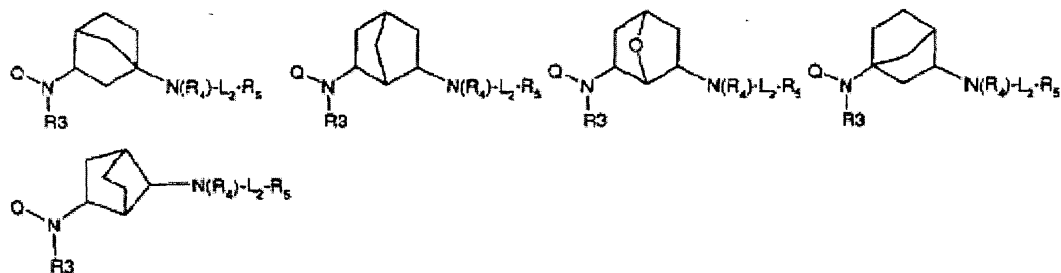


應瞭解，以上指向頁面左方的游離鍵附接承載 R^3 的氮(或附接喹啉環)，且指向頁面右方的游離鍵附接承載 R^4 的氮(或附接 L^2)。為避免疑問，若 Q 代表



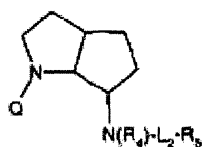
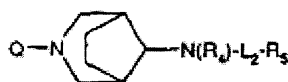
Q

那麼其中 L^1 為二環之化合物的實例包括



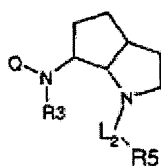
其中 Q、 R^3 、 R^4 、 L^2 及 R^5 如前定義。

其中 $-N(R^3)-L^1-$ 一起代表含 6 至 9 個碳原子及承載 R^3 之氮之飽和雜環的化合物的實例包括



其中 Q、 R^3 、 R^4 、 L^2 及 R^5 如前定義。

其中 $-L^1-N(R^4)-$ 一起代表含 6 至 9 個碳原子及承載 R^4 之氮之飽和雜環的化合物的實例包括下式之化合物



其中 Q、 R^3 、 R^4 、 L^2 及 R^5 如前定義。

式 I 之化合物中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 L^1 、 L^2 、n 及 m 之進一步特定值現如下。應瞭解，若與上文或下文中定義之任何其它基團定義、申請專利範圍或實施例相適合即可使用該等值。

R^1 尤其代表 H、甲氧基、氟、氯或二甲基胺基。

R^2 尤其代表 H、甲基、甲氧基、二甲基胺基或 N,N-二甲基胺甲鹽基。

R^5 尤其代表下列基團之一：3-噻吩基、1-甲基吡咯-2-基、1-甲基吲哚-3-基、2,4-二甲氧基嘧啶-5-基、2-(苯基磺醯基)-1,3-噻唑-5-基、1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]-2-噻吩基、1-[(2-氯-1,3-噻唑-5-基)甲基]-1H-吲哚-3-基)、5-(2-噻吩基)噻吩-2-基、5-吡啶-2-基-2-噻吩基、1,2,3-噻二唑-4-基、4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基及喹啉-2-基。 R^5 亦尤其代表下列基團之一：1-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-基、6-氟基-1-甲基吲哚-3-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、1-甲基-1H-吲哚-2-基、1-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-吲哚-3-基、1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-3-基、5-二氟甲氧基-1H-吲哚-3-基、1-甲基-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-基)、1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基、5-(苄氧基)-1-甲基-1H-吲哚-3-基及咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基。

在式 I 之化合物的九個特定基團中， R^5 代表下列基團之一：

1H-吡咯并[3,2-c]吡啶基；

1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基；

1H-吡唑基；

1-咪唑并[1,2-a]吡啶基；

5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪基；

1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基；

1H-吡咯并[3,2-h]喹啉基；

2,1,3-苯并噻二唑基；及

2,1,3-苯并噁二唑基；

其中該等雜環各視情況經由一或多個下列基團取代：氰基、鹵基、視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基、視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基，或經由基團 $S(O)_aR^y$ 取代(其中 a 為0、1或2且 R^y 為視情況經由下列基團取代之苯基：氰基、鹵基、視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基或視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基)，或經由基團 $O_z(CH_2)_wR^z$ 取代(其中 z 及 w 獨立地為0或1且 R^z 代表苯基或選自噻吩基、吡啶基、噻唑基、吡唑基之雜環基，其中各 R^z 視情況經由一或多個下列基團取代：氰基、鹵基、視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基或視情況經由一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基)；

且其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 、 n 及 m 如前定義。

在式IB之化合物的一個特定基團中， R^1 代表H、甲氧基、氟、氯或二甲基胺基； R^2 代表H、甲基、甲氧基、二甲基胺基或N,N-二甲基胺甲鹽基， L^2 代表 CH_2 ， A 為 CH_2 ， t 為0或1； R^3 及 R^4 各為H，且 R^5 為3-噻吩基、1-甲基吡咯-2-基、1-甲基吲哚-3-基、2,4-二甲氧基嘧啶-5-基、2-(苯基磺鹽基)-1,3-噻唑-5-基、1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]-2-噻吩基、1-[(2-氯-1,3-噻唑-5-基)甲基]-1H-吲哚-3-基}、5-(2-噻吩基)噻吩-2-基、5-吡啶-2-基-2-噻吩基、1,2,3-噻二唑-4-

基、4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基及喹啉-2-基。

在式IB之化合物的另一特定基團中， R^1 代表氟、氯或二甲基胺基； R^2 代表H、甲基、甲氧基、二甲基胺基或N,N-二甲基胺甲鹽基， L^2 代表 CH_2 ，A為 CH_2 ，t為0或1； R^3 及 R^4 各為H，且 R^5 為3-噻吩基、1-甲基吡咯-2-基、1-甲基吡啶-3-基、2,4-二甲氧基嘧啶-5-基、2-(苯基磺鹽基)-1,3-噻唑-5-基、1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基]-2-噻吩基、1-[(2-氯-1,3-噻唑-5-基)甲基]-1H-吡啶-3-基)、5-(2-噻吩基)噻吩-2-基、5-吡啶-2-基-2-噻吩基、1,2,3-噻二唑-4-基、4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基及喹啉-2-基。

術語"醫藥學上可接受之鹽"(該等鹽可能時)包括醫藥學上可接受之酸及鹼加成鹽。式I之化合物的合適醫藥學上可接受之鹽為(例如)足夠鹼性的式I化合物的酸加成鹽，例如具有諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、三氟乙酸、檸檬酸或馬來酸之無機或有機酸的酸加成鹽；或例如足夠酸性的式I化合物的鹽，例如諸如鈉、鈣或鎂鹽或銨鹽之鹼金屬或鹼土金屬鹽，或具有諸如甲基胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、嗎啉或參-(2-羥基乙基)胺之有機鹼的鹽。

貫穿本說明書及附加申請專利範圍，給定化學式或名稱應包括其所有立體及光學異構體及外消旋體以及各個對映異構體以不同比例之混合物(若該等光學異構體及外消旋體存在)，及其醫藥學上可接受之鹽。可使用習知技術(例如層析法或分級結晶)來分離異構體。可藉由分離外消旋體來分離對映異構體，例如藉由分級結晶、分解或HPLC。可藉

由分離異構體混合物來離析非對映異構體，例如藉由分級結晶、HPLC或急驟層析法。或者，可藉由在不引起外消旋化或差向異構化之條件下自對掌性起始物質對掌性合成或藉由以對掌性試劑衍生來製備立體異構體。所有立體異構體都包括於本發明之範疇內。式I之化合物可存在為互變異構體。所有該等互變異構體及其混合物都包括於本發明之範疇內。

下列定義將適用於本說明書及附加申請專利範圍始終。

除非另有說明或指示，否則術語"烷基"表示直鏈或支鏈烷基。該等烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。較佳之烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基及第三丁基。

除非另有說明或指示，否則術語"烷氧基"表示基團O-烷基，其中烷基如上文定義。

除非另有說明或指示，否則術語"鹵基"應意謂氟、氯、溴或碘。

除非另有說明或指示，否則R⁵中術語"芳基"意謂苯基或萘基。

本發明之特定化合物包括下列化合物之一或多種：

N,N-二甲基-2-[(3-[(5-吡啶-2-基-2-噻吩基)甲基]胺基}環己基)胺基]-喹啉-4-羧醯胺；

(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]環己烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-(3-噻吩基甲基)環

己烷-1,3-二胺；

(1R,3R)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-(3-噻吩基甲基)環

己烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲氧基喹啉-2-基)-N'-(3-噻吩基甲基)

環己烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡啶

-3-基)甲基]環戊烷-1,3-二胺；

N-(6-氯喹啉-2-基)-N'-(3-噻吩基甲基)環己烷-1,3-二胺；

N-(6-氯喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基]環己
烷-1,3-二胺；

N-(6-氯喹啉-2-基)-N'-(喹啉-3-基甲基)環己烷-1,3-二胺；

N⁶,N⁶-二甲基-N²-{3-[(3-噻吩基甲基)胺基]環己基}喹啉
-2,6-二胺；

(1S,3S)-N-[(4-氯-1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]-N'-(6-甲氧
基-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-(1,2,3-噻二唑
-4-基甲基)環戊烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(5-吡啶-2-基
-2-噻吩基)甲基]環戊烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-({1-[(2-氯-1,3-噻唑-5-基)甲基]-1H-吡啶-3-基}
甲基)-N'-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-({5-[1-甲基
-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-基]-2-噻吩基}甲基)環戊烷-1,3-
二胺；

(1S,3S)-N-(2,2'-二噻吩-5-基甲基)-N'-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺；

N⁴,N⁴-二甲基-N²-{3-[(3-噻吩基甲基)胺基]環己基}喹啉-2,4-二胺；

N⁴,N⁴-二甲基-N²-[3-({[2-(苯基磺醯基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}胺基)-環己基]喹啉-2,4-二胺；

N²-(3-{[(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)甲基]胺基}環己基)-N⁴,N⁴-二甲基喹啉-2,4-二胺；

3-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N-甲基-N-(3-噻吩基甲基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-胺；

6-甲氧基-4-甲基-N-(((1R,2S)-2-{[(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]胺基}環戊基)甲基)喹啉-2-胺；

(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]環戊烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-3-[(3-[(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)胺基]環戊基)胺基)甲基]-1-甲基-1H-吡啶-6-碳腈；

(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡啶-2-基)甲基]環戊烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-({1-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-吡啶-3-基}甲基)環戊烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]環戊烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-({1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶-3-基}甲基)環戊烷-1,3-二胺；

3-[(1S,3S)-3-[(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)胺基]環戊基}胺基)甲基]-1-甲基-1H-吡啶-5-碳腈；

(1S,3S)-N-{[5-二氟甲氧基-1H-吡啶-3-基]甲基}-N'-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺；

(1S,2S,4R,6S)-N-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-(3-噻吩基甲基)二環[2.2.1]庚烷-2,6-二胺；

(1R,2S,4S,6S)-N-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-(3-噻吩基甲基)二環[2.2.1]庚烷-2,6-二胺；

(1S,2S,4R,6S)-N-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]二環[2.2.1]庚烷-2,6-二胺；

6-甲氧基-4-甲基-N-[(1S,2R)-2-({[(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]胺基}甲基)環戊基]喹啉-2-胺；

(1S,3S)-N-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-基)甲基]環戊烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)甲基]環戊烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基]環戊烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)環戊烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-{[5-(苄氧基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基]甲基}-N'-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[3-(三氟甲氧基)苄基]環己烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基甲基)-N'-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環己烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-N'-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環己烷-1,3-二胺；及

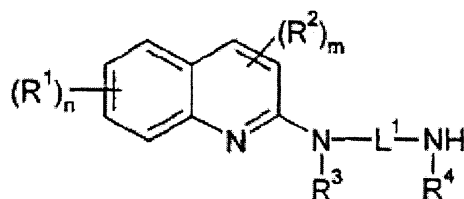
(1S,3S)-N-(2-溴-4-甲氧基苄基)-N'-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環己烷-1,3-二胺；

及其醫藥學上可接受之鹽。

製備方法

可如下文概述根據任何下列方法製備本發明之化合物。然而，本發明不限於該等方法，該等化合物亦可如先前技術中對結構相關化合物所描述來製備。

式I之化合物可藉由式II之化合物



II

(其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 n 及 m 如前定義)與式III之醛或酮在還原烷基化條件下反應來製備

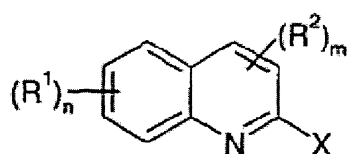


III

其中 R^5 如前定義，且 $L^{2'}$ 代表在化合物II與III反應後經還原得到 L^2 的基團。例如，式II之化合物及III之化合物可在 0°C 至 250°C 範圍內(較佳 50°C 至 150°C 範圍內)之溫度下一起反應，視情況在惰性溶劑存在下(例如甲醇、二氯甲烷或乙

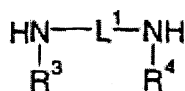
酸)，於還原劑存在下(例如氰基硼氫化鈉或視情況聚合物承載氰基硼氫化物)。

式II之化合物可藉由式IV之化合物



IV

(其中 R^1 、 R^2 、 n 及 m 如前定義且 X 為鹵基，尤其氯或溴)與式V之化合物反應來製備



V

反應在 0°C 至 250°C 範圍內(較佳 50°C 至 150°C 範圍內)之溫度下進行，於吡啶中或視情況在惰性溶劑存在下(例如甲苯或二噁烷)，於催化交叉偶合系統存在下(例如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 及 2-(二-第三丁基膦)聯苯或 BINAP)，且視情況在鹼存在下(例如 NaO^tBu 或 Cs_2CO_3)。

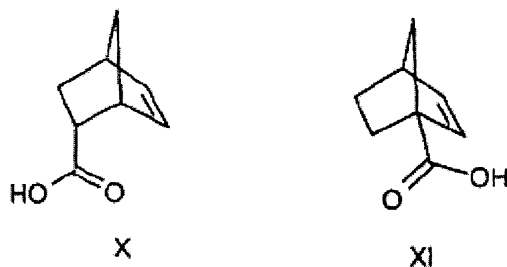
式II及V之特定化合物是新穎的且作為有用中間體的本發明之進一步態樣被提出。

式V之化合物(其中 L^1 代表雙環)例如：

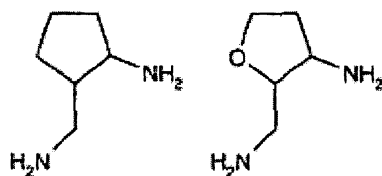


可自(例如)X(T., Poll; Tetrahedron Letters, 1989, 30, 41,

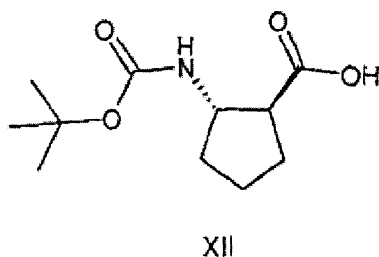
5595-5598)或 XI(G.L., Grunewald ; J.Org.Chem. 1978 , 43 , 15 , 3074-3076) 開始使用如庫爾提斯重排 (Curtius rearrangement)及硼氫化之標準技術以使羧酸及烯烴轉化為胺來製備。



式 V 之化合物 (其中 L^1 代表環戊基甲基或四氫呋喃基-甲基), 例如 :



可如 (例如) Bioorg.Med.Chem.Lett. 13 , 1265-68(2003) 中概述及其中引用之文獻來製備, 或者替代性地, 藉由標準轉化作用 (例如將酸還原為醇接著藉由以疊氮化物取代相應磺酸酯將其轉化為胺然後還原) 將化合物 XII 轉化為二胺來製備。



視情況式V中一或兩個氮可在與式IV之化合物反應前加以保護，且然後使獲得的式II之化合物在與式III之化合物反應前去保護。熟習此項技術者已知胺保護基團，例如t-Boc、Cbz或酞醯亞胺基。

可使用習知技術使本發明之化合物自其反應混合物分離。

熟習此項技術者應瞭解，為了以替代性及(在一些場合下)更便利方式獲得本發明之化合物，可以不同順序執行上文提及之各個處理步驟，及/或可在總途徑之不同階段執行該等各個反應(即可基於與上文中特定反應相關之彼等不同的中間體來執行化學轉化作用)。

措辭"惰性溶劑"指不與起始物質、試劑、中間體或產物以不利影響所需產物產量之方式反應的溶劑。

醫藥製劑

通常以包含作為游離酸或醫藥學上可接受之有機或無機鹼加成鹽之活性成份的醫藥製劑形式以醫藥學上可接受之劑型經由口服、非經腸、靜脈內、肌肉內、皮下或以其它可注射方式、口腔、直腸、陰道、經皮及/或鼻部途徑及/或經由吸入來投藥本發明之化合物。視病症及待治療之患者及投藥途徑，該等組合物可於不同劑量投藥。

治療性治療人類過程中本發明之化合物的合適日劑量為約0.001-10 mg/kg體重，較佳0.01-1 mg/kg體重。

口服調配物尤其較佳為錠劑或膠囊，其可藉由熟習此項技術者已知的方法調配以提供0.5 mg至500 mg範圍內之活

性化合物劑量，例如 1 mg、3 mg、5 mg、10 mg、25 mg、50 mg、100 mg 及 250 mg。

根據本發明之一進一步態樣，亦提供了一種醫藥調配物，其包括任何與醫藥學上可接受之佐劑、稀釋劑及/或載劑混合的本發明之化合物或其醫藥學上可接受之衍生物。

本發明之化合物亦可與其它有用於治療與肥胖、精神病症、神經病症及疼痛相關之病症的治療劑組合。

藥理特性

式(I)之化合物對於治療肥胖、精神病症(諸如精神性病症、焦慮、焦慮憂鬱症、憂鬱、認知病症、記憶病症、精神分裂症、癲癇症及相關症狀)，及神經病症(諸如癱瘓、多發性硬化、雷諾氏徵候群(Raynaud's syndrome)、帕金森氏症、亨丁頓氏舞蹈病及阿茲海默氏症)係有助益的。該等化合物亦潛在對於治療免疫、心血管、生殖及內分泌病症，及與呼吸及腸胃系統有關之疾病有助益的。該等化合物亦可用作停止抽菸、治療菸鹼依賴及/或治療菸鹼斷癮症狀、降低菸鹼需要之試劑及抗吸菸劑。該等化合物亦可消除通常伴隨停止吸菸而來之重量增加。該等化合物亦可用作治療或預防腹瀉的試劑。

該等化合物亦可用作降低對上癮物質之需要/復發的試劑，該等上癮物質係包括(但不限於)精神運動活化劑，諸如菸鹼、酒精、可卡因(cocaine)、安非他明(amphetamines)、鴉片劑(opiate)、苯并二氮呋及巴比妥酸鹽。該等化合物亦可用作治療藥物上癮及/或藥物濫用之試劑。

本發明之化合物亦可用於預防或逆轉藥物引發之重量增加，例如精神安定藥(精神抑制藥)治療所引起之重量增加。本發明之化合物亦可用於預防或逆轉與停止吸菸相關之重量增加。

因此，需要提供一種化合物及治療方法，其會在降低對濫用物質的需求方面起作用，且不會加劇濫用物質所引起的交感神經響應率，且其具有有利的藥物動力學效應。

該等化合物亦可用作治療疼痛症狀之試劑，包括(但不限於)急性及慢性疼痛感受性、發炎性及神經性疼痛及偏頭痛。

在本發明之另一態樣中提供了於任何先前申請專利範圍中所提出用作藥劑的式I之化合物。

在本發明之另一態樣中提供了式I之化合物在製備用於治療或預防肥胖、精神病症(諸如精神性病症、焦慮、焦慮憂鬱症、憂鬱、雙極性病症、ADHD、認知病症、記憶病症、精神分裂症、癲癇症及相關症狀)、神經病症(諸如癱瘓、多發性硬化、帕金森氏症、亨丁頓氏舞蹈病及阿茲海默氏症)及疼痛相關疾病(包括，但不限於急性及慢性疼痛感受性、發炎性及神經性疼痛及偏頭痛)之藥劑中的用途，其包含將藥理學上有效劑量的式I之化合物投予需要其之患者。

在本發明之一仍進一步態樣中提供了治療肥胖、精神病症(諸如精神性病症、焦慮、焦慮憂鬱症、憂鬱、雙極性病症、ADHD、認知病症、記憶病症、精神分裂症、癲癇症及相關症狀)，及神經病症(諸如癱瘓、多發性硬化、帕金森氏

症、亨丁頓氏舞蹈病及阿茲海默氏症)及疼痛相關疾病(包括,但不限於急性及慢性疼痛感受性、發炎性及神經性疼痛及偏頭痛)之方法,包含將藥理學上有效劑量的式I之化合物投予需要其之患者。

本發明之化合物尤其適於治療肥胖。

在本發明之另一態樣中提供了治療肥胖、II型糖尿病、新陳代謝徵候群之方法,及預防II型糖尿病之方法,包含將藥理學上有效劑量的式I之化合物投予需要其之患者。

組合治療

本發明之化合物可與另一有用於治療與動脈粥樣硬化症形成及進展相關之病症(諸如高血壓、高血脂、血脂異常、糖尿病及肥胖)的治療劑組合。例如,本發明之化合物可用於與影響生熱作用、脂解作用、脂肪吸收、過飽或胃腸蠕動增加之化合物組合。本發明之化合物可與另一降低LDL:HDL比例的治療劑或引起LDL-膽固醇循環水平降低的試劑組合。在患有糖尿病之患者中,本發明之化合物亦可與用於治療與微血管病變相關之併發症的治療劑組合。

本發明之化合物可用來與其它用於治療新陳代謝徵候群或2型糖尿病及其關聯併發症之療法組合,該等療法包括雙胍藥物、胰島素(合成胰島素類似物)及口服抗高血糖藥(該等分為膳食葡萄糖調節劑及 α -葡糖苷酶抑制劑)。

在本發明之另一態樣中,式I之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、該鹽之溶劑合物或前藥)可與PPAR調節劑聯合投藥。PPAR調節劑包括(但不限於)PPAR α 及/或 γ 促

效劑，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、該等鹽之溶劑合物或前藥。在此項技術中已熟知合適PPAR α 及/或 γ 促效劑、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、該等鹽之溶劑合物或前藥。

此外，本發明之組合可用來與磺醯基脲協同作用。本發明亦包括與膽固醇減少劑組合的本發明之化合物。本申請案中所指膽固醇減少劑包括(但不限於)HMG-CoA還原酶(3-羥基-3-甲基戊二醯基輔酶A還原酶)之抑制劑。該HMG-CoA還原酶抑制劑適當為抑制素。

在本申請案中，術語"膽固醇減少劑"亦包括HMG-CoA還原酶抑制劑之活性或無活性的修飾形式，諸如酯、前藥及代謝物。

本發明亦包括與回腸膽汁酸傳送系統之抑制劑(IBAT抑制劑)組合的本發明之化合物。本發明亦包括與膽汁酸結合樹脂組合的本發明之化合物。

根據本發明之一額外進一步態樣提供了組合治療，其包含向需要該治療性治療之溫血動物(諸如人)投藥有效劑量的式I之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、該鹽之溶劑合物或前藥)，視情況連同醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑，以及同時、連續或單獨投藥一或多種下列試劑，其選自：

CETP(膽固醇酯轉移蛋白質)抑制劑；

膽固醇吸收拮抗劑；

MTP(微粒體轉移蛋白質)抑制劑；

菸酸衍生物，包括慢釋放及組合產物；

植物甾醇化合物；

普羅布可(probucol)；

抗肥胖化合物，例如奧利司他(orlistat)(EP 129,748)及西布曲明(sibutramine)(GB 2,184,122及US 4,929,629)；

抗高血壓化合物，例如血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑、血管收縮素II受體拮抗劑、腎上腺素阻斷劑、 α 腎上腺素阻斷劑、 β 腎上腺素阻斷劑、混合 α/β 腎上腺素阻斷劑、腎上腺素興奮劑、鈣通道阻斷劑、AT-1阻斷劑、促尿食鹽排泄藥、利尿劑或血管擴張劑；

CB1拮抗劑或反向促效劑，例如利莫那班(rimonabant)；

另一黑色素濃縮激素(MCH)拮抗劑；

PDK抑制劑；或

核受體調節劑，例如LXR、FXR、RXR及ROR α ；

SSRI；

血清素拮抗劑；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、該鹽之溶劑合物或前藥，視情況連同醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

因而在本發明之一額外特徵中，提供了治療需要該治療之溫血動物(諸如人)中2型糖尿病及其關聯併發症的方法，包括向該動物投藥有效劑量的式I之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、該鹽之溶劑合物或前藥)，同時、連續或單獨投藥有效劑量之來自本組合部分中描述之其它類化合物之一的化合物(或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合

物、該鹽之溶劑合物或前藥)。

因而在本發明之一額外特徵中，提供了治療需要該治療之溫血動物(諸如人)中高血脂症狀的方法，包括向該動物投藥有效劑量的式I之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、該鹽之溶劑合物或前藥)，同時、連續或單獨投藥有效劑量之來自本組合部分中描述之其它類化合物之一的化合物(或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、該鹽之溶劑合物或前藥)。

根據本發明之一進一步態樣提供了一種醫藥組合物，其包含式I之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、該鹽之溶劑合物或前藥)及來自本組合部分中描述之其它類化合物之一的化合物(或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、該鹽之溶劑合物或前藥)，以及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

根據本發明之一進一步態樣提供了一種套組，其包含式I之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、該鹽之溶劑合物或前藥)及來自本組合部分中描述之其它類化合物之一的化合物(或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、該鹽之溶劑合物或前藥)。

根據本發明之一進一步態樣提供了一種套組，其包含：

a)第一單位劑型中之式I之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、該鹽之溶劑合物或前藥)；

b)第二單位劑型中的來自本組合部分中描述之其它類化合物之一的化合物(或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、

該鹽之溶劑合物或前藥)；及

c)含有該第一劑型及該第二劑型之容器構件。

根據本發明之一進一步態樣提供了一種套組，其包含：

a)第一單位劑型中之式I之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、該鹽之溶劑合物或前藥)，連同醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑；

b)第二單位劑型中的來自本組合部分中描述之其它類化合物之一的化合物(或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、該鹽之溶劑合物或前藥)；及

c)含有該第一劑型及該第二劑型之容器構件。

根據本發明之另一特徵提供了式I之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、該鹽之溶劑合物或前藥)及本組合部分中描述之其它化合物之一(或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、該鹽之溶劑合物或前藥)在製造用於治療溫血動物(諸如人)中新陳代謝徵候群或2型糖尿病及其關聯併發症之藥劑中的用途。

根據本發明之另一特徵提供了式I之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、該鹽之溶劑合物或前藥)及本組合部分中描述之其它化合物之一(或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、該鹽之溶劑合物或前藥)在製造用於治療溫血動物(諸如人)中高血脂症狀之藥劑中的用途。

根據本發明之一進一步態樣提供了一種組合治療，其包含向需要該治療性治療之溫血動物(諸如人)投藥有效劑量的式I之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、該鹽

之溶劑合物或前藥)，視情況連同醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑，且同時、連續或單獨投藥有效劑量之來自本組合部分中描述之其它化合物之一(或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、該鹽之溶劑合物或前藥)，視情況連同醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

實例

現以下列不可解釋為限制本發明之實例來更加詳細地描述本發明。

縮寫詞

aq.	含水
Ac	乙醯基
BINAP	rac-2,2'-雙(二苯基-膦)-1,1'-二萘基
Bu	丁基
DCM	二氯甲烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
ELS	蒸發光散射
Et	乙基
HEK	人類胚胎腎臟
HPLC	高效液相層析
LC	液相層析
MP-BH(OAc) ₃	大孔聚合物結合三乙醯氧基硼氫化物(購自 Argonaut)
MS	質譜分析
Pol-BH ₃ CN	氰基硼氫化(聚苯乙烯基甲基)三甲基

	鉅 (裝 載 4.1-4.3 mmol BH ₃ CN/g)
Pol-CHO	4- 苄 氧 基 苯 甲 醛 聚 苯 乙 烯 (裝 載 -2.66 mmol CHO/g)
tdd	雙 雙 峰 之 三 重 峰
TFA	三 氟 乙 酸
THF	四 氫 呋 喃
TLC	薄 層 層 析
Tris	參 羥 基 甲 基 胺 基 甲 烷
t	第 三
rt.	室 溫
sat.	飽 和
br	寬
bs	寬 單 峰
bt	寬 三 峰
d	雙 峰
dd	雙 峰 之 雙 峰
ddd	雙 峰 之 雙 雙 峰
dt	三 峰 之 雙 峰
m	多 峰
q	四 峰
s	單 峰
t	三 峰
tt	三 峰 之 三 峰
td	雙 峰 之 三 峰

bd

寬雙峰

通常實驗程序

急驟柱層析法使用 MERCK 正相矽膠 60 Å (40-63 μm)、Isolute® 預填充 FLASH Si 柱，或裝備 FLASH 12+M 或急驟 25+M 或 40+M 二氧化矽濾筒之 Biotage Horizon Pioneer® HPFC 系統。在裝備空氣作用輔助電噴霧界面之 Waters Micromass ZQ 單四極柱 (LC-MS) 上記錄質譜。在具有 UV 偵測的 Waters Prep LC 2000 (裝備 Kromasil 10 μm C8 250 mm×20 mm 柱)，或在半製備 HPLC、Shimadzu LC-8A、Shimadzu SPD-10A UV-vis. 偵測器 (裝備 Waters Symmetry® 100 mm×19 mm C18 5 μm 柱) 上執行純化。

使用 Waters Fraction Lynx 系統 (裝備 UV、ELS 及 MS 偵測及 Ace C8 5μ 10 cm×21, 2 id 柱) 進行自動 HPLC 純化。流動相為 A：95%CH₃CN 及 B：5%CH₃CN+95%0.1 M NH₄OAc，且梯度自 100%B 至 100%A 於 10 分鐘內 25 mL/min 流速下。

¹H NMR 及 ¹³C NMR 光譜於 298 K 在 Varian Unity Plus 400 MHz 或 Varian Inova 500 MHz 或 Varian Unity Plus 600 MHz 或 Bruker Avance 300 MHz 上獲得。化學位移以 ppm 給出，溶劑殘餘峰為內標：CDCl₃ δ_H 7.26，δ_C 77.2；MeOH-d₄ δ_H 3.31，δ_C 49.0；DMSO-d₆ δ_H 2.50；δ_C 39.5 ppm。

使用來自 Personal Chemistry, Uppsala, Sweden 之 Smith Creator 單波節加熱來執行微波加熱。

分析對掌性 HPLC 使用 Chiralcel OJ (250×4.6 mm i.d.) 柱以 EtOH:Et₃N 100:0.1 作為流動相進行，流速為 1 mL/min 且 UV

偵測於254或350 nm。

起始物質之名稱或參考序號(CAS序號)，可購得或藉由公開方法製備。

環己烷-1,3-二胺，3385-21-5；2,4-二氯喹啉，703-61-7；(-)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-烯-3-酮，79200-56-9；1-甲基吡啶-3-甲醛，19012-03-4；2-氯-6-甲氧基-4-甲基喹啉，6340-55-2；4-氟苯胺，371-40-4；3-噻吩甲醛，498-62-4；5381-20-4；rac-2,2'-雙(二苯基膦)-1,1'-二萘基(BINAP)，98327-87-8；2-氯喹啉-4-羧酸，5467-57-2；2,6-二氯喹啉，151703-14-9；2-氯-6-氯-4-甲基喹啉，18529-12-9；2,2'-二噻吩-5-甲醛，3779-27-9；2,6-二氯-4-甲基喹啉，90723-71-0；1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-基]-2-噻吩-2-甲醛，175202-93-4；(2-氯-1,3-噻唑-5-基)甲基-1H-吡啶-3-甲醛，439095-43-9；1,2,3-噻二唑-4-甲醛，27643-15-8；4-氯-1-甲基-1H-吡啶-3-甲醛，175204-81-6；喹啉-3-甲醛，13669-42-6；1-甲基吡咯-2-甲醛，406695-47-4；5-吡啶-2-基噻吩-2-甲醛，132706-12-8；2-(苯基磺醯基)-1,3-噻唑-5-甲醛，477886-95-6；2,4-二甲氧基嘧啶-5-甲醛，52606-02-7；5-吡啶-2-基-噻吩-2-甲醛 13270-12-8。

2-溴丙烷，75-26-3；氯二氟甲烷，75-45-6；乙醯乙酸乙酯，141-97-9；3-氟苯胺，372-19-0；鄰-甲氧基苯胺，90-04-0；2-氯-7-甲氧基-4-甲基喹啉，97892-67-6；間-甲氧基苯胺，536-90-3；1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸，186129-25-9；1H-吡咯并[2,3-b]吡啶，271-63-5；1-甲基-1H-吡啶-2-甲醛，

19012-03-4；4-胺基苯并三氟化物，455-14-1；2,5-二甲氧基-3-四氫呋喃甲醛，50634-05-4；6-氯-5-氟-1H-吡啶，122509-72-2；1H-吡啶-5-碳腈，15861-24-2；1H-吡啶-6-碳腈，15861-36-6；1H-吡啶-5-醇，1953-54-4；5-氟-1H-吡啶-3-甲醛，2338-71-8；5-氯-1H-吡啶-3-甲醛，827-01-0；5-溴-1H-吡啶-3-甲醛，877-03-2；二甲基胺甲鹽酸，79-44-7；D(+)-蘋果酸，97-67-6；環戊二烯基，542-92-7；(1S,2S)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]環戊烷羧酸，143679-80-5；1H-吡咯并[2,3-c]吡啶，271-29-4；咪唑并[1,2-a]吡啶，274-76-0；(苄氧基)-1H-吡啶，1215-59-4。

中間體製備

[(1S,3S)-3-胺基環戊基]胺基甲酸第三丁酯

a)(1R,3S)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]環戊基甲磺酸酯

根據 WO9811103 自 (-)-2-氯雜雙環[2.2.1]庚-5-烯-3-酮製備(>95% ee)。

b)[(1S,3S)-3-疊氮基環戊基]胺基甲酸第三丁酯

在氮氣氛下將 NaN_3 (16.6 g, 0.25 mmol) 加入 (1R,3S)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]環戊基甲磺酸酯 (20 g, 粗產物, ~0.05 mol) 於 DMF (250 mL) 中之攪拌溶液。於 50°C 加熱該混合物 18 小時(隔夜)。使混合物達到室溫，倒入 H_2O (200 mL) 中，以 EtOAc (2×400 mL)、200 mL Et_2O 萃取並濃縮。藉由急驟層析法 [280 g 矽膠，6×22 cm 柱，以 EtOAc/庚烷 (2:3→1:1) 作溶離劑] 純化殘餘物獲得呈淡黃色油之標題化合物 (16.5 g, 以 DMF 污染)，將其帶入下一步驟而不進

一步純化。

^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3) δ 4.52 (bs, 1H), 4.00-4.10 (m, 2H), 1.98-2.22 (m, 3H), 1.62-1.78 (m, 2H), 1.42-1.52 (m, 1H), 1.44(s, 9 H)。

c)[(1S,3S)-3-胺基環戊基]胺基甲酸第三丁酯

將含有 [(1S,3S)-3-胺基環戊基]胺基甲酸第三丁酯 (16.5 g, 粗產物 ~ 0.05 mol) 及 1.7 g Pd-C (10% 膏狀) 於 MeOH (300 mL) 中之混合物的燒瓶暴露於正壓氫氣 (球形瓶) 過週末。過濾出觸媒且濃縮該混合物以獲得呈厚無色黏性油之標題化合物 (9.5 g)。

^1H NMR (300.1 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.74 (bd, 1H), 3.86-3.92 (m, 1H), 3.28 (五重峰, 1H), 1.73-1.98 (m, 2H), 1.43-1.59 (m, 2H), 1.22-1.41 (m, 1H), 1.36(s, 9 H), 1.07-1.20 (m, 1H)。

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 155.0, 77.2, 50.8, 50.0, 42.6, 34.2, 31.2, 28.3。

LC-MS [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 201

(1S,3S)-N-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺

a){[(1S,3S)-3-[(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)胺基]環戊基}胺基甲酸第三丁酯

在氮下於 100°C 攪拌 2-氯-6-甲氧基-4-甲基喹啉 (0.690 g, 3.33 mmol)、[(1S,3S)-3-胺基環戊基]胺基甲酸第三丁酯 (1.00 g, 5.0 mmol)、 NaO^tBu (4.66 mmol, 0.45 g)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.075 g, 0.33 mmol) 及 BINAP (0.207 g, 0.33 mmol)

於甲苯(30 mL)中之混合物直至LC-MS指示起始物質已耗盡。將反應混合物冷卻至室溫，倒入Et₂O(300 mL)中並以鹽水洗滌。然後將有機層分離，在Na₂SO₄上乾燥並蒸發至乾燥。以DCM:MeOH(95:5)溶離之SiO₂柱上純化殘餘物以得到0.618 g(50%)標題化合物。

b)(1S,3S)-N-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺

於室溫攪拌CHCl₃(7 mL)中之{(1S,3S)-3-[(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)胺基]環戊基}胺基甲酸第三丁酯(0.550 g, 1.48 mmol)及TFA(3 mL)6小時。LC指示起始物質已耗盡。然後蒸發該混合物至乾燥。以2 N NaOH 溶液將pH值設定為10且然後以EtOAc萃取。然後將有機層分離，在MgSO₄乾燥並濃縮，以得到0.400 g(99%)標題化合物。

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, 1H), 7.16-7.20 (dd 1H), 7.04 (d, 1H), 6.51(s, 1H), 5.24 (br, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 2.73 (br, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.41 (m, 2H)。

LC-MS[M+H]⁺ 272

2-氯-N,N-二甲基喹啉-4-胺

根據文獻程序自2,4-二氯喹啉製備：T. Watanabe等人；Synthesis 1980，第39-41頁。

¹H NMR (300.1 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.43 (dd, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.05 (s, 6H)。

LC-MS[M+H]⁺ 207

2-氯-N,N-二甲基喹啉-6-胺

a)1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮

藉由修改 H. von Balli 及 D. Schelz, *Helv. Chim. Acta*, 第 53 卷 (1970) 第 1903-1912 頁中描述之程序製備, 使用 15 M HNO_3 及室溫作反應溫度來代替其所寫明的。 ^1H NMR (300.1 MHz, DMSO-d_6) δ 與以下文獻所描述的彼等一致: N. Nishiwaki 等人 *Tetrahedron*, 第 58 卷 (2002) 第 473-478 頁。

b)2-氯-6-硝基喹啉

根據 H. von Balli 及 D. Schelz, *Helv. Chim. Acta*, 第 53 卷 (1970) 第 1903-1912 頁描述之程序製備。

c)2-氯喹啉-6-胺

將 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (42 g, 0.19 mol) 加入 2-氯-6-硝基喹啉 (8.1 g, 39 mmol) 於 EtOH (250 mL) 中之攪拌溶液。使該混合物回流 0.5 小時, 冷至室溫, 濃縮並溶解於 DCM (200 mL), 加入 NaOH (150 mL, 水溶液, 5 M), 過濾並以 H_2O (150 mL) 接著以 Et_2O (100 mL) 漂洗。有機相以 NaHCO_3 (100 mL, 水溶液, 飽和) 洗滌並濃縮, 獲得呈橘黃色-黃色固體物質之標題化合物 (4.9 g, 70%), 其用於下一步驟而不進一步純化。

^1H NMR (300.1 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.73 (s, 2H)。

LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 179

d)2-氯-N,N-二甲基喹啉-6-胺

在氮氣氛下將 MeI (2.8 g, 20 mmol) 加入 2-氯喹啉-6-胺 (4.7 g, 25 mmol) 及 K_2CO_3 (3.6 g, 26 mmol) 於 DMF (300 mL) 中之攪拌溶液。於 70 °C 加熱該混合物 0.5 h 且然後加入額外

MeI(0.9 g, 6 mmol), 且然後攪拌5小時。使混合物達到室溫並倒入H₂O(200 mL)中且以DCM(2×200 mL)萃取並濃縮。藉由急驟層析法[120 g矽膠, 6×9 cm柱, 以EtOAc/庚烷(2:3→3:2)然後以DCM:MeOH(95:5+1%Et₃N)作溶離劑]純化殘餘物獲得呈黃色固體物質之單-及二-N-甲基化化合物之混合物(0.9 g)。使分離之未反應2-氯喹啉-6-胺(2.8 g)以上述相同方式再次反應(1.7 g+0.7 g MeI, 2.3 g K₂CO₃, 175 mL DMF)以得到額外1.7 g產物混合物。將組合之幾批物質藉由急驟層析法(SiO₂, 庚烷:EtOAc)純化以得到0.91 g標題化合物。

¹H NMR (300.1 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.48 (dd, 1 H), 7.38 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.02 (s, 3H)。

LC-MS[M+H]⁺ 207

反-環己烷-1,3-二基雙胺基甲酸二苄酯

將D-酒石酸(15.77 g, 105 mmol)加入環己烷-1,3-二胺(12 g, 105 mmol, 順/反~2.6:1)於H₂O(80 mL)中之攪拌溶液。將所得混合物加熱至~60°C並緩慢加入MeOH(800 mL)。使該混合物達到室溫並放置3天。過濾出沉澱且將濾液濃縮並重新溶解於1 M NaOH(40 mL)。於0°C向攪拌之混合物加入氯甲酸苄酯(9.56 g, 56 mmol)及1 M NaOH(40 mL)。5分鐘後, 加入1,4-二噁烷(40 mL)且於室溫攪拌該混合物額外18小時。將該混合物以H₂O稀釋且以CH₂Cl₂萃取。有機層以MgSO₄乾燥, 過濾並濃縮。在Biotage Horizon 40+M SiO₂

柱上純化得到 5.61 g (14%) 呈白色固體之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.36-7.26 (m, 5H), 5.06 (bs, 2H), 3.77 (b, 2H), 1.73-1.42 (m, 8H)。

LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 383.4

(+)-二苄基-反-環己烷-1,3-二基雙胺基甲酸酯

藉由製備對掌性層析法分離二苄基-反-環己烷-1,3-二基雙胺基甲酸酯之對映異構體。將其 7.27 g 溶解於 EtOH (56 mg/mL)，在 Chiralcel OJ (250×20 mm i.d.) 上重複 2 mL (112 mg) 注射樣品，以 EtOH:Et₃N 100/0.1 溶離 (12 mL/min) 得到 3.75 g 標題化合物，99.3% ee， $[\alpha]_D^{20} +2.7$ (c 1.26, MeOH) 及 2.45 g (-)-二苄基-反-環己烷-1,3-二基雙胺基甲酸酯，83% ee。

(1S,3S)-環己烷-1,3-二胺二鹽酸鹽

H₂ 氣氛下攪拌 EtOH (5 mL) 中 (+)-二苄基-反-環己烷-1,3-二基雙胺基甲酸酯 (0.24 mmol, 0.090 g) 及活性炭 (0.010 g) 載 10% Pd。1 小時後，通過矽藻土過濾該混合物並濃縮以得到 44 mg 標題化合物 (100%)。自 MeOH/Et₂O 重結晶產物且藉由 X 射線晶體學測定絕對構型。

2-氯-6-氯-4-甲氧基喹啉

a) 2,4-二氯-6-氯-喹啉

向 4-氯苯胺 (8.5 g, 76.5 mmol) 及 丙二酸 (8.0 g, 76.9 mmol) 之混合物加入 POCl₃ (160 g, 1.04 mol)，且緩慢將該混合物加熱至 100°C 且然後保持於該溫度下 18 小時。將反應混合物冷卻至室溫且倒入冰-水 (1.0 L) 中。過濾褐色漿液且藉由急驟層析法 [350 g SiO₂, 6×24 cm 柱，以 DCM 溶離] 純化固體

褐色/橘黃色物質，獲得3.37 g(20%)呈灰白色之固體標題化合物。

b)2-氯-6-氟-4-甲氧基-喹啉

氮氣氛下於室溫向MeOH(50 mL)中之2,4-二氯-6-氟-喹啉(3.3 g, 15 mmol)加入NaOMe(2.5 g, 46 mmol)。回流下加熱該漿液2小時，將其冷卻至室溫並濃縮。殘餘物藉由急驟層析法純化[60 g SiO₂, 4×12 cm柱，以DCM溶離]，獲得2.17 g(69%)呈白色固體物質之標題化合物。

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.43 (ddd, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.02 (s, 3H)。

LC-MS[M+H]⁺212

2-氯-7-甲氧基-4-甲基喹啉

a)N-(3-甲氧基-苯基)-3-氧代-丁醯胺

藉由文獻中對製備N-芳基-3-氧代丁醯胺描述之程序製備：Frohberg, P.; Drutkowski, H.; Wagner, C. Eur. J. Org. Chem. 2002, 1654-1663，以間-甲氧基苯胺作芳基組份。

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.07 (br s, 1H), 7.17-7.30 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.58 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)。MS (ESI)208.2 (M+H⁺)。

b)2-羥基-7-甲氧基-4-甲基喹啉

於0℃將N-(3-甲氧基-苯基)-3-氧代-丁醯胺(103 g, 0.497 mol)分部分加入110 mL硫酸(濃)。將該混合物加熱至100℃且然後保持在該溫度1.5小時。將反應混合物冷卻至室溫且倒入冰-水(400 mL)中。將如此獲得之固體產物過濾且然後

懸浮於水(200 mL)中，並以145 mL NH_4OH (25%水溶液)中和。將粗產物過濾出並懸浮於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:EtOH}$ (3:1, 300 mL)。過濾懸浮液且蒸發濾液以得到呈固體之標題化合物。使其在EtOH中重結晶兩次以得到27 g(29%)呈白色固體之標題化合物。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 12.5 (br s, 1H), 7.56 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)。MS (ESI)190.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

c)2-氯-7-甲氧基-4-甲基喹啉

於0℃將2-羥基-7-甲氧基-4-甲基喹啉(27.3 g, 144 mmol)加入 POCl_3 (220 g, 1.44 mol)接著加熱至110℃歷經0.5小時。使混合物冷卻至室溫，倒入冰-水(1.2 L)中並攪拌隔夜。以二氯甲烷萃取並濃縮得到白色固體。自EtOH及數滴水重結晶得到12.3 g(41%)呈白色針狀之標題化合物。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.82 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 161.1, 150.8, 149.4, 147.4, 124.8, 121.8, 120.2, 119.2, 107.3, 55.5, 18.5。MS (ESI)208.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

2-氯-7-氟-4-甲基喹啉

a)N-(3-氟-苯基)-3-氧代-丁醯胺

藉由文獻中對製備N-芳基-3-氧代丁醯胺描述之程序製備：Frohberg, P.; Drutkowski, H.; Wagner, C. Eur. J. Org. Chem. 2002, 1654-1663, 以3-氟苯胺作為芳基組份。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.26 (br s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.14-7.32 (m, 2H), 6.81 (ddd, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)。MS

(ESI)196.1 ($M+H^+$)。

b) 7-氟-4-甲基喹啉-2-醇

將 N-(3-氟-苯基)-3-氧代-丁醯胺 (11.2 g, 57 mmol) 分部分加入 10 mL 硫酸。將混合物加熱至 95°C 且然後保持在此溫度 15 分鐘。將反應混合物冷卻至室溫且倒入冰-水 (40 mL) 中。使所得漿液懸浮於水 (200 mL) 中並以約 20 mL NH_4OH (25% 水溶液) 中和。將粗產物過濾出並懸浮於 $CH_2Cl_2:EtOH$ (1:1, 250 mL)。過濾懸浮液並濃縮濾液至其體積的約 2/3。重結晶該濾液得到 2.1 g (22%) 呈白色固體之標題化合物。 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 12.3 (br s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.97 (ddd, 1H), 6.54 (s, 1H), 2.50 (s, 3H)。MS (ESI) 178.1 ($M+H^+$)。

c) 2-氟-7-氟-4-甲基喹啉

於室溫將 7-氟-4-甲基喹啉-2-醇 (2.1 g, 12 mmol) 加入 $POCl_3$ (25 g, 160 mol)，接著加熱至回流。於該溫度 10 分鐘後將混合物冷卻至室溫，倒入冰-水 (150 mL) 中並於周圍溫度攪拌隔夜。以二氯甲烷萃取並濃縮有機相得到白色固體。自 $EtOH$ 及數滴水重結晶得到 1.4 g (60%) 呈白色固體之標題化合物。 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.95 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.34 (ddd, 1H), 7.20 (s, 1H), 2.67 (s, 3H)。 ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 163.6 (d, $J=251$ Hz), 152.0, 149.0 (d, $J=13$ Hz), 147.9, 126.1 (d, $J=10$ Hz), 124.2, 122.1 (d, $J=2$ Hz), 117.0 (d, $J=25$ Hz), 113.2 (d, $J=21$ Hz), 18.8。MS (ESI) 196.1 ($M+H^+$)。

2-氯-7-二氟甲氧基-4-甲基喹啉

使 2-氯-4-甲基喹啉-7-醇及 2-溴-4-甲基喹啉-7-醇 (2.12 g, 約 10 mmol) 及 KOH (1.6 g, 30 mmol) 之混合物溶解於 2-丙醇。在 2 小時 (溫度保持在低於 40°C) 期間用 5 至 30 分鐘的時間在劇烈攪拌下將氯二氟甲烷 (Freon 22) 鼓泡通入該反應。將反應混合物倒入 H₂O (75 mL) 中並以 CH₂Cl₂ (100 及 50 mL) 萃取。將組合之有機相以 NaOH (1.5 M, 水溶液) 洗滌並濃縮。通過矽膠過濾殘餘物, 以 MeOH 溶離, 接著濃縮並在 EtOH 中重結晶殘餘物得到呈 2-溴-7-二氟甲氧基-4-甲基-喹啉之 ~2:1 混合物的標題化合物, 總計 1.83 g (約 70% 產率)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.97 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.68 (t, 1H, OCHF₂), 2.68 (s, 3H)。

MS (ESI) 244.1 (M+H⁺)。

2-氯-7-異丙氧基-4-甲基喹啉

a) 2-氯-4-甲基-喹啉-7-醇

於回流溫度在 HBr (130 mL, 48% 水溶液) 中攪拌 2-氯-7-甲氧基-4-甲基喹啉 (12.1 g, 58 mmol) 2 天且然後使其在冰浴上冷卻。向該混合物加入 H₂O (40 mL) 且然後小心以 NaOH (270 mL, 5 M, 水溶液) 使該混合物呈鹼性並過濾。濾液以 HCl (50 mL, 10% 水溶液) 及 AcOH (10 mL) 中和。將固體物質過濾, 自 MeOH 重結晶且乾燥以得到呈 2-溴-4-甲基-喹啉-7-醇之 ~2:1 混合物之標題化合物, 總計 8.7 g (約 70-80% 產率)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.94 (d, 1H), 7.15-7.24 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 2.61 (s, 3H)。MS (ESI) 194.1 (M+H⁺)。

b)2-氯-7-異丙氧基-4-甲基喹啉

於 80°C 加熱 2-氯-4-甲基喹啉-7-醇及 2-溴-4-甲基喹啉-7-醇 (2.0 g, 約 10 mmol, 來自上文) 之混合物與 DMF (35 mL) 中之 2-溴丙烷 (1.95 mL, 21 mmol) 及 CS_2CO_3 (5.0 g, 15 mmol) 15 小時。將反應混合物冷卻至室溫, 倒入 H_2O (50 mL) 中, 以 CH_2Cl_2 (2×75 mL) 萃取並濃縮。藉由急驟層析法 [40 g 矽膠, 4×7 cm 柱, 以 EtOAc/庚烷 (1:4) 溶離] 純化殘餘物獲得呈 2-溴-7-異丙氧基-4-甲基-喹啉~2:1 混合物之標題化合物, 總計 2.1 g (約 80 % 產率), 呈油狀。藉由加入數滴 Et_2O 接著在真空下蒸發將該油固化。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.82 (d, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.71 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.41 (d, 6H)。

MS (ESI) 236.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

2-氯-7-甲基磺醯氧基-4-甲基喹啉

向 2-氯-4-甲基喹啉-7-醇及 2-溴-4-甲基喹啉-7-醇 (1.85 g, 約 9 mmol) 於 CH_2Cl_2 (50 mL) 中之混合物加入三乙胺 (1.0 g, 10 mmol) 及甲磺醯氯 (1.1 g, 9.5 mmol)。使該混合物達到室溫且保持在該溫度 2 小時。將反應混合物倒入 NaHCO_3 (50 mL, 水溶液, 飽和) 並分離該等相。水相以 CH_2Cl_2 萃取且濃縮組合之有機相。藉由急驟層析法 [30 g 矽膠, 以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98:2) 溶離] 純化殘餘物獲得呈 2-溴-7-甲基磺醯氧基-4-甲基喹啉之~2:1 混合物的標題化合物, 總計 2.16 g (約 85 % 產率), 呈白色固體。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.04 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.57 (dd,

1H), 7.30 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.71 (s, 3H)。

MS (ESI)272.1 (M+H⁺)。

2-氯-8-甲氧基-4-甲基喹啉

a)N-(2-甲氧基-苯基)-3-氧代-丁醯胺

於100℃將鄰-甲氧基苯胺(30 g, 0.24 mol)加入乙醯乙酸乙酯(160 g, 1.22 mol)並於氮氣氛下160℃回流加熱該混合物。19小時後使該混合物冷卻且將乙酸乙酯(500 mL)加入該混合物，並以10%HCl水溶液(150 mL)洗滌該溶液兩次。有機層在Na₂SO₄上乾燥並蒸發。使所得黃色殘餘物自Et₂O重結晶，得到10.53 g(50.7 mmol)標題化合物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.02 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 6.90-7.09 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

MS (ESI)208.1 (M+H⁺)。

b)8-甲氧基-4-甲基-1H-喹啉-2-酮

於0℃將N-(2-甲氧基-苯基)-3-氧代-丁醯胺(24.4 g, 0.12 mol)逐部分加入硫酸(30.5 g, 0.31 mol)。於在氮氣氛下95℃攪拌該混合物。將混合物冷卻至室溫，其後將其固化。將冰冷水加入該固體且以25%氨水將該水溶液製成鹼性並以乙酸乙酯萃取。將有機層分離並在Na₂SO₄上乾燥。藉由急驟層析法[以CH₂Cl₂/MeOH(95:5)溶離]純化殘餘物得到6 g(31.7 mmol)呈黃色固體之標題化合物。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.58 (br s, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.13-7.16 (m, 2H), 6.42 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。MS (ESI)190.1 (M+H⁺)。

c) 2-氯-8-甲氧基-4-甲基喹啉

使 8-甲氧基-4-甲基-1H-喹啉-2-酮 (6 g, 31.7 mmol) 溶解於 POCl₃ (30 mL) 且於在氮氣氛下 110°C 攪拌該混合物。使混合物冷卻至室溫，倒至冰上並以 CH₂Cl₂ 萃取。分離有機層並在 Na₂SO₄ 上乾燥。蒸發溶劑後藉由急驟層析法 (以 CH₂Cl₂ 溶離) 純化殘餘物以得到 4.73 g 呈固體之標題化合物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.42-7.47 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.01-7.10 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。 ¹³C NMR (CDCl₃) δ 155.1, 149.7, 147.7, 139.5, 128.2, 126.9, 123.3, 115.5, 108.7, 56.1, 19.1。

MS (ESI) 208.1 (M+H⁺)。

(1S,3S)-N-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺

a) (1S,3S)-第三丁基{3-[(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)胺基]環戊基}胺基甲酸酯

在裝備磁性攪拌棒之微波管中將 2-氯-7-甲氧基-4-甲基喹啉 (0.455 g, 2.19 mmol)、(1S,3S)-第三丁基(3-胺基環戊基)胺基甲酸酯 (0.605 g, 3.02 mmol)、乙酸鈹 (54 mg, 0.24 mmol)、BINAP (0.151 g, 0.243 mmol) 及碳酸鈉 (1.97 g, 6.04 mmol) 加入 7 mL 二噁烷。將該管封口並用氬沖洗且攪拌該混合物並於 70°C 加熱 4 小時。將該混合物通過以二噁烷洗滌之矽藻土過濾。蒸發濾液且殘餘物在水和 EtOAc 之間分溶。水層以 EtOAc 萃取且組合之有機層以水洗滌，在 Na₂SO₄ 上乾燥，過濾並蒸發。粗產物在 300×50 mm Kromasil C8 柱 100Å 10 μ m 上純化且以 CH₃CN:0.1 M NH₄OAc 10:90-100:0 梯

度溶離。組合有關部分並蒸發有機溶劑。殘餘物藉由NaOH(水溶液)製成鹼性並以EtOAc萃取三次。組合之有機層以水洗滌，在Na₂SO₄上乾燥，過濾並蒸發。產量：0.422 g(52%)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.65-4.50 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 11H, 其中 1.45 (s, 9H))。

b)(1S,3S)-N-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺

使(1S,3S)-第三丁基{3-[(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)胺基]環戊基}胺基甲酸酯(0.327 g, 0.880 mmol; 自上述步驟a)溶解於12 mL DCM並加入3 mL TFA。使該混合物反應30分鐘且然後蒸發。將殘餘物倒入水中，藉由NaOH(水溶液)將其製成鹼性並以EtOAc萃取三次。組合之有機層以水洗滌，在Na₂SO₄上乾燥，過濾並蒸發。產量：0.23 g(96%)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.81 (bs, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.72 (bs, 2H), 1.51 (m, 1H), 1.40 (m, 1H)。

1-甲基-1H-吡啶-3-甲醛

a)(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲醇

使1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸(0.500 g, 2.84 mmol)溶解於乾

燥 THF 並加入 Et_3N (0.435 mL, 3.12 mmol)。攪拌該混合物並冷卻至 -18°C 且逐滴加入氯甲酸異丁酯 (0.426 g, 3.12 mmol)。30 分鐘後過濾該漿液且使濾液再次冷卻至 -18°C 。加入硼氫化鈉 (0.322 g, 8.51 mmol) 另加數滴水。當氣泡消沉時加入 8 mL 水，移除冷卻浴且攪拌該反應混合物 1 小時。蒸發 THF 且殘餘物以數毫升水稀釋並以 EtOAc 萃取三次。組合之有機層以水洗滌，在 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並蒸發。在預填充 SiO_2 柱 (Isolute, 20 g) 上以 DCM:MeOH 95:5 溶離來層析粗產物。產量：0.320 g (70%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.01 (bd, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.82 (bs, 1H)。

b) 1-甲基-1H-吡啶-3-甲醛

使 (1-甲基-1H-吡啶-3-基) 甲醇 (0.320 g, 1.97 mmol, 自上述步驟 a) 溶解於 25 mL DCM 且加入 Dess-Martin 過碘化物 (Periodinane) (0.920 g, 2.17 mmol)。攪拌該混合物 30 分鐘，其後加入 150 mL 乙醚且藉由加入 50 mL 2 M NaOH 並攪拌 10 分鐘來水解懸浮液。醚層以 1 M NaOH 及水洗滌，在 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並蒸發。在預填充 SiO_2 柱 (Isolute, 10 g) 以 DCM:MeOH 98:2 溶離來層析粗產物。產量：0.271 g (86%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.21 (s, 1H), 8.29 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 4.18 (s, 3H)。

1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶-3-甲醛

向 2,5-二甲氧基-3-四氫呋喃甲醛 (8.0 g, 49.9 mmol) 於乙

酸(120 mL)中之溶液加入4-胺基苯并三氟化物(8.05 g, 49.9 mmol)且在氮氣氛下回流加熱該混合物直至HPLC指示起始物質已耗盡。濃縮反應混合物且使殘餘物溶解於EtOAc(500 mL)並以2 M NaOH(水溶液)(100 mL)及鹽水洗滌。將有機相乾燥(Na_2SO_4)且然後蒸發至乾燥。在 SiO_2 上以DCM及最終DCM:MeOH(98:2)溶離來純化殘餘物以得到8.56 g(72%)標題化合物(94%純淨, HPLC純度)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 9.87 (s, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 6.84 (m, 1H)。

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 185.5, 142.2, 129.4 (q, $J=33$ Hz), 129.0, 127.4(q, $J=4$ Hz), 126.8, 123.8(q, $J=272$ Hz), 122.1, 121.1, 110.5。

MS (ESI)240($\text{M}+1\text{H}^+$)。

3-甲醯基-1-甲基-1H-吲哚-5-碳腈

使1H-吲哚-5-碳腈(5.9 mmol, 1008 mg)溶解於25 mL THF且使該溶液在 N_2 氣氛下冷卻至 0°C 。分部分小心加入氫化鈉(10.4 mmol, 250 mg)並加入碘甲烷(9.6 mmol, 1368 mg)。於 0°C 攪拌該混合物1小時。加入更多碘甲烷(4.8 mmol, 684 mg)並繼續攪拌45分鐘。將該混合物倒至冰上且以EtOAc萃取所得漿液。有機層在 Na_2SO_4 上乾燥, 過濾並蒸發。這樣得到1.0 g(92 %)標題產物。

^1H NMR (500 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 9.94 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 3.98 (s, 3H)。

5-氟-1-甲基-1H-吲哚-3-甲醛

使 5-氯-1H-吡啶-3-甲醛 (6.1 mmol, 990 mg) 溶解於 15 mL THF 且在 N₂ 氣氛下將溶液冷卻至 0°C。分部分小心加入氫化鈉 (8.3 mmol, 200 mg) 並加入碘甲烷 (8.1 mmol, 1150 mg)。於 0°C 攪拌該混合物 1 小時。加入更多碘甲烷 (8.1 mmol, 1150 mg) 並繼續攪拌 50 分鐘。將該混合物倒至冰上且以 EtOAc 萃取所得漿液。有機層在 Na₂SO₄ 上乾燥，過濾並蒸發。這樣得到 960 mg (89 %) 標題產物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.96 (s, 1H), 8.27-8.22 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.11-7.02 (m, 2H), 3.84 (s, 3H)。

5-溴-1-甲基-1H-吡啶-3-甲醛

使 5-溴-1H-吡啶-3-甲醛 (4.8 mmol, 1076 mg) 溶解於 15 mL THF 且在 N₂ 氣氛下將溶液冷卻至 0°C。分部分小心加入氫化鈉 (11.7 mmol, 280 mg) 並加入碘甲烷 (8.1 mmol, 1150 mg)。於 0°C 攪拌該混合物 1 小時。加入更多碘甲烷 (8.1 mmol, 1150 mg) 並繼續攪拌 50 分鐘。將該混合物倒至冰上且所得漿液以 EtOAc 萃取。有機層在 Na₂SO₄ 上乾燥，過濾並蒸發。這樣得到 1037 mg (91 %) 標題產物。

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 9.82 (s, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 3.89 (s, 3H)。

5-氯-3-甲鹽基-N,N-二甲基-1H-吡啶-1-羧鹽胺

在氮氣氛下室溫將 THF (40 mL) 中之 5-氯-1H-吡啶-3-甲醛 (1.5 g, 8.35 mmol) 逐滴加入 NaH (0.24 g, 10.0 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液。10 分鐘後將二甲基胺甲鹽氯 (1.26 g, 11.7 mmol) 逐滴加入該混合物且於室溫攪拌該混合物直

至HPLC指示起始物質已耗盡。將水加入該混合物，藉由蒸發移除THF且以CH₂Cl₂萃取水層。將組合之有機層蒸發至乾燥。藉由急驟層析法以CH₂Cl₂(100%)至CH₂Cl₂:MeOH(99:1)溶離來純化殘餘物得到油狀殘餘物。使該殘餘物溶解於CH₂Cl₂並以飽和Na₂CO₃水溶液洗滌且蒸發以得到1.74 g(6.9 mmol, 83%產率)標題化合物。

¹H NMR (MeOD-d₄) δ 9.95 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 3.10 (s, 6H)。 ¹³C NMR (MeOD-d₄) δ 187.4, 154.3, 140.2, 136.1, 130.7, 127.3, 126.5, 122.2, 120.8, 115.8, 38.6。

MS (ESI)251.1 (M+H⁺)。

5-氯-1-(甲基磺醯基)-1H-吡啶-3-甲醛

在氮氣氛下室溫將THF(50 mL)中之5-氯-1H-吡啶-3-甲醛(1.5 g, 8.35 mmol)逐滴加入分散於礦物油中NaH(0.24 g, 10.0 mmol)於THF(20 mL)中之溶液。10分鐘後將甲磺醯氯(1.34 g, 11.7 mmol)逐滴加入該混合物且於室溫攪拌該混合物直至HPLC指示起始物質已耗盡。將水加入該混合物且藉由蒸發移除THF。以CH₂Cl₂萃取水層且將有機層蒸發至乾燥。以Et₂O洗滌所得微紅殘餘物以得到0.50 g呈固體之標題化合物。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.09 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 3.71 (s, 3H)。 ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 186.8, 139.6, 133.2, 129.5, 126.9, 125.9, 120.8, 119.7, 115.0, 41.7。

實例

實例 1

N,N-二甲基-2-[(3-[(5-吡啶-2-基-2-噻吩基)甲基]胺基)環己基)胺基]喹啉-4-羧醯胺

a) 2-氯喹啉-4-羧基氯

將 2-氯喹啉-4-羧酸 (0.5 g, 2.4 mmol) 置於 5 mL DCM 中製成漿狀。加入草醯氯 (0.41 mL, 4.8 mmol) 且藉由加入兩滴 DMF 開始該反應。於室溫攪拌反應混合物隔夜。蒸發溶劑以得到褐色固體 (0.575 g)，其被使用而不進一步純化。

b) 2-氯-N,N-二甲基喹啉-4-羧醯胺

將 2-氯喹啉-4-羧基氯 (4.4 g, 19.5 mmol) 加入二甲胺鹽酸鹽 (1.6 g, 19.5 mmol) 於 Et₃N (5.4 mL) 及 DCM (46 mL) 中之冰冷溶液。移除冰浴且於室溫攪拌該反應混合物 2.5 小時，且然後以 150 mL DCM 稀釋。以水及鹽水洗滌後，使該溶液在 Na₂SO₄ 上乾燥，過濾並蒸發。急驟層析法 (SiO₂, EtOAc) 得到微褐色固體化合物 (4.2 g, 91%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, 1H), 7.70-7.77 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.82 (s, 3H)。

LC-MS[M+H]⁺ 234.9, 236.8

c) 2-[(3-胺基環己基)胺基]-N,N-二甲基喹啉-4-羧醯胺

使 2-氯-N,N-二甲基喹啉-4-羧醯胺 (0.42 g, 1.79 mmol) 及環己烷-1,3-二胺 (0.82 g, 7.2 mmol) 溶解於吡啶 (4 mL) 且在微波烘箱中於 175°C 加熱該溶液 20 分鐘。移除溶劑且使用急

驟層析法(SiO_2 , 5:1 EtOAc:MeOH, 含1% Et_3N)純化殘餘物以得到呈立體異構體混合物之標題化合物(171 mg, 31%)。

^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4 ; 非對映異構體混合物) δ 7.63 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.72 (s, 1H, 次要), 6.62 (s, 1H, 主要), 4.43 (m, 1H, 次要), 4.03 (m, 1H, 主要), 3.191 (s, 3H, 次要), 3.187 (s, 3H, 主要), 3.09 (m, 1H, 次要), 2.86 (s, 3H), 2.85 (m, 1H, 主要), 2.27-2.34 (m, 1H), 1.40-2.15 (m, 7H)。

LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 313.1

d)N,N-二甲基-2-[(3-{[(5-吡啶-2-基-2-噻吩基)甲基]胺基}環己基)胺基]喹啉-4-羧醯胺

將 $\text{Pol-BH}_3\text{CN}$ (146 mg, 約0.60 mmol)懸浮(膨脹)於0.6 mL DCM。使2-[(3-胺基環己基)胺基]-N,N-二甲基喹啉-4-羧醯胺(42 mg, 0.13 mmol)溶解於1.2 mL DCM:MeOH 1:1 且與5-吡啶-2-基噻吩-2-甲醛(20 mg, 0.11 mmol)於0.6 mL DCM中之溶液混合。

將組合之溶液加入聚合物結合還原劑並加入0.06 mL HOAc。在微波烘箱中於 100°C 加熱該混合物10分鐘。將溶液冷卻,過濾,蒸發並再次溶解於DCM(1 mL)。加入醛Wang樹脂(0.10 g, 裝載2.66 mmol/g)且於室溫攪拌該混合物24小時。過濾出聚合物並以DCM:MeOH 1:1洗滌。將組合之溶液施加至以10 mL MeOH 洗滌之1 g Isolute SCX-2離子交換柱。以7 mL於MeOH中之10% Et_3N 溶離得到粗標題產物,其進一步藉由急驟層析法(SiO_2 , DCM:MeOH 9:1)純化以得

到呈立體異構體混合物之標題化合物(36 mg, 55%)。

^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4 ; 非對映異構體混合物) δ 8.43 (m, 1H, 主要), 8.40 (m, 1H, 次要), 7.38-7.80 (m, 6H), 7.14-7.23 (m, 2H+1H, 次要), 7.01 (d, 1H, 主要), 6.90 (s, 1H, 次要), 6.62 (s, 1H, 主要), 4.43 (m, 1H, 次要), 4.00 (s, 2H, 及 m, 1H, 主要), 3.17 (s, 3H, 主要), 3.16 (s, 3H, 次要), 2.97 (m, 1H, 次要), 2.83 (s, 3H, 主要), 2.81 (s, 3H, 次要), 2.76 (m, 1H, 主要), 2.40 (m, 1H), 1.40-2.10 (m, 7H)。

^{13}C NMR (101 MHz, MeOH-d_4 , 主要異構體) δ 169.6, 156.2, 152.7, 149.0, 148.4, 145.6, 143.7, 143.2, 137.3, 130.0, 127.0, 125.8, 125.1, 124.2, 122.3, 122.0, 119.1, 119.0, 110.2, 54.4, 45.6, 44.6, 38.9, 37.9, 33.7, 32.5, 31.7, 22.9。

LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 486.2, 487.2

實例 2

(1S,3S)-N-(6-氯-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]環己烷-1,3-二胺

a) {(1S,3S)-3-[苄氧基羰基-(6-氯-4-甲基喹啉-2-基)胺基]環己基}胺基甲酸苄酯

在氮下將(1S,3S)-二苄基-環己烷-1,3-二基雙胺基甲酸酯(406 mg, 1.00 mmol)、2,6-二氯-4-甲基喹啉(270 mg, 1.27 mmol)、乙酸鈣(II)(23 mg, 0.10 mmol)、BINAP(800 mg, 1.28 mmol)、 Cs_2CO_3 (830 mg, 2.55 mmol)及3.5 mL 甲苯密封於一小管中。於70°C加熱該混合物48小時。加入DCM且以水(3×50 mL)洗滌該混合物。使有機相在 Na_2SO_4 上乾燥並

蒸發。殘餘物在預填充 SiO₂ 柱 (Isolute, 50 g) 上以 DCM:EtOAc 10:2 溶離來純化以得到 530 mg(80%) 標題化合物。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (m, 2H), 7.61 (dd, 1H), 7.38-7.21 (m, 10H), 7.11 (s, 1H), 5.18 (bd, 2H), 5.11 (bd, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.13-1.35 (m, 8H)。

b)(1S,3S)-N-(6-氯-4-甲基喹啉-2-基)環己烷-1,3-二胺

於室溫及 1 atm 下以乙醇 (30 mL) 中之 10 % Pd-C 50 % 水 (160 mg) 氫化 {(1S,3S)-3-[苄氧基羰基-(6-氯-4-甲基喹啉-2-基)胺基]環己基}胺基甲酸苄酯 (530 mg, 0.85 mmol) 6 小時。通過 hyflo 過濾出觸媒。由於仍有 30 % 起始物質遺留，所以以新鮮觸媒 (80 mg) 重新開始氫化。3 小時後所有起始物質已耗盡。通過 hyflo 過濾出觸媒並蒸發溶劑。在預填充 SiO₂ 柱 (Isolute, 20 g) 上以 DCM:MeOH (含 1 % NH₄OH 水溶液) 10:1 溶離來純化殘餘物以得到 160 mg (59 %) 標題化合物。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.92-1.55 (m, 6H), 1.36-1.25 (m, 2H)。

c)(1S,3S)-N-(6-氯-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]環己烷-1,3-二胺

使 Pol-BH₃CN (506 mg, 2.67 mmol) 懸浮於 1.2 mL DCM。加入溶解於 3 mL MeOH:DCM 1:2 之 (1S,3S)-N-(6-氯-4-甲基喹啉-2-基)環己烷-1,3-二胺 (160 mg, 0.55 mmol)、溶解於 1.2

mL MeOH:DCM 1:1之1-甲基吡啶-3-甲醛(70 mg, 0.44 mmol)及0.16 mL HOAc。於微波烘箱中100°C加熱該混合物10分鐘。將反應混合物冷卻，過濾並將溶劑蒸發。殘餘物首先在預填充SiO₂柱(Isolute, 20 g)上以DCM:MeOH(含1% NH₄OH水溶液)10:1溶離來純化。該化合物在HPLC(C8柱250×20, 梯度0.1 M NH₄OAc, 5% CH₃CN至100% CH₃CN)上進一步純化。凍乾純淨溶離份後獲得87 mg(36%)標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.72 (d, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 2.56 (bd, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.12 (bd, 1H), 1.85-1.54 (m, 6H)。

¹³C NMR (101 MHz, MeOH-d₄) δ 156.5, 145.7, 144.5, 137.2, 130.8, 129.5, 127.2, 127.1, 126.8, 124.5, 122.8, 122.1, 119.8, 118.0, 113.8, 109.5, 103.7, 51.9, 45.5, 38.8, 32.2, 31.8, 29.5, 28.7, 19.3, 17.5。

LC-MS[M+H]⁺433.2

實例3及4

(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-(3-噻吩基甲基)環己烷-1,3-二胺

及

(1R,3R)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-(3-噻吩基甲基)環己烷-1,3-二胺

類似對實例2描述之方法自反-環己烷-1,3-二基雙胺基甲

酸二苄酯(~20% ee)起始製備標題化合物(435 mg)，其呈對映異構體富集混合物(~20% ee)，且在 Chiralcel OJ 柱上(250×20 mm i.d.)使用 MeOH:Et₃N 100:0.1 作溶離劑來分離該等對映異構體。蒸發收集之含純對映異構體的溶離份，移除溶劑且使各殘餘物再次溶解於 CH₃CN/H₂O 並凍乾。起始物質中對映異構體比率保持於產物中。因此，主要對映異構體之絕對構型假定為(1S,3S)。

(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-(3-噻吩基甲基)環己烷-1,3-二胺

主要對映異構體(158 mg, 99.2 %ee)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.40-1.95 (m, 9H)。

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.3, 156.9, 155.9, 145.2, 144.6, 142.0, 128.5, 127.8, 125.9, 124.0, 121.6, 118.7, 118.5, 112.2, 107.9, 107.7, 52.1, 46.4, 46.2, 37.6, 32.1, 31.9, 20.1, 19.1。

LC-MS[M+H]⁺ 370.2

[α]_D = -130.7°(c 1, MeOH)

(1R,3R)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-(3-噻吩基甲基)環己烷-1,3-二胺次要對映異構體(101 mg, 98.4 %ee)

LC-MS[M+H]⁺ 370.2

[α]_D = +125.6°(c 1, MeOH)

實例 5

(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲氧基喹啉-2-基)-N'-(3-噻吩基甲基)環己烷-1,3-二胺

自 (1S,3S)-環己烷-1,3-二基雙胺基甲酸二苄酯 (先前描述) 及 2-氯-6-氟-4-甲氧基喹啉 (先前描述) 開始，藉由類似實例 2 描述之方法製備標題化合物 (56 mg)。

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.45-7.55 (m, 2H), 7.19-7.7.28 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.55-1.85 (m, 6H), 1.36 (m, 1H)。

^{13}C NMR (101 MHz, MeOH- d_4) δ 162.1, 158.9, 158.1, 156.6, 145.5, 140.5, 127.7, 126.5, 125.4, 122.0, 118.4, 118.2, 117.9, 105.7, 105.5, 90.9, 55.0, 51.1, 45.7, 44.9, 35.9, 31.2, 30.9, 19.7。

LC-MS[M+H] $^+$ 386.2

實例 6

(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]環戊烷-1,3-二胺

a) {(1S,3S)-3-[(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)胺基]環戊基}胺基甲酸第三丁酯

於 80°C 加熱並攪拌 2-氯-6-氟-4-甲基喹啉 (0.54 g, 2.76 mmol)，[(1S,3S)-3-胺基環戊基]胺基甲酸第三丁酯 (0.69 g, 3.45 mmol)、 Cs_2CO_3 (2.02 g, 6.21 mmol)、乙酸鈣 (II) (43 mg, 0.193 mmol) 及 BINAP (0.12 g, 0.193 mmol) 於二噁烷 (10 mL)

中之混合物5小時。將反應混合物冷卻至室溫，通過矽藻土插塞過濾且以EtOAc及MeOH洗滌該插塞。濃縮組合之濾液且藉由急驟層析法純化殘餘物並以庚烷:EtOAc 1:1溶離。產量：434 mg(44%)

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.59 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 2.44 (d, $J=0.8$ Hz, 3H), 1.80-2.30 (m, 4H), 1.45-1.55 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

LC-MS[M+H] $^+$ 360.3

b)(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺

使{(1S,3S)-3-[(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)胺基]環戊基}胺基甲酸第三丁酯(0.434 g, 1.21 mmol)溶解於DCM(4.6 mL)。加入TFA(2.3 mL)且於室溫攪拌該混合物4小時。以2 M NaOH(水溶液)調節該溶液之pH值至約10且以EtOAc萃取該水溶液。使組合之有機相在 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並蒸發。所得產物(0.39 g)用於隨後步驟而不進一步純化。

LC-MS[M+H] $^+$ 260.2

c)(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]環戊烷-1,3-二胺

自(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺及1-甲基-1H-吡啶-3-甲醛藉由類似實例1(步驟d)描述之方法製備標題化合物(387 mg)。

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.55-7.60 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.07

(s, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 2.42 (d, $J=0.8$ Hz, 3H), 2.05-2.30 (m, 2H), 1.85-1.98 (m, 2H), 1.43-1.58 (m, 2H)。

^{13}C NMR (101 MHz, MeOH-d_4) δ 159.1, 156.8, 144.8, 144.1, 137.3, 127.8, 127.2, 127.1, 123.9, 121.4, 118.8, 118.3, 117.7, 117.5, 113.5, 112.1, 109.1, 107.6, 107.4, 56.9, 51.0, 42.2, 39.5, 31.7, 31.5, 31.0, 17.5。

LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 403.2

實例 7

N-(6-氯喹啉-2-基)-N'-(3-噻吩基甲基)環己烷-1,3-二胺

a)N-(6-氯喹啉-2-基)環己烷-1,3-二胺

使 2,6-二氯喹啉(198 mg, 1.0 mmol)及環己烷-1,3-二胺(457 mg, 4.0 mmol)在吡啶(10 mL)中回流 48 小時。蒸發溶劑並在預填充 SiO_2 柱(Isolute, 10 g)上以 DCM:MeOH(含 1 % NH_4OH 水溶液)10:1 溶離來純化殘餘物以得到 100 mg(36.3 %)標題化合物。

^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 7.72-7.67 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 1H), 6.80 (d, 1H, 次要異構體), 6.71 (d, 1H, 主要異構體), 4.38 (bs, 1H, 次要異構體), 3.98 (m, 1H, 主要異構體), 3.04 (m, 1H, 次要異構體), 2.79 (m, 1H, 主要異構體), 2.25-1.01 (m, 8H)。

b)N-(6-氯喹啉-2-基)-N'-(3-噻吩基甲基)環己烷-1,3-二胺

使 $\text{Pol-BH}_3\text{CN}$, (190 mg, 1.0 mmol)懸浮於 0.6 mL DCM。加入溶解於 1.2 mL MeOH:DCM 3:1 之 N-(6-氯喹啉-2-基)環

己烷-1,3-二胺(55 mg, 0.2 mmol)、溶解於0.6 mL MeOH:DCM 1:1之噻吩-3-甲醛(22 mg, 0.2 mmol)及0.06 mL HOAc。於微波烘箱中100°C加熱該混合物10分鐘。使反應混合物冷卻，過濾並蒸發。在預填充SiO₂柱(Isolute, 5 g)以DCM:MeOH(含1% NH₄OH水溶液)10:0.5溶離來純化殘餘物以得到20 mg(26%)呈立體異構體混合物之標題化合物。

¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ 7.75-7.70 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H, 主要異構體), 7.29-7.27 (m, 1H, 次要異構體), 7.27-7.25 (m, 1H, 主要異構體), 7.14 (m, 1H, 次要異構體), 7.11 (dd, 1H, 主要異構體), 7.05 (dd, 1H, 次要異構體), 6.8 (d, 1H, 次要異構體) 6.72 (d, 1H, 主要異構體), 4.4 (m, 1H, 次要異構體), 3.98 (m, 1H, 主要異構體) 3.83 (s, 2H, 主要異構體) 3.81 (s, 2H, 次要異構體), 2.89 (m, 1H, 次要異構體), 2.69 (m, 1H, 主要異構體), 2.41-1.06 (m, 8H)。

¹³C NMR (125.6 MHz, MeOH-d₄) δ 157.1, 146.5, 140.3, 136.0, 129.4, 127.7, 126.7, 126.5, 126.2, 125.6, 124.1, 122.2, 114.4, 54.8, 44.9, 38.9, 32.6, 31.6, 22.9, 19.7。

實例 8

N-(6-氯喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基]環己烷-1,3-二胺

使 Pol-BH₃CN(190 mg, 1.0 mmol)懸浮於0.6 mL DCM。加入溶解於1.2 mL MeOH:DCM 3:1之N-(6-氯喹啉-2-基)環己烷-1,3-二胺(55 mg, 0.2 mmol, 來自實例7步驟a)、溶解於

0.6 mL MeOH:DCM 1:1之1-甲基吡咯-2-甲醛(22 mg, 0.2 mmol)及0.06 mL HOAc。於微波烘箱中100℃加熱該混合物10分鐘。使反應混合物冷卻，過濾並蒸發。在預填充SiO₂柱(Isolute, 5 g)上以DCM:MeOH 10:2溶離來純化殘餘物以得到30 mg(36%)呈立體異構體混合物之標題化合物。

¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.8-7.73 (m, 1H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.47-7.39 (m, 1H), 6.87-6.3 (m, 2H), 6.28 (m, 1H, 主要異構體), 6.16 (m, 1H, 次要異構體), 6.06 (t, 1H, 主要異構體), 5.97 (t, 1H, 次要異構體), 4.48 (m, 1H, 次要異構體), 4.19 (s, 2H, 主要異構體), 4.16 (s, 2H, 次要異構體), 4.07 (m, 1H, 主要異構體), 3.67 (s, 3H, 主要異構體), 3.61 (s, 3H, 次要異構體), 3.42-3.18 (m, 1H), 2.70-1.23 (m, 8H)。

¹³C NMR (75 MHz, MeOH-d₄) δ 156.8, 146.3, 136.1, 129.5, 126.9, 126.6, 126.5, 126.2, 124.1, 123.5, 114.3, 111.2, 107.4, 55.4, 52.9, 39.6, 36.2, 32.9, 31.8, 29.1, 22.8。

LC-MS[M+H]⁺369.0

實例9

N-(6-氯喹啉-2-基)-N'-(喹啉-3-基甲基)環己烷-1,3-二胺

使Pol-BH₃CN, (1 mmol, 190 mg)懸浮於0.6 mL DCM。加入溶解於1.2 mL MeOH:DCM3:1之N-(6-氯喹啉-2-基)環己烷-1,3-二胺(0.2 mmol, 55 mg, 如實例7步驟a中描述製備)、溶解於0.6 mL MeOH:DCM 1:1之喹啉-3-甲醛(0.2 mmol, 31 mg)及0.06 mL HOAc。於微波烘箱中100℃加熱

該混合物10分鐘。使反應混合物冷卻，過濾並蒸發。在預填充SiO₂柱(Isolute, 5 g)上以DCM:MeOH 20:3溶離來純化殘餘物以得到27 mg(32 %)呈立體異構體混合物之標題化合物。

¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 8.9 (m, 1H, 主要異構體)8.87 (m, 1H, 次要異構體), 8.38 (m, 1H, 主要異構體), 8.26 (m, 1H, 次要異構體), 8.08-7.90 (m, 2H), 7.82-7.50 (m, 5H), 7.42 (d, 1H, 主要異構體), 7.39 (d, 1H, 次要異構體), 6.78-6.70 (m, 1H), 4.44 (m, 1H, 次要異構體), 4.21 (s, 2H, 主要異構體), 4.19 (s, 2H, 次要異構體), 4.04 (m, 1H, 主要異構體), 3.16 (m, 1H, 次要異構體), 3.02 (m, 1H, 主要異構體), 2.64-1.16 (m, 8H)。

¹³C NMR (75 MHz, MeOH-d₄) δ 156.8, 151.1, 146.9, 146.3, 137.1, 136.0, 130.2, 130.0, 129.5, 128.1, 128.0, 127.8, 127.3, 126.5, 126.4, 126.2, 124.1, 114.3, 55.8, 37.8, 32.3, 30.6, 22.9, 22.4, 19.7。

LC-MS[M+H]⁺417.00

實例 10

N⁶,N⁶-二甲基-N²-{3-[(3-噻吩基甲基)胺基]環己基}喹啉-2,6-二胺

a) N²-(3-胺基環己基)-N⁶,N⁶-二甲基喹啉-2,6-二胺

在氮下將2-氯-N,N-二甲基喹啉-6-胺(100 mg, 0.48 mmol)、環己烷-1,3-二胺(163 mg, 1.43 mmol)、乙酸鈹(II)(9 mg, 0.04 mmol)、BINAP(18 mg, 0.06 mmol)及2.5 mL 甲

苯密封於微波小管中。於微波烘箱中150℃加熱該混合物20分鐘。使反應混合物冷卻，過濾且將溶劑蒸發。在預填充SiO₂柱(Isolute, 10 g)上以DCM:MeOH(含1 % NH₄OH水溶液)10:2溶離來純化殘餘物以得到45 mg(33%)呈立體異構體混合物之標題化合物。

¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ 7.69 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 4.03 (m, 1H, 次要異構體), 3.89 (m, 1H, 主要異構體), 3.04 (m, 1H, 次要異構體), 2.90 (s, 6H), 2.78 (m, 1H, 主要異構體), 2.27-0.98 (m, 8H)。

b) N⁶, N⁶-二甲基-N²-{3-[(3-噻吩基甲基)胺基]環己基}喹啉-2,6-二胺

使Pol-BH₃CN(190 mg, 1.0 mmol)懸浮於0.6 mL DCM。加入溶解於1.2 mL MeOH:DCM 3:1之N²-(3-胺基環己基)-N⁶, N⁶-二甲基喹啉-2,6-二胺(40 mg, 0.14 mmol)、溶解於0.6 mL MeOH/DCM 1:1之噻吩-3-甲醛(20 mg, 0.17 mmol)及0.06 mL HOAc。於微波烘箱中100℃加熱該混合物10分鐘。使反應混合物冷卻，過濾並將溶劑蒸發。殘餘物首先在預填充SiO₂柱(Isolute, 5 g)上以DCM:MeOH(含1 % NH₄OH水溶液)10:1溶離來純化，得到粗產物，其藉由自動HPLC進一步純化以得到30 g(54 %)標題化合物。

¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.89 (d, 1H), 7.83-7.11 (m, 5H), 6.91 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.96 (s, 6H), 2.65-1.24 (m, 8H)。

LC-MS[M+H]⁺381.16

實例 11

(1S,3S)-N-[4(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-N'-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺

使 Pol-BH₃CN(190 mg, 1 mmol)懸浮於 0.6 mL DCM。加入溶解於 1.2 mL MeOH:DCM 3:1 之 (1S,3S)-N-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺(50 mg, 0.18 mmol)、溶解於 0.6 mL MeOH:DCM 1:1 之 4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-甲醛(27 mg, 0.18 mmol)及 0.06 mL HOAc。於微波烘箱中 100℃ 加熱該混合物 10 分鐘。使反應混合物冷卻，過濾並將溶劑蒸發。藉由自動 HPLC 純化殘餘物以得到 24.6 mg(33 %)標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.71 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.05 (s, 2H) 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.38-2.26 (m, 2H), 2.21-2.05 (m, 2H), 1.78-1.63 (m, 2H)。

¹³C NMR (101 MHz, MeOH-d₄) δ 156.9, 155, 6, 148.00, 143.2, 140.3, 131.1, 125, 3, 124.8, 121.7, 113.6, 110.1, 105.5, 58.2, 56, 1, 52.4, 41.9, 39.8, 38.3, 32.3, 30.1, 19.2。

LC-MS[M+H]⁺400.4

實例 12

(1S,3S)-N-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-(1,2,3-噻二唑

30.3, 19.1, 15.4, 5.4。

LC-MS[M+H]⁺445.5

實例 14

(1S,3S)-N-({1-[(2-氯-1,3-噻唑-5-基)甲基]-1H-吡啶-3-基}甲基)-N'-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺

使用對實例 11 製備描述之程序來製備標題化合物 (31 mg)。

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.74 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.30-7.14 (m, 4H), 6.68 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.51 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.43-2.11 (m, 4H), 1.90-1.66 (m, 2H)。

¹³C NMR (101 MHz, MeOH-d₄) δ 156.8, 155.8, 153.0, 147.6, 140.9, 140.8, 139.4, 137.5, 130.5, 128.8, 125.8, 124.9, 124.0, 121.8, 121.6, 119.7, 113.7, 111.0, 107.6, 105.3, 57.9, 56.0, 52.2, 43.1, 41.9, 37.5, 32.1, 29.4, 19.1。

LC-MS[M+H]⁺532.5

實例 15

(1S,3S)-N-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-({5-[1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-基]-2-噻吩基}甲基)環戊烷-1,3-二胺

使用對實例 11 製備描述之程序來製備標題化合物 (33 mg)。

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.56 (d, 1H), 7.23 (d,

1H), 7.17 (dd, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.34-2.13 (m, 2H), 2.05-1.91 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 2H)。

LC-MS[M+H]⁺516.5

實例 16

(1S,3S)-N-(2,2'-二噻吩-5-基甲基)-N'-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺

使 Pol-BH₃CN(190 mg, 1.0 mmol)懸浮於 0.6 mL DCM。加入溶解於 1.2 mL MeOH:DCM 3:1 之 (1S,3S)-N-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺(50 mg, 0.18 mmol)、溶解於 0.6 mL MeOH:DCM 1:1 之 2,2'-二噻吩-5-甲醛(36 mg, 0.18 mmol)及 0.06 mL HOAc。於微波烘箱中 100°C 加熱該混合物 10 分鐘。將反應混合物冷卻，過濾並將溶劑蒸發。在預填充 SiO₂柱(Isolute, 5 g)上以 DCM:MeOH 10:1 溶離來純化殘餘物以得到 39 mg(44 %)標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.60 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 7.02 (dd, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.34-2.24 (m, 2H), 2.20-2.04 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H)；

LC-MS[M+H]⁺450.14

實例 17

N⁴,N⁴-二甲基-N²-{3-[(3-噻吩基甲基)胺基]環己基}喹啉

-2,4-二胺**a) N²-(3-胺基環己基)-N⁴,N⁴-二甲基喹啉-2,4-二胺**

在N₂氣氛下使2-氯-N,N-二甲基喹啉-4-胺(0.102 g, 0.494 mmol)、環己烷-1,3-二胺(0.141 g, 1.23 mmol)、NaO^tBu(0.017 g, 0.73 mmol)、Pd(OAc)₂(0.008 g, 0.034 mmol)及2-(二第三丁基膦)二苯基(0.017 g, 0.057 mmol)於甲苯(1 mL)中之混合物經受微波加熱單波節140°C 10分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，以含1%Et₃N之EtOAc:MeOH 5:1稀釋並裝載於短(~2 cm)SiO₂柱。以含1%Et₃N之EtOAc:MeOH 5:1溶離得到92 mg(65%)呈非對映異構體混合物(~5:1)之標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.81 (dd, 1H), 7.55 (bd, 1H), 7.40 (ddd, 1H), 7.11 (ddd, 1H), 6.26 (s, 1H, 次要異構體), 6.15 (s, 1H, 主要異構體), 4.33 (m, 1H, 次要異構體), 3.94 (tt, 1H, 主要異構體), 3.06 (m, 1H, 次要異構體), 2.90 (s, 6H, 次要異構體), 2.88 (s, 6H, 主要異構體), 2.81 (tt, 1H, 主要異構體), 2.26 (m, 1H, 主要異構體), 2.08-1.00 (m, 7H)。

LC-MS[M+H]⁺ 285.3

b) N⁴,N⁴-二甲基-N²-{3-[(3-噻吩基甲基)胺基]環己基}喹啉-2,4-二胺

將 DCM:MeOH 1:1(1.2 mL) 中之 N²-(3-胺基環己基)-N⁴,N⁴-二甲基喹啉-2,4-二胺(0.036 g, 0.13 mmol)、DCM(0.6 mL)中之噻吩-3-甲醛(0.11 mmol, 0.012 g)及HOAc(0.060 mL)加入Pol-BH₃CN(0.15 g, 0.6 mmol, 於0.6

mL DCM中預膨脹)。使所得混合物經受微波加熱單波節100 °C 10分鐘。將樹脂過濾出並以部分(1-2 mL)DCM及MeOH洗滌，並濃縮濾液。使殘餘物溶解於DCM(1 mL)，加入Pol-CHO(0.1 g, 0.3 mmol)，並於室溫攪拌該漿液16小時。將樹脂過濾出並以部分(各1-2 mL)DCM及MeOH洗滌。將該濾液裝載於1 g Isolute SCX-2離子交換柱(以MeOH(10 mL)洗滌)，並以含10%Et₃N之MeOH溶離該產物以得到0.034 g(93%)呈非對映異構體混合物(~5:1)之標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.84-7.80 (m, 1H), 7.55 (bd, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.34 (dd, 1H, 主要異構體), 7.26-7.02 (m, 3H), 6.24 (s, 1H, 次要異構體), 6.15 (s, 1H, 主要異構體), 4.33 (m, 1H, 次要異構體), 3.94(tt, 主要異構體), 3.80 (s, 2H, 主要異構體), 3.78 (s, 2H, 次要異構體), 2.90 (s, 6H, 次要異構體), 2.88 (s, 6H, 主要異構體), 2.86 (m, 1H, 次要異構體), 2.68(tt, 1H, 主要異構體), 2.36 (m, 1H, 主要異構體), 2.08-1.04 (m, 7H)。

¹³C NMR (101 MHz, MeOH-d₄, 主要異構體) δ 159.8, 159.0, 150.4, 141.6, 130.0, 128.9, 126.7, 126.2, 125.3, 123.3, 121.6, 120.5, 99.5, 55.9, 49.5, 46.1 44.2, 40.4, 34.1, 32.8, 24.1。

LC-MS[M+H]⁺ 381.3

實例 18

N⁴,N⁴-二甲基-N²-[3-([2-(苯基磺醯基)-1,3-噻唑-5-基]甲基)胺基)環己基]喹啉-2,4-二胺

將 DCM:MeOH 1:1(0.6 mL) 中之 N^2 -(3-胺基環己基)- N^4,N^4 -二甲基喹啉-2,4-二胺(0.013 g, 0.046 mmol, 參見先前)、DCM(0.3 mL)中之2-(苯基磺醯基)-1,3-噻唑-5-甲醛(0.008 g, 0.03 mmol)及 HOAc(0.030 mL)加入 Pol-BH₃CN(0.15 g, 0.6 mmol, 於0.3 mL DCM中預膨脹)。使所得混合物經受微波加熱單波節100°C 10分鐘。將樹脂過濾出並以部分(1-2 mL)DCM及MeOH洗滌, 且濃縮濾液。將殘餘物溶解於DCM(1 mL), 加入 Pol-CHO(100 mg), 並於室溫攪拌該漿液16小時。將樹脂過濾出並以部分(各1-2 mL)DCM及MeOH洗滌。將該濾液裝載於1 g Isolute SCX-2 離子交換柱(以MeOH(10 mL)洗滌), 並以含10%Et₃N之MeOH溶離該產物以得到0.010 g(61%)呈非對映異構體混合物(~5:1)之標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.06-7.08 (m, 10H), 6.21 (s, 1H, 次要異構體), 6.14 (s, 1H, 主要異構體), 4.31 (m, 1H, 次要異構體), 4.07 (s, 2H, 主要異構體), 4.05 (s, 2H, 次要異構體), 3.91(tt, 1H, 主要異構體), 2.90 (s, 6H), 2.87 (m, 1H, 次要異構體), 2.66(tt, 1H, 主要異構體), 2.33 (m, 1H), 2.04-1.01 (m, 7H)。

LC-MS[M+H]⁺ 522.2

實例 19

N^2 -(3-{[(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)甲基]胺基}環己基)- N^4,N^4 -二甲基喹啉-2,4-二胺

將 DCM:MeOH 1:1(1.2 mL) 中之 N^2 -(3-胺基環己

基)-N⁴,N⁴-二甲基喹啉-2,4-二胺(0.038 g, 0.13 mmol, 參見先前)、DCM(0.6 mL)中之2,4-二甲氧基嘧啶-5-甲醛(0.019 g, 0.11 mmol)及HOAc(0.060 mL)加入Pol-BH₃CN(0.15 g, 0.6 mmol, 在0.6 mL DCM中預膨脹)。使所得混合物經受微波加熱單波節100℃10分鐘。將樹脂過濾出並以部分(1-2 mL)DCM及MeOH洗滌, 且濃縮濾液。將殘餘物溶解於DCM(1 mL), 加入Pol-CHO(0.1 g, 0.3 mmol), 且於室溫攪拌該漿液16小時。將樹脂過濾出並以部分(各1-2 mL)DCM及MeOH洗滌。將濾液裝載於1 g Isolute SCX-2離子交換柱上(以MeOH(10 mL)洗滌), 並以含10%Et₃N之MeOH溶離該產物以得到0.041 g(83%)呈非對映異構體混合物(~5:1)之標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.16 (s, 1H, 主要異構體), 8.11 (s, 1H, 次要異構體), 7.81 (dd, 1H, 次要異構體), 7.80 (dd, 1H, 主要異構體), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.40 (ddd, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.23 (s, 1H, 次要異構體), 6.15 (s, 1H, 主要異構體), 4.33 (m, 1H, 次要異構體), 4.00-3.91 (m, 7H), 3.68 (s, 2H, 主要異構體), 3.65 (d, 2H, 次要異構體), 2.90 (s, 6H, 次要異構體), 2.88 (s, 6H, 主要異構體), 2.85 (m, 1H, 次要異構體), 2.63(tt, 1H, 主要異構體), 2.35 (m, 1H, 主要異構體), 2.06-1.02 (m, 7H)。

¹³C NMR (101 MHz, MeOH-d₄, 主要異構體) δ 171.1, 166.1, 159.8, 159.0, 158.9, 150.4, 130.0, 126.3, 125.3, 121.6, 120.5, 113.9, 99.5, 56.2, 55.3, 54.7, 49.5, 44.2, 42.8, 40.6,

34.1, 32.9, 24.1。

LC-MS[M+H]⁺ 437.3

實例 20

3-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N-甲基-N-(3-噻吩基甲基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-胺

a) 3-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N-甲基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-胺

於微波烘箱中 135°C 加熱乾燥甲苯 (4.5 mL) 中之 2-氯-6-甲氧基-4-甲基喹啉 (0.60 g, 2.89 mmol)、3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基(甲基)胺基甲酸第三丁酯 (0.50 g, 2.07 mmol, 來自 WO0147893)、NaO^tBu (0.32 g, 3.3 mmol)、乙酸鈮(II) (46 mg, 0.20 mmol) 及 BINAP (111 mg, 0.37 mmol) 15 分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，通過矽藻土插塞過濾且以 EtOAc:MeOH 1:1 (500 mL) 洗滌該插塞。濃縮組合之濾液且藉由急驟層析法 (SiO₂, EtOAc:正庚烷 1:2) 純化殘餘物以得到中間體 (Boc 保護) 衍生物 (130 mg)，使其溶解於 10 mL 以 HCl (氣體) 飽和之 EtOAc。於室溫攪拌 1 小時後，蒸發溶劑並使殘餘物溶解於水。以 EtOAc 洗滌後，使用 2 M NaOH (水溶液) 將 pH 值調節為約 10。以 EtOAc 萃取水相。有機相以鹽水洗滌，以 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮以得到標題化合物 (76 mg, 12%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.57 (br s, -2H), 3.33 (d, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.52 (s, 3H),

2.48 (s, 3H), 2.31(s br, 2H), 1.6-1.8 (m, 4H)。

LC-MS[M+H]⁺ 312.3, 313.3

b)3-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N-甲基-N-(3-噻吩基甲基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-胺

使 Pol-BH₃CN(45 mg, 約 0.24 mmol)懸浮(膨脹)於 0.3 mL DCM。將 3-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N-甲基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-胺(42 mg, 0.134 mmol, 自步驟 a)及噻吩-3-甲醛(18 mg, 0.16 mmol)溶解於 4.5 mL MeOH:HOAc 10:1。將該溶液加入聚合物結合還原劑中且於微波烘箱中 120℃ 加熱該混合物 10 分鐘。使溶液冷卻, 過濾, 蒸發並重新溶解於 DCM:MeOH(1 mL)且裝載於以 MeOH(10 mL)洗滌之 1 g Isolute SCX-2 離子交換柱上。以 7 mL 於 MeOH 中之 10%Et₃N 溶離得到粗標題產物, 其進一步藉由急驟層析法(SiO₂, DCM:MeOH 95:5)純化以得到標題化合物(32 mg, 59%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.08-7.10 (m, 2H), 7.02 (dd, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.52 (dd, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.44 (br s, ~2H), 2.36 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.74-1.83 (m, 4H)。

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.0, 154.7, 143.8, 143.5, 140.1, 128.67, 128.70, 125.4, 123.6, 122.4, 120.2, 110.2, 103.4, 66.7, 55.8, 54.9, 46.6, 40.7, 36.3, 26.9, 19.7。

LC-MS[M+H]⁺ 408.3

實例 21

6-甲氧基-4-甲基-N-[[[(1R,2S)-2-{{[(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]胺基}環戊基)甲基]喹啉-2-胺

a) [(1S,2R)-2-(胺基甲基)環戊基]胺基甲酸第三丁酯

將 EtOH (5 mL) 中之 [(1S,2R)-2-(疊氮基甲基)環戊基]胺基甲酸第三丁酯 (0.070 g, 0.291 mmol) 及活性炭 (12 mg) 載 10% Pd 完全除氣體，且然後在 H₂ 氣氛下攪拌隔夜。通過矽藻土過濾混合物並濃縮以得到 0.062 g (99%) 標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 3.55-3.49 (m, 1H), 2.72 (dd, J=12.6, 5.7 Hz, 1H), 2.54 (dd, J=12.6, 7.3 Hz, 1H), 1.99-1.25 (m, 16H); ¹³C NMR (101 MHz, MeOH-d₄) δ 158.2, 79.8, 56.4, 50.07, 45.8, 33.6, 29.5, 28.8, 23.2。

b) ((1S,2R)-2-{{[(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)胺基]甲基}環戊基)胺基甲酸第三丁酯

將 N₂ 氣氛下 2-氯-6-甲氧基-4-甲基喹啉 (0.056 g, 0.27 mmol)、[(1S,2R)-2-(胺基甲基)環戊基]胺基甲酸第三丁酯 (0.059 g, 0.28 mmol)、Cs₂CO₃ (0.220 g, 0.674 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.005 g, 0.02 mmol) 及 BINAP (0.013 g, 0.020 mmol) 於二噁烷 (1 mL) 中之混合物於 80°C 攪拌 21 小時。將反應混合物冷卻至室溫，以 EtOAc/MeOH 5:1 稀釋，通過二氧化矽短插塞過濾並濃縮。在 5 g Isolute 急驟 Si 柱上以逐步梯度 CH₂Cl₂ → 庚烷 → 庚烷/EtOAc 3:1 → 2:1 → 1:1 溶離而純化以得到 0.035 g (34%) 標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.55 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.60 (s,

1H), 3.84 (s, 3H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.44 (br, 1H), 3.31 (dd, $J=13.1, 7.1$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.08-1.33 (m, 16H); LC-MS[M+H]⁺ 386.2。

c) 6-甲氧基-4-甲基-N-(((1R,2S)-2-{[(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]氨基}環戊基)甲基)喹啉-2-胺

使((1S,2R)-2-{[(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)氨基]甲基}環戊基)-胺基甲酸第三丁酯(0.035 g, 0.091 mmol)溶解於CH₂Cl₂(4 mL)並加入TFA(1 mL)。2小時後，加入甲苯(~25 mL)並濃縮該混合物。將殘餘物及1-甲基吡啶-3-甲醛(0.021 g, 0.13 mmol)溶解於MeOH(1 mL)。25小時後，加入NEt₃且使該混合物反應額外2天。加入第二部分之1-甲基吡啶-3-甲醛(0.035 g, 0.22 mmol)並在額外一天後，加入NaBH₄(0.025 g, 0.66 mmol)且攪拌所得混合物15分鐘。加入1 M HCl並攪拌該混合物額外10分鐘。加入1 M NaOH(10 mL)並以2×15 mL EtOAc萃取該混合物。組合之有機層以MgSO₄乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物溶解於CH₂Cl₂並以1 M HCl萃取。將1 M NaOH加入水層直至pH值為14，接著以EtOAc萃取。有機層以MgSO₄乾燥，過濾並濃縮以得到0.018 g(46%)標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.46 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 7.05 (dd, $J=9.1, 2.8$ Hz, 1H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 3.96 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.43-3.37 (m, 2H), 3.02 (ddd,

$J=7.0, 7.0, 7.0$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.19-1.37 (m, 7H); ^{13}C NMR (101 MHz, MeOH- d_4) δ 157.6, 156.1, 145.3, 144.0, 138.5, 129.0, 128.7, 127.7, 125.2, 122.6, 120.7, 120.0, 119.4, 114.1, 112.7, 110.2, 104.9, 63.9, 56.0, 46.4, 45.9, 43.4, 33.0, 32.7, 30.5, 24.1, 18.9; LC-MS[M+H] $^+$ 429.2。

實例 22

(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]環戊烷-1,3-二胺

a) 1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

將 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (1.00 g, 8.46 mmol) 溶解於 10 mL DMF 並在冰浴上冷卻。加入 NaH (0.203 g, 8.47 mmol) 並在 30 分鐘後加入 甲基碘 (0.527 mL, 8.47 mmol)。於室溫攪拌反應混合物隔夜且然後將其倒入 100 mL 水中，以 EtOAc 萃取三次。組合之有機層以水洗滌，在 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並蒸發，且獲得潔淨產物。產量：0.950 g (85%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.45 (d, 1H), 3.90 (s, 3H)。

b) 1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛

於 0°C 攪拌下將 POCl_3 (1.2 g, 7.9 mmol) 逐滴加入 10 mL DMF 中。攪拌 10 分鐘後加入 1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (0.95 g, 7.2 mmol) 於 5 mL DMF 中之溶液歷經 1 分鐘。於 0°C 攪拌反應混合物 1 小時且進一步於 60°C 攪拌 30 分鐘。將其倒入水中，將其以 NaHCO_3 (水溶液) 製成鹼性並以 EtOAc 萃取 3 次。組合之有機層以水洗滌，在 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並

蒸發。粗產物(0.85 g, 74%)足夠純淨以用於以下隨後步驟。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.97 (s, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.44 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 3.97 (s, 3H)。

c)(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]環戊烷-1,3-二胺

將(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺(76 mg, 0.29 mmol; 參見實例6b)及1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛(47 mg, 29 mmol; 自上述步驟b)溶解於2 mL 甲醇並使其反應隔夜。加入硼氫化鈉(50 mg, 1.3 mmol)並攪拌該反應混合物15分鐘，其後加入5 mL 2 M HCl並在額外5分鐘後藉由加入2 M NaOH將該混合物製成鹼性。以EtOAc萃取混合物三次且組合之有機層以水洗滌，在 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並蒸發。粗產物在預填充 SiO_2 柱(Isolute, 5 g)上以DCM:MeOH: Et_3N 100:5:1溶離來層析(自二噁烷凍乾後)得到78 mg(65%)標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.50 (m, 1H)。

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)額外訊號歸於C-F偶合 δ 159.9, 157.5, 156.9, 148.9, 145.6, 145.3, 143.8, 129.0, 128.9, 128.0, 127.9, 124.7, 124.6, 120.7, 119.4, 119.1, 116.0, 113.0, 112.7,

108.5, 108.3, 58.3, 52.6, 44.2, 41.6, 33.3, 32.7, 31.9, 19.7。

LC-MS[M+H]⁺ 404.2

實例 23

(1S,2S)-3-[(3-[(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)胺基]環戊基)胺基)甲基]-1-甲基-1H-吡啶-6-碳腈

a) 3-甲醯基-1H-吡啶-6-碳腈

攪拌下將 POCl₃ (0.593 g, 3.87 mmol) 逐滴加入 5 mL DMF。攪拌 10 分鐘後分部分加入 1H-吡啶-6-碳腈 (0.500 g, 3.52 mmol)。攪拌該反應混合物於周圍溫度 1 小時且進一步於 40°C 攪拌 1 小時。然後將其倒入冰水中，以 NaOH (水溶液) 製成鹼性。之後將其加熱至 100°C 經 1 分鐘並再次以冰冷卻且以 EtOAc 萃取 3 次。組合之有機層以水洗滌，在 Na₂SO₄ 上乾燥，過濾並蒸發。自水-乙醇重結晶粗產物以得到 0.379 g (63%) 所需產物。

¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ 9.98 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.52 (m, 1H)。

b) 3-甲醯基-1-甲基-1H-吡啶-6-碳腈

使 3-甲醯基-1H-吡啶-6-碳腈 (0.379 g, 2.22 mmol；自上述步驟 a) 溶解於 5 mL DMF 且加入 NaH (80 mg, 3.3 mmol)。攪拌該混合物 5 分鐘，其後加入甲基碘 (0.21 mL, 3.3 mmol)。使該混合物反應 30 分鐘且然後倒入 100 mL 水。使產物結晶並將其過濾出，以水洗滌並乾燥。產量：0.367 g (89%)。

¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ 9.92 (s, 1H), 8.31 (d,

1H), 8.29 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.56 (dd, 1H), 3.97 (s, 3H)。

c)(1S,3S)-3-[(3-[(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)胺基]環戊基)胺基)甲基]-1-甲基-1H-吡啶-6-碳腈

使(1S,3S)-N-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺(77 mg, 0.28 mmol)及3-甲醯基-1-甲基-1H-吡啶-6-碳腈(52 mg, 0.28 mmol)溶解於2 mL 甲醇並使其反應兩天。加入硼氫化鈉(54 mg, 1.4 mmol)且攪拌該反應混合物30分鐘，其後加入5 mL 2 M HCl並在額外10分鐘後藉由加入2 M NaOH將該混合物製成鹼性。以EtOAc萃取混合物四次且組合之有機層以水洗滌，在Na₂SO₄上乾燥，過濾並蒸發。在預填充SiO₂柱(Isolute, 5 g)上以DCM:MeOH:Et₃N 100:5:1溶離來層析粗產物(自二噁烷凍乾後)得到97 mg(77%)標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.79 (bd, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 2H)。

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 161.0, 157.4, 150.1, 145.2, 136.1, 131.2, 130.7, 125.0, 122.0, 121.0, 120.1, 118.6, 115.1, 114.4, 113.6, 108.7, 106.0, 104.2, 57.8, 55.5, 51.9, 43.2, 41.1, 33.1, 32.7, 32.1, 19.1。

LC-MS[M+H]⁺440.2

實例 24

(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡啶-2-基)甲基]環戊烷-1,3-二胺

將 Pol-BH₃CN (289 mg, 1.53 mmol) 懸浮 (膨脹) 於 0.8 mL DCM 15 分鐘。向其加入溶解於 1.6 mL DCM:MeOH 1:1 之 (1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺 (69 mg, 0.27 mmol; 來自實例 6b)，溶解於 0.8 mL DCM 之 1-甲基-1H-吡啶-2-甲醛 (39 mg, 0.24 mmol) 及 80 μ l HOAc。於微波烘箱中 100°C 加熱該混合物 10 分鐘。將溶液冷卻，過濾，蒸發並溶解於甲苯，蒸發，重新溶解於甲苯並蒸發。將殘餘物溶解於 1.3 mL DCM 並加入醛 Wang 樹脂 (197 mg, 0.93 mmol)，且於室溫攪拌該混合物隔夜。過濾出聚合物且將濾液施加於以 10 mL MeOH 洗滌之 1 g Isolute SCX-2 離子交換柱。以 10 mL 於 MeOH 中之 10% Et₃N 溶離得到粗標題產物，其在預填充 SiO₂ 柱 (Isolute, 2 g) 上以 DCM:MeOH:Et₃N 100:5:1 溶離來進一步純化。進一步純化在 20×250 mm Kromasil C8 柱進行並以 CH₃CN:0.1 M NH₄OAc 10:90-100:0 之梯度溶離。將相關溶離份組合且蒸發有機溶劑。使產物自水凍乾。產量：44 mg (41%)。

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.57 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.98 (t, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.02-1.86 (m, 2H), 1.61-1.45 (m, 2H)。

^{13}C NMR (101 MHz, MeOH- d_4) δ 159.16, 156.72, 144.64, 144.23, 138.04, 137.04, 127.81, 127.16, 127.07, 123.97, 123.88, 121.17, 119.95, 119.13, 117.79, 117.55, 113.53, 108.90, 107.68, 107.46, 100.94, 57.45, 50.86, 43.18, 39.12, 31.55, 30.66, 28.71, 17.51。

LC-MS[M+H] $^{+}$ 403.2

實例 25

(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-({1-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-吡啶-3-基}甲基)環戊烷-1,3-二胺

使 Pol-BH₃CN(252 mg, 1.33 mmol)懸浮(膨脹)於 0.8 mL DCM 15分鐘。向其加入溶解於 1.6 mL DCM:MeOH 1:1之 (1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺 (60 mg, 0.23 mmol; 來自實例 6b)、溶解於 0.8 mL DCM之 1-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-吡啶-3-甲醛 (60 mg, 0.21 mmol)及 80 μ l HOAc。於微波烘箱中 100°C 加熱該混合物 10分鐘。將溶液冷卻，過濾，蒸發並溶解於甲苯，蒸發，重新溶解於甲苯并蒸發。將殘餘物溶解於 1.3 mL DCM並加入醛 Wang樹脂 (171 mg, 0.81 mmol)，且於室溫攪拌該混合物隔夜。過濾出聚合物且將濾液施加於以 10 mL MeOH洗滌之 1 g Isolute SCX-2離子交換柱。以 10 mL於 MeOH中之 10%Et₃N溶離得到粗標題產物，其在 20×250 mm Kromasil C8柱上進一步純化並以 CH₃CN:0.1 M NH₄OAc 10:90-100:0之梯度溶離。將相關溶離份組合並蒸發。使殘餘物自水凍乾且獲得產物為部分乙酸鹽(約 0.7當量 HOAc)。產量：61 mg(41%)。

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.80 (dd, 1H), 8.39 (dd, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.28-7.13 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.70 (m, 1H), 2.44 (d, 3H), 2.36-2.04 (m, 4H), 1.89 (s, 2.1H), 1.82-1.59 (m, 2H)。

^{13}C NMR (101 MHz, MeOH- d_4) δ 180.16, 160.39, 158.02, 157.74, 154.03, 150.08, 145.75, 145.42, 139.47, 138.99, 130.41, 128.76, 128.46, 128.38, 125.36, 125.22, 125.13, 124.55, 124.11, 122.75, 122.42, 119.72, 118.97, 118.73, 114.82, 112.50, 111.55, 108.88, 108.66, 57.95, 51.92, 42.07, 38.41, 32.37, 30.16, 24.24, 18.67。

LC-MS[M+H] $^+$ 534.2

實例 26

(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]環戊烷-1,3-二胺

將 Pol-BH₃CN(260 mg, 1.38 mmol)懸浮(膨脹)於 0.8 mL DCM 15分鐘。向其加入溶解於 1.6 mL DCM:MeOH 1:1之 (1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺 (62 mg, 0.24 mmol; 來自實例 6b)、溶解於 0.8 mL DCM之 1-甲基-1H-吡啶-3-甲醛 (34 mg, 0.22 mmol)及 80 μl HOAc。於微波烘箱中 100°C 加熱該混合物 10分鐘。將溶液冷卻，過濾，蒸發並溶解於甲苯，蒸發，重新溶解於甲苯並蒸發。將殘餘物溶解於 1.3 mL DCM並加入醛 Wang樹脂 (177 mg, 0.84 mmol)，且於室溫攪拌該混合物隔夜。過濾出聚合物且將濾

液施加於以 10 mL MeOH 洗滌之 1 g Isolute SCX-2 離子交換柱。以 10 mL 於 MeOH 中之 10% Et₃N 溶離得到粗標題產物，其在預填充 SiO₂ 柱 (Isolute, 5 g) 上以 DCM:MeOH:Et₃N 100:5:1 溶離來進一步純化。進一步純化在 Biotage Horizon 二氧化矽柱以 EtOAc:MeOH 95:5 → 0:100 溶離進行。產量：41 mg (42%)。

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.78 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.58-1.44 (m, 2H)。

¹³C NMR (101 MHz, MeOH-d₄) δ 159.12, 156.76, 144.76, 144.13, 142.70, 141.11, 127.23, 127.15, 126.63, 123.93, 123.85, 122.39, 120.31, 120.26, 117.73, 117.48, 113.49, 109.07, 107.61, 107.38, 57.24, 50.93, 43.32, 39.53, 34.17, 31.63, 31.00, 17.51。

LC-MS[M+H]⁺ 404.3

實例 27

(1S,3S)-N-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-({1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-3-基}甲基)環戊烷-1,3-二胺

使 (1S,3S)-N-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺 (100 mg, 0.37 mmol) 及 1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醛 (88 mg, 0.37 mmol) 溶解於 10 mL DCM 且加入 NaBH(OAc)₃ (195 mg, 0.92 mmol)。於室溫攪拌該混合物 20

小時。以飽和 NH_4Cl 中止該反應，加入 30 mL DCM 且以水洗滌該混合物。將有機相分離且蒸發溶劑。在預填充 SiO_2 柱 (Isolute, 5 g) 上以 DCM/MeOH (含 1 % NH_4OH 水溶液) 10:1 分離來純化該化合物以得到 30 mg (16 %) 標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.68-7.55 (m, 5H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.37 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.37 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.30-2.09 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.61-1.45 (m, 2H)。

^{13}C NMR (101 MHz, MeOH- d_4) δ 161.08, 157.69, 149.58, 144.93, 143.33, 126.78, 126.75, 126.71, 125.78, 124.67, 124.45, 123.08, 119.15, 119.11, 118.17, 117.60, 112.52, 111.86, 109.95, 105.24, 56.76, 54.47, 50.99, 44.09, 39.27, 31.66, 30.73, 17.56。

LC-MS[M+H] $^+$ 495.09

實例 28

3-[(1S,3S)-3-[(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)胺基]環戊基]胺基]甲基]-1-甲基-1H-吡啶-5-碳腈

使用對實例 27 製備描述之程序來製備標題化合物 (40 mg, 30 %)。

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.05 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.34 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.29-2.07

(m, 2H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.58-1.45 (m, 2H)。

^{13}C NMR (101 MHz, MeOH- d_4) δ 161.04, 157.66, 149.54, 144.91, 138.83, 130.66, 127.48, 124.65, 124.43, 124.14, 120.66, 118.15, 113.50, 112.50, 110.39, 109.94, 105.20, 101.44, 57.10, 54.49, 51.01, 41.79, 39.43, 31.81, 31.71, 30.88, 17.58。

LC-MS[M+H] $^+$ 440.1

實例 29

(1S,3S)-N-{[5-二氟甲氧基-1H-吡啶-3-基]甲基}-N'-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺

a)5-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}-1H-吡啶

使 1H-吡啶-5-醇(1.5 g, 11.3 mmol)溶解於 DMF(5 mL)。加入咪唑(1.9 g, 28.2 mmol)及第三丁基二甲基氯矽烷(2.0 g, 13.5 mmol)。於室溫攪拌 1.5 小時後，加入 20 mL 水。以 EtOAc(2×20 mL)萃取該溶液且使組合之有機相以水洗滌，在 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並蒸發。所得油(3.0 g, 含一些 DMF)用於隨後步驟而不進一步純化。

LC-MS[M-H] $^-$ 246.05

b)5-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}-1-甲基-1H-吡啶

使 5-{[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}-1H-吡啶(1.8 g, 7.5 mmol)溶解於乾燥 THF(35 mL)且將該燒瓶置於冰浴中。逐滴加入 NaH(283 mg, 11.2 mmol)直至氣體析出(gas evolution)停止。逐滴加入 MeI(2.11 g, 14.9 mmol)。攪拌該混合物另外 1.5 小時且然後將其倒至碎冰上。以 EtOAc(3×25

mL)萃取該漿液且使組合之有機相在 Na_2SO_4 上乾燥，過濾，濃縮且在Isolute 10 g急驟Si預填充柱上以EtOAc/MeOH 9:1溶離來純化以得到1.42 g(73%)標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.22 (s, 6H)。

c) 1-甲基-1H-吡啶-5-醇

使5-([第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基)-1-甲基-1H-吡啶(1.42g, 5.44 mmol)溶解於乾燥THF(30 mL)且加入四正丁基氟化銨，三水合物(1.56g, 6.00 mmol)。於室溫攪拌2小時後，將該溶液濃縮，重新溶解於小部分 CH_3CN 且通過 SiO_2 插塞過濾。將溶離物濃縮且在Isolute 10 g急驟Si預填充柱上以EtOAc/MeOH 1:1溶離來純化以得到0.66 g(83%)呈固體之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.14 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.22 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H)。

d) 5-(二氟甲氧基)-1-甲基-1H-吡啶

使1-甲基-1H-吡啶-5-醇(0.40g, 2.72 mmol)溶解於裝備乾冰冷凝器之三頸燒瓶中的異PrOH(10 mL)及30%KOH水溶液(10 mL)。將該燒瓶置於70°C油浴中且將 CHClF_2 ("Freon 22")鼓泡通入該溶液45分鐘(於允許Freon溫和回流的速度)。攪拌額外30分鐘後移除油浴。該溶液達到室溫(2小時)後，加入水(100 mL)。以 Et_2O 及EtOAc萃取該溶液且以2 M NaOH水溶液及水洗滌組合之有機相。將所得有機相在

Na₂SO₄上乾燥，過濾，濃縮且在Isolute 10 g急驟Si預填充柱上以EtOAc/MeOH 3:1溶離來純化以得到246 mg(46%)標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.28 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.64 (t, $J_{H,F}=76$ Hz, 1H), 6.39 (dd, 1H), 3.67 (s, 3H)。

e)5-(二氟甲氧基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲醛

在惰性氣氛下將磷鹽酸(0.21 g, 1.37 mmol)逐滴加入DMF(2.87 g, 37 mmol)。逐滴加入溶解於DMF(0.8 mL)之5-(二氟甲氧基)-1-甲基-1H-吡啶(246 mg, 1.25 mmol)且於35°C攪拌所得混合物35分鐘。將反應混合物倒至碎冰上。藉由逐滴加入NaOH(240 mg)於H₂O(125 mL)中之溶液將所得溶液製成鹼性。煮沸該溶液1分鐘且然後使其冷卻並以EtOAc萃取。將組合之有機相在Na₂SO₄上乾燥，過濾並濃縮以得到262 mg(93%)呈紅色固體之標題化合物，其用於隨後步驟而不進一步純化。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.92 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.55 (t, $J_{H,F}=74$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H)。

e)(1S,3S)-N-{[5-二氟甲氧基-1H-吡啶-3-基]甲基}-N'-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺

使用實例26製備中描述之方法，獲得標題化合物(39 mg, 39%)呈無色固體。

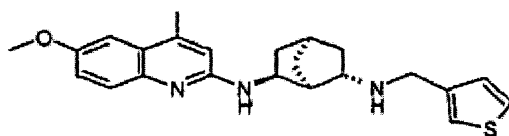
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, 1H), 7.40 (d, 1H),

7.22 (d, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.86 (dd, 1H), 6.50 (t, $J_{H,F}=75$ Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.83 (bs, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.40 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.59-1.47 (m, 2H)。

LC-MS[M+H]⁺481.3

實例 30

(1S,2S,4R,6S)-N-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-(3-噻吩基甲基)二環[2.2.1]庚烷-2,6-二胺



a)(3R)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2,5-二酮

向溶解於熱乙醇(25 mL)中之D(+)-蘋果酸(14.89 g, 111 mmol)緩慢加入THF(56 mL, 112 mmol)中之2 M 二甲胺。將所得混合物濃縮，懸浮於鄰二甲苯并使用Dean-Stark頭加熱回流直至水析出停止(~3小時)。將混合物濃縮，溶解於乙酸乙酯，通過二氧化矽插塞過濾並濃縮。自EtOAc/己烷結晶得到8.94 g(62%)標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 4.57 (dd, $J=8.4, 4.3$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $J=18.0, 8.4$ Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.49 (dd, $J=18.0, 4.2$ Hz, 1H)。

b)(3R)-1-甲基-2,5-二氧吡咯啉-3-基丙烯酸酯

於0°C 氬氣氛下向(3R)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2,5-二酮

(20.35 g, 158 mmol)及三乙胺(33 mL, 237 mmol)於乾燥 CH_2Cl_2 (250 mL)中之攪拌溶液逐滴加入丙烯醯氯(16 mL, 197 mmol)。攪拌所得混合物於 0°C 2小時且於室溫1小時。加入水(20 mL)且攪拌該混合物額外15分鐘，相繼以1 M HCl及 NaHCO_3 水溶液(飽和)洗滌。有機層經 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析法在二氧化矽上(梯度庚烷/EtOAc 3:1 $\rightarrow$ 1:1)純化殘餘物。自 EtOAc/己烷結晶殘餘物得到17.44 g(60%)標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.51 (dd, $J=17.3, 1.2$ Hz, 1H), 6.17 (dd, $J=17.3, 10.5$ Hz, 1H), 5.96 (dd, $J=10.5, 1.2$ Hz, 1H), 5.52 (dd, $J=8.7, 4.6$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J=18.3, 8.7$ Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.71 (dd, $J=18.3, 4.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 173.6, 173.4, 165.1, 133.5, 127.0, 67.8, 36.0, 25.3。

c)(3R)-1-甲基-2,5-二氧吡咯啶-3-基(1S,2S,4S)-二環[2.2.1]庚-5-烯-2-羧酸酯

於 -35°C 氬氣氛下向(3R)-1-甲基-2,5-二氧吡咯啶-3-基丙烯酸酯(17.33 g, 94.6 mmol)於 CH_2Cl_2 /己烷 4:1(200 mL)中之攪拌溶液加入己烷(10 mL)中之1 M TiCl_4 。30分鐘後當該混合物達到 -25°C ，加入新蒸餾環戊二烯(8.20 g, 124 mmol)且攪拌該混合物額外1小時30分鐘，其後該混合物達到 -10°C 。藉由加入精細粉末化 $\text{Na}_2\text{CO}_3 \times 10 \text{ H}_2\text{O}$ (10 g)中止反應。溫至室溫後將該混合物過濾並濃縮。自 EtOAc/己烷重結晶得到19.54 g(83%)標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.23 (dd, $J = 5.6, 3.0$ Hz, 1H), 5.93 (dd, $J = 5.6, 2.8$ Hz, 1H), 5.34 (dd, $J = 8.7, 4.6$ Hz, 1H), 3.24 (bs, 1H), 3.13, (dd, $J = 18.3, 8.7$ Hz, 1H), 3.08-3.04 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.94 (bs, 1H), 2.60 (dd, $J = 18.3, 4.6$ Hz, 1H), 1.94 (ddd, $J = 11.8, 9.3, 3.7$ Hz, 1H), 1.48-1.42 (m, 2H), 1.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)。

d)(1S, 2S, 4S)-二環[2.2.1]庚-5-烯-2-羧酸

向(3R)-1-甲基-2,5-二氧吡咯啉-3-基(1S,2S,4S)-二環[2.2.1]庚-5-烯-2-羧酸酯(5.50 g, 22.1 mmol)於THF(70 mL)中之攪拌溶液加入LiOH(2.35 g, 98.1 mmol)於 H_2O (55 mL)中之溶液。63小時後，濃縮該混合物直至~50 mL剩餘。使該水溶液以濃HCl酸化且以 2×75 mL正戊烷/ CH_2Cl_2 98:2萃取。組合之有機層以 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮以得到3.01 g(99%)標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.20 (dd, $J = 5.6, 3.0$ Hz, 1H), 5.99 (dd, $J = 5.6, 2.8$ Hz, 1H), 3.23 (bs, 1H), 2.99, (dt, $J = 9.3, 4.0$ Hz, 1H), 2.91 (bs, 1H), 1.91 (ddd, $J = 11.8, 9.4, 3.6$ Hz, 1H), 1.46-1.37 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 181.0, 138.1, 132.6, 49.9, 45.9, 43.4, 42.8, 29.3。

e)(3S,3aR,5S,6S,6aS)-6-碘六氫-2H-3,5-甲橋環戊[b]呋喃-2-酮

向(1S,2S,4S)-二環[2.2.1]庚-5-烯-2-羧酸(3.00 g, 21.7 mmol)及 $\text{Na}_2\text{CO}_3 \times 10\text{H}_2\text{O}$ (34.9 g, 122 mmol)於 H_2O (200 mL)

中之攪拌溶液經15分鐘逐滴加入I₂(8.84 g, 34.8 mmol)及KI(17.38 g, 104.7 mmol)於H₂O(100 mL)中之溶液。攪拌所得混合物30分鐘。加入CH₂Cl₂(100 mL)及1 M Na₂S₂O₃(100 mL)並攪拌該混合物直至褐色消失。分離該等相且使有機層以Na₂CO₃水溶液(飽和)洗滌, 以MgSO₄乾燥, 過濾並濃縮以得到4.44 g(77%)標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.05 (d, J= 5.0 Hz, 1H), 3.83 (d, J=2.6 Hz, 1H), 3.14(tdd, J= 4.8, 1.4, 2.6 Hz, 1H), 2.65 (d, J= 1.0 Hz, 1H), 2.50 (dd, J= 11.3, 4.6 Hz, 1H), 2.30 (dd, J= 11.5, 1.8 Hz, 1H), 2.01 (ddd, J= 13.5, 11.3, 4.0 Hz, 1H), 1.81-1.75 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 179.5, 89.1, 47.0, 46.8, 37.7, 37.6, 34.7, 30.3。

f)(1R,2S,4S)-6-氧二環[2.2.1]庚烷-2-羧酸

將KOH(4.35 g, 56.1 mmol)於MeOH(7.5 mL)及H₂O(30 mL)中之溶液加入(3S,3aR,5S,6S,6aS)-6-碘六氫-2H-3,5-甲橋環戊[b]呋喃-2-酮(6.60 g, 25.0 mmol)。攪拌所得混合物4天, 以濃HCl酸化並以4×30 mL EtOAc萃取。組合之有機層以鹽水(15 mL)洗滌, 以MgSO₄乾燥, 過濾並濃縮以得到4.04 g(藉由¹H NMR之純度為70%, 73%產率)標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.98 (br, 1H), 2.89 (d, J=4.2 Hz, 1H), 2.68 (bs, 1H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.98 (dd, J=16.7, 3.6 Hz, 1H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.69 (bd, J=10.7 Hz, 1H)。

g)(1R,2S,4S,6S)-6-{苄基[(苄氧基)羰基]胺基}二環[2.2.1]庚

烷-2-羧酸

使 (1R,2S,4S)-6-氧二環[2.2.1]庚烷-2-羧酸 (4.00 g, 15.4 mmol) 及 苄基胺 (3.00 g, 28.0 mmol) 溶解於 MeOH (100 mL)。22 小時後，將該混合物濃縮及溶解於 CH₂Cl₂ (150 mL)。加入三乙鹽氧基硼氫化鈉 (9.6 g, 45.3 mmol) 並攪拌所得混合物 23 小時。加入第二部分之三乙鹽氧基硼氫化鈉 (3.1 g, 14.6 mmol)，且額外 2 小時後濃縮該混合物。加入 1 M NaOH (100 mL) 並攪拌所得混合物 1 小時，以濃 HCl 中和且使其體積降為 ~100 mL。加入二噁烷 (100 mL)，Na₂CO₃ × 10H₂O (40.0 g, 140 mmol) 及 N-(苄氧基羰氧基)琥珀鹽亞胺 (9.7 g, 38.9 mmol)，且攪拌所得混合物 3 天。加入第二部分之 N-(苄氧基羰氧基)琥珀鹽亞胺 (2.0 g, 8.0 mmol) 且攪拌該混合物隔夜。加入 H₂O (500 mL)，接著以濃 HCl 酸化並以 2 × 100 mL EtOAc 萃取。組合之有機層以鹽水 (25 mL) 洗滌，以 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析法 (庚烷/EtOAc 3:1) 純化得到 2.2 g 不純產物。使該不純產物溶解於 EtOAc (10 mL) 並裝載於 15 g Isolute NH₂-離子交換柱 (以 EtOAc (50 mL)、MeOH (50 mL) 洗滌)，並以 MeOH/HOAc 10:1 (50 mL) 溶離。產物溶離份以甲苯稀釋，濃縮且自 EtOAc/己烷結晶以得到 1.41 g (20%) 標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.31-7.09 (m, 10H), 5.12 (d, J=12.6 Hz, 1H), 5.08 (d, J=12.6 Hz, 1H), 4.69 (d, J=17.3 Hz, 1H), 4.49 (d, J=17.3 Hz, 1H), 4.14 (dd, J=7.6, 5.3 Hz, 1H), 2.73 (ddd, J=11.3, 5.5, 4.4 Hz, 1H), 2.59 (bd, J= 3.6

Hz, 1H), 2.25 (bs, 1H), 1.85 (ddd, $J=12.9, 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 1.70-1.50 (m, 4H), 1.36 (d, $J=10.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, MeOH- d_4) δ 176.2, 157.3, 139.4, 136.9, 128.3, 128.2, 127.8, 127.6, 126.6, 126.0, 67.1, 55.7, 46.8, 45.2, 44.3, 39.9, 38.2, 36.5, 30.2; LC-MS[M-H] $^-$ 378.1。

h) [(1R,2S,4S,6S)-6-胺基二環[2.2.1]庚-2-基]苄基胺基甲酸苄酯

使(1R,2S,4S,6S)-6-{苄基[(苄氧基)羰基]胺基}二環[2.2.1]庚烷-2-羧酸(1.39 g, 3.66 mmol)溶解於 CH_2Cl_2 /甲苯及濃縮。使所得糖漿及 NEt_3 (0.66 mL, 4.74 mmol)溶解於乾燥丙酮(6 mL)。於 0°C 向該攪拌混合物加入氯甲酸乙酯。30分鐘後加入溶解於 H_2O (2 mL)之疊氮化鈉(0.351 g, 5.40 mmol)。於 0°C 攪拌所得混合物2小時，接著加入 H_2O (100 mL)並以 3×25 mL 甲苯萃取。組合之有機層以 MgSO_4 乾燥，過濾且以甲苯(25 mL)洗滌濾餅。攪拌濾液並加熱至 100°C 歷經30分鐘，濃縮且溶解於THF(100 mL)。加入1 M HCl(10 mL)且留置該混合物3天。加入 H_2O (100 mL)並以1 M NaOH(10 mL)中和該混合物。藉由在旋轉式汽化器上減少體積至 ~ 100 mL 來移除THF。加入1 M NaOH(10 mL)且以 2×50 mL EtOAc萃取該混合物。向組合之有機層加入MeOH(3 mL)且以0.02 M NaOH(50 mL)洗滌所得溶液。加入無水(abs)EtOH(50 mL)後，將有機層濃縮且在Isolute 10 g急驟Si預填充柱上以含1% NEt_3 之EtOAc/MeOH 5:1溶離來純化，以得到0.931 g標題化合物(73%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.14 (m, 10H), 5.16 (s, 2H), 4.68-4.64 (m, 2H), 4.55 (d, $J=16.7$ Hz, 1H), 3.20 (ddd, $J=10.2, 5.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.14 (bs, 1H), 2.06 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.48 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 1.31-1.20 (m, 3H), 0.55 (ddd, $J=12.6, 5.1, 2.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 157.0, 139.7, 136.9, 128.5, 128.4, 127.9, 126.7, 126.2, 67.2, 52.4, 51.7, 47.8, 47.3, 39.9, 37.7, 37.3, 36.9; LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 351.2。

i) 苄基{(1R,2S,4S,6S)-6-[(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)胺基]二環[2.2.1]庚-2-基}胺基甲酸苄酯

在 N_2 氣氛下於 90°C 攪拌2-氯-6-甲氧基-4-甲基喹啉(0.050 g, 0.24 mmol)、[(1R,2S,4S,6S)-6-胺基二環[2.2.1]庚-2-基]苄基胺基甲酸苄酯(0.067 g, 0.19 mmol)、 Cs_2CO_3 (0.153 g, 0.47 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.005 g, 0.022 mmol)及BINAP(0.015 g, 0.024 mmol)於甲苯(1.5 mL)中之混合物40小時。使反應混合物冷卻室溫，以EtOAc/MeOH 10:1稀釋，通過二氧化矽短插塞過濾並濃縮。在5 g Isolute急驟Si柱上以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow$ 庚烷 $\rightarrow$ 庚烷/EtOAc 3:1 $\rightarrow$ 1:1 $\rightarrow$ EtOAc之逐步梯度溶離來純化得到0.049 g(49%)標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.26-6.99 (m, 12H), 6.34 (bs, 1H), 5.10 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 4.76 (bs, 1H), 4.64 (d, $J=16.9$ Hz, 1H), 4.52-4.45 (m, 2H), 4.07 (bs, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.79 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.29-2.17 (m, 2H), 2.0-1.82 (m,

1H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.57 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 1.47 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 0.83-0.87 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 157.1, 155.6, 154.9, 143.7, 143.6, 139.4, 137.0, 128.6, 128.5, 128.0, 126.7, 126.3, 124.3, 120.0, 112.2, 103.7, 67.3, 55.8, 53.1, 52.8, 47.7, 45.1, 40.7, 37.1, 37.0, 36.5, 19.1; LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 522.2。

j)(1S,2S,4R,6S)-N-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)二環[2.2.1]庚烷-2,6-二胺

將 EtOH (5 mL) 中之苄基 {(1R,2S,4S,6S)-6-[(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)胺基]二環[2.2.1]庚-2-基}胺基甲酸苄酯 (0.025 g, 0.048 mmol) 及活性碳 (20 mg) 載 10% Pd 完全除氣體，且然後在 H_2 氣氛下攪拌。40 小時後，使混合物通過矽藻土過濾並濃縮以得到 0.012 g (84%) 標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.56 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.26 (ddd, $J = 11.3, 4.5, 4.5$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 2.65 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.31 (bs, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.91 (ddd, $J = 12.8, 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 1.68 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 1.49 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 1.33-1.27 (m, 1H), 0.93 (ddd, $J = 12.7, 4.7, 2.9$ Hz, 1H); LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 298.2。

k)(1S,2S,4R,6S)-N-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-(3-噻吩基甲基)二環[2.2.1]庚烷-2,6-二胺

將噻吩-3-甲醛 (0.005 g, 0.040 mmol) 於 MeOH (0.3 mL) 中之溶液加入 0.9 mL CH_2Cl_2 中之 (1S,2S,4R,6S)-N-(7-甲氧基

-4-甲基喹啉-2-基)二環[2.2.1]庚烷-2,6-二胺(0.012 g, 0.040 mmol)及 $\text{Pol-BH}_3\text{CN}$ (0.110 g)。加入 HOAc (0.03 mL)且使所得漿液經受微波單波節加熱 100°C 10分鐘。LC/MS指示(1S,2S,4R,6S)-N-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)二環[2.2.1]庚烷-2,6-二胺之~50%轉化為產物。加入第二部分之於 MeOH (0.15 mL)中之噻吩-3-甲醛(0.002 mg, 0.020 mmol)以及 $\text{Pol-BH}_3\text{CN}$ (0.050 g)且使所得漿液經受微波單波節加熱 100°C 額外10分鐘。將樹脂過濾出且以部分(1-2 mL) CH_2Cl_2 及 MeOH 洗滌。將濾液濃縮並藉由 C8-HPLC (0.1 M乙酸銨緩衝液：5% $\text{CH}_3\text{CN} \rightarrow 100\% \text{CH}_3\text{CN}$)純化以得到(凍乾後)0.006 g(33%)呈乙酸鹽之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.64 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J=4.9, 2.9$ Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.13 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J=5.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.30 (ddd, $J=11.1, 4.6, 4.6$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.40 (dd, $J=7.9, 4.1$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.43 (bs, 1H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.93(乙酸鹽), 1.78 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.04 (ddd, $J=12.9, 4.8, 2.8$ Hz, 1H); LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394.2。

實例 31

(1R,2S,4S,6S)-N-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-(3-噻吩基甲基)二環[2.2.1]庚烷-2,6-二胺



在 N₂ 氣氛下於 70℃ 攪拌 2-氯-6-甲氧基-4-甲基喹啉 (0.23 g, 0.11 mmol)、(2S,6S)-二環[2.2.1]庚烷-2,6-二基雙胺基甲酸二苄酯 (0.039 g, 0.099 mmol)、Cs₂CO₃ (0.090 g, 0.28

mmol)、Pd(OAc)₂(0.003 g, 0.013 mmol)及BINAP(0.009 g, 0.014 mmol)於甲苯(1 mL)中之混合物40小時。使反應混合物冷卻室溫，以EtOAc/MeOH 10:1稀釋，通過二氧化矽短插塞過濾並濃縮。在2 g Isolute急驟Si柱上以CH₂Cl₂→庚烷→庚烷/EtOAc 3:1-1:1之逐步梯度溶離來純化得到0.029 g(藉由¹H-NMR之純度為~60%){(1R,2S,4S,6S)-6-[(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)胺基]二環[2.2.1]庚-2,6-二基}雙胺基甲酸二苄酯以及未反應之(2S,6S)-二環[2.2.1]庚烷-2,6-二基雙胺基甲酸二苄酯。將EtOH(5 mL)中之產物混合物及活性碳(14 mg)載10%Pd完全除氣體，且然後在H₂氣氛下攪拌。1小時後，使該混合物通過矽藻土過濾並濃縮。在0.5 g Isolute急驟Si柱上以含1%NEt₃之EtOAc/MeOH溶離來純化得到0.009 g(31%)標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.62 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.24 (dd, J=8.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.58 (ddd, J= 11.1, 4.4, 4.4 Hz, 1H), 2.59 (d, J=4.0 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.40 (bs, 1H), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.76 (d, J=10.8 Hz, 1H), 1.61-1.54 (m, 1H), 1.47 (d, J=10.8 Hz, 1H), 1.10 (ddd, J=13.3, 3.6, 3.6 Hz, 1H); LC-MS[M+H]⁺ 298.2。

c)(1R,2S,4S,6S)-N-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-(3-噻吩基甲基)二環[2.2.1]庚烷-2,6-二胺

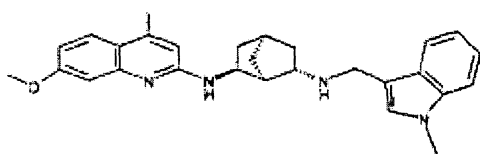
將噻吩-3-甲醛(0.003 g, 0.030 mmol)於MeOH(0.3 mL)中之溶液加入0.9 mL CH₂Cl₂中之(1R,2S,4S,6S)-N-(6-甲氧基

4-甲基喹啉-2-基)二環[2.2.1]庚烷-2,6-二胺(0.009 g, 0.030 mmol)及 $\text{Pol-BH}_3\text{CN}$ (0.120 g)。加入 HOAc (0.03 mL)且使所得漿液經受微波單波節加熱 100°C 10分鐘。將樹脂過濾出並以部分(1-2 mL) CH_2Cl_2 及 MeOH 洗滌。將濾液濃縮並藉由 C8-HPLC (0.1 M 乙酸銨緩衝液: 5% $\text{CH}_3\text{CN} \rightarrow 100\%\text{CH}_3\text{CN}$)純化以得到(凍乾後)0.008 g(58%)呈乙酸鹽之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.66 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=4.9, 2.9$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=4.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=9.1, 2.8$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.10 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J=8.2, 2.9$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.54 (ddd, $J=11.0, 4.3, 4.3$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.41 (bs, 1H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.93 (乙酸鹽), 1.74 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.42 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 1.14 (ddd, $J=13.3, 3.6, 3.6$ Hz, 1H); LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ 394.2$ 。

實例 32

(1S,2S,4R,6S)-N-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]二環[2.2.1]庚烷-2,6-二胺



a) 苄基{(1R,2S,4S,6S)-6-[(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)胺基]二環[2.2.1]庚-2-基}胺基甲酸苄酯

在 N₂ 氣氛下使 2-氯-7-甲氧基-4-甲基喹啉(0.220 g, 1.06 mmol)、[(1R,2S,4S,6S)-6-胺基二環[2.2.1]庚-2-基]苄基胺基甲酸苄酯(0.270 g, 0.770 mmol)、NaO^tBu(0.121 g, 1.26 mmol)、Pd(OAc)₂(0.011 g, 0.049 mmol)及 BINAP(0.029 g, 0.046 mmol)於甲苯(2.5 mL)中之混合物經受微波單波節加熱 140°C 15 分鐘。使反應混合物冷卻室溫，以 EtOAc/MeOH 10:1 稀釋，通過二氧化矽短插塞過濾並濃縮。在 10 g Isolute 急驟 Si 柱上以 CH₂Cl₂→庚烷→庚烷/EtOAc 3:1→1:1 之逐步梯度溶離來純化得到 0.277 g(69%)標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.27-7.00 (m, 10H), 6.99 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.20 (br, 1H), 5.11 (d, J=12.5 Hz, 1H), 5.03 (d, J=12.5 Hz, 1H), 4.91 (br, 1H), 4.66 (d, J=16.7 Hz, 1H), 4.53-4.45 (m, 2H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.82 (d, J=3.0 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.31-2.16 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.58 (d, J=10.2 Hz, 1H), 1.48 (d, J=10.2 Hz, 1H), 0.82 (bd, J=13 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.8, 157.4, 157.1, 150.1, 144.7, 139.5, 137.0, 128.6, 128.5, 128.0, 126.7, 126.2, 124.8, 118.7, 113.7, 109.6, 106.5, 67.3, 55.5, 53.2, 52.7, 47.7, 45.1, 40.8, 37.1, 37.0, 36.5, 18.9。

b)(1S,2S,4R,6S)-N-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)二環[2.2.1]庚烷-2,6-二胺

將 EtOH(25 mL)中之苄基 {(1R,2S,4S,6S)-6-[(7-甲氧基-4-

甲基喹啉-2-基)胺基]二環[2.2.1]庚-2-基}胺基甲酸苄酯 (0.204 g, 0.391 mmol)及活性碳(100 mg)載10%Pd完全除氣體，且然後在H₂氣氛下攪拌。64小時後，使該混合物通過矽藻土過濾並濃縮。在5 g Isolute急驟Si柱上以含1%NEt₃之EtOAc/MeOH溶離來純化得到0.074 g(64%)標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.65 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, J=8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.26 (ddd, J=11.1, 4.6, 4.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.25 (dd, J=7.8, 3.7 Hz, 1H), 2.58 (d, J=3.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.29 (bs, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.89 (dd, J= 12.7, 8.0, 2.2 Hz, 1H), 1.67 (bd, J= 10.3 Hz, 1H), 1.45 (bd, J=10.3 Hz, 1H), 1.25 (ddd, J= 12.8, 7.3, 3.7 Hz, 1H), 0.91 (ddd, J= 12.7, 4.7, 2.9 Hz, 1H); LC-MS[M+H]⁺ 298.3。

c)(1S,2S,4R,6S)-N-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]二環[2.2.1]庚烷-2,6-二胺

使(1S,2S,4R,6S)-N-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)二環[2.2.1]庚烷-2,6-二胺(0.074 g, 0.249 mmol)及1-甲基吡啶-3-甲醛(0.040 g, 0.249 mmol)溶解於MeOH(1 ML)。16小時後，加入Pol-BH₃CN(0.150 g)且攪拌所得漿液2天。將樹脂過濾出並以部分(1-2 mL)CH₂Cl₂及MeOH洗滌。將濾液濃縮並在5 g Isolute急驟Si柱上以含1%NEt₃之EtOAc/MeOH溶離來純化以得到0.071 g(64%)標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.68 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.10-7.05 (m,

2H), 6.91-6.84 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.22 (ddd, $J = 11.1, 4.5, 4.5$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.15 (dd, $J = 7.4, 4.4$ Hz, 1H), 2.97 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 2.91 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 2.26 (bs, 1H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.78 (ddd, $J = 12.4, 8.0, 2.1$ Hz, 1H), 1.67 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 1.44 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 1.31 (ddd, $J = 12.7, 7.2, 3.9$ Hz, 1H), 0.91 (ddd, $J = 12.7, 4.8, 2.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, MeOH- d_4) δ 161.2, 158.2, 149.7, 144.7, 137.3, 127.8, 127.5, 124.7, 121.2, 118.7, 118.2, 118.1, 112.6, 111.6, 110.2, 108.9, 105.4, 54.5, 51.3, 48.2, 43.7, 41.4, 40.0, 36.6, 35.9, 34.7, 31.3, 17.6 ; LC-MS[M+H] $^+$ 441.3。

實例 33

6-甲氧基-4-甲基-N-[(1S,2R)-2-([(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]胺基)甲基]環戊基]喹啉-2-胺

a)[(1S,2S)-2-(羥基甲基)環戊基]胺基甲酸第三丁酯

於 0℃ 在 N_2 下向 THF (5 mL) 中之 (1S,2S)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]環戊烷羧酸 (0.995 g, 4.34 mmol) 相繼加入三乙胺 (0.67 mL, 4.8 mmol) 及氯甲酸乙酯 (0.46 mL, 4.8 mmol)。於 0℃ 攪拌所得混合物 30 分鐘。使溫度達到室溫，過濾出沉澱物並於 0℃ 將濾液逐滴加入 H_2O 中之 NaBH_4 (0.247 g, 6.54 mmol)。攪拌所得混合物於 0℃ 30 分鐘及於室溫 2 小時。藉由加入 2 M HCl 使該反應混合物酸化至 pH 值 1 並以 3×5 mL EtOAc 萃取。組合之有機層以 NaHCO_3 水溶液 (飽和) 洗滌，

以 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮以得到 0.607 g (65%) 標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 3.61-3.50 (m, 2H), 3.44 (dd, $J = 10.8, 6.5$ Hz, 1H), 1.95-1.33 (m, 16H)。

b) {(1S,2S)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]環戊基}甲基甲磺酸酯

於 0°C 向 [(1S,2S)-2-(羥基甲基)環戊基]胺基甲酸第三丁酯 (0.591 g, 2.74 mmol) 於 CH_2Cl_2 (10 mL) 中之攪拌溶液相繼加入 NEt_3 (0.76 mL, 5.5 mmol) 及甲磺醯氯 (0.32 mL, 4.1 mmol)。使所得混合物達到室溫並攪拌 16 小時。加入 1 M HCl (10 mL)，分離該等相並以 CH_2Cl_2 (10 mL) 萃取水層。組合之有機層以 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物溶解於 MeOH 並於 -78°C 結晶以得到 0.611 g (76%) 標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 4.28 (dd, $J = 9.8, 5.1$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 9.8, 6.7$ Hz, 1H), 3.67 (ddd, $J = 7.9, 7.9, 7.9$ Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.13-1.40 (m, 16H); ^{13}C NMR (101 MHz, MeOH-d_4) 156.9, 78.8, 72.0, 53.9, 45.6, 35.9, 32.4, 27.7, 27.2, 22.0。

c) [(1S,2R)-2-(疊氮基甲基)環戊基]胺基甲酸第三丁酯

加熱 {(1S,2S)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]環戊基}甲基甲磺酸酯 (0.420 g, 1.43 mmol) 及 NaN_3 (0.249 g, 3.83 mmol) 於 DMF (2 mL) 中之攪拌混合物至 160°C 歷經 15 分鐘。使混合物冷卻室溫，加入 H_2O (25 mL) 及 EtOAc (15 mL)。分離該等相並以 EtOAc (15 mL) 萃取水層。組合之有機層以 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮以得到 0.309 g (90%) 標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 6.66 (br, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.45 (dd, $J=12.3, 4.8$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J=12.3, 6.8$ Hz, 1H), 2.02-1.88 (m, 3H), 1.77-1.59 (m, 2H), 1.52-1.37 (m, 11H); ^{13}C NMR (101 MHz, MeOH- d_4) δ 157.0, 78.7, 55.0, 54.2, 45.9, 32.3, 28.2, 27.6, 21.9。

d)N-[(1S,2R)-2-(疊氮基甲基)環戊基]-6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-胺

在 N_2 氣氛下使2-氯-6-甲氧基-4-甲基喹啉(0.040 g, 0.193 mmol)、[(1S,2R)-2-(疊氮基甲基)環戊基]胺基甲酸第三丁酯(0.040 g, 0.166 mmol)、 NaO^tBu (0.029 g, 0.302 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.002 g, 0.008 mmol)及BINAP(0.005 g, 0.008 mmol)於甲苯(1 mL)中之混合物經受微波單波節加熱 140°C 20分鐘。使反應混合物冷卻室溫，以EtOAc/MeOH 10:1稀釋，通過二氧化矽短插塞過濾並濃縮。在5 g Isolute急驟Si柱上以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow$ 庚烷 $\rightarrow$ 庚烷/EtOAc 3:1之逐步梯度溶離來純化得到0.033 g含有~30% N-[(1S,2R)-2-(疊氮基甲基)環戊基]-6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-胺之[(1S,2R)-2-(疊氮基甲基)環戊基](-6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)胺基甲酸第三丁酯。使產物溶解於 CH_2Cl_2 (4 mL)並加入TFA(1 mL)。2小時後，加入1 M NaOH(20 mL)及 CH_2Cl_2 (20 mL)。分離該等相，且有機層以 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮。在5 g Isolute急驟Si柱上以庚烷/EtOAc溶離來純化得到0.011 g(21%)標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J=9.1, 2.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.50 (s,

1H), 4.45 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.61 (dd, $J=12.3, 4.9$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J=12.3, 7.2$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H); LC-MS $[M+H]^+$ 312.3。
e) N-[(1S,2R)-2-(胺基甲基)環戊基]-6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-胺

使 EtOH(3 mL) 中之 N-(1S,2R)-2-(疊氮基甲基)環戊基]-6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-胺(0.011 g, 0.035 mmol) 及 活性碳(7 mg) 載 10% Pd 完全除氣體，且然後在 H_2 氣氛下攪拌隔夜。使該混合物通過矽藻土過濾並濃縮以得到 0.010 g(99%) 標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.49 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.11 (ddd, $J=6.7, 6.7, 6.7$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.85 (dd, $J=12.7, 7.2$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J=12.7, 5.4$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 2H), 1.85-1.58 (m, 3H), 1.46-1.37 (m, 1H); LC-MS $[M+H]^+$ 286.2。

f) 6-甲氧基-4-甲基-N-[(1S,2R)-2-({[(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]胺基}甲基)環戊基]喹啉-2-胺

使 N-[(1S,2R)-2-(胺基甲基)環戊基]-6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-胺(0.010 g, 0.035 mmol) 及 1-甲基吡啶-3-甲醛(0.025 g, 0.157 mmol) 溶解於 MeOH(1 mL)。3 天後，加入 $NaBH_4$ (0.010 g, 0.264 mmol) 並攪拌所得混合物 15 分鐘。加入 1 M HCl(2 mL) 並攪拌混合物額外 10 分鐘。加入 1 M

NaOH(5 mL)及H₂O，並以2×15 mL EtOAc萃取該混合物。組合之有機層以MgSO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由C8-HPLC(0.1 M乙酸銨緩衝液，40%CH₃CN，等度，接著梯度→100%CH₃CN)純化殘餘物以得到0.006 g(40%)標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.46 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J=7.5, 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.95-6.89 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.15 (ddd, J=6.7, 6.7, 6.7 Hz, 1H), 4.00 (d, J= 13.4 Hz, 1H), 3.95 (d, J=13.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.90 (dd, J= 11.9, 9.1 Hz, 1H), 2.80 (dd, J=11.9, 4.9 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.16-2.01 (m, 3H), 1.85-1.58 (m, 3H), 1.42-1.31 (m, 1H); LC-MS[M+H]⁺ 429.2。

實例 34

(1S,3S)-N-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-基)甲基]環戊烷-1,3-二胺

a) 1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-甲醛

於0℃攪拌下將POCl₃(1.00 g, 6.5 mmol)逐滴加入10 mL DMF。攪拌10分鐘後加入1H-吡咯并[3,2-h]喹啉(1.00 g, 5.9 mmol)。攪拌反應混合物於室溫2小時並進一步於70℃1小時及於90℃2小時。將其倒入水中，以NaOH(水溶液)將其製成鹼性，且加熱回流該混合物1分鐘。冷卻後使其以EtOAc萃取3次。組合之有機層以水洗滌，在Na₂SO₄上乾燥，過濾並蒸發。粗產物在矽膠上以DCM/MeOH 95/5進行急驟層析以得到0.61 g(52%)所需化合物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.18 (s, 1H), 8.91 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H)。

b) 1-甲基-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-甲醛

使 1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-甲醛 (0.61 g, 3.1 mmol; 自上述步驟 a) 溶解於 10 mL DMF 並加入 NaH (112 mg, 4.7 mmol)。攪拌該混合物 5 分鐘，其後加入甲基碘 (0.19 mL, 3.1 mmol)。使該混合物反應 30 分鐘且然後將其倒入 200 mL 水中。使產物結晶並將其過濾出，以水洗滌並乾燥。產量：0.56 g (86%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.11 (s, 1H), 8.89 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.25 (dd, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 4.60 (s, 3H)。

c) (1S,3S)-N-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-基)甲基]環戊烷-1,3-二胺

使 (1S,3S)-N-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺 (85 mg, 0.31 mmol) 及 1-甲基-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-甲醛 (66 mg, 0.31 mmol; 自以上步驟 b) 溶解於 2 mL 甲醇並使其反應隔夜。加入硼氫化鈉 (59 mg, 1.6 mmol) 並攪拌反應混合物 30 分鐘，其後加入 5 mL 2 M HCl 且在額外 10 分鐘後藉由加入 2 M NaOH 將該混合物製成鹼性。以 EtOAc 萃取該混合物四次且組合之有機層以水洗滌，在 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並蒸發。

在預填充 SiO_2 柱 (Isolute, 5 g) 上以 DCM:MeOH:Et₃N

100:5:1 溶離來層析粗產物以(自二噁烷凍乾後)得到 92 mg(63%)標題化合物。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (dd, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.51 (s, 3H), 4.46 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 2.52 (bd, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 2H)。

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 161.0, 157.3, 150.0, 147.6, 145.3, 140.4, 136.1, 130.1, 128.5, 126.9, 125.7, 125.0, 119.9, 119.4, 118.9, 118.6, 114.9, 113.7, 108.5, 105.9, 57.8, 55.6, 52.2, 43.5, 41.3, 37.9, 32.9, 32.2, 19.3。

LC-MS[M+H] $^+$ 466.2

實例 35

(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N-[(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)甲基]環戊烷-1,3-二胺

a) 1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

使 1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(0.500 g, 4.23 mmol)溶解於乾燥 THF 並在冰浴上冷卻。加入氫化鈉(152 mg, 6.35 mmol)並攪拌反應 5 分鐘。加入甲基碘(0.39 mL, 6.3 mmol)並繼續攪拌 30 分鐘。將該混合物倒入水中並以乙醚萃取三次。組合之醚層以水洗滌，在 Na_2SO_4 上乾燥並蒸發。產物同樣使用於以下步驟。產量：180 mg(32%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 8.24 (d, 1H),

7.50 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.89 (s, 3H)。

b) 1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲醛

使 1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶 (0.180 g, 1.36 mmol) 及六亞甲基四胺 (0.38 g, 2.7 mmol) 溶解於 5 mL TFA 並攪拌下加熱至 80°C 歷經 4 小時。蒸發 TFA 並使殘餘物在水及 EtOAc 之間分溶。藉由加入 2 M NaOH 將混合物製成鹼性。以 EtOAc 萃取水層兩次，且組合之有機層以水洗滌，在 Na₂SO₄ 上乾燥並蒸發。在二氧化矽上以 DCM/MeOH 95/5 使粗產物急驟層析。產量：99 mg (45%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.02 (s, 1H), 8.81 (bd, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 3.97 (s, 3H)。

c) (1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)甲基]環戊烷-1,3-二胺

使 (1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺 (75 mg, 0.29 mmol) 及 1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-甲醛 (44 mg, 0.28 mmol) 溶解於 5 mL DCM 並攪拌反應四天。蒸發溶劑並使殘餘物溶解於 10 mL 甲醇且加入硼氫化鈉 (100 mg, 2.6 mmol)。攪拌反應 30 分鐘，其後蒸發溶劑。使殘餘物在水及 EtOAc 之間分溶。以 EtOAc 萃取水層兩次，且組合之有機層以水洗滌，在 Na₂SO₄ 上乾燥並蒸發。在 2 g Isolute Si 柱上以 DCM/MeOH/TEA 100/5/1 使粗產物層析。產量：68 mg (57%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.26 (m, 1H),

7.13 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.78 (bd, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 2H)。

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.9, 157.6, 157.0, 145.9, 145.22, 145.18, 139.2, 135.0, 133.6, 133.0, 131.7, 129.24, 129.16, 124.8, 124.7, 119.4, 119.1, 114.40, 114, 35, 112.7, 108.6, 108.3, 58.4, 52.6, 43.8, 41.7, 33.8, 33.4, 32.7, 19.8。

LC-MS[M+H] $^+$ 404.2。

實例 36

(1S,3S)-N-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基]環戊烷-1,3-二胺

a) 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲醛

該化合物係根據以上實例 35 步驟 b 自 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶 (V. A. Azimov, L. N. Yakhontov; Chem. Heterocycl. Compounds Engl. Transl. 1971, 13, 1145) (110 mg, 0.93 mmol) 及六亞甲基四胺 (261 mg, 1.86 mmol) 於 4 mL TFA 中製備。產量：63 mg (46%)。粗產物不經純化而用於下一步驟。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 10.14 (s, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.32 (m, 1H)。

b) 1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲醛

使 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲醛 (63 mg, 0.43 mmol) 溶解於 2 mL DMF 並加入氫化鈉 (15 mg, 0.64 mmol)。攪拌 5 分鐘後加入甲基碘 (61 mg, 0.43 mmol) 且攪拌該反應混合物 1.5

小時。將該混合物倒入水中並以EtOAc萃取三次。組合之有機層以水洗滌，在Na₂SO₄上乾燥及蒸發。在1 g Isolute Si柱上以DCM/MeOH 95/5使粗產物層析。產量：30 mg(43%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.24 (s, 1H), 8.60 (bd, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 3.86 (s, 3H)。

c)(1S,3S)-N-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基]環戊烷-1,3-二胺

使(1S,3S)-N-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺(51 mg, 0.19 mmol)及1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲醛(30 mg, 0.19 mmol)溶解於2 mL甲醇且使其反應隔夜。加入硼氫化鈉(35 mg, 0.94 mmol)並攪拌該混合物30分鐘。藉由加入2 M HCl停止反應，且攪拌5分鐘後該混合物以2 M NaOH製成鹼性並將其倒入水中。水層以EtOAc萃取三次且組合之有機層以水洗滌，在Na₂SO₄上乾燥及蒸發。粗產物在300×50 mm Kromasil C8柱100Å 10 μ 上層析並以CH₃CN:0.1 M NH₄OAc 20:80-100:0之梯度溶離。組合相關溶離份並蒸發有機溶劑。殘餘物藉由NaOH(水溶液)製成鹼性並以EtOAc萃取三次。組合之有機層以水洗滌，在Na₂SO₄上乾燥，過濾並蒸發。產量：46 mg(59%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.83 (bd, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.45-2.25 (m, 2H), 2.20-1.95 (m, 2H), 1.86 (m, 1H),

1.65-1.45 (m, 2H)。

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 161.0, 157.4, 150.0, 145.6, 145.4, 142.7, 131.0, 130.3, 124.9, 118.5, 116.6, 116.5, 114.3, 113.6, 108.3, 105.8, 57.5, 55.5, 52.2, 42.7, 41.1, 33.0, 32.8, 31.9, 19.1。

LC-MS[M+H] $^+$ 416.2。

實例 37

(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)環戊烷-1,3-二胺

a) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醛

使咪唑并[1,2-a]吡啶(0.500 g, 4.23 mmol)溶解於 1 mL DMF 且逐滴加入磷醯氯(0.71 g, 4.6 mmol)，並攪拌該混合物且使其經 LC-MS 檢查。1 小時後將該混合物倒入水中並以 1 M NaOH 製成鹼性。以 EtOAc 萃取該混合物三次且組合之有機層以水洗滌，在 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並蒸發。粗產物在矽膠上以 DCM:MeOH 99:1-96:4 急驟層析。產量：83 mg(13%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.95 (s, 1H), 9.50 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.13 (m, 1H)。

b) (1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)環戊烷-1,3-二胺

使(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺(76 mg, 0.29 mmol)及咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醛(43 mg, 0.29 mmol)溶解於 2 mL DCM 且使其反應 4 小時。加入三乙醯氧基

硼氫化鈉(112 mg, 0.53 mmol)並攪拌該混合物隔夜。根據LC-MS發現很多亞胺剩餘。加入硼氫化鈉(50 mg, 1.3 mmol)並繼續攪拌30分鐘。以2 M HCl酸化該混合物且5分鐘後將該混合物倒入水中,以2 M NaOH將其製成鹼性。以EtOAc萃取該混合物三次且組合之有機層以水洗滌,在Na₂SO₄上乾燥,過濾並蒸發。粗產物在2 g Isolute Si柱上以DCM/MeOH/TEA 100/5/1層析。產量: 91 mg(77%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (m, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.85 (bd, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.44 (bd, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.55-1.35 (m, 2H)。

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.9, 157.5, 156.9, 147.0, 145.7, 145.12, 145.08, 133.1, 129.2, 129.1, 125.7, 124.9, 124.8, 124.7, 123.3, 119.3, 119.1, 118.5, 113.0, 112.8, 108.6, 108.4, 58.6, 52.3, 43.0, 41.5, 33.1, 32.7, 19.7。

LC-MS[M+H]⁺390.2。

實例 38

(1S,3S)-N-{[5-(苄氧基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基]甲基}-N'-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺

a)5-(苄氧基)-1H-吡啶-3-甲醛

攪拌下將磷醯氯(1.5 g, 9.9 mmol)逐滴加入在冰浴上冷卻之15 mL DMF。移除該冷卻浴且使該混合物反應15分鐘。加入(苄氧基)-1H-吡啶(CAS序號1215-59-4)(2.00 g, 8.96

mmol)且加熱該混合物至50-60°C歷經1.5小時。然後將其倒入冰水並以2 M NaOH製成鹼性。使混合物回流2分鐘且冷卻後過濾以得到粉末，其以水洗滌並乾燥。產量：1.88 g(84%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.50-7.25 (m, 6H), 6.96 (dd, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.02 (s, 1H)。

b)5-(苜氧基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲醛

將5-(苜氧基)-1H-吡啶-3-甲醛(0.50 g, 2.0 mmol)懸浮於5 mL DMF並攪拌。加入氫化鈉(72 mg, 3.0 mmol)且當氣體析出減緩5分鐘後加入甲基碘(0.42 g, 3.0 mmol)且使其反應30分鐘。將該混合物倒入水中並以氯仿萃取4次。組合之有機層以水洗滌，在 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並蒸發。粗產物是純的。產量：0.50 g(95%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.94 (s, 1H), 7.92 (bd, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.83 (s, 3H)。

c)(1S,3S)-N-{[5-(苜氧基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基]甲基}-N'-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺

使(1S,3S)-N-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺(75 mg, 0.28 mmol)及5-(苜氧基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲醛(73 mg, 0.28 mmol)溶解於2 mL 甲醇並攪拌40小時。加入硼氫化鈉(52 mg, 1.38 mmol)並繼續攪拌30分鐘。混合物以

2 M HCl酸化且5分鐘後將該混合物倒入水中，以2 M NaOH製成鹼性。以EtOAc萃取該混合物三次且組合之有機層以水洗滌，在Na₂SO₄上乾燥，過濾並蒸發。粗產物在5 g Isolute Si柱上以DCM/MeOH/TEA 100/5/1層析。產量：110 mg(75%)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.89 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.80 (bd, 1H), 4.44, (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 2H)。

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.7, 157.1, 152.9, 149.7, 145.0, 137.6, 132.6, 128.3, 127.9, 127.6, 127.4, 124.6, 118.2, 113.3, 112.7, 112.4, 109.9, 108.1, 105.6, 102.5, 70.9, 57.1, 55.2, 51.7, 43.1, 40.7, 32.6, 32.4, 31.6, 18.8。

LC-MS[M+H]⁺521.3。

實例39至42藉由類似彼等上文中描述之方法合成。

起始物質之名稱/參考序號(CAS序號)，購得或藉由公開方法製備。

2,1,3-苯并噻二唑-4-甲醛，5170-68-3；3-(三氟甲氧基)苯甲醛，52771-21-8；2-溴-5-甲氧基苯甲醛，7507-86-0；1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醛，25016-12-0；3,4-二氯苯甲醛，6287-38-3。

中間體製備

(1S,3S)-N-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環己烷-1,3-二胺

a){(1S,3S)-3-[苄氧基羰基-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)胺基]環己基}胺基甲酸苄酯

在N₂氣氛下於70℃攪拌(1S,3S)-二苄基-環己烷-1,3-二基雙胺基甲酸酯(0.106 g, 0.28 mmol)、2-氯-7-甲氧基-4-甲基喹啉(0.057 g, 0.27 mmol)、Pd(OAc)₂(0.006 g, 0.03 mmol)、BINAP(0.017 g, 0.03 mmol)、Cs₂CO₃(0.267 g, 0.82 mmol)於甲苯(1 mL)中之混合物24小時。使反應混合物冷卻至室溫，以EtOAc/MeOH 10:1稀釋，通過二氧化矽短插塞過濾並濃縮。在Biotage Horizon二氧化矽濾筒上(梯度庚烷、10%EtOAc→100%EtOAc)純化殘餘物以得到0.126 g(66%)標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.87 (d, J= 9.1 Hz, 1H), 7.31-7.15 (m, 12H), 6.97 (s, 1H), 5.09-5.01 (m, 4H), 4.49-4.39 (m, 1H), 3.90 (bs, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.14 (bd, J= 13.3 Hz, 1H), 1.99 (bd, J= 11.5 Hz, 1H), 1.75-1.20 (m, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, MeOH-d₄) δ 162.5, 158.1, 156.5, 153.5, 149.8, 148.5, 138.4, 137.7, 129.4, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 126.2, 123.5, 122.1, 120.6, 108.1, 68.3, 67.2, 56.0, 55.6, 48.7, 36.4, 32.2, 30.2, 21.4, 18.7 ; LC-MS[M+H]⁺ 554.2。

b)(1S,3S)-N-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環己烷-1,3-二胺

在H₂氣氛下攪拌乙醇(5 mL)中之{(1S,3S)-3-[苄氧基羰基

-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)胺基]環己基}胺基甲酸苄酯 (0.126 g, 0.18 mmol)及活性碳(0.020 g)載 10 %Pd。4小時後，將混合物通過矽藻土過濾並濃縮。在 Isolute 2 g 急驟 Si 柱上以 EtOAc/MeOH 5:1(1%NEt₃)溶離來純化殘餘物以得到 0.047g(90%)標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.61 (d, J= 9.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.80 (dd, J=9.1, 2.6 Hz, 1H), 6.49 (d, J= 0.8 Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.45 (d, J= 0.8 Hz, 3H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.80-1.55 (m, 6H), 1.36-1.26 (m, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, MeOH-d₄) δ 162.2, 158.6, 150.8, 146.1, 125.8, 119.4, 113.7, 111.3, 106.4, 55.7, 47.1, 46.6, 40.4, 35.1, 32.0, 20.7, 18.7。

實例 39-42 之標題化合物自 (1S,3S)-N-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環己烷-1,3-二胺以合適醛進行還原胺化烷基化作用製備；

攪拌 (1S,3S)-N-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環己烷-1,3-二胺 (0.16 mmol)、該醛 (0.16 mmol)及 Pol-BH₃CN (0.100 g) 於 MeOH/CH₂Cl₂ 3:1 (1.5 mL) (含 HOAc (0.03 mL)) 中的混合物 3 天。將樹脂過濾出並以部分 (1-2 mL) MeOH 洗滌。將濾液濃縮並藉由 C8-HPLC (0.1 M 乙酸銨緩衝液：5%CH₃CN→100%CH₃CN) 純化。使含產物之溶離份濃縮，溶解於 EtOAc，以 1 M NaOH 洗滌，以 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮以得到 39-56% 產率之標題化合物。

實例 39

(1S,3S)-N-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[3-(三氟甲氧基)苄基]環己烷-1,3-二胺

^1H NMR (500 400MHz, CDCl_3 MeOH- d_4) δ 7.61 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 3H), 7.08-7.04 (m, 1H), 7.01 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J=8.9, 2.4$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.1-1.93 (m, 1H), 1.80-1.55 (m, 6H), 1.44-1.34 (m, 1H)。

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)。

LC-MS[M+H] $^+$ 460.1

實例 40

(1S,3S)-N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基甲基)-N'-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環己烷-1,3-二胺

^1H NMR (500 400MHz, CDCl_3 MeOH- d_4) δ 7.76 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 6.96 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J=9.0, 2.3$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.82-1.54 (m, 6H), 1.45-1.35 (m, 1H)。

^{13}C NMR (100 101 MHz, CDCl_3 MeOH- d_4) δ 162.2, 158.4, 156.3, 155.4, 150.7, 146.0, 133.8, 130.6, 129.2, 125.8, 121.0, 119.4, 113.7, 111.2, 106.4, 55.7, 52.3, 47.9, 46.7, 36.9, 32.6, 32.1, 20.8, 18.8。

LC-MS[M+H] $^+$ 434.1

實例 41

(1S,3S)-N-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-N'-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環己烷-1,3-二胺

^1H NMR (500 400 MHz, CDCl_3 MeOH- d_4) δ 7.62 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.01 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J=8.9, 2.4$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.84-1.56 (m, 6H), 1.42-1.32 (m, 1H)。

^{13}C NMR (100 101 MHz, CDCl_3 MeOH- d_4) δ 162.3, 158.6, 150.8, 148.1, 146.1, 132.2, 125.8, 119.4, 118.1, 113.7, 111.3, 106.4, 55.7, 52.3, 46.7, 40.3, 38.3, 37.1, 32.4, 32.2, 20.9, 18.8, 11.3。

LC-MS[M+H] $^+$ 394.2

實例 42

(1S,3S)-N-(2-溴-4-甲氧基苄基)-N'-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環己烷-1,3-二胺

^1H NMR (500 400 MHz, CDCl_3 MeOH- d_4) δ 7.61 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J=9.1, 2.4$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J=8.7, 3.0$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.82 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 3.78 (A, $J=13.9$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.82-1.55 (m, 6H), 1.47-1.35 (m, 1H)。

^{13}C NMR (100 101 MHz, CDCl_3 MeOH- d_4) δ 162.2, 160.7, 158.5, 150.7, 146.1, 142.0, 134.3, 125.8, 119.4, 117.1, 115.6, 115.0, 113.7, 111.2, 106.4, 55.8, 55.7, 52.8, 51.6, 46.7, 37.6, 32.5, 32.4, 20.9, 18.8。

LC-MS[M+H] $^+$ 484.1

藥理特性

MCH1受體放射性配位子結合

檢定在自表達人類黑色素濃縮激素受體1(MCH1r)之CHO-K1細胞製備的膜上執行。檢定在96孔板格式中以200 μl 每孔之最終反應體積執行。各孔含有以結合緩衝液(50 mM Tris, 3 mM MgCl_2 , 0.05 %牛血清蛋白(BSA))稀釋之6 μg 膜蛋白並加入放射性配位子 ^{125}I -MCH(IM344 Amersham)以得到每孔10 000 cpm(每分鐘計數)。各孔含有2 μl 合適濃度之在DMSO中製備的競爭性拮抗劑且將各孔置於30 $^{\circ}\text{C}$ 下靜置60分鐘。非特異結合係測定為使用1 μM MCH(黑色素濃縮激素, H-1482 Bachem)培育後其餘之彼結合。使用Micro96 Harvester(Skatron Instruments, Norway)藉由將該反應轉移至GF/A過濾器來終止反應。以檢定緩衝液洗滌過濾器。使用a1450 Microbeta TRILUX(Wallac, Finland)確定保留在過濾器上之放射性配位子數量。

自所有測定值減去非特異結合。最大結合係沒有任何競爭者存在時減去非特異結合之測定值所測定之彼結合。化合物在各濃度之結合根據下式繪圖

$$y=A+((B-A)/1+((C/x)^D)))$$

且估計了 IC_{50} ，其中

A為曲線之底部平穩段，即最終最小y值

B為曲線之頂部平穩段，即最終最大y值

C為曲線中部之x值。這代表 $A+B=100$ 時的 EC_{50} 對數值

D為斜率因子，x為最初已知的x值，y為最初已知的y值。

這裏例示之化合物在上述人類MCHr結合檢定中具有小於 $2\text{ }\mu\text{M}$ 之 IC_{50} 值。較佳化合物具有小於 $1\text{ }\mu\text{M}$ 之活性，例如大於0.001且小於 $1\text{ }\mu\text{M}$ 之活性。例如，下列 IC_{50} 獲自實例5之化合物， $0.026\text{ }\mu\text{M}$ ；實例16之化合物， $0.094\text{ }\mu\text{M}$ ；實例20之化合物， $0.56\text{ }\mu\text{M}$ ；實例32之化合物， $0.044\text{ }\mu\text{M}$ 及實例35之化合物， $0.83\text{ }\mu\text{M}$ 。

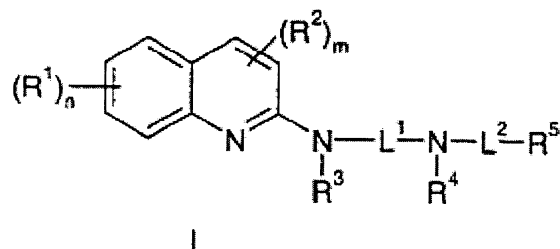
檢定亦在自穩定表達大鼠黑色素濃縮激素受體1(MCH1r)之HEK293細胞製備的膜上執行(Lembo等人Nature Cell Biol 1 267-271)。檢定在96孔板格式中以 $200\text{ }\mu\text{l}$ 每孔之最終反應體積執行。各孔含有以結合緩衝液(50 mM Tris ， 3 mM MgCl_2 ， 0.05% 牛血清蛋白(BSA))稀釋之 $5\text{ }\mu\text{g}$ 膜蛋白並加入放射性配位子 ^{125}I -MCH(IM344 Amersham)以得到每孔 $10\text{ }000\text{ cpm}$ (每分鐘計數)。各孔含有 $2\text{ }\mu\text{l}$ 合適濃度之在DMSO中製備的競爭性拮抗劑且將各孔置於室溫靜置60分鐘。非特異結合係測定為使用 $1\text{ }\mu\text{M}$ MCH(黑色素濃縮激素，H-1482 Bachem)培育後其餘之彼結合。使用Micro96 Harvester(Skatron Instruments，Norway)藉由將該反應轉移至GF/A過濾器來終止反應。以檢定緩衝液洗滌過濾器。使用a1450 Microbeta TRILUX(Wallac，Finland)確定保留在過

濾器上之放射性配位子數量。例如，下列 IC_{50} 獲自實例6之化合物， $0.079\ \mu M$ 。

本發明之化合物與先前技術中已知的化合物相比，具有效價更高、更有選擇性、活體內更有功效、更小毒性、更長效作用、產生更少副作用、更易吸收、更少代謝之優勢，及/或具有更好的藥物動力學概況，或具有其它優於彼等化合物的有用之藥理學或物理化學特性。

五、中文發明摘要：

本發明係關於式I之化合物，

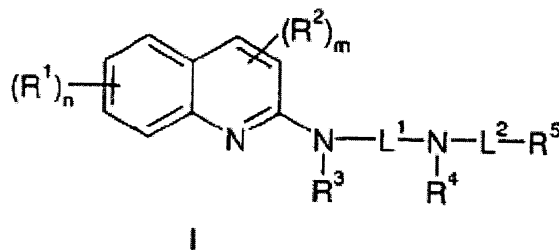


製備該等化合物之方法，其在治療肥胖、精神病症、認知病症、記憶病症、精神分裂症、癲癇症及相關疾病，以及諸如癡呆、多發性硬化、帕金森氏症(Parkinson's disease)、亨丁頓氏舞蹈病(Huntington's chorea)、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)之神經病症，及疼痛相關病症中的用途，且關於含有該等化合物的醫藥組合物。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種式I之化合物



其中

R^1 代表視情況經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基、視情況經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基、鹵基、氰基、基團 OSO_2C_{1-4} 烷基(其中該烷基視情況經一或多個氟原子取代)、基團 NR^aR^b (其中 R^a 及 R^b 獨立地代表H或 C_{1-4} 烷基，或 R^a 及 R^b 與其附接之氮原子一起代表飽和3至7員雜環，該環視情況包括O原子，形成如嗎啉環)、基團 $CONR^cR^d$ (其中 R^c 及 R^d 獨立地代表H或 C_{1-4} 烷基，或 R^c 及 R^d 與其附接之氮原子一起代表飽和3至7員雜環)，

n 代表0、1、2或3；

R^2 代表視情況經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基、視情況經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基、基團 NR^aR^b (其中 R^a 及 R^b 獨立地代表H或 C_{1-4} 烷基，或 R^a 及 R^b 與其附接之氮原子一起代表飽和3至7員雜環，該環視情況包括O，形成如嗎啉環)、基團 $CONR^cR^d$ (其中 R^c 及 R^d 獨立地代表H或 C_{1-4} 烷基，或 R^c 及 R^d 與其附接之氮原子一起代表飽和3至7員雜環)；

m 代表0或1；

R^3 代表H或 C_{1-4} 烷基；

L^1 代表 $(CH_2)_p C_{3-10}$ 環烷基 $(CH_2)_q$ 基團，其中p及q獨立地選自0及1，且其中該環烷基可為單環或雙環且可視情況橋接，橋接之限制條件為分別承載 R^3 及 R^4 之兩個氮不連接相同的碳原子，且其中該等碳原子之一可被O置換，或者替代地，基團 $-N(R^3)-L^1$ -或基團 $L^1-N(R^4)$ 一起代表含2至9個碳原子及分別承載 R^3 或 R^4 之氮的飽和雙環雜環；

R^4 代表H或視情況經一或多個下列基團取代之 C_{1-4} 烷基：氟或視情況經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基；

L^2 代表伸烷基鏈 $(CH_2)_s$ ，其中s代表1、2或3，其中該伸烷基鏈視情況經一或多個下列基團取代：氟或 C_{1-4} 烷基；

或者 L^2 亦可代表稠合至 R^5 之5-6員碳環，

R^5 代表苯基或萘基或選自下列基團之雜環基：噻吩基、呋喃基、吡啶基、吡咯基、喹啉基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并[b]噻吩基、咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基、噻二唑基、嘧啶基、吡唑基、噁唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪基、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1H-吲唑基、1H-吡咯并[3,2-h]喹啉基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基、2,1,3-苯并噻二唑基、2,1,3-苯并噁二唑基、喹啉基或三唑基，其中各 R^5 視情況經一或多個下列基團取代：氟基、鹵基、視情況經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基、視情況經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基，或經基團 $S(O)_a R^y$ 取代（其中a為0、1或2且 R^y 為視情況經下列基團取代之苯基：氟基、鹵基、視情況經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基或視情

沉經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基)，或經基團 $O_z(CH_2)_wR^z$ 取代 (其中 z 及 w 獨立地為 0 或 1 且 R^z 代表苯基或選自噻吩基、吡啶基、噻唑基、吡唑基之雜環基，其中各 R^z 視情況經一或多個下列基團取代：氟基、鹵基、視情況經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基或視情況經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基)；

以及其光學異構體及外消旋體，以及其醫藥學上可接受之鹽；

其限制條件為若

R^1 代表視情況經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基或視情況經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基；且

n 代表 0 或 1；且

R^2 代表視情況經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基或視情況經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基；且

m 代表 0 或 1；且

R^3 代表 H 或 C_{1-4} 烷基；且

L^1 代表環己基，其中分別承載 R^3 及 R^4 之兩個氮係經由該環己基的 1,3 或 1,4 位連接該環己基，或者 L^1 代表環戊基，其中分別承載 R^3 及 R^4 之兩個氮係經由該環戊基的 1,3 位連接該環戊基；且

L^2 代表伸烷基鏈 $(CH_2)_s$ ，其中 s 代表 1、2 或 3，其中該伸烷基鏈係視情況經一或多個下列基團取代： C_{1-4} 烷基；且

R^5 代表芳基，其中芳基意謂苯基或萘基，其各視情

況經一或多個下列基團取代：鹵基、 C_{1-4} 烷基或苯基，或者

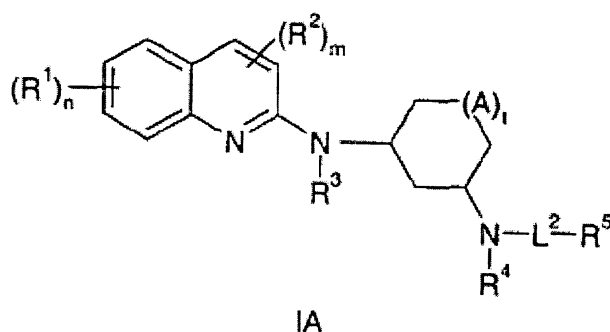
R^5 代表雜環基，其中該術語雜環基意謂噻吩基、呋喃基、吡啶基、吡咯基、喹啉基、吲哚基、苯并呋喃基或苯并[b]噻吩基，其各視情況經一或多個下列基團取代：鹵基或 C_{1-4} 烷基；

或者 L^2 代表稠合至 R^5 之 C_{5-6} 環烷基， R^5 為苯基或選自噻吩基、呋喃基或吡咯基之雜芳基；

那麼 R^4 不代表H或 C_{1-4} 烷基；且不包括1,4-酞-2,3,5-三脫氧基-3-[[[(3,4-二氯苯基)甲基]胺基]-5-[(4-乙氧基-2-喹啉基)胺基]-D-赤-戊糖醇。

2. 如請求項1之化合物，其中 L^1 代表單環 $-(CH_2)_pC_{5-6}(CH_2)_q$ -環烷基，其中p及q獨立地為0或1，其中在分別承載 R^3 及 R^4 的兩個氮之間存在3個碳原子，其中該環烷基之碳原子之一可被O置換，或者基團 $-N(R^3)-L^1$ -或基團 $L^1-N(R^4)$ 一起代表含4至6個碳原子及分別承載 R^3 或 R^4 之氮的飽和雜環。

3. 如請求項1或2之下式化合物



其中

R^1 代表氯、氟、甲氧基或基團 NR^aR^b (其中 R^a 及 R^b 獨立地代表 H 或 C_{1-4} 烷基)；

n 代表 0、1 或 2，且若 $n=1$ ，則該取代基係附接於 6 或 7 位；

R^2 代表視情況經一或多個氟取代的 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基、基團 NR^aR^b (其中 R^a 及 R^b 獨立地代表 H 或 C_{1-4} 烷基，或 R^a 及 R^b 與其附接之氮原子一起代表飽和 3 至 7 員雜環，該環視情況包括 O，形成如嗎啉環)、基團 $CONR^cR^d$ (其中 R^c 及 R^d 獨立地代表 H 或 C_{1-4} 烷基，或 R^c 及 R^d 與其附接之氮原子一起代表飽和 3 至 7 員雜環)；

m 代表 0 或 1；

R^3 代表 H；

A 代表 CH_2 且 t 為 0 或 1；

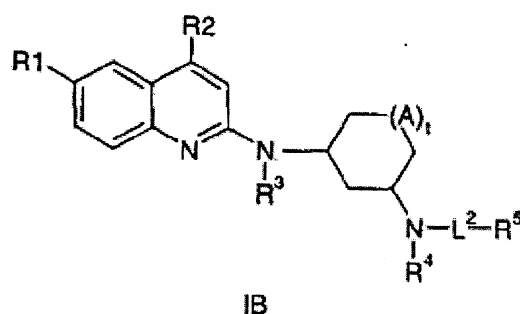
R^4 代表 H；

L^2 代表 CH_2 、 $C(CH_3)_2$ 或 CF_2 ；且

R^5 代表芳基或選自下列基團之雜環基：噻吩基、呋喃基、吡啶基、吡咯基、喹啉基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并[b]噻吩基、咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基、噻二唑基、嘧啶基、吡唑基、噁唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶、5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、1H-吲唑，其各視情況經一或多個下列基團取代：氟基、鹵基、視情況經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基、視情況經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基，或經基團 $S(O)_aR^y$ 取代 (其中 a 為 0、1 或 2 且 R^y

為視情況經下列基團取代之苯基：氰基、鹵基、視情況經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基或視情況經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基)，或經基團 $O_Z(CH_2)_wR^Z$ 取代(其中 z 及 w 獨立地為0或1且 R^Z 代表苯基或選自噻吩基、吡啶基、噻唑基、吡唑基之雜環基，其中各 R^Z 視情況經一或多個下列基團取代：氰基、鹵基、視情況經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基、視情況經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基)，以及其光學異構體及外消旋體，以及其醫藥學上可接受之鹽。

4. 如前述請求項中任一項之式IB化合物



其中

R^1 代表H、甲氧基、二甲基胺基、氯或氟；

R^2 代表H、視情況經一或多個氟取代的 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基、基團 NR^aR^b (其中 R^a 及 R^b 獨立地代表H或 C_{1-4} 烷基，或 R^a 及 R^b 與其附接之氮原子一起代表飽和3至7員雜環，該環視情況包括O，形成如嗎啉環)、基團 $CONR^cR^d$ (其中 R^c 及 R^d 獨立地代表H或 C_{1-4} 烷基，或 R^c 及 R^d 與其附接之氮原子一起代表飽和3至7員雜環)；

R^3 代表H；

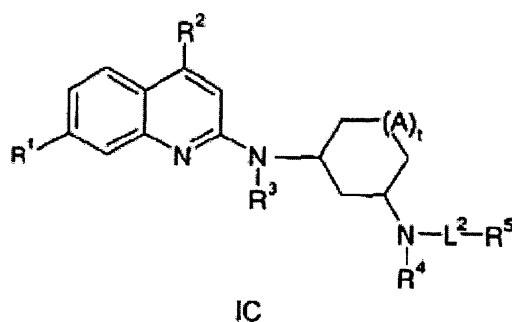
A代表 CH_2 且 t 為0或1；

R^4 代表 H；

L^2 代表 CH_2 、 $C(CH_3)_2$ 或 CF_2 ；且

R^5 代表 2-噻吩基、3-噻吩基、吡啶-3-基、2-吡咯基、5-噻吩基、4-噻吩基、吡啶基或喹啉-2-基，其各視情況經一或多個下列基團取代：氟基、鹵基、視情況經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基、視情況經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基，且另外若 R^5 為 2-噻吩基，那麼其視情況額外經吡啶基、2-噻吩基或 3-吡啶基取代，其各視情況經鹵基或視情況經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基取代，且若 R^5 為吡啶-3-基，那麼其視情況額外經 1-(噻吩-5-基)甲基(視情況經鹵基取代)取代。

5. 如前述請求項中任一項之式 IC 化合物



其中

R^1 代表 H、甲氧基、二甲基胺基、氯或氟；

R^2 代表 H、視情況經一或多個氟取代的 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基、基團 NR^aR^b (其中 R^a 及 R^b 獨立地代表 H 或 C_{1-4} 烷基，或 R^a 及 R^b 與其附接之氮原子一起代表飽和 3 至 7 員雜環，該環視情況包括 O，形成如嗎啉環)、基團 $CONR^cR^d$ (其中 R^c 及 R^d 獨立地代表 H 或 C_{1-4} 烷基，或 R^c 及 R^d 與其附接之

氮原子一起代表飽和3至7員雜環)；

R^3 代表H；

A代表 CH_2 且t為0或1；

R^4 代表H；

L^2 代表 CH_2 、 $C(CH_3)_2$ 或 CF_2 ；且

R^5 代表2-噻吩基、3-噻吩基、吡啶-3-基、2-吡咯基、5-噻吩基、4-噻二唑基、吡唑基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基或喹啉-2-基，其各視情況經一或多個下列基團取代：氟基、鹵基、視情況經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基、視情況經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基，且另外若 R^5 為2-噻吩基，則其視情況額外經吡啶基、2-噻吩基或3-吡唑基取代，其各視情況經鹵基或視情況經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基取代，且若 R^5 為吡啶-3-基，則其視情況額外經1-(噻吩-5-基)甲基(視情況經鹵基取代)取代。

6. 如請求項1至5中任一項之化合物，其中p為0，q為0且 L^1 為1,3-環己基。

7. 如前述請求項中任一項之化合物，其中該等兩個氮原子在該環烷基環上係呈反位取向。

8. 如請求項7之化合物，其中該等氮原子所附接之環烷基碳原子的絕對構型為S,S。

9. 如前述請求項中任一項之化合物，其中

R^5 代表下列基團之一：

1H-吡咯并[3,2-c]吡啶基；

1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基；

1H-吡啶基；

1-咪唑并[1,2-a]吡啶基；

5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪基；

1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基；

1H-吡咯并[3,2-h]喹啉基；

2,1,3-苯并噻二唑基；及

2,1,3-苯并噁二唑基；

其中該等雜環各視情況經一或多個下列基團取代：

氰基、鹵基、視情況經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基、視情況經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基，或經基團 $S(O)_aR^y$ 取代(其中 a 為0、1或2且 R^y 為視情況經下列基團取代之苯基：氰基、鹵基、視情況經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基或視情況經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基)，或經基團 $O_z(CH_2)_wR^z$ 取代(其中 z 及 w 獨立地為0或1且 R^z 代表苯基或選自噻吩基、吡啶基、噻唑基、吡唑基之雜環基，其中各 R^z 視情況經一或多個下列基團取代：氰基、鹵基、視情況經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷基或視情況經一或多個氟取代之 C_{1-4} 烷氧基)。

10. 如前述請求項中任一項之化合物，其中 L^1 代表 $(CH_2)_pC_{3-10}$ 環烷基 $(CH_2)_q$ 基團，其中 p 及 q 獨立地選自0及1，且其中該環烷基可為單環或雙環且可視情況橋接，橋接之限制條件為分別承載 R^3 及 R^4 之兩個氮不連接相同的碳原子，且其中該等碳原子之一可被O置換，或者替代地，基團 $-N(R^3)-L^1-$ 或基團 $L^1-N(R^4)-$ 一起代表含2至9個碳原子及分

別承載 R^3 或 R^4 之氮的飽和雙環雜環；其限制條件為 L^1 不為1,4-環己基或1,3-環戊基。

11. 一或多種下列化合物：

N,N-二甲基-2-[(3-[(5-吡啶-2-基-2-噻吩基)甲基]胺基)環己基)胺基]-喹啉-4-羧醯胺；

(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡咯-3-基)甲基]環己烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-(3-噻吩基甲基)環己烷-1,3-二胺；

(1R,3R)-N-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-(3-噻吩基甲基)環己烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲氧基喹啉-2-基)-N'-(3-噻吩基甲基)環己烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡咯-3-基)甲基]環戊烷-1,3-二胺；

N-(6-氟喹啉-2-基)-N'-(3-噻吩基甲基)環己烷-1,3-二胺；

N-(6-氟喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基]環己烷-1,3-二胺；

N-(6-氟喹啉-2-基)-N'-(喹啉-3-基甲基)環己烷-1,3-二胺；

N^6, N^6 -二甲基-N'-{3-[(3-噻吩基甲基)胺基]環己基}喹啉-2,6-二胺；

(1S,3S)-N-[(4-氟-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-N'-(6-甲

氧基-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-(1,2,3-噻二唑-4-基甲基)環戊烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(5-吡啶-2-基-2-噻吩基)甲基]環戊烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-({1-[(2-氯-1,3-噻唑-5-基)甲基]-1H-吡啶-3-基}甲基)-N'-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-({5-[1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-基]-2-噻吩基}甲基)環戊烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-(2,2'-二噻吩-5-基甲基)-N'-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺；

N⁴,N⁴-二甲基-N²-{3-[(3-噻吩基甲基)胺基]環己基}喹啉-2,4-二胺；

N⁴,N⁴-二甲基-N²-[3-({[2-(苯基磺基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}胺基)-環己基]喹啉-2,4-二胺；

N²-(3-{[(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)甲基]胺基}環己基)-N⁴,N⁴-二甲基喹啉-2,4-二胺；

3-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N-甲基-N-(3-噻吩基甲基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-胺；

6-甲氧基-4-甲基-N-(((1R,2S)-2-{[(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]胺基}環戊基)甲基)喹啉-2-胺；

(1S,3S)-N-(6-氯-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡

咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]環戊烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-3-[(3-[(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)胺基]環戊基)胺基)甲基]-1-甲基-1H-吡啶-6-碳腈；

(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡啶-2-基)甲基]環戊烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-({1-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-吡啶-3-基}甲基)環戊烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]環戊烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-({1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶-3-基}甲基)環戊烷-1,3-二胺；

3-[(1S,3S)-3-[(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)胺基]環戊基)胺基)甲基]-1-甲基-1H-吡啶-5-碳腈；

(1S,3S)-N-{[5-二氟甲氧基-1H-吡啶-3-基]甲基}-N'-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺；

(1S,2S,4R,6S)-N-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-(3-噻吩基甲基)二環[2.2.1]庚烷-2,6-二胺；

(1R,2S,4S,6S)-N-(6-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-(3-噻吩基甲基)二環[2.2.1]庚烷-2,6-二胺；

(1S,2S,4R,6S)-N-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]二環[2.2.1]庚烷-2,6-二胺；

6-甲氧基-4-甲基-N-[(1S,2R)-2-({[(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]胺基}甲基)環戊基]喹啉-2-胺；

(1S,3S)-N-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基

-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-3-基)甲基]環戊烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)甲基]環戊烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基]環戊烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-(6-氟-4-甲基喹啉-2-基)-N'-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基]環戊烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-{[5-(苄氧基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基]甲基}-N'-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環戊烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)-N'-[3-(三氟甲氧基)苄基]環己烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-(2,1,3-苯并噻二唑-4-基)甲基)-N'-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環己烷-1,3-二胺；

(1S,3S)-N-[(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-N'-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環己烷-1,3-二胺；及

(1S,3S)-N-(2-溴-4-甲氧基苄基)-N'-(7-甲氧基-4-甲基喹啉-2-基)環己烷-1,3-二胺；

及其醫藥學上可接受之鹽。

12. 如前述請求項中任一項之式I之化合物，其係用作藥劑。

13. 一種醫藥調配物，其包含如請求項1至11中任一項之式I之化合物及醫藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑。

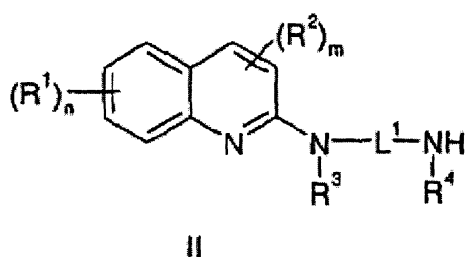
14. 一種如請求項1至11中任一項之式I之化合物的用途，其係用於製備供治療或預防肥胖相關疾病的藥劑。

15. 一種治療肥胖、精神病症、焦慮、焦慮憂鬱症、憂鬱、

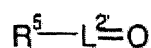
雙極性病、ADHD、認知病症、記憶病症、精神分裂症、癲癇症及相關疾病，以及神經病症及疼痛相關病症之方法，其包含將藥理學上有效量的如請求項1至11中任一項之化合物投予需要其之患者。

16. 如請求項1至11中任一項之化合物，其用於治療肥胖。

17. 一種製備式I之化合物的方法，其包含使式II之化合物



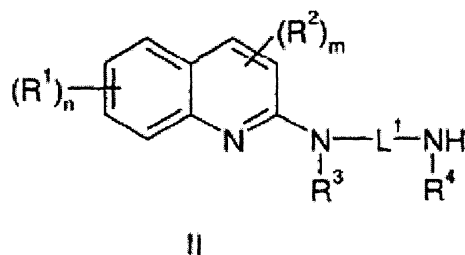
(其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 n 及 m 如前定義)與式III之化合物在還原烷基化條件下反應來製備



III

其中 R^5 如前定義，且 $L^{2'}$ 代表在化合物II與III反應後經還原得到 L^2 的基團。

18. 一種式II之中間體



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 n 及 m 係如請求項1所定義般。

19. 一種式V之化合物，其選自下列之一或多個：

(1S,3S)-二苄基-環己烷-1,3-二基雙胺基甲酸酯；及

(1S,3S)-環己烷-1,3-二胺二鹽酸鹽。

20. 一種治療肥胖、II型糖尿病、新陳代謝徵候群及預防II型糖尿病之方法，其包含將藥理學上有效量的如請求項1至11中任一項之化合物投予需要其之患者。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

