202446767

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202446767 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：113129912 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 01 月 17 日

(51)Int. Cl.： *C07D417/12 (2006.01)* *C07D491/107(2006.01)*
C07D417/14 (2006.01) *C07D487/10 (2006.01)*
C07D471/10 (2006.01) *C07D401/14 (2006.01)*
C07D495/04 (2006.01) *C07D413/14 (2006.01)*
C07D471/04 (2006.01) *C07D498/04 (2006.01)*
C07D491/052(2006.01) *C07D491/044(2006.01)*
A61K31/5377(2006.01) *A61K31/506 (2006.01)*
A61K31/501 (2006.01) *A61K31/519 (2006.01)*
A61K31/5383(2006.01) *A61K31/4985(2006.01)*
A61P9/00 (2006.01) *A61P3/06 (2006.01)*

(30)優先權：2019/01/18 美國 62/794,234

(71)申請人：瑞典商阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)
瑞典

(72)發明人：塞拉諾 吳 麥可 H SERRANO-WU, MICHAEL H. (US)；錢伯斯 馬克 CHAMBERS, MARK (GB)；高登史密斯 艾瑞卡 GOLDSMITH, ERICA (GB)；蒂爾尼 傑森 TIERNEY, JASON (GB)；杭杜 卡拉姆吉特 JANDU, KARAMJIT (GB)；克拉克 大衛 CLARK, DAVID (GB)；赫克利夫 保羅 HINCHLIFFE, PAUL (GB)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 341 頁

(54)名稱

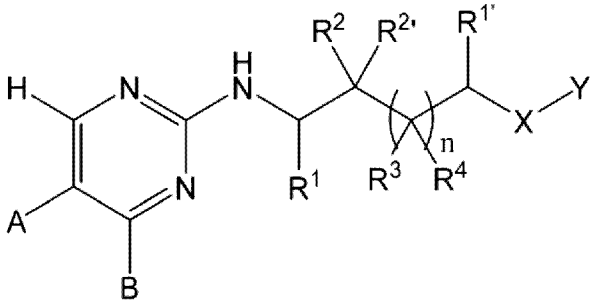
PCSK9 抑制劑及其使用方法

(57)摘要

本發明係關於新穎雜芳基化合物及其醫藥製劑。本發明進一步關於使用本文所揭示之新穎雜環化合物治療或預防心血管疾病之方法，及治療敗血症或敗血性休克之方法。

The invention relates to novel heteroaryl compounds and pharmaceutical preparations thereof. The invention further relates to methods of treating or preventing cardiovascular diseases, and methods treating sepsis or septic shock, using the novel heterocyclic compounds disclosed herein.

特徵化學式：



(I)

202440767
專利案號：113129912
202140747
原申請案號：109101673

【發明摘要】

【中文發明名稱】

PCSK9抑制劑及其使用方法

【英文發明名稱】

PCSK9 INHIBITORS AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本發明係關於新穎雜芳基化合物及其醫藥製劑。本發明進一步關於使用本文所揭示之新穎雜環化合物治療或預防心血管疾病之方法，及治療敗血症或敗血性休克之方法。

【英文】

The invention relates to novel heteroaryl compounds and pharmaceutical preparations thereof. The invention further relates to methods of treating or preventing cardiovascular diseases, and methods treating sepsis or septic shock, using the novel heterocyclic compounds disclosed herein.

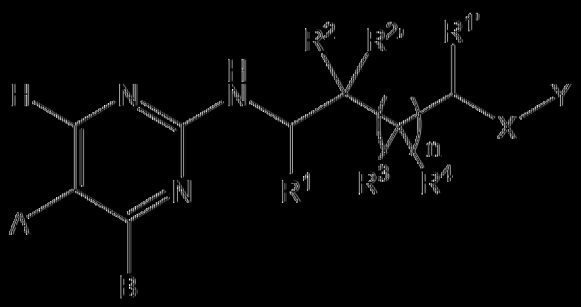
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

PCSK9抑制劑及其使用方法

【英文發明名稱】

PCSK9 INHIBITORS AND METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

【0001】PCSK9 (亦稱為「前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/kexin 9」)為分泌前蛋白轉化酶家族之成員且在膽固醇代謝中起重要作用。PCSK9獨立於其催化活性、經由LDL受體之增強降解而提高循環LDL膽固醇之含量。分泌的PCSK9在細胞表面結合至LDL受體(LDLR)之表皮生長因子域A (EGFA)，且PCSK9/LDL受體複合物內化至核內體/溶酶體隔室中。PCSK9對LDL受體的結合親和力在晚期核內體/溶酶體之酸性pH值下的增強減少LDL受體再循環，且改為靶向LDL受體以用於溶酶體降解。基因關聯研究已證明PCSK9中之功能損失型突變與低血漿LDL-C水準及不良心血管事件之發生率降低相關。

【0002】涉及PCSK9對LDL受體之作用的另一生物路徑為敗血性休克之發作。敗血性休克為嚴重微生物感染(敗血症)之通常致命併發症，其觸發不受控制之全身性發炎反應及隨後的器官衰竭。敗血症源自微生物細胞壁，其含有病原性脂質部分，諸如脂多醣(LPS；革蘭氏陰性細菌)。LPS為哺乳動物先天性免疫受體[鐸樣受體(TLR)]之強效配位體，且因此在敗血性發炎反應(敗血性休克或敗血症)中作用顯著。

【0003】PCSK9減少肝LDL受體對LPS的吸收，使得游離LPS過度

刺激身體對病原體之免疫反應，從而引起敗血症。因此，抑制PCSK9有益於保持肝LDL受體以回應於敗血症來實現全身性病原體清除及解毒。然而，除抗生素療法以外，當前不存在針對敗血症或敗血性休克之有效治療。

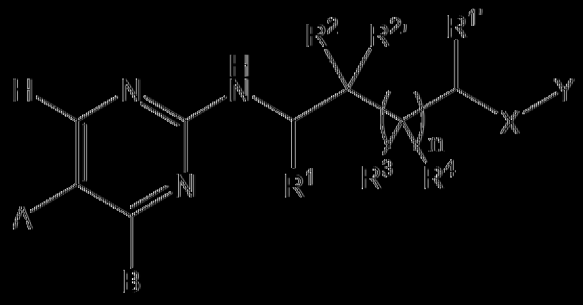
【0004】對於心血管疾病而言，用於抑制PCSK9之選項很少。士他汀(statin)實際上經由SREBP-2 (上調LDLR與PCSK9基因之轉錄因子)之表現增加來上調HepG2細胞及人類初級肝細胞中之PCSK9。因為PCSK9含量的升高降低細胞表面上LDL受體之豐度，所以增加之士他汀劑量未能實現成比例的LDL-膽固醇降低作用。

【0005】選擇性結合至細胞外PCSK9且阻止其與LDL受體之相互作用之兩種單株抗體(mAb)，阿利庫單抗(alirocumab)及依伏庫單抗(evolocumab)近來已得到FDA批准用於降低LDL-C水準。在臨床試驗中，阿利庫單抗展示LDL水準與安慰劑相比減少約50%。Elbitar等人, *Expert Opin Therapeutic Patents* 2016 26:1377-1392。服用依伏庫單抗之患者展示LDL水準之約60%至75%降低。此等藥物之效能展現PCSK9抑制劑有效治療患有高膽固醇血症及其他心血管疾病之彼等患者之可能性。然而，兩種抗體藥物均需要靜脈內投藥且可在體內引起過敏性反應或其他有害免疫反應。

【0006】不同於可為間歇性之感染，心血管疾病通常需要在個人整個生命期間的管理。因此，易於給藥及投與變為對患者遵從維持藥物治療之關鍵因素。需要具有增加之功效及更易於投與(可藉由小分子PCSK9抑制劑實現)的PCSK9抑制劑。

【發明內容】

[000'7] 本文揭示式(I)化合物



(I)

其中：

A選自H、鹵基、羥基、烷基、硫烷基、烯基、烷氧基、醯氧基、氰基、環烷基、-C(O)OR^{6}及-C(O)NR^{6}R^7；

B選自H、烷基及鹵基，或

A及B與其所連接之碳原子結合在一起形成5員或6員雜芳基；

X為NR^{5}或O；

R^{1}及R$^{1'}$各自獨立地選自H及烷基；或

若n為0，則R^{1}及R$^{1'}$與其所連接之原子一起形成4員至8員環烷基或環烯基環；

R^{2}選自H、鹵基、烷基、烷氧基、醯胺基烷基、胺基烷基、羥烷基、烷胺基、氰基及羥基；或

R^{1}及R^{2}與其所連接之原子一起形成3員至8員環烷基或雜環基環；或

R$^{1'}$及R^{2}與其所連接之原子一起形成3員至8員環烷基或雜環基環；

R$^{2'}$選自H、鹵基、烷基、烷氧基、醯胺基烷基、胺基烷基及氰基，或

R^{2}及R$^{2'}$與其所連接之碳原子結合在一起形成3員至8員環烷基或雜環基環；

各R^3及R^4獨立地為H或烷基；或

R^2及R^3與其所連接之原子一起形成3員至8員環烷基或雜環基環；及

R^5為H或烷基；或

R^1及R^5與其所連接之原子一起形成6員至8員環烷基或雜環基環；或

R^2及R^5與其所連接之原子一起形成5員至8員環烷基或雜環基環；

各R^6及R^7獨立地為H或烷基；

Y選自芳基、雜芳基及雜環基；

及

n為0或1。

【0008】在某些實施例中，本發明提供一種適用於治療或預防個體之心血管疾病之醫藥組合物，其包含有效量之本文所描述之化合物(例如本發明化合物，諸如式(I)化合物)中之任一者及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。在某些實施例中，醫藥製劑可用於治療或預防如本文所述之病狀或疾病。

【0009】本文揭示受益於PCSK9抑制之治療疾病及病狀之方法。此等疾病包括但不限於心血管疾病，諸如高膽固醇血症、高脂質血症、高脂蛋白血症、高三酸甘油酯血症、血脂異常、異常脂蛋白血症、動脈粥樣硬化、肝脂肪變性、代謝症候群及冠狀動脈疾病。

【0010】可使用本文所描述之方法治療之其他疾病及病狀包括但不限於敗血症及敗血性休克。

【0011】本文提供式(I)化合物與單株抗體、士他汀及其他心血管試劑之組合療法，其可超出單獨輔助療法之能力地增強心血管治療益處。本文亦提供式(I)化合物與抗生素劑之組合療法，其可超出單獨輔助療法之

能力地減少敗血症及敗血性休克之發生及嚴重程度。

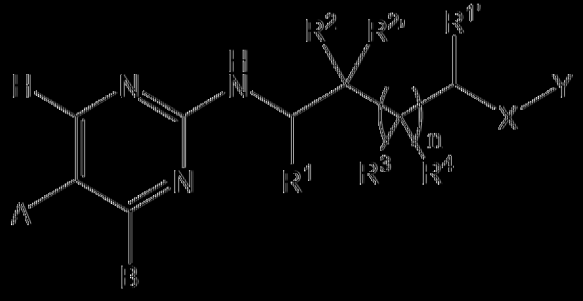
[實施方式]

[0012]

相關申請案

本申請案主張2019年1月18日申請之美國申請案第62/794,234號之優先權，該美國申請案以全文引用之方式併入本文中。

[0013] 本文揭示式(I)化合物



(I)

其中：

A選自H、鹵基、羥基、烷基、硫烷基、烯基、烷氧基、醯氧基、氰基、環烷基、-C(O)OR^{6}及-C(O)NR^{6}R^7；

B選自H、烷基及鹵基，或

A及B與其所連接之碳原子結合在一起形成5員或6員雜芳基；

X為NR^{5}或O；

R^{1}及R$^{1'}$各自獨立地選自H及烷基；或

若n為0，則R^{1}及R$^{1'}$與其所連接之原子一起形成4員至8員環烷基或環烯基環；

R^{2}選自H、鹵基、烷基、烷氧基、醯胺基烷基、胺基烷基、羥烷基、烷胺基、氰基及羥基；或

R^1及R^2與其所連接之原子一起形成3員至8員環烷基或雜環基環；或

$R^{1'}$及R^2與其所連接之原子一起形成3員至8員環烷基或雜環基環；

$R^{2'}$選自H、鹵基、烷基、烷氧基、醯胺基烷基、胺基烷基及氰基，或

R^2及$R^{2'}$與其所連接之碳原子結合在一起形成3員至8員環烷基或雜環基環；

各R^3及R^4獨立地為H或烷基；或

R^2及R^3與其所連接之原子一起形成3員至8員環烷基或雜環基環；及

R^5為H或烷基；或

R^1及R^5與其所連接之原子一起形成6員至8員環烷基或雜環基環；或

R^2及R^5與其所連接之原子一起形成5員至8員環烷基或雜環基環；

各R^6及$R^{6'}$獨立地為H或烷基；

Y選自芳基、雜芳基及雜環基；

及

n為0或1。

[0014] 本文揭示式(I')化合物



(I')

其中：

A選自H、鹵基、烷基、硫烷基、烯基、烷氧基、醯氧基、氰基、環烷基、-C(O)OR^6及-C(O)$NR^6R^{6'}$；

B選自H、烷基及鹵基；

R^1及$R^{1'}$各自獨立地選自H及烷基；或

若n為0，則R^1及$R^{1'}$與其所連接之原子一起形成4員至8員環烷基環；

R^2選自H、鹵基、烷基、烷氧基、醯胺基烷基、胺基烷基、羥烷基、烷胺基、氰基及羥基；或

R^1及R^2與其所連接之原子一起形成3員至8員環烷基或雜環基環；或

$R^{1'}$及R^2與其所連接之原子一起形成3員至8員環烷基或雜環基環；

$R^{2'}$選自H、鹵基、烷基、烷氧基、醯胺基烷基、胺基烷基及氰基；或

R^2及$R^{2'}$與其所連接之碳原子結合在一起形成3員至8員環烷基或雜環基環；

各R^3及R^4獨立地為H或烷基；或

R^2及R^3與其所連接之原子一起形成3員至8員環烷基或雜環基環；及

R^5為H或烷基；或

R^1及R^5與其所連接之原子一起形成6員至8員環烷基或雜環基環；或

R^2及R^5與其所連接之原子一起形成5員至8員環烷基或雜環基環；

各R^6及R^7獨立地為H或烷基；

Het為雜芳基或雜環基；及

n為0或1。

【0015】將下文及本文中之所有實施例理解為式(I)及式(I')兩者之實施例。

【0016】在某些實施例中，如技術方案1之化合物，其中A選自H、羥基、硫烷基、烷基、烷氧基、醯氧基、氰基、環烷基、-C(O)OR^6及-

$C(O)NR^6R^7$。

【0017】在某些實施例中，A為H，而在其他實施例中，A為烷基，諸如硫烷基。在某些實施例中，A選自$-SCH_3$、$-SCHF_2$及$-OCHF_2$。在一些實施例中，A為烷氧基。在其他實施例中，A為環烷基。在某些實施例中，B為H。

【0018】在某些實施例中，A及B與其所連接之碳原子結合在一起形成吡咯基或噻吩基環，其未經取代或經一或多個烷基取代。

【0019】在某些實施例中，X較佳為NR5。在其他實施例中，Y較佳為雜芳基或雜環基。

【0020】在某些實施例中，R^1及$R^{1'}$各自為H。然而，當n為0時，R^1及$R^{1'}$與其所連接之原子一起可形成4員至8員環烷基環。在一些實施例中，環烷基為單環或雙環。在其他實施例中，R^1及$R^{1'}$與其所連接之原子一起可形成4員至8員環烯基環。在一些實施例中，環烷基環為環戊基環，諸如*S*,*S*-環戊基。在一些實施例中，環烷基環經羥基或羥烷基取代。

【0021】在某些實施例中，R^2選自H、鹵基、烷基、烷氧基、醯胺基烷基、胺基烷基、烷胺基、氰基及羥基。在某些實施例中，R^2為C_{1-3}烷基。R^2可經一或多個選自胺基、醯胺基、氰基、羥基及雜環基之取代基取代。在一些實施例中，$R^{2'}$為C_{1-3}烷基，而在其他實施例中，$R^{2'}$為H。

【0022】在某些實施例中，R^1及R^2與其所連接之原子一起形成3員至8員環烷基或雜環基環。在其他實施例中，$R^{1'}$及R^2與其所連接之原子一起形成3員至8員環烷基或雜環基環。在某些實施例中，R^2及$R^{2'}$與其所連接之碳原子結合在一起形成3員至8員環烷基或雜環基環。

【0023】在某些實施例中，R^3為C_{1-3}烷基，而在其他實施例中，R^3

為H。在某些實施例中，R^4為H。

【0024】在某些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子一起形成3員至8員環烷基或雜環基環。在其他實施例中，R^1及R^5與其所連接之原子一起形成6員至8員環烷基或雜環基環。在其他實施例中，R^2及R^5與其所連接之原子一起形成5員至8員環烷基或雜環基環。

【0025】在某些實施例中，Y為單環雜芳基，諸如但不限於吡啶基、吡嗪基、嘧啶基及噻唑基。在其他實施例中，Y為單環雜芳基，諸如但不限於吡啶基、吡嗪基及嘧啶基。在一些實施例中，Y選自三氮烯基、噁唑基、異噁唑基、咪唑基、吡唑基及三唑基。單環雜芳基可未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代：烷基、硫烷基烷氧基、烷氧基羰基、醯胺基、羧基、氰基、鹵基、雜芳基、硝基、磺醯胺基及硫烷基。在另一實施例中，Y為可未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代的單環雜芳基：烷基、硫烷基、烷氧基、烷氧基羰基、醯胺基、羧基、氰基、鹵基、芳基、雜芳基、雜環基、硝基、磺醯胺基及硫烷基。

【0026】在某些實施例中，單環雜芳基經選自以下之芳基、雜芳基或雜環基取代：苯基、吡啶基、2-羥基吡啶基、哌啶酮基、2-羥基-1-甲基吡啶基、三唑基、咪唑啶酮基、嘧啶酮基、2-羥基異喹啉基、3-羥基噠嗪基、吡咯啶酮基、吡唑基及嗎啉酮基。在某些較佳實施例中，Y為6員單環雜芳基。在一些實施例中，單環雜芳基經雜芳基或雜環基取代，該雜芳基或雜環基經一或多個選自鹵基、CN、烷基、烷氧基、羥基、羧基、-CO_2烷基及四唑基之取代基取代。在某些較佳實施例中，單環雜芳基相對於X安置於A之對位上。

【0027】在其他實施例中，Y為雙環雜芳基，諸如但不限於苯并噻

唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、三唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、喹啉基及喹噁啉基。雙環雜芳基可未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代：烷基、鹵烷基、羥烷基、硫烷基、烷氧基、烷氧基羰基、醯胺基、羧基、氰基、鹵基、雜芳基、硝基及磺醯胺基。在某些實施例中，雙環雜芳基未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代：硫烷基、烷氧基羰基、醯胺基、羧基、鹵基及雜芳基。

【0028】在某些實施例中，Y經式-C(O)NR^{8}R^{9}或-NR^{9}C(O)R^{10}之醯胺基取代基取代，其中

R^{8}及R^{9}各自獨立地選自H、烷基、雜環基及雜芳基；或

R^{8}及R^{9}與其所連接之氮原子結合在一起形成

4員、5員、6員或7員雜環或雜芳環；及

R^{10}為烷基。

【0029】在某些實施例中，Y經式-S(O)$_2$NR^{8}R^{9}或-NR^{9}S(O)$_2$R^{10}之磺醯胺基取代基取代；其中

R^{8}及R^{9}各自獨立地選自H、烷基及雜芳基；或

R^{8}及R^{9}與其所連接之氮原子結合在一起形成

4員、5員、6員或7員雜環；及

R^{10}為烷基。

【0030】式(I)中之變數Y之所有前述實施例應理解為亦為式(I')中之變數Het之實施例。

【0031】在某些實施例中，R^{8}及R^{9}各自獨立地選自H、甲基、乙基、三唑基及吡唑基。在R^{8}及R^{9}中之一或兩者為烷基之實施例中，各烷基獨立地未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代：甲基、甲氧基、羧

基、氰基、羥基、二甲胺基、乙氧羰基、苯基、甲氧苯基、噁二唑基、四唑基、2-甲基-四唑基、三唑基、1-甲基三唑基、4-甲基三唑基及2,4-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮基。在某些實施例中，R^8及R^9與其所連接之氮原子結合在一起形成選自以下之雜環：氮丙環(aziradine)、異噻唑啶-1,1-二氧化物、氮雜環丁烷、噻唑-4(5Hn)-酮、嗎啉、哌啶、哌嗪、吡咯啶、硫嗎啉-1,1-二氧化物、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷。在一些實施例中，R^8及R^9與其所連接之氮原子結合在一起形成選自以下之雜環：2,8-二氮雜螺[5,5]十一烯，四氫咪唑并[1,2-a]吡嗪，八氫吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪，四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶，2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷，四氫吡咯并[3,4-c]吡唑，硫嗎啉，2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬烷，2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-酮，四氫-1,7-萘啶，1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-酮，四氫吡咯并[3,4-d]咪唑，嘧啶，8-氧雜-2-氮雜螺[4.5]癸烷，六氫-3H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-3-酮，1-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬烷，八氫環戊并[c]吡咯，四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪，2,7-二氮雜螺[4.4]壬烷，2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷，7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷，1-氧雜-8λ^2-氮雜螺[4.5]癸烷，2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷，四氫呋喃，噁二唑，三唑，吡啶酮，四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3(2H)-酮，哌啶酮，3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷，5-氧雜-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷，吡唑，及噠嗪-3(2H)-酮。

【0032】在一些實施例中，雜環未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代：烷基、烷氧基羰基、鹵基、羥基、氰基、羧基及雜環基。在某些實施例中，雜環未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代：甲基、乙氧羰基、鹵基、羥基、氰基、羧基及氧雜環丁烷基。

【0033】在某些實施例中，本發明提供一種適合用於人類患者之醫

藥製劑，其包含上文所示之化合物(例如本發明化合物，諸如式(I)化合物)中之任一者，及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。在某些實施例中，醫藥製劑可用於治療或預防如本文所述之病狀或疾病。

【0034】所揭示之化合物中之任一者可用於製造用於治療本文所揭示之任何疾病或病狀之藥劑。

【0035】

定義

除非另外定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語均具有熟習本發明所屬技術者通常理解之含義。以下參考文獻為一般技術者提供本發明中所用術語中之多者的一般定義：Singleton等人, Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (第2版，1994)；The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker編, 1988)；The Glossary of Genetics, 第5版, R. Rieger等人(編), Springer Verlag (1991)；及Hale及Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991)。如本文所用，除非另外規定，否則以下術語具有下文歸屬於其之含義。

【0036】在本發明中，「包含(comprises)」、「包含(comprising)」、「含有」及「具有」及其類似術語可具有美國專利法中歸屬於其之含義，且可意謂「包括(includes)」、「包括(including)」及其類似術語；「基本上由……組成(consisting essentially of)」或「基本上由……組成(consists essentially)」同樣地具有美國專利法中所歸屬之含義，且該術語為開放式的，允許存在多於所列舉者，只要所列舉者的基本或新穎特徵不因存在多於所列舉者而變化即可，但不包括先前技術實施例。

【0037】除非明確陳述或自上下文顯而易見，否則如本文所用，術

語「或」應理解為包括性的。除非明確陳述或自上下文顯而易見，否則如本文所用，術語「一(a)」、「一(an)」及「該」應理解為單數或複數。

【0038】術語「醯基」為此項技術中公認的且係指由通式烴基C(O)-、較佳烷基C(O)-表示之基團。

【0039】術語「醯胺基」為此項技術中公認的且係指經醯基取代之胺基，且可例如由式烴基C(O)NH-表示。

【0040】術語「醯氧基」為此項技術中公認的且係指由通式烴基C(O)-、較佳烷基C(O)-表示之基團。

【0041】術語「烷氧基」係指連接有氧的烷基，較佳為低碳數烷基。代表性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、第三丁氧基及其類似基團。

【0042】術語「烷氧基烷基」係指經烷氧基取代之烷基且可由通式烷基-O-烷基表示。

【0043】如本文所用，術語「烯基」係指含有至少一個雙鍵之脂族基且意欲包括「未經取代之烯基」及「經取代之烯基」，後者係指烯基之一或多個碳上的氫經取代基置換的烯基部分。此類取代基可存在於一或多個碳上，其中包括或不包括一或多個雙鍵。此外，此類取代基包括如下文所論述之所有對於烷基所涵蓋之取代基，除非穩定性不允許。舉例而言，涵蓋烯基經一或多個烷基、碳環基、芳基、雜環基或雜芳基取代。

【0044】「烷基」或「烷烴」為完全飽和之直鏈或分支鏈非芳族烴。通常，除非另外定義，否則直鏈或分支鏈烷基具有1至約20個碳原子，較佳1至約10個碳原子。直鏈及分支鏈烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基、戊基及辛

基。C_1-C_6直鏈或分支鏈烷基亦稱為「低碳數烷基」。

【0045】此外，如整個說明書、實例及申請專利範圍中所用之術語「烷基」(或「低碳數烷基」)意欲包括「未經取代之烷基」與「經取代之烷基」，後者係指烴主鏈之一或多個碳上的氫經取代基置換的烷基部分。若未另外規定，則此類取代基可包括例如鹵素、羥基、羰基(諸如羧基、烷氧基羰基、甲醯基或醯基)、硫羰基(諸如硫酯、硫乙酸根或硫甲酸根)、烷氧基、磷醯基、磷酸根、膦酸根、亞膦酸根、胺基、醯胺基、脒、亞胺、氰基、硝基、疊氮基、硫氫基、烷硫基、硫酸根、磺酸根、胺磺醯基、磺醯胺基、磺醯基、雜環基、芳烷基或芳族或雜芳族部分。熟習此項技術者應瞭解烴鏈上經取代之部分本身在適當時可經取代。舉例而言，經取代烷基之取代基可包括胺基、疊氮基、亞胺基、醯胺基、磷醯基(包括膦酸根及亞膦酸根)、磺醯基(包括硫酸根、磺醯胺基、胺磺醯基及磺酸根)及矽烷基之經取代及未經取代形式，以及醚、烷基硫基、羰基(包括酮、醛、羧酸根及酯)、$-CF_3$、-CN及其類似基團。下文描述例示性經取代之烷基。環烷基可進一步經烷基、烯基、烷氧基、烷基硫基、胺基烷基、經羰基取代之烷基、$-CF_3$、-CN及其類似基團取代。

【0046】術語「C_{x-y}」在與諸如醯基、醯氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基之化學部分結合使用時意謂包括鏈中含有x至y個碳的基團。舉例而言，術語「C_{x-y}烷基」係指鏈中含有x至y個碳的經取代或未經取代之飽和烴基，包括直鏈烷基及分支鏈烷基，包括鹵烷基，諸如三氟甲基及2,2,2-三氟乙基等。C_0烷基在基團位於末端位置時係指氫，位於內部時係指一鍵。術語「C_{2-y}烯基」及「C_{2-y}炔基」係指經取代或未經取代之不飽和脂族基，其長度及可能之取代與上述烷基類似，但分別含有至少一個雙鍵或

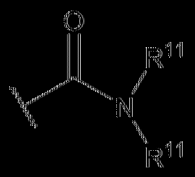
參鍵。

[0047] 如本文所用，術語「烷胺基」係指經至少一個烷基取代之胺基。

[0048] 如本文所用，術語「烷硫基」係指經烷基取代之硫醇基且可由通式烷基S-表示。

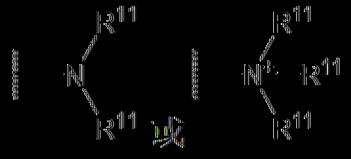
[0049] 如本文所用，術語「炔基」係指含有至少一個參鍵之脂族基且意欲包括「未經取代之炔基」及「經取代之炔基」兩者，後者係指具有置換炔基之一或多個碳上之氫的取代基的炔基部分。此類取代基可存在於一或多個碳上，其中包括或不包括一或多個參鍵。此外，此類取代基包括如上文所論述之對於烷基所涵蓋之所有取代基，除非穩定性不允許。舉例而言，涵蓋炔基經一或多個烷基、碳環基、芳基、雜環基或雜芳基取代。

[0050] 如本文所用，術語「醯胺」係指基團



其中各R^{11}獨立地表示氫或烴基，或兩個R^{11}與其所連接之N原子結合在一起形成環結構中具有4至8個原子之雜環。

[0051] 術語「胺」及「胺基」為此項技術中公認的且係指未經取代及經取代之胺及其鹽，例如可由下式表示之部分



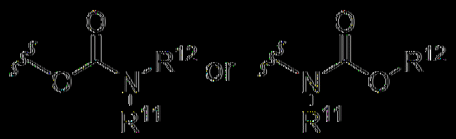
其中各R^{11}獨立地表示氫或烴基，或兩個R^{11}與其所連接之N原子結合在一起形成環結構中具有4至8個原子之雜環。如本文所用，術語「胺基烷

基」係指經胺基取代之烷基。

[0052] 如本文所用，術語「芳烷基」係指經芳基取代之烷基。

[0053] 如本文所用，術語「芳基」包括經取代或未經取代之單環芳族基，其中環之各原子為碳。較佳地，環為5員至7員環，更佳為6員環。術語「芳基」亦包括具有兩個或更多個環之多環系統，其中兩個或更多個碳為兩個鄰接環所共用，該等兩個鄰接環中至少一個環為芳族，例如另一環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基及/或雜環基。芳基包括苯、萘、菲、酚、苯胺及其類似物。

[0054] 術語「胺基甲酸酯」為此項技術中公認的且係指基團



其中R^{11}及R^{12}獨立地表示氫或諸如烷基之烴基，或R^{11}及R^{12}與一或多個插入原子結合在一起完成在環結構中具有4至8個原子之雜環。

[0055] 如本文所用，術語「碳環(carbocycle)」及「碳環(carbocyclic)」係指飽和或不飽和環，其中環之各原子為碳。術語碳環包括芳族碳環及非芳族碳環兩者。非芳族碳環包括環烷烴環，其中所有碳原子為飽和的；與環烯烴環，其含有至少一個雙鍵。

[0056] 術語「碳環」包括5員至7員單環及8員至12員雙環。雙環碳環之各環可選自飽和、不飽和及芳族環。碳環包括雙環分子，其中兩個環之間共用一個、兩個或三個或更多原子。術語「稠合碳環」係指雙環碳環，其中環中之每一者與另一環共用兩個相鄰原子。稠合碳環之各環可選自飽和、不飽和及芳族環。在一例示性實施例中，芳族環(例如苯基)可與飽和或不飽和環(例如環己烷、環庚烷或環己烯)稠合。飽和、不飽和及芳

族雙環之任何組合在價數准許時包括於碳環之定義中。例示性「碳環」包括環戊烷、環己烷、雙環[2.2.1]庚烷、1,5-環辛二烯、1,2,3,4-四氫萘、雙環[4.2.0]辛-3-烯、萘及金剛烷。例示性稠合碳環包括十氫萘、萘、1,2,3,4-四氫萘、雙環[4.2.0]辛烷、4,5,6,7-四氫-1H-茚及雙環[4.1.0]庚-3-烯。「碳環」可在能夠具有氫原子之任一或多個位置處經取代。

【0057】「環烷基」為完全飽和之環烴。「環烷基」包括單環及雙環。除非另外定義，否則通常，單環環烷基具有3至約10個碳原子，更通常3至8個碳原子。雙環環烷基之第二個環可選自飽和、不飽和及芳族環。環烷基包括雙環分子，其中兩個環之間共用一個、兩個或三個或更多原子。術語「稠合環烷基」係指雙環環烷基，其中環中之每一者與另一環共用兩個相鄰原子。稠合雙環環烷基之第二個環可選自飽和、不飽和及芳族環。「環烯基」為含有一或多個雙鍵之環烴。

【0058】如本文所用，術語「碳環基烷基」係指經碳環基取代之烷基。

【0059】術語「碳酸根」為此項技術中公認的且係指基團$-OCO_2-R^{10}$，其中R^{10}表示烴基。

【0060】如本文所用，術語「羧基」係指由式$-CO_2H$表示之基團。

【0061】如本文所用，術語「酯」係指基團$-C(O)OR^{10}$，其中R^{10}表示烴基。

【0062】如本文所用，術語「醚」係指經由氧連接於另一烴基之烴基。因此，烴基之醚取代基可為烴基-O-。醚可為對稱或不對稱的。醚之實例包括但不限於雜環-O-雜環及芳基-O-雜環。醚包括「烷氧基烷基」，其可由通式烷基-O-烷基表示。

【0063】如本文所用，術語「鹵基」及「鹵素」意謂鹵素且包括氯、氟、溴及碘。

【0064】如本文所用，術語「雜芳烷基(hetaralkyl)」及「雜芳烷基(heteroaralkyl)」係指經雜芳基取代之烷基。

【0065】如本文所用，術語「雜烷基」係指具有碳原子及至少一個雜原子之飽和或不飽和鏈，其中不存在相鄰之兩個雜原子。

【0066】術語「雜芳基(heteroaryl)」及「雜芳基(hetaryl)」包括經取代或未經取代之芳族單環結構，較佳5員至7員環，更佳5員至6員環，其環結構包括至少一個雜原子，較佳一至四個雜原子，更佳一或兩個雜原子。術語「雜芳基(heteroaryl)」及「雜芳基(hetaryl)」亦包括具有兩個或更多個環狀環之多環系統，其中兩個或更多個碳為兩個鄰接環所共用，其中環中之至少一者為雜芳環，例如，其他環狀環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基及/或雜環基。雜芳基包括例如吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、吡啶、吡嗪、噠嗪及嘧啶及其類似物。

【0067】如本文所用，術語「雜原子」意謂除碳或氫之外的任何元素的原子。較佳雜原子為氮、氧及硫。

【0068】術語「雜環基」、「雜環(heterocycle)」及「雜環(heterocyclic)」係指經取代或未經取代之非芳族環結構，較佳3至10員環，更佳3至7員環，其環結構包括至少一個雜原子，較佳一至四個雜原子，更佳一或兩個雜原子。術語「雜環基」及「雜環」亦包括具有兩個或更多個環狀環之多環系統，其中兩個或更多個碳為兩個鄰接環所共用，其中環中之至少一者為雜環，例如，其他環狀環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基及/或雜環基。雜環基包括例如哌啶、哌嗪、吡咯啶、

嗎啉、內酯、內醯胺及其類似基團。

【0069】如本文所用，術語「雜環基烷基」係指經雜環基取代之烷基。

【0070】如本文所使用，術語「烴基」係指經由碳原子鍵結之基團，該基團不具有=O或=S取代基，且通常具有至少一個碳-氫鍵及主要為碳之主鏈，但可視情況包括雜原子。因此，出於本申請案之目的，認為如甲基、乙氧基乙基、2-吡啶基及三氟甲基之基團為烴基，但諸如乙醯基(其在連接之碳上具有=O取代基)及乙氧基(其經由氧而非碳連接)之取代基不為烴基。烴基包括但不限於芳基、雜芳基、碳環、雜環基、烷基、烯基、炔基及其組合。

【0071】如本文所用，術語「羥烷基」係指經羥基取代之烷基。

【0072】術語「低碳數」當與諸如醯基、醯氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基之化學部分結合使用時，意欲包括取代基中存在十個或更少，較佳六個或更少非氫原子之基團。「低碳數烷基」例如係指含有十個或更少，較佳六個或更少碳原子的烷基。在某些實施例中，本文所定義之醯基、醯氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基取代基分別為低碳數醯基、低碳數醯氧基、低碳數烷基、低碳數烯基、低碳數炔基或低碳數烷氧基，不管其單獨出現或與其他取代基組合出現，諸如在所述羥烷基及芳烷基中(在此情況下，例如，當計數烷基取代基中的碳原子時不計數芳基內之原子)。

【0073】術語「多環基(polycyclyl)」、「多環(polycycle)」及「多環(polycyclic)」係指兩個或更多個環(例如環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基及/或雜環基)，其中兩個或更多個原子為兩個鄰接環所共用，

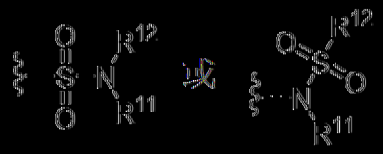
例如該等環為「稠合環」。多環之環中之每一者可經取代或未經取代。在某些實施例中，多環之各環在環中含有3至10個，較佳5至7個原子。

【0074】術語「矽烷基」係指連接有三個烴基部分之矽部分。

【0075】術語「經取代」係指部分具有置換主鏈之一或多個碳上之氫的取代基。應瞭解，「取代」或「經……取代」包括如下隱含限制條件：此類取代係根據經取代之原子及取代基的容許價數，且取代產生穩定化合物，例如其不會諸如藉由重排、環化、消除等自發發生轉換。如本文所用，術語「經取代」預期包括有機化合物之全部容許取代基。在一廣泛態樣中，容許的取代基包括有機化合物之非環狀及環狀、分支鏈及非分支鏈、碳環及雜環、芳族及非芳族取代基。對於合適有機化合物，容許的取代基可為一或多個及相同或不同。出於本發明之目的，諸如氮之雜原子可具有氫取代基及/或本文所描述之滿足雜原子價數之有機化合物的任何容許取代基。取代基可包括本文中所描述的任何取代基，例如鹵素、羥基、羰基(諸如羧基、烷氧基羰基、甲醯基或醯基)、硫羰基(諸如硫酯、硫乙酸根或硫甲酸根)、烷氧基、磷醯基、磷酸根、膦酸根、亞膦酸根、胺基、醯胺基、脒、亞胺、氰基、硝基、疊氮基、硫氫基、烷硫基、硫酸根、磺酸根、胺磺醯基、磺醯胺基、磺醯基、雜環基、芳烷基或芳族或雜芳族部分。熟習此項技術者應理解，取代基本身在適當時可經取代。除非特別陳述為「未經取代」，否則在本文中提及化學部分應理解為包括經取代之變體。舉例而言，提及「芳基」基團或部分隱含地包括經取代及未經取代之變體兩者。

【0076】術語「硫酸根」為此項技術中公認的且係指基團-OSO_3H或其醫藥學上可接受之鹽。

[0077] 術語「磺醯胺」為此項技術中公認的且係指由以下通式表示之基團：



其中R^{11}及R^{12}獨立地表示氫或諸如烷基之烴基，或R^{11}及R^{12}與一或多個插入原子結合在一起完成在環結構中具有4至8個原子之雜環。

[0078] 術語「亞碸」為此項技術中公認的且係指基團-S(O)-R^{10}，其中R^{10}表示烴基。

[0079] 術語「磺酸根」為此項技術中公認的且係指基團SO_3H或其醫藥學上可接受之鹽。

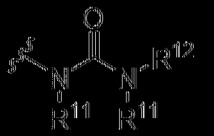
[0080] 術語「碸」為此項技術中公認的且係指基團-$S(O)_2$-R^{10}，其中R^{10}表示烴基。

[0081] 如本文所用，術語「硫烷基」係指經硫醇基取代之烷基。

[0082] 如本文所用，術語「硫酯」係指基團-C(O)SR^{10}或-SC(O)R^{10}，其中R^{10}表示烴基。

[0083] 如本文所用，術語「硫醚」等於醚，其中氧經硫置換。

[0084] 術語「脲」為此項技術中公認的且可由以下通式表示：



其中R^{11}及R^{12}獨立地表示氫或諸如烷基之烴基，或在一出現R^{11}與R^{12}及一或多個插入原子結合在一起完成環結構中具有4至8個原子之雜環。

[0085] 術語「保護基」係指當連接至分子中之反應性官能基時遮蔽、降低或預防該官能基之反應性的一組原子。通常，在合成過程期間可根據需要選擇性移除保護基。保護基之實例可見於Greene及Wuts,

Protective Groups in Organic Chemistry,第3版, 1999, John Wiley & Sons, NY及Harrison等人, *Compendium of Synthetic Organic Methods*,第1-8卷, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY。代表性氮保護基包括但不限於甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基、苯甲基、苯甲氧羰基(「CBZ」)、第三丁氧羰基(「BOC」)、三甲基矽烷基(「TMS」)、2-三甲基矽烷基-乙磺醯基(「TES」)、三苯甲基以及經取代之三苯甲基、烯丙氧基羰基、9-芴基甲氧羰基(「FMOC」)、硝基-藜蘆基氧基羰基(「NVOC」)及其類似基團。代表性羥基保護基包括但不限於羥基醯化(酯化)或烷基化之基團，諸如苯甲基及三苯甲基醚，以及烷基醚、四氫哌喃基醚、三烷基矽烷基醚(例如TMS或TIPS基團)、二醇醚，諸如乙二醇及丙二醇衍生物及烯丙基醚。

【0086】本發明包括如本文中所描述之所有醫藥學上可接受之經同位素標記之化合物，其中一或多個原子經具有相同原子數，但原子質量或質量數不同於在自然界中通常存在之原子質量或質量數的原子置換。在某些實施例中，本發明化合物增濃此類經同位素標記之物質(例如其中組合物中之化合物中之同位素之分佈不同於同位素之天然或典型分佈的化合物)。

【0087】適合包括在本發明化合物中之同位素的實例包括氫之同位素，諸如^{2}H及^{3}H；碳之同位素，諸如^{11}C、^{13}C及^{14}C；氯之同位素，諸如^{36}Cl；氟之同位素，諸如^{18}F；碘之同位素，諸如^{123}I及^{125}I；氮之同位素，諸如^{13}N及^{15}N；氧之同位素，諸如^{15}O、^{17}O及^{18}O；磷之同位素，諸如^{32}P；及硫之同位素，諸如^{35}S。

【0088】某些如本文所揭示之經同位素標記之化合物(例如併有放射

性同位素者)適用於藥物及/或受質組織分佈研究。放射性同位素氚(亦即^{3}H)及碳-14 (亦即^{14}C)鑒於其易於併入及就緒偵測手段而適用於此目的。

【0089】經諸如氘(亦即^{2}H)之較重同位素取代可提供由較大代謝穩定性產生之某些治療優勢，例如活體內半衰期增加或劑量需求降低，且因此在某些情況下可為較佳的。

【0090】經正電子發射同位素(諸如^{11}C、^{18}F、^{15}O及^{13}N)取代可適用於正電子發射斷層攝影術(PET)研究，以檢驗受質受體佔有率。

【0091】在某些實施例中，本發明化合物可為外消旋的。在某些實施例中，本發明之化合物可增濃一種對映異構體。舉例而言，本發明化合物可具有大於約30% ee、約40% ee、約50% ee、約60% ee、約70% ee、約80% ee、約90% ee或甚至約95% ee或更大ee。在某些實施例中，本發明化合物可具有超過一個立構中心。在某些此類實施例中，本發明化合物可增濃一或多種非對映異構體。舉例而言，本發明化合物可具有大於約30% de、約40% de、約50% de、約60% de、約70% de、約80% de、約90% de或甚至約95%或更大de。

【0092】在某些實施例中，可增濃治療性製劑以主要提供化合物(例如式(I))之一種對映異構體。對映異構性增濃混合物可包含例如至少約60莫耳%，或更佳至少約75莫耳%、約90莫耳%、約95莫耳%或甚至約99莫耳%之一種對映異構體。在某些實施例中，增濃一種對映異構體之化合物實質上不含另一對映異構體，其中實質上不含意謂與例如組合物或化合物混合物中之另一對映異構體之量相比，所討論之物質佔小於約10%、或小於約5%、或小於約4%、或小於約3%、或小於約2%、或小於約1%。舉例而言，若組合物或化合物混合物含有約98公克第一對映異構體及約2公克

第二對映異構體，則稱其為含有約98莫耳%第一對映異構體及僅約2%第二對映異構體。

【0093】在某些實施例中，可增濃治療性製劑以主要提供化合物(例如式(I))之一種非對映異構體。非對映異構增濃混合物可包含例如至少約60莫耳%，或更佳至少約75莫耳%、約90莫耳%、約95莫耳%或甚至約99莫耳%之一種非對映異構體。

【0094】涵蓋投與之術語「個體」包括但不限於人類(亦即，任何年齡組之男性或女性，例如小兒個體(例如嬰兒、兒童、青少年)或成年個體(例如年輕人、中年人或老年人))及/或其他靈長類動物(例如食蟹獼猴、恆河猴)；哺乳動物，包括商業上相關之哺乳動物，諸如牛、豬、馬、綿羊、山羊、貓及/或狗；及/或鳥類，包括商業上相關之鳥類，諸如雞、鴨、鵝、鵪鶉及/或火雞。較佳個體為人類。

【0095】如本文所用，「預防」病症或病狀之治療劑係指在統計樣品中，相對於未經治療之對照樣品，減少病症或病狀在經治療樣品中之發生率，或相對於未經治療之對照樣品，延緩病症或病狀之一或多種症狀之發作或降低病症或病狀之一或多種症狀之嚴重程度的化合物。

【0096】術語「治療」包括預防性及/或治療性治療。術語「預防性或治療性」治療為此項技術中公認的且包括向個體投與所揭示之組合物中之一或多者。若在臨床表現不希望的病狀(例如，個體之疾病或其他不希望的狀態)之前投與，則治療為預防性的(亦即，其保護個體以免罹患不希望的病狀)，而若在表現不希望的病狀之後投與，則治療為治療性的(亦即，意欲減輕、改善或穩定現存不希望的病狀或其副作用)。

【0097】術語「前藥」意欲涵蓋在生理條件下轉化成本發明之治療

活性劑(例如式(I)化合物)的化合物。製造前藥之通用方法應包括一或多種在生理學條件下水解揭露所要分子的所選部分。在其他實施例中，前藥藉由個體之酶活性轉化。舉例而言，酯或碳酸酯(例如，醇或羧酸之酯或碳酸酯)為本發明之較佳前藥。在某些實施例中，以上表示之調配物中之式(I)化合物中之一些或全部可由相應適合之前藥替換，例如，其中母體化合物中之羥基呈現為酯或碳酸酯或羧酸。

【0098】如本文所用，「有效量」係指足以達成所要生物作用之量。如本文所用，「治療有效量」係指足以達成所要治療作用之量。舉例而言，治療有效量可指足以改良癌症之至少一個病徵或症狀的量。

【0099】對治療方法的「反應」可尤其包括負面症狀之減少或改善、疾病或其症狀之進展減慢、有益症狀或臨床結果增加、副作用減輕、疾病穩定、疾病部分或完全治癒。

【0100】

使用方法

使用對來自患有常染色體顯性高膽固醇血症之個體之DNA的基因定位技術鑑別PCSK9基因(Abifadel,等人*Nat. Genet.* 2003 34:154-6)。所編碼之蛋白為主要在肝、腸、腎及神經系統中表現之絲胺酸蛋白酶。雖然不希望受任何特定理論束縛，但對基因中之突變的研究指示其推定作用獨立於其催化活性，在於減少細胞表面的LDL受體。(Abifadel,等人*Expert Opin. Ther. Pat.* 2010 20:1547-71)。PCSK9與受體之結合使得其溶酶體降解。此增強降解引起循環低密度脂蛋白LDL (LDL-c)之量增加。PCSK9藉由士他汀、SREBP-1a及SREBP-2、LXR促效劑及胰島素上調，但藉由膳食膽固醇、升糖素、炔雌醇、鵝去氧膽酸及膽酸活化之法尼醇X受體

(FXR)下調(Maxwell,等人*J. Lipid Res.* 2003 44:2109-19；Persson等人*Endocrinology* 2009 150:1140-6；Langhi等人*FEBS Lett.* 2008 582:949-55)。因為升高含量之PCSK9降低細胞表面上LDL受體之豐度，所以增加劑量之士他汀未能實現成比例的LDL-膽固醇降低結果。因此，本文揭示用於治療得益於抑制PCSK9由此降低LDL-c之廣泛範圍的心血管疾病及病狀之方法。

【0101】在某些實施例中，抑制PCSK9之方法發生在有需要之個體中，由此治療藉由PCSK9介導之疾病或病症。

【0102】另外，本文揭示治療或預防藉由PCSK9介導之疾病或病症之方法，其包含投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，本文揭示治療藉由PCSK9介導之疾病或病症之方法，其包含投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，本文揭示預防藉由PCSK9介導之疾病或病症之方法，其包含投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。經由抑制PCSK9之心血管事件之預防已描述例如在Robinson等人, *Artherosclerosis* 2015 243:593-597中。

【0103】例示性心血管疾病及病狀包括但不限於血脂異常、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、高脂質血症、低α脂蛋白血症、代謝症候群、糖尿病併發症、動脈粥樣硬化、中風、血管性癡呆、慢性腎病、冠心病、冠狀動脈疾病、視網膜病變、炎症、栓塞、周邊血管疾病或充血性心臟衰竭。

【0104】在某些實施例中，例示性心血管疾病及病狀包括但不限於高膽固醇血症、高脂質血症、高脂蛋白血症、高三酸甘油酯血症、血脂異常、異常脂蛋白血症、動脈粥樣硬化、肝脂肪變性、代謝症候群及冠狀動

脈疾病。在某些實施例中，疾病為高膽固醇血症，諸如家族性高膽固醇血症或常染色體顯性高膽固醇血症。在某些實施例中，疾病為高脂質血症。在某些實施例中，疾病為冠狀動脈疾病。

【0105】在某些實施例中，所揭示之治療方法可降低循環血清膽固醇，諸如LDL-膽固醇及VLDL-膽固醇之高含量。另外，所揭示之方法適用於減少循環血清三酸甘油酯、循環血清脂蛋白A、循環血清LDL及致動脈粥樣硬化脂蛋白。在某些實施例中，用所揭示之化合物及組合物治療之疾病或病狀包括動脈粥樣硬化及動脈粥樣硬化斑塊形成。PCSK9基因具有功能獲得型突變之個體亦在用所揭示之經由抑制PCSK9抵消突變之化合物及組合物治療之情況下受益。

【0106】對PCSK9之抑制亦已展示治療個體之敗血症的治療益處。敗血性休克為嚴重微生物感染(敗血症)之通常致命併發症，其觸發不受控制之全身性發炎反應及隨後的器官衰竭。敗血症源自微生物細胞壁，其含有病原性脂質部分，諸如脂多醣(LPS；革蘭氏陰性細菌)。LPS為哺乳動物先天性免疫受體[鐸樣受體(TLR)]之強效配位體，且因此在感染性發炎反應(敗血性休克或敗血症)中作用顯著。PCSK9減少肝LDL受體之LPS吸收，使得游離LPS過度刺激人體對病原體之免疫反應，從而引起敗血症。抑制PCSK9有益於保持肝LDL受體以實現全身性病原體清除及回應於敗血症之解毒(參見例如Walley等人*Sci. Translat. Med.* 2014 6:1-10)。

【0107】本文揭示治療敗血症或敗血性休克之方法，其包含投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，所揭示之治療方法適用於增加LPS吸收。某些實施例提供一種減少由敗血症或敗血性休克誘導之發炎反應的方法。

【0108】

組合治療

所揭示之化合物及組合物可與諸如適合於治療高含量LDL及三酸甘油酯之其他試劑的其他治療劑共投與。在某些實施例中，共投與一或多種另外治療劑與本發明化合物提供協同效應。在某些實施例中，共投與一或多種另外治療劑提供累加效應。

【0109】在一些實施例中，治療藉由PCSK9介導之疾病或病症之方法包含共投與PCSK9抑制劑與一或多種其他治療劑。在一些實施例中，PCSK9抑制劑為式(I)化合物。其他治療劑可包括單株抗體，諸如阿利庫單抗、依伏庫單抗、玻可昔單抗(bococizumab)、RG7652、LY3015014及mAb316P。其他例示性抗體包括以下文獻中所述之抗體：WO/2015/140079、WO/2015/142668、WO/2015/123423、WO/2015/073494、WO/2015/054619、WO/2014/197752、WO/2014/194111、WO/2014/194168、WO/2014/028354、WO/2013/039969、WO/2013/016648、WO/2012/101251、WO/2012/101253、WO/2012/101252、WO/2014/209384、WO/2014/150983、WO/2014/144080、WO/2013/166448、WO/2012/154999、WO/2013/008185、WO/2015/200438、WO/2014/107739、WO/2013/188855、WO/2013/169886、WO/2013/148284、WO/2013/091103、WO/2013/039958、WO/2012/177741、WO/2012/168491、WO/2012/170607、WO/2012/109530、WO/2012/088313、WO/2012/054438、WO/2011/072263、WO/2011/053759、WO/2011/053783及

WO/2011/037791。可與所揭示之化合物及組合物組合使用之其他治療劑包括已知其膽固醇降低活性之植物生物鹼及類黃酮，諸如小蘗鹼及槲皮素。在一些實施例中，膽固醇降低小分子(諸如依澤替布(ezetimbe)及甘蔗原素(policosanol))可作為另外治療劑投與。在某些實施例中，諸如BMS-962476及基於纖維結合蛋白之骨架域蛋白之多肽可與所揭示之化合物及組合物組合投與。其他例示性化合物包括以下文獻中所述之化合物：WO/2014/150326、WO/2014/150395、WO/2014/139008、WO/2014/140210、WO/2014/127316、WO/2014/005224、WO/2013/177536、WO/2011/152508、WO/2011/130354、WO/2011/006000及WO/2015/077154。

【0110】在某些實施例中，另外治療劑可為士他汀，諸如阿托伐他汀(atorvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、美伐他汀(mevastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、普伐他汀(pravastatin)、羅素他汀(rosuvastatin)及辛伐他汀(simvastatin)。在其他實施例中，所揭示之化合物可與HMG-CoA還原酶共投與。

【0111】任何HMG-CoA還原酶抑制劑均可用於本發明之組合態樣中。3-羥基-3-甲基戊二醯基-輔酶A (HMG-CoA)轉化為甲羥戊酸酯為膽固醇生物合成路徑中之早期及速率限制步驟。此步驟藉由酶HMG-CoA還原酶催化。士他汀抑制HMG-CoA還原酶催化此轉化。

【0112】術語HMG-CoA還原酶抑制劑係指抑制由酶HMG-CoA還原酶催化之羥甲基戊二醯基-輔酶A生物轉化為甲羥戊酸的化合物。此類抑制易於由熟習此項技術者根據標準分析確定(例如Meth. Enzymol. 1981; 71:455-509及其中所引用之參考文獻)。下文描述及參考多種此等化合

物，然而其他HMG-CoA還原酶抑制劑將為熟習此項技術者已知。美國專利第4,231,938號(其揭示內容以引用的方式併入本文中)揭示在培養屬於麴黴屬(Aspergillus)之微生物之後分離的某些化合物(諸如洛伐他汀)。此外，美國專利第4,444,784號(其揭示內容以引用之方式併入本文中)揭示前述化合物之合成衍生物，諸如辛伐他汀。此外，美國專利第4,739,073號(其揭示內容以引用的方式併入)揭示某些經取代之吲哚，諸如氟伐他汀。此外，美國專利第4,346,227號(其揭示內容以引用之方式併入)揭示ML-236B衍生物，諸如普伐他汀。另外，EP-491226A (其揭示內容以引用之方式併入)揭示某些吡啶基二羥基丙酸，諸如西立伐他汀。另外，美國專利第5,273,995號(其揭示內容以引用之方式併入)揭示某些6-[2-(取代-吡咯-1-基)烷基]哌喃-2-酮，諸如阿托伐他汀及其任何醫藥學上可接受之形式(亦即，LIPITOR®)。另外HMG-CoA還原酶抑制劑包括羅素他汀及匹伐他汀。

【0113】以引用的方式併入本文中之美國專利第5,273,995號中所揭示之阿托伐他汀鈣(亦即阿托伐他汀半鈣)目前作為Lipitor®出售。

【0114】士他汀亦包括諸如以下之化合物：U.S. RE37,314 E中所揭示之羅素他汀、EP 304063 BI及US 5,011,930中所揭示之匹提他汀(pitivastatin)，以引用的方式併入本文中之U.S. 4,444,784中所揭示之辛伐他汀；以引用的方式併入本文中之U.S. 4,346,227中所揭示之普伐他汀；以引用的方式併入本文中之U.S. 5,502,199中所揭示之西立伐他汀；以引用的方式併入本文中之U.S. 3,983,140中所揭示之美伐他汀；兩者均以引用的方式併入本文中之U.S. 4,448,784及U.S. 4,450,171中所揭示之韋羅他汀(velostatin)；以引用的方式併入本文中之U.S. 4,739,073中所揭示

之氟伐他汀；以引用的方式併入本文中之U.S. 4,804,770中所揭示之康百汀(compactin)；以引用的方式併入本文中之U.S. 4,231,938中所揭示之洛伐他汀；歐洲專利申請公開案第738510 A2號中所揭示之達伐他汀(dalvastatin)；歐洲專利申請公開案第363934 Al號中所揭示之弗多士他汀(fluindostatin)；及以引用的方式併入本文中之U.S. 4,450,171中所揭示之二氫康百汀。

【0115】任何HMG-CoA合成酶抑制劑可用於本發明之組合態樣中。術語HMG-CoA合成酶抑制劑係指抑制藉由酶HMG-CoA合成酶催化之羥甲基戊二醯基-輔酶A自乙醯基-輔酶A及乙醯乙醯基-輔酶A之生物合成的化合物。此類抑制易於由熟習此項技術者根據標準分析確定(Meth Enzymol. 1975; 35:155-160: Meth. Enzymol. 1985; 110:19-26及其中所引用之參考文獻)。下文描述及參考多種此等化合物，然而其他HMG-CoA合成酶抑制劑將為熟習此項技術者已知。美國專利第5,120,729號(其揭示內容以引用的方式併入本文中)揭示某些β-內醯胺衍生物。美國專利第5,064,856號(其揭示內容以引用的方式併入本文中)揭示藉由培養微生物(MF5253)製備之某些螺-內酯衍生物。美國專利第4,847,271號(其揭示內容以引用之方式併入本文中)揭示某些氧雜環丁烷化合物，諸如11-(3-羥甲基-4-側氧基-2-氧雜環丁基)-3,5,7-三甲基-2,4-十一-二烯酸衍生物。

【0116】降低HMG-CoA還原酶基因表現之任何化合物可用於本發明之組合態樣中。此等試劑可為HMG-CoA還原酶轉錄抑制劑，其阻斷DNA之轉錄，或轉譯抑制劑，其防止或減少編碼HMG-CoA還原酶之mRNA至蛋白質中之轉譯。此類化合物可直接影響轉錄或轉譯，或可藉由膽固醇生物合成級聯中之一或多種酶生物轉化成具有前述活性之化合物，或會引起

具有前述活性之異戊二烯代謝物之積聚。此類化合物可由藉由抑制位點-1蛋白酶(SI P)之活性或促效氧化固醇受體或拮抗SCAP來降低SREBP (固醇調節元件結合蛋白)含量來引起此作用。此類調節易於由熟習此項技術者根據標準分析確定(Meth. Enzymol. 1985; 110:9-19)。下文描述及提及若干化合物，然而HMG-CoA還原酶基因表現之其他抑制劑將為熟習此項技術者已知。美國專利第5,041,432號(其揭示內容以引用之方式併入)揭示某些經15取代之羊毛固醇衍生物。

【0117】抑制HMG-CoA還原酶之合成的其他氧化固醇由E.l. Mercer (Prog.Lip. Res. 1993;32:357-416)論述。

【0118】具有作為CETP抑制劑活性之任何化合物可充當本發明之組合療法態樣中之第二化合物。術語CETP抑制劑係指抑制膽固醇酯轉移蛋白(CETP)介導之各種膽固醇酯及三酸甘油酯自HDL輸送至LDL及VLDL的化合物。此類CETP抑制活性易於由熟習此項技術者根據標準分析確定(例如美國專利第6,140,343號)。熟習此項技術者將已知多種CETP抑制劑，例如揭示於通常指定之美國專利第6,140,343號及通常指定之美國專利第6,197,786號中之彼等抑制劑。CETP抑制劑亦描述於美國專利第6,723,752號中，其包括多種CETP抑制劑，包括(2R)-3-{[3-(4-氯-3-乙基-苯氧基)-苯基]-[[3-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲基]-胺基}-1,1,1-三氟-2-丙醇。此外，本文所包括之CETP抑制劑亦描述於2004年3月23日申請之美國專利申請案第10/807838號中。美國專利第5,512,548號揭示具有作為CETP抑制劑之活性之某些多肽衍生物，而某些CETP抑制性玫瑰菌素(rosenonolactone)衍生物及膽固醇酯之含磷酸酯類似物分別揭示於J. Antibiot, 49(8) 815-816 (1996)及Bioorg. Med. Chem. Lett.; 6:1951-1954

(1996)中。

【0119】可在本發明之組合態樣中使用任何PPAR調節劑。術語PPAR調節劑係指在哺乳動物，尤其人類中調節過氧化體增殖物活化劑受體(PPAR)活性之化合物。此類調節易於由熟習此項技術者根據文獻中已知之標準分析確定。咸信此類化合物藉由調節PPAR受體調節涉及脂質及葡萄糖代謝(諸如脂肪酸氧化中之彼等)以及涉及高密度脂蛋白(HDL)集合之關鍵基因的轉錄(例如載脂蛋白Al基因轉錄)，因此減少全身脂肪且增加HDL膽固醇。藉助於其活性，此等化合物亦降低三酸甘油酯、VLDL膽固醇、LDL膽固醇及其相關組分(諸如哺乳動物(尤其人類)中之脂蛋白元B)的血漿含量，以及增加HDL膽固醇及脂蛋白元Al。因此，此等化合物適用於治療及校正所觀測與動脈粥樣硬化及心血管疾病(包括低α脂蛋白血症及高三酸甘油酯血症)之發展及發病率相關的各種血脂異常。下文描述及參考多種此等化合物，然而，其他化合物將為熟習此項技術者所已知。國際公開案WO 02/064549號及02/064130號及2003年11月24日申請之美國專利申請案第10/720942號及2004年3月10日申請之美國專利申請案第60/552114號(其揭示內容以引用的方式併入本文中)揭示某些化合物，其為PPARa活化劑。

【0120】可在本發明之組合態樣中使用任何其他PPAR調節劑。特定言之，PPARp及/或PPARy之調節劑可與本發明化合物組合使用。PPAR抑制劑之實例描述於US2003/0225158中作為{5-甲氧基-2-甲基-4-[4-(4-三氟甲基-苯甲氧基)-苯甲硫基]-苯氧基}-乙酸。

【0121】任何MTP/Apo B (微粒體三酸甘油酯轉移蛋白及或脂蛋白元B)分泌抑制劑可用於本發明之組合態樣中。術語MTP/Apo B分泌抑制

劑係指抑制三酸甘油酯、膽固醇酯及磷脂之分泌的化合物。此類抑制易於由熟習此項技術者根據標準分析確定(例如Wetterau, J. R. 1992; Science 258:999)。多種MTP/Apo B分泌抑制劑將為熟習此項技術者所已知，包括英普他派(implitapide) (Bayer)及諸如揭示於WO 96/40640及WO 98/23593 (兩個例示性公開案)中之彼等的另外化合物。

【0122】任何角鯊烯合成酶抑制劑可用於本發明之組合態樣中。術語角鯊烯合成酶抑制劑係指抑制由酶角鯊烯合成酶催化的焦磷酸法呢酯之2個分子縮合而形成角鯊烯的化合物。此類抑制易於由熟習此項技術者根據標準分析確定(Meth. Enzymol. 1969; 15: 393-454及Meth. Enzymol. 1985; 110:359-373及其中所含之參考文獻)。多種此等化合物描述於且提及於下文中，然而其他角鯊烯合成酶抑制劑將為熟習此項技術者已知。美國專利第5,026,554號(其揭示內容以引用之方式併入)揭示微生物MF5465 (ATCC 74011)之醱酵產物，包括紮拉紮酸(zaragozic acid)。已彙編其他專利角鯊烯合成酶抑制劑之概述(Curr. Op. Then Patents (1993) 861-4)。

【0123】任何角鯊烯環氧酶抑制劑可用於本發明之組合態樣中。術語角鯊烯環氧酶抑制劑係指抑制由酶角鯊烯環氧酶催化之角鯊烯及分子氧生物轉化成角鯊烯-2,3-環氧化物的化合物。此類抑制易於由熟習此項技術者根據標準分析確定(Biochim. Biophys. Acta 1984; 794:466-471)。下文描述及提及多種此等化合物，然而其他角鯊烯環氧酶抑制劑將為熟習此項技術者所已知。美國專利第5,011,859號及第5,064,864號(其揭示內容以引用的方式併入)揭示角鯊烯之某些氟類似物。EP公開案395,768 A (其揭示內容以引用之方式併入)揭示某些經取代之烯丙胺衍生物。PCT公開案WO 9312069 A (其揭示內容以引用的方式併入本文中)揭示某些胺基醇衍生

物。美國專利第5,051,534號(其揭示內容以引用的方式併入本文中)揭示某些環丙基氧基-角鯊烯衍生物。

【0124】在本發明之組合態樣中，任何角鯊烯環化酶抑制劑可用作第二組分。術語角鯊烯環化酶抑制劑係指抑制由酶角鯊烯環化酶催化之角鯊烯-2,3-環氧化物生物轉化成羊毛固醇的化合物。此類抑制易於由熟習此項技術者根據標準分析確定(FEBS Lett. 1989; 244:347-350)。另外，下文所描述及提及之化合物為角鯊烯環化酶抑制劑，然而其他角鯊烯環化酶抑制劑亦將為熟習此項技術者已知。Pd公開案W09410150 (其揭示內容以引用之方式併入本文中)揭示某些1,2,3,5,6,7,8,8a-八氫-5,5,8(β)-三甲基-6-異喹啉胺衍生物，諸如N-三氟乙醯基-1,2,3,5,6,7,8,8a-八氫-2-烯丙基-5,5,8(β)-三甲基-6(β)-異喹啉胺。法國專利公開案2697250 (其揭示內容以引用的方式併入本文中)揭示某些β,β-二甲基-4-哌啶乙醇衍生物，諸如1-(1,5,9-三甲基癸基)-β,β-二甲基-4-哌啶乙醇。

【0125】任何組合角鯊烯環氧酶/角鯊烯環化酶抑制劑可用作本發明之組合態樣中之第二組分。術語組合角鯊烯環氧酶/角鯊烯環化酶抑制劑係指抑制經由角鯊烯-2,3-環氧化物中間物的角鯊烯生物轉化成羊毛固醇的化合物。在一些分析中，不可能區分角鯊烯環氧酶抑制劑與角鯊烯環化酶抑制劑；然而，熟習此項技術者認識到此等分析。因此，由組合角鯊烯環氧酶/角鯊烯環化酶抑制劑的抑制易於由熟習此項技術者根據角鯊烯環化酶或角鯊烯環氧酶抑制劑之前述標準分析來確定。下文描述及提及多種此等化合物，然而其他角鯊烯環氧酶/角鯊烯環化酶抑制劑將為熟習此項技術者所已知。美國專利第5,084,461號及第5,278,171號(其揭示內容以引用之方式併入)揭示某些氮雜十氫萘(azadecalin)衍生物。EP公開案468,434

(其揭示內容以引用之方式併入)揭示某些哌啶醚及硫醚衍生物，諸如2-(1-哌啶基)戊基異戊基亞碸及2-(1-哌啶基)乙基乙基硫。PCT公開案WO 9401404 (其揭示內容以引用之方式併入本文中)揭示某些醯基-哌啶，諸如1-(1-側氧基戊基-5-苯硫基)-4-(2-羥基-1-甲基)-乙基)哌啶。美國專利第5,102,915號(其揭示內容以引用之方式併入本文中)揭示某些環丙基氧基-角鯊烯衍生物。

【0126】本發明化合物亦可與起作用以降低血漿膽固醇含量之天然存在之化合物組合投與。此等天然存在之化合物通常稱為類藥劑營養品且包括例如大蒜萃取物及菸酸。菸酸之緩釋形式為可用的且稱為緩釋菸酸(Niaspan)。菸酸亦可與諸如洛伐他汀之其他治療劑或另一HMG-CoA還原酶抑制劑組合。與洛伐他汀之此組合療法稱為ADVICOR™ (Kos Pharmaceuticals Inc.)。

【0127】任何膽固醇吸收抑制劑可用作本發明之組合態樣中之另外化合物。術語膽固醇吸收抑制係指化合物阻止包含於腸內腔內之膽固醇進入腸細胞中及/或自腸細胞內傳遞至淋巴系統中及/或進入血流之能力。此類膽固醇吸收抑制活性易於由熟習此項技術者根據標準分析確定(例如J. Lipid Res. (1993) 34: 377-395)。膽固醇吸收抑制劑為熟習此項技術者已知的且描述於例如PCT WO 94/00480中。膽固醇吸收抑制劑之實例為ZETIA™ (依澤替米(ezetimibe)) (Schering- Plough/Merck)。

【0128】任何ACAT抑制劑可用於本發明之組合療法態樣中。術語ACAT抑制劑係指抑制藉由酶醯基CoA：膽固醇醯基轉移酶的膳食膽固醇之細胞內酯化的化合物。此類抑制可易於由熟習此項技術者根據標準分析，諸如Heider等人描述於Journal of Lipid Research., 24:1127 (1983)中

之方法確定。多種此等化合物為熟習此項技術者已知，例如美國專利第5,510,379號揭示某些羧基磺酸酯，而WO 96/26948及WO 96/10559兩者揭示具有ACAT抑制活性之脲衍生物。ACAT抑制劑之實例包括諸如阿伐麥布(Avasimibe)(Pfizer)、CS-505 (Sankyo)及艾弗醯胺(Eflucimibe)(Eli Lilly and Pierre Fabre)之化合物。

【0129】脂肪酶抑制劑可用於本發明之組合療法態樣中。脂肪酶抑制劑為抑制膳食三酸甘油酯或血漿磷脂代謝裂解成游離脂肪酸及相應的甘油酯(例如EL、HL等)之化合物。在正常生理條件下，脂肪分解經由涉及脂肪酶之活化絲胺酸部分之醯化的兩步法發生。此引起產生脂肪酸-脂肪酶半縮醛中間物，其隨後裂解以釋放二酸甘油酯。在進一步去醯之後，使脂肪酶-脂肪酸中間物裂解，產生游離脂肪酶、甘油酯及脂肪酸。在腸中，將所得游離脂肪酸及單酸甘油酯併入膽酸-磷脂微胞中，其隨後在小腸之刷狀緣層面上吸收。微胞最終以乳糜微粒形式進入周邊循環。此類脂肪酶抑制活性易於由熟習此項技術者根據標準分析確定(例如Methods Enzymol. 286: 190-231)。

【0130】胰臟脂肪酶介導脂肪酸自三酸甘油酯在1碳位置及3碳位置之代謝裂解。攝取脂肪之代謝的主要位點係在十二指腸及近端空腸中藉由胰臟脂肪酶，其通常以對於上部小腸中之脂肪分解所需而言大量過量的量分泌。因為胰臟脂肪酶為膳食三酸甘油酯吸收所需之主要酶，所以抑制劑在肥胖症及其他相關病狀之治療中具有效用。此類胰臟脂肪酶抑制活性易於由熟習此項技術者根據標準分析確定(例如Methods Enzymol. 286: 190-231)。

【0131】胃脂肪酶為負責膳食脂肪消化之大致10%至40%的免疫上

獨特之脂肪酶。胃脂肪酶係回應於機械刺激、食物攝入、脂肪餐食之存在或由於交感試劑而分泌。攝取脂肪之胃脂肪分解在提供觸發腸中之胰臟脂肪酶活性所需之脂肪酸中具有生理重要性，且對與胰臟機能不全相關之多種生理及病理性病狀中之脂肪吸收亦具有重要性。參見例如，C.K. Abrams,等人, Gastroenterology, 92,125 (1987)。此類胃脂肪酶抑制活性易於由熟習此項技術者根據標準分析確定(例如Methods Enzymol. 286: 190-231)。

【0132】一般熟習此項技術者已知多種胃及/或胰臟脂肪酶抑制劑。較佳脂肪酶抑制劑係選自利普司他汀(lipstatin)、四氫利普司他汀(羅氏鮮(orlistat))、纈胺內酯(valilactone)、抑酯酶素(esterastin)、厄比內酯(ebelactone) A及厄比內酯B。化合物四氫利普司他汀係尤其較佳的。脂肪酶抑制劑、N-3-三氟甲基苯基-N'-3-氯-4'-三氟甲基苯基脲及與其相關之各種脲衍生物揭示於美國專利第4,405,644號中。脂肪酶抑制劑，酯酶(esteracin)揭示於美國專利第4,189,438號及第4,242,453號中。脂肪酶抑制劑、環-0,0'-[(1,6-己二基)-雙-(亞胺基羰基)]二肟及與其相關之各種雙(亞胺基羰基)二肟可如Petersen等人, Liebig's Annalen, 562, 205-229 (1949)中所述製備。

【0133】多種胰臟脂肪酶抑制劑描述於下文中。胰臟脂肪酶抑制劑利普司他汀(2S, 3S, 5S, 7Z, 10Z)-5-[(S)-2-甲醯胺基-4-甲基-戊醯基氧基]-2-己基-3-羥基-7,10-十六烷酸內酯，及四氫利普司他汀(羅氏鮮) (2S, 3S, 5S)-5-[(S)-2-甲醯胺基-4-甲基-戊醯基氧基]-2-己基-3-羥基-十六烷1,3酸內酯，及不同地取代的N-甲醯基白胺酸衍生物及其立體異構體揭示於美國專利第4,598,089號中。舉例而言，四氫利普司他汀如例如美國專利第

5,274,143號；第5,420,305號；第5,540,917號；及第5,643,874號中所述製備。胰臟脂肪酶抑制劑FL-386，1-[4-(2- 甲基丙基)環己基]-2-[(苯磺醯基)氧基]-乙酮，及與其相關的不同地取代的磺酸酯衍生物揭示於美國專利第4,452,813號中。胰臟脂肪酶抑制劑WAY-121898，4-苯氧基苯基-4-甲基哌啶-1-基-甲酸酯，及與其相關的各種胺基甲酸酯及醫藥學上可接受之鹽揭示於美國專利第5,512,565號；第5,391,571號及第5,602,151號中。胰臟脂肪酶抑制劑、緒胺內酯及藉由放線菌(Actinomycete)菌株MG147-CF2之微生物培養來製備其之製程揭示於Kitahara等人, J. Antibiotics, 40 (11), 1647-1650 (1987)中。胰臟脂肪酶抑制劑厄比內酯A及厄比內酯B，以及藉由放線菌菌株MG7-G1之微生物培養來製備其之製程揭示於Umezawa等人, J. Antibiotics, 33, 1594-1596 (1980)中。厄比內酯A及B在抑制單酸甘油酯形成中之用途揭示於1996年6月4日公開之Japanese Kokai 08-143457中。

【0134】市售用於高脂質血症，包括高膽固醇血症且意欲幫助預防或治療動脈粥樣硬化之其他化合物包括膽酸錯隔劑，諸如Welchol®、Colestid®、LoCholest®及Questran®；及纖維酸衍生物，諸如Atromid®、Lopid®及Tricor®。

【0135】鑒於糖尿病與動脈粥樣硬化(例如代謝症候群)之間的相關性，式I化合物可與抗糖尿病化合物一起投與。糖尿病可藉由向患有糖尿病(尤其II型)、胰島素抗性、葡萄糖耐受性異常、代謝症候群或其類似物，或糖尿病併發症中之任一者(諸如神經病變、腎病變、視網膜病變或白內障)之患者投與治療有效量之本發明化合物，組合可用於治療糖尿病之其他試劑(例如胰島素)來治療。此包括本文中所描述之抗糖尿病劑(及

特定試劑)之類別。

【0136】任何肝醣磷酸化酶抑制劑可與本發明化合物組合用作第二試劑。術語肝醣磷酸化酶抑制劑係指抑制由酶肝醣磷酸化酶催化的肝醣生物轉化成葡萄糖-1-磷酸酯的化合物。此類肝醣磷酸化酶抑制活性易於由熟習此項技術者根據標準分析確定(例如J. Med. Chem. 41 (1998) 2934-2938)。多種肝醣磷酸化酶抑制劑為熟習此項技術者已知，包括WO 96/39384及WO 96/39385中所描述之彼等。

【0137】任何醛醣還原酶抑制劑可與本發明化合物組合使用。術語醛醣還原酶抑制劑係指抑制由酶醛醣還原酶催化的葡萄糖生物轉化成山梨糖醇的化合物。醛醣還原酶抑制易於由熟習此項技術者根據標準分析確定(例如J. Malone, Diabetes, 29:861-864 (1980)。「Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control」)。多種醛醣還原酶抑制劑為熟習此項技術者已知，諸如美國專利第6,579,879號中所描述之彼等，其包括6-(5-氯-3-甲基-苯并呋喃-2-磺醯基)-2H-噠嗪-3-酮。

【0138】任何山梨糖醇去氫酶抑制劑可與本發明化合物組合使用。術語山梨糖醇去氫酶抑制劑係指抑制由酶山梨糖醇去氫酶催化的山梨糖醇生物轉化為果糖之化合物。此類山梨糖醇去氫酶抑制劑活性易於由熟習此項技術者根據標準分析確定(例如Analyt. Biochem (2000) 280: 329-331)。多種山梨糖醇去氫酶抑制劑為已知的，例如美國專利第5,728,704號及第5,866,578號揭示藉由抑制酶山梨糖醇去氫酶治療或預防糖尿病併發症之化合物及方法。

【0139】任何葡糖苷酶抑制劑可與本發明化合物組合使用。葡糖苷酶抑制劑抑制藉由糖苷水解酶，例如澱粉酶或麥芽糖酶，將複合碳水化合

物酶水解成生物可利用單糖，例如葡萄糖。葡糖苷酶之快速代謝作用，尤其在攝入高含量之碳水化合物之後，引起營養性高血糖症之狀態，其在脂肪或糖尿病性個體中引起胰島素分泌增強、脂肪合成增加及脂肪降解減少。在此類高血糖症後，由於存在胰島素之含量增加，常常出現低血糖症。另外，已知持留於胃中之食糜促進產生胃液，其起始或有利於產生胃炎或十二指腸潰瘍。因此，已知葡糖苷酶抑制劑在加速碳水化合物通過胃及抑制自腸吸收葡萄糖中具有效用。此外，碳水化合物轉化成脂肪組織之脂質，及隨後將營養性脂肪併入至脂肪組織沈積物中相應地減少或延遲，以及減少或防止由其引起之有害異常的伴隨益處。此類葡糖苷酶抑制活性易於由熟習此項技術者根據標準分析確定(例如Biochemistry (1969) 8: 4214)。

【0140】一般較佳葡糖苷酶抑制劑包括澱粉酶抑制劑。澱粉酶抑制劑為葡糖苷酶抑制劑，其抑制澱粉或肝醣酶降解成麥芽糖。此類澱粉酶抑制活性易於由熟習此項技術者根據標準分析確定(例如Methods Enzymol. (1955) 1: 149)。此類酶降解之抑制有益於減少生物可利用糖(包括葡萄糖及麥芽糖)之量及由其產生之伴隨有害條件。

【0141】多種葡糖苷酶抑制劑為一般熟習此項技術者已知，且提供以下實例。較佳葡糖苷酶抑制劑係選自阿卡波糖(acarbose)、脂解素(adiposine)、伏格列波糖(voglibose)、米格列醇(miglitol)、乙格列酯(emiglitate)、卡格列波糖(camiglibose)、坦達米士貼(tendamistate)、萃他汀(trestatin)、普拉米星-Q (pradimicin-Q)及沙波他汀(salbostatin)。葡糖苷酶抑制劑阿卡波糖及與其相關之各種胺基糖衍生物分別揭示於美國專利第4,062,950號及第4,174,439號中。葡糖苷酶抑制劑脂解素揭示於美國

專利第4,254,256號中。葡糖苷酶抑制劑伏格列波糖，3,4-二去氧基-4-[[2-羥基-1- (羥基甲基)乙基]胺基]-2-C-(羥基甲基)-D-表-肌醇，及與其相關之各種N-取代之假胺基糖揭示於美國專利第4,701,559號中。葡糖苷酶抑制劑米格列醇，(2R,3R,4R,5S)-1-(2-羥乙基)-2- (羥基甲基)-3,4,5-哌啶三醇，及與其相關之各種3,4,5-三羥基哌啶揭示於美國專利第4,639,436號中。葡糖苷酶抑制劑乙格列酯，對[2-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-三羥基-2-(羥基甲基)N-哌啶基]乙氧基]-苯甲酸乙酯，與其相關之各種衍生物及其醫藥學上可接受之酸加成鹽揭示於美國專利第5,192,772號中。葡糖苷酶抑制劑MDL-25637，2,6-二去氧基-7-0-|3-D-葡萄哌喃糖-基-2,6-亞胺基-D-甘油-L-葡萄-庚糖醇，與其相關之各種同雙醣及其醫藥學上可接受之酸加成鹽揭示於美國專利第4,634,765號中。葡糖苷酶抑制劑卡格列波糖，倍半水合甲基6-去氧-6-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-三羥基-2-(羥基甲基)N-哌啶基]-a-D-葡萄哌喃糖苷，與其相關之去氧-野尻黴素(deoxy-nojirimycin)衍生物、其各種醫藥學上可接受之鹽及其製劑的合成方法揭示於美國專利第5,157,116號及第5,504,078號中。醣苷酶抑制劑沙波他汀及與其相關之各種假醣揭示於美國專利第5,091,524號中。

【0142】一般熟習此項技術者已知多種澱粉酶抑制劑。澱粉酶抑制劑，澱粉酶抑肽(tendamistat)及與其相關的各種環狀肽揭示於美國專利第4,451,455號中。澱粉酶抑制劑AI-3688及與其相關之各種環狀多肽揭示於美國專利第4,623,714號中。澱粉酶抑制劑萃他汀(由萃他汀A、萃他汀B及萃他汀C之混合物組成)及與其相關之各種含海藻糖胺基糖揭示於美國專利第4,273,765號中。

【0143】可用作第二試劑與本發明化合物組合的另外抗糖尿病化合

物包括例如以下：雙胍(例如二甲雙胍)、促胰島素分泌劑(例如磺醯脲及格列奈(glinide))、格列酮(glitazone)、非格列酮PPARy促效劑、PPARp促效劑、DPP-IV抑制劑、PDE5抑制劑、GSK-3抑制劑、升糖素拮抗劑、f-1,6-BP酶抑制劑(Metabasis/Sankyo)、GLP-1/類似物(AC 2993，亦稱為腸促胰島素類似物-4 (exendin-4))、胰島素及胰島素模擬物(Merck天然產物)。其他實例將包括PKC-P抑制劑及老化阻斷劑(AGE breaker)。

【0144】本發明化合物亦可與諸如抗高血壓劑之心血管試劑組合使用。在本文提供之此類組合及實例中，任何抗高血壓劑可用作第二試劑。此類抗高血壓活性易於由熟習此項技術者根據標準分析(例如血壓量測)確定。

【0145】安脈狄平(amLodipine)及相關二氫吡啶化合物揭示於美國專利第4,572,909號(其以引用之方式併入本文中)中，作為強效抗缺血及抗高血壓劑。美國專利第4,879,303號(其以引用之方式併入本文中)揭示胺氯地平苯磺酸鹽(amLodipine benzenesulfonate salt) (亦稱為胺氯地平苯磺酸鹽(amLodipine besylate))。胺氯地平及胺氯地平苯磺酸鹽為強效且持久的鈣離子通道阻斷劑。因此，胺氯地平、胺氯地平苯磺酸鹽、胺氯地平順丁烯二酸鹽及胺氯地平之其他醫藥學上可接受之酸加成鹽具有作為抗高血壓劑及作為抗缺血劑之效用。胺氯地平苯磺酸鹽當前作為Norvasc®出售。

【0146】在本發明之範疇內的鈣離子通道阻斷劑包括但不限於：苄普地爾(bepridil)，其可如美國專利第3,962,238或美國再頒佈第30,577號中所揭示來製備；克侖硫卓(clentiazem)，其可如美國專利第4,567,175號中所揭示來製備；地爾硫卓(diltiazem)，其可如美國專利第3,562號中所

揭示來製備, 芬地林(fendiline)，其可如美國專利第3,262,977號中所揭示來製備；加洛帕米(gallopamil)，其可如美國專利第3,261,859號中所揭示來製備；米貝地爾(mibefradil)，其可如美國專利第4,808,605號中所揭示來製備；普尼拉明(prenylamine)，其可如美國專利第3,152,173號中所揭示來製備；司莫地爾(semotiadil)，其可如美國專利第4,786,635號中所揭示來製備；特羅地林(terodiline)，其可如美國專利第3,371,014號中所揭示來製備；維拉帕米(verapamil)，其可如美國專利第3,261,859號中所揭示來製備；阿拉尼平(aranipine)，其可如美國專利第4,572,909號中所揭示來製備；巴尼地平(barnidipine)，其可如美國專利第4,220,649號中所揭示來製備；貝尼地平(benidipine)，其可如歐洲專利申請公開案第106,275號中所揭示來製備；西尼地平(cilnidipine)，其可如美國專利第4,672,068號中所揭示來製備；依福地平(efonidipine)，其可如美國專利第4,885,284號中所揭示來製備；依高地平(elgodipine)，其可如美國專利第4,952,592號中所揭示來製備；非洛地平(felodipine)，其可如美國專利第4,264,611號中所揭示來製備；伊拉地平(isradipine)，其可如美國專利第4,466,972號中所揭示來製備；拉西地平(lacidipine)，其可如美國專利第4,801,599號中所揭示來製備；樂卡地平(lercanidipine)，其可如美國專利第4,705,797號中所揭示來製備；馬尼地平(manidipine)，其可如美國專利第4,892,875號中所揭示來製備；尼卡地平(nicardipine)，其可如美國專利第3,985,758號中所揭示來製備；硝苯地平(nifedipine)，其可如美國專利第3,485,847號中所揭示來製備；尼伐地平(nilvadipine)，其可如美國專利第4,338,322號中所揭示來製備；尼莫地平(nimodipine)，其可如美國專利第3,799,934號中所揭示來製備；尼索地平(nisoldipine)，其可如美國專利第

4,154,839號中所揭示來製備；尼群地平(nitrendipine)，其可如美國專利第3,799,934號中所揭示來製備；辛那伶(cinnarizine)，其可如美國專利第2,882,271號中所揭示來製備；氟桂利嗪(flunarizine)，其可如美國專利第3,773,939號中所揭示來製備；利多氟嗪(lidoflazine)，其可如美國專利第3,267,104號中所揭示來製備；洛美利嗪(lomerizine)，其可如美國專利第4,663,325號中所揭示來製備；苄環烷(bencyclane)，其可如匈牙利專利第151,865號中所揭示來製備；依他苯酮(etafenone)，其可如德國專利第1,265,758號中所揭示來製備；及哌克昔林(perhexiline)，其可如英國專利第1,025,578中所揭示來製備。所有此類美國專利之揭示內容以引用之方式併入本文中。當前市售之含有抗高血壓劑之產品之實例包括鈣離子通道阻斷劑，諸如Cardizem®、Adalat®、Calan®、Cardene®、Covera®、Dilacor®、DynaCirc®’ Procardia XL®、Sular®、Tiazac®、Vascor®、Verelan®、Isoptin®、Nimotop®’ Norvasc®及Plendil®；血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑，諸如Accupril®、Altace®、Captopril®、Lotensin®、Mavik®、Monopril®、Prinivil®、Univasc®、Vasotec®及Zestril®。

【0147】在本發明之範疇內的血管收縮素轉化酶抑制劑(ACE抑制劑)包括但不限於：阿拉普利(alacepril)，其可如美國專利第4,248,883號中所揭示來製備；貝那普利(benazepril)，其可如美國專利第4,410,520號中所揭示來製備；卡托普利(captopril)，其可如美國專利第4,046,889號及第4,105,776號中所揭示來製備；西羅普利(ceronapril)，其可如美國專利第4,452,790號中所揭示來製備；地拉普利(delapril)，其可如美國專利第4,385,051號中所揭示來製備；依那普利(enalapril)，其可如美國專利第

4,374,829號中所揭示來製備；福辛普利(fosinopril)，其可如美國專利第4,337,201號中所揭示來製備；伊達普利(imadapril)，其可如美國專利第4,508,727號中所揭示來製備；賴諾普利(lisinopril)，其可如美國專利第4,555,502號中所揭示來製備；莫福普利(moveltopril)，其可如比利時專利第893,553號中所揭示來製備；培哚普利(perindopril)，其可如美國專利第4,508,729號中所揭示來製備；喹那普利(quinapril)，其可如美國專利第4,344,949號中所揭示來製備；雷米普利(ramipril)，其可如美國專利第4,587,258號中所揭示來製備；螺普利(spirapril)，其可如美國專利第4,470,972號中所揭示來製備；替莫普利(temocapril)，其可如美國專利第4,699,905號中所揭示來製備；及群多普利(trandolapril)，其可如美國專利第4,933,361號中所揭示來製備。所有此類美國專利之揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0148】在本發明範疇內之血管收縮素-II受體拮抗劑(A-II拮抗劑)包括但不限於：坎地沙坦(candesartan)，其可如美國專利第5,196,444號中所揭示來製備；依普羅沙坦(eprosartan)，其可如美國專利第5,185,351號中所揭示來製備；依貝沙坦(irbesartan)，其可如美國專利第5,270,317號中所揭示來製備；氯沙坦(losartan)，其可如美國專利第5,138,069號中所揭示來製備；及纈沙坦(valsartan)，其可如美國專利第5,399,578號中所揭示來製備。所有此類美國專利之揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0149】在本發明之範疇內的β-腎上腺素激導性受體阻斷劑(β-或B-阻斷劑)包括但不限於：醋丁洛爾(acebutolol)，其可如美國專利第3,857,952號中所揭示來製備；阿普洛爾(alprenolol)，其可如荷蘭專利公開案第6,605,692號中所揭示來製備；胺磺洛爾(amosulalol)，其可如美國

專利第4,217,305號中所揭示來製備；阿羅洛爾(arotinolol)，其可如美國專利第3,932,400號中所揭示來製備；阿替洛爾(atenolol)，其可如美國專利第3,663,607號或第3,836,671號中所揭示來製備；比呋洛爾(befunolol)，其可如美國專利第3,853,923號中所揭示來製備；倍他洛爾(betaxolol)，其可如美國專利第4,252,984號中所揭示來製備；貝凡洛爾(bevantolol)，其可如美國專利第3,857,981號中所揭示來製備；比索洛爾(bisoprolol)，其可如美國專利第4,171,370號中所揭示來製備；波吲洛爾(bopindolol)，其可如美國專利第4,340,541號中所揭示來製備；布庫洛爾(bucumolol)，其可如美國專利第3,663,570號中所揭示來製備；布非洛爾(bufetolol)，其可如美國專利第3,723,476號中所揭示來製備；丁呋洛爾(bufuralol)，其可如美國專利第3,929,836號中所揭示來製備；布尼洛爾(bunitrolol)，其可如美國專利第3,940,489號及第3,961,071號中所揭示來製備；布拉洛爾(buprandolol)，其可如美國專利第3,309,406號中所揭示來製備；布提利汀鹽酸鹽(butiridine hydrochloride)，其可如法國專利第1,390,056號中所揭示來製備；丁非洛爾(butofilolol)，其可如美國專利第4,252,825號中所揭示來製備；卡拉洛爾(carazolol)，其可如德國專利第2,240,599號中所揭示來製備；卡替洛爾(carteolol)，其可如美國專利第3,910,924號中所揭示來製備；卡維地洛(carvedilol)，其可如美國專利第4,503,067號中所揭示來製備；塞利洛爾(celiprolol)，其可如美國專利第4,034,009號中所揭示來製備；塞他洛爾(cetamolol)，其可如美國專利第4,059,622號中所揭示來製備；氯拉洛爾(cloranolol)，其可如德國專利第2,213,044號中所揭示來製備；地來洛爾(dilevalol)，其可如Clifton等人, Journal of Medicinal Chemistry, 1982, 25, 670中所揭示來製備；依泮洛

爾(epanolol)，其可如歐洲專利公開申請案第41,491號中所揭示來製備；因德洛爾(indenolol)，其可如美國專利第4,045,482號中所揭示來製備；拉貝洛爾(labetalol)，其可如美國專利第4,012,444號中所揭示來製備；左布諾洛爾(levobunolol)，其可如美國專利第4,463,176號中所揭示來製備；甲吲洛爾(mepindolol)，其可如Seeman等人, Helv. Chim. Acta, 1971, 54, 241中所揭示來製備；美替洛爾(metipranolol)，其可如捷克斯洛伐克專利公開案第128,471號中所揭示來製備；美托洛爾(metoprolol)，其可如美國專利第3,873,600號中所揭示來製備；莫普洛爾(moprolol)，其可如美國專利第3,501,7691號中所揭示來製備；納多洛爾(nadolol)，其可如美國專利第3,935, 267號中所揭示來製備；萘肟洛爾(nadoxolol)，其可如美國專利第3,819,702號中所揭示來製備；納比洛爾(nebivalol)，其可如美國專利第4,654,362號中所揭示來製備；尼普地洛(nipradilol)，其可如美國專利第4,394,382號中所揭示來製備；氧烯洛爾(oxprenolol)，其可如英國專利第1,077,603號中所揭示來製備；噴布洛爾(perbutolol)，其可如美國專利第3,551,493號中所揭示來製備；品多洛爾(pindolol)，其可如瑞士專利第469,002號及第472,404號中所揭示來製備；普拉克洛爾(practolol)，其可如美國專利第3,408,387號中所揭示來製備；丙萘洛爾(pronethalol)，其可如英國專利第909,357號中所揭示來製備；普萘洛爾(propranolol)，其可如美國專利第3,337,628號及第3,520,919號中所揭示來製備；索他洛爾(sotalol)，其可如Uloth等人, Journal of Medicinal Chemistry, 1966, 9, 88中所揭示來製備；素非洛爾(sufinalol)，其可如德國專利第2,728,641號中所揭示來製備；塔林多爾(talindol)，其可如美國專利第3,935,259號及第4,038,313號中所揭示來製備；特他洛爾

(tertatolol)，其可如美國專利第3,960,891號中所揭示來製備；替利洛爾(tilisolol)，其可如美國專利第4,129,565號中所揭示來製備；噻嗎洛爾(timolol)，其可如美國專利第3,655,663號中所揭示來製備；托利洛爾(toliprolol)，其可如美國專利第3,432,545號中所揭示來製備；及希苯洛爾(xibenolol)，其可如美國專利第4,018,824號中所揭示來製備。所有此類美國專利之揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0150】在本發明之範疇內的α-腎上腺素激導性受體阻斷劑(α-或a-阻斷劑)包括但不限於：胺磺洛爾(amosulalol)，其可如美國專利第4,217,307號中所揭示來製備；阿羅洛爾(arotinolol)，其可如美國專利第3,932,400號中所揭示來製備；達哌唑(dapiprazole)，其可如美國專利第4,252,721號中所揭示來製備；多沙唑嗪(doxazosin)，其可如美國專利第4,188,390號中所揭示來製備；芬司匹利(fenspiride)，其可如美國專利第3,399,192號中所揭示來製備；吲哚拉明(indoramin)，其可如美國專利第3,527,761號中所揭示來製備；拉貝洛爾(labetolol)，其可如上文所揭示來製備；萘哌地爾(naftopidil)，其可如美國專利第3,997,666號中所揭示來製備；麥角溴菸酯(nicergoline)，其可如美國專利第3,228,943號中所揭示來製備；哌唑嗪(prazosin)，其可如美國專利第3,511,836號中所揭示來製備；他蘇洛辛(tamsulosin)，其可如美國專利第4,703,063號中所揭示來製備；苄唑啉(tolazoline)，其可如美國專利第2,161,938號中所揭示來製備；三甲氧唑啉(trimazosin)，其可如美國專利第3,669,968號中所揭示來製備；及育亨賓(yohimbine)，其可根據熟習此項技術者熟知之方法自天然來源分離。所有此類美國專利之揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0151】本文所使用之術語「血管舒張劑」意欲包括腦血管擴張

劑、冠狀血管擴張劑及周邊血管擴張劑。在本發明之範疇內的腦血管擴張劑包括但不限於：苄環烷，其可如上文所揭示來製備；辛那伶，其可如上文所揭示來製備；胞磷膽鹼(citicoline)，其可如Kennedy等人, Journal of the American Chemical Society, 1955, 77, 250中所揭示自天然來源分離，或如Kennedy, Journal of Biological Chemistry, 1956, 222, 185中所揭示合成；環己杏仁酸酯(cyclandelate)，其可如美國專利第3,663,597號中所揭示來製備；環菸酯(ciclonicate)，其可如德國專利第1,910,481號中所揭示來製備；二異丙胺二氯乙酸酯(diisopropylamine dichloroacetate)，其可如英國專利第862,248號中所揭示來製備；象牙酮寧(eburnamonine)，其可如Hermann等人, Journal of the American Chemical Society, 1979, 101, 1540中所揭示來製備；法舒地爾(fasudil)，其可如美國專利第4,678,783號中所揭示來製備；非諾地爾(fenoxedil)，其可如美國專利第3,818,021號中所揭示來製備；氟桂利嗪(flunarizine)，其可如美國專利第3,773,939號中所揭示來製備；異丁司特(ibudilast)，其可如美國專利第3,850,941號中所揭示來製備；艾芬地爾(ifenprodil)，其可如美國專利第3,509,164號中所揭示來製備；洛美利嗪(lomerizine)，其可如美國專利第4,663,325號中所揭示來製備；萘呋胺(nafronyl)，其可如美國專利第3,334,096號中所揭示來製備；尼卡密特尼卡密特(nicametate)，其可如Blicke等人, Journal of the American Chemical Society, 1942, 64, 1722中所揭示來製備；麥角溴菸酯(nicergoline)，其可如上文所揭示來製備；尼莫地平(nimodipine)，其可如美國專利第3,799,934號中所揭示來製備；罌粟鹼(papaverine)，其可如Goldberg, Chem. Prod. Chem. News, 1954, 17, 371中所綜述來製備；噴替茶鹼

(pentifylline)，其可如德國專利第860,217號中所揭示來製備；替諾非君(tinofedrine)，其可如美國專利第3,563,997號中所揭示來製備；長春蔓胺(vincamine)，其可如美國專利第3,770,724號中所揭示來製備；長春西汀(vinpocetine)，其可如美國專利第4,035,750號中所揭示來製備；及維喹地爾(viquidil)，其可如美國專利第2,500,444號中所揭示來製備。所有此類美國專利之揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0152】在本發明之範疇內的冠狀血管擴張劑包括但不限於：胺基三苯(amotriphene)，其可如美國專利第3,010,965號中所揭示來製備；地巴唑(bendazol)，其可如J. Chem. Soc. 1958, 2426中所揭示來製備；苯呋地爾半丁二酸酯(benfurodil hemisuccinate)，其可如美國專利第3,355,463號中所揭示來製備；苯碘達隆(benziodarone)，其可如美國專利第3,012,042號中所揭示來製備；氯酚嗪(chloracizine)，其可如英國專利第740,932號中所揭示來製備；卡波羅孟(chromonar)，其可如美國專利第3,282,938號中所揭示來製備；克本弗拉(clobenfural)，其可如英國專利第1,160,925號中所揭示來製備；氯硝酯(clonitrate)，其可根據熟習此項技術者熟知的方法，例如參見Annalen, 1870, 155, 165自丙二醇製備；氯克羅孟(cloricromen)，其可如美國專利第4,452,811號中所揭示來製備；地拉齊普(dilazep)，其可如美國專利第3,532,685號中所揭示來製備；二吡待摩(dipyridamole)，其可如英國專利第807,826號中所揭示來製備；氫普拉明(droprenilamine)，其可如德國專利第2,521,113號中所揭示來製備；乙氧黃酮(efloxate)，其可如英國專利第803,372號及第824,547號中所揭示來製備；四硝酸季四醇酯(erythrityl tetranitrate)，其可根據熟習此項技術者熟知的方法藉由赤藻糖醇之硝化來製備；依他苯酮(etafenone)，其可

如德國專利第1,265,758號中所揭示來製備；芬地林(fendiline)，其可如美國專利第3,262,977號中所揭示來製備；夫洛地爾(floredil)，其可如德國專利第2,020,464號中所揭示來製備；更利芬(ganglefene)，其可如蘇聯專利第115,905號中所揭示來製備；己雌酚(hexestrol)，其可如美國專利第2,357,985號中所揭示來製備；海索苯定(hexobendine)，其可如美國專利第3,267,103號中所揭示來製備；硝乙醇胺對甲苯磺酸鹽(itramin tosylate)，其可如瑞典專利第168,308號中所揭示來製備；凱林(khellin)，其可如Baxter等人, Journal of the Chemical Society, 1949, S 30中所揭示來製備；利多氟嗪(lidoflazine)，其可如美國專利第3,267,104號中所揭示來製備；甘露糖醇六硝酸酯(mannitol hexanitrate)，其可根據熟習此項技術者熟知的方法藉由甘露糖醇之硝化來製備；美地巴嗪(medibazine)，其可如美國專利第3,119,826號中所揭示來製備；硝化甘油；季戊四醇四硝酸酯(pentaerythritol tetranitrate)，其可根據熟習此項技術者熟知的方法藉由季戊四醇之硝化來製備；戊硝醇(pentrinitrol)，其可如德國專利第638,422-3號中所揭示來製備；派克昔林(perhexilline)，其可如上文所揭示來製備；匹美茶鹼(pimefylline)，其可如美國專利第3,350,400號中所揭示來製備；普尼拉明(prenylamine)，其可如美國專利第3,152,173號中所揭示來製備；丙帕硝酸酯(propatyl nitrate)，其可如法國專利第1,103,113號中所揭示來製備；曲匹地(trapidil)，其可如東德專利第55,956號中所揭示來製備；三甲色酮(tricromyl)，其可如美國專利第2,769,015號中所揭示來製備；曲美他嗪(trimetazidine)，其可如美國專利第3,262,852號中所揭示來製備；磷酸三硝乙醇胺(trolnitrate phosphate)，其可根據熟習此項技術者熟知的方法藉由三乙醇胺之硝化，

隨後用磷酸沈澱來製備；維司那定(visnadine)，其可如美國專利第2,816,118號及第2,980,699號中所揭示來製備。所有此類美國專利之揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0153】在本發明之範疇內的周邊血管擴張劑包括但不限於：菸鹼酸鋁(aluminum nicotinate)，其可如美國專利第2,970,082號中所揭示來製備；巴美生(bamethan)，其可如Corrigan等人, Journal of the American Chemical Society, 1945, 67, 1894中所揭示來製備；苄環烷(bencyclane)，其可如上文所揭示來製備；倍他司汀(betahistine)，其可如Walter等人; Journal of the American Chemical Society, 1941, 63, 2771中所揭示來製備；緩激肽(bradykinin)，其可如Hamburg等人, Arch. Biochem. Biophys., 1958, 76, 252中所揭示來製備；溴長春胺(brovincamine)，其可如美國專利第4,146,643號中所揭示來製備；丁苯碘胺(bufeniode)，其可如美國專利第3,542,870號中所揭示來製備；丁咯地爾(buflomedil)，其可如美國專利第3,895,030號中所揭示來製備；布他拉胺(butalamine)，其可如美國專利第3,338,899號中所揭示來製備；西替地爾(cetiedil)，其可如法國專利第1,460,571號中所揭示來製備；環菸酯(ciclonicate)，其可如德國專利第1,910,481號中所揭示來製備；桂哌齊特(cinepazide)，其可如比利時專利第730,345號中所揭示來製備；辛那伶(cinnarizine)，其可如上文所揭示來製備；環己杏仁酸酯(cyclandelate)，其可如上文所揭示來製備；二異丙胺二氯乙酸酯(diisopropylamine dichloroacetate)，其可如上文所揭示來製備；章魚毒素(eledoisin)，其可如英國專利第984,810號中所揭示來製備；非諾地爾(fenoxedil)，其可如上文所揭示來製備；氟桂利嗪(flunarizine)，其可如上文所揭示來製備；癸菸酯(hepronicate)，其

可如美國專利第3,384,642號中所揭示來製備；艾芬地爾(ifenprodil)，其可如上文所揭示來製備；伊洛前列素(iloprost)，其可如美國專利第4,692,464號中所揭示來製備；菸酸肌醇酯(inositol niacinate)，其可如Badgett等人, Journal of the American Chemical Society, 1947, 69, 2907中所揭示來製備；異克舒令(isoxsuprine)，其可如美國專利第3,056,836號中所揭示來製備；卡里定(kallidin)，其可如Biochem. Biophys. Res. Commun., 1961, 6, 210中所揭示來製備；激肽釋放酶(kallikrein)，其可如德國專利第1,102,973號中所揭示來製備；莫西賽利(moxisylyte)，其可如德國專利第905,738號中所揭示來製備；萘呋胺(nafronyl)，其可如上文所揭示來製備；尼卡密特(nicametate)，其可如上文所揭示來製備；麥角溴菸酯(nicergoline)，其可如上文所揭示來製備；菸呋糖酯(nicofuranose)，其可如瑞士專利第366,523號中所揭示來製備；苄丙酚胺(nylidrin)，其可如美國專利第2,661,372號及第2,661,373號中所揭示來製備；噴替茶鹼(pentifylline)，其可如上文所揭示來製備；己酮可可鹼(pentoxifylline)，其可如美國專利第3,422,107號中所揭示來製備；吡貝地爾(piribedil)，其可如美國專利第3,299,067號中所揭示來製備；前列腺素E-i (prostaglandin E-i)，其可藉由Merck Index,第十二版, Budaveri編, New Jersey, 1996,第1353頁中提及的方法中之任一者製備；舒洛地爾(suloctidil)，其可如德國專利第2,334,404號中所揭示來製備；苄唑啉(tolazoline)，其可如美國專利第2,161,938號中所揭示來製備；及占替諾菸酸鹽(xanthinol niacinate)，其可如德國專利第1,102,750號或Korbonits等人, Acta. Pharm. Hung., 1968, 38, 98中所揭示來製備。所有此類美國專利之揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0154】在本發明之範疇內的術語「利尿劑」意謂包括利尿苯并噻二嗪衍生物、利尿有機汞、利尿嘌呤、利尿類固醇、利尿磺醯胺衍生物、利尿尿嘧啶及其他利尿劑，諸如阿馬諾嗪(amanozine)，其可如奧地利專利第168,063號中所揭示來製備；胺氯吡脒(amiloride)，其可如比利時專利第639,386號中所揭示來製備；熊果苷(arbutin)，其可如Tschitschibabin, Annalen, 1930, 479, 303中所揭示來製備；氯苯三嗪胺(chlorazanil)，其可如奧地利專利第168,063號中所揭示來製備；依他尼酸(ethacrynic acid)，其可如美國專利第3,255,241號中所揭示來製備；依託唑啉(etozolin)，其可如美國專利第3,072,653號中所揭示來製備；肼卡巴嗪(hydracarbazine)，其可如英國專利第856,409號中所揭示來製備；異山梨醇(isosorbide)，其可如美國專利第3,160,641號中所揭示來製備；甘露糖醇；美托查酮(metochalcone)，其可如Freudenberg等人, Ber., 1957, 90, 957中所揭示來製備；莫唑胺(muzolimine)，其可如美國專利第4,018,890號中所揭示來製備；哌克昔林(perhexiline)，其可如上文所揭示來製備；替尼酸(ticrynafen)，其可如美國專利第3,758,506號中所揭示來製備；胺苯喋啶(triamterene)，其可如美國專利第3,081,230號中所揭示來製備；及脲。所有此等美國專利之揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0155】在本發明之範疇內的利尿苯并噻二嗪衍生物包括但不限於：阿爾噻嗪(althiazide)，其可如英國專利第902,658號中所揭示來製備；苄氟甲噻嗪(bendroflumethiazide)，其可如美國專利第3,265,573號中所揭示來製備；苄噻嗪(benzthiazide)，McManus等人,第136次Am. Soc. Meeting (Atlantic City, 1959年9月),論文摘要,第13-0頁；苯甲氫氯噻嗪(benzylhydrochlorothiazide)，其可如美國專利第3,108,097號中所揭示來

製備；布噻嗪(buthiazide)，其可如英國專利第861,367號及第885,078號中所揭示來製備；氯噻嗪(chlorothiazide)，其可如美國專利第2,809,194號及第2,937,169號中所揭示來製備；氯噻酮(chlorthalidone)，其可如美國專利第3,055,904號中所揭示來製備；環戊噻嗪(cyclopenthiazide)，其可如比利時專利第587,225號中所揭示來製備；環噻嗪(cyclothiazide)，其可如Whitehead等人, Journal of Organic Chemistry, 1961, 26, 2814中所揭示來製備；依匹噻嗪(epithiazide)，其可如美國專利第3,009,911號中所揭示來製備；乙噻嗪(ethiazide)，其可如英國專利第861,367號中所揭示來製備；芬喹唑(fenquizone)，其可如美國專利第3,870,720號中所揭示來製備；吲達帕胺(indapamide)，其可如美國專利第3,565,911號中所揭示來製備；氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)，其可如美國專利第3,164,588號中所揭示來製備；氫氟噻嗪(hydroflumethiazide)，其可如美國專利第3,254,076號中所揭示來製備；甲氯噻嗪(methyclothiazide)，其可如Close等人, Journal of the American Chemical Society, 1960, 82, 1132中所揭示來製備；美替克侖(meticrane)，其可如法國專利第M2790號及第1,365,504號中所揭示來製備；美托拉宗(metolazone)，其可如美國專利第3,360,518號中所揭示來製備；對氟噻嗪(paraflutizide)，其可如比利時專利第620,829號中所揭示來製備；多噻嗪(polythiazide)，其可如美國專利第3,009,911號中所揭示來製備；喹乙唑酮(quinethazone)，其可如美國專利第2,976,289號中所揭示來製備；四氯噻嗪(teclothiazide)，其可如Close等人, Journal of the American Chemical Society, 1960, 82, 1132中所揭示來製備；及三氯甲噻嗪(trichlormethiazide)，其可如deStevens等人, Experientia, 1960, 16, 113中所揭示來製備。所有此類美國專利之揭

示內容以引用之方式併入本文中。

【0156】在本發明之範疇內的利尿磺醯胺衍生物包括但不限於：乙醯偶氮胺(acetazolamide)，其可如美國專利第2,980,679號中所揭示來製備；安布賽特(ambuside)，其可如美國專利第3,188,329號中所揭示來製備；阿佐寒米(azosemide)，其可如美國專利第3,665,002號中所揭示來製備；布美他尼(bumetanide)，其可如美國專利第3,634,583號中所揭示來製備；布他唑胺(butazolamide)，其可如英國專利第769,757號中所揭示來製備；氯米非那胺(chloraminophenamide)，其可如美國專利第2,809,194號、第2,965,655號及第2,965,656號中所揭示來製備；氯非那胺(clofenamide)，其可如Olivier, Rec. Trav. Chim., 1918, 37, 307中所揭示來製備；氯帕胺(clopamide)，其可如美國專利第3,459,756號中所揭示來製備；氯索隆(clorexolone)，其可如美國專利第3,183,243號中所揭示來製備；二磺法胺(disulfamide)，其可如英國專利第851,287號中所揭示來製備；乙氧醯胺(ethoxolamide)，其可如英國專利第795,174號中所揭示來製備；呋喃苯胺酸(furosemide)，其可如美國專利第3,058,882號中所揭示來製備；美夫西特(mefruside)，其可如美國專利第3,356,692號中所揭示來製備；醋甲唑胺(methazolamide)，其可如美國專利第2,783,241號中所揭示來製備；吡咯他尼(piretanide)，其可如美國專利第4,010,273號中所揭示來製備；托拉塞米(torasemide)，其可如美國專利第4,018,929號中所揭示來製備；曲帕胺(tripamide)，其可如日本專利第73 05,585號中所揭示來製備；及希伯胺(xipamide)，其可如美國專利第3,567,777號中所揭示來製備。所有此類美國專利之揭示內容以引用之方式併入本文中。 與本文所揭示之化合物組合之其他另外試劑包括如WO2016/055901 (其以引

用之方式併入本文中)中所描述之PCSK9轉譯抑制劑。

【0157】在一些實施例中，另外治療劑包括 HMG-CoA還原酶抑制劑、HMG-CoA合成酶抑制劑、HMG-CoA還原酶基因表現抑制劑、HMG-CoA合成酶基因表現抑制劑、MTP/Apo B分泌抑制劑、CETP抑制劑、膽酸吸收抑制劑、膽固醇吸收抑制劑、膽固醇合成抑制劑、角鯊烯合成酶抑制劑、角鯊烯環氧酶抑制劑、角鯊烯環化酶抑制劑、組合之角鯊烯環氧酶/角鯊烯環化酶抑制劑、纖維酸酯、菸酸、菸酸及洛伐他汀之組合、離子交換樹脂、抗氧化劑、ACAT抑制劑、膽酸錯隔劑及PCSK9轉譯抑制劑。

【0158】為了治療敗血症或敗血性休克，所揭示之方法可包括另外治療劑，諸如抗生素。在某些實施例中，抗生素為胺基醣苷，諸如但不限於卡那黴素(kanamycin)、阿米卡星(amikacin)、托普黴素(tobramycin)、地貝卡星(dibekacin)、慶大黴素(gentamicin)、西索米星(sisomicin)、奈替黴素(netilmicin)、鏈黴素(streptomycin)及新黴素(neomycin) B、C及E。其他抗生素包括碳青黴烯(carbapenem)，諸如但不限於亞胺培南(imipenum)、美羅培南(meropenum)、厄他培南(ertapenem)、多利培南(doripenum)、帕尼培南(panipenum)、比阿培南(biapenem)、拉組培南(razupenum)、替比培南(tebipenum)、利那培南(lenapenum)、托莫培南(tomopenum)及西恩培南(thienpenum)。

【0159】其他抗生素包括喹諾酮，諸如但不限於環丙沙星(ciprofloxacin)、加雷沙星(garenoxacin)、加替沙星(gatifloxacin)、吉米沙星(gemifloxaicin)、左氧氟沙星(levofloxacin)、西諾沙星(cinoxacin)、啶啶酮酸(nalidixic acid)、莫西沙星(moxifloxacin)、歐索林酸(oxolinic

acid)、吡咯米酸(piromidic acid)、吡哌酸(pipemidic acid)、羅索沙星(rosoxacin)、依諾沙星(enoxacin)、氟羅沙星(fleroxacin)、洛美沙星(lomefloxacin)、那氟沙星(nadifloxacin)、諾氟沙星(norfloxacin)、氧氟沙星(ofloxacin)、培氟沙星(pefloxacin)、蘆氟沙星(rufloxacin)、巴洛沙星(balofloxacin)、格帕沙星(grepafloxacin)、左氧氟沙星(levofloxacin)、帕珠沙星(pazufloxacin)、司帕沙星(sparfloxacin)、替馬沙星(temafloxacin)、妥舒沙星(tosufloxacin)、克林沙星(clinafloxacin)、西他沙星(sitafloxacin)、曲伐沙星(trovafloxacin)、普盧利沙星(prulifloxacin)、德拉沙星(delafloxacin)、JNJ-Q2、奈諾沙星(nemonoxacin)及紮博沙星(zabofloxacin)。

【0160】其他抗生素包括四環素，諸如但不限於多西環素(doxycycline)、四環素(tetracycline)、氯四環素(chlortetracycline)、土黴素(oxytetracycline)、地美環素(demeclocycline)、賴甲環素(lymecycline)、甲氯環素(meclocycline)、美他環素(methacycline)、二甲胺四環素(minocycline)、羅利環素(rolitetracycline)及老虎黴素(tigecycline)。

【0161】適用於本文所揭示之方法之另外抗生素包括但不限於安比西林(ampicillin)、阿莫西林(amoxicillin)、奧格門汀(augmentin)、哌拉西林(piperacillin)、他唑巴坦(tazobactam)、氯黴素(chloramphenicol)及替卡西林(ticarcillin)。

【0162】

醫藥組合物

本發明之組合物及方法可用於治療有需要之個體。在某些實施例

中，個體為哺乳動物，諸如人類，或非人類哺乳動物。當向諸如人類之個體投與時，組合物或化合物較佳以包含例如本發明化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物形式投與。醫藥學上可接受之載劑在為此項技術中所熟知，且包括例如水溶液(諸如水或生理學緩衝生理食鹽水)，或其他溶劑或媒劑，諸如二醇、甘油、油(諸如橄欖油)或可注射有機酯。在一較佳實施例中，當此類醫藥組合物用於人類投與、尤其用於侵入性投與途徑(亦即避開經由上皮屏障傳輸或擴散之途徑，諸如注射或植入)時，水溶液無熱原質，或實質上無熱原質。可選擇賦形劑，例如以實現試劑之延遲釋放或選擇性靶向一或多種細胞、組織或器官。醫藥組合物可呈單位劑型，諸如錠劑、膠囊(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、顆粒、復原用凍乾物、粉末、溶液、糖漿、栓劑、注射劑或其類似物。組合物亦可存在於經皮遞送系統(例如，皮膚貼劑)中。組合物亦可存在於適合於局部投與之溶液，諸如滴眼劑中。

【0163】醫藥學上可接受之載劑可含有生理學上可接受之試劑，其用於例如穩定諸如本發明化合物之化合物、增加其溶解性或增加其吸收。此類生理學上可接受之試劑包括例如碳水化合物，諸如葡萄糖、蔗糖或聚葡萄糖；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或麩胱甘肽；螯合劑；低分子量蛋白質或其他穩定劑或賦形劑。醫藥學上可接受之載劑(包括生理學上可接受之試劑)的選擇視例如組合物之投與途徑而定。製劑或醫藥組合物可為自乳化藥物遞送系統或自微乳化藥物遞送系統。醫藥組合物(製劑)亦可為脂質體或其他聚合物受質，其中可併入(例如)本發明之化合物。脂質體(例如，其包含磷脂或其他脂質)為生理學上可接受且可代謝之無毒載劑，其可相對簡單地製造及投與。

【0164】片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指代在合理醫學判斷之範疇內適合與個體之組織接觸使用而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理益處/風險比相匹配的彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

【0165】如本文所用，片語「醫藥學上可接受之載劑」意謂醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封材料。各載劑必須在與調配物之其他成分相容且對個體無害之意義上為「可接受的」。可充當醫藥學上可接受之載劑的材料的一些實例包括：(1)糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；(3)纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；(4)粉末狀黃蓍；(5)麥芽；(6)明膠；(7)滑石；(8)賦形劑，諸如可可油及栓劑蠟；(9)油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；(10)二醇，諸如丙二醇；(11)多元醇，諸如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇；(12)酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)瓊脂；(14)緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；(15)海藻酸；(16)無熱原質水；(17)等張生理食鹽水；(18)林格氏溶液(Ringer's solution)；(19)乙醇；(20)磷酸鹽緩衝溶液；以及(21)其他用於醫藥調配物中之無毒相容物質。

【0166】可藉由多種投與途徑中之任一者向個體投與醫藥組合物(製劑)，該等投與途徑包括例如經口(例如水性或非水性溶液或懸浮液形式之大劑量藥液、錠劑、膠囊(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、大丸劑、散劑、顆粒、用於施用於舌頭之糊劑)；經由口腔黏膜吸收(例如舌下)；經肛門、經直腸或經陰道(例如子宮托、乳膏或泡沫形式)；非經腸(包括例如

以無菌溶液或懸浮液形式進行肌肉內、靜脈內、皮下或鞘內投與)；經鼻；腹膜內；皮下；經皮(例如施用於皮膚之貼劑形式)；及局部(例如施用於皮膚之乳膏、軟膏或噴霧劑形式或滴眼劑形式)。化合物亦可經調配用於吸入。在某些實施例中，化合物可簡單地溶解或懸浮於無菌水中。適當投與途徑及適用於投與之組合物的細節可見於例如美國專利第6,110,973號、第5,763,493號、第5,731,000號、第5,541,231號、第5,427,798號、第5,358,970號及第4,172,896號以及其中所引用之專利中。

【0167】調配物可宜以單位劑型呈現且可藉由藥劑學技術中熟知之任何方法來製備。可與載劑材料組合以產生單一劑型之活性成分之量將視所治療之個體、特定投與模式而變化。可與載劑材料組合以產生單一劑型之活性成分的量一般將為產生治療作用之化合物的量。一般而言，在百分之一百中，此量將在約1%至約九十九%之活性成分範圍內，較佳為約5%至約70%，最佳為約10%至約30%。

【0168】製備此等調配物或組合物之方法包括使活性化合物(諸如本發明之化合物)與載劑及(視情況)一或多種附屬成分結合之步驟。一般而言，藉由使本發明之化合物與液體載劑或細粉狀固體載劑或二者均勻且緊密地結合，及必要時接著使產物成形來製備調配物。

【0169】適用於經口投與之本發明之調配物可呈膠囊(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、扁囊劑、丸劑、錠劑、口含錠(使用調味受質，通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍)、凍乾劑、散劑、顆粒之形式，或呈水性或非水性液體中之溶液或懸浮液的形式，或呈水包油或油包水液體乳液的形式，或呈酏劑或糖漿的形式，或呈片劑(使用惰性受質，諸如明膠及甘油，或蔗糖及阿拉伯膠)的形式及/或呈漱口劑及其類似物形式，各自含有作為活性

成分之預定量的本發明之化合物。組合物或化合物亦可以大丸劑、舐劑或糊劑之形式投與。

【0170】為了製備用於經口投與之固體劑型(膠囊(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、散劑、顆粒及其類似物)，活性成分與一或多種醫藥學上可接受之載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)，及/或以下中之任一者混合：(1)填充劑或增充劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及/或矽酸；(2)黏合劑，諸如羧基甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3)保濕劑，諸如甘油；(4)崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；(5)溶液阻滯劑，諸如石蠟；(6)吸收促進劑，諸如第四銨化合物；(7)潤濕劑，諸如鯨蠟醇及甘油單硬脂酸酯；(8)吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土；(9)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；(10)複合劑，諸如改質及未經改質之環糊精；以及(11)著色劑。在膠囊(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、錠劑及丸劑之情況下，醫藥組合物亦可包含緩衝劑。亦可使用諸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑將類似類型之固體組合物用作軟填充及硬填充明膠膠囊中之填充劑。

【0171】錠劑可藉由視情況與一或多種附屬成分一起壓縮或模製來製造。可使用黏合劑(例如明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、界面活性劑或分散劑來製備壓縮錠劑。模製錠劑可藉由在適合機器中模製用惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物之混合物來製造。

【0172】醫藥組合物之錠劑及其他固體劑型(諸如糖衣藥丸、膠囊

(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、丸劑及顆粒)可視情況刻痕或伴隨包衣及外殼(諸如腸溶包衣及醫藥調配技術中熟知的其他包衣)製備。其亦可使用例如不同比例之羥丙基甲基纖維素以提供所要釋放曲線、其他聚合物受質、脂質體及/或微球體來調配以便提供其中活性成分之緩慢或控制釋放。其可藉由(例如)經由細菌截留過濾器過濾，或藉由併入呈臨用前可溶解於無菌水或一些其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式之滅菌劑來滅菌。此等組合物亦可視情況含有乳濁劑且可具有使得其僅在或優先在胃腸道之某一部分中釋放一或多種活性成分、視情況以延遲方式之組成。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。活性成分亦可在適當時與上文所描述之賦形劑中之一或多者一起呈微囊封形式。

【0173】適用於經口投與之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、用於復原之凍乾物、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿以及酏劑。除了活性成分之外，液體劑型可含有此項技術中常用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑、環糊精及其衍生物、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特定言之，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇以及脫水山梨糖醇的脂肪酸酯，以及其混合物。

【0174】除惰性稀釋劑之外，經口組合物亦可包括佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑、著色劑、芳香劑及防腐劑。

【0175】除了活性化合物之外，懸浮液可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂-瓊脂及黃蓍及其混合物。

【0176】用於經直腸、經陰道或經尿道投與之醫藥組合物的調配物可以栓劑形式呈現，其可藉由將一或多種活性化合物與一或多種包含例如可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟或水楊酸酯之適合無刺激性賦形劑或載劑混合來製備，且其在室溫下為固體，但在體溫下為液體，且因此熔融於直腸或陰道腔中且釋放活性化合物。

【0177】用於投與至口腔之醫藥組合物之調配物可以漱口劑或經口噴霧劑或經口軟膏形式呈現。

【0178】替代或另外地，組合物可調配用於經由導管、支架、導線或其他管腔內裝置遞送。經由此類裝置遞送可尤其適於遞送至膀胱、尿道、尿管、直腸或腸。

【0179】適用於經陰道投與之調配物亦包括含有諸如此項技術中已知為適當之載劑的子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫或噴霧調配物。

【0180】用於局部或經皮投與之劑型包括散劑、噴霧劑、軟膏、糊劑、乳膏、乳劑、凝膠、溶液、貼劑及吸入劑。活性化合物可在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及可能需要之任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

【0181】除活性化合物之外，軟膏、糊劑、乳膏及凝膠亦可含有賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃蓍、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅或其混合物。

【0182】除活性化合物之外，散劑及噴霧劑可含有賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末或此等物質之混合物。噴霧劑可另外含有習用推進劑，諸如氯氟烴及揮發性未經取代之烴，諸如

丁烷及丙烷。

【0183】經皮貼劑具有提供本發明化合物至身體之控制性遞送之添加優勢。此類劑型可藉由將活性化合物溶解或分散於適當介質中來製備。亦可使用吸收增進劑來增加化合物通過皮膚之通量。此類通量之速率可藉由提供速率控制膜或使化合物分散於聚合物受質或凝膠中來控制。

【0184】經眼調配物、眼用軟膏、散劑、溶液及其類似物亦涵蓋於本發明之範疇內。例示性經眼調配物描述於美國公開案第2005/0080056號、第2005/0059744號、第2005/0031697號及第2005/004074號以及美國專利第6,583,124號中，該等文獻之內容以引用之方式併入本文中。必要時，液體經眼調配物具有類似於淚液、眼房液或玻璃體液之特性或與此類流體相容。較佳投與途徑為局部投與(例如表面投與，諸如滴眼劑，或經由植入物投與)。

【0185】如本文所用，片語「非經腸投藥」及「非經腸投與」意謂除經腸及局部投藥以外通常藉由注射進行之投藥模式，且包括但不限於靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛膜下、脊柱內及胸骨內注射及輸注。適合於非經腸投與之醫藥組合物包含一或多種活性化合物以及一或多種醫藥學上可接受之無菌等張水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液，或可在即將使用之前復原成無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、溶質(其使調配物與預期接受者之血液等張)或懸浮劑或增稠劑。

【0186】可用於本發明之醫藥組合物中之適合水性及非水性載劑之實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)及

其適合混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯(諸如油酸乙酯)。適當流動性可例如藉由使用包衣材料(諸如卵磷脂)、在分散液之情況下藉由維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持。

【0187】此等組合物亦可含有佐劑，諸如防腐劑、潤濕劑、乳化劑及分散劑。可藉由包括各種抗細菌及抗真菌劑，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸及其類似物來確保預防微生物作用。亦可能需要在組合物中包括等張劑，諸如糖、氯化鈉及其類似物。另外，可注射醫藥形式之延長吸收可藉由包括延遲吸收之試劑(諸如單硬脂酸鋁及明膠)來達成。

【0188】在一些情況下，為延長藥物之作用，需要減緩藥物自皮下或肌肉內注射之吸收。此可藉由使用具有不良水溶性之結晶或非晶形材料之液體懸浮液來實現。藥物吸收速率則視其溶解速率而定，而溶解速率又可視晶體尺寸及結晶形式而定。或者，非經腸投與之藥物形式之延遲吸收藉由將藥物溶解或懸浮於油媒劑中來實現。

【0189】可注射積存形式係藉由以諸如聚丙交酯-聚乙交酯之生物可降解聚合物形成本發明化合物之微囊封受質而製造。視藥物與聚合物之比率及所用特定聚合物之性質而定，可控制藥物釋放速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。亦藉由將藥物包覆於與身體組織相容之脂質體或微乳液中而製備積存可注射調配物。

【0190】為了用於本發明之方法中，活性化合物可本身或以含有例如0.1至99.5% (更佳0.5至90%)活性成分以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物形式給與。

【0191】亦可藉由可再裝填或生物可降解裝置提供引入方法。近年來已研發及活體內測試用於受控藥物(包括蛋白質生物藥劑)遞送之各種緩

慢釋放聚合裝置。包括生物可降解及不可降解聚合物的多種生物相容性聚合物(包括水凝膠)可用於形成在特定目標位點持續釋放化合物的植入物。

【0192】醫藥組合物中活性成分之實際劑量水準可變化以獲得可有效達成針對特定患者、組合物及投與模式之所要治療反應，而對患者無毒性的活性成分之量。

【0193】所選劑量水準將視多種因素而定，該等因素包括：所採用之特定化合物或化合物之組合或其酯、鹽或醯胺的活性；投與途徑；投與時間；所採用之一或多種特定化合物之排泄速率；治療持續時間；與所採用一或多種特定化合物組合使用之其他藥物、化合物及/或材料；所治療個體之年齡、性別、體重、病狀、一般健康狀況及先前病史；及醫學技術中熟知之類似因素。

【0194】具有此項技術中之一般技術之醫師或獸醫可容易地確定及開具所需醫藥組合物之治療有效量。舉例而言，醫師或獸醫可以低於實現所要治療作用所需之水準開始醫藥組合物或化合物給藥，且逐漸增加劑量直至實現所要作用。「治療有效量」意謂足以引起所要治療作用之化合物濃度。一般理解，化合物之有效量將根據個體之體重、性別、年齡及病史而變化。影響有效量之其他因素可包括但不限於個體病狀之嚴重程度、所治療之病症、化合物之穩定性及必要時與本發明之化合物一起投與的另一類型治療劑。可藉由多次投與試劑來遞送較大總劑量。確定功效及劑量之方法為熟習此項技術者已知(Isselbacher等人(1996) Harrison's Principles of Internal Medicine第13版, 1814-1882，以引用之方式併入本文中)。

【0195】一般而言，本發明之組合物及方法中所使用之活性化合物之適合日劑量將為可有效產生治療作用之最低劑量的化合物量。此類有效

劑量將一般視上文所描述之因素而定。

【0196】必要時，活性化合物之有效日劑量可視情況以單位劑型作為全天以適當時間間隔分開投與之一個、兩個、三個、四個、五個、六個或更多個子劑量投與。在本發明之某些實施例中，活性化合物可每日投與兩次或三次。在較佳實施例中，活性化合物將每日投與一次。

【0197】在某些實施例中，本發明之化合物可單獨使用或與另一類型之治療劑共投與。如本文所用，片語「共投與」係指使得在先前投與之治療化合物於體內仍然有效時投與第二化合物(例如兩種化合物在個體中同時有效，可包括兩種化合物之協同效應)的兩種或更多種不同治療化合物之任何投與形式。舉例而言，不同治療化合物可在相同調配物或分開的調配物中同時或依序投與。在某些實施例中，不同治療化合物可在距離彼此一小時、12小時、24小時、36小時、48小時、72小時或一週內投與。因此，接受此類治療之個體可受益於不同治療化合物之組合作用。

【0198】在某些實施例中，本發明化合物與一或多種另外治療劑之共投與相對於本發明化合物(例如，式I或Ia化合物)或一或多種另外治療劑之各個別投藥提供改良之功效。在某些此類實施例中，共投與提供累加效應，其中累加效應係指本發明之化合物及一或多種另外治療劑之個別投藥的效應中之每一者之總和。

【0199】本發明包括本發明之化合物的醫藥學上可接受之鹽用於本發明之組合物及方法的用途。在某些實施例中，本發明涵蓋之鹽包括但不限於烷基、二烷基、三烷基或四烷基銨鹽。在某些實施例中，本發明涵蓋之鹽包括但不限於L-精胺酸、苄苯乙胺(benethamine)、苄星(benzathine)、甜菜鹼、氫氧化鈣、膽鹼、丹醇、二乙醇胺、二乙胺、2-

(二乙胺基)乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺、海卓胺(hydrabamine)、1H-咪唑、鋰、L-離胺酸、鎂、4-(2-羥乙基)嗎啉、哌嗪、鉀、1-(2-羥乙基)吡咯啶、鈉、三乙醇胺、緩血酸胺及鋅鹽。在某些實施例中，本發明涵蓋之鹽包括但不限於Na、Ca、K、Mg、Zn或其他金屬鹽。

【0200】醫藥學上可接受之酸加成鹽亦可以諸如與水、甲醇、乙醇、二甲基甲醯胺及其類似物的各種溶劑合物之形式存在。亦可製備此類溶劑合物之混合物。此類溶劑合物之來源可為來自結晶之溶劑，其為製劑或結晶之溶劑中所固有的或外加於此類溶劑中的。

【0201】潤濕劑、乳化劑及潤滑劑(諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂)以及著色劑、脫模劑、包衣劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組合物中。

【0202】醫藥學上可接受之抗氧化劑之實例包括：(1)水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及其類似物；(2)油溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基大茴香醚(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、α-生育酚及其類似物；以及(3)金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸及其類似物。

【0203】

實例

具有適用生物活性之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的實例列於表1至表10中。對400 MHz(質子頻率)下操作之Varian MR-400光譜儀執行^{1}H NMR光譜，該光譜儀配備有：用於反向偵測之自防護z梯度線圈5

mm 1H/nX寬頻帶探頭，氘數位鎖定通道單元，具有發射器偏移頻率偏移(transmitter offset frequency shift)之正交數位偵測單元。相對於作為內標之三甲基矽烷(TMS)，化學位移以ppm為單位報導為δ值。耦合常數(J值)係以赫茲(Hz)為單位給出，且多峰性係使用以下縮寫(s=單峰，d=二重峰，t=三重峰，q=四重峰，m=多重峰，br=寬峰，nd=未測定)報導。

【0204】

A.分析方法

方法1 (酸性FA)

UPLC設置

溶劑：- A具有0.1%甲酸之水(經由PureLab選項單元高純度)

B具有0.1% (V/V)甲酸之乙腈(遠UV級別)

管柱：- Acquity UPLC HSS C18 1.8 µm 100×2.1 mm。(加保護濾筒)

流動速率：- 0.5 mL/min

梯度：

時間(分鐘)	%A	%B
0.00	95	5
1.2	95	5
3.5	0	100
4.9	0	100
5	95	5
6	95	5

注入0.5-2 µL

經由Waters DAD偵測UV

起始範圍(nm) 210 結束範圍(nm) 400 解析度(nm) 1.2

MS偵測：Waters SQD2，單一四極UPLC-MS

MS資料之掃描範圍(m/z)

起始(m/z)　100

結束(m/z)　700或在需要時1500

具有+ve/-ve轉換

電離為ESI。

【0205】ESI電壓及溫度為：

源150℃ 3.5 KV 毛細管　25V錐體

【0206】

方法2 (鹼性FA)

UPLC設置

溶劑：- 乙腈(遠UV級別)

具有10 mM碳酸氫銨(ammonium bicarbonate) (碳酸氫銨(ammonium hydrogen carbonate))之水(經由PureLab選項單元高純度)

管柱：- Acquity UPLC BEH Shield RP18 1.7 μm 100×2.1 mm。(加保護濾筒)

流動速率：- 0.5 mL/min

梯度：- A：水/鹼性　B：MeCN/鹼性

時間	A%	B%
0.00	95	5
1.20	95	5
3.5	0	100
4.90	0	100
5.00	95	5
6.00	95	5

【0207】典型注入0.5-2 μL (濃度約0.2-1 mg/mL)。

經由Waters DAD偵測UV

起始範圍(nm)　210　結束範圍(nm) 400　解析度(nm)　1.2

【0208】自DAD資料提取其他波長跡線。

MS偵測：Waters SQD2，單一四極UPLC-MS

【0209】分流器向質譜提供約300 μl/min。

【0210】MS資料之掃描範圍(m/z)

起始(m/z)　100

結束(m/z)　700或在需要時1500

具有+ve/-ve轉換

【0211】

製備型逆相HPLC條件

製備型HPLC

Waters Micromass ZQ/樣品管理器2767

光電二極體陣列偵測器2996；

管柱：XTerra Prep MS C18管柱(5 μm，19×150 mm，Waters)

流動速率：在MS偵測下20 mL/min

UV波長：254 nm。

移動相：溶劑A (水:MeCN:HCO2H 95:5:0.05)；溶劑B (水:MeCN:HCO2H 5:95:0.05)

梯度：

時間(分鐘)	%A	%B
0.00	100.0	0.00
1.00	100	0.00
10.00	0.00	100.0
11.00	0.00	100.0
12.00	100.0	0.00

【0212】使用Isolera MPLC系統(由Biotage製造)，使用預裝填矽膠或逆相料匣(由Biotage或Interchim供應)進行急驟層析。

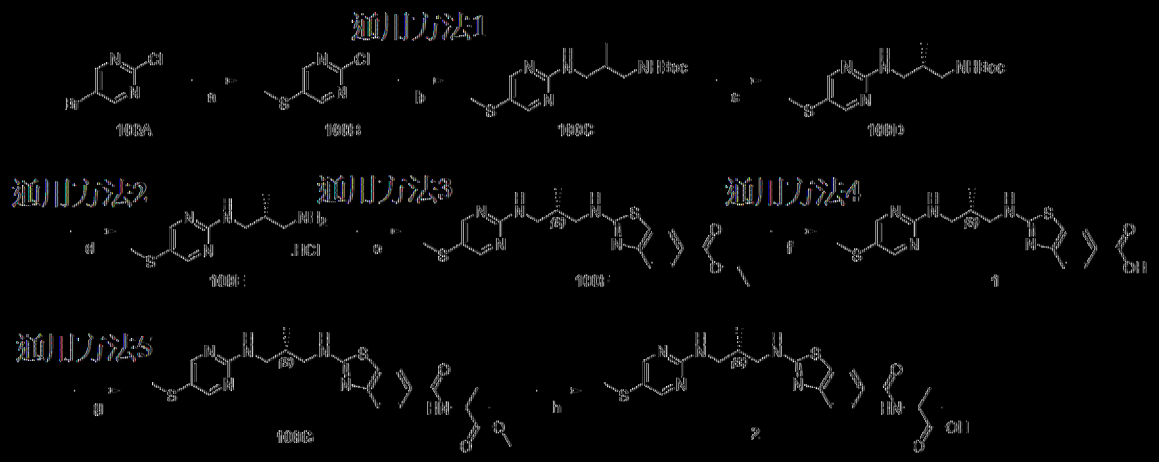
【0213】

B.化學合成

用於製備本發明化合物之方法的通用程序描述於下文中：

[0214]

流程1



a) nBuLi，MeSSMe，THF；b) $NH_2CH_2CHCH_3CH_2NHBoc$，Cs_2CO_3，DMF；c) SFC對掌性離析；d)含4 M HCl之1,4-二噁烷；e) 2-氯苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯，Et_3N，DMF；f) LiOH，MeOH，THF；g)胺，HATU，Et_3N，DMF；h) LiOH，MeOH，THF

[0215]

2-氯-5-(甲硫基)嘧啶(100B)

在氮氣下將二甲基二硫化物(13.96 mL，155.4 mmol，1.0當量)添加至5-溴-2-氯嘧啶(100A) (30 g，155.4 mmol，1.0當量)於無水四氫呋喃(700 mL)中之-75℃冷卻溶液中。經1.5小時向此混合物中逐滴添加正丁基鋰(2.5 M，68.4 mL，170.9 mmol，1.0當量)溶液，其中內部溫度在整個添加期間保持在-70℃至-75℃。在添加完成之後，在-75℃下攪拌混合物4.5小時且隨後藉由緩慢添加氯化銨飽和溶液(100 mL)淬滅。移除冷卻浴且在氮氣下經18小時使反應物升溫至室溫。反應混合物用乙酸乙酯(500 mL)稀釋，用水(50 mL)及隨後飽和鹽水(50 mL)洗滌。有機相經無水硫酸鎂乾燥，過濾且接著在減壓下濃縮。藉由急驟層析(以異己烷/乙酸乙酯，0-50%溶離)純化所獲得之粗淡黃色油，得到呈蠟狀淡黃色固體狀之所要

產物2-氯-5-(甲硫基)嘧啶(100B)。

【0216】產量：7.39 g (29%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.48 (2H, s), 2.54 (3H, s); MS (ESI+) *m/z* 161 $(M+H)^+$。

【0217】

通用方法1

(2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(100C)

將(3-胺基-2-甲基丙基)胺基甲酸第三丁酯(4.79 g，25.52 mmol，1.05當量)添加至2-氯-5-(甲硫基)嘧啶(100B) (3.89 g，24.31 mmol，1.0當量)及碳酸銫(11.85 g，36.46 mmol，1.4當量)於無水二甲基甲醯胺(50 mL)中之攪拌懸浮液中。在室溫下攪拌混合物18小時且接著在減壓下濃縮至約20 mL。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋液體，用水(75 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，且隨後經硫酸鎂乾燥。在真空下移除溶劑，得到粗殘餘物，其藉由急驟層析(以異己烷/乙酸乙酯，0-50%溶離)純化，得到呈淡黃色油狀之所要產物(2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(100C)。

【0218】產量：6.59 g (86%)。MS (ESI+) *m/z* 313 $(M+H)^+$。

【0219】

(S)-(2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(100D)

外消旋(2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(100C) (5 g)藉由對掌性SFC使用以下條件來純化：YMC直鏈澱粉-C 30/70 MeOH/CO_2、100 mL/min、120巴、40℃、GLS 40 psi、系統3900 psi、下降140巴、堆疊器、DAD 245 nm。

【0220】第一溶離異構體，1.3分鐘。(*R*)-(2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯

【0221】產量：2.05 g. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (s, 2H), 5.79 (dd, *J*=6.7, 6.7 Hz, 1H), 5.18 (dd, *J*=5.8, 5.8 Hz, 1H), 3.50 - 3.39 (m, 1H), 3.33 - 3.14 (m, 2H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.95 (d, *J*=6.9 Hz, 3H)。MS (ESI+) *m/z* 313 $(M+H)^+$。

【0222】第二溶離異構體，1.7分鐘。(*S*)-(2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(**100D**)

【0223】產量：2.48 g. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (s, 2H), 5.77 - 5.69 (m, 1H), 5.15 (dd, *J* =6.5, 6.5 Hz, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.33 - 3.16 (m, 2H), 3.03 - 2.94 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.95 (d, *J* =6.9 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 313 $(M+H)^+$。

【0224】

通用方法2

(*R*)-2-甲基-*N*^{1}-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(100E)

將氯化氫溶液(15 mL，4 M於1,4-二噁烷中)添加至(*S*)-(2-乙基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(100D) (600 mg，2.48 mmol)中，且在室溫下攪拌混合物1小時。在真空下移除溶劑，得到呈淡黃色半固體狀之所要產物(*R*)-2-甲基-*N*^{1}-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(100E)。

【0225】產量：548 mg (100%) HCl鹽。^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO) δ 8.39 (s, 2H), 8.00 - 7.96 (m, 3H), 7.72 - 7.72 (m, 1H), 3.32 - 3.18 (m, 2H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 0.96 (d, *J*=6.8 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 213 $(M+H)^+$。

【0226】

通用方法3

(*S*)-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)苯并[*d*]噻唑-6-甲酸乙酯(100F)

在氮氣下，將乙基-2-氯苯并噻唑-6-甲酸酯(600 mg，2.48 mmol，1.0當量)添加至(*R*)-2-甲基-N^1-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(100E) (548 mg，2.48 mmol，1.0當量)及三乙胺(1.73 mL，12.44 mmol，5.0當量)於無水二甲基甲醯胺(20 mL)中之攪拌溶液中。在室溫下攪拌混合物48小時且接著在真空下濃縮至約5 mL。添加水(25 mL)且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取混合物。合併之有機相用水(20 mL)及鹽水(25 mL)洗滌，隨後經硫酸鎂乾燥。在真空下移除溶劑，得到粗黃色油狀物，其藉由急驟層析(以異己烷/乙酸乙酯，0-100%溶離)純化，得到呈灰白色固體狀之所要(*S*)-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)苯并[*d*]噻唑-6-甲酸乙酯(100F)。

【0227】產量：647 mg (62%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (s, 2H), 8.27 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J*=1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 5.83 (dd, *J*=6.7, 6.7 Hz, 1H), 4.38 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.67 - 3.47 (m, 2H), 3.42 - 3.24 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.40 (dd, *J*=7.2, 7.2 Hz, 3H), 1.07 (d, *J*=7.0 Hz,

3H); MS (ESI+) *m/z* 418 $(M+H)^+$。

【0228】

通用方法4

(*S*)-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)苯并[*d*]噻唑-6-甲酸(實例1)

將單水合氫氧化鋰(318 mg，7.75 mmol，5.0當量)添加至(*S*)-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)苯并[*d*]噻唑-6-甲酸乙酯(100F) (647 mg，1.55 mmol，1.0當量)於乙醇(7 mL)及水(5 mL)中之攪拌溶液中。在環境溫度下攪拌混合物18小時且接著在減壓下濃縮。將水(5 mL)添加至殘餘物中且用鹽酸水溶液(2 M)將此混合物酸化至pH值約3。所形成的沈澱物藉由過濾收集，用水洗滌且接著在高真空下乾燥，得到呈淡黃色固體狀之所要產物(*S*)-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)苯并[*d*]噻唑-6-甲酸(實例1)。

【0229】

通用方法5

(*S*)-2-甲基-2-(2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)苯并[*d*]噻唑-6-甲醯胺基)丙酸甲酯(100G)

將1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡錠3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU，146 mg，0.385 mmol，1.5當量)添加至(*S*)-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)苯并[*d*]噻唑-6-甲酸(1) (100 mg，0.257 mmol，1.0當量)、三乙胺(0.36 mL，2.57 mmol，10.0當量)及甲基-2-胺基-2-甲基丙酸酯鹽酸鹽(196 mg，1.28 mmol，4.9當量)於二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中，且在室溫下攪拌反應混合物18小時。在減

壓下移除溶劑且藉由急驟層析(以異己烷/乙酸乙酯，0-75%溶離)純化所獲得之粗殘餘物，得到呈灰白色固體狀之所要(*S*)-2-甲基-2-(2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)苯并[*d*]噻唑-6-甲醯胺基)丙酸甲酯(G)。

【0230】產量：120 mg (95%)。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.34 (s, 2H), 8.10 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J*=1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.45 (dd, *J*=6.3, 22.4 Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 1.59 (s, 6H), 1.08 (d, *J*=6.9 Hz, 3H) N*H*可交換質子未觀測到；MS (ESI+) *m/z* 489 $(M+H)^+$。

【0231】

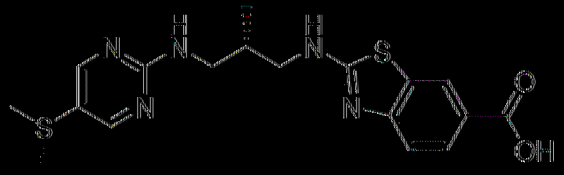
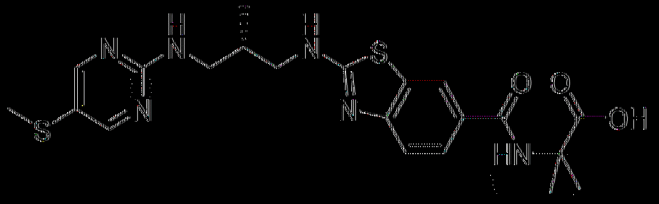
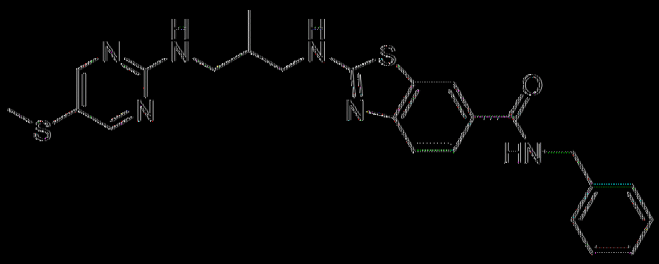
(*S*)-2-甲基-2-(2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)苯并[*d*]噻唑-6-甲醯胺基)丙酸(實例2)

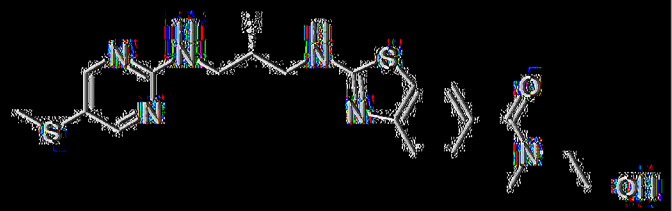
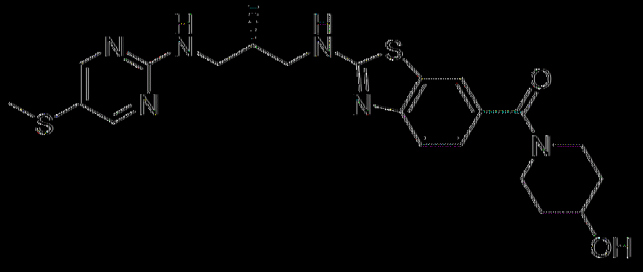
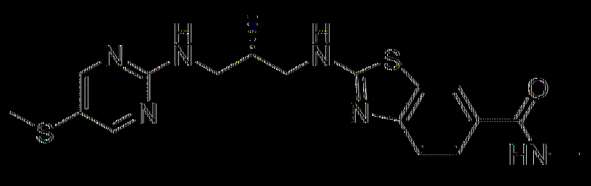
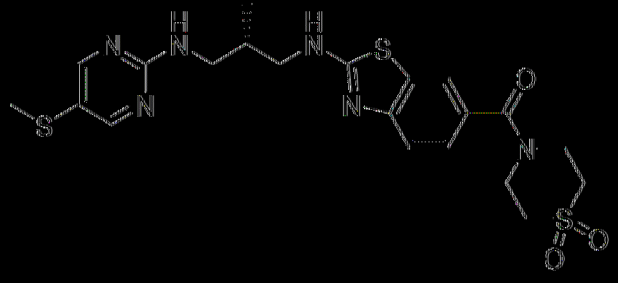
類似於通用方法4之方法

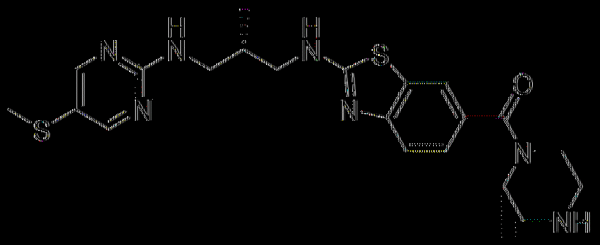
將單水合氫氧化鋰(50 mg，1.22 mmol，5.0當量)添加至(*S*)-2-甲基-2-(2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)苯并[*d*]噻唑-6-甲醯胺基)丙酸甲酯(100G) (120 mg，0.245 mmol，1.0當量)於乙醇(5 mL)及水(5 mL)之攪拌溶液中，且在室溫下攪拌混合物1小時。在真空下移除溶劑且用水(3 mL)稀釋殘餘物且用鹽酸水溶液(2 M)酸化至pH值為約3。所形成之沈澱物藉由過濾收集，用水洗滌且接著在高真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之標題化合物。

【0232】使用以上程序，合成以下實例：

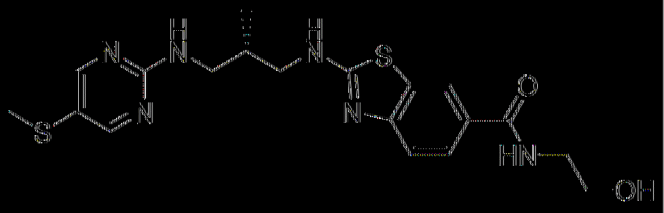
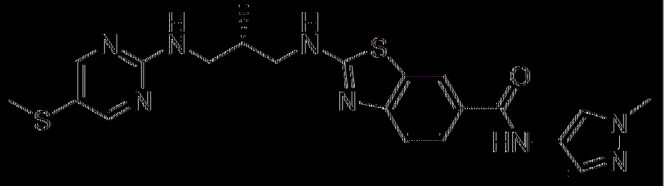
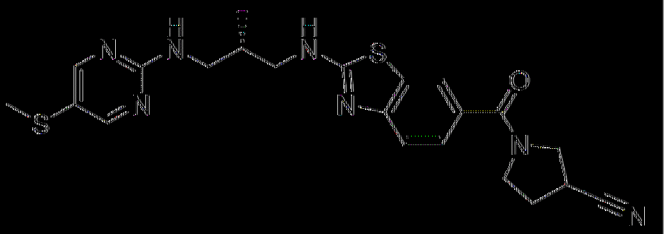
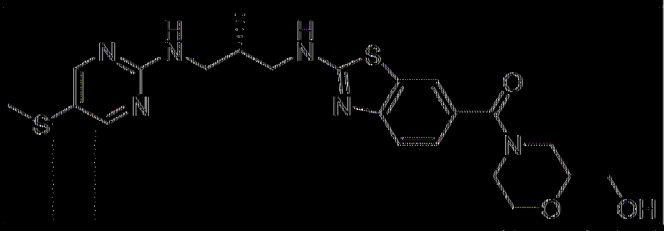
表1

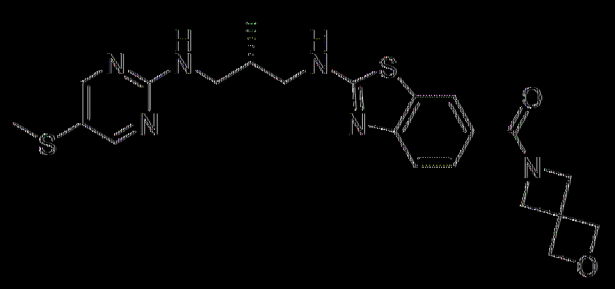
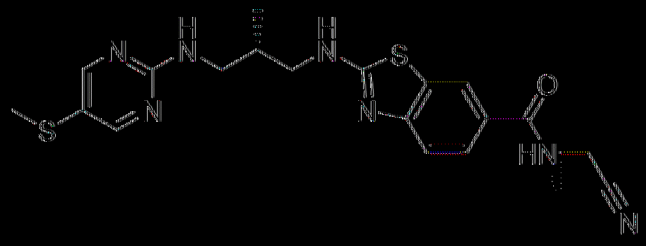
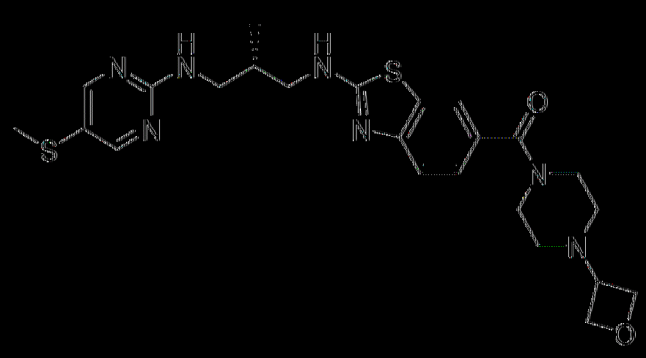
結構	實例編號	^{1}H NMR	LC-MS (M+H)$^+$
	1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (dd, *J* = 4.8, 4.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.26 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 5.6, 5.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.35 – 3.23 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。	390
	2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (s, 2H), 8.00 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.20 – 7.20 (m, 1H), 3.54 – 3.48 (m, 1H), 3.43 – 3.27 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 – 2.13 (m, 1H), 1.74 (d, *J* = 3.2 Hz, 6H), 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) NH質子未觀測到。	475
	3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.90 (dd, *J* = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.30 (dd, *J* = 5.5, 5.5 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 4.48 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.48 – 3.41 (m, 1H), 3.31 – 3.23 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 – 2.00 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。	479

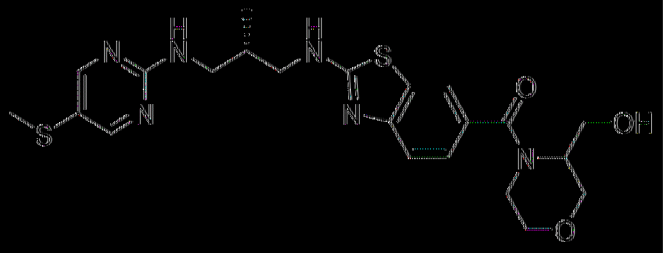
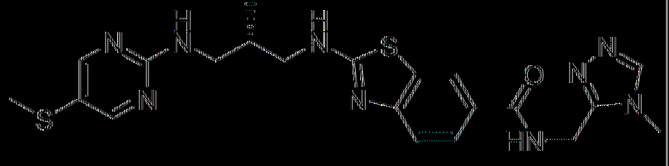
	4	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 2H), 7.73 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 1.5, 8.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.77 – 5.74 (m, 1H), 3.89 – 3.85 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.63 – 3.47 (m, 2H), 3.42 – 3.25 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) N//質子未觀測到。	447
	5	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 2H), 7.67 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 1.8, 8.1 Hz, 1H), 6.67 – 6.64 (m, 1H), 5.70 (dd, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 4.02 – 3.95 (m, 2H), 3.63 – 3.49 (m, 2H), 3.42 – 3.29 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.20 – 2.09 (m, 1H), 1.95 – 1.88 (m, 2H), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) N//質子未觀測到。	473
	6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.38 (s, 2H), 8.36 – 8.30 (m, 2H), 8.18 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.52 – 3.44 (m, 1H), 3.34 – 3.27 (m, 3H), 2.83 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.22 – 2.10 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。	403
	7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 2H), 8.26 (dd, *J* = 5.6, 5.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.51 (dd, *J* = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 2H), 3.94 – 3.83 (m, 4H), 3.48 – 3.40 (m, 1H), 3.31 – 3.24 (m, 8H), 2.34 (s, 3H), 2.14 – 1.99	507

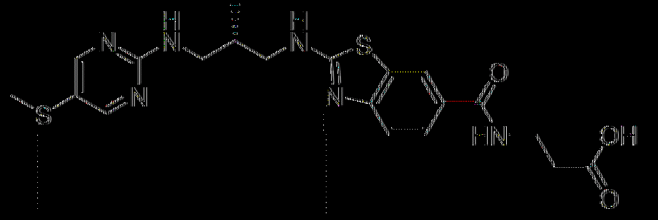
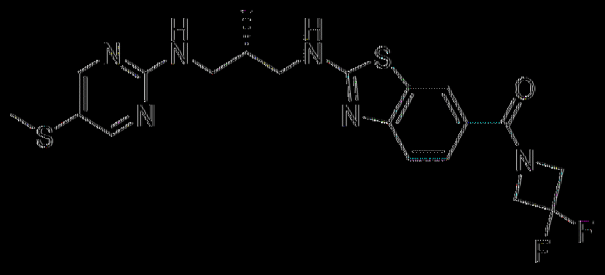
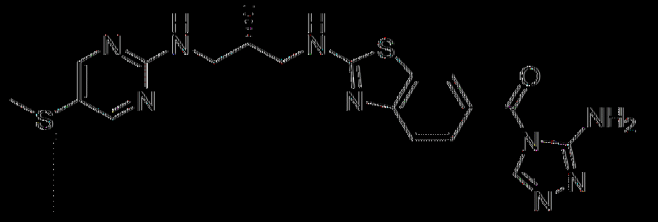
	8	(m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 2H), 8.31 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 8.17 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 5.9, 5.9 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.49 – 3.40 (m, 1H), 3.33 – 3.22 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。	447
	9	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 1.4, 8.5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.20 – 6.18 (m, 1H), 3.73 – 3.58 (m, 3H), 3.49 (dd, *J* = 4.2, 13.8 Hz, 1H), 3.40 – 3.20 (m, 2H), 3.01 – 2.91 (m, 2H), 2.59 (s, 6H), 2.36 (s, 4H), 2.20 – 2.13 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。	460
	10	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 2H), 7.69 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 6.75 – 6.74 (m, 1H), 5.70 (dd, *J* = 6.4, 6.4 Hz, 1H), 3.63 – 3.47 (m, 2H), 3.42 – 3.25 (m, 2H), 3.08 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。	417
	11	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 5.90 (dd, *J* = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.62 – 3.53 (m, 1H), 3.48 (dd, *J* = 4.8, 13.8 Hz, 1H), 3.43 – 3.35 (m, 1H), 3.29 (dd,	458

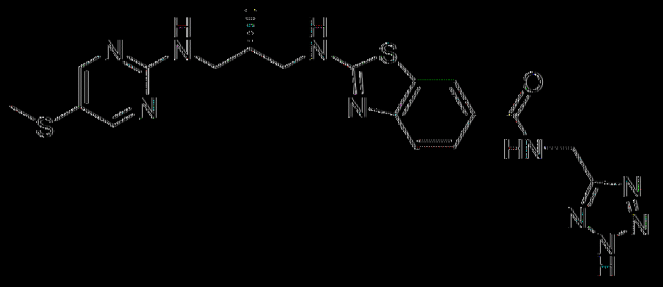
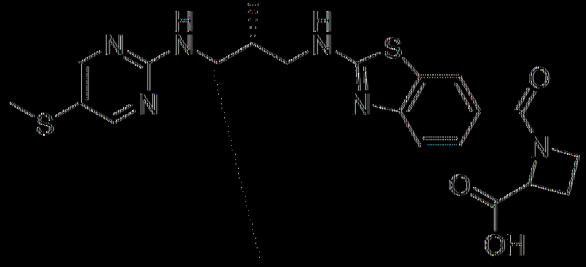
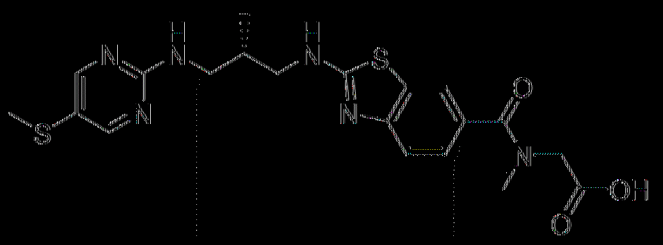
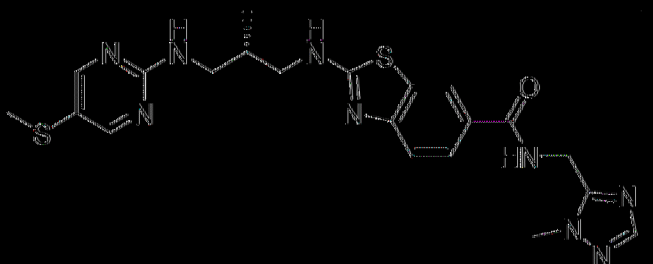
	12	*J* = 7.5, 13.7 Hz, 1H), 3.05 – 2.98 (m, 4H), 2.62 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.19 – 2.12 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。	455
		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.75 – 4.68 (m, 1H), 4.51 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 2H), 4.15 – 4.15 (m, 2H), 3.65 – 3.57 (m, 1H), 3.55 – 3.48 (m, 1H), 3.41 – 3.33 (m, 1H), 3.30 – 3.24 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 – 2.12 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。	
	13	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 2H), 8.22 (dd, *J* = 5.4, 5.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.52 (dd, *J* = 6.0, 6.0 Hz, 5H), 3.47 – 3.40 (m, 2H), 3.29 – 3.19 (m, 4H), 2.48 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.14 – 2.08 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。	502
	14	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 2H), 8.09 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.50 (dd, *J* = 5.2, 5.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 6.7, 6.7 Hz, 1H), 3.69 – 3.55 (m, 5H), 3.40 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。	447

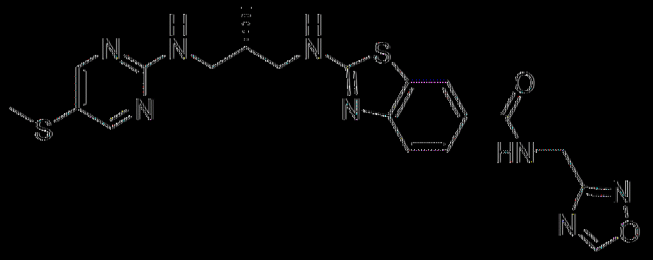
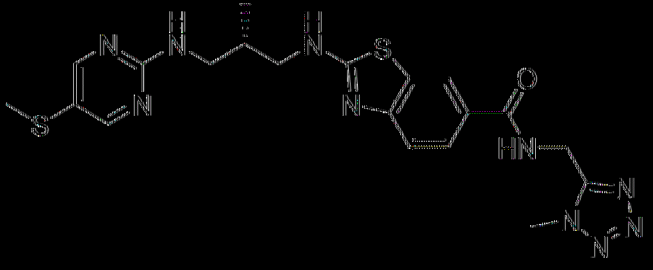
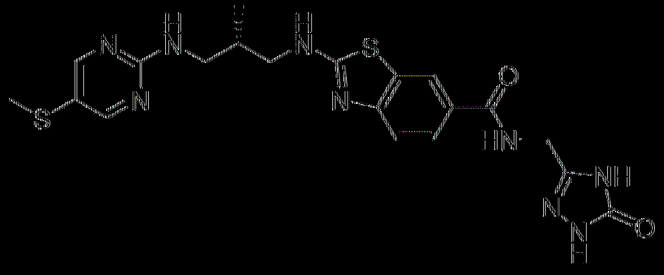
	15	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 2H), 8.29 (dd, *J* = 5.4, 5.4 Hz, 2H), 8.17 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 5.4, 5.4 Hz, 1H), 3.55 - 3.41 (m, 3H), 3.31 - 3.23 (m, 5H), 2.34 (s, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。	433
	16	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 - 7.90 (m, 1H), 7.72 (dd, *J* = 1.9, 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.62 (ddd, *J* = 4.4, 6.9, 14.3 Hz, 1H), 3.51 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。	469
	17	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 5.67 (dd, *J* = 6.5, 6.5 Hz, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。	468
	18	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 2H), 7.69 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 1.6, 8.3 Hz,	489

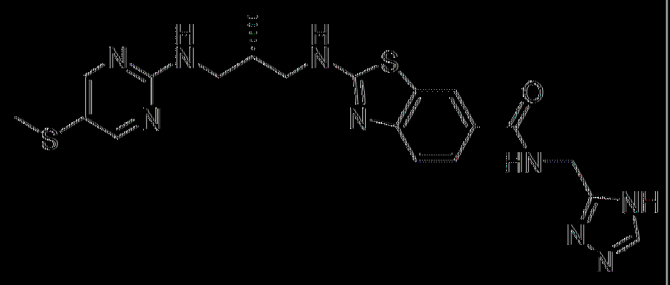
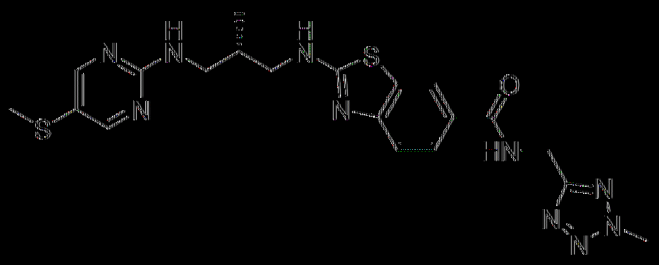
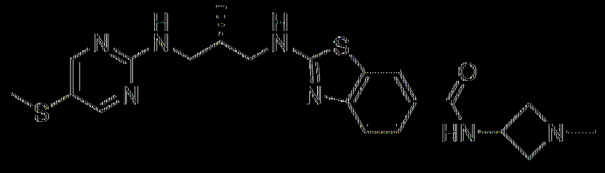
			1H), 6.77 (s, 1H), 5.69 (dd, *J* = 6.5, 6.5 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.64 – 3.55 (m, 5H), 3.51 (dd, *J* = 4.5, 13.7 Hz, 1H), 3.42 – 3.34 (m, 1H), 3.29 (dd, *J* = 7.5, 14.2 Hz, 1H), 3.18 (s, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。	
		19	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (s, 2H), 7.92 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.52 – 7.50 (m, 2H), 6.87 – 6.87 (m, 1H), 5.73 (dd, *J* = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 4.82 (s, 4H), 4.43 – 4.43 (m, 4H), 3.64 – 3.48 (m, 2H), 3.42 – 3.26 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。	471
		20	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 1.9, 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.53 – 6.53 (m, 1H), 6.01 – 5.99 (m, 1H), 4.41 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.62 (ddd, *J* = 4.3, 6.7, 14.3 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 4.3, 13.8 Hz, 1H), 3.41 – 3.22 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 – 2.13 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) NH質子未觀測到。	428
		21	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 2H), 7.68 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 1.6, 8.3 Hz, 1H), 6.87 – 6.86 (m, 1H), 5.77 (dd, *J* = 6.2, 6.2 Hz, 1H), 4.70 – 4.60 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.63 – 3.47 (m, 3H), 3.42 – 3.25 (m, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.20 –	514

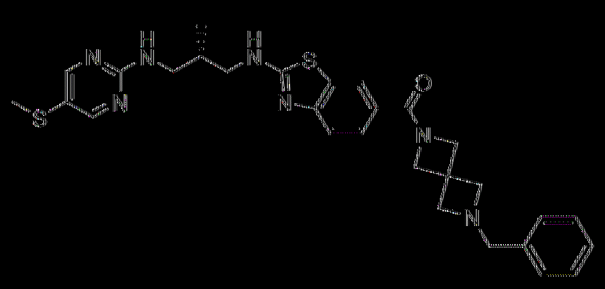
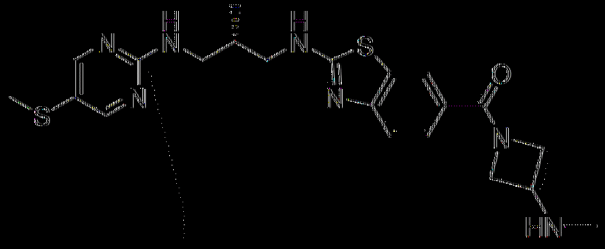
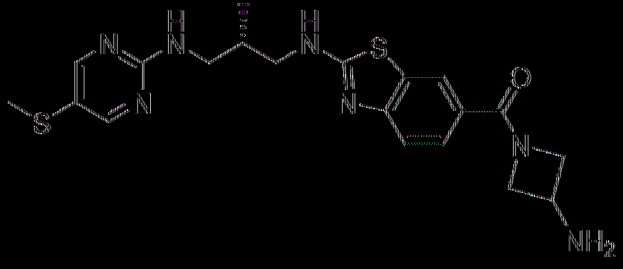
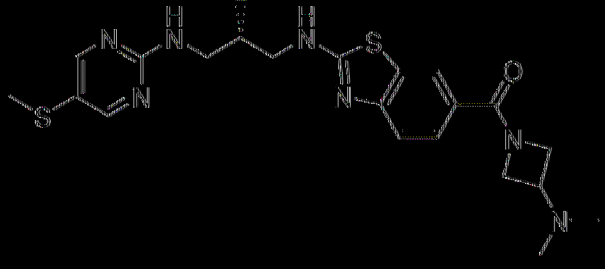
			2.12 (m, 2H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) N//質子未觀測到。	
	22		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 2H), 8.23 (dd, *J* = 5.5, 5.5 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.51 (dd, *J* = 5.9, 5.9 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 4.58 – 4.51 (m, 2H), 4.45 (dd, *J* = 5.7, 5.7 Hz, 2H), 3.53 – 3.53 (m, 4H), 3.47 – 3.39 (m, 2H), 3.29 – 3.22 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 4H), 2.17 – 2.06 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。N//質子未觀測到	489
	23		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.18 – 7.17 (m, 1H), 6.04 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.64 – 3.48 (m, 2H), 3.41 – 3.26 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。	484

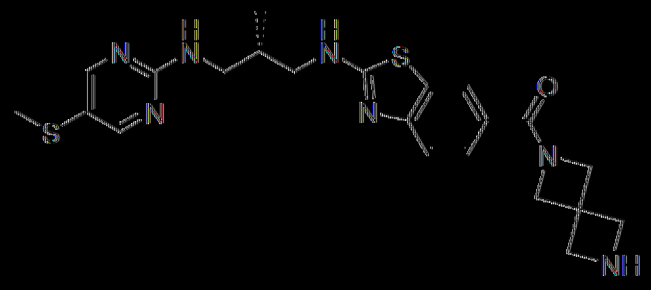
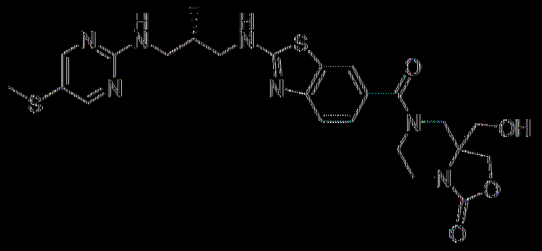
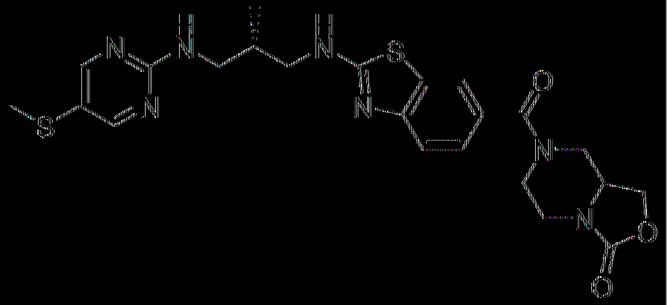
	24	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.42 – 12.42 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.03 (dd, *J* = 1.6, 8.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 5.9, 5.9 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.49 – 3.38 (m, 2H), 3.29 – 3.20 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。	488
	25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.21 (s, 1H), 8.39 (dd, *J* = 5.5, 5.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 3H), 8.15 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 5.3, 5.3 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.48 – 3.43 (m, 4H), 3.33 – 3.23 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.17 – 2.06 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。	461
	26	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 6.93 – 6.93 (m, 1H), 5.65 (dd, *J* = 6.6, 6.6 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 4H), 3.60 (ddd, *J* = 4.5, 7.2, 14.4 Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.42 – 3.26 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.20 – 2.11 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。	465
	27	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.55 – 8.52 (m, 2H), 8.34 (s, 2H), 8.05 (dd, *J* = 1.8, 8.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 3H), 7.51 (dd, *J* = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.52 – 3.44 (m, 1H), 3.30 – 3.20 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。	456

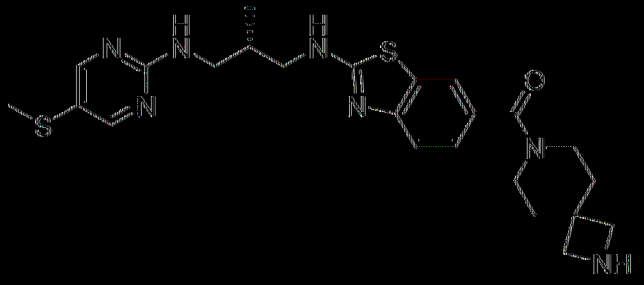
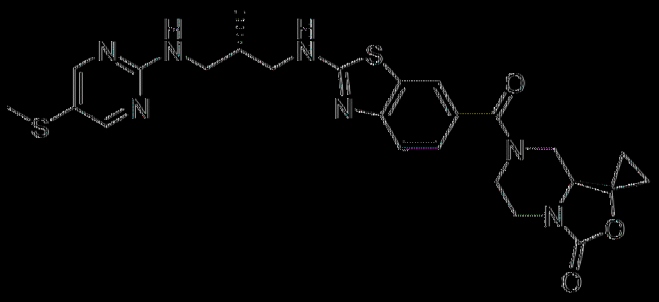
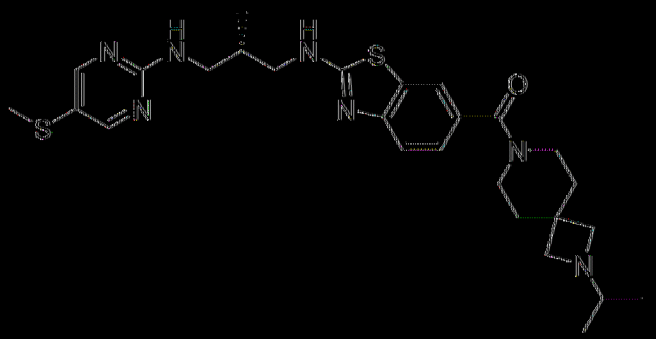
	28	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.13 (dd, *J* = 5.3, 5.3 Hz, 1H), 8.57 – 8.57 (m, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.83 – 7.79 (m, 1H), 7.57 – 7.57 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.50 – 3.43 (m, 1H), 3.35 – 3.23 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) N//質子未觀測到。	471
	29	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 4.82 (dd, *J* = 5.3, 9.4 Hz, 1H), 4.33 – 4.25 (m, 1H), 4.14 – 4.07 (m, 1H), 3.47 – 3.23 (m, 4H), 2.66 – 2.55 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.21 – 2.08 (m, 2H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) N//質子未觀測到，VT在85℃下。	473
	30	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 1.6, 8.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.50 – 3.30 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.22 – 2.13 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) N//質子未觀測到，VT在125℃下。	461
	31	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.03 (dd, *J* = 5.6, 5.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 3H), 8.24 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 5.9, 5.9	484

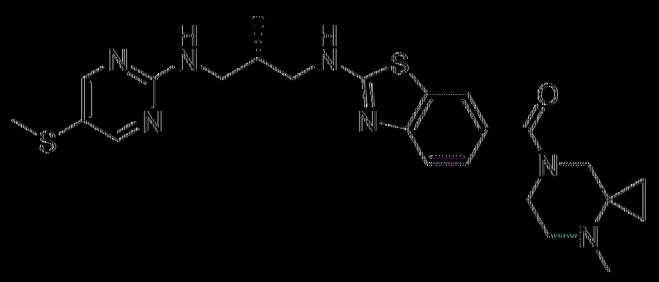
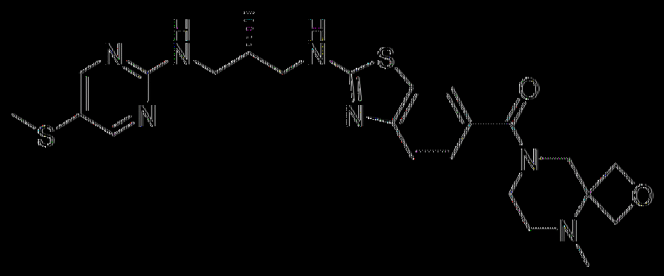
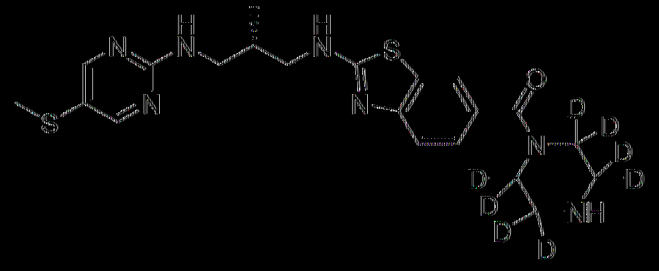
	Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.53 – 3.44 (m, 1H), 3.35 – 3.27 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.21 – 2.10 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。		
	32	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.60 (1H, s), 9.09 (1H, dd, *J* = 5.7, 5.7 Hz), 8.38 (3H, s), 8.24 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.81 (1H, dd, *J* = 1.8, 8.3 Hz), 7.58 (1H, dd, *J* = 5.9, 5.9 Hz), 7.43 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 4.67 (2H, d, *J* = 5.8 Hz), 3.54 – 3.45 (2H, m), 3.36 – 3.27 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.21 – 2.10 (1H, m), 1.01 (3H, d, *J* = 6.8 Hz)。	471
	33	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (dd, *J* = 5.6, 5.6 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 2H), 8.23 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 1.8, 8.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 5.9, 5.9 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.53 – 3.45 (m, 1H), 3.36 – 3.27 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.21 – 2.10 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。	485
	34	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.30 (2H, s), 8.80 (1H, dd, *J* = 5.3, 5.3 Hz), 8.38 (3H, s), 8.24 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 7.81 (1H, dd, *J* = 1.6, 8.5 Hz), 7.58 (1H, dd, *J* = 5.9, 5.9 Hz), 7.42 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 4.30 (2H, d, *J* = 5.3 Hz), 3.53 – 3.45 (1H, m), 3.35 – 3.27 (3H, m), 2.39 (3H, s), 2.21 – 2.11 (1H, m), 1.00 (3H, d, *J* = 6.6	486

	35	Hz)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.94 (s, 1H), 8.38 (s, 2H), 8.36 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 5.9, 5.9 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.53 – 3.45 (m, 1H), 3.36 – 3.27 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) NH質子未觀測到。	470
	36	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.09 (dd, *J* = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 3H), 8.23 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 1.8, 8.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 5.9, 5.9 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.38 (s, 3H), 3.53 – 3.45 (m, 1H), 3.36 – 3.27 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。	485
	37	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (s, 2H), 8.14 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.93 – 7.93 (m, 1H), 7.79 (dd, *J* = 1.7, 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.82 – 5.81 (m, 1H), 4.94 – 4.87 (m, 1H), 3.88 – 3.82 (m, 2H), 3.61 (ddd, *J* = 4.5, 7.0, 14.4 Hz, 2H), 3.53 – 3.50 (m, 1H), 3.41 – 3.24 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.20 – 2.11 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。	458

	38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 (s, 2H), 8.38 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.40 – 8.37 (m, 1H), 8.04 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 6.9 Hz, 5H), 7.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.57 – 4.57 (m, 2H), 4.26 – 4.25 (m, 3H), 3.55 – 3.45 (m, 2H), 3.33 (dd, *J* = 6.8, 13.3 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.24 – 2.16 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。	560
	39	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (2H, s), 7.94 (1H, d, *J* = 1.4 Hz), 7.56 – 7.53 (1H, m), 7.50 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 6.76 (1H, s), 5.68 (1H, dd, *J* = 6.6, 6.6 Hz), 4.42 (2H, s), 4.04 – 3.92 (2H, m), 3.68 – 3.49 (3H, m), 3.42 – 3.26 (2H, m), 2.40 (6H, d, *J* = 18.1 Hz), 2.25 – 2.11 (1H, m), 1.06 (3H, d, *J* = 6.9 Hz)；一個NH質子未觀測到	458
	40	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (2H, s), 8.30 (1H, dd, *J* = 5.6, 5.6 Hz), 7.96 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 7.54 – 7.47 (2H, m), 7.34 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 4.45 (1H, s), 4.17 (1H, s), 3.92 (1H, s), 3.76 – 3.69 (2H, m), 3.47 – 3.40 (2H, m), 3.29 – 3.23 (3H, m), 2.34 (3H, s), 2.17 – 2.06 (1H, m), 0.96 (3H, d, *J* = 6.8 Hz)；一個NH質子未觀測到	444
	41	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.33 (2H, s), 7.97 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 7.60 (1H, dd, *J* = 1.8, 8.4 Hz), 7.48 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 4.59 – 4.10 (4H, m), 3.52 – 3.40 (6H, m), 2.45 (6H, s), 2.34 (3H, s), 2.24	472

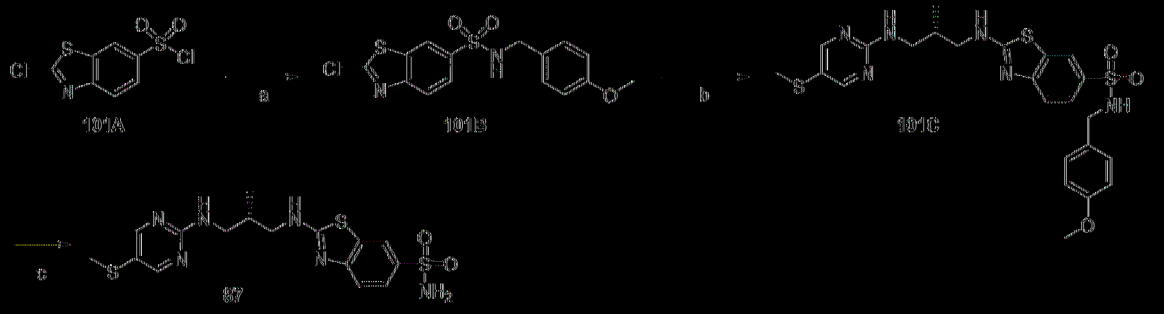
	42	- 2.16 (1H, m), 1.08 (3H, d, *J* = 6.8 Hz)；一個NH未觀測到	470
		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.49 - 8.47 (m, 3H), 8.34 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.52 - 4.52 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.14 - 4.06 (m, 4H), 3.97 (s, 1H), 3.33 - 3.26 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.09 (s, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)甲酸鹽。一個NH未觀測到。	
	43	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 1.6, 8.3 Hz, 1H), 6.89 - 6.89 (m, 1H), 5.69 - 5.66 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.43 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.10 - 4.08 (m, 2H), 3.80 - 3.49 (m, 6H), 3.43 - 3.25 (m, 3H), 2.95 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。	544
	44	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 2H), 7.70 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 6.85 - 6.85 (m, 1H), 5.71 (dd, *J* = 6.6, 6.6 Hz, 1H), 4.72 - 4.12 (m, 3H), 3.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 3.63 - 3.48 (m, 2H), 3.43 - 3.25 (m, 2H), 3.08 - 3.06 (m, 2H), 2.89 - 2.83 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。	514

	45	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 – 8.54 (m, 1H), 8.37 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.86 – 6.86 (m, 1H), 5.80 (dd, *J* = 6.5, 6.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 4H), 3.63 – 3.46 (m, 6H), 3.42 – 3.24 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 – 2.09 (m, 1H), 1.83 – 1.86 (m, 4H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)，NH質子未觀測到。	498
	46	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 2H), 7.69 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.71 (dd, *J* = 6.6, 6.6 Hz, 1H), 4.18 – 4.18 (m, 2H), 3.91 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.79 – 3.74 (m, 1H), 3.63 – 3.48 (m, 2H), 3.43 – 3.26 (m, 2H), 3.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.91 – 2.88 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 1.26 – 1.12 (m, 2H), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.78 – 0.75 (m, 2H)。	540
	47	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (s, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.64 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.52 – 7.49 (m, 1H), 7.30 (dd, *J* = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 6.7, 6.7 Hz, 1H), 3.63 – 3.47 (m, 9H), 3.43 – 3.25 (m, 3H), 2.96 – 2.89 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 – 2.12 (m, 1H), 1.87 (t, *J* = 6.1 Hz, 4H), 1.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。	540

	48	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.75 – 6.68 (m, 1H), 5.75 (dd, *J* = 6.7, 6.7 Hz, 1H), 3.63 – 3.46 (m, 4H), 3.42 – 3.26 (m, 2H), 2.92 – 2.91 (m, 2H), 2.39 (d, *J* = 18.2 Hz, 6H), 2.20 – 2.09 (m, 1H), 1.70 (s, 4H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.69 (s, 2H)。	498
	49	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (s, 2H), 7.68 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 1.5, 8.3 Hz, 1H), 5.86 (dd, *J* = 6.6, 6.6 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.89 – 3.84 (m, 2H), 3.70 – 3.26 (m, 6H), 2.58 (s, 3H), 2.51 (dd, *J* = 4.7, 4.7 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 – 2.11 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)，N*H*質子未觀測到。	514
	50	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 2H), 7.68 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.53 – 7.50 (m, 1H), 7.33 (td, *J* = 1.4, 8.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.69 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.62 – 3.47 (m, 2H), 3.42 – 3.26 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)，N*H*未觀測到。	466

|(0233)|

流程2



a) (4-甲氧基苯基)甲胺、Et_3N、THF，b) Et_3N、DMF、100E，c) TFA、DCM

|0234|

通用方法6

2-氯-*N*-(4-甲氧基苯甲基)苯并[*d*]噻唑-6-磺醯胺(101B)。

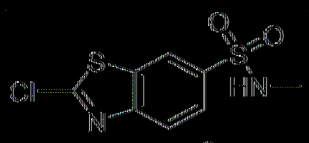
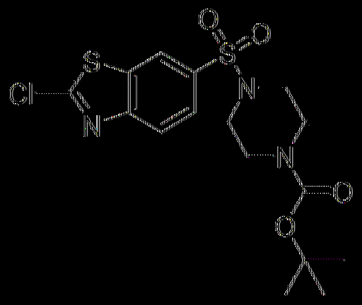
將(4-甲氧基苯基)甲胺(134 mg，0.97 mmol，1.05當量)逐滴添加至2-氯苯并噻唑-6-磺醯氯(101A) (250 mg，0.932 mmol，1.0當量)、三乙胺(0.39 mL，2.79 mmol，3.0當量)於四氫呋喃(10 mL)中之冰冷卻溶液中，且在0℃下攪拌混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到固體，其用冰冷水(10 mL)、冰冷四氫呋喃(10 mL)洗滌，且隨後在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之所要2-氯-*N*-(4-甲氧基苯甲基)苯并[*d*]噻唑-6-磺醯胺(101B)。

|0235| 產量：295 mg (85%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 1.9, 8.7 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.67 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 369 $(M+H)^+$。

|0236| 使用與針對中間物101B所述類似之條件合成表2中之中間物：

表2

結構	化合物編號	^{1}H NMR	LC-MS $(M+H)^+$

	中間物	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 1.8, 8.6 Hz), 4.55 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.08 (2H, dd, J = 6.5, 9.3 Hz), 3.64 (2H, dd, J = 5.3, 9.2 Hz), 2.13 - 2.13 (1H, m)。	305
	中間物	未獲取	263
	中間物	未獲取	418
	中間物	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 1.8, 8.6 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 5.3, 5.3 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.17 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 3H)。	335
	中間物	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 1.8, 8.6 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.73 (dd, J = 4.3, 4.3 Hz, 2H), 3.15 (dd, J = 5.8, 10.4 Hz, 2H), 2.01 - 2.01 (m, 1H)。	293

	中間物	未獲取	430

|0237|

(*S*)-*N*-(4-甲氧基苯甲基)-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)苯并[*d*]噻唑-6-磺醯胺(101C)

所應用之方法類似於通用方法3中所描述的。

|0238| 產量：298 mg，(69%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 8.24 (1H, s), 8.11 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.90 (1H, dd, *J* = 1.9, 8.7 Hz), 7.10 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.76 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 3.98 (2H, s), 3.67 (3H, s); MS (ESI+) *m/z* 545 $(M+H)^+$。

|0239|

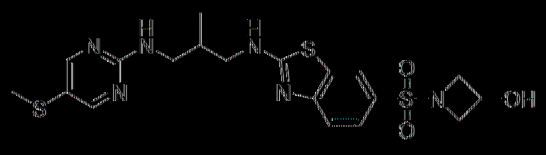
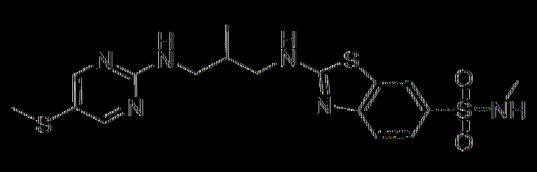
(*S*)-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)苯并[*d*]噻唑-6-磺醯胺(實例87)

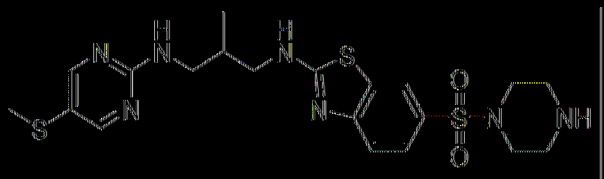
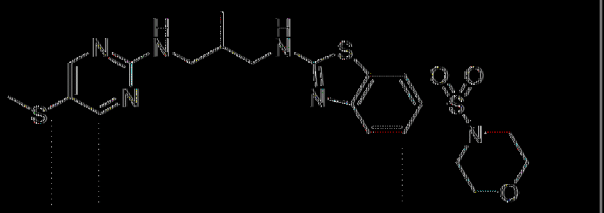
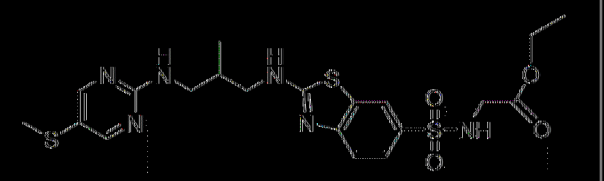
將三氟乙酸(5 mL)逐滴添加至*N*-(4-甲氧基苯甲基)-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)苯并[*d*]噻唑-6-磺醯胺(101C) (250 mg，0.459 mmol，1.0當量)於無水二氯甲烷(5 mL)中之冰冷卻溶液中。混合物在冰上攪拌30分鐘且接著經18小時升溫至環境溫度。用二氯甲烷(15 mL)稀釋反應混合物且緩慢添加飽和碳酸氫鈉(15 mL)。分離有機相，用鹽水(5 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且接著在減壓下濃縮至乾燥。藉由急驟層析(以DCM/甲醇，0-10%溶離)純化所獲得之粗殘餘物，得到呈白色固體狀之所要(*S*)-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)苯并[*d*]噻唑-6-磺醯胺(實例87)。

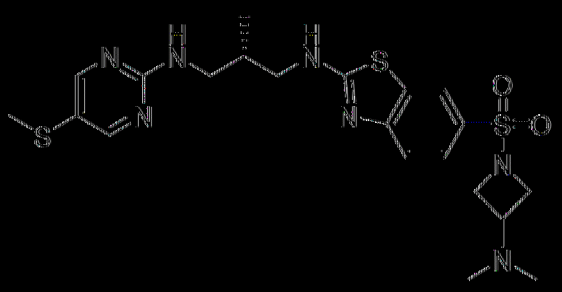
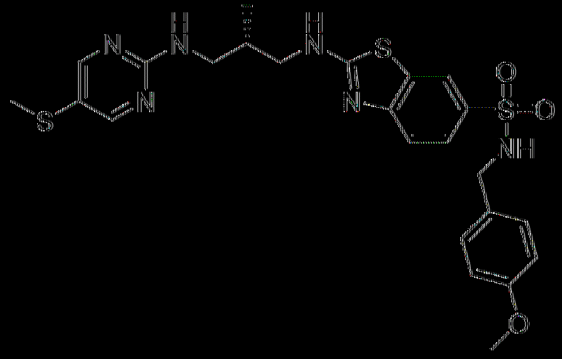
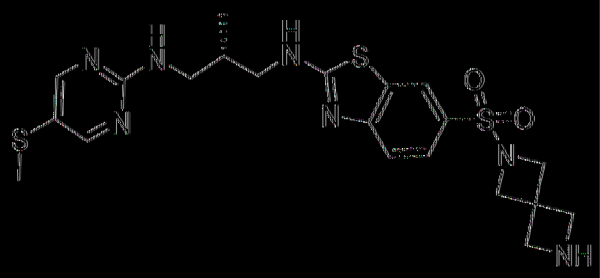
[0240] 產量：190 mg (97%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (dd, *J* = 5.5, 5.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 3.49 – 3.42 (m, 1H), 3.31 – 3.23 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 425 $(M+H)^+$。

[0241] 使用流程2中所述之程序，按照適用方法3，製備以下實例：

表3

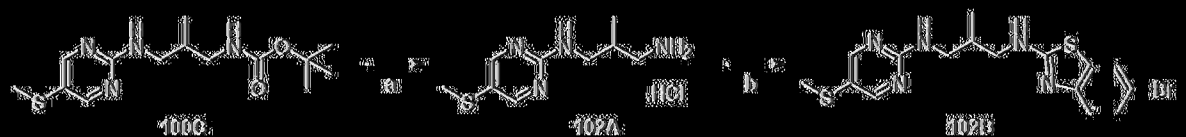
結構	實例編號	^{1}H NMR	LCMS $(M+H)^+$
	88	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 2H), 8.05 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.70 (dd, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 4.50 – 4.45 (m, 1H), 4.05 – 4.01 (m, 2H), 3.62 – 3.57 (m, 3H), 3.54 (dd, *J* = 4.1, 13.6 Hz, 1H), 3.43 – 3.26 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.21 – 2.05 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。	481
	89	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.45 (dd, *J* = 5.4, 5.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.11 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 5.7, 5.7 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.50 – 3.42 (m, 1H), 3.31 – 3.20 (m, 3H), 2.41 – 2.34 (m, 6H), 2.29 – 2.07 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。	439
	90	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 2H),	494

		7.96 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.86 (t, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.64 – 3.26 (m, 6H), 3.08 – 2.95 (m, 8H), 2.38 (s, 3H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。	
	91	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (2H, s), 7.97 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.65 (1H, dd, *J* = 1.8, 8.5 Hz), 7.59 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.11 (1H, s), 5.63 (1H, t, *J* = 10.5 Hz), 3.77 – 3.73 (4H, m), 3.65 – 3.52 (2H, m), 3.43 – 3.26 (2H, m), 3.04 – 2.95 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.21 – 2.10 (1H, m), 1.08 (3H, d, *J* = 6.9 Hz);	495
	92	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.33 (2H, s), 8.11 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 7.74 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.5 Hz), 7.52 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 4.00 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 3.77 (2H, s), 3.49 (2H, d, *J* = 6.1 Hz), 3.42 – 3.40 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.25 – 2.16 (1H, m), 1.15 – 1.06 (6H, m)；][|MeOH峰遮蔽之N-CH_3	511
	93	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (s, 2H), 8.07 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.80 (dd, *J* = 6.5, 6.5 Hz, 1H), 5.02 (dd, *J* = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 3.73 – 3.70 (m, 2H), 3.64 – 3.50 (m, 2H), 3.43 – 3.25 (m, 2H), 3.13 (dd, *J* = 5.9, 10.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.21 – 2.10 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。	469

	94	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (2H, s), 8.05 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 7.74 (1H, dd, *J* = 1.9, 8.5 Hz), 7.61 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 5.68 (1H, dd, *J* = 6.7, 6.7 Hz), 3.81 (2H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 3.64 – 3.53 (4H, m), 3.43 – 3.26 (2H, m), 3.06 – 2.98 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.21 – 2.11 (1H, m), 2.02 (6H, s), 1.33 – 1.24 (1H, m), 1.08 (3H, d, *J* = 6.9 Hz)。	508
	95	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.44 (dd, *J* = 5.5, 5.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.07 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.89 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.52 – 3.42 (m, 1H), 3.32 – 3.23 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。	545
	96	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.63 (s, 1H), 8.55 – 8.46 (m, 2H), 8.35 (s, 2H), 8.20 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.94 – 3.85 (m, 9H), 3.38 – 3.21 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.18 – 2.08 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。	505

|(0242)|

流程3



通用方法7及8



a)含4 M HCl之1,4-二噁烷；b) 6-溴-2-氯苯并噻唑、Et_3N、DMF；c)通用方法7、Het-$B(OR)_2$、CS_2CO_3、$Pd(PPh_3)_4$、水、DMF；或通用方法8、Het-$Sn(nBu)_3$、$Pd(PPh_3)_4$、DMF；d)含4 M HCl之1,4-二噁烷。

2-甲基-N^1-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(102A)

所應用之方法類似於通用方法2。

[0243] 將氯化氫溶液(54 mL，4 M於1,4-二噁烷中)添加至(2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(100C) (4.25 g，13.60 mmol)中，且在室溫下攪拌混合物1小時。在真空下移除溶劑，得到呈淡黃色半固體狀之所要2-甲基-N^1-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(102A)。半粗樣品不經進一步純化即用於下一反應中。

[0244]

N^1-(6-溴苯并[*d*]噻唑-2-基)-2-甲基-N^3-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(102B)

所應用之方法類似於通用方法3。

[0245] 在氮氣下，將6-溴-2-氯苯并噻唑(828 mg，3.33 mmol，0.95當量)添加至2-甲基-N^1-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(102A) (1.00 g，3.51 mmol，1.0當量)及碳酸鉀(3.43 g，10.52 mmol，3.0當量)於無水二甲基甲醯胺(25 mL)中之攪拌懸浮液中。在室溫下攪拌混合物72小時且接著在真空下濃縮至約3 mL。添加水(25 mL)且用乙酸乙

酯(3×50 mL)萃取混合物。合併之有機相用水(20 mL)及鹽水(25 mL)洗滌，隨後經硫酸鎂乾燥。在真空下移除溶劑，得到粗黃色油狀物，其藉由急驟層析(以異己烷/乙酸乙酯，0-100%溶離)純化，得到呈黏稠黃色固體狀之所要N^1-(6-溴苯并[*d*]噻唑-2-基)-2-甲基-N^3-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(102B)。

【0246】產量：266 mg (18%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (s, 2H), 7.66 (d, *J* =0.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* =1.9 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.69 (dd, *J* =6.3, 6.3 Hz, 1H), 3.67 - 3.23 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.06 (d, *J* =6.9 Hz, 3H)。

【0247】

通用方法7

4-(2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)苯并[*d*]噻唑-6-基)-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁酯(102C)

在氮氣下，將N^1-(6-溴苯并[*d*]噻唑-2-基)-2-甲基-N^3-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(102B) (50 mg，0.12 mmol，1.0當量)之溶液添加至(1-(第三丁氧基羰基)-1*H*-吡唑-4-基)硼酸(27.8 mg，0.13 mmol，1.0當量)、碳酸銫(58 mg，0.18 mmol，1.5當量)及肆(三苯基膦)鈀(0) (7 mg，0.01 mmol，0.05當量)於水(0.20 mL)及*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.80 mL)中之溶液中。將反應混合物加熱至90℃持續16小時。在氮氣下，將另外等份之(1-(第三丁氧基羰基)-1*H*-吡唑-4-基)硼酸(27.8 mg，0.13 mmol，1.0當量)及肆(三苯基膦)鈀(0) (7 mg，0.01 mmol，0.05當量)添加至反應物中，且將混合物加熱至90℃再16小時。在減壓下移除溶劑；添加水(2 mL)且用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取混合物。合併之有機相用水(2 mL)及鹽水

(2 mL)洗，藉由通過相分離器乾燥且隨後在真空下濃縮。藉由急驟層析(以異己烷/乙酸乙酯，0-75%溶離)純化所獲得之粗殘餘物，得到呈灰白色固體之所要4-(2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)苯并[*d*]噻唑-6-基)-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁酯(102C)。半粗產物未經進一步純化即用於下一反應。

[0248]

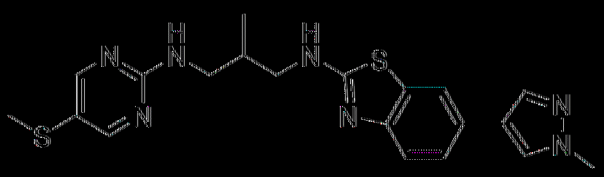
*N*¹-(6-(1*H*-吡唑-4-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)-2-甲基-*N*³-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(實例97)

將氯化氫溶液(2 mL，4 M於1,4-二噁烷中)添加至4-(2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)苯并[*d*]噻唑-6-基)-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁酯(102C) (100 mg，0.12 mmol)中，且在室溫下攪拌混合物1小時。在真空下移除溶劑，得到呈灰白色固體之所要*N*¹-(6-(1*H*-吡唑-4-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)-2-甲基-*N*³-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(實例97)。

[0249] 使用流程3中所述之程序，根據通用方法7，製備以下實例：

表4

結構	實例編號	^{1}H NMR	LC-MS (M+H)$^+$
	97	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (s, 2H), 7.84 (s, 2H), 7.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 6.00-5.91 (m, 1H), 3.63-3.26 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) NH可交換質子未觀測到。	412

	98	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 6.61 – 6.61 (m, 1H), 5.76 (dd, *J* = 6.3, 6.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.63 – 3.47 (m, 2H), 3.43 – 3.26 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.19 – 2.11 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。	426
	99	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (s, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 6.64 – 6.64 (m, 1H), 5.74 (dd, *J* = 6.2, 6.2 Hz, 1H), 3.64 – 3.49 (m, 2H), 3.43 – 3.27 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.18 – 2.14 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。	441
	100	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (s, 2H), 8.14 (dd, *J* = 1.8, 5.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.47 (dd, *J* = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 5.0, 7.3 Hz, 1H), 6.61 – 6.61 (m, 1H), 5.74 (dd, *J* = 6.3, 6.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.63 – 3.50 (m, 2H), 3.43 – 3.27 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 – 2.11 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。	453

[0250]

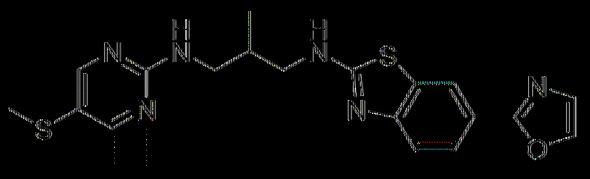
通用方法8

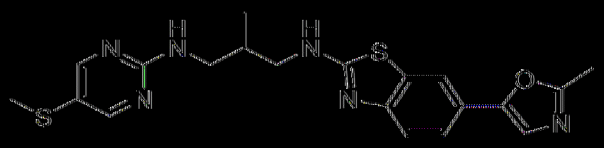
2-甲基-*N*^{1}-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)-*N*^{3}-(6-(噻唑-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)丙烷-1,3-二胺(實例101)

在氮氣下將*N*¹-(6-溴苯并[*d*]噻唑-2-基)-2-甲基-*N*³-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)內烷-1,3-二胺(102B) (90 mg，0.21 mmol，1.0當量)添加至2-(參正丁基錫烷基)噁唑(0.044 mL，0.21 mmol，1.0當量)及肆(三苯基膦)鈀(0) (23 mg，0.02 mmol，0.1當量)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.80 mL)中之溶液中。將反應混合物加熱至90℃持續16小時。向反應混合物中添加2-(參正丁基錫烷基)噁唑(0.044 mL，0.21 mmol，1.0當量)及肆(三苯基膦)鈀(0) (23 mg，0.02 mmol，0.1當量)之另一等分試樣，加熱至110℃持續18小時。使反應物冷卻至室溫，用水(2 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取。合併之有機相用水(2 mL)及鹽水(2 mL)洗滌，經由矽藻土墊過濾，且藉由通過相分離器乾燥，隨後在真空下濃縮至乾燥。藉由急驟層析純化所獲得之粗殘餘物兩次(第一次以異己烷/乙酸乙酯，0-100%，隨後以乙酸乙酯至甲醇，0-10%溶離)，得到半粗殘餘物，其藉由逆相製備型HPLC進一步純化，得到呈灰白色固體狀之所要2-甲基-*N*¹-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)-*N*³-(6-(噁唑-2-基)苯并[*d*]噻唑-2-基)內烷-1,3-二胺(101)。

[0251] 使用流程3中所述之程序，根據通用方法8，製備以下實例：

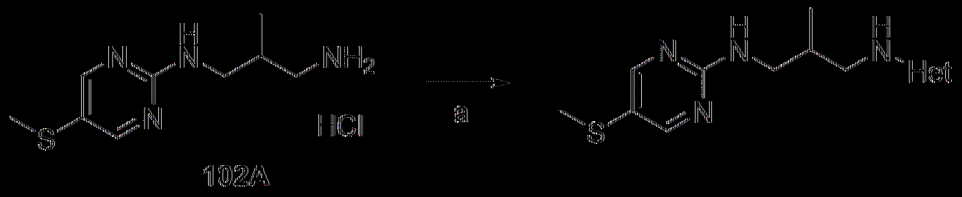
表5

結構	實例編號	^{1}H NMR	LC-MS (M+H)$^+$
	101	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (s, 2H), 8.26 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.75 - 6.75 (m, 1H), 5.68 (dd, *J* = 6.3, 6.3 Hz, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 3.43 - 3.28 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.17 (s, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。	413

	102	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.84 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.64 – 3.48 (m, 2H), 3.43 – 3.25 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。	427

|(0252)|

流程4

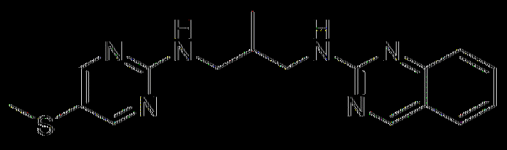
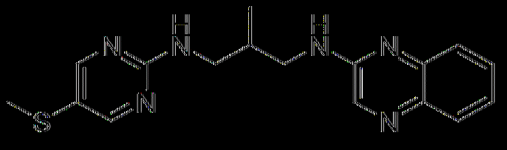


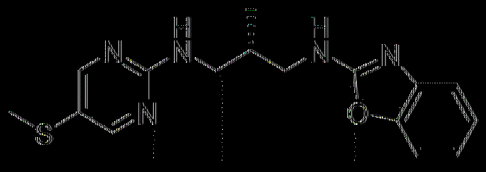
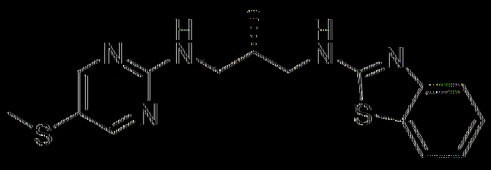
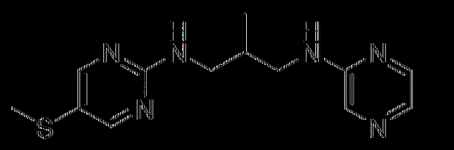
102A

a) Het-Cl或Het Br；Et_3N、DMF；室溫至80℃

使用流程4中所述之程序，根據通用方法3，製備以下實例：

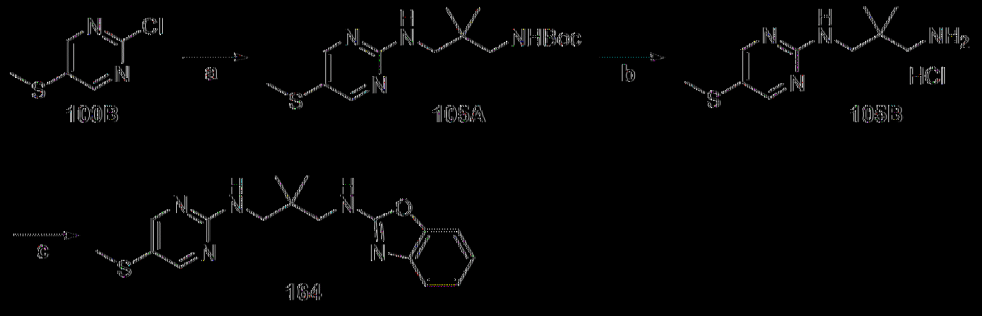
表6

結構	實例編號	^{1}H NMR	LC-MS (M+H)$^+$
	103	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.10 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.71 – 7.66 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 3.31 – 3.25 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.12 – 2.08 (m, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。	341
	104	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 3H), 7.75 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 5.6, 5.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 3.45 – 3.35 (m, 2H), 3.28 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。	341

	105	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 2H), 7.92 (dd, *J* = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 5.7, 5.7 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 6.99 – 6.94 (m, 1H), 3.30 – 3.16 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。	330
	106	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 2H), 7.96 (dd, *J* = 5.6, 5.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 5.9, 5.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 1H), 6.95 – 6.90 (m, 1H), 3.37 – 3.30 (m, 1H), 3.23 – 3.14 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.09 – 1.97 (m, 1H), 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。	346
	107	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 5.7, 5.7 Hz, 1H), 3.31 – 3.14 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.09 – 1.99 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。	291

[0253]

流程7



a) $NH_2CH_2C(CH_3)_2CH_2NHBoc$、$Cs_2CO_3$、DMF；b)含4 M HCl之1,4-二噁烷；c) 2-氯苯并[*d*]噁唑、Cs_2CO_3、DMF

[0254]

(2,2-二甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(105A)

所應用之方法類似於**通用方法1**中所描述之方法，但需要另外加熱。

【0255】將(3-胺基-2,2-二甲基丙基)胺基甲酸第三丁酯(0.13 g，0.65 mmol，1.05當量)添加至2-氯-5-(甲硫基)嘧啶(100B) (0.10 g，0.62 mmol，1.0當量)及碳酸銫(0.24 g，0.75 mmol，1.2當量)於無水*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之攪拌懸浮液中，且在80℃下攪拌混合物4小時。在真空下濃縮反應混合物，用乙酸乙酯(20 mL)稀釋，用水(7.5 mL)及鹽水(5.0 mL)洗滌，隨後經由相分離器乾燥。在真空下移除溶劑，得到呈淡黃色油狀之所要(2,2-二甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(**105A**)。

【0256】產量：0.163 g (81%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.37 (s, 2H), 7.24 (dd, *J* =6.6, 6.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* =6.3, 6.3 Hz, 1H), 3.20 (d, *J* =6.8 Hz, 2H), 2.85 (d, *J* =8.7 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.43 (d, *J* =3.3 Hz, 9H), 0.83 (s, 6H)。

【0257】

2,2-二甲基-N^1-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(105B)

所應用之方法類似於**通用方法2**中所描述之方法。

【0258】將氯化氫溶液(5 mL，4 M於1,4-二噁烷中)添加至(2,2-二甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(**105A**) (0.16 g，0.50 mmol)中，且在室溫下攪拌混合物1小時。在真空下移除溶劑，得到呈淡黃色半固體狀之所要2,2-二甲基-N^1-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(**105B**)。

[0259] 產量：0.13 g (100%) HCl鹽。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.39 (s, 2H), 7.95 (s, 3H), 7.70 (s, 1H), 3.25 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.68 – 2.61 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 0.96 (s, 6H)。

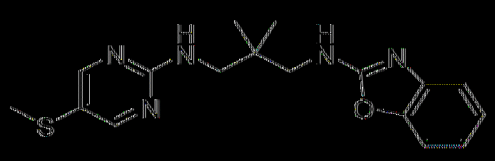
[0260] *N*1-(苯并[*d*]噁唑-2-基)-2,2-二甲基-*N*3-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(實例164)

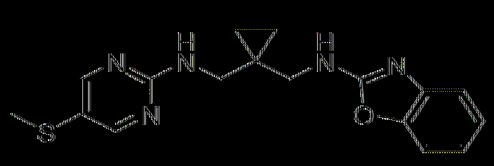
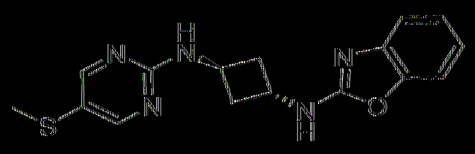
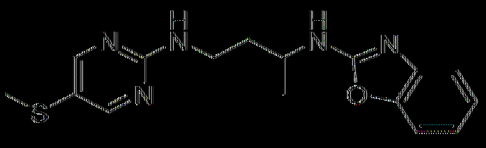
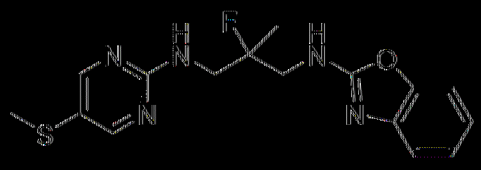
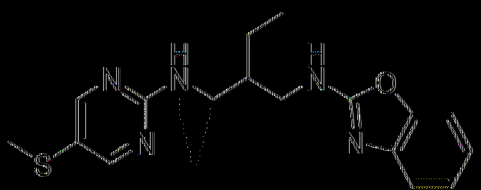
所應用之方法類似於通用方法3中所描述之方法，但將碳酸鉀用作通用鹼。

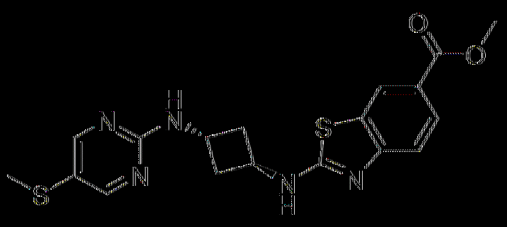
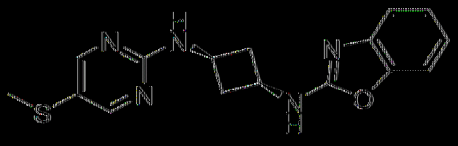
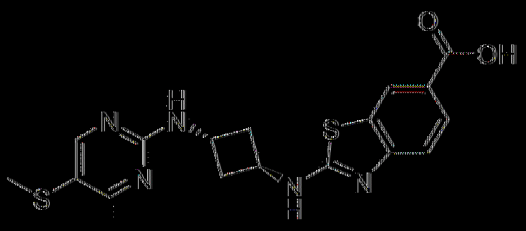
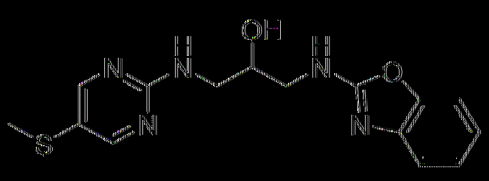
[0261] 在氮氣下，將2-氯苯并噁唑(0.06 mL，0.54 mmol，0.1當量)添加至2,2-二甲基-*N*^{1}-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(105B) (0.13 g，0.49 mmol，1.0當量)及碳酸鉀(0.48 g，1.48 mmol，3.0當量)於無水*N*,*N*-二甲基甲醯胺(2.0 mL)中之攪拌溶液中。在80℃或室溫下攪拌混合物16小時且接著在真空下濃縮。添加水(2.5 mL)且用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取混合物。合併之有機相用水(2 mL)及鹽水(2 mL)洗滌，隨後經由相分離器乾燥。在真空下移除溶劑，得到粗黃色油狀物，其藉由製備型HPLC純化，得到呈灰白色固體狀之所要*N*^{1}-(苯并[*d*]噁唑-2-基)-2,2-二甲基-*N*^{3}-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(實例164)。

[0262] 使用流程7中所述之程序，根據通用方法3，製備以下實例：

表39

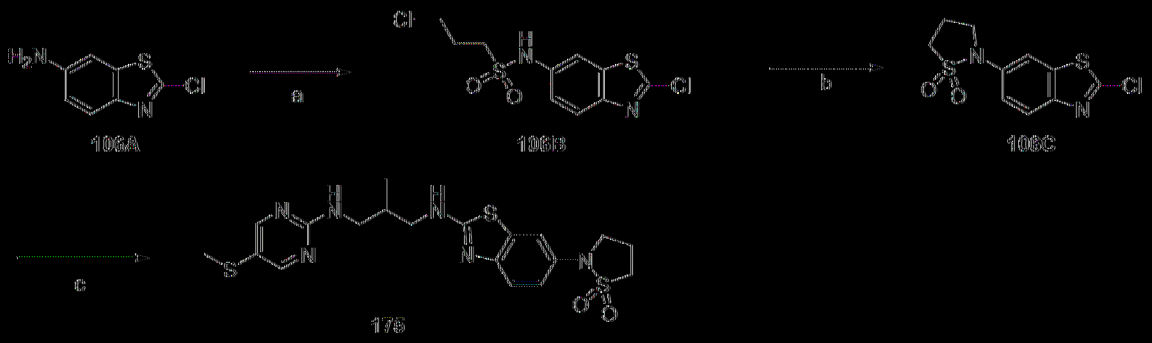
結構	實例編號	^{1}H NMR	LC-MS (M+H)$^+$
	164	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.53 – 7.51 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 7.4, 7.4	344

		Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 3.30 – 3.23 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 0.93 (s, 6H)。	
	165	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 6.28 – 6.27 (m, 1H), 5.73 (dd, *J* = 6.3, 6.3 Hz, 1H), 3.47 – 3.38 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 0.69 – 0.65 (m, 2H), 0.58 – 0.54 (m, 2H)。	342
	166	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (s, 2H), 8.35 – 8.29 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 4.47 – 4.40 (m, 1H), 4.29 (dd, *J* = 6.5, 12.9 Hz, 1H), 2.38 (d, *J* = 14.1 Hz, 6H) NH質子未觀測到。	328
	167	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.30 (s, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 5.4, 5.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 3.91 – 3.83 (m, 1H), 3.38 – 3.34 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.85 – 1.77 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。	330
	168	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (2H, s), 7.37 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.24 (1H, s), 7.17 (1H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 7.04 (1H, dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz), 6.23 – 6.23 (1H, m), 5.95 (1H, dd, *J* = 6.5, 6.5 Hz), 3.96 – 3.74 (2H, m), 3.69 – 3.58 (2H, m), 2.37 (3H, s), 1.47 (3H, d, *J* = 21.8 Hz);	348
	169	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 2H), 7.86 (dd, *J* = 5.3, 5.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.3	344

		Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 6.99 – 6.94 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.94 – 1.84 (m, 1H), 1.42 – 1.23 (m, 3H), 0.93 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 4H)。2/3未觀測到，在水峰下。	
	170	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.32 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.88 – 7.82 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.49 – 4.40 (m, 2H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.44 – 2.32 (m, 7H), 1.33 (dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 3H)。	416
	171	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 – 7.24 (m, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.26 – 4.14 (m, 2H), 3.11 – 3.04 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.06 – 1.98 (m, 2H)。	328
	172	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.71 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.27 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.47 – 4.38 (m, 2H), 2.47 – 2.34 (m, 6H)。	388
	173	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (1H, s), 8.36 (2H, s), 7.89 (1H, s), 5.46 (1H, d, *J* = 5.9 Hz), 5.38 (1H, d, *J* = 4.9 Hz), 4.61 – 4.48 (2H, m), 3.96 (3H, s), 2.49 (3H, dd, *J* = 6.6, 6.6 Hz), 2.37 (3H, s)。	347
	174	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.07 – 7.02 (m, 1H), 5.80 (dd, *J* = 5.7, 5.7 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.82 – 4.81 (m, 1H), 4.12 – 4.06 (m, 1H), 3.74 – 3.49 (m, 4H), 2.38 (s, 3H)。	332

|0263|

流程8



a) $ClS(O_2)CH_2CH_2CH_2Cl$、NaH、DMF b) NaH、DMF c) 102A、Et_3N、Cs_2CO_3

3-氯-*N*-(2-氯苯并[*d*]噻唑-6-基)丙烷-1-磺醯胺(106B)

將氫化鈉(於礦物油中之60%分散液)(326 mg，8.15 mmol，3.0當量)逐份添加至2-氯苯并噻唑-6-胺(500 mg，2.71 mmol，1.0當量)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(25 mL)中之冰冷卻溶液中，且在冰冷卻下攪拌混合物1小時。逐滴添加3-氯丙烷-1-磺醯氯(673 mg，3.80 mmol，1.4當量)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液且接著經3小時使反應混合物升溫至環境溫度。反應混合物用鹽水(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×25 mL)萃取。合併合併之有機溶離份且在減壓下濃縮，得到淡黃色油狀物，其藉由急驟層析(以異己烷/乙酸乙酯，0-100%溶離)純化，得到呈灰白色膠狀之所要產物3-氯-*N*-(2-氯苯并[*d*]噻唑-6-基)丙烷-1-磺醯胺106B。

|0264| 產量：427 mg (48%)。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.87 - 7.84 (m, 2H), 7.38 (dd, *J* = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 6.3, 6.3 Hz, 2H), 2.27 - 2.19 (m, 2H)。注意：CH_2質子經MeOD遮蔽。

|0265|

1,1-二氧化2-(2-氯苯并[*d*]噻唑-6-基)異噻唑啶(106C)

將氫化鈉(於礦物油中之60%分散液) (98 mg，2.46 mmol，2.0當量)添加至3-氯-*N*-(2-氯苯并[*d*]噻唑-6-基)丙烷-1-磺醯胺(106B) (400 mg，1.23 mmol，1.0當量)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之冰冷卻溶液中。在冰冷卻下攪拌反應混合物1小時且隨後藉由小心添加飽和氯化銨溶液(20 mL)來淬滅。所得混合物用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取，且合併之有機相用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，且隨後在真空下濃縮，得到膠狀物。藉由急驟層析(以異己烷/乙酸乙酯，0-100%溶離)純化粗產物，得到呈灰白色膠狀之所要產物(106C)。

【0266】產量：220 mg (62%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (d, *J* =8.9 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* =2.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* =2.4, 8.9 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* =6.5, 6.5 Hz, 2H), 3.43 (dd, *J* =7.5, 7.5 Hz, 2H), 2.63 - 2.55 (m, 2H)。

【0267】

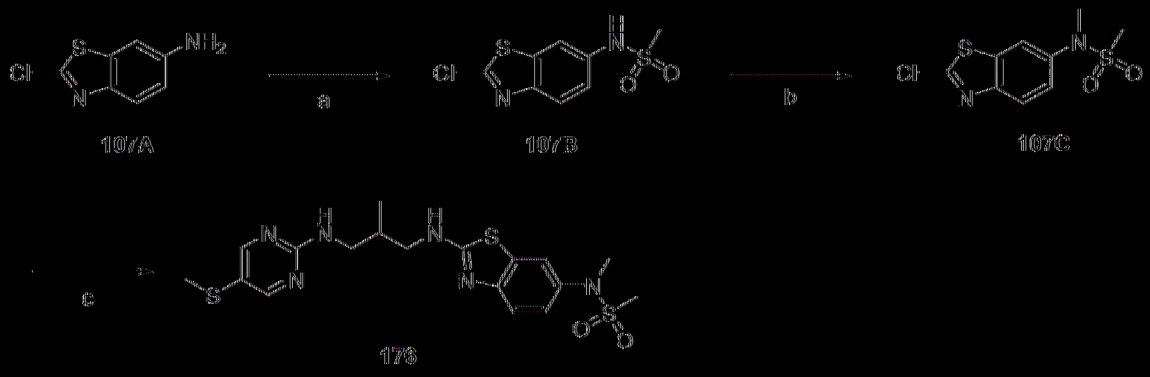
1,1-二氧化2-(2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)苯并[*d*]噻唑-6-基)異噻唑啶(實例175)

所應用之方法類似於**通用方法3**中所描述之方法。

【0268】產量：25 mg (15%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 2H), 8.03 (dd, *J* =5.6, 5.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* =2.3 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* =5.9, 5.9 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* =8.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* =2.4, 8.7 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* =6.5, 6.5 Hz, 2H), 3.47 (dd, *J* =7.5, 7.5 Hz, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 3H), 2.44 - 2.36 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 0.95 (d, *J* =6.8 Hz, 3H); MS (ESI+) *m*/*z* 465 $(M+H)^+$。

|(0269)|

流程9



a) $MeSO_2Cl$、吡啶、DCM b) NaH、MeI、THF c) 102A、Et_3N、DMF

N-(2-氯苯并[*d*]噻唑-6-基)甲烷磺醯胺(107B)

將甲烷磺醯氯(0.055 mL，0.706 mmol，1.3當量)逐滴添加至2-氯苯并噻唑-6-胺(100 mg，0.54 mmol，1.0當量)及吡啶(0.066 mL，0.815 mmol，1.5當量)於無水二氯甲烷(5 mL)中之冰冷卻溶液中。在0℃下攪拌混合物15分鐘且接著經1小時使其升溫至環境溫度。用水(1 mL)淬滅反應混合物。移除有機相且在減壓下濃縮，得到淡黃色油狀物，其藉由急驟層析(以異己烷/乙酸乙酯，0-100%溶離)純化，得到呈淡黃色膠狀之所要*N*-(2-氯苯并[*d*]噻唑-6-基)甲烷磺醯胺(107B)。

|(0270)| 產量：135 mg (94.8%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (d, *J* 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* 2.1 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H)。芳族H質子由$CDCl_3$遮蔽，N*H*可交換質子未觀測到。

|(0271)|

N-(2-氯苯并[*d*]噻唑-6-基)-*N*-甲基甲烷磺醯胺(107C)

將氫化鈉(於礦物油中之60%分散液) (31 mg，0.772 mmol，1.5當

量)逐份添加至*N*-(2-氯苯并[*d*]噻唑-6-基)甲烷磺醯胺(107B) (135 mg，0.515 mmol，1.0當量)於無水四氫呋喃(2 mL)中之冰冷卻溶液中。在室溫下攪拌混合物2小時。添加碘甲烷(0.048 mL，0.772 mmol，1.5當量)且在室溫下再攪拌混合物2小時。添加水(1 mL)且接著在高真空下移除溶劑，得到淡黃色膠狀物，其藉由急驟層析(以異己烷/乙酸乙酯，0-100%溶離)純化，得到呈淡黃色膠狀之所要*N*-(2-氯苯并[*d*]噻唑-6-基)-*N*-甲基甲烷磺醯胺(107C)。

【0272】產量：100 mg (70%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (d, *J* =8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* =2.1 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* =2.3, 8.8 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.88 (s, 3H)。

【0273】

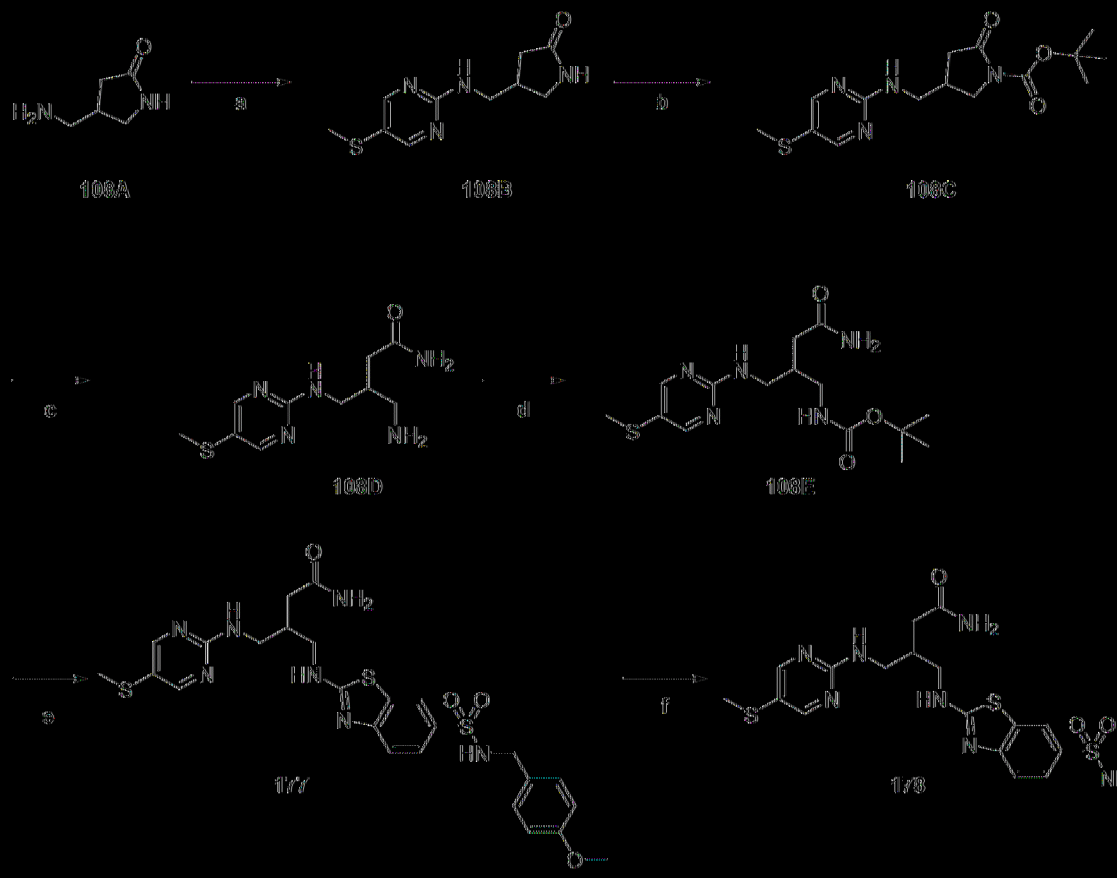
_N_-甲基-_N_-(2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)苯并[*d*]噻唑-6-基)甲烷磺醯胺(實例176)

所應用之方法類似於**通用方法3**中所描述之方法。

【0274】產量：89 mg (60%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 2H), 7.62 (d, *J* =2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* =8.7 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* =3.2 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* =6.5, 6.5 Hz, 1H), 3.34 - 3.33 (m, 6H), 2.86 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.06 (d, *J* =6.9 Hz, 3H)。未觀測到所有N*H*可交換質子；MS (ESI+) *m*/*z* 453 $(M+H)^+$。

【0275】

流程10



a) 100B、Cs_2CO_3、DMF；b) BOC_2O、Et_3N、DMAP、DCM；c) 1. NH_4OH、2. HCl；d) 101B、Et_3N、DMF；e) TFA、DCM

4-(((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮(108B)

所應用之方法類似於通用方法1中所描述之方法。

[0276] 將5-胺基甲基-吡咯啶-2-酮(108A) (1.0 g，8.76 mmol，1.0當量)添加至2-氯-5-(甲硫基)嘧啶(100B) (1.4 g，8.76 mmol，1.0當量)及碳酸鉀(8.56 g，26.28 mmol，3.0當量)於無水二甲基甲醯胺(10 mL)中之攪拌懸浮液中。將混合物加熱至50℃後維持18 h，且隨後在減壓下濃縮。用乙酸乙酯(50 mL)稀釋所獲得之液體，用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，且隨後經由相分離器乾燥。在減壓下移除溶劑，得到粗殘餘物，其藉由在甲醇中研磨而純化，得到呈黃色固體狀之所要產物4-(((5-(甲硫基)嘧

啶-2-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮(108B)。在減壓下濃縮水相，與濾液合併且藉由急驟層析(以二氯甲烷/甲醇，0-10%溶離)純化，得到呈黃色固體狀之所要產物4-(((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮(108B)。將兩批產物合並且用於下一步驟中。

【0277】產量：0.74 g (36%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 2H), 5.79 - 5.76 (m, 1H), 5.48 (dd, *J* =5.5, 5.5 Hz, 1H), 3.57 - 3.50 (m, 3H), 3.20 (dd, *J* =5.3, 9.5 Hz, 1H), 2.89 - 2.84 (m, 1H), 2.53 - 2.46 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.16 (dd, *J* =6.4, 17.1 Hz, 1H)。

【0278】

4-(((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)甲基)-2-側氧基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(108C)

將4-二甲胺基吡啶(5 mg，0.04 mmol，0.1當量)添加至4-(((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)甲基)吡咯啶-2-酮(108B) (100 mg，0.4 mmol，1.0當量)、二碳酸二第三丁酯(229 mg，1.0 mmol，2.5當量)及三乙胺(0.146 mL，1.00 mmol，2.5當量)於二氯甲烷(4.2 mL)中之攪拌懸浮液中。在室溫下攪拌混合物72小時且隨後添加水(3.0 mL)。混合物用乙酸乙酯(3×5.0 mL)萃取且合併之有機相用鹽水(2.5 mL)洗滌，隨後通過相分離器乾燥。在減壓下移除溶劑，得到粗殘餘物，其藉由逆相層析(以0.1%甲酸溶液/乙腈，5-100%溶離)純化，得到所要產物4-(((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)甲基)-2-側氧基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(108C)。

【0279】產量：72 mg (53%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.35 (s, 2H), 7.62 (t, *J* =6.1 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* =7.8, 10.4 Hz, 1H), 3.50 - 3.44 (m, 1H), 3.29 (d, *J* =6.4 Hz, 2H), 2.60 - 2.55 (m, 2H), 2.36 (s, 3H),

2.28 (dd, *J* =9.6, 20.9 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H)。

【0280】

(4-胺基-2-(((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)甲基)-4-側氧基丁基)胺基甲酸第三丁酯(108D)

將氫氧化銨溶液(2.2 mL)添加至4-(((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)甲基)-2-側氧基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(108C) (72 mg，0.21 mmol)中，且將混合物在80℃下加熱1.5小時。使混合物冷卻至室溫，隨後用二氯甲烷(3×5 mL)萃取。將有機溶劑通過相分離器乾燥，隨後在減壓下移除，得到所要產物(4-胺基-2-(((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)甲基)-4-側氧基丁基)胺基甲酸第三丁酯(108D)。

【0281】產量：61 mg (86%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (dd, *J* =6.0, 6.0 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 3.24 (dd, *J* =6.2, 6.2 Hz, 2H), 2.97 (dd, *J* =6.0, 6.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.04 (d, *J* =6.4 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H)。

【0282】

4-胺基-3-(((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)甲基)丁醯胺二鹽酸鹽(108E)

所應用之方法類似於**通用方法2**中所描述之方法。

【0283】將氯化氫溶液(0.7 mL，4 M於1,4-二噁烷中)添加至(4-胺基-2-(((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)甲基)-4-側氧基丁基)胺基甲酸第三丁酯(108D) (61 mg，0.17 mmol)中，且在室溫下攪拌混合物2小時。在減壓下移除溶劑，得到呈淡黃色固體狀之所要產物4-胺基-3-(((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)甲基)丁醯胺二鹽酸鹽(108E)。

【0284】產量：56 mg (100%) HCl鹽。

【0285】

4-((6-(*N*-(4-甲氧基苯甲基)胺磺醯基)苯并[*d*]噻唑-2-基)胺基)-3-(((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)甲基)丁醯胺(177)

所應用之方法類似於**通用方法3**中所描述之方法。

【0286】在氮氣下，將2-氯-*N*-(4-甲氧基苯甲基)苯并[*d*]噻唑-6-磺醯胺(101B) (70 mg，0.19 mmol，1.10當量)添加至4-胺基-3-(((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)甲基)丁醯胺二鹽酸鹽(108E) (56 mg，0.17 mmol，1.0當量)及三乙胺(0.072 mL，0.51 mmol，3.0當量)於無水二甲基甲醯胺(2.0 mL)中之攪拌溶液中。在室溫下攪拌混合物72小時且接著在減壓下濃縮。添加水(2.5 mL)且藉由過濾收集所得沈澱物，接著用甲醇洗滌。在減壓下濃縮有機濾液，得到粗殘餘物，其藉由急驟層析(以二氯甲烷/甲醇，0-25%溶離)純化，得到呈灰白色固體狀之所要產物4-((6-(*N*-(4-甲氧基苯甲基)胺磺醯基)苯并[*d*]噻唑-2-基)胺基)-3-(((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)甲基)丁醯胺(實例177)。

【0287】產量：25 mg (25%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.45 (dd, *J* =5.6, 5.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.08 (d, *J* =1.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* =6.1, 6.1 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* =1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 7.14 (d, *J* =8.7 Hz, 2H), 6.87 - 6.87 (m, 1H), 6.81 (d, *J* =8.7 Hz, 2H), 3.89 (d, *J* =6.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.48 (d, *J* =1.1 Hz, 2H), 3.37 (dd, *J* =6.1, 6.1 Hz, 2H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22 - 2.17 (m, 2H)。

【0288】

4-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)-3-(((6-胺磺醯基苯并[d]噻唑-2-基)胺基)甲

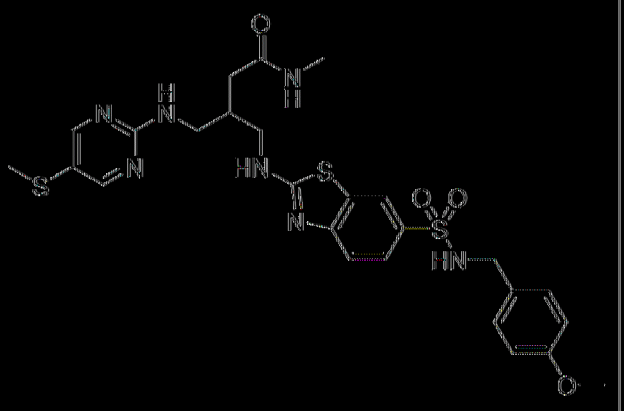
基)丁醯胺(178)

將三氟乙酸(0.3 mL)逐滴添加至4-((6-(*N*-(4-甲氧基苯甲基)胺磺醯基)苯并[*d*]噻唑-2-基)胺基)-3-(((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)甲基)丁醯胺(177) (20 mg，0.03 mmol，1.0當量)於無水二氯甲烷(0.3 mL)中之0℃冷卻溶液中。攪拌混合物30分鐘，且隨後經8小時使其升溫至室溫。添加三氟乙酸(1 mL)之另一等分試樣且攪拌混合物16小時。在壓力下濃縮反應混合物，隨後藉由添加碳酸氫鈉飽和水溶液(3 mL)小心地使其呈鹼性。用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取混合物。合併之有機相用鹽水(3 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且接著在減壓下濃縮。藉由急驟層析(以二氯甲烷/甲醇，0-20%溶離)純化所獲得之粗殘餘物，得到呈白色固體狀之所要產物4-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)-3-(((6-胺磺醯基苯并[*d*]噻唑-2-基)胺基)甲基)丁醯胺(實例178)。

【0289】產量：12 mg (75%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 (dd, *J* =5.5, 5.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.13 (d, *J* =1.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* =1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.46 - 3.46 (m, 2H), 3.36 (dd, *J* =6.2, 6.2 Hz, 2H), 2.39 - 2.38 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.21 - 2.17 (m, 2H)。

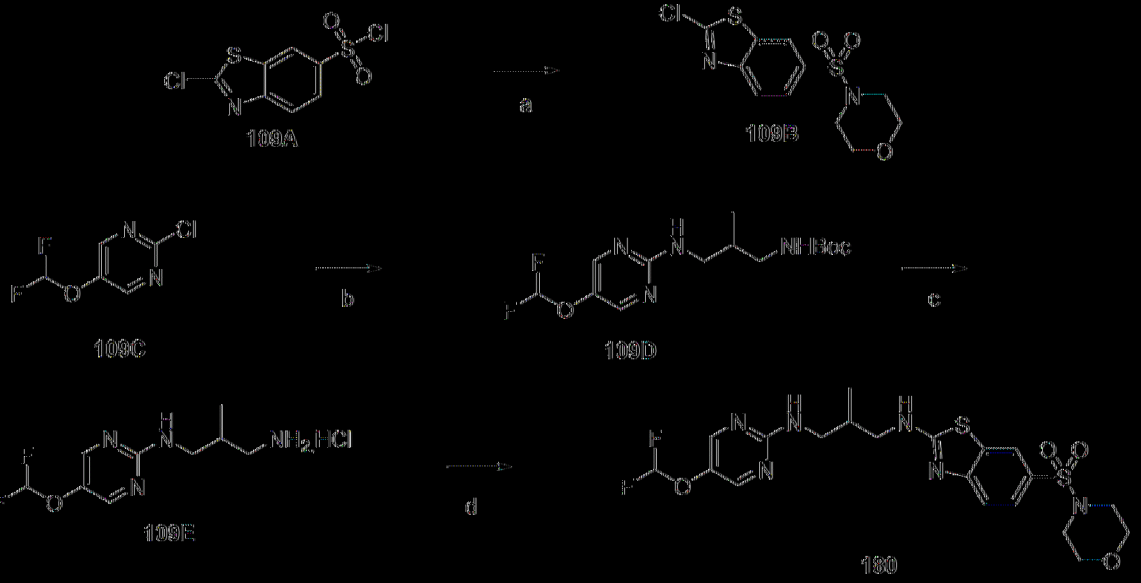
【0290】使用**流程10**中所描述之程序，合成以下實例：

表10

結構	實例編號	1H NMR	LC-MS (M+H)+
	179	1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.45 (dd, J = 5.4, 5.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.08 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 7.81 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.52 – 3.42 (m, 2H), 3.38 – 3.31 (m, 2H), 2.59 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.48 – 2.35 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22 – 2.17 (m, 2H)。	602

|(0291)|

流程11



a)嗎啉、Et_3N、DCM b) $NH_2CH_2CHCH_3CH_2NHBoc$、Et_3N、嗎啉；c) Cs_2CO_3、DMF，d) HCl、1,4-二噁烷； e) 109B、Et_3N、DMF

4-((2-氯苯并[d]噻唑-6-基)磺醯基)嗎啉(109B)

所應用之方法類似於通用方法6中所描述之方法，使用二氯甲烷替代四氫呋喃作為溶劑。

【0292】產量：686 mg。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.25 (d, *J* =1.8 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* =8.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* =1.3, 8.6 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* =4.7, 4.7 Hz, 4H), 3.04 (dd, *J* =4.7, 4.7 Hz, 4H); MS (ESI+) m/z 319 (M+H)+。

【0293】

(3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基丙基)胺基甲酸第三丁酯(109D)

所應用之方法類似於通用方法1中所描述之方法。

【0294】產量：433 mg。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.16 - 8.15 (m, 2H), 5.05 - 5.05 (m, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 3.31 - 3.17 (m, 2H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.60 - 1.58 (m, 1H), 0.96 - 0.94 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 333 (M+H)+。

【0295】

N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-2-甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(109E)

將氯化氫溶液(2.7 mL，4 M於1,4-二噁烷中)添加至(3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基丙基)胺基甲酸第三丁酯(109D) (300 mg，0.903 mmol)中，且在室溫下攪拌15分鐘。在真空下移除溶劑，得到粗標題化合物N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-2-甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(109E)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0296】產量：225 mg (定量)。MS (ESI+) m/z 233 (M+H)+。

[0297]

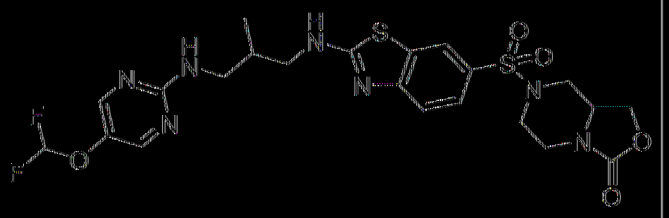
N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-2-甲基-N3-(6-((N-嗎啉基)磺醯基)苯并[d]噻唑-2-基)丙烷-1,3-二胺(180)

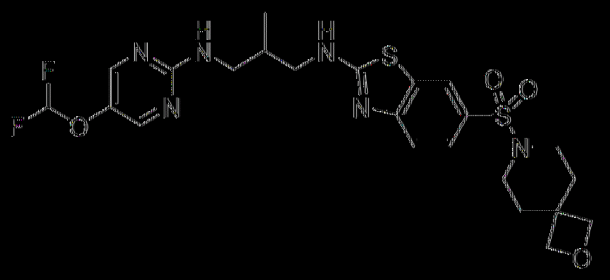
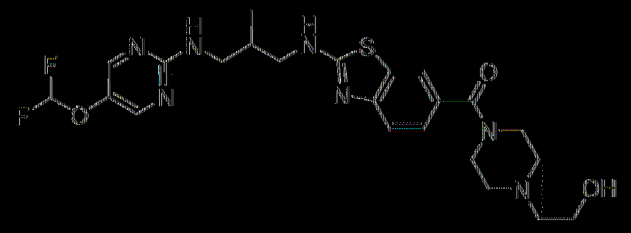
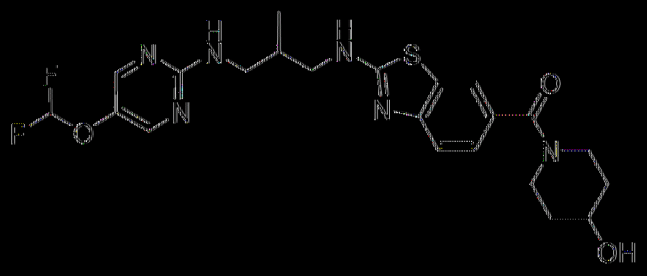
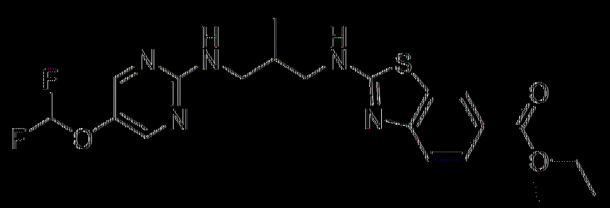
所應用之方法類似於通用方法3中所描述之方法。

[0298] 產量：225 mg。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.21 (s, 2H), 7.97 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.43 (t, *J* = 71.6 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 6.6, 6.6 Hz, 1H), 3.77 – 3.73 (m, 4H), 3.62 – 3.51 (m, 2H), 3.43 – 3.29 (m, 2H), 3.01 (dd, *J* = 4.6, 4.6 Hz, 4H), 2.21 – 2.12 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); (ESI+) m/z 515 (M+H)+。

[0299] 根據在流程11中描述之程序，合成以下實例：

表11

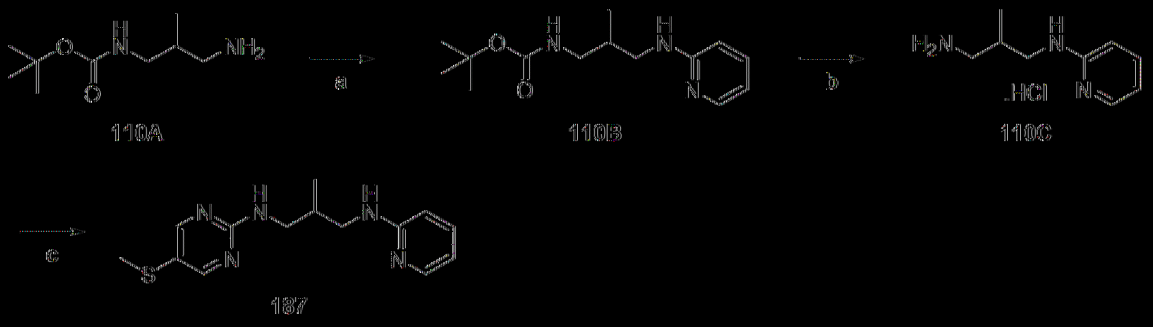
結構	實例編號	^{1}H NMR	LC-MS (M+H)$^+$
	181	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 2H), 7.94 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.44 (t, *J* = 72.8 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J* = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 4.44 – 4.39 (m, 1H), 3.88 (t, *J* = 7.5, 7.8 Hz, 3H), 3.80 – 3.74 (m, 1H), 3.62 – 3.51 (m, 2H), 3.42 – 3.17 (m, 3H), 2.37 – 2.29 (m, 1H), 2.23 – 2.14 (m, 2H), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。	570

	182	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 2H), 7.96 – 7.95 (m, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 6.88 – 6.83 (m, 1H), 5.68 – 5.62 (m, 1H), 4.31 (s, 4H), 3.62 – 3.49 (m, 2H), 3.42 – 3.28 (m, 2H), 2.97 – 2.92 (m, 4H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 1.98 – 1.93 (m, 4H), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。	555
	183	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 – 8.20 (2H, m), 7.68 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 7.54 – 7.51 (1H, m), 7.33 (1H, dd, *J* = 1.5, 8.3 Hz), 6.42 – 6.42 (1H, m), 5.69 (1H, t, *J* = 6.4 Hz), 3.69 – 3.48 (6H, m), 3.42 – 3.28 (2H, m), 2.63 – 2.56 (6H, m), 2.18 – 2.09 (1H, m), 1.08 – 1.05 (3H, m);	522
	184	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.16 – 8.15 (m, 3H), 7.65 – 7.64 (m, 1H), 7.42 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.29 – 7.26 (m, 1H), 7.17 – 7.13 (m, 1H), 4.72 – 4.65 (m, 1H), 3.71 – 3.63 (m, 2H), 2.45 – 2.42 (m, 12H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.67 – 1.25 (m, 4H), 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。	493
	185	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.44 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.30 – 8.23 (m, 3H), 7.82 (dd, *J* = 1.9, 8.4 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.41 – 7.38 (m, 1H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 1.35 – 1.30 (m, 3H), 0.98 – 0.95 (m, 3H)。	438

	186	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.43 – 8.39 (m, 1H), 8.25 – 8.24 (m, 2H), 8.12 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.16 – 2.07 (m, 1H), 0.98 – 0.95 (m, 3H)。	445

|(0300)|

流程12



110A　　110B　　110C　　187

a) 2-溴吡啶、NaO*t*Bu、$Pd_2(dba)_3$、XPhos、1,4-二噁烷；b) 含4 M HCl之1,4-二噁烷；c) 100B、Cs_2CO_3、DMF

(2-甲基-3-(吡啶-2-基胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(110B)

在氮氣下，將3-胺基-2-甲基丙基胺基甲酸第三丁酯(110A) (150 mg，0.80 mmol，1.0當量)於1,4-二噁烷 (2 mL)中之溶液添加至2-溴吡啶(0.076 mL，0.80 mmol，1.0當量)、第三丁醇鈉(383 mg，3.98 mmol，5.0當量)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(38 mg，0.08 mmol，0.1當量)及參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (73 mg，0.08 mmol，0.1當量)於1,4-二噁烷 (10 mL)中之溶液中。將反應混合物加熱至70℃維持72小時。在減壓下移除溶劑且將所獲得之殘餘物分配於水(2 mL)與乙酸乙酯(5 mL)之間。混合物經由矽藻土過濾且接著移除水相且用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取。合併之有機相用水(2 mL)及鹽水(2 mL)洗滌，接著藉由通過相分離器乾燥，隨後在真空下濃縮至乾燥。藉由逆相層析(以10 mM碳酸氫銨水溶

液/乙腈，5-95%溶離)純化所獲得之粗殘餘物，得到呈灰白色固體狀之半純所要(2-甲基-3-(吡啶-2-基胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(110B)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0301】產量：27 mg (12%)。MS (ESI+) *m/z* 266 $(M+H)^+$。

【0302】

2-甲基-*N*^{1}-(吡啶-2-基)丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(110C)

所應用之方法類似於**通用方法2**中所描述之方法。

【0303】將氯化氫溶液(0.4 mL，4 M於1,4-二噁烷中)添加至(2-甲基-3-(吡啶-2-基胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(108B) (27 mg，0.10 mmol)中，且在室溫下攪拌混合物1小時。在真空下移除溶劑，得到呈淡黃色半固體狀之所要產物2-甲基-*N*1-(吡啶-2-基)丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(110C)。半粗樣品不經進一步純化即用於下一反應中。

【0304】產量：25 mg (假定定量%)。

【0305】

2-甲基-*N*^{1}-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)-*N*^{3}-(吡啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(實例187)

所應用之方法類似於**通用方法3**中所描述之方法。

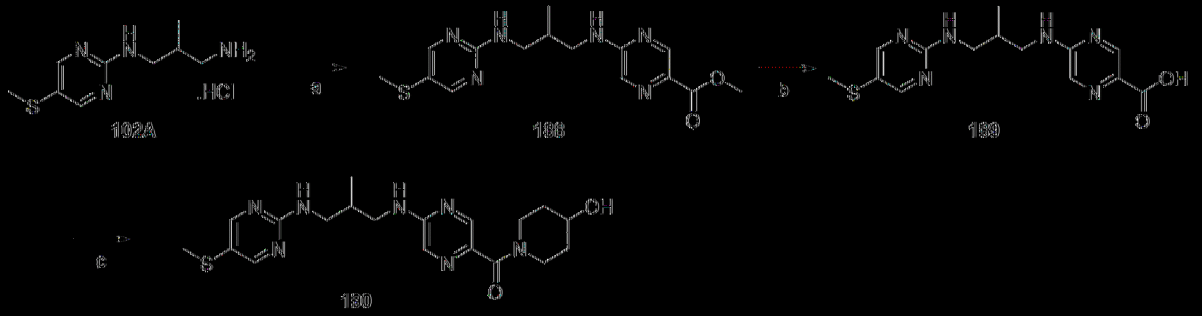
【0306】在氮氣下，將2-氯-5-甲基硫基-嘧啶(100B) (17 mg，0.11 mmol，1.05當量)添加至2-甲基-*N*^{1}-(吡啶-2-基)丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(110C) (24 mg，0.10 mmol，1.0當量)及碳酸銫(99 mg，0.30 mmol，3.0當量)於無水*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之攪拌溶液中。將混合物加熱至50℃持續16小時且隨後在真空下濃縮。添加水(2 mL)且用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取混合物。合併之有機相用水(2 mL)及鹽水(2 mL)洗滌，隨後藉由通過相分離器乾燥。在真空下移除溶劑，得到粗黃色油狀物，其藉

相逆相層析(以10 mM碳酸氫銨水溶液/乙腈，5-95%溶離)純化，得到呈黏稠黃色固體狀之所要2-甲基-*N*¹-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)-*N*³-(吡啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(實例187)。

[0307] 產量：1.5 mg (5%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 2H), 8.10 (dd, *J* = 0.6, 3.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 6.54 (dd, *J* = 5.3, 6.8 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.93 - 5.93 (m, 1H), 4.96 - 4.96 (m, 1H), 3.53 - 3.21 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 290 $(M+H)^+$。

[0308]

流程13



a) 5-溴吡啶-2-甲酸甲酯、Cs_2CO_3、DMF；c) LiOH、EtOH、THF；d)哌啶-4-醇、HATU、Et_3N、DMF。

5-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)吡啶-2-甲酸甲酯(188)

所應用之方法類似於通用方法3中所描述之方法。

[0309] 在氮氣下，將5-溴吡啶-2-甲酸甲酯(114 mg，0.53 mmol，1.0當量)添加至2-甲基-*N*¹-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(102A) (150 mg，0.53 mmol，1.0當量)及碳酸鉀(514 mg，1.58 mmol，3.0當量)於無水*N*,*N*-二甲基甲醯胺(2.0 mL)中之攪拌溶液中。在室溫下攪

拌混合物16小時且接著在真空下濃縮。添加水(2.5 mL)且用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取混合物。合併之有機相用水(2 mL)及鹽水(2.5 mL)洗滌，隨後通過相分離器乾燥。在真空下移除溶劑，得到棕色油狀物，其藉由急驟層析(以異己烷/乙酸乙酯，0-100%溶離)來純化。藉由急驟層析(以二氯甲烷/甲醇，0-10%溶離)進一步純化所獲得之半粗產物，得到呈白色固體狀之所要5-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)吡嗪-2-甲酸甲酯(實例188)。

【0310】產量：60 mg (32%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 7.91 (d, *J* =1.4 Hz, 1H), 6.36 - 6.36 (m, 1H), 5.56 (dd, *J* =6.0, 6.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.60 - 3.51 (m, 2H), 3.40 - 3.26 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.04 (d, *J* =6.9 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 349 $(M+H)^+$。

【0311】

5-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)吡嗪-2-甲酸(189)

所應用之方法類似於**通用方法4**中所描述之方法。

【0312】將單水合氫氧化鋰(23 mg，55 mmol，5.0當量)添加至5-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)吡嗪-2-甲酸甲酯(188) (38 mg，0.11 mmol，1.0當量)於乙醇(0.4 mL)及水(0.4 mL)中之攪拌溶液中。在環境溫度下攪拌混合物72小時且接著在減壓下濃縮。將水(0.5 mL)添加至殘餘物中且用鹽酸水溶液(2 M)將此混合物酸化至pH約3。在過濾下收集黏稠沈澱物，且隨後用乙酸乙酯(3×3 mL)萃取，用水(1 mL)洗滌，且隨後藉由通過相分離器來乾燥。在真空下移除溶劑，得到呈淡黃色固體狀之所要5-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)吡嗪-

2-甲酸(實例189)。

【0313】產量：34 mg (94%)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.99 (s, 2H), 7.65 - 7.64 (m, 1H), 3.39 - 3.20 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 0.94 (d, *J* =6.8 Hz, 3H)，一個N*H*質子未觀測到；MS (ESI+) *m*/*z* 335 $(M+H)^+$。

【0314】

(4-羥基哌啶-1-基) (5-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)吡嗪-2-基)甲酮(實例190)

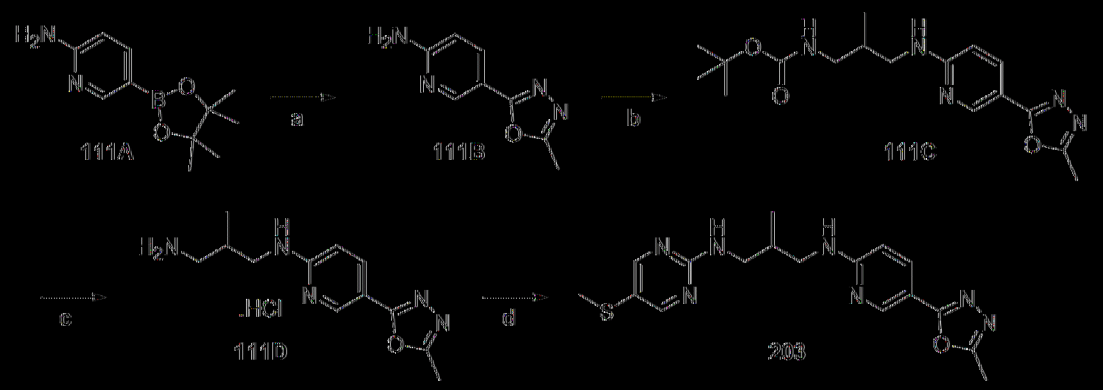
所應用之方法類似於**通用方法5**中所描述之方法。

【0315】將1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡錠3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU，58 mg，0.15 mmol，1.5當量)添加至5-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)吡嗪-2-甲酸(189) (34 mg，0.10 mmol，1.0當量)及4-羥基哌啶(103 mg，1.02 mmol，10當量)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液中，且將反應混合物在室溫下攪拌18小時。在減壓下移除溶劑且藉由逆相製備型HPLC純化所獲得之粗殘餘物，得到呈灰白色固體狀之所要(4-羥基哌啶-1-基) (5-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)吡嗪-2-基)甲酮(實例190)。

【0316】產量：22 mg (53%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 5.97 - 5.97 (m, 1H), 5.71 - 5.71 (m, 1H), 4.15 - 4.15 (m, 2H), 4.01 - 3.94 (m, 1H), 3.58 - 3.47 (m, 2H), 3.42 - 3.25 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.08 (ddd, *J* =11.5, 11.5, 5.1 Hz, 1H), 2.00 - 1.94 (m, 2H), 1.62 - 1.60 (m, 3H), 1.04 (d, *J* =6.8 Hz, 3H); MS (ESI+) *m*/*z* 418 $(M+H)^+$。

[0317]

流程16



a) Cs_2CO_3、$Pd(PPh_3)4$、2-溴-5-甲基-1,3,4-噁二唑、水、1,4-二噁烷；b) *N*-(2-甲基-3-側氧基丙基)胺基甲酸第三丁酯、乙酸、分子篩、$Na(CH_3COO)_3BH$、DCM；c)含4 M HCl之1,4-二噁烷；d) 100B、Cs_2CO_3、DMF。

5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺(111B)

所應用之方法類似於通用方法7中所描述之方法。

[0318] 在氮氣下，將2-溴-5-甲基-1,3,4-噁二唑(0.58 g，3.58 mmol，1.05當量)添加至5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶-2-胺(111A) (0.75 g，3.41 mmol，1.0當量)、碳酸鉀(3.33 g，10.22 mmol，3.0當量)及雙(三苯基膦)鈀(0) (0.39 g，0.34 mmol，0.10當量)於水(5.5 mL)及1,4-二噁烷(22.5 mL)中之溶液中。將反應混合物加熱至100℃持續16小時。在真空下移除溶劑，添加水(20 mL)且用乙酸乙酯(6×50 mL)萃取混合物。合併之有機相用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，藉由通過相分離器乾燥且隨後在真空下濃縮。藉由逆相層析(以10 mM碳酸氫銨溶液/乙腈，5-30%溶離)純化所獲得之粗殘餘物，得到呈灰白色固體狀之所要5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺(111B)。

【0319】產量：153 mg (25%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.49 (d, *J* =2.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* =2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.57 (d, *J* =8.8 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H)。

【0320】

(2-甲基-3-((5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(111C)

將*N*-(2-甲基-3-側氧基丙基)胺基甲酸第三丁酯(111B) (225 mg，1.21 mmol，1.2當量)添加至5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺(114B) (153 mg，1.00 mmol，1.0當量)、乙酸(0.230 mL，4.02 mmol，4.0當量)及分子篩(4Å型，250 mg)於無水二氯甲烷(20 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物5分鐘且隨後一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉(532 mg，2.51 mmol，2.5當量)。在室溫下攪拌混合物40小時。添加*N*-(2-甲基-3-側氧基丙基)胺基甲酸第三丁酯(225 mg，1.21 mmol，1.2當量)且在室溫下再攪拌反應混合物72小時。藉由小心添加碳酸氫鈉飽和水溶液(30 mL)淬滅反應物。劇烈攪拌混合物30分鐘且接著分離二氯甲烷層且在減壓下濃縮，得到膠狀物。藉由急驟層析(以異己烷/乙酸乙酯，0-100%溶離)純化粗產物，得到呈灰白色膠狀之所要(2-甲基-3-((5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(111C)。粗樣品未經進一步純化即用於下一反應中。

【0321】產量：101 mg (29%)。

【0322】

2-甲基-N^1-(5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(111D)

所應用之方法類似於**通用方法2**中所描述之方法。

【0323】將氯化氫溶液(1.2 mL，4 M於1,4-二噁烷中)添加至(2-甲基-3-((5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(110C) (101 mg，0.29 mmol)中，且在室溫下攪拌混合物1小時。在真空下移除溶劑，得到呈灰白色固體狀之所要2-甲基-N^1-(5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(111D)。粗樣品未經進一步純化即用於下一反應中。

【0324】產量：93 mg (假定定量%)。

【0325】

2-甲基-N^1-(5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)-N^3-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(實例203)

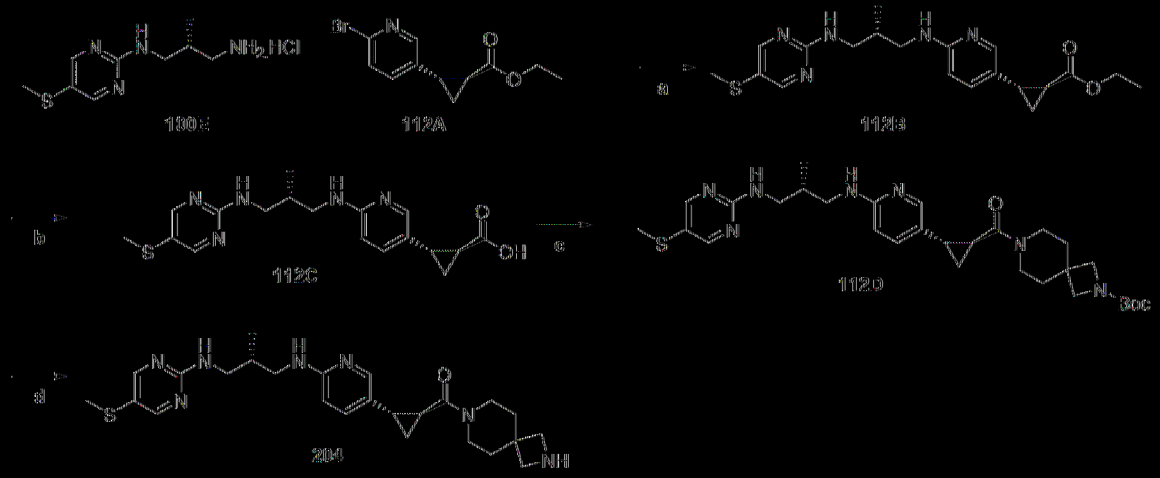
所應用之方法類似於**通用方法3**中所描述之方法。

【0326】在氮氣下，將2-氯-5-甲基硫基-嘧啶(100B，51 mg，0.32 mmol，1.1當量)添加至2-甲基-N^1-(5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(111D) (93 mg，0.29 mmol，1.0當量)及碳酸銫(283 mg，0.87 mmol，3.0當量)於無水*N*,*N*-二甲基甲醯胺(2.9 mL)中之攪拌懸浮液中。在室溫下攪拌混合物16小時，加熱至40℃再維持16小時且接著在真空下濃縮。添加水(10 mL)且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取混合物。合併之有機相用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，隨後通過相分離器乾燥。在真空下移除溶劑，得到黃色油狀物，其藉由急驟層析(以異己烷/乙酸乙酯，0-100%溶離)純化，得到粗殘餘物，其藉由逆相製備型HPLC進一步純化，得到呈黃色固體狀之所要2-甲基-N^1-(5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)-N^3-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(實例203)。

|0327| 產量：3.5 mg (3%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.00 (dd, *J* = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.79 – 5.69 (m, 2H), 3.55 – 3.25 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.12 – 2.04 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 372 $(M+H)^+$。

|0328|

流程17



a) Cu(I)I、L-脯胺酸、K_3PO_4、DMSO；b) $LiOH.H_2O$、EtOH、H_2O；c) 2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯、HATU、Et_3N、DMF；d) TFA、DCM

2-(6-(((*R*)-2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)吡啶-3-基)環丙烷-1-甲酸乙酯(112B)

向反應管中添加(*R*)-2-甲基-*N*1-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(100E) (544 mg，2.19 mmol)、2-(6-溴吡啶-3-基)環丙烷-1-甲酸乙酯(650 mg，2.41 mmol)、L-脯胺酸(101 mg，0.875 mmol)磷酸鉀(928 mg，4.37 mmol)及二甲亞碸(5 mL)，且用氮氣對混合物進行鼓泡持續2分鐘，隨後添加碘化銅(I) (83 mg，0.437 mmol)。在氮氣下密封管且在90℃

下加熱隔夜。冷卻反應物，用乙酸乙酯(20 mL)稀釋，通過矽藻土墊且在真空下濃縮濾液。用乙酸乙酯(30 mL)及水(20 mL)稀釋所得殘餘物且分離水相且用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取。合併之有機物用水(2×40 mL)及隨後鹽水(2×50 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且隨後在真空下濃縮，得到呈淡棕色油狀之粗標題化合物2-(6-(((*R*)-2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)吡啶-3-基)環丙烷-1-甲酸乙酯(112B)。

【0329】(注意：經由正相層析純化不能解析若干接近運行的雜質)。

【0330】產量：284 mg。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 8.36 (s, 2H), 8.21 (dd, *J* =2.1, 6.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.12 (d, *J* =8.1 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* =8.6 Hz, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.53 - 3.46 (m, 1H), 3.39 - 3.31 (m, 2H), 3.23 - 3.17 (m, 1H), 2.49 (ddd, *J* =11.8, 11.8, 11.8 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.79 - 1.74 (m, 1H), 1.55 - 1.48 (m, 1H), 1.32 - 1.24 (m, 3H), 1.24 - 1.17 (m, 1H), 1.02 (d, *J* =6.8 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 402 $(M+H)^+$。

【0331】

2-(6-(((*R*)-2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)吡啶-3-基)環丙烷-1-甲酸(112C)

向2-(6-(((*R*)-2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)吡啶-3-基)環丙烷-1-甲酸乙酯(112B，274 mg，0.682 mmol)於乙醇(6 mL)及水(4 mL)中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(143 mg，3.41 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物1小時。在真空下濃縮混合物且用水(8 mL)稀釋所獲得之殘餘物。溶液用2 M鹽酸水溶液調節至約pH 2且接著用二氯甲烷/甲醇

(20%甲醇/二氯甲烷，2×10 mL)萃取。使合併之有機層通過相分離器濾筒，且隨後在真空下濃縮，得到呈棕色油狀之粗標題化合物2-(6-(((*R*)-2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)吡啶-3-基)環丙烷-1-甲酸(112C)，其不經進一步純化即直接使用。

【0332】產量：280 mg。MS (ESI+) *m/z* 374 $(M+H)^+$。

【0333】

7-(2-(6-(((*R*)-2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)吡啶-3-基)環丙烷-1-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯(112D)

將2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯(65 mg，0.281 mmol)添加至2-(6-(((*R*)-2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)吡啶-3-基)環丙烷-1-甲酸(112C，70 mg，0.187 mmol)、1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡錠3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU，86 mg，0.225 mmol)及三乙胺(0.26 mL，1.87 mmol)於二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液中，且將所得混合物在室溫下攪拌18小時。一旦完成，在真空下濃縮反應混合物且用乙酸乙酯(5 mL)及水(3 mL)稀釋所獲得之殘餘物。分離水相且用乙酸乙酯(2×5 mL)萃取。用水(5 mL)、鹽水(2×10 mL)洗滌合併之有機物，經硫酸鎂乾燥，且隨後在真空下濃縮。使用管柱層析(以0-10%甲醇/二氯甲烷溶離)純化所獲得之粗殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物7-(2-(6-(((*R*)-2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)吡啶-3-基)環丙烷-1-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯(112D)。

【0334】產量：69 mg。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 2H), 7.92 (d, *J* =1.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* =2.1, 8.5 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* =8.6 Hz, 1H), 5.96 (dd, *J* =6.2, 6.2 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.73 - 3.63 (m,

5H), 3.49 (s, 4H), 3.38 - 3.29 (m, 2H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 2.37 - 2.30 (m, 4H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.61 - 1.53 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.29 - 1.23 (m, 2H), 1.21 - 1.14 (m, 1H), 1.02 (d, *J* =6.8 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* $(M+H)^+$。

【0335】

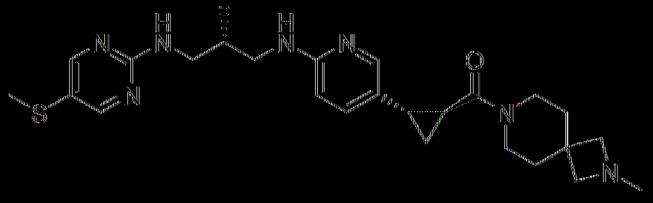
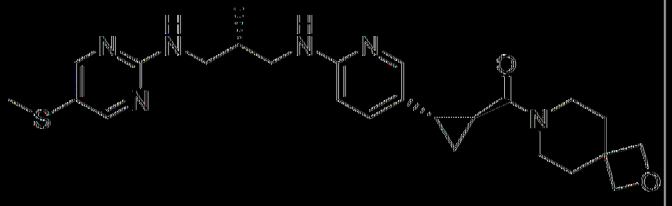
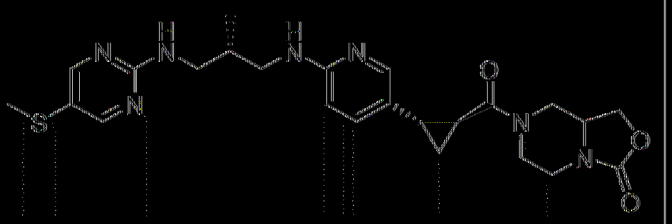
(2-(6-(((*R*)-2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)吡啶-3-基)環丙基) (2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲酮(實例204)

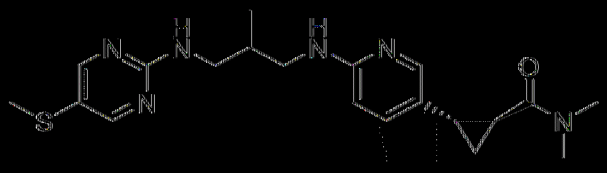
將三氟乙酸(0.2 mL)添加至7-(2-(6-(((*R*)-2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)吡啶-3-基)環丙烷-1-羰基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯(112D，69 mg，0.119 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之攪拌溶液中，且在室溫下攪拌混合物30分鐘。在真空下移除溶劑且隨後使其與二氯甲烷(3×5 mL)共沸。將所獲得之粗殘餘物溶解於二甲亞碸(1.5 mL)中且藉由製備型HPLC純化。所得液體在真空下乾燥，隨後自乙腈/水混合物冷凍乾燥，得到呈蓬鬆白色固體狀之標題化合物(2-(6-(((*R*)-2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)吡啶-3-基)環丙基) (2,7-二氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲酮(204)。

【0336】產量：15 mg。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.16 (dd, *J* =2.0, 8.6 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* =8.6 Hz, 1H), 5.98 (dd, *J* =6.9, 6.9 Hz, 1H), 5.49 - 5.49 (m, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.51 - 3.43 (m, 2H), 3.39 - 3.30 (m, 3H), 3.22 (dd, *J* =6.6, 13.4 Hz, 2H), 2.38 - 2.31 (m, 4H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 5H), 1.59 - 1.52 (m, 1H), 1.27 - 1.14 (m, 1H), 1.03 (d, *J* =6.8 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 482 $(M+H)^+$。

[0337] 根據在流程17中描述之程序，合成以下實例：

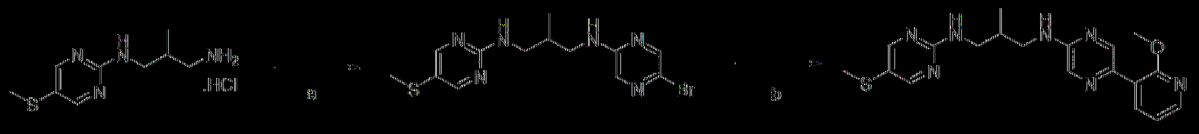
表14

結構	實例編號	^{1}H NMR	LC-MS (M+H)$^+$
	205	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 2H), 7.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.97 - 5.90 (m, 1H), 4.90 (dd, *J* = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 3.57 - 3.11 (m, 10H), 3.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.36 (d, *J* = 7.1 Hz, 7H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 2H), 1.82 - 1.76 (m, 3H), 1.59 - 1.48 (m, 1H), 1.19 - 1.12 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。	496
	206	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 2H), 7.91 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.94 - 5.91 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.46 (d, *J* = 2.8 Hz, 4H), 3.53 - 3.44 (m, 6H), 3.39 - 3.30 (m, 2H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 2.35 (s, 4H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.90 - 1.85 (m, 5H), 1.20 - 1.14 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。	483
	207	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.38 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.91 - 5.91 (m, 1H), 5.44 - 5.18 (m, 1H), 4.72 (dd, *J* = 20.0, 62.4 Hz, 1H), 4.49 - 4.43 (m, 1H), 4.13 - 4.13 (m, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 1H), 3.87 - 3.87 (m, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.38 - 3.31 (m, 2H),	498

	208	3.22 (dd, *J* = 6.4, 6.4 Hz, 2H), 3.10 – 3.00 (m, 2H), 2.64 (tt, *J* = 22.1, 20.6 Hz, 2H), 2.42 – 2.38 (m, 1H), 2.36 (s, 4H), 2.09 – 2.01 (m, 1H), 1.87 – 1.82 (m, 1H), 1.28 – 1.22 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 2H), 7.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.95 – 5.92 (m, 1H), 4.88 (dd, *J* = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 3.52 – 3.17 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.36 (s, 4H), 2.06 – 2.00 (m, 1H), 1.90 – 1.85 (m, 1H), 1.59 – 1.53 (m, 1H), 1.17 (ddd, *J* = 4.5, 6.2, 8.3 Hz, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。	401

|(0338)|

流程18



100E 113B 209

a) 2,5-二溴吡啶、Cs_2CO_3、DMF，b) (2-甲氧基吡啶-3-基)硼酸、Cs_2CO_3、$Pd(PPh_3)_4$、二噁烷、水

N^1-(5-溴吡啶-2-基)-2-甲基-*N*3-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(113B)

將粗2-甲基-*N*-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(100E)(340 mg，1.60 mmol，1.0當量)於二甲基甲醯胺(8 mL)中之溶液添加至2,5-二溴吡啶(457 mg，1.92 mmol，1.2當量)及碳酸鉀(1.56 g，4.80 mmol，3.0當量)於二甲基甲醯胺(2 mL)中之懸浮液中。將反應混合物加

熱至90℃持續18小時。在減壓下移除溶劑且將所獲得之殘餘物分配於水(20 mL)與二氯甲烷(50 mL)之間。分離各層且用二氯甲烷(3×25 mL)萃取水相。合併之有機相用鹽水(25 mL)洗滌，藉由通過相分離器乾燥且接著在真空下濃縮至乾燥。藉由急驟層析(用異己烷/乙酸乙酯，0-100%溶離)純化粗殘餘物，得到呈淡黃色膠狀之標題化合物N^1-(5-溴吡嗪-2-基)-2-甲基-N^3-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(113B)。

【0339】產量：230 mg (38%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 2H), 8.06 (d, *J* =1.3 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* =1.4 Hz, 1H), 5.67 - 5.51 (m, 2H), 3.55 - 3.31 (m, 3H), 3.25 - 3.12 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.03 (d, *J* =6.9 Hz, 3H)。

【0340】

N^1-(5-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡嗪-2-基)-2-甲基-*N*3-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(209)

所應用之方法類似於**通用方法7**中所描述之方法，(注意：使用1,4-二噁烷替代二甲基甲醯胺)。

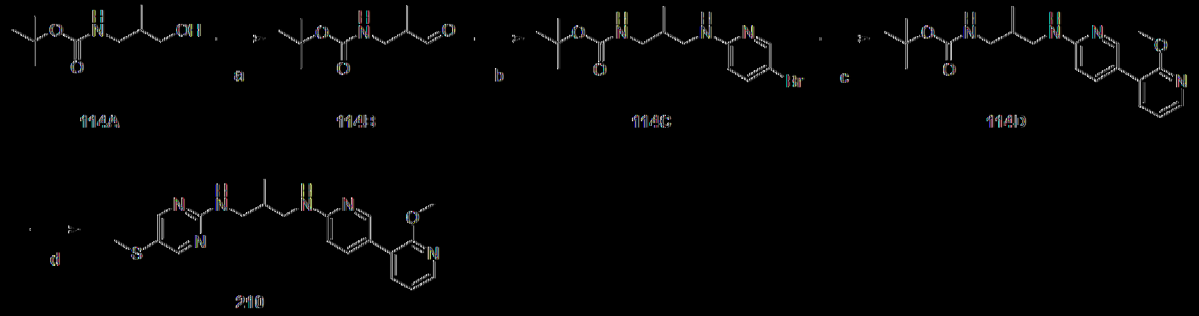
【0341】在氮氣氛圍下，將N^1-(5-溴吡嗪-2-基)-2-甲基-*N*3-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(113B) (50 mg，0.135 mmol，1.0當量)之溶液添加至2-甲氧基-3-苯基硼酸(23 mg，0.149 mmol，1.1當量)、碳酸銫(132 mg，0.406 mmol，3當量)及肆(三苯基膦)鈀(0) (15.6 mg，0.0135 mmol，0.1當量)於水(1 mL)及1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中。將反應混合物加熱至80℃持續1小時。在減壓下移除溶劑，添加水(2 mL)且用乙酸乙酯(3×15 mL)萃取混合物。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機相且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC純化所獲得之粗殘餘物，得到呈灰白色固體狀之

所要*N*1-(5-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡嗪-2-基)-2-甲基-*N*3-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(154)。

|0342| 產量：24 mg (44%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.18 – 8.13 (m, 2H), 7.99 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 4.9, 7.4 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 6.5, 6.5 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J* = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.59 – 3.48 (m, 2H), 3.42 – 3.25 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.19 – 2.06 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 398 $(M+H)^+$。

|0343|

流程19



a)戴斯馬丁高碘烷(Doss-Martin periodinane)、DCM，b) $Na(AcO)_3BH$、AcOH、分子篩、5-溴吡啶-2-胺，c) 2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶、Cs_2CO_3、$Pd(PPh_3)_4$、二噁烷、水，d)含4 M HCl之二噁烷、2-氯-5-(甲硫基)嘧啶、Cs_2CO_3、Et_3N、DMF

(2-甲基-3-側氧基丙基)胺基甲酸第三丁酯(114B)

注意-放熱反應；經20分鐘將戴斯-馬丁高碘烷(2.94 g，6.94 mmol，1.3當量)逐份添加至(3-羥基-2-甲基丙基)胺基甲酸第三丁酯(1.0 g，5.34 mmol，1.0當量)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中且在室溫下攪拌混合物2

小時。混合物用二氯甲烷(25 mL)稀釋且用1 M水性連二亞硫酸鈉溶液(2×10 mL)及飽和水性碳酸氫鈉溶液(2×10 mL)洗滌。使有機相通過相分離器乾燥，且隨後在真空下濃縮，得到粗(2-甲基-3-側氧基丙基)胺基甲酸第三丁酯(114B)，其不經進一步純化即立即用於下一步驟中。

【0344】

(3-((5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基丙基)胺基甲酸第三丁酯(114C)

所應用之方法類似於流程13中所描述之方法(用於產生109D)。

【0345】藉由急驟層析(以異己烷/乙酸乙酯，0-100%溶離)純化粗產物，得到呈淡黃色膠狀之所要(3-((5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基丙基)胺基甲酸第三丁酯(114C)。

【0346】產量：875 mg (47%) (MS (ESI+) *m/z* 345 $(M+H)^+$。

【0347】

(3-((2'-甲氧基-[3,3'-聯吡啶]-6-基)胺基)-2-甲基丙基)胺基甲酸第三丁酯(114D)

所應用之方法類似於**通用方法7**中所描述之方法。

【0348】粗(3-((2'-甲氧基-[3,3'-聯吡啶]-6-基)胺基)-2-甲基丙基)胺基甲酸第三丁酯(114D)不經進一步純化即立即用於下一步驟中。

【0349】產量：110 mg, MS (ESI+) *m/z* 373 $(M+H)^+$。

【0350】

***N*1-(2'-甲氧基-[3,3'-聯吡啶]-6-基)-2-甲基丙烷-1,3-二胺(114E)**

所應用之方法類似於**通用方法2**中所描述之方法。

【0351】粗N^1-(2'-甲氧基-[3,3'-聯吡啶]-6-基)-2-甲基丙烷-1,3-二胺(114E)立即用於下一步驟而無需進一步純化。

[0352] 粗產品：75 mg MS (ESI+) *m/z* 273 $(M+H)^+$。

[0353]

*N*1-(2'-甲氧基-[3,3'-聯吡啶]-6-基)-2-甲基-*N*3-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(210)

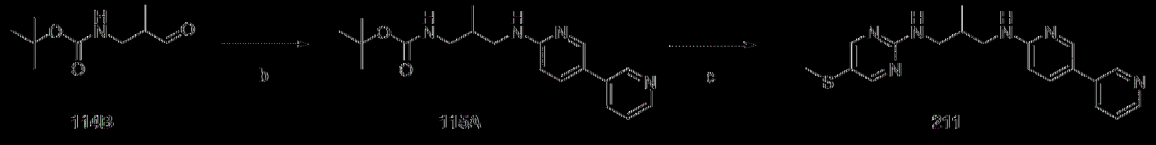
所應用之方法類似於通用方法1中所描述之方法。

[0354] 藉由製備型HPLC純化所獲得之粗殘餘物，得到呈灰白色固體狀之所要產物N1-(2'-甲氧基-[3,3'-聯吡啶]-6-基)-2-甲基-*N*3-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(155)

[0355] 產品：8 mg (7%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 2H), 8.30 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 1.9, 5.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 1.9, 7.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 5.0, 7.3 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 6.3, 6.3 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.56 – 3.23 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 397 $(M+H)^+$。

[0356]

流程20



a)威斯-馬丁高碘烷、DCM，b) $Na(AcO)_3BH$、AcOH、分子篩、[3,3'-聯吡啶]-6-胺，c) 4M HCl 二噁烷、2-氯-5-(甲硫基)嘧啶、CS_2CO_3、Et_3N、DMF

(3-([3,3'-聯吡啶]-6-基胺基)-2-甲基丙基)胺基甲酸第三丁酯(115A)

所應用之方法類似於流程19(實例115B)以產生醛(114B)，且隨後使用類似於**通用方法7**之方法。

【0357】粗N^1-([3,3'-聯吡啶]-6-基)-2-甲基丙烷-1,3-二胺**(115A)**立即用於下一步驟。

【0358】產量：253 mg (63%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.82 (d, J =1.8 Hz, 1H), 8.48 (dd, J =1.6, 4.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J =2.1 Hz, 1H), 8.00 - 7.96 (m, 1H), 7.76 (dd, J =2.6, 8.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 6.90 - 6.76 (m, 2H), 6.62 - 6.59 (m, 1H), 4.10 (q, J =5.3 Hz, 1H), 3.19 - 3.18 (m, 4H), 3.03 - 2.94 (m, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.40 - 1.38 (m, 9H)。

【0359】

N^1-([3,3'-聯吡啶]-6-基)-2-甲基-N^3-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(211)

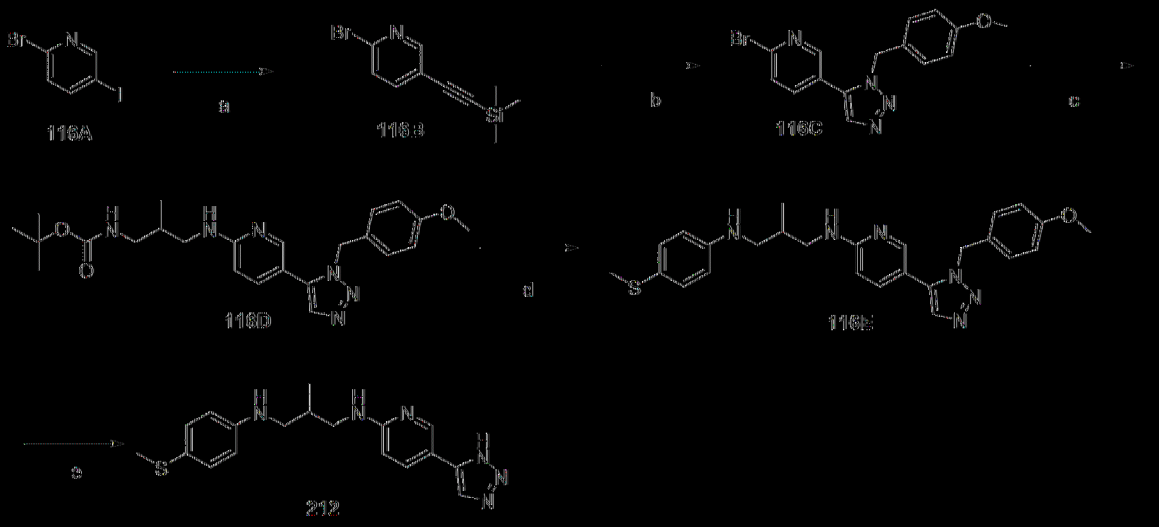
所應用之方法類似於流程13中所描述之方法(用於產生109D)。

【0360】所獲得之粗殘餘物藉由逆相層析(以10 mM碳酸氫銨水溶液/乙腈，5-95%溶離)純化，得到呈灰白色固體狀之所要產物N^1-([3,3'-聯吡啶]-6-基)-2-甲基-N^3-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(211)。

【0361】產量：32 mg (14%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (1H, d, J =2.1 Hz), 8.53 (1H, dd, J =1.6, 4.8 Hz), 8.37 - 8.35 (3H, m), 7.81 - 7.77 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J =2.5, 8.7 Hz), 7.33 (1H, dd, J =4.6, 7.8 Hz), 6.50 (1H, d, J =8.7 Hz), 5.93 (1H, dd, J =6.1, 6.1 Hz), 5.25 (1H, dd, J =6.1, 6.1 Hz), 3.56 - 3.25 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.18 - 2.00 (1H, m), 1.06 (3H, d, J =6.9 Hz); MS (ESI+) m/z 367 $(M+H)^+$。

[0362]

流程21



a)三甲基矽烷基乙炔、TEA、$Pd(PPh)_3Cl_2$、CuI，b) 1-(胺氧基甲基)-4-甲氧基苯、EtOH、TBAF

c) (3-胺基-2-甲基丙基)胺基甲酸第三丁酯、K_3PO_4、L-脯胺酸、CuI、DMSO

d)含4 M HCl之二噁烷、2-氯-5-(甲硫基)嘧啶、Cs_2CO_3、DMF e) TFA、DCM

2-溴-5-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡啶(116B)

將三乙胺(49 mL，352.25 mmol，25當量)添加至2-溴-5-碘吡啶(4.0 g，14.09 mmol，1.0當量)中，隨後添加乙炔基三甲基矽烷(2.9 mL，21.13 mmol，1.5當量)、碘化銅(I) (270 mg，1.41 mmol，0.1當量)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II) (99 mg，0.14 mmol，0.01當量)，且在室溫下攪拌混合物17小時。在真空下濃縮混合物，得到粗膠狀物，其藉由急驟層析(用異己烷/乙酸乙酯，0-40%溶離)純化，得到呈白色固體狀之中間物2-溴-5-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡啶(116B)。

【0363】產量：2.5 g (69%)。MS (ESI+) *m/z* 254/256 $(M+H)^+$。

【0364】

2-溴-5-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)吡啶(116C)

向2-溴-5-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡啶(116B) (250 mg，0.983 mmol，1.0當量)於乙醇(20 mL)中之溶液中添加1-(疊氮基甲基)-4-甲氧基苯(177 mg，1.08 mmol，1.1當量)且在室溫下攪拌混合物1小時。添加1 M氟化四丁銨於四氫呋喃(0.54 mL，1.08 mmol，1.1當量)中之溶液且在室溫下攪拌混合物18小時。在真空下濃縮反應混合物，且隨後藉由急驟層析(用異己烷/乙酸乙酯，0-100%溶離)純化，得到呈灰白色固體狀之2-溴-5-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)吡啶(116C)。

【0365】產量：0.21 g (61%)。MS (ESI+) *m/z* 347 $(M+H)^+$。

【0366】

(3-((5-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-2-基)胺基)-2-甲基丙基)胺基甲酸第三丁酯(116D)

向2-溴-5-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)吡啶(116C) (135 mg，0.391, 1.0當量)於二甲亞碸(5 mL)中之脫氣溶液中添加(3-胺基-2-甲基丙基)胺基甲酸第三丁酯(96 mg，0.508 mmol，1.3當量)、L-脯胺酸(18 mg，0.156 mmol，0.4當量)、磷酸鉀(1.6.5 mg，0.078 mmol，0.2當量)及碘化銅(I) (15 mg，0.782 mmol，0.2當量)。在90℃下攪拌混合物28小時，用水(20 mL)稀釋且用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併有機相且在真空下濃縮且藉由急驟層析(用異己烷/乙酸乙酯，0-100%溶離)純化粗殘餘物，得到呈淡棕色固體狀之2-溴-5-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)吡啶(116D)。

【0367】產量：0.080 g (45%)。MS (ESI+) *m/z* 453 $(M+H)^+$。

【0368】

(3-((5-(1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-2-基)胺基)-2-甲基丙基)胺基甲酸第三丁酯(116E)

所應用之方法類似於**通用方法2**中所描述之方法。

【0369】產量：25 mg (29%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (d, *J* =2.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.90 (dd, *J* =2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 2H), 6.44 (d, *J* =9.0 Hz, 1H), 5.94 (dd, *J* =6.1, 6.1 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.09 (dd, *J* =6.3, 6.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 4H), 3.53 - 3.22 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.03 (d, *J* =6.9 Hz, 3H)，(N*H*未觀測到)。

【0370】

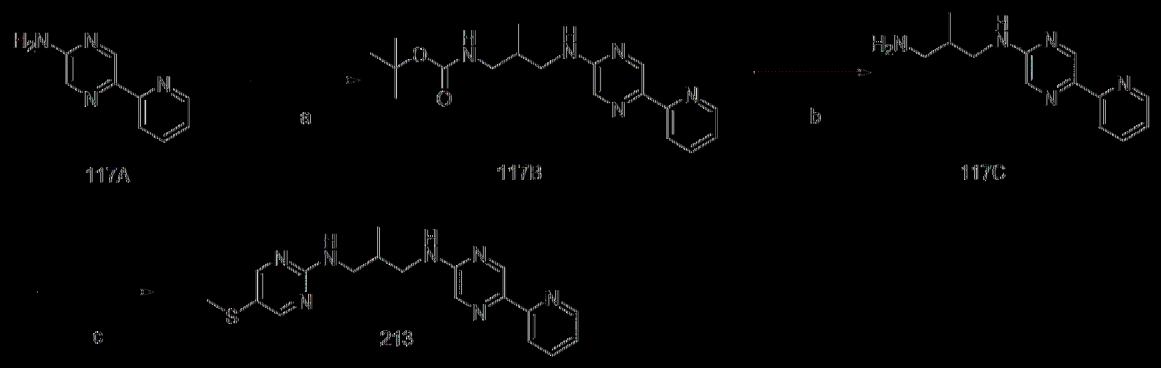
***N*^{1}-(5-(1*H*-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-2-基)-2-甲基-*N*3-(4-(甲硫基)苯基)丙烷-1,3-二胺(212)**

所應用之方法類似於**通用方法3**中所描述之方法。

【0371】產量：18 mg (96%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (d, *J* =2.1 Hz, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* =2.3, 8.7 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* =8.4 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* =6.3, 6.3 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* =6.0, 6.0 Hz, 1H), 3.57 - 3.26 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.19 - 2.06 (m, 1H), 1.06 (d, *J* =6.8 Hz, 3H)，(NH未觀測到)；MS (ESI+) *m/z* 457 $(M+H)^+$。

【0372】

流程22



a) 102b、乙酸、分子篩、$Na(CH_3COO)_3BH$、DCM；b) 含4 M HCl之1,4-二噁烷；c) 100B、Cs_2CO_3、DMF。

(2-甲基-3-((5-(吡啶-2-基)吡嗪-2-基)胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(117B)

向5-(吡啶-2-基)吡嗪-2-胺(200 mg，1.16 mmol，1.0當量)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加(2-甲基-3-側氧基丙基)胺基甲酸第三丁酯(117B) (221 mg，1.17 mmol，1.0當量)、3Å分子篩(750 mg)、乙酸(0.266 mL，4.65 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(616 mg，2.9 mmol)，且在室溫下攪拌混合物18小時。反應混合物用二氯甲烷(25 mL)稀釋且過濾。有機相用水(25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌，接著通過相分離器濾筒。在真空下移除溶劑，得到粗(2-甲基-3-((5-(吡啶-2-基)吡嗪-2-基)胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(117B)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

[0373] 產量：310 mg (78%)。

[0374]

2-甲基-*N*1-(5-(吡啶-2-基)吡嗪-2-基)丙烷-1,3-二胺(117C)

所應用之方法類似於通用方法2中所描述之方法。

[0375] 產量：200 mg (100%)。

[0376]

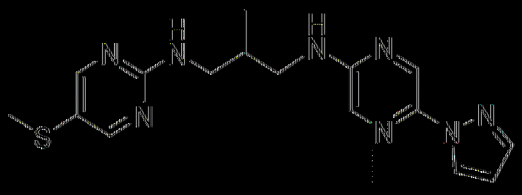
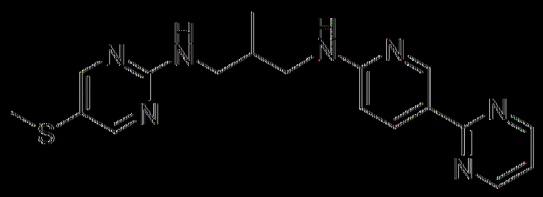
2-甲基-*N*1-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)-*N*3-(5-(吡啶-2-基)吡嗪-2-基)丙烷-1,3-二胺(213)

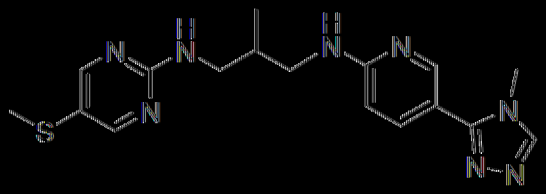
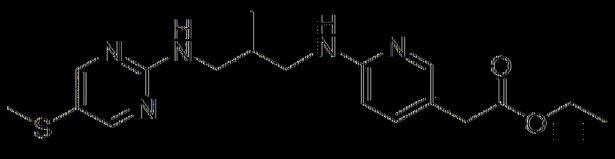
所應用之方法類似於通用方法1中所描述之方法。

[03'7'] 產品：20 mg (10%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.62 – 8.61 (m, 1H), 8.3'7 (s, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.'7'7 – 7.'7'2 (m, 1H), 7.20 (dd, *J* = 4.8, 6.5 Hz, 1H), 5.'7'5 – 5.63 (m, 2H), 3.58 – 3.50 (m, 2H), 3.42 – 3.28 (m, 2H), 2.3'7' (s, 3H), 2.19 – 2.06 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 368 $(M+H)^+$。

[03'8'] 根據在流程22中描述之程序，合成以下實例：

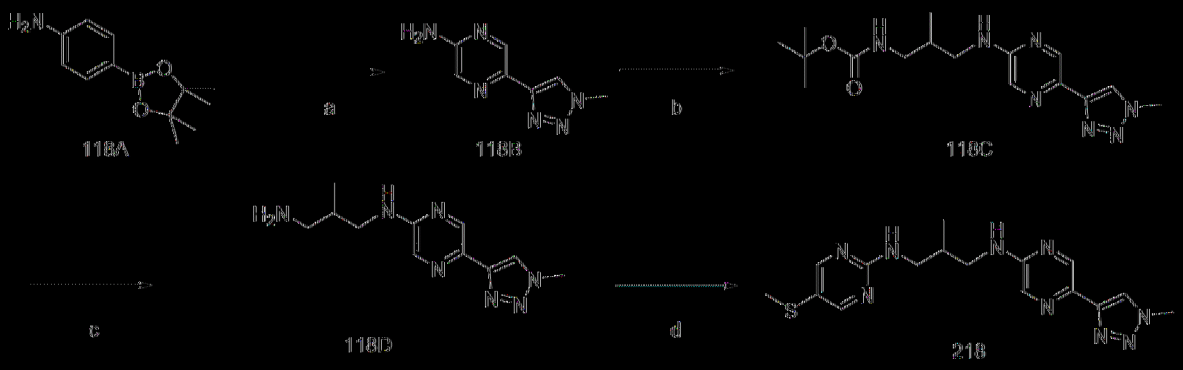
表15

結構	實例編號	^{1}H NMR	LC-MS $(M+H)^+$
	214	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.'7'0 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.3'7' (s, 2H), 8.2'7' (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), '7'.69 (dd, *J* = 1.4, '7'.0 Hz, 2H), 6.45 – 6.43 (m, 1H), 5.65 (dd, *J* = 6.3, 6.3 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J* = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 3.5'7' – 3.24 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。	35'7'
	215	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.'7'1 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.40 (dd, *J* = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 8.3'7' (s, 2H), '7'.08 (dd, *J* = 4.8, 4.8 Hz, 1H), 6.4'7' (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.88 (dd, *J* = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 5.43 (dd, *J* = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 3.56 – 3.2'7' (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.14 – 2.00 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。	368

	216	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 – 8.36 (m, 3H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (dd, *J* = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.83 – 5.78 (m, 1H), 5.57 (dd, *J* = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.57 – 3.24 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.14 – 1.99 (m, 1H)。	371
	217	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 2H), 7.99 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 2.4, 8.5 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.94 (dd, *J* = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 4.96 (dd, *J* = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.52 – 3.45 (m, 3H), 3.42 – 3.31 (m, 2H), 3.26 – 3.20 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.09 – 2.00 (m, 1H), 1.25 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。	376

|(0379)|

流程23



a) 4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑、Cs_2CO_3、$Pd(PPh_3)_4$、1,4-二噁烷/水；b) 乙酸、分子篩、$Na(CH_3COO)_3BH$、DCM；

c)含4 M HCl之1,4-二噁烷；d) 100B、Cs_2CO_3、DMF

5-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)吡嗪-2-胺(118B)

所應用之方法類似於**通用方法7**中所描述之方法，(注意：使用1,4-二噁烷/水替代二甲基甲醯胺用作溶劑)

【0380】產量：158 mg (73%) *m/z* 176 $(M+H)^+$。

【0381】

(2-甲基-3-((5-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)吡嗪-2-基)胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(118C)

所應用之方法類似於**流程13**中所描述之方法(用於產生**109D**)。

【0382】粗(2-甲基-3-((5-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)吡嗪-2-基)胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(118C)立即用於下一步驟。

【0383】產量：101 mg (34%) MS (ESI+) *m/z* 347 $(M+H)^+$。

【0384】

2-甲基-*N1*-(5-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)吡嗪-2-基)丙烷-1,3-二胺(118D)

所應用之方法類似於**通用方法2**中所描述之方法。

【0385】粗2-甲基-N^1-(5-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)吡嗪-2-基)丙烷-1,3-二胺(106D)立即用於下一步驟。

【0386】產量： 71 mg (假定) MS (ESI+) *m/z* 367 $(M+H)^+$。

【0387】

2-甲基-*N*1-(5-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)吡嗪-2-基)-*N*3-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(218)

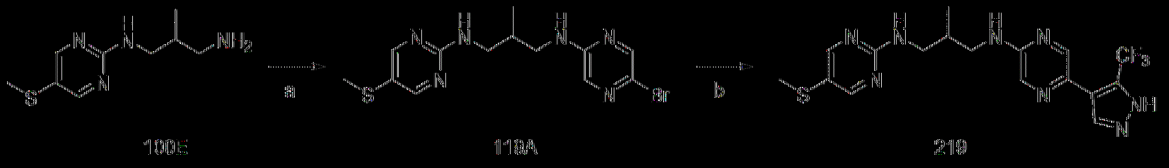
所應用之方法類似於**通用方法1**中所描述之方法。

【0388】產量：25 mg (23%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35

(s, 3H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (dd, *J* = 2.3, 8.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.56 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.11 – 6.06 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.63 (s, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 371(M+H)$^+$。

|(0389)|

流程24



a) 2,5-二溴吡啶、Et_3N、DMF；b) 2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶、Cs_2CO_3、$Pd(PPh_3)_4$、1,4-二噁烷、水

N^1-(5-溴吡啶-2-基)-2-甲基-*N*^{3}-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(119a)

所應用之方法類似於通用方法3中所描述之方法。

|(0390)| 產量：230 mg (38%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 2H), 8.06 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.67 – 5.51 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.55 – 3.31 (m, 3H), 3.25 – 3.12 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

|(0391)|

2-甲基-*N*^{1}-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)-*N*^{3}-(5-(5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-基)吡啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(219)

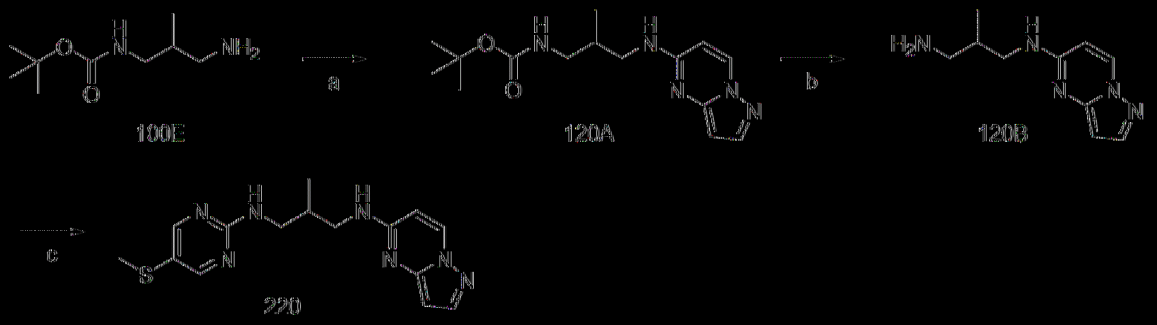
所應用之方法類似於通用方法7中所描述之方法，(注意：使用1,4-二噁烷/水且不添加另外的試劑等分試樣)

|(0392)| 產量：18 mg (31%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.70

(s, 1H), 8.35 – 8.34 (m, 2H), 8.26 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.13 – 8.12 (m, 1H), 8.00 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 3.35 – 3.18 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.11 – 2.02 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 426 $(M+H)^+$。

|(0393)|

流程25



a) 5-氯吡唑并[1,5-c]嘧啶，微波140℃，30分鐘；b)含4 M HCl之1,4-二噁烷；c) 100B，Cs_2CO_3，DMF

(2-甲基-3-(吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(120A)。

在微波照射下將含有5-氯吡唑并[1,5-*c*]嘧啶(500 mg，3.26 mmol，1當量)及(3-胺基-2-甲基丙基)胺基甲酸第三丁酯(100E) (6.13 g，32.56 mmol，10當量)之微波小瓶加熱至140℃持續30分鐘。藉由急驟層析(用異己烷/乙酸乙酯，0-100%溶離)純化粗反應混合物，得到(2-甲基-3-(吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(120A)

|(0394)| 產量：700 mg (70%)。MS (ESI+) *m/z* 306 $(M+H)^+$。

|(0395)|

2-甲基-*N*¹-(吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)丙烷-1,3-二胺(120B)

所應用之方法類似於通用方法2中所描述之方法。

|0396| MS (ESI+) *m/z* 229 $(M+H)^+$。

|0397|

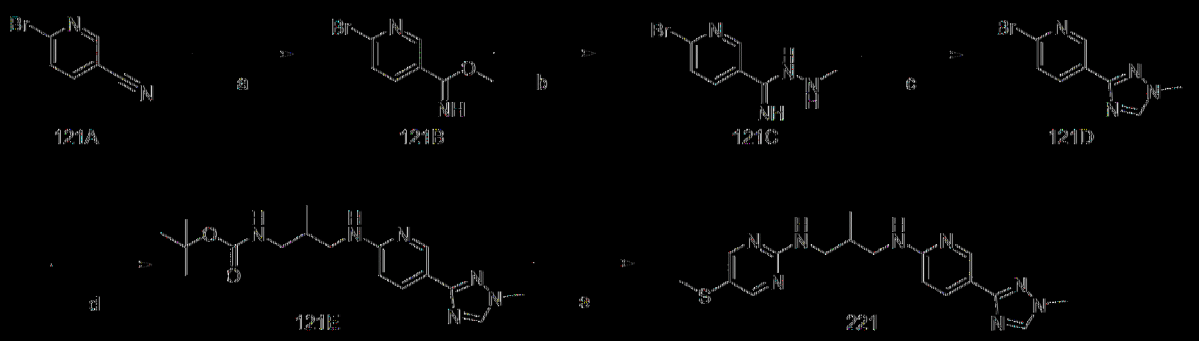
(2-甲基-3-(吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(220)

所應用之方法類似於通用方法3中所描述之方法。

|0398| 產量：20 mg (14%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.34 (s, 2H), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.44 - 2.37 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.20 - 1.11 (m, 1H), (2 x NH未觀測到); MS (ESI+) *m/z* 330 $(M+H)^+$。

|0399|

流程26



a)甲醇鈉、MeOH、二噁烷、室溫；b)甲基肼、吡啶室溫；c)甲酸、回流；d) (3-胺基-2-甲基丙基)胺基甲酸第三丁酯、$Pd(PPh_3)_4$、Cs_2CO_3、二噁烷、水80℃隔夜；e) i)含4 M HCl之二噁烷，ii) Cs_2CO_3、TEA、DMF，50℃

6-溴菸鹼醯亞胺酸甲酯(121B)

將甲醇鈉(0.71 g，13.22 mmol，1.1當量)添加至6-溴菸鹼腈(121A) (2.2 g，12.02 mmol，1.0當量)於二噁烷/水(20 mL/20 mL)中之冰冷卻溶液中。在冰冷卻下攪拌混合物30分鐘，且隨後使其升溫至室溫。在1小時之後，用乙酸乙酯(200 mL)及水(200 mL)稀釋混合物。分離有機相且將

水相用乙酸乙酯(50 mL)進一步萃取。合併有機相且在真空下移除溶劑，得到粗6-溴菸鹼醯亞胺甲酯(121B)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0400】產量：2.5 g (96%)。

【0401】

6-溴-*N*'-甲基菸鹼醯亞胺基醯肼(121C)

將甲基肼(0.73 mL，13.96 mmol，1.2當量)添加至6-溴菸鹼醯亞胺酯(121B) (2.5 g，11.63 mmol，1.0當量)之溶液中且在室溫下攪拌混合物1小時。在真空下移除溶劑，得到粗6-溴-*N*'-甲基菸鹼醯亞胺基醯肼(121C)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0402】產量：2 g (75%)。

【0403】

2-溴-5-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)吡啶(121D)

將甲酸(10 mL，265 mmol，30.4當量)添加至6-溴-*N*'-甲基菸鹼醯亞胺基醯肼(121C) (2.0 g，8.73 mmol，1.0當量)中且加熱混合物至回流持續1小時。用水(100 mL)稀釋反應混合物且隨後用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。用碳酸氫鈉飽和水溶液(50 mL)洗滌合併之有機相，經硫酸鈉乾燥且過濾。在真空下移除溶劑，得到粗棕色殘餘物，其藉由急驟層析(用含0-10%甲醇之二氯甲烷/二氯甲烷溶離)來純化，得到呈灰白色固體狀之2-溴-5-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)吡啶(121D)。

【0404】產量：500 mg (23%)。MS (ESI+) *m/z* 240 $(M+H)^+$。

【0405】

(2-甲基-3-((5-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)胺基)丙基)胺基甲

酸第三丁酯(121E)

所應用之方法類似於通用方法7中所描述之方法，(注意：使用1,4-二噁烷/水且不添加另外的試劑等分試樣)

[0406] 產量：125 mg

[0407]

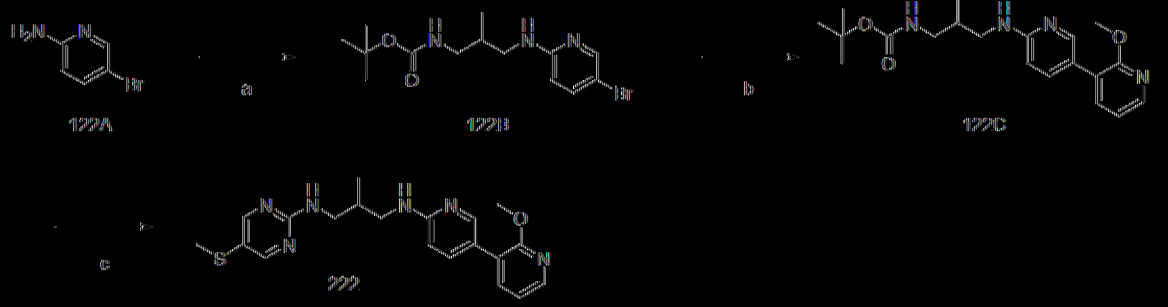
2-甲基-*N*1-(5-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-*N*3-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(221)

所應用之方法類似於通用方法2中描述之用於去除保護基且隨後通用方法1之方法。

[0408] 產量：25 mg (18%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.32 – 3.17 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.09 – 1.99 (m, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 371 $(M+H)^+$。

[0409]

流程27



a) N-(2-甲基-3-側氧基丙基)胺基甲酸第三丁酯、乙酸、分子篩、$Na(CH_3COO)_3BH$、DCM；b) (2-甲氧基吡啶-3-基)硼酸、$Pd(PPh_3)_4$、Cs_2CO_3、二噁烷、水80℃隔夜；c) i)含4 M HCl之二噁烷，ii) Cs_2CO_3、

TEA、DMF 50℃隔夜。

(3-((5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基丙基)胺基甲酸第三丁酯(122B)

將*N*-(2-甲基-3-側氧基丙基)胺基甲酸第三丁酯(100E) (1.0 g，5.34 mmol，1.0當量)添加至5-溴吡啶-2-胺(122A) (920 mg，5,34 mmol，1.0當量)、乙酸(1.2 mL，21.36 mmol，4.0當量)及分子篩(4Å型，1.0 g)於無水二氯甲烷(50 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物5分鐘且隨後一次性添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.83 g，13.35 mmol，2.5當量)。在室溫下攪拌混合物5小時。藉由小心添加碳酸氫鈉飽和水溶液(30 mL)淬滅反應物。劇烈攪拌混合物30分鐘且接著分離二氯甲烷層且用硫代硫酸鈉水溶液(1M，15 mL)洗滌。分離有機相且在減壓下濃縮，得到呈淡棕色膠狀之半粗(3-((5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-甲基丙基)胺基甲酸第三丁酯(122B)，其不經進一步純化即用於下一反應中。

【0410】產量：875 mg (47%)。

【0411】

(3-((2'-甲氧基-[3,3'-聯吡啶]-6-基)胺基)-2-甲基丙基)胺基甲酸第三丁酯(122C)

所應用之方法類似於**通用方法7**中所描述之方法。

【0412】產量：138 mg。

【0413】

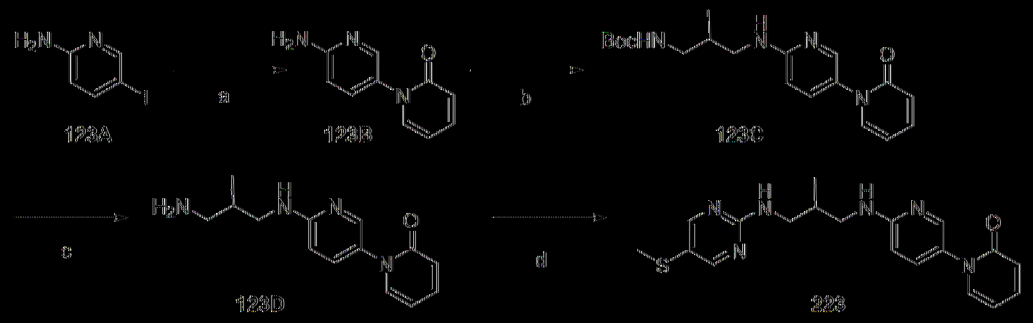
***N*^{1}-(2'-甲氧基-[3,3'-聯吡啶]-6-基)-2-甲基-*N*^{3}-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(222)**

所應用之方法類似於關於**通用方法2**用於去除保護基且隨後**通用方法1**描述之方法。

|0414| 產量：57 mg。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 2H), 8.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.03 – 6.95 (m, 2H), 6.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.94 – 5.90 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.56 – 3.47 (m, 1H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 3.28 (dd, *J* = 6.6, 13.4 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.18 – 2.07 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 396 $(M+H)^+$。

|0415|

流程28



a) 2-羥基吡啶、CuI、8-羥基喹啉(Quinolol)、K_2CO_3、DMSO、130 ℃；b) (2-甲基-3-側氧基丙基)胺基甲酸第三丁酯、4A分子篩、$NaBH(OAc)_3$、AcOH、DCM、室溫；c)含4 M HCl之1,4-二噁烷、H_2O、室溫；d) 2-氯-5-(甲硫基)嘧啶、Et_3N、Cs_2CO_3、DMF、室溫。

6'-氯-2H-[1,3'-聯吡啶]-2-酮(123B)

2-胺基-5-碘吡啶(123A) (1.12 g，5.00 mmol，1.0當量)與2-羥基吡啶(582 mg，6.00 mmol，1.2當量)、碳酸鉀(760 mg，5.50 mmol，1.1當量)、碘化銅(I) (143 mg，0.75 mmol，0.15當量)及8-羥基喹啉(110 mg，0.75 mmol，0.15當量)於無水二甲基磺醯胺(5 mL)中組合。混合物在氮氣流下脫氣且隨後在130℃下加熱21小時。使反應混合物冷卻至室溫，隨後倒入10%水性氫氧化銨溶液(100 mL)與乙酸乙酯(50 mL)之混合物中。添

加活性木炭(1 g)，且經由矽藻土墊過濾混合物，用乙酸乙酯(2×50 mL)洗滌。分離各層且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取水相。合併之有機萃取物用飽和鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且接著在減壓下濃縮。藉由急驟層析(以二氯甲烷/甲醇，0-10%溶離)純化粗淡黃色固體，得到呈灰白色固體狀之所要產物6'-氯-2*H*-[1,3'-聯吡啶]-2-酮(123B)。

【0416】產量：245 mg，(26%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.88 (1H, d, *J* =2.5 Hz), 7.60 (1H, ddd, *J* =0.7, 2.1, 6.8 Hz), 7.49 (1H, ddd, *J* =2.2, 6.7, 9.1 Hz), 7.41 (1H, dd, *J* =2.7, 8.7 Hz), 6.52 (1H, dd, *J* =0.4, 8.8 Hz), 6.45 (1H, ddd, *J* =0.7, 1.3, 9.2 Hz), 6.28 (1H, ddd, *J* =6.7, 6.7, 1.3 Hz), 6.23 (2H, s); MS (ESI+) *m/z* 188 $(M+H)^+$ 。

【0417】

(2-甲基-3-((2-側氧基-2*H*-[1,3'-聯吡啶]-6'-基)胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(123C)

所應用之方法類似於**流程19**中所描述之方法。

【0418】6'-氯-2*H*-[1,3'-聯吡啶]-2-酮(123B)過量使用(245 mg，1.31 mmol，1.1當量)。4Å分子篩用於反應中。藉由急驟層析(以二氯甲烷/甲醇，0-7%溶離)純化粗產物，得到呈淡棕色固體狀之所要產物(2-甲基-3-((2-側氧基-2*H*-[1,3'-聯吡啶]-6'-基)胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(123C)。

【0419】產量：249 mg，(58%)。MS (ESI+) *m/z* 359 $(M+H)^+$ 。

【0420】

6'-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)-2*H*-[1,3'-聯吡啶]-2-酮(223)

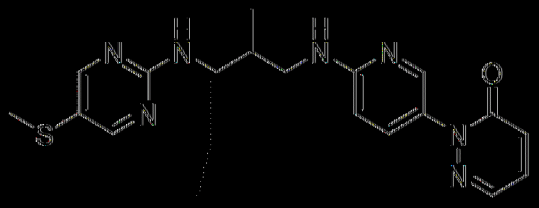
所應用之方法與使用含4 M HCl之1,4-二噁烷-水之(4:1)比率的通用方法2，隨後使用碳酸鉀(3.0當量)與三乙胺(2.0當量)之組合的通用方法3中所述之方法類似。

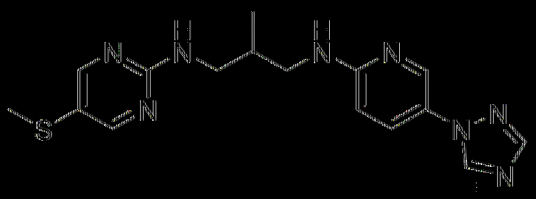
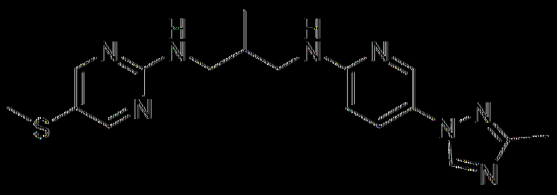
[0421] 產量：152 mg (57%，經2個步驟)。

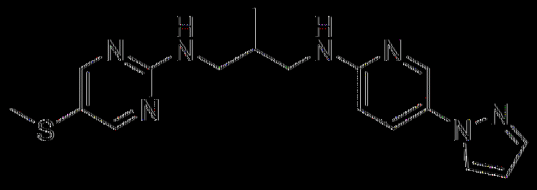
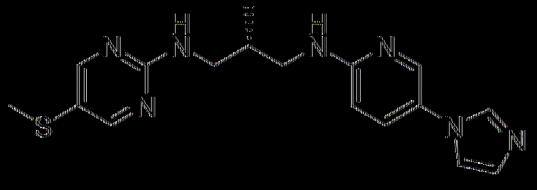
[0422] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.35 (2H, s), 7.91 (1H, d, *J* 2.6 Hz), 7.61 (1H, ddd, *J* 0.6, 2.1, 6.8 Hz), 7.52 - 7.45 (2H, m), 7.40 (1H, dd, *J* 2.7, 8.9 Hz), 6.90 (1H, dd, *J* 5.8, 5.8 Hz), 6.57 (1H, dd, *J* 0.5, 8.9 Hz), 6.45 (1H, ddd, *J* 0.7, 1.2, 9.2 Hz), 6.28 (1H, ddd, *J* 6.7, 6.7, 1.4 Hz), 3.33 - 3.14 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.10 - 2.00 (1H, m), 0.94 (3H, d, *J* 6.8 Hz); MS (ESI+) *m/z* 383 $(M+H)^+$。

[0423] 使用在流程28中描述之程序，合成以下實例：

表16

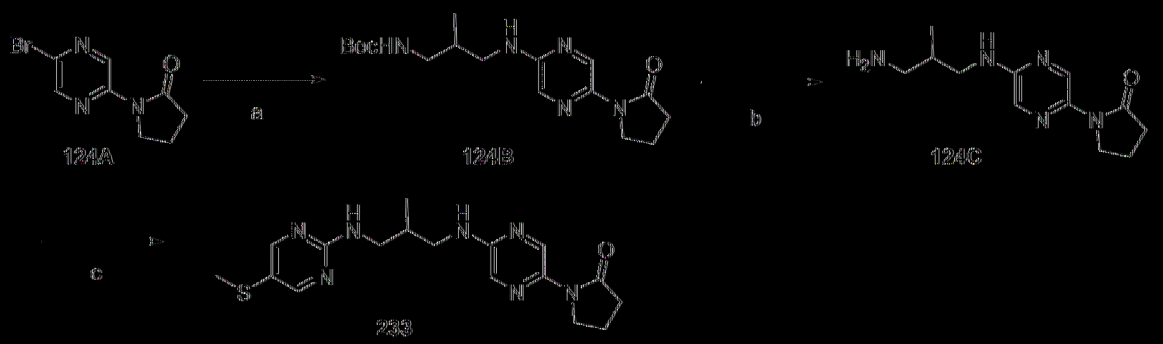
結構	實例編號	^{1}H NMR	LC-MS $(M+H)^+$
	224	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (2H, s), 8.18 (0.5H, s), 8.10 (1H, dd, *J* 0.4, 2.6 Hz), 8.03 (1H, dd, *J* 1.6, 3.9 Hz), 7.52 (1H, dd, *J* 2.7, 9.0 Hz), 7.50 - 7.45 (2H, m), 7.04 (1H, dd, *J* 1.6, 9.4 Hz), 6.91 (1H, dd, *J* 5.8, 5.8 Hz), 6.57 (1H, dd, *J* 0.5, 9.0 Hz), 3.35 - 3.15 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.10 - 2.00 (1H, m), 0.94 (3H, d, *J* 6.8 Hz)。部分甲酸鹽。	384
	225	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (2H, s), 8.16 (1H, s), 7.64 (1H, d, *J* 2.8 Hz), 7.47 (1H, dd, *J* 6.0, 6.0 Hz), 7.19 (1H,	375

		dd, *J* = 2.9, 9.0 Hz), 6.46 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 6.11 (1H, dd, *J* = 5.1, 5.1 Hz), 3.75 – 3.68 (4H, m), 3.30 – 3.05 (4H, m), 2.94 – 2.87 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.05 – 1.92 (1H, m), 0.91 (3H, d, *J* = 6.8 Hz)。甲酸鹽。	
	226	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 – 8.31 (4H, m), 8.09 (1H, s), 7.65 (1H, dd, *J* = 2.5, 8.8 Hz), 6.49 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 5.77 (1H, dd, *J* = 6.2, 6.2 Hz), 5.44 (1H, dd, *J* = 5.7, 5.7 Hz), 3.57 – 3.23 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.13 – 2.02 (1H, m), 1.05 (3H, d, *J* = 6.8 Hz)。	357
	227	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.04 (1H, s), 8.41 – 8.33 (3H, m), 8.10 (1H, dd, *J* = 2.0, 9.3 Hz), 7.59 (4H, br s), 7.03 (1H, d, *J* = 9.3 Hz), 3.44 – 3.23 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.20 – 2.09 (1H, m), 1.01 (3H, d, *J* = 6.6 Hz)。雙(三氟乙酸鹽)鹽。	371
	228	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.39 (2H, s), 8.23 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 8.10 (1H, s), 7.78 (1H, dd, *J* = 2.0, 9.1 Hz), 7.57 (1H, br s), 6.91 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 5.11 (3H, br s), 3.43 – 3.24 (4H, m), 2.46 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.19 – 2.09 (1H, m), 1.01 (3H, d, *J* = 6.8 Hz)。雙(三氟乙酸鹽)鹽。	371
	229	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (2H, s), 8.16 (1H, s), 7.98 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.47 (1H, dd, *J* = 6.0, 6.0 Hz), 7.43 (1H, dd, *J* = 2.7, 8.9 Hz), 7.16 (1H, d, *J* = 1.4 Hz), 6.92	370

		(1H, dd, *J* = 5.8, 5.8 Hz), 6.87 (1H, d, *J* = 1.1 Hz), 6.60 (1H, dd, *J* = 0.6, 8.9 Hz), 3.35 – 3.26 (3H, m), 3.26 – 3.14 (2H, m), 2.35 (2H, s), 2.21 (3H, s), 2.10 – 2.00 (1H, m), 0.94 (3H, d, *J* = 6.8 Hz)。甲酸鹽。	
	230	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (2H, s), 8.05 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.92 (1H, dd, *J* = 2.8, 9.0 Hz), 6.43 (1H, dd, *J* = 0.5, 9.1 Hz), 5.96 (1H, dd, *J* = 5.8, 5.8 Hz), 3.80 (2H, ddt, *J* = 3.5, 3.5, 3.5 Hz), 3.53 – 3.44 (1H, m), 3.39 – 3.30 (2H, m), 3.22 (1H, dd, *J* = 6.8, 13.6 Hz), 2.63 – 2.53 (3H, m), 2.36 (3H, s), 2.22 – 2.01 (3H, m), 1.03 (3H, d, *J* = 6.9 Hz)。	373
	231	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 – 8.34 (3H, m), 7.77 – 7.74 (1H, m), 7.73 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.70 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 6.47 (1H, dd, *J* = 0.5, 9.0 Hz), 6.44 (1H, dd, *J* = 2.1, 2.1 Hz), 5.84 (1H, dd, *J* = 6.1, 6.1 Hz), 5.19 (1H, dd, *J* = 6.1, 6.1 Hz), 3.56 – 3.33 (3H, m), 3.31 – 3.23 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.12 – 2.03 (1H, m), 1.05 (3H, d, *J* = 6.9 Hz)。	356
	232	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (2H, s), 8.16 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.87 – 7.76 (1H, m), 7.41 (1H, dd, *J* = 2.6, 8.9 Hz), 7.22 – 7.11 (1H, m), 6.48 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 5.81 (1H, br s), 5.52 (1H, br s), 3.57 – 3.48 (1H, m), 3.47 – 3.34 (2H, m), 3.27 (1H, dd, *J* = 7.2, 13.7 Hz), 2.36 (3H, s), 2.15 – 2.04 (2H, m), 1.06 (3H, d, *J* = 6.9 Hz)。	356

[0424]

流程29



a) *N*-(3-胺基-2-甲基丙基)胺基甲酸第三丁酯、CuI、L-脯胺酸、K_3PO_4、DMSO、90℃；b)含4 M HCl之1,4-二噁烷、H_2O、室溫；c) 2-氯-5-(甲硫基)嘧啶、Et_3N、Cs_2CO_3、DMF、室溫

(2-甲基-3-((5-(2-側氧基吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(124B)

將*N*-(3-胺基-2-甲基丙基)胺基甲酸第三丁酯(100E) (436 mg，2.20 mmol，1.1當量)於無水二甲基磺醯胺(10 mL)中之溶液添加至2-溴-5-(吡咯啶酮-1-基)吡啶(124A) (510 mg，2.00 mmol，1.0當量)、磷酸三鉀(866 mg，4.00 mmol，2當量)、L-脯胺酸(94 mg，0.80 mmol，0.4當量)及碘化銅(I) (76 mg，0.40 mmol，0.2當量)。將混合物脫氣且保持在氮氣流下，隨後在攪拌下在90℃下加熱20小時。使反應混合物冷卻至室溫，隨後倒入水(50 mL)與乙酸乙酯(50 mL)之混合物中。分離各層且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取水相。合併之有機萃取物用飽和鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且接著在減壓下濃縮。藉由急驟層析(以二氯甲烷/甲醇，0-6%溶離)純化粗產物，得到呈黃色固體狀之所要產物(2-甲基-3-((5-(2-側氧基吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(124B)。

[0425] 產量：375 mg，(54%)。MS (ESI+) *m/z* 350 $(M+H)^+$。

[0426]

1-(5-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)吡嗪-2-基)吡咯啶-2-酮(233)

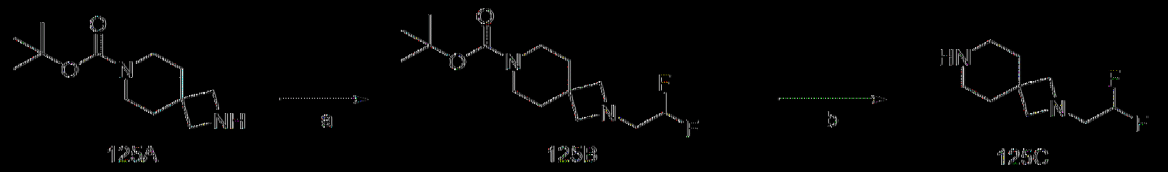
所應用之方法與使用含4 M HCl之1,4-二噁烷-水之[4:1]比率的通用方法2，隨後通用方法3中所述之方法類似。

[0427] 產量：71 mg (18%，經2個步驟)。

[0428] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 8.35 (2H, s), 7.64 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 5.63 (1H, dd, *J* = 6.2, 6.2 Hz), 5.24 (1H, dd, *J* = 5.7, 5.7 Hz), 3.97 (2H, t, *J* = 7.1 Hz), 3.55 – 3.46 (1H, m), 3.45 – 3.32 (2H, m), 3.28 – 3.19 (1H, m), 2.62 (2H, t, *J* = 8.1 Hz), 2.36 (3H, s), 2.20 – 2.02 (3H, m), 1.03 (3H, d, *J* = 6.8 Hz); MS (ESI+) *m/z* 374 $(M+H)^+$。

[0429]

流程30



125A　　125B　　125C

a) RX、K_2CO_3、DMF，b) TFA、DCM

2-(2,2-二氟乙基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(125B)。

將1,1-二氟-2-碘乙烷(128 mg，0.67 mmol，1.2當量)添加至2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(125A) (126 mg，0.56 mmol，1.0當量)、碳酸鉀(231 mg，1.67 mmol，3.0當量)於二甲基甲醯胺(1.0 mL)中之懸浮液中，且在60℃下攪拌混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，

用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。有機相用鹽水洗滌，藉由通過相分離器乾燥且接著在減壓下濃縮，得到呈淡黃色油狀之所要2-(2,2-二氟乙基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(125B)。

[0430] 產量：73 mg (45%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.87 – 5.57 (m, 1H), 3.41 – 3.30 (m, 4H), 3.14 (s, 4H), 2.89 – 2.77 (m, 2H), 1.76 – 1.67 (m, 4H), 1.46 (s, 9H)。

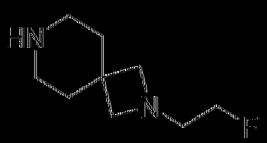
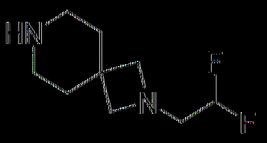
[0431]

2-(2,2-二氟乙基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(125C)

將三氟乙酸(1.3 mL)逐滴添加至2-(2,2-二氟乙基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(125B) (73 mg，0.25 mmol，1.0當量)於二氯甲烷(1.3 mL)中之溶液中。攪拌混合物30分鐘且接著在減壓下濃縮至乾燥，得到呈淡黃色油狀之所要產物2-(2,2-二氟乙基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(125C)，其未經進一步純化即用於下一反應中。

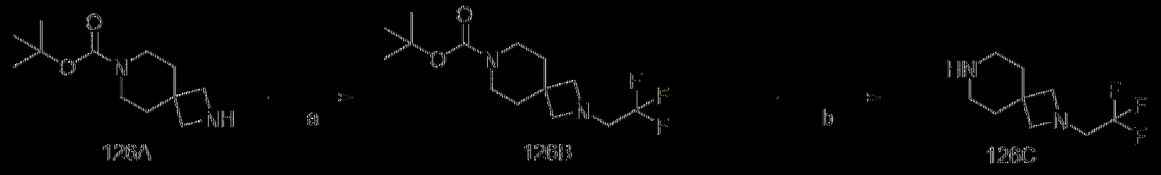
[0432] 使用與針對中間物125C所述類似之條件合成表17中之中間物：

表17

結構	化合物編號	^{1}H NMR	LC-MS (M+H)$^+$
	中間物	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.67 – 4.24 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.35 – 3.08 (m, 6H), 1.76 – 1.66 (m, 4H)。N/H未觀測到。	N/A
	中間物	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.87 – 5.57 (m, 1H), 3.41 – 3.30 (m, 4H), 3.14 (s, 4H), 2.89 – 2.77 (m, 2H), 1.76 – 1.67 (m, 4H), 1.46 (s, 9H)。	N/A

|0433|

流程31



a) $ROSO_2CF_3$、Cs_2CO_3、MeCN，b) TFA、DCM

2-(2,2,2-三氟乙基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(126B)。

將三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(153 mL，1.06 mmol，1.2當量)添加至2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(126A) (200 mg，0.88 mmol，1.0當量)、碳酸銫(862 mg，2.65 mmol，3.0當量)於乙腈(2.0 mL)中之懸浮液中且在80℃下攪拌混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。合併之有機相用鹽水洗滌，通過相分離器乾燥且接著在減壓下濃縮，得到呈黏稠白色固體狀之2-(2,2,2-三氟乙基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(126B)。樣品未經進一步純化即用於下一步驟中。

|0434| 產量：341 mg (定量)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.38 – 3.30 (m, 4H), 3.19 (s, 4H), 3.01 (q, *J* 9.4 Hz, 2H), 1.73 – 1.69 (m, 4H), 1.45 (s, 9H)。

|0435|

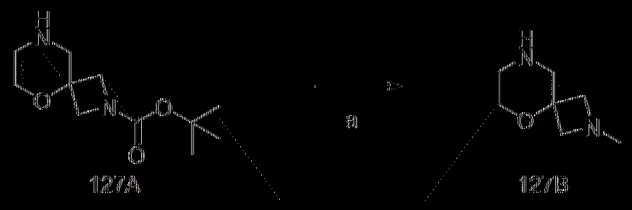
2-(2,2,2-三氟乙基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(126C)

將三氟乙酸(1.3 mL)逐滴添加至2-(2,2,2-三氟乙基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(126B) (110 mg，0.357 mmol，1.0當量)於二氯甲烷(1.0 mL)中之溶液中。攪拌混合物30分鐘且接著在減壓下濃縮至乾燥，得到呈淡棕色油狀之2-(2,2,2-三氟乙基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷

(126C)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中，假定產率為100%。

[0436]

流程32



a) $LiAlH_4$、THF

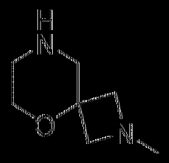
2-甲基-5-氧雜-2,8-二氮雜螺[3.5]壬烷(127B)

在氮氣下將氫化鋰鋁(1 M於四氫呋喃中之溶液，1.97 mL，1.97 mmol，3.0當量)逐滴添加至5-氧雜-2,8-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯(127A) (150 mg，0.657 mmol，1.0當量)於四氫呋喃(4.0 mL)中之0℃冷卻溶液中。在0℃下攪拌反應物5分鐘，移除冷卻浴且隨後加熱反應物至70℃維持16小時(在0℃及35℃下觀測到起泡)。將反應混合物冷卻至0℃且藉由緩慢添加水(0.075 mL)、水性氫氧化鈉溶液(15%，0.075 mL)及接著水(0.22 mL)來淬滅。移除冷卻浴且攪拌反應混合物15分鐘，添加硫酸鎂且再攪拌40分鐘。混合物通過相分離器乾燥，用四氫呋喃及二乙醚洗滌且接著在減壓下濃縮至乾燥，得到呈淡棕色油狀之2-甲基-5-氧雜-2,8-二氮雜螺[3.5]壬烷(127B)。樣品未經進一步純化即用於下一反應中。

[0437] 產量：假定100%。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.63 – 3.56 (m, 2H), 3.47 – 3.43 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.94 – 2.86 (m, 2H), 2.83 – 2.79 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), NH未觀測到。

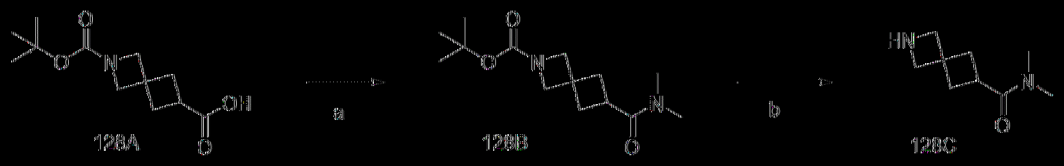
[0438] 使用與針對中間物127B所述類似之條件合成表18中之中間物：

表18

結構	化合物編號	^{1}H NMR	LC-MS (M+H)$^+$
	中間物	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.63 – 3.56 (m, 2H), 3.47 – 3.43 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.94 – 2.86 (m, 2H), 2.83 – 2.79 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), NH未觀測到。	.

|0439|

流程33



a) HATU、Et_3N、Me_2NH、DMF b) TFA、DCM

6-(二甲基胺甲醯基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯(128B)

所使用之方法類似於通用方法5中所述之方法，其使用2-(第三丁氧基羰基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲酸，得到所要產物6-(二甲基胺甲醯基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯(128B)。

|0440| 產量：111 mg (定量)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 3.87 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.23 – 3.14 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.32 – 2.24 (m, 4H), 1.37 – 1.36 (m, 9H)。

|0441|

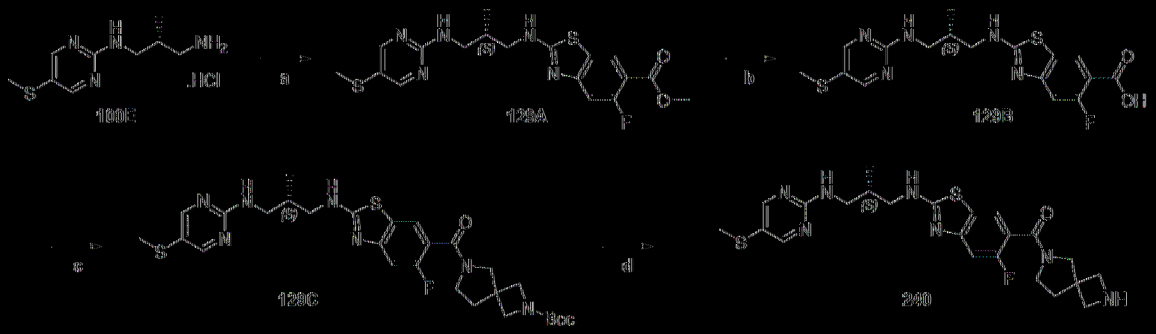
N,*N*-二甲基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲醯胺(128C)

將三氟乙酸(2.1 mL)逐滴添加至6-(二甲基胺甲醯基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯(128B) (110 mg，0.357 mmol，1.0當量)於二氯甲烷

(2.1 mL)中之溶液中。攪拌混合物30分鐘且接著在減壓下濃縮至乾燥，得到呈淡棕色油狀之所要產物*N*,*N*-二甲基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-甲醯胺(128C)。樣品未經進一步純化即用於下一反應中，假定100%產率。

[0442]

流程34



a) 2-氨基-5-氟苯并[c]噻唑-6-甲酸甲酯、Et_3N、DMF；b) LiOH、MeOH、THF、H_2O；c)胺、HATU、Et_3N、DMF；d) TFA、DCM

(*S*)-5-氟-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)苯并[*d*]噻唑-6-甲酸甲酯(129A)

所應用之方法類似於通用方法3中所描述之方法。

[0443] 產量：134 mg (20%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 2H), 8.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.62 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.64 – 3.46 (m, 2H), 3.42 – 3.22 (m, 2H), 2.38 – 2.38 (m, 3H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 422 $(M+H)^+$。

[0444]

(*S*)-5-氟-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)苯并[*d*]噻唑-6-甲酸(129B)

所應用之方法類似於通用方法4中所描述之方法。

【0445】產量：98 mg (定量)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.82 (s, 1H), 8.57 - 8.54 (m, 1H), 8.33 - 8.32 (m, 2H), 8.18 (d, *J* =7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* =6.1 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* =12.5 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 0.97 - 0.94 (m, 3H)。N*H*可交換質子未觀測到；MS (ESI+) *m*/*z* 408 $(M+H)^+$。

【0446】

(*S*)-6-(5-氟-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)苯并[*d*]噻唑-6-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸第三丁酯(129C)

所應用之方法類似於**通用方法5**中所描述之方法。

【0447】產量：20 mg (54%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (d, *J* =1.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* =1.7, 8.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* =8.5 Hz, 1H), 7.00 - 6.97 (m, 1H), 5.47 (dd, *J* =6.7, 6.7 Hz, 1H), 4.37 (q, *J* =7.2 Hz, 2H), 3.63 - 3.49 (m, 2H), 3.40 - 3.23 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.40 (dd, *J* =7.2, 7.2 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* =6.9 Hz, 3H); MS (ESI+) *m*/*z* 489 $(M+H)^+$。

【0448】

(*S*)-(5-氟-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)苯并[*d*]噻唑-6-基) (2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮甲酸鹽(實例240)

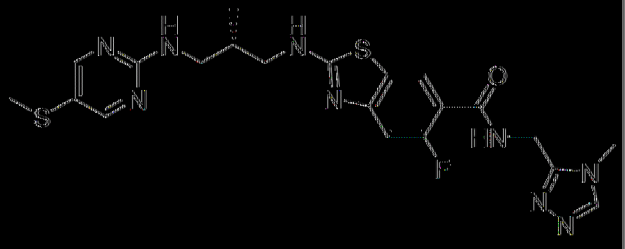
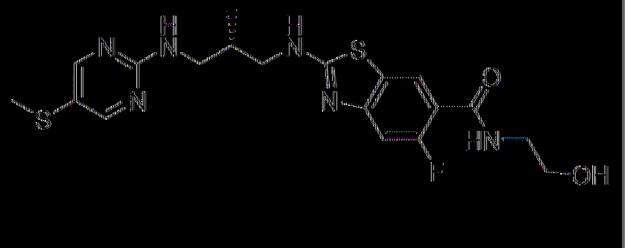
將三氟乙酸(1 mL)逐滴添加至(*S*)-6-(5-氟-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)苯并[*d*]噻唑-6-羰基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸第三丁酯(149) (17 mg，0.0166 mmol，1.0當量)於無水二氯甲烷(1 mL)中之0℃冷卻溶液中。攪拌混合物30分鐘且接著在減壓下濃縮。所獲得之粗殘餘物藉由製備型HPLC (甲酸添加劑)純化，得到呈灰白色固體狀

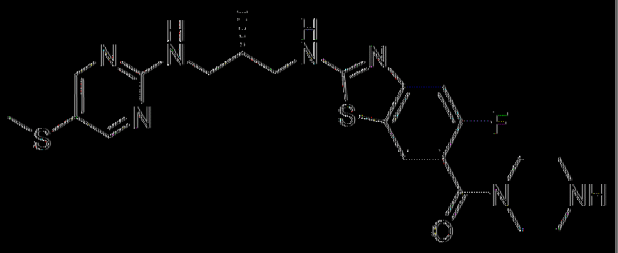
之所要產物(*S*)-(5-氟-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)苯并[*d*]噻唑-6-基) (2,6-二氧雜螺[3.4]辛-6-基)甲酮甲酸鹽(實例189)。

[0449] 產量：9 mg (100%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 - 8.36 (m, 3H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 5.84 - 5.72 (m, 1H), 3.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.84 - 3.57 (m, 6H), 3.50 - 3.24 (m, 4H), 2.86 (s, 12H), 2.38 - 2.37 (m, 3H), 2.29 - 2.13 (m, 3H), 1.09 - 1.04 (m, 3H)。N//可交換質子未觀測到；MS (ESI+) *m/z* 502 $(M+H)^+$。

[0450] 使用在流程34中描述之程序，製備以下實例：

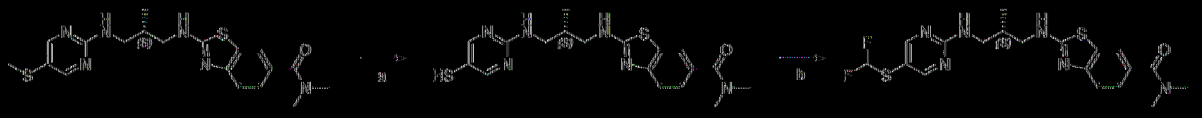
表19

結構	實例編號	^{1}H NMR	LC-MS $(M+H)^+$
	241	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 - 8.37 (m, 2H), 8.24 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 5.72 - 5.69 (m, 1H), 4.91 - 4.87 (m, 2H), 3.80 - 3.78 (m, 3H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 3.42 - 3.24 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.09 - 1.05 (m, 3H)。	502
	242	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (s, 2H), 8.28 - 8.26 (m, 1H), 5.71 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.86 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.70 - 3.57 (m, 3H), 3.53 - 3.48 (m, 1H), 3.41 - 3.22 (m, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.08 - 1.06 (m, 3H)。	451

	243	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 2H), 7.56 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.85 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.63 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.63 – 3.45 (m, 2H), 3.42 – 3.22 (m, 4H), 2.95 – 2.80 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。	478

|0451|

流程35



a) NaSMe、NMP、160℃、1小時；b)溴二氟甲基二乙基膦酸酯、KOH、NMP、水

2-((3-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基丙基)胺基)-*N*,*N*-二甲基苯并[*d*]噻唑-6-甲醯胺(130A)

在氮氣下將*N*,*N*-二甲基-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)丙基)胺基)苯并[*d*]噻唑-6-甲醯胺(化合物10，75 mg，0.18 mmol)、甲硫醇鈉(126 mg，1.80 mmol，10.0當量)及*N*-甲基吡咯啶(1.5 mL)添加至微波容器，密封且接著加熱至160℃持續1小時。LCMS分析指示完全轉化為所要硫醇2-((3-((5-((二氟甲基)硫基)嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基丙基)胺基)-*N*,*N*-二甲基苯并[*d*]噻唑-6-甲醯胺(130A)，其未經純化即直接用於下一步驟中。

|0452|

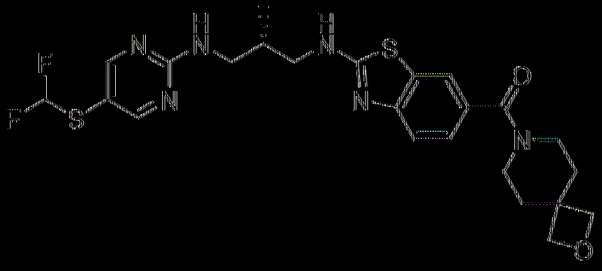
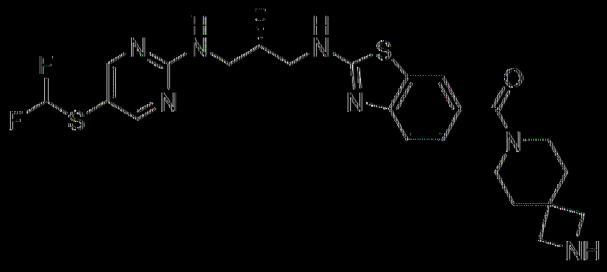
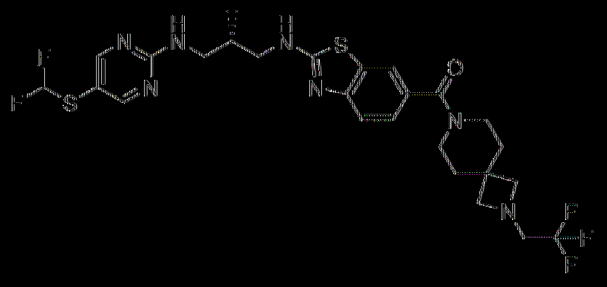
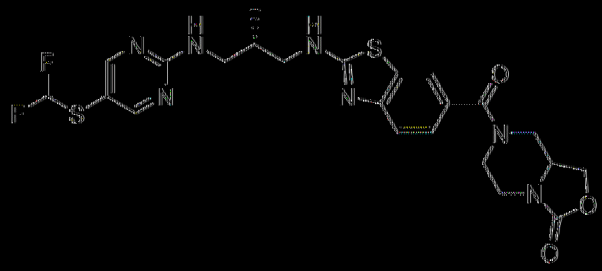
2-((3-((5-((二氟甲基)硫基)嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基丙基)胺基)-*N*,*N*-二甲基苯并[*d*]噻唑-6-甲醯胺(244)

將氫氧化鉀(201 mg，3.58 mmol，20.0當量)及水(0.5 mL)添加至2-((3-((5-((二氟甲基)硫基)嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基丙基)胺基)-*N*,*N*-二甲基苯并[*d*]噻唑-6-甲醯胺於*N*-甲基吡咯啶(1.5 mL)中之粗硫醇溶液中，且將混合物冷卻至-70℃，冷凍為固體。一次性添加溴二氟甲基二乙基膦酸酯(40 μL，0.215 mmol，1.2當量)且使反應物經1小時升溫至環境溫度，隨後再冷卻至-70℃。添加溴二氟甲基二乙基膦酸酯(40 μL，0.215 mmol，1.2當量)之另一等分試樣，且經1小時使混合物升溫至環境溫度。添加水(10 mL)且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取混合物。合併之有機相用水(20 mL)及鹽水(25 mL)洗滌，隨後經硫酸鎂乾燥。在真空下移除溶劑，得到粗棕色油狀物，其藉由急驟層析(以二氯甲烷/甲醇，0-10%溶離)，且隨後藉由製備型HPLC純化，得到呈灰白色固體狀之所要2-((3-((5-((二氟甲基)硫基)嘧啶-2-基)胺基)-2-甲基丙基)胺基)-*N*,*N*-二甲基苯并[*d*]噻唑-6-甲醯胺(244)。

【0453】產量：15 mg (19%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 - 8.39 (m, 2H), 7.69 (d, *J* =1.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 7.36 (dd, *J* =1.8, 8.3 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.15 (t, *J* =6.7 Hz, 1H), 3.65 - 3.51 (m, 2H), 3.43 - 3.29 (m, 2H), 3.08 (s, 6H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.09 - 1.06 (m, 3H); MS (ESI+) *m*/*z* 453 $(M+H)^+$。

【0454】根據**流程35**中所描述之方法，製備以下實例：

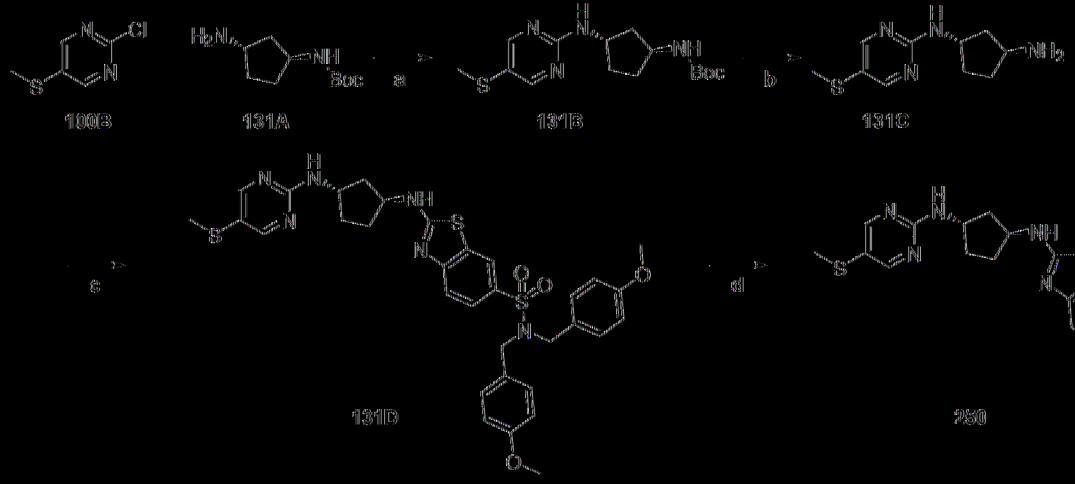
表2.0

結構	實例編號	^{1}H NMR	LC-MS (M+H)$^+$
	245	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (s, 2H), 7.65 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 56.8 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.16 (dd, J = 6.5, 6.5 Hz, 1H), 4.48 (s, 4H), 3.64 - 3.53 (m, 6H), 3.44 - 3.31 (m, 2H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.91 (s, 4H), 1.07 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	535
	246	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 - 8.38 (m, 2H), 7.66 - 7.65 (m, 1H), 7.54 - 7.52 (m, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.14 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.64 - 3.52 (m, 6H), 3.46 - 3.32 (m, 6H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.83 - 1.82 (m, 4H), 1.09 - 1.06 (m, 3H)。	534
	247	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 - 8.39 (m, 2H), 7.66 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 6.12 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 6H), 3.44 - 3.30 (m, 3H), 3.25 - 3.23 (m, 4H), 3.02 (q, J = 9.4 Hz, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.80 - 1.77 (m, 4H), 1.07 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。	616
	248	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 - 8.38 (m, 4H), 7.70 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.57 - 7.54 (m, 2H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.09 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.45 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 4.00 - 3.82 (m, 6H), 3.65 - 3.52 (m, 4H), 3.45 -	550

	249	3.30 (m, 4H), 3.07 (s, 6H), 2.89 – 2.83 (m, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.20 – 2.12 (m, 2H), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 – 8.35 (m, 3H), 8.25 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.97 – 7.92 (m, 1H), 7.81 (dd, *J* = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 1H), 3.51 – 3.42 (m, 2H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 0.99 – 0.96 (m, 3H)。	426

|0455|

流程36



a) Cs_2CO_3、DMF；b)含4 M HCl之1,4-二噁烷；c) 2-氯苯并噻唑、Et_3N、DMF；d) TFA、DCM

外消旋((1*R*,3*R*)-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)環戊基)胺基甲酸第三丁酯(131B)

所應用之方法類似於通用方法1中所描述之方法。

|0456| 產量：220 mg (44%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ δ 8.35 – 8.34 (m, 4H), 5.35 (s, 1H), 5.18 – 5.15 (m, 1H), 4.84 – 4.82 (m, 1H), 4.56 – 4.53 (m, 1H), 4.36 (dd, *J* = 6.9, 13.8 Hz, 1H), 4.26 – 4.18 (m,

1H), 4.02 - 3.94 (m, 2H), 2.55 - 2.47 (m, 1H), 2.36 (d, *J* =1.0 Hz, 6H), 2.30 - 2.16 (m, 2H), 2.10 - 1.89 (m, 4H), 1.46 - 1.43 (m, 24H); MS (ESI+) *m/z* 325 $(M+H)^+$。

【0457】

外消旋*(1R,3R)*-N^1-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)環戊烷-1,3-二胺鹽酸鹽(131C)

所應用之方法類似於**通用方法2**中所描述之方法。

【0458】產量：250 mg (定量%)。MS (ESI+) *m/z* 225 $(M+H)^+$。

【0459】未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0460】

外消旋*N,N*-雙(4-甲氧基苯甲基)-2-(((反)-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)環戊基)胺基)苯并[d]噻唑-6-磺醯胺(131D)

所應用之方法類似於**通用方法3**中所描述之方法。

產量：52 mg (23%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 2H), 8.00 (d, *J* =1.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* =1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 4H), 6.76 - 6.73 (m, 4H), 5.59 - 5.54 (m, 1H), 5.22 (d, *J* =6.9 Hz, 1H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 1H), 4.25 (s, 4H), 3.77 - 3.76 (m, 6H), 2.37 - 2.37 (m, 6H), 2.23 - 2.07 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 677 $(M+H)^+$。

【0461】

外消旋2-(((反)-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)環戊基)胺基)苯并[*d*]噻唑-6-磺醯胺(250)

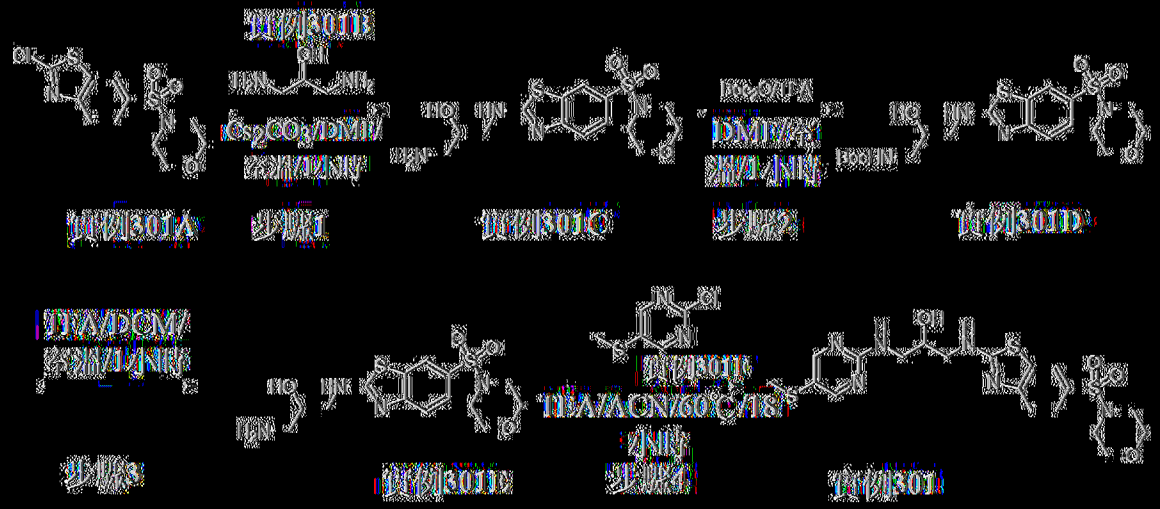
將三氟乙酸(1 mL)逐滴添加至外消旋*N,N*-雙(4-甲氧基苯甲基)-2-(((反)-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)環戊基)胺基)苯并[*d*]噻唑-6-磺醯胺

(131D) (45 mg，66.48 mmol，1.0當量)於無水二氯甲烷(1 mL)中之冰冷卻溶液中。使混合物經18小時升溫至環境溫度，接著在減壓下濃縮至乾燥。藉由製備型HPLC純化所獲得之粗殘餘物，且將所獲得之清潔溶離份凍結乾燥，得到呈白色粉末狀之所要2-(((反)-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)環戊基)胺基)苯并[*d*]噻唑-6-磺醯胺(實例250)。

[0462] 產量：23 mg (79%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.36 (s, 2H), 8.17 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 5.34 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.50 – 4.43 (m, 1H), 4.34 – 4.27 (m, 1H), 2.37 – 2.31 (m, 6H), 2.22 – 2.07 (m, 2H).; MS (ESI+) *m/z* 437 $(M+H)^+$。

[0463]

流程41



步驟1：實例301C

向實例301A (1 g，3.14 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (2.05 g，6.28 mmol)及實例301B (5.6 g，62.8 mmol)。將混合物加熱至25℃持續1小時。TLC偵測起始材料耗盡。過濾反應物且濾液(粗實例301C)不經任何純化即用於下一步驟中。

【0464】

步驟2：實例301D

用Boc_2O (1.03 g，4.72 mmol)處理**實例301C**之溶液且在室溫下攪拌2小時。添加水(100 mL)，隨後用EA (50 mL×2)萃取，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮濾液，隨後藉由矽膠層析(用石油醚/EtOAc=1/5至1/1溶離)純化，得到呈黃色固體狀之所要產物(**實例301D**，1.2 g，產率81%)。LCMS $[M+H]^+$= 573

【0465】

步驟3：實例301E

在室溫下，向**實例301D** (1.2 g，2.54 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。在添加之後，在室溫下攪拌反應混合物1小時。TLC偵測起始材料耗盡，濃縮混合物，得到呈黃色油狀之所要產物(**實例301E** 945 mg，產率：100%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0466】

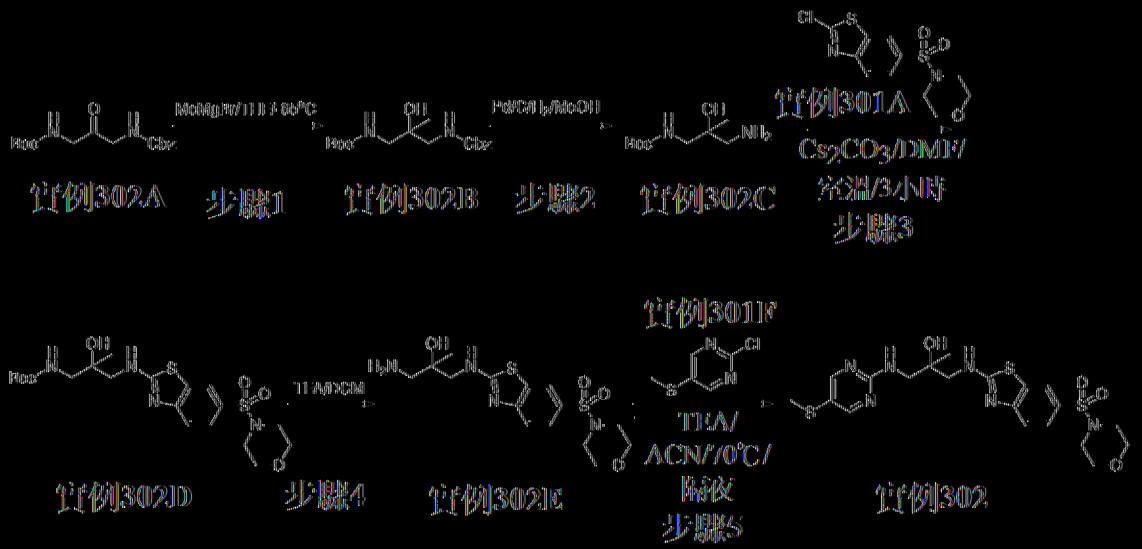
步驟4：實例301

在室溫下向**實例301E** (945mg，2.54 mmol)於ACN (10 mL)中之溶液中添加TEA (514 mg，5.08 mmol)及**實例301F** (408 mg，2.54 mmol)，隨後加熱至70℃持續18小時。TLC偵測起始材料耗盡。濃縮反應物且藉由矽膠層析(用石油醚/EtOAc=3/1至5/3溶離)純化，得到呈白色固體狀之所要產物**實例301** (780 mg，產率：61%)。LCMS $[M+H]^+$= 497。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 16.6, 11.9 Hz, 6H), 3.39 (dd, J = 19.4, 5.9 Hz,

4H), 2.85-2.81 (m, 4H), 2.33 (s, 3H)。

|0467|

流程42



步驟1：實例302B

在N_2氛圍下將實例302A (6.77 g，21 mmol)於THF (200 mL)中之溶液冷卻至-65℃。逐滴添加MeMgBr (21 mL，63.1 mmol，3 M於THF中)，隨後在-65℃下攪拌0.5小時。使反應物升溫至室溫持續2小時，藉由添加水(200 mL)來淬滅。在用EtOAc (200 mL×2)萃取之後，合併之有機層經無水硫酸鎂乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(用石油醚/EtOAc 3/1溶離)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之所要產物實例302B (4 g，產率56%)。LCMS [M+H]+ = 339

|0468|

步驟2：實例302C

向實例302B (4 g，0.012 mmol)於MeOH (40 mL)中之溶液，Pd/C (400 mg)催化劑之懸浮液引入反應器。容器用氫氣沖洗且接著用氫氣沖洗，且在室溫下攪拌反應混合物18小時。TLC及LCMS偵測起始材料耗

盡。**實例302C** (4 g，產率：100%)藉由過濾且濃縮獲得且未經任何純化即用於下一步驟中。LCMS $[M+H]^+$= 205

【0469】

步驟3：實例302D

向**實例301A** (154 mg，0.48 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (313 mg，0.96 mmol)及**實例302C** (982 mg，4.8 mmol)，加熱混合物至25℃持續2小時。TLC偵測起始材料耗盡。過濾反應物且在減壓下濃縮濾液且藉由矽膠層析(用石油醚/EtOAc=1/1至1/4溶離)純化，得到呈白色固體狀之所要產物**實例302D** (500 mg，產率：100%)。LCMS $[M+H]^+$= 487

【0470】

步驟4：實例302E

在室溫下，向**實例302D** (486 mg，2 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。在添加之後，在室溫下攪拌反應混合物1小時。TLC偵測起始材料耗盡，濃縮混合物，得到呈黃色油狀之所要產物**實例302E** (532 mg，產率：100%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0471】

步驟5：實例302

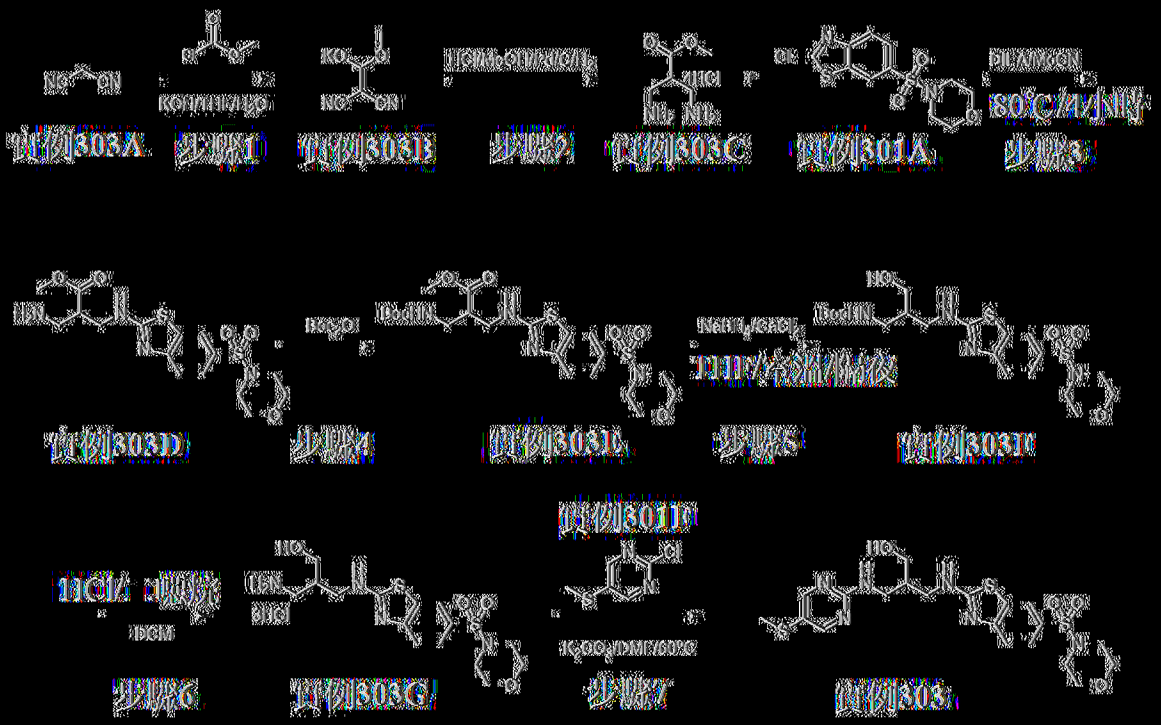
將**實例302E** (193 mg，0.5 mmol)、TEA (101 mg，1 mmol)及**實例301F** (81 mg，0.5 mmol)溶解於ACN (5 mL)中，將混合物加熱至60℃持續18小時。LCMS偵測TM形成。藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之所要產物**實例302** (15 mg，產率：6%)。LCMS $[M+H]^+$= 511

【0472】^{1}H NMR (400MHz, CDCl3) δ 8.41 (s, 2H), 7.98 (s, 1H),

7.65 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 3.77-3.72 (m, 4H), 3.67-3.52 (m, 4H), 3.04-2.98 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)。

[0473]

流程43



步驟1：實例303B

經30分鐘之時間段(保持內部溫度低於40℃)向實例303A (33 g，500 mmol)及氯甲酸甲酯(49.5 g，520 mmol)於THF (75 mL)中之溶液中添加含KOH (56.1 g，1000 mmol)之H_2O (50 mL)。添加之後，在室溫下攪拌懸浮液16小時。過濾懸浮液且用EtOH (50 mL×3)洗滌濾餅且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之所要產物實例303B (67 g，產率82.7%)。LCMS $[M+H]^+$ = 163

[0474]

步驟2：實例303C

在室溫下向實例303B (4 g，24.52 mmol)於MeOH (300 mL)及HCl

(5 mL，4.0 M於MeOH中)中之溶液中添加Pd/C (8 g)。在室溫下在15 psi H_2下攪拌懸浮液44小時。LCMS展示起始材料完全耗盡且偵測到所要產物。過濾混合物且用MeOH (30 mL×3)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之產物**實例303C** (3.7 g，產率：54.4%)。LCMS $[M+H]^+$= 133.2

【0475】

步驟3：實例303D

將**實例303C** (2.18 g，7.84 mmol)、**實例301A** (0.5 g，1.57 mmol)及DIEA (13.35 g，103.5 mmol)於MeCN (100 mL)中之溶液加熱至80℃且攪拌4小時。LCMS展示起始材料完全耗盡且偵測到所要產物。反應混合物**實例303D**未經進一步純化即用於下一步驟。LCMS $[M+H]^+$= 415.5

【0476】

步驟4：實例303E

在室溫下將Boc_2O (5 g，22.9 mmol)添加至**實例303D**之溶液中且攪拌1小時。LCMS展示起始材料耗盡。反應物用DCM (200 mL)稀釋且用水(150 mL×2)、鹽水(200 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮，其藉由矽膠層析(用石油醚/EtOAc=2/1至1/9溶離)純化，得到呈白色固體狀之產物**實例303E** (680 mg，產率：76.7%，經兩個步驟)。LCMS $[M+H]^+$= 515.5

【0477】

步驟5：實例303F

在室溫下向**實例303E** (840 mg，1.63 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加$CaCl_2$ (363 mg，3.27 mmol)及$NaBH_4$ (124 mg，3.27 mmol)，

且攪拌反應物16小時。將反應物倒入飽和NH_4Cl水溶液中(100 mL)且用EtOAc (30 mL)稀釋且分離。用EtOAc (30 mL×2)萃取水層且濃縮合併之有機層且藉由矽膠層析(用石油醚/EtOAc=3/1至1/9溶離)純化，得到呈白色固體狀之產物**實例303F** (383 mg，產率：48.3%)。LCMS $[M+H]^+$= 487.6

【0478】

步驟6：實例303G

在室溫下向**實例303F** (553 mg，1.14 mmol)溶解於DCM (10 mL)中之溶液中添加HCl/二噁烷(4.0 M，10 mL)且攪拌反應物0.5小時。TLC展示起始材料耗盡。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈白色固體狀之產物**實例303G** (563 mg，產率：100%)。LCMS $[M+H]^+$= 387.5

【0479】

步驟7：實例303

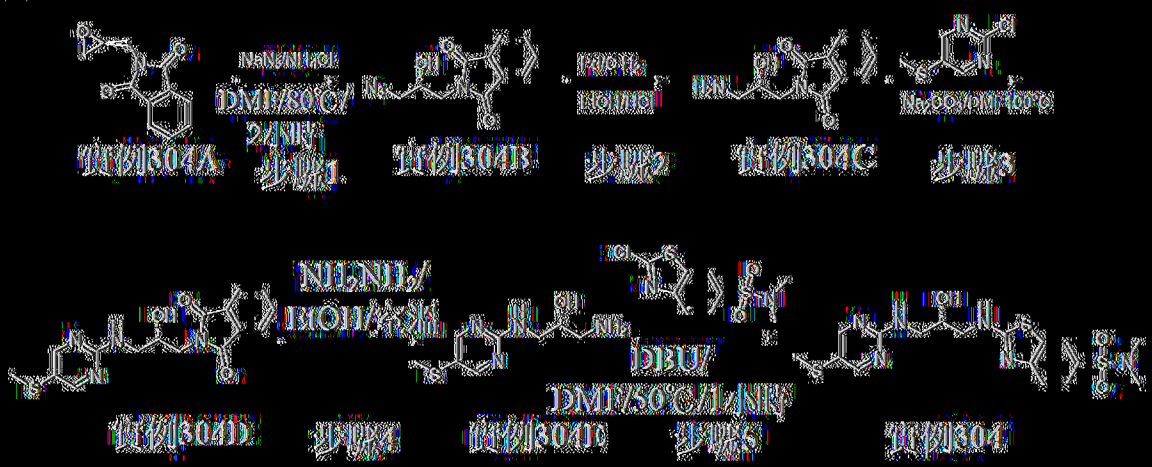
在室溫下向**實例303G** (563 mg，1.14 mmol)及K_2CO_3 (940 mg，6.82 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加**實例301A** (183 mg，1.14 mmol)。隨後將反應物加熱至60℃且攪拌16小時。TLC展示起始材料耗盡。將混合物冷卻至室溫且用EtOAc (30 mL)稀釋且用水(20 mL)洗滌。用EtOAc (20 mL×4)萃取水層，且用鹽水(20 mL×2)洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(用石油醚/EtOAc=3/1至1/9溶離)純化，得到粗產物，其藉由製備型HPLC純化，得到呈淺黃色固體狀之產物**實例303** (75.2 mg，產率：12.93%)。LCMS $[M+H]^+$= 511

【0480】^1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.37 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.83-3.73 (m, 5H), 3.59-

3.44 (m, 5H), 3.01 (s, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.14-2.08 (m, 1H)。

|0481|

流程44



步驟1：實例304B

將實例304A (23.6 g，0.12 mol)、NaN_3 (15.1 g，0.23 mol)及NH_4Cl (7.5 g，0.14 mol)懸浮於DMF (250 mL)中，且將所得混合物加熱至80℃持續1小時。TLC偵測反應完成之後，添加EtOAc (1 L)，且有機萃取物用水(200 mL×5)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(用石油醚/EtOAc 5/1溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之所要產物實例304B (29 g，產率100%)。LCMS [M+H]+ = 247

|0482|

步驟2：實例304C

向實例304B (29 g，0.12 mol)於EtOH (400 mL)中之溶液中添加HCl (22 mL)及Pd/C (1 g)，且在室溫下在H_2下攪拌非均質混合物18小時。TLC偵測起始材料大多耗盡。過濾混合物且濃縮濾液，得到呈白色固體狀之所要產物實例304C (21 g，產率：100%)。LCMS [M+H]+ = 221

|0483|

步驟3：實例304D

向**實例304C** (6.6 g，3 mol)於DMF (50 mL)中之溶液中添加2-氯-5-(甲硫基)嘧啶(2.4 g，15 mmol)及TEA (7.6 g，75 mmol)。在100℃下攪拌所得混合物1小時。TLC偵測起始材料耗盡。濃縮反應混合物且藉由矽膠層析(用石油醚/EtOAc=1/1至1/4溶離)純化，得到呈白色固體狀之所要產物**實例304D** (450 mg，產率：8%)。LCMS $[M+H]^+$= 345

【0484】

步驟4：實例304E

在室溫下向**實例304D** (450 mg，1.3 mmol)於EtOH (5 mL)中之溶液中添加水合肼(131 mg，2.6 mmol)。3小時後TLC偵測起始材料耗盡，此時濃縮反應物且藉由矽膠層析(用DCM/MeOH=10/1溶離)純化，得到呈白色固體狀之所要產物**實例304E** (120 mg，產率：43%)。

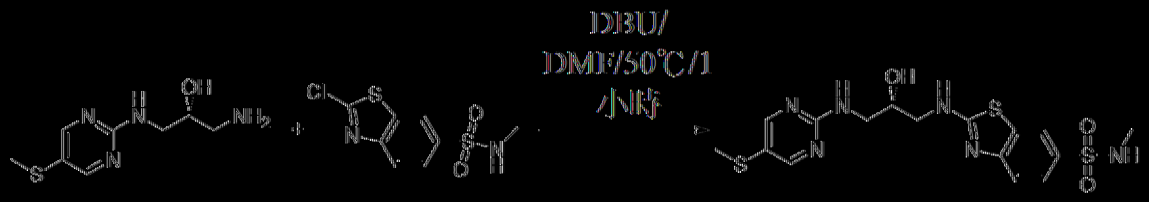
【0485】

步驟5：實例304

向**實例304E** (43 mg，0.20 mmol)及2-氯-N,N-二甲基苯并[d]噻唑-6-磺醯胺(37 mg，0.13 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加DBU (40 mg，0.26 mmol)。在50℃下攪拌所得混合物1小時。TLC偵測起始材料耗盡，且濃縮反應混合物且藉由製備型TLC純化，得到呈白色固體狀之所要產物**實例304** (30 mg，產率：51%)。LCMS $[M+H]^+$= 454.9。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.35 (s, 2H), 7.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.11 (dd, J = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 13.7, 4.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.58 (dd, J = 13.6, 6.3 Hz, 2H), 2.70 (s, 6H), 2.37 (s, 3H)。

【0486】

流程45



實例304E　　步驟1　　實例305

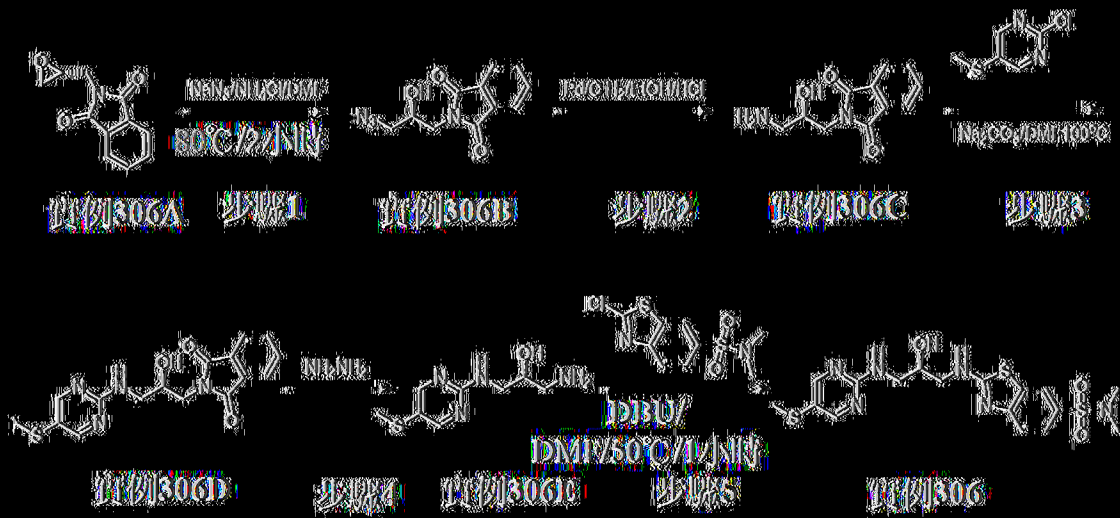
步驟1：實例305

向實例304E (30 mg，0.14 mmol)及2-氯-N-甲基苯并[d]噻唑-6-磺醯胺(24.5 mg，0.09 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加DBU (47 mg，0.18 mmol)。添加後，在50℃下攪拌混合物1小時。LCMS測定起始材料耗盡。將混合物冷卻至室溫，用EtOAc (5 mL)稀釋且用鹽水(5 mL)洗滌。濃縮有機層且藉由製備型TLC純化，得到呈白色固體狀之所要產物實例305 (23.8 mg，產率：60%)。LCMS [M+H]$^+$ = 440.9

|(0487)| ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.35 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.0, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.06 (m, 0.46H), 3.57 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

|(0488)|

流程46



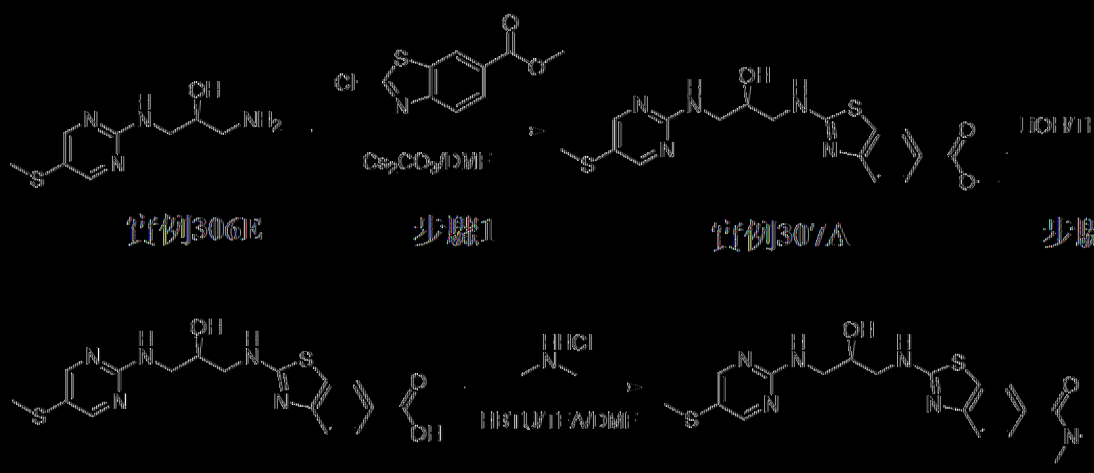
實例306A　步驟1　實例306B　步驟2　實例306C　步驟3

實例306D　步驟4　實例306E　步驟5　實例306

實例306 (30 mg，產率：50%)以類似方式呈白色固體狀以實例306A為起始物質來製備：LCMS [M+H]+ = 454.9。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.35 (s, 2H), 7.98 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.04 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 9.3, 5.1 Hz, 1H), 3.74-3.64 (m, 2H), 3.61-3.54 (m, 2H), 2.70 (s, 6H), 2.36 (s, 3H)。

[0489]

流程47



實例306E　步驟1　實例307A　步驟2

實例307B　步驟3　實例307

步驟1：實例307A

向實例306E (100 mg，0.47 mmol)於DMF (0.5 mL)中之溶液中添加DBU (89 mg，0.58 mmol)及2-氯苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯(89 mg，0.39 mmol)。將混合物加熱至50℃持續1小時。TLC測定起始材料耗盡之後，濃縮混合物且藉由矽膠層析(用石油醚/EtOAc = 1/1至1/4溶離)純化，得到呈白色固體狀之所要產物實例307A (50 mg，產率：26%)。LCMS [M+H]+ = 406

[0490]

步驟2：實例307B

向**實例307A** (50 mg，0.12 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加LiOH (0.4 mL，1 M於水中)且在室溫下攪拌所得混合物18小時。TLC測定起始材料耗盡之後，濃縮混合物且藉由矽膠層析(用DCM/MeOH=10/1溶離)純化，得到呈白色固體狀之所要產物**實例307B** (5 mg，產率：11%)。LCMS $[M+H]^+$= 392

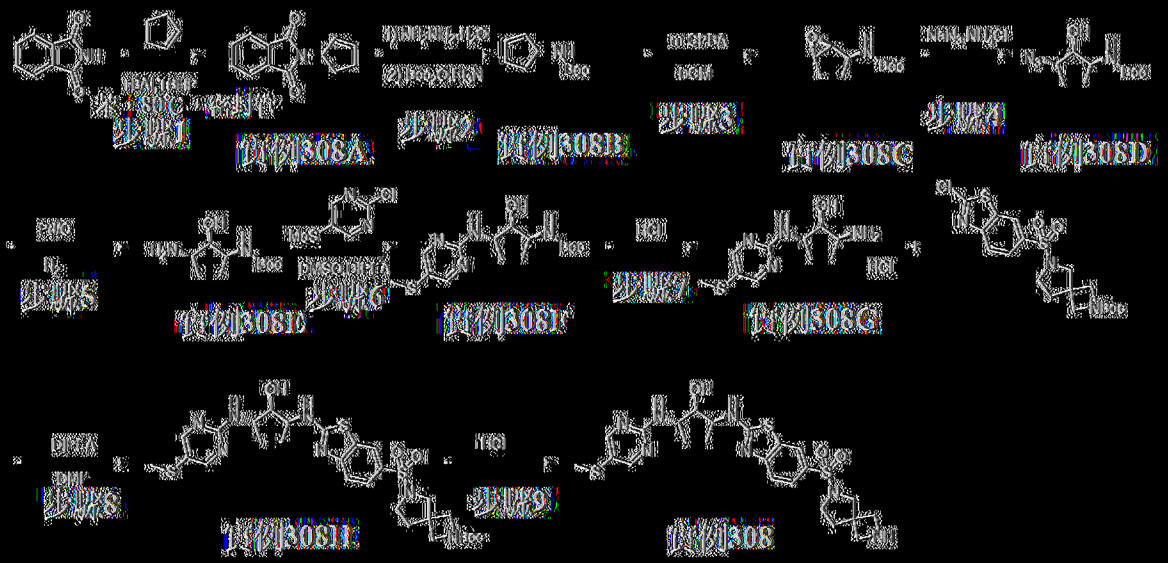
【0491】

步驟3：實例307

向**實例307B** (10 mg，0.025 mmol)之溶液中饋入二甲胺鹽酸鹽(2.5 mg，0.031 mmol)、TEA (8 mg，0.075 mmol)及HBTU (14 mg，0.038 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物1小時。TLC偵測起始材料耗盡之後，濃縮混合物且藉由製備型TLC (用EtOAc溶離)純化，得到呈白色固體狀之所要產物**實例307** (2 mg，產率：19%)。LCMS $[M+H]^+$= 419。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.36 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.14-4.00 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.53 (dd, J = 13.8, 6.3 Hz, 2H), 3.07 (s, 6H), 2.37 (s, 3H)。

【0492】

流程48



步驟2：實例308A

向裝備有磁性攪拌棒之施蘭克管(Schlenk tube)中饋入含TBAI (5 g，13.6 mmol)、環戊烯(9.25 g，136 mmol)及O-鄰苯二甲醯亞胺(10 g，68 mmol)之250 mL苯。添加65% TBHP (18.8 g，136 mmol)之溶液，隨後密封小瓶且在80℃下攪拌反應混合物12小時。冷卻至室溫後，在乙酸乙酯中稀釋反應混合物且用鹽水洗滌。用乙酸乙酯萃取水相。在減壓下濃縮合併之有機層。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用PE/乙酸乙酯 5/1溶離)純化，得到呈白色固體狀之所要化合物實例308A (6.5 g)。LCMS [M+H]+ = 214。

[0493] ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 2.08-2.17 (m, 1H), 2.32-2.47 (m, 1H), 2.41-2.53 (m, 1H), 2.80-2.88 (m, 1H), 5.33-5.46 (m, 1H), 5.61-5.70 (m, 1H), 6.07-6.16 (m, 1H), 7.67-7.75 (m, 2H), 7.80-7.87 (m, 2H)。

[0494]

步驟2：實例308B

向**實例308A** (5 g，23.5 mmol)於THF (25 mL)中之溶液中添加含50%水合肼之H_2O (3.52 g，35.2 mmol)。在70℃下攪拌混合物2小時。接著過濾混合物且在減壓下濃縮。添加二碳酸二第三丁酯(10.2 g，47 mmol)且在室溫下攪拌混合物隔夜。在減壓下濃縮反應混合物，且藉由矽膠管柱層析(用PE/乙酸乙酯=5/1溶離)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之所要化合物**實例308B** (550 mg)。LCMS $[M+H]^+$= 184。

【0495】

步驟3：實例308C

在0℃下向**實例308B** (700 mg，3.825 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中逐份添加m-CPBA (790 mg，4.59 mmol)。添加之後，在室溫下攪拌混合物隔夜。將所得混合物冷卻至0℃且濾出間氯苯甲酸且用另外冷DCM洗滌。合併之濾液及洗液與20% $NaHSO_3$一起攪拌30分鐘。分離DCM層且用3 N NaOH (3×30 mL)、飽和NaCl (30 mL)萃取，且隨後經Na_2SO_4乾燥。蒸發留下白色固體，其藉由矽膠管柱層析(用PE/乙酸乙酯=5/1溶離)純化，得到呈白色固體狀之所要化合物**實例308C** (455 mg)。LCMS $[M+H]^+$= 144。^1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 1.07-1.17 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.66-1.76 (m, 1H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.05-2.16 (m, 1H), 3.41-3.50 (m, 1H), 3.53 (br s, 1H), 4.07-4.26 (m, 1H), 4.63-4.77 (m, 1H)。

【0496】

步驟4：實例308D

在維持在80℃下之浴中攪拌**實例308C** (445 mg，2.28 mmol)、NaN_3 (297 mg，4.57 mmol)、NH_4Cl (61 mg，1.14 mmol)、2-甲氧基乙醇(5 mL)及H_2O (1 mL)之混合物16小時。將所得溶液蒸發至乾燥，且將殘餘物

溶解於H_2O (5 mL)中。此溶液用NaCl飽和，接著用DCM (4×5 mL)萃取。蒸發DCM溶液，藉由矽膠管柱層析(用MeOH/DCM=3%-5%溶離)純化殘餘物，得到呈無色油狀之所要化合物**實例308D** (420 mg)。LCMS $[M+H]^+$= 188。

【0497】

步驟5：實例308E

在室溫下在H_2氛圍下攪拌**實例308D** (420 mg，1.74 mmol)、Pd/C(催化劑)於EtOH (5 mL)中之懸浮液16小時。過濾混合物且在真空中濃縮。乾燥殘餘物且**實例308E** (320 mg)未經進一步純化直接用於下一步驟中。LCMS $[M+H]^+$= 217。

【0498】

步驟6：實例308F

在130℃下攪拌**實例308E** (150 mg，0.694 mmol)、2-氯-5-(甲硫基)嘧啶(111 mg，0.694 mmol)、DIPEA (180 mg，1.4 mmol)於DMSO (5 mL)中之混合物3小時。將所得溶液冷卻至室溫，倒入水中且用EtOAc (3×10 mL)萃取。在減壓下濃縮合併之有機層。藉由矽膠管柱層析(用PE/EA=2/1溶離)純化殘餘物，得到呈無色油狀之所要化合物**實例308F** (100 mg)。LCMS $[M+H]^+$= 341。

【0499】^1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 1.45 (s, 9H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.13-2.21 (m, 1H), 2.23-2.30 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 3.83-4.05 (m, 3H), 5.33 (br s, 1H), 5.57 (br s, 1H), 8.35 (s, 2H)。

【0500】

步驟7：實例308G

向**實例308F** (100 mg，0.294 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加含4 M HCl之二噁烷(3 mL)。在室溫下攪拌混合物2小時。在減壓下濃縮混合物，乾燥且**實例308G** (70.6 mg)未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS $[M+H]^+$= 241。

【0501】

步驟8：實例308H

在40℃下攪拌**實例308G** (70.6 mg，0.256 mmol) 、6-((2-氯苯并[d]噻唑-6-基) 磺醯基) -2,6-二氮雜螺[3.4]辛烷-2-甲酸第三丁酯(130 mg，0.294 mmol)、DIPEA (99 mg，0.768 mmol)於DMF (4 mL)中之混合物2天。將所得溶液冷卻至室溫，倒入水中且用EtOAc (3×10 mL)萃取。在減壓下濃縮合併之有機層。殘餘物藉由矽膠管柱層析(用MeOH/DCM=5%溶離)純化，得到呈白色固體狀之所要化合物**實例308H** (70 mg)。LCMS $[M+H]^+$= 648。

【0502】

步驟9：實例308

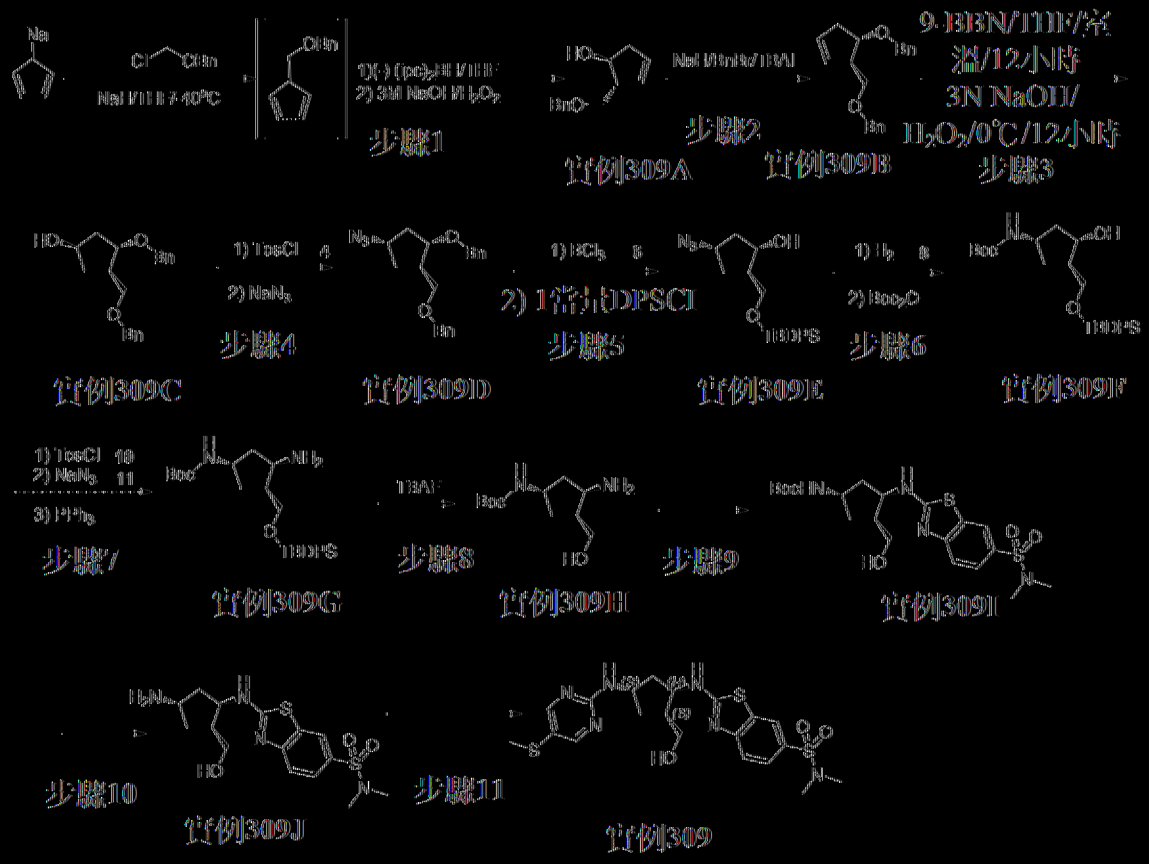
向**實例308H** (70 mg，0.108 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加含4 M HCl之二噁烷(3 mL)。在室溫下攪拌混合物2小時。濃縮反應混合物且藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之標題化合物**實例308** (20 mg)。LCMS $[M+H]^+$= 548。

【0503】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.47 - 1.56 (m, 1 H), 1.63 - 1.73 (m, 1 H), 1.97 (t, *J*=6.98 Hz, 2 H), 2.06 - 2.23 (m, 2 H), 2.31 - 2.41 (m, 3 H), 3.19 (t, *J*=6.98 Hz, 2 H), 3.35 (s, 2 H), 3.68 (t, *J*=6.04 Hz, 4 H), 3.95 - 4.02 (m, 1 H), 4.15 (br. s., 1 H), 4.38 (br. s., 1 H), 7.48

(d, *J* 8.33 Hz, 1 H), 7.59 (dd, *J* 8.33, 1.88 Hz, 2 H), 8.16 (d, *J* 1.88 Hz, 1 H), 8.37 (s, 2 H), 8.49 (d, *J* 7.79 Hz, 2 H), 8.66 (br. s., 1 H)。

[0504]

流程49



步驟1：實例309A

在40℃下將甲環戊二烯鈉(於THF中之2 M溶液，50 mL，100 mmol，1當量)逐滴添加至苯甲基氯甲基醚(90%，23 g，130 mmol，1.3當量)於DMF (200 mL)中之溶液中。在40℃下劇烈攪拌20分鐘後，將反應混合物倒入戊烷/冰冷水(900 mL)之2:1混合物中。在振盪及使各相分離之後，有機層用150 mL冷水洗滌兩次且經Na_2SO_4在攪拌下乾燥，維持溫度低於0℃以避免雙鍵異構化。在藉由過濾移除乾燥劑之後，在0℃下在真空中移除戊烷，得到呈淡橙色油狀之(苯甲氧基甲基)環戊-2,4-烯1。所得

粗材料在氬氣下保持在0℃下且用THF (160 mL)稀釋，冷卻至-78℃，且在-78℃下經由插管逐滴添加至(-)-Ipc2BH (於THF中之1 M溶液，100 mL，100 mmol，1當量)於THF (400 mL)中之懸浮液中。使混合物緩慢升溫至-10℃且在該溫度下攪拌3天。隨後藉由添加MeOH (40 mL)、隨後添加3 M NaOH水溶液(40 mL)及30% H_2O_2 (40 mL)淬滅反應物。在室溫下劇烈攪拌24小時之後，在減壓下移除THF且將剩餘水性懸浮液分配於EtOAc (400 mL)與鹽水(200 mL)之間。在萃取之後，經Na_2SO_4乾燥有機層且在真空中濃縮。藉由管柱層析(溶離劑：9:1至8:2庚烷:EtOAc)來純化粗橙色油狀物，得到呈淡黃色油狀之**實例309A** (4.8 g，23.53 mmol，23%)。*Rf*=0.29 (溶離劑：7:3庚烷:EtOAc)；1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 2.23-2.32 (m, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.63-2.73 (m, 1H), 2.81-2.88 (m, 1H), 3.28 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 5.4, 9.1 Hz, 1H), 4.29 (td, *J* = 4.1, 7.0 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 5.53-5.58 (m, 1H), 5.70-5.74 (m, 1H), 7.24-7.37 (m, 5H)。

【0505】

步驟2：實例309B

在0℃下向**實例309A** (4.8 g，23.53 mmol，1當量)於無水THF (100 mL)中之溶液中添加NaH (50%於礦物油中，1.13 g，28.2 mmol，1.2當量)且在溫度下攪拌混合物20分鐘。接著在0℃下添加溴甲苯(BnBr，3.6 mL，30.5 mmol，1.3當量)及碘化四丁銨(TBAI，100 mg，0.3 mmol，0.01當量)，且在室溫下攪拌反應混合物。15小時後，小心地添加碎冰且攪拌混合物30分鐘。在用EtOAc (150 mL)萃取之後，有機層用H2O (150 mL)、鹽水(150 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由管柱層

析(溶離劑：98:2至95:5庚烷:EtOAc)純化，得到呈無色糖漿狀之**實例309B** (6.3 g，21.4 mmol，80%)。*Rf*=0.41 (溶離劑：9:1庚烷:EtOAc)。LCMS $[M+H]^+$=295.1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 2.42 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.65-2.70 (m, 1H), 3.07 (brs, 1H), 3.33 and 3.44 (AB*X*, *J*AB = 9.2 Hz, *J*AX = 5.7 Hz, *J*BX = 7.3 Hz, 2H), 4.08 (ddd, *J* = 3.0, 3.3, 7.0 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 5.64-5.66 (m, 1H), 5.74-5.75 (m, 1H), 7.22-7.34 (m, 10H)。

【0506】

步驟3：實例309C

在0℃，在氮氣下，將9-BBN於THF (88 mL，44 mmol)中之0.5 M溶液逐滴添加至**實例309B** (6.50 g，22.0 mmol)於無水THF (10 mL)中之溶液中。使反應物緩慢升溫至室溫隔夜。將反應物冷卻至0℃且依序用EtOH (7 mL)、3 N NaOH溶液(20 mL)及H_2O_2 (33%，20 mL)處理。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。過濾所得殘餘物且用EtOAc (200 mL)洗滌。向此懸浮液中添加水(150 mL)，且在分離各相之後，用EtOAc (3×50 mL)萃取水層。乾燥(Na_2SO_4)合併之有機層且濃縮至乾燥。在矽膠(溶離劑：1:1庚烷:EtOAc) 上純化粗產物，得到呈黃色油狀之**實例309C** (6.0 g，19.3 mmol，87%)。LCMS $[M+H]^+$= 313。1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.35-7.25 (m, 10H, CH-芳族(CH-arom.)), 4.52 (s, 2 H, CH2-苯甲基), 4.49 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz, CHH-苯甲基), 4.44 (d, 1H, *J* = 11.8 Hz, CHH-苯甲基), 4.33-4.28 (m, 1H, H-1), 4.07 (ddd, 1H, *J* = 6.6 Hz, 6.6 Hz, 4.1 Hz, H-3), 3.53 (dd, 1H, *J* = 9.0 Hz, 4.2 Hz, OCHH), 3.49 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, 4.3 Hz, OCHH), 2.35-2.25 (m, 2H, H-4, H-5a), 2.05 (dddd, 1H, *J* =

13.5 Hz, 6.7 Hz, 3.5 Hz, 1.7 Hz, H-2a), 1.89-1.82 (m, 1H, H-2b), 1.52-1.46 (m, 1H, H-5b)。

【0507】

步驟4：實例309D

將化合物**實例309C** (6.0 g，19.3 mmol)溶解於無水吡啶(30 mL)中且冷卻至0℃。經30分鐘之時段分多份添加TosCl (5.5 g，28.9 mmol)。在添加之後，在室溫下攪拌反應物18小時。用乙酸乙酯(300 mL)及H_2O (200 mL)稀釋懸浮液。分離有機相，用NH_4Cl飽和溶液(3×200 mL)、鹽水(100 mL)洗滌且經$MgSO_4$乾燥。蒸發溶劑且藉由急驟層析矽膠(己烷/乙酸乙酯5:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之4-甲基苯磺酸(1R,3S,4R)-3-(苯甲氧基)-4-((苯甲氧基)甲基)環戊酯(1.4 g，3.0 mmol，15%)。Rf=0.26 (20%乙酸乙酯/己烷)。LCMS $[M+H]^+$= 467。1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ7.79 (m, 2H), 7.38-7.27 (m, 12H), 5.05-4.99 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.48-3.40 (td, 2H, *J* =6.3 Hz), 2.45 (s, 3H), 2.33-2.20 (m, 2H), 2.14-2.01 (m, 2H), 1.69-1.62 (m, 1H)。

【0508】將化合物4-甲基苯磺酸(1R,3S,4R)-3-(苯甲氧基)-4-((苯甲氧基)甲基)環戊酯(1.4 g，3.0 mmol)溶解於無水DMF (20 mL)中且添加NaN_3 (2.1 g，15.4 mmol)。在60℃下攪拌混合物14小時。在添加乙酸乙酯(300 mL)之後，有機層用飽和$NaHCO_3$溶液(2×100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌且經$MgSO_4$乾燥。在減壓下移除溶劑。藉由急驟層析矽膠(己烷/乙酸乙酯10:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之**實例309D** (1.0 g，2.95 mmol，95%)。Rf=0.54 (20%乙酸乙酯/己烷)。LCMS $[M+H]^+$= 338。^1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.39-7.25 (m, 10H), 4.52 (dd, *J* = 26.0, 18.6

Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.86 (td, *J* = 7.0, 5.1 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.54-2.43 (m, 1 H), 2.24 (td, *J* = 13.8, 6.8 Hz, 1H), 1.99 (dddd, *J* = 13.4, 8.7, 4.7, 1.3 Hz, 1H), 1.84 (dddd, *J*= 28.2, 20.8, 9.5, 4.2 Hz, 2H)。

【0509】

步驟5：實例309E

將化合物**實例309D** (1.0 g，2.95 mmol)溶解於無水CH_2Cl_2 (20 mL)中且冷卻至-78℃。藉助於滴液漏斗經45分鐘之時段添加1 M BCl_3 (40 mL)於CH_2Cl_2中之溶液，且在-78℃下攪拌混合物3小時，隨後升溫至室溫。在-78℃下用無水MeOH (20 mL)淬滅反應物且使其升溫至室溫隔夜。蒸發溶劑且在矽膠(己烷/乙酸乙酯1:1) 上純化殘餘物，得到呈黃色油狀獲得之(1S,2R,4S)-4-疊氮基-2-(羥基甲基)環戊醇(420 mg，2.67 mmol，90%)。LCMS $[M+H]^+$=158。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 4.07 (dd, *J* = 13.3, 6.0 Hz, 1H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.79 (ddd, *J* = 10.4, 5.2, 3.0 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 10.4, 8.0 Hz, 1H), 2.36-2.20 (m, 4H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.77 (dddd, *J* = 14.0, 6.0, 4.5, 1.6 Hz, 1H), 1.58 (ddd, *J* = 13.9, 9.8, 6.8 Hz, 1H)。

【0510】將化合物(1S,2R,4S)-4-疊氮基-2-(羥基甲基)環戊醇(0.42 g，2.67 mmol)溶解於無水DMF (10 mL) 中，且在室溫下添加咪唑(198 mg，2.94 mmol)。在0℃下逐份添加TBDPSCl (808 mg，2.94 mmol)之後，在室溫下攪拌混合物16小時。反應物用CH_2Cl_2 (200 mL)稀釋，用飽和NH_4Cl (70 mL)及鹽水(50 mL)洗滌一次且經$MgSO_4$乾燥。在真空中移除溶劑且藉由矽膠(己烷/乙酸乙酯10:1) 純化粗產物，得到呈黃色油狀獲

得之**實例309E** (630 mg，1.6 mmol，60%)。LCMS $[M+H]^+$= 360。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69-7.66 (m, 4H), 7.49-7.40 (m, 6H), 4.15 (dd, *J* = 7.0, 7.0 Hz, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.81 (dd, *J* = 4.8, 4.8 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 2.35-2.28 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.08 (s, 9H)。

【0511】

步驟6：實例309F

將10% Pd/C (63 mg)添加至化合物**實例309E** (630 g，1.6 mmol)於無水EtOH (100 mL)中之懸浮液中。將反應物抽空兩次以交換惰性氣體氛圍，且隨後連接至兩個填充有H_2之氣球。在室溫下劇烈攪拌懸浮液15小時。藉由使用PTFE-過濾器(Whatman Puradisc)移除鈀催化劑且在減壓下移除溶劑。獲得呈無色液體狀之胺(588 g，100%)，且不經進一步純化即使用。LCMS $[M+H]^+$= 370。

【0512】在0℃，向胺(588 mg，1.6 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中添加含Boc_2O (700 mg，3.2 mmol)之DCM(10 mL)且在0℃下攪拌，接著在室溫下攪拌2小時。濃縮反應混合物且藉由矽膠(己烷/乙酸乙酯5:1)純化粗產物，得到呈無色油狀獲得之**實例309F** (650 mg，1.38 mmol，87%)。LCMS $[M+H]^+$= 470。^1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.68-7.65 (m, 4H), 7.48-7.40 (m, 6H),4.97 (br s, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.02 (br s, 1H), 3.74 (dd, *J* = 4.2, 4.2 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 2.29-2.22 (m, 2H), 1.78-1.57 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.07 (s, 9H)。

【0513】

步驟7：實例309G

在0℃下向含化合物**實例309F** (630 mg，1.34 mmol)、DIEA (300 mg，2.28 mmol)及DMAP (278 mg，2.28 mmol)之DCM (50 mL)添加TosCl (384 mg，2.0 mmol)。在室溫下攪拌混合物14小時且接著濃縮至乾燥。藉由矽膠(己烷/乙酸乙酯10:1) 純化粗產物，得到呈無色油狀獲得之4-甲基苯磺酸(1S,2R,4S)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(((第三丁二苯基矽烷基)氧基)甲基)環戊酯(590 mg，0.94 mmol，70%)。LCMS $[M+H]^+$= 625。

【0514】將4-甲基苯磺酸(1S,2R,4S)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-(((第三丁二苯基矽烷基)氧基)甲基)環戊酯(590 g，0.94 mmol)溶解於無水DMF (10 mL) 中且添加NaN_3 (92 mg，1.4 mmol)。在60℃下攪拌混合物14小時。在添加乙酸乙酯(100 mL)之後，有機層用飽和$NaHCO_3$溶液(2×50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌且經$MgSO_4$乾燥。在減壓下移除溶劑。藉由急驟層析矽膠(己烷/乙酸乙酯5:1) 純化殘餘物，得到呈無色油狀之((1S,3R,4S)-3-疊氮基-4-(((第三丁二苯基矽烷基)氧基)甲基)環戊基)胺基甲酸第三丁酯(460 mg，0.93 mmol，99%)。Rf=0.54 (20%乙酸乙酯/己烷)。LCMS $[M+H]^+$= 496。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.72-7.67 (m, 4H), 7.46-7.40 (m, 6H),4.45 (br s, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.08 (br s, 1H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 2H), 1.80-1.47 (m, 5H), 1.46 (s, 9H), 1.08 (s, 9H)。

【0515】將10% Pd/C (46 mg)添加至((1S,3R,4S)-3-疊氮基-4-(((第三丁二苯基矽烷基)氧基)甲基)環戊基)胺基甲酸第三丁酯(460 g，0.93 mmol)於無水EtOH (50 mL)中之懸浮液中。將反應物抽空兩次以交換惰性氣體氛圍，且隨後連接至兩個填充有H_2之氣球。在室溫下劇烈攪拌懸浮液

15小時。藉由使用PTFE-過濾器(Whatman Puradisc)移除鈀催化劑且在減壓下移除溶劑。獲得呈無色液體狀之胺**實例309G** (460 mg，0.93 mmol，定量)，且不經進一步純化即使用。LCMS $[M+H]^+$= 470

【0516】

步驟8：實例309H

在0℃，在N_2下，向化合物**實例309G** (70 mg，0.17 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加1 M TBAF (1.7 mL，0.17 mmol)，接著在室溫下攪拌2小時。濃縮反應混合物，得到粗產物**13**，粗產物為下一步驟。LCMS $[M+H]^+$= 231。

【0517】

步驟9：實例309I

在60℃下攪拌化合物**實例309H** (粗物質，0.17 mmol)、2-氯-N,N-二甲基苯并[d]噻唑-6-磺醯胺(46 mg，0.17 mmol)及DIEA (65 mg，0.51 mmol)於DMSO中之混合物隔夜。藉由製備型HPLC純化混合物，得到呈白色固體狀之化合物**實例309I** (38 mg，47%)。LCMS $[M+H]^+$= 472。

【0518】

步驟10：實例309J

將4 M HCl/二噁烷(5 L)之溶液添加至化合物**實例309I** (38 mg，0.08 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中且在室溫下攪拌混合物1小時。濃縮混合物，得到呈白色固體狀之化合物**實例309J** (30 mg，100%)。LCMS $[M+H]^+$= 372。

【0519】

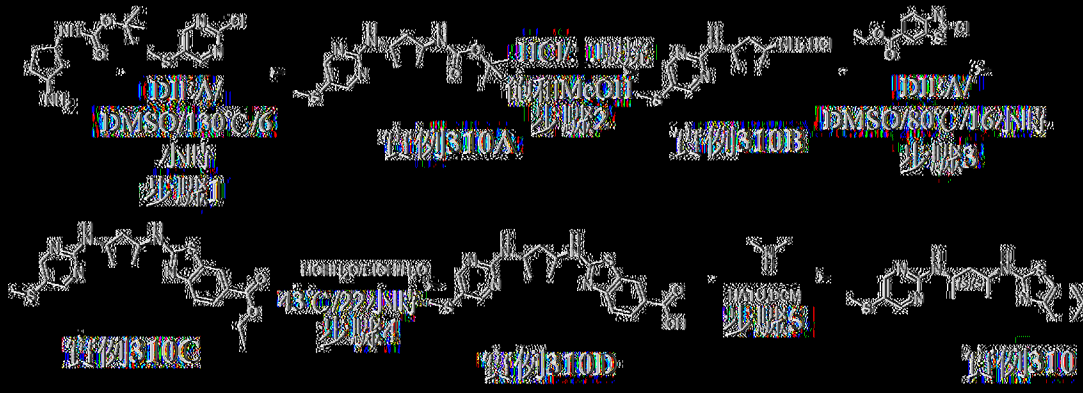
步驟16：實例309

化合物實例309J (30 mg，0.08 mmol)、2-氯-5-(甲硫基)嘧啶(15 mg，0.09 mmol)及DIEA (34 mg，0.25 mmol)於DMSO (2.5 mL)中之混合物在120℃下攪拌4小時。藉由製備型HPLC純化混合物，得到呈白色固體狀之化合物實例309 (5 mg，12%)。LCMS [M+H]+ = 496。

[0520] ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.36 (s, 2H), 8.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 2.0, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.62 (br s, 5H), 4.54 (br m, 1H), 3.63-3.58 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H)。

[0521]

流程50



步驟1：實例310A

在室溫向((1S,3S)-3-胺基環戊基)胺基甲酸第三丁酯(1.5 g，7.5 mmol)、2-氯-5-(甲硫基)嘧啶(1.3 g，8.3 mmol)於二甲亞碸(28 mL)中之混合物中添加N,N-二異丙基乙胺(3.7 mL，22.5 mmol)。在130℃在N_2氣圍下攪拌所得混合物6.5小時。隨後向混合物中添加水(90 mL)及乙酸乙酯(160 mL)。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。藉由矽膠管柱層析(PE:EA 20:1至PE:EA 6:1)純化殘餘物，得到

呈黃色油狀之**實例310A** (1.8 g，產率76%)。LCMS $[M+H]^+$= 325。

【0522】

步驟2：實例310B

在室溫向**實例310A** (1.8 g，5.7 mmol)於甲醇(2 mL)中之混合物中添加HCl/二噁烷(8.0 mL，4 mol/L)。在N_2氛圍下，在室溫攪拌所得混合物2.5小時。隨後蒸發混合物，得到呈棕色固體之**實例310B** (1.5 g，產率100%)。LCMS $[M+H]^+$= 225。

【0523】

步驟3：實例310C

在室溫向**實例310B** (1.5 g，5.7 mmol)、2-氯苯并[d]噻唑-6-甲酸乙酯(1.4 g，5.7 mmol)於DMSO (28 mL)中之混合物中添加DIEA (2.9 mL，17.3 mmol)。在80℃在N_2氛圍下攪拌所得混合物18小時。隨後向混合物中添加水(80 mL)及乙酸乙酯(150 mL)。合併之有機層用鹽水(90 mL)洗，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。藉由矽膠管柱層析(PE:EA=30:1至5:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體之**實例310C** (1.9 g，產率77%)。LCMS $[M+H]^+$= 430。

【0524】

步驟4：實例310D

在室溫向**實例310C** (1.9 g，4.4 mmol)於乙醇(20 mL)及水(10 mL)中之混合物中添加單水合氫氧化鋰(372 mg，8.9 mmol)。在氮氣氛圍下，在室溫下攪拌所得混合物18小時。接著濃縮混合物。向殘餘物中添加水(60 mL)及HCl (3 mol/L)直至pH=5。過濾沈澱物且乾燥濾餅，得到呈棕色固體之**實例310D** (1.5 g，產率84%)。LCMS $[M+H]^+$= 402。^{1}H NMR

(400MHz, DMSO-d_6) δ 8.49-8.47 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.26-8.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.55-7.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40-7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.39-4.33 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.21-2.19 (m, 2H), 2.12-2.10 (m, 2H), 1.98-1.94 (t, J = 13.6 Hz, 1H)。

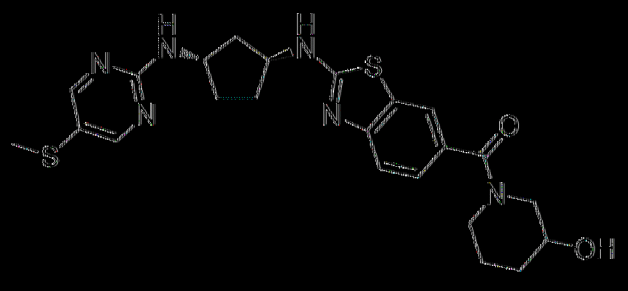
|(0525)|

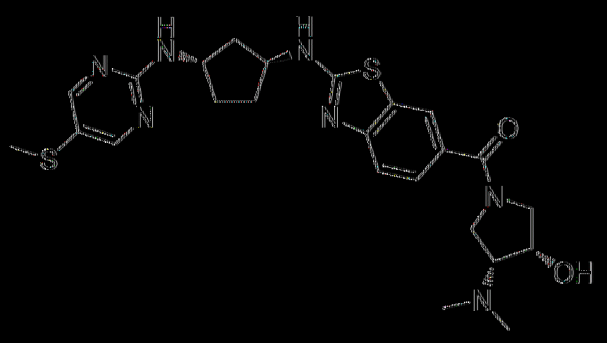
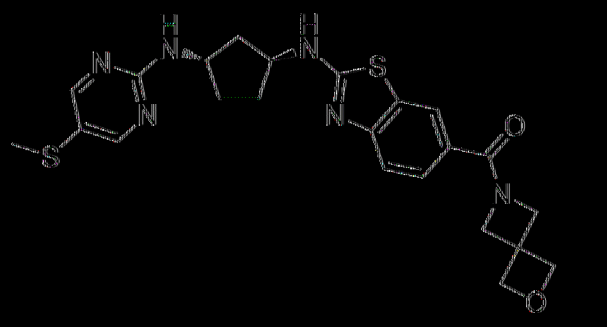
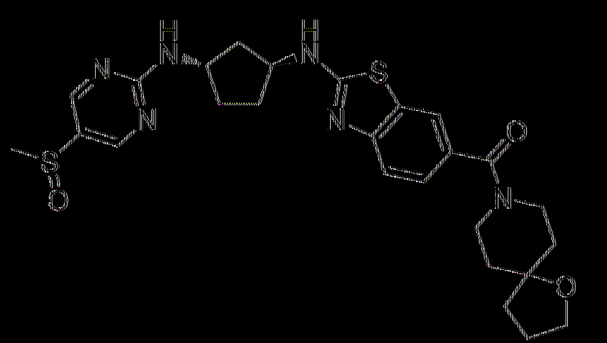
步驟E：實例310

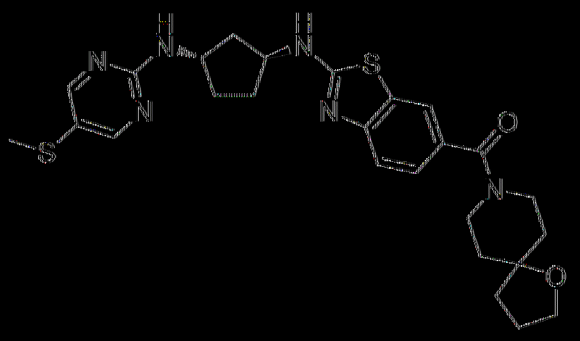
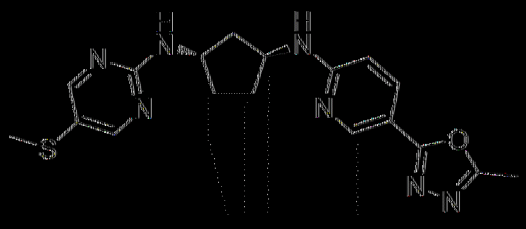
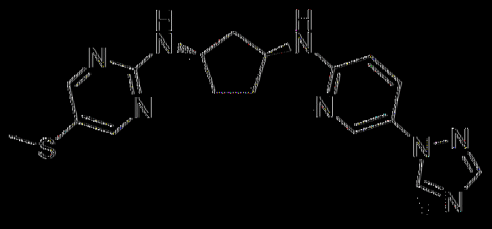
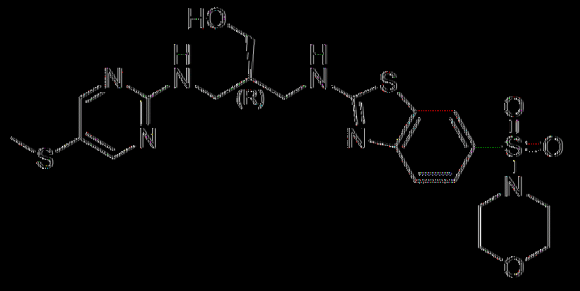
在室溫下攪拌實例310D (30 mg，0.075 mmol)、三乙胺(6.75 mg，0.15 mmol)、HATU (28.5 mg，0.075 mmol)於DCM中之混合物2小時。在減壓下濃縮所得溶液。殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物實例310 (20 mg)。LCMS $[M+H]^+$ = 429。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 1.54-1.64 (m, 2H), 1.98 (t, J = 6.75 Hz, 2H), 2.09-2.16 (m, 1H), 2.18-2.27 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.97 (s, 6H), 4.35 (br s, 2H), 7.30 (dd, J = 8.35, 1.49 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.74-7.81 (m, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.58 (br s, 1H)。

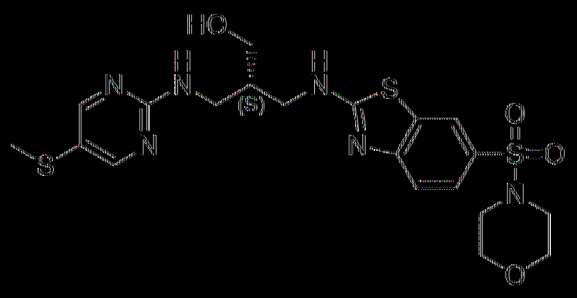
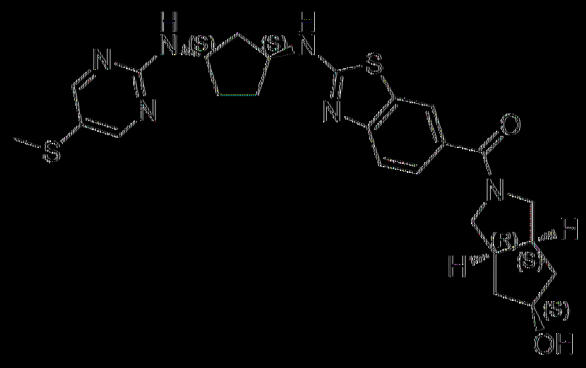
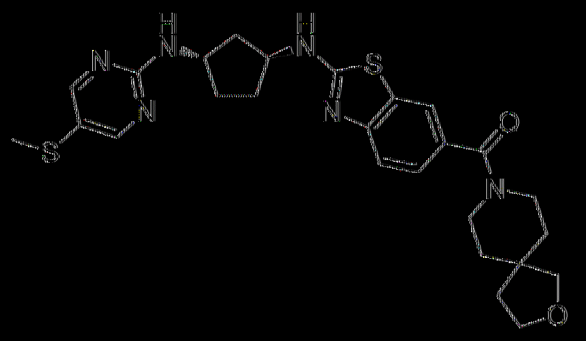
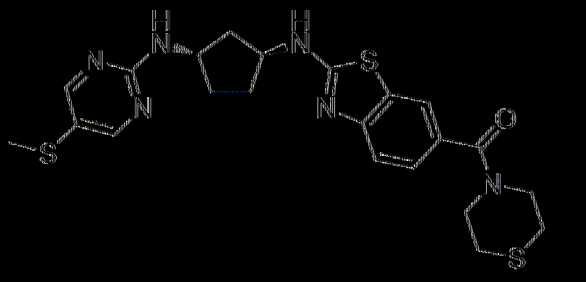
|(0526)| 使用以上程序，合成以下實例：

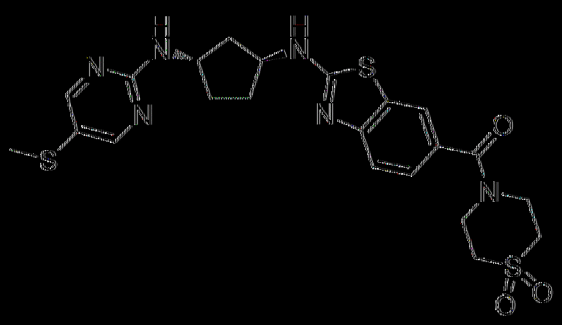
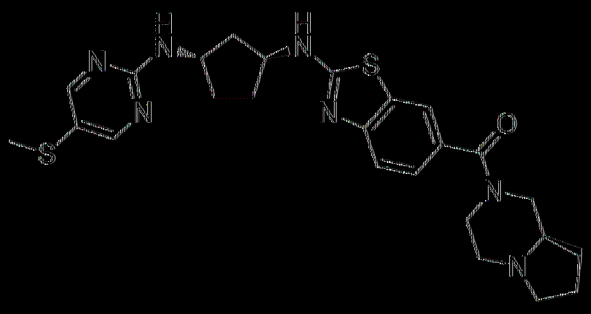
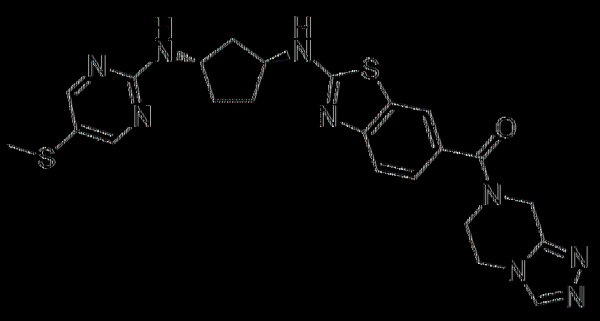
表31

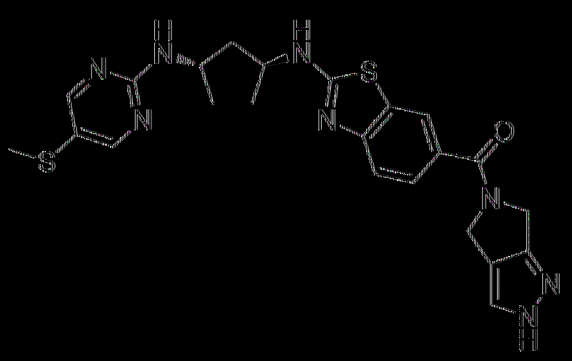
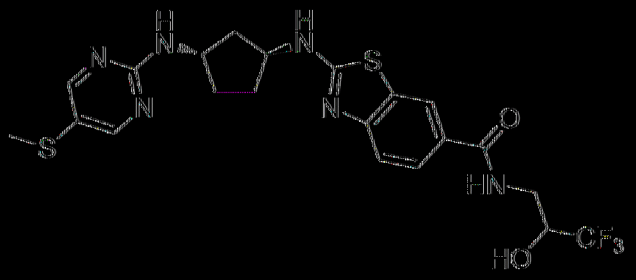
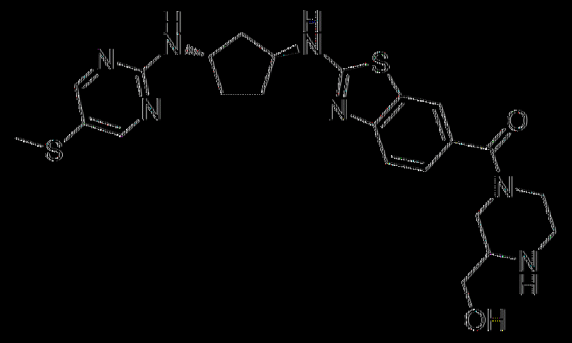
結構	實例編號	^{1}H NMR	LC-MS (M+H)$^+$
	311	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8.34 (s, 2H), 8.29 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.96 4.79 (m, 1H), 4.34 (td, J = 6.9, 13.7 Hz, 2H), 3.53 3.44 (m, 2H), 3.14 3.03 (m, 2H), 2.97 2.84 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.24 2.05 (m, 2H), 1.95 (t, J = 6.7 Hz,	485

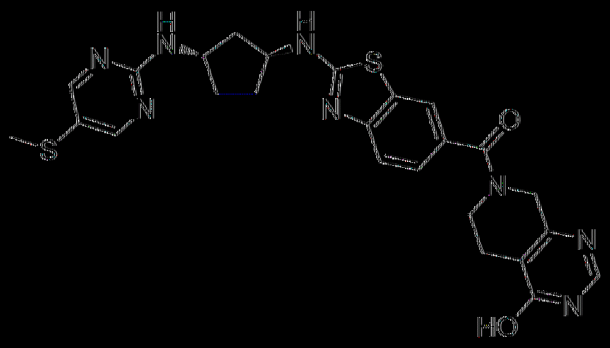
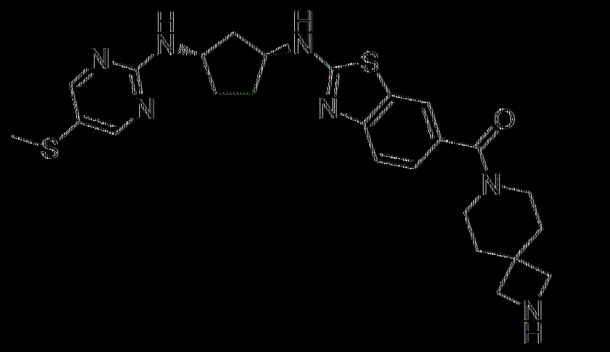
		2H), 1.89–1.80 (m, 1H), 1.75–1.62 (m, 1H), 1.61–1.50 (m, 2H), 1.45–1.32 (m, 2H)。	
	312	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.34 (s, 2H), 8.32 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.42–7.34 (m, 2H), 4.48–4.39 (m, 1H), 4.35 (td, *J* = 6.5, 13.5 Hz, 2H), 4.20–4.05 (m, 1H), 3.79–3.34 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.24–2.17 (m, 4H), 2.15–2.06 (m, 4H), 1.95 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.61–1.52 (m, 2H)。	514
	313	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.39 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.97 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 1.7, 8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.68 (s, 4H), 4.51 (br s, 2H), 4.34 (td, *J* = 6.9, 13.7 Hz, 2H), 4.19 (br s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.24–2.05 (m, 2H), 1.95 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.62–1.51 (m, 2H)。	483
	314	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.58 (s, 2H), 8.31 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 4.49–4.30 (m, 2H), 3.74 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.40–3.29 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.25–2.08 (m, 2H), 1.98 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.87 (quin, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.69 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.64–1.49 (m, 6H)。	541

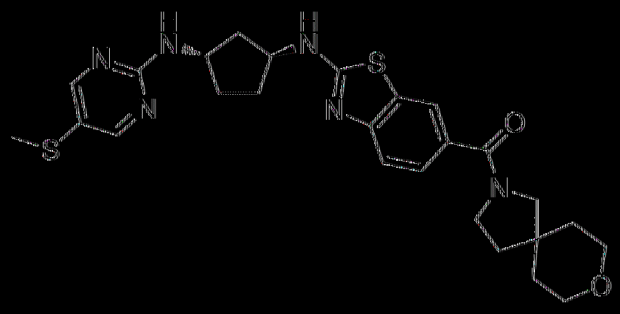
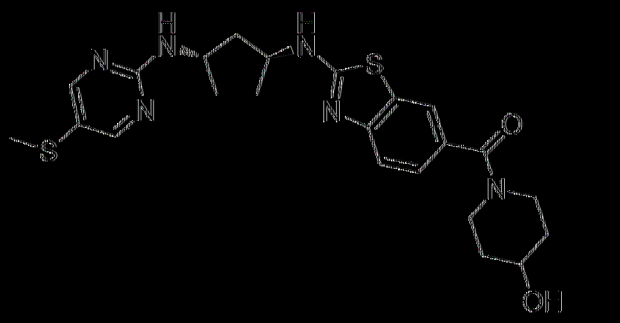
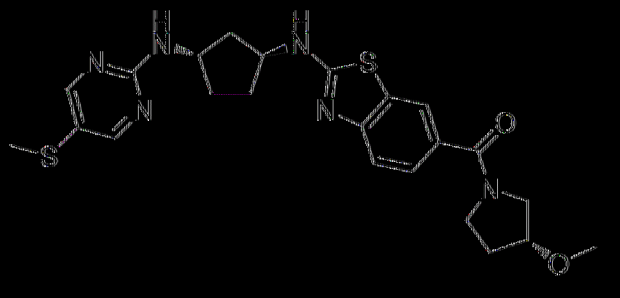
	315	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (s, 2H), 8.29 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 4.38-4.29 (m, 2H), 3.73 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.40-3.26 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.05 (m, 2H), 1.95 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.87 (quin, J = 7.1 Hz, 2H), 1.68 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.62-1.47 (m, 6H)。	525
	316	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 7.84 (dd, J = 2.4, 8.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.42-4.28 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.19-2.06 (m, 2H), 1.97-1.81 (m, 2H), 1.58-1.44 (m, 2H)。	384
	317	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 1.7, 5.5 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.39-4.27 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.95-1.81 (m, 2H), 1.57-1.44 (m, 2H)。	369
	318	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.38 (s, 2H), 7.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70-7.59 (m, 2H), 6.95 (br s, 1H), 6.00 (br s, 1H), 3.84 (dd, J = 4.7, 13.8 Hz, 1H), 3.78-3.71 (m, 4H), 3.66-3.50 (m, 5H), 3.07-2.95 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.17-2.08 (m, 1H)。	511

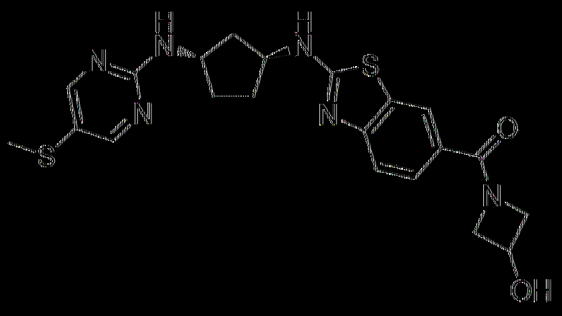
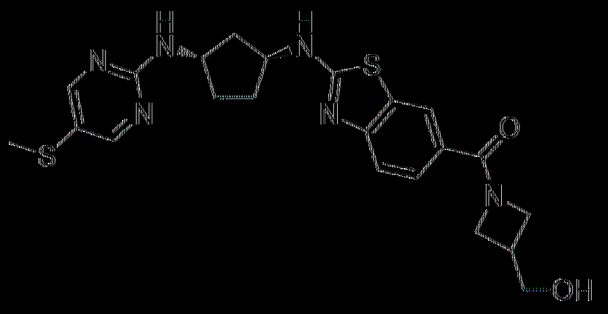
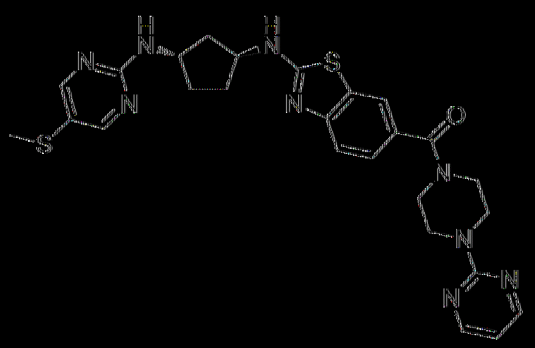
	319	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.38 (s, 2H), 7.97 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.70-7.59 (m, 2H), 6.95 (br s, 1H), 6.00 (br s, 1H), 3.84 (dd, *J* = 4.7, 13.8 Hz, 1H), 3.78-3.71 (m, 4H), 3.66-3.50 (m, 5H), 3.07-2.95 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.17-2.08 (m, 1H)。	511
	320	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.34 (s, 2H), 8.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 4.65 (br s, 1H), 4.35 (td, *J* = 6.8, 13.7 Hz, 2H), 4.06 (quin, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.57-3.38 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.05 (m, 2H), 2.03-1.89 (m, 4H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.36-1.25 (m, 2H)。	525
	321	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.34 (s, 2H), 8.29 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.40-4.27 (m, 2H), 3.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.63-3.37 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.04 (m, 2H), 1.95 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.74 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.62-1.43 (m, 6H)。	487
	322	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.34 (s, 2H), 8.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.34 (td, *J* = 6.9, 13.7 Hz, 2H), 3.72 (br. s., 4H),	519

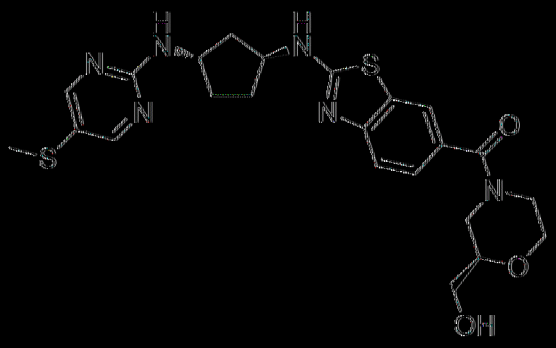
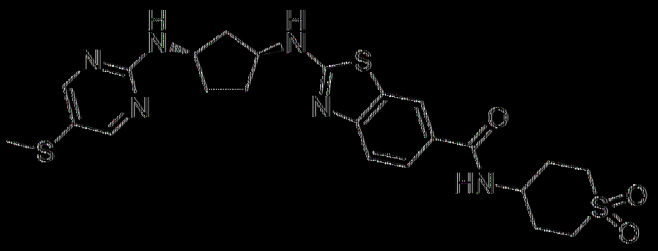
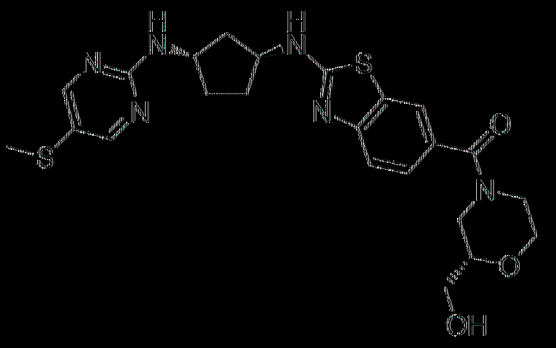
			2.63 (br. s., 4H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.05 (m, 2H), 1.95 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.62-1.49 (m, 2H)。	
	323		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 4.39-4.30 (m, 2H), 3.88 (br s, 4H), 3.24 (br s, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.25-2.05 (m, 2H), 1.95 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.63-1.48 (m, 2H)。	511
	324		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.34 (s, 2H), 8.30 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 1.6, 8.3 Hz, 1H), 4.59-4.18 (m, 2H), 4.34 (td, *J* = 6.9, 13.7 Hz, 2H), 3.92-3.48 (m, 2H), 3.11-2.86 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.00 (m, 4H), 1.95 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.76-1.50 (m, 4H)。	510
	325		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.52 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.87 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.41-4.30 (m, 2H), 4.15 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.89 (br s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.25-2.06 (m, 2H), 1.96 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.63-1.50 (m, 2H)。	508

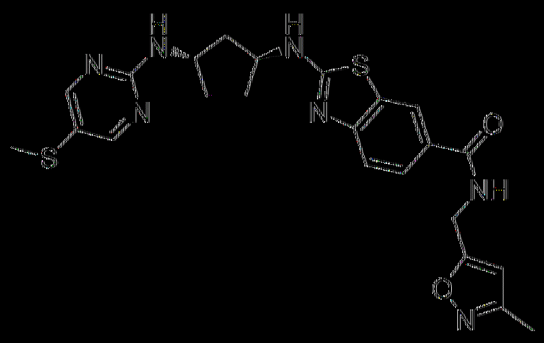
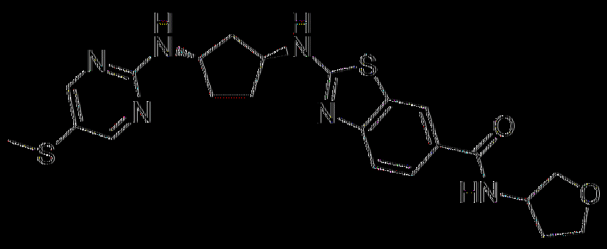
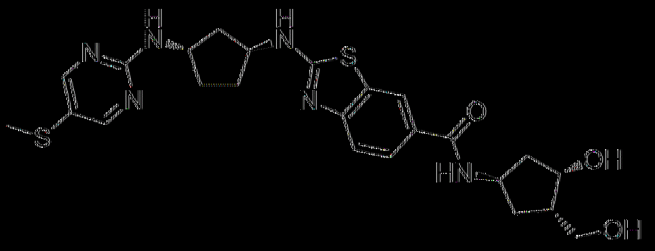
	326	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.71 (br s, 1H), 8.38-8.30 (m, 3H), 7.97 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.60-7.44 (m, 3H), 7.42-7.37 (m, 1H), 4.61 (br s, 2H), 4.57 (brs, 2H), 4.40-4.31 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.25-2.06 (m, 2H), 1.96 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.63-1.51 (m, 2H)。	493
	327	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.57 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.18 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 1.7, 8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.40-4.30 (m, 2H), 4.24-4.12 (m, 1H), 3.61 (td, *J* = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.06 (m, 2H), 1.95 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.63-1.51 (m, 2H)。	513
	328	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.34 (s, 2H), 8.30 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 1.6, 8.3 Hz, 1H), 4.63 (br s, 1H), 4.40-4.29 (m, 2H), 3.82-3.56 (m, 1H), 3.41-3.12 (m, 4H), 2.86 (br s, 2H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.04 (m, 2H), 1.95 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.62-1.49 (m, 2H)。	500

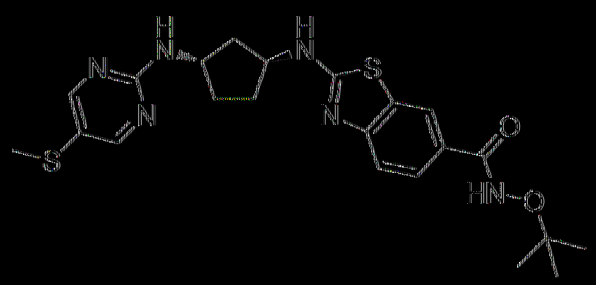
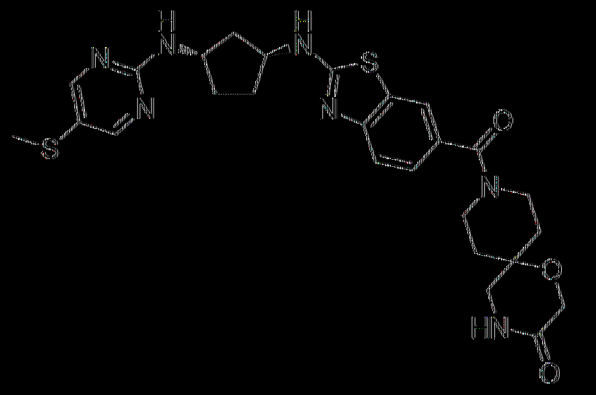
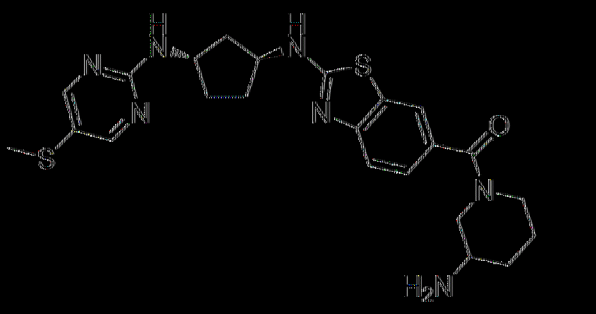
	329	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.45 (br s, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.34 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.82 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 4.43 (br s, 2H), 4.39-4.31 (m, 2H), 3.65 (br s, 2H), 3.30 (br s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.25-2.06 (m, 2H), 1.96 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.63-1.50 (m, 2H)。	535
	330	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (s, 2H), 8.30 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 4.34 (td, J = 6.8, 13.8 Hz, 2H), 3.37 (br s, 4H), 3.23 (br s, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.23-2.05 (m, 2H), 1.95 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.68 (br s, 4H), 1.60-1.50 (m, 2H)。	510
	331	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (s, 2H), 8.31 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 6H), 3.40 (br s, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.08 (m, 2H), 1.96 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.80 (br s, 4H), 1.60-1.54 (m, 2H)。	511

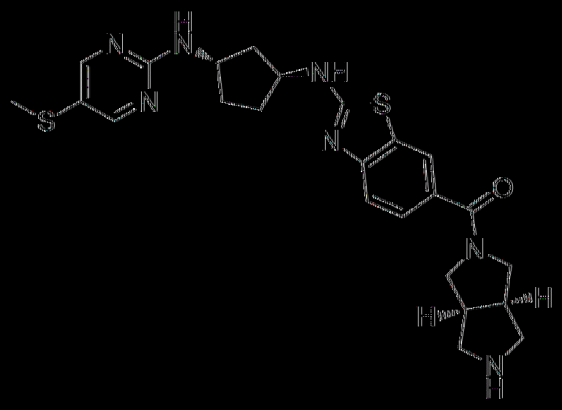
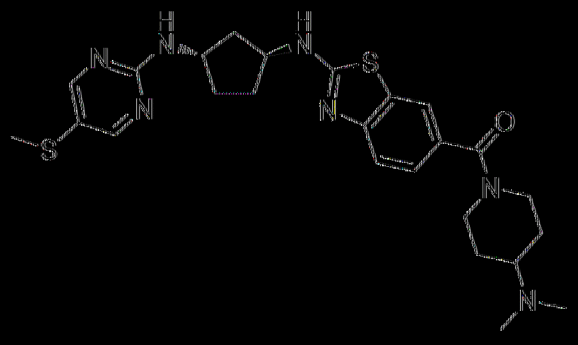
	332	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (s, 2H), 8.32 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 4.41-4.32 (m, 2H), 3.66-3.49 (m, 5H), 3.48-3.35 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.08 (m, 2H), 1.96 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 25.2 Hz, 2H), 1.62-1.52 (m, 4H), 1.43 (br s, 2H)。	525
	333	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (s, 2H), 8.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.40-4.32 (m, 2H), 3.73 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.21-3.14 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.07 (m, 2H), 1.96 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.73 (br s, 2H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。	485
	334	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (s, 2H), 8.33 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 4.39-4.32 (m, 2H), 3.97 (d, J = 30 Hz, 1H), 3.68-3.42 (m, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.08 (m, 2H), 1.96 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 1.62-1.52 (m, 2H)。	485

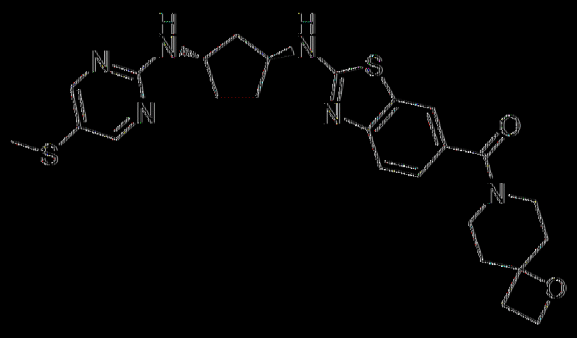
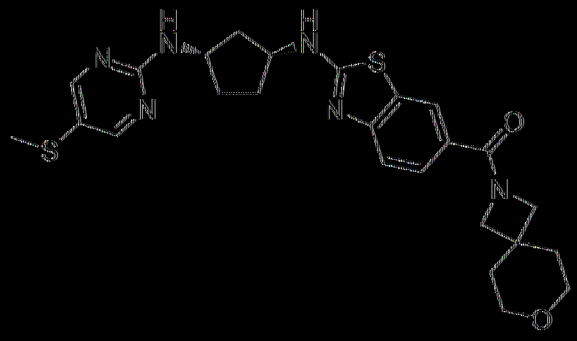
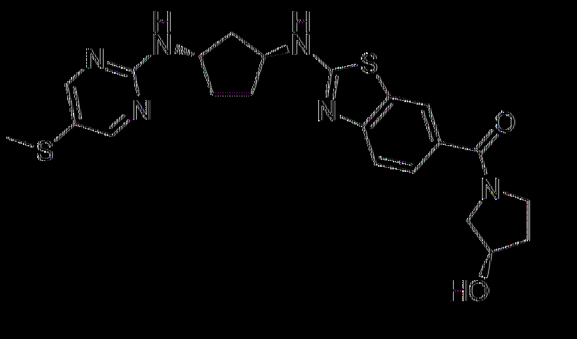
	335	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.72 (br s, 1H), 4.49 (br s, 2H), 4.39-4.34 (m, 2H), 4.28-4.19 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.25-2.07 (m, 2H), 1.96 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.60-1.52 (m, 2H)。	457
	336	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.38-4.30 (m, 3H), 4.03 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.54 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.07 (m, 2H), 2.03-1.94 (m, 3H), 1.58-1.53 (m, 2H)。	471
	337	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.34 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 13.2, 6.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 4H), 3.58 (br s, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.07 (m, 2H), 1.96 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.58-1.53 (m, 2H)。	548

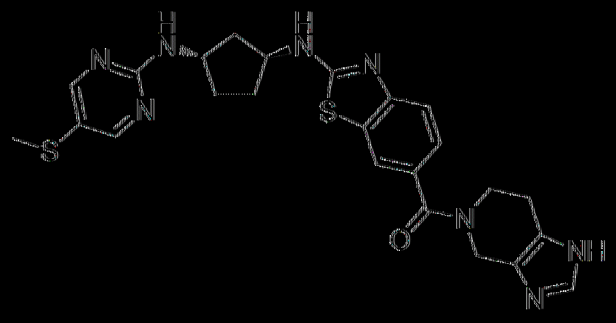
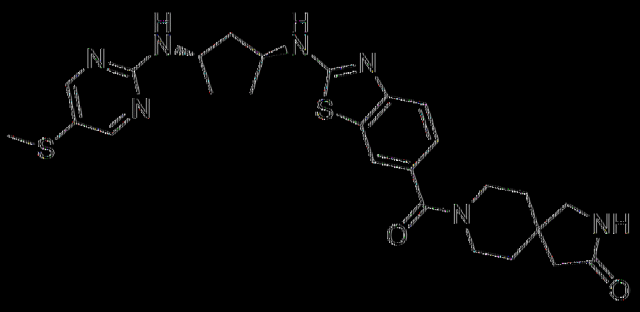
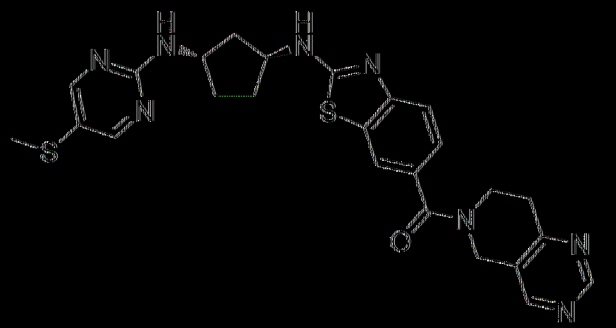
	338	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.34 (s, 2H), 8.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.76 (br s, 1H), 4.35 (q, *J* = 13.6, 7.2 Hz, 2H), 3.84-3.82 (m, 1H), 3.49-3.33 (m, 4H), 3.29-2.58 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.23-2.07 (m, 2H), 1.96 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.61-1.53 (m, 2H)。	501
	339	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.36 (q, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 2H), 4.21-4.17 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 2H), 3.14 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.23-2.06 (m, 6H), 1.96 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.60-1.54 (m, 2H)。	533
	340	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.23 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.35-4.27 (m, 2H), 4.03-3.82 (m, 1H), 3.55-3.37 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.23-2.07 (m, 2H), 1.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.25-1.12 (m, 4H)。	501

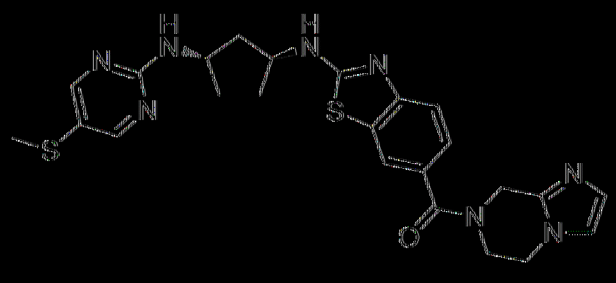
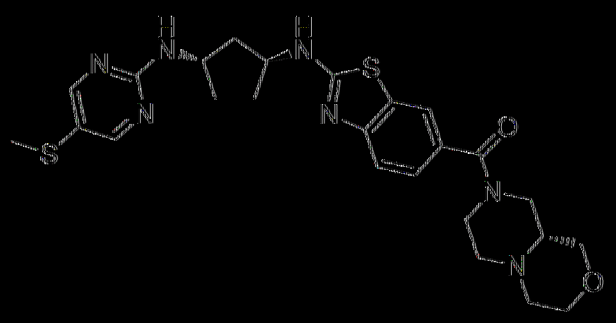
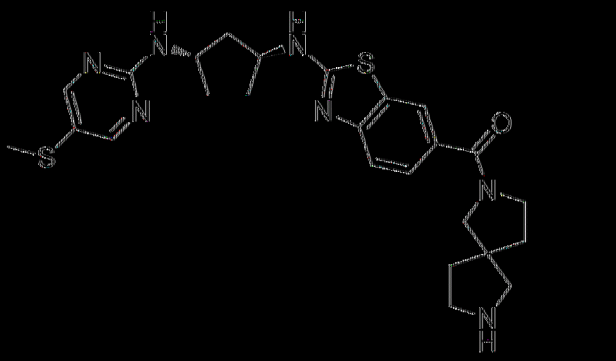
	341	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.00 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.53 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.36 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.23-2.06 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.95 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.57-1.53 (m, 2H)。	496
	342	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.39-8.31 (m, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 4.45-4.33 (m, 3H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.71 (q, *J* = 14.0, 8.0 Hz, 1H), 3.57 (q, *J* = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22-2.07 (m, 3H), 2.01-1.89 (m, 3H), 1.59-1.53 (m, 2H)。	471
	343	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.20-8.14 (m, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.38-4.31 (m, 3H), 4.25 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22-2.07 (m, 3H), 1.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.61-1.55 (m, 3H)。	515

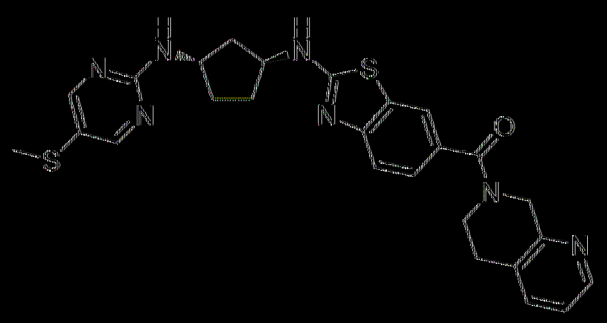
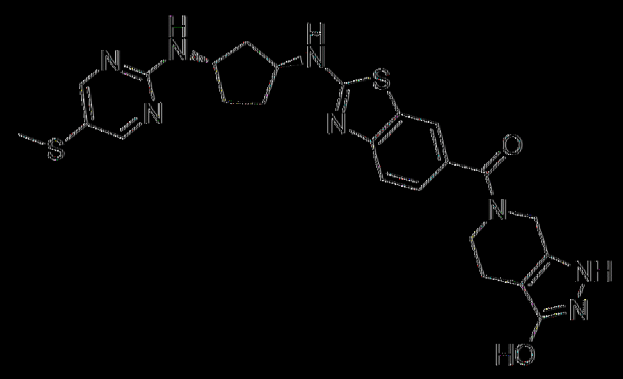
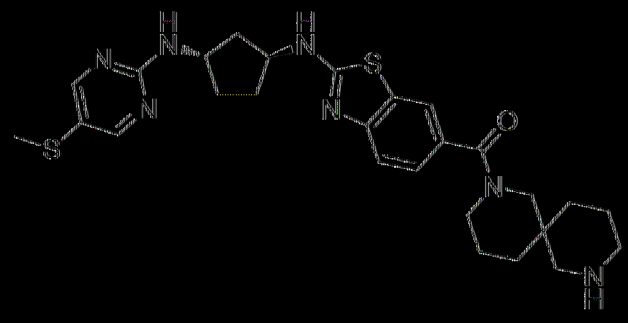
	344	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 8.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.40-4.33 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.06 (m, 2H), 1.96 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.76-1.52 (m, 2H), 1.24 (s, 9H)。	473
	345	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (s, 2H), 8.31 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 4.38-4.32 (m, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.68 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 2.68-2.51 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.23-2.06 (m, 2H), 1.96 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 4H)。	554
	346	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (s, 2H), 8.30 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.38-4.32 (m, 2H), 2.89-2.56 (m, 4H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.34-2.32 (m, 1H), 2.23-2.06 (m, 4H), 1.96 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 2H)。	484

	347	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (s, 2H), 7.96 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H). 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.46-4.42 (m, 3H), 4.30-4.22 (m, 3H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.74 (t, J = 8.8 Hz, 4H), 3.32-3.26 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.36-2.25 (m, 2H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.74-1.71 (m, 2H)。	526
	348	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (s, 2H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H). 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.46-4.42 (m, 3H), 4.30-4.22 (m, 3H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.64 (t, J = 8.4 Hz, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.35-2.27 (m, 2H), 2.25-2.22 (m, 2H), 1.87-1.73 (m, 2H)。	496
	349	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38-8.25 (m, 3H) , 7.75 (d, J = 1.34 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.25 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.19 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.19, 1.48 Hz, 1H), 4.35 (dt, J = 13.57, 6.65 Hz, 2H), 2.92 (d, J = 15.58 Hz, 3H), 2.43 (br s, 5H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.96 (t, J = 6.72 Hz, 2H), 1.87 (br s, 2H), 1.62-1.40 (m, 4H)。	512

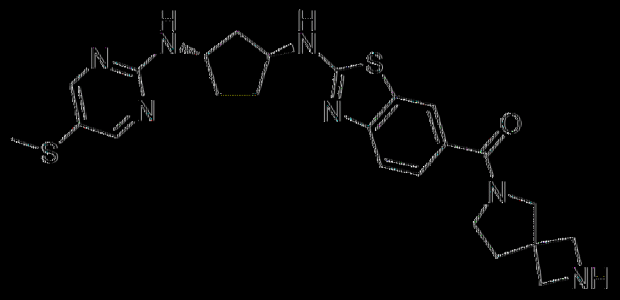
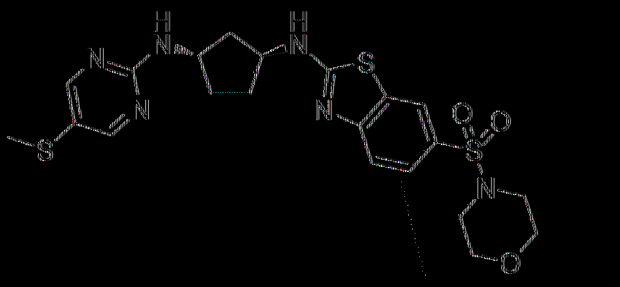
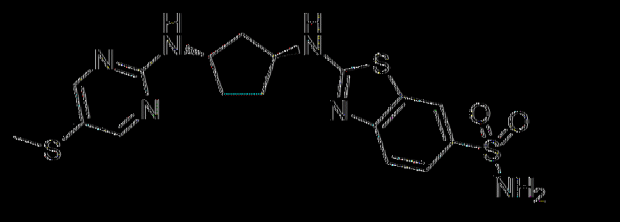
	350	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8.45–8.18 (m, 3H), 7.75 (d, J = 1.61 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.25 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.19, 1.75 Hz, 1H), 4.48–4.30 (m, 4H), 4.35 (dt, J = 13.57, 6.65 Hz, 2H), 2.92 (d, J = 15.58 Hz, 3H), 2.43 (br s, 5H), 2.42–2.29 (m, 5H), 2.24–2.15 (m, 1H), 2.15–2.05 (m, 1H), 2.02–1.96 (m, 3H), 1.80 (br s, 4H), 1.61–1.40 (m, 2H)。	511
	351	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8.45–8.26 (m, 3H), 8.02 (d, J = 1.61 Hz, 1H), 7.60–7.48 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 4.42–4.30 (m, 2H), 4.11 (br s, 2H), 3.78 (br s, 2H), 3.52 (d, J = 16.39 Hz, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 2.12 (d, J = 6.98 Hz, 1H), 1.96 (t, J = 6.72 Hz, 2H), 1.71 (t, J = 5.10 Hz, 4H), 1.62–1.52 (m, 2H)。	511
	352	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 8.45–8.22 (m, 3 H), 7.87 (br s, 1H), 7.53 (d, J = 7.25 Hz, 1H), 7.43–7.32 (m, 2H), 4.91 (br s, 1H), 4.46–4.27 (m, 2H), 4.23 (br s, 1H), 3.68–3.14 (m, 3H), 3.33–3.24 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.05–2.24 (m, 2H), 1.96 (t, J = 6.72 Hz, 3H), 1.79 (br s, 1H), 1.62–1.47 (m, 2H)。	471

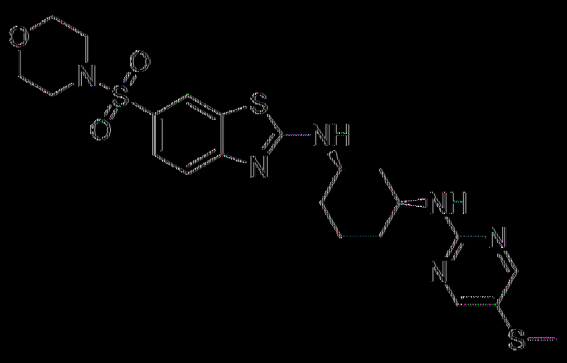
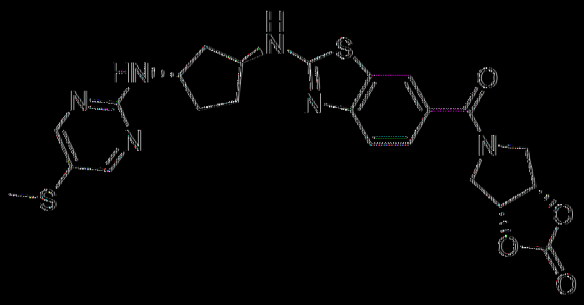
	353	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.91 (br s, 1H), 8.41-8.26 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.25 Hz, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.33 Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 4.40 Hz, 2H), 4.41-4.29 (m, 2H), 3.70 (br s, 2H), 2.70 (br s, 2H), 2.62 (br s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.97 (t, *J* = 6.72 Hz, 2H), 1.64-1.51 (m, 2H)。	507
	354	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.38-8.25 (m, 3H), 7.75(d, *J* = 1.34 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.25 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.19 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.19, 1.48 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 13.57, 6.65 Hz, 2H), 2.92 (d, *J* 15.58 Hz, 3H), 2.43 (br s, 5H), 2.35 (s, 3H), 2.15-2.24 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.96 (t, *J* = 6.72 Hz, 2H), 1.87 (br s, 2H), 1.40-1.62 (m, 4H)。	538
	355	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.97 (s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 8.47-8.47 (m, 3H), 7.86 (d, *J* = 1.34 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.25 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.06 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.41-4.30 (m, 2H), 3.82 (br s, 2H), 3.04-2.93 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.97 (t, *J* = 6.72 Hz, 2H), 1.64-1.51 (m, 2H)。	519

	356	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.42-8.31 (m, 3H), 7.87 (d, *J* = 1.34 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.52 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.33 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.33, 1.88 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.43-4.29 (m, 2H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.92 (br s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.97 (t, *J* = 6.72 Hz, 2H), 1.64-1.48 (m, 2H)。	507
	357	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.38 (s, 2H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.33 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 1.61, 8.33 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 6.72 Hz, 1H), 4.42-4.53 (m, 1H), 4.32 (t, *J* = 6.18 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 11.28 Hz, 1H), 3.74 (t, *J* = 10.61 Hz, 2H), 3.28 (br. s., 2H), 2.73 (d, *J* = 11.55 Hz, 3H), 2.32-2.49 (m, 8H), 2.07-2.22 (m, 3H), 1.59-1.72 (m, 3H)。	526
	358	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.85 (br s, 1H), 8.42 (br s, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.91 (d, *J* = 16.39 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 6.18 Hz, 1H), 7.35-7.47 (m, 2H), 4.34 (d, *J* = 6.45 Hz, 2H), 3.38-3.55 (m, 4H), 3.31 (br s, 1H), 3.24 (br s, 1H), 3.17 (br s, 1H), 3.08 (br s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.06-2.25 (m, 2H), 1.96 (t, *J* = 6.45 Hz, 5H), 1.86 (br s, 1H), 1.50-1.63 (m, 2H)。	510

	359	^{1}H NMR (CDCl$_3$, 400 MHz) δ 8.49 (d, *J* = 4.03 Hz, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.79 (d, *J* = 1.61 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.33 Hz, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.29 (s, 2H), 5.35 (d, *J* = 6.72 Hz, 1H), 4.87 (br s, 2H), 4.49 (d, *J* = 6.98 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.94 (br s, 2H), 3.17 (t, *J* = 5.78 Hz, 2H), 2.37-2.47 (m, 5H), 2.18-2.26 (m, 2H), 1.67 (s, 1H)。	518
	360	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8.31-8.38 (m, 3H), 7.80 (d, *J* = 1.53 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.32 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.24 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 1.53, 8.24 Hz, 1H), 4.52 (br s, 2H), 4.30-4.42 (m, 2H), 2.41 (t, *J* = 5.49 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (d, *J* = 7.32 Hz, 1H), 2.11 (d, *J* = 7.02 Hz, 1H), 1.96 (t, *J* = 6.71 Hz, 2H), 1.57 (dd, *J* = 3.97, 7.02 Hz, 2H)。	523
	361	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8.80 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.81 (br s, 1H), 7.62 (br *s*, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.19 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.66 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 6.72 Hz, 2H), 3.69 (dd, *J* = 4.84, 13.03 Hz, 2H), 3.27 (br s, 2H), 2.92 (br s, 4H), 2.31-2.40 (m, 3H), 2.08-2.28 (m, 2H), 1.98-2.02 (m, 2H), 1.50-1.69 (m, 8H)	510

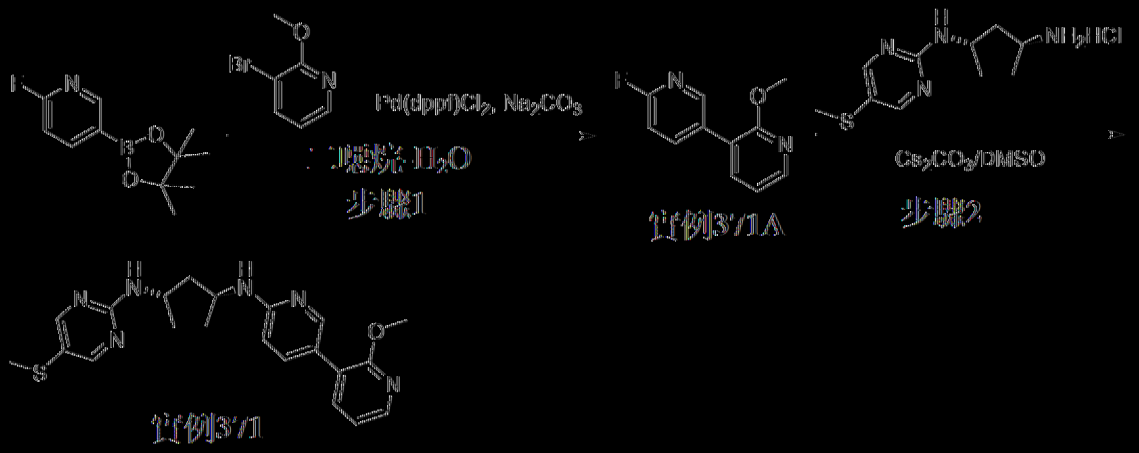
	362	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.36 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.33 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.19 Hz, 1H), 5.73 (br. s., 1H), 5.31 (d, *J* = 6.85 Hz, 1H), 4.40-4.50 (m, 2H), 4.24-4.33 (m, 1H), 3.98 (br s, 1H), 3.85 (d, *J* = 9.67 Hz, 2H), 2.99-3.15 (m, 2H), 2.86 (br s, 1H), 2.26-2.51 (m, 5H), 2.04-2.21 (m, 2H), 1.53-1.63 (m, 2H)。	526
	363	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.50 (d, *J* = 1.88 Hz, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.22 (br s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.06 Hz, 1H), 7.56 (br s, 1H), 6.71 (d, *J* = 9.13 Hz, 1H), 4.35 (br s, 2H), 3.80 (s, 3H) 2.36 (s, 3H), 2.24-2.04 (m, 2H), 1.02-1.86 (m, 2H), 1.66-1.45 (m, 2H)。	360
	364	^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400MHz) δ 8.35 (s, 2H), 8.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 5.19 (br m, 1H), 5.08 (br m, 1H), 4.39-4.33 (m, 2H), 3.97 (br m, 1H), 3.90 (br m, 1H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.70-3.65 (br m, 1H), 3.30-3.23 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22-2.06 (m, 2H), 1.96 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.61-1.54 (m, 2H)。	487
	365	^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400MHz) δ 8.35 (s, 2H), 8.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 4.94 (br m, 2H), 4.39-4.33 (m, 2H), 4.09 (br m, 1H), 3.99 (br	487

			m, 1H), 3.60 3.56 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 1.96 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.61 -1.54 (m, 2H)。	
	366		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6 + D_2O) δ 8.35 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 4.40 4.33 (m, 2H), 4.5 4.02 (m, 2H), 3.90 3.85 (m, 3H), 3.74 3.72 (m, 2H), 3.52 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 1.96 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.61 -1.54 (m, 2H)。	496
	367		^{1}H NMR (DMSO d_6, 400MHz) δ 8.65 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 8.35 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.7.56 7.53 (m, 3H), 4.40 4.33 (m, 2H), 3.63 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.84 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.22, 2.06 (m, 2H), 1.96 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.61 -1.54 (m, 2H)。	507
	368		^{1}H NMR (DMSO d_6, 400MHz) δ 8.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.13 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 2.0, 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* 8.8 Hz, 1H), 7.22 (br s, 2H), 4.40 4.33 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 1.96 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.61 -1.54 (m, 2H)。	437

	369	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.44 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 4.29 (br s, 1H), 4.19-4.09 (m, 1H), 3.69-3.54 (m, 4H), 2.83 (br s, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.90 (br s, 1H), 1.81 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 1.67 (br s, 4H), 1.36 (br s, 1H), 1.23 (s, 1H)。	521
	370	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.54 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 4.64-4.59 (m, 2H), 3.88-3.84 (m, 2H), 2.57-2.44 (m, 5H), 2.31-2.24 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.56-1.49 (m, 4H)。	513

|(0527)|

流程51



步驟1：實例371A

在110℃下在N_2氛圍下攪拌2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶(1.0 g，4.5 mmol)、3-溴-2-甲氧基吡啶(930 mg，4.9 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (320 mg，0.45 mmol)及Na_2CO_3 (950 mg，9.0

mmol)於二噁烷:H_2O 4:1 (50 mL)中之混合物隔夜。將混合物冷卻至室溫且添加水(50 mL)。混合物用EtOAc (20 mL×3)萃取，且合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮；殘餘物藉由矽膠層析純化，用石油醚:EtOAc 5:1溶離，得到呈白色固體狀之實例3'1A (660 mg，72%)。

|0528|

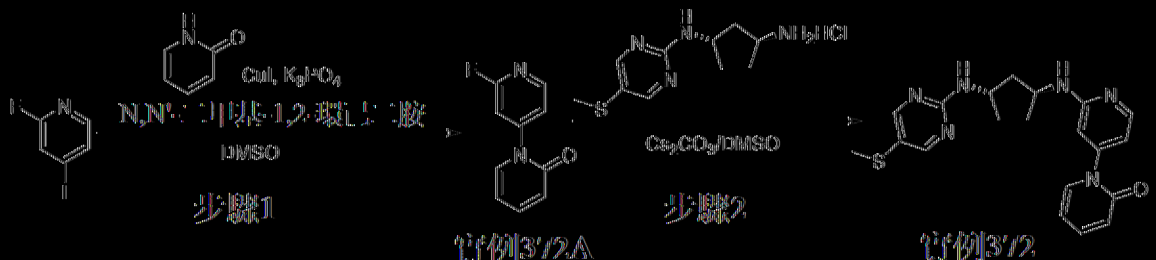
步驟2：實例3'1

在130℃下攪拌(1S, 3S)-N1-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)環戊烷-1,3-二胺鹽酸鹽(100 mg，0.38 mmol)、實例3'1A (86 mg，0.42 mmol)及Cs_2CO_3 (376 mg，1.15 mmol)於DMSO (5 mL)中之混合物2天。將混合物冷卻至室溫且添加水(10 mL)。用EtOAc (10 mL×5)萃取混合物，合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到實例3'1 (10 mg，6.4%)。LCMS $[M+H]^+$ = 409。

|0529| ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (s, 2H), 8.20-8.17 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 4.51-4.49 (m, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 2.41-2.33 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.19-2.15 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 1H)。

|0530|

流程52



步驟1：實例372A

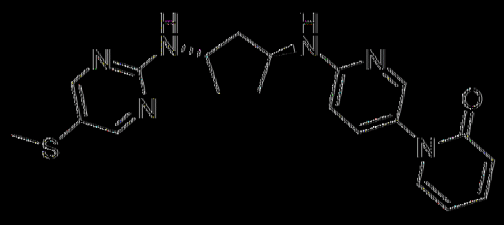
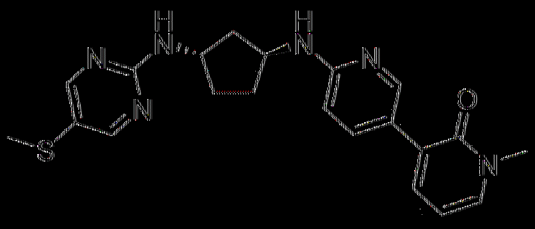
在N_2氛圍下在100℃下攪拌2-氟-4-碘吡啶(200 mg，0.9 mmol)、吡啶-2(1H)-酮(102 mg，1.1 mmol)、CuI (17 mg，0.09 mmol)、N,N'-二甲基-1,2-環己二胺(19 mg，0.17 mmol)及K_3PO_4 (381 mg，1.8 mmol)於DMSO (5 mL)中之混合物3小時。冷卻混合物且添加水(20 mL)。混合物用EtOAc (20 mL×3)萃取，且合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮得到粗產物，其藉由矽膠層析純化，用石油醚:EtOAc=5:1-1:1溶離，得到呈灰白色固體狀之**實例372A** (97 mg，57%)。

【0531】

步驟2：實例372

在130℃下攪拌**實例372A** (50 mg，0.19 mmol)、(1S,3S)-N1-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)環戊烷-1,3-二胺鹽酸鹽(40 mg，0.21 mmol)及Cs_2CO_3 (185 mg，0.57 mmol)於DMSO (3 mL)中之混合物2天。冷卻混合物且添加水(10 mL)。用EtOAc (10 mL×5)萃取混合物，合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**實例372** (10 mg，13%)。LCMS $[M+H]^+$ = 395。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39 (s, 2H), 7.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.58-6.54 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.20-2.14 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 1H)。

【0532】使用以上程序，合成以下實例：

結構	實例編號	^{1}H NMR	LC-MS (M+H)$^+$
	373	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ 8.42 (s, 2H), 8.11–8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.99–7.96 (dd, J = 2.0 Hz, J = 2.4 Hz 1H), 7.97–7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.69–7.64 (m, 2H), 7.16–7.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.68–6.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.55–6.51 (m, 1H), 4.52–4.49 (t, J = 6.8 Hz 1H), 4.31–4.28 (m, 1H), 2.43–2.33 (m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.21–2.15 (m, 2H), 1.82–1.74 (m, 2H)。	395
	375	^{1}H NMR (CD_3OD ,400 MHz) δ 8.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.23 (dd, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.51–4.39 (m, 1H), 4.24 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.46–2.25 (m, 5H), 2.21–2.03 (m, 2H), 1.80–1.65 (m, 2H)。	409

|(0533)|

流程54



a) CuI、K_3PO_4、N,N'-二甲基-1,2-環己二胺、於DMSO、120℃；b) tBuXphos-Pd-G_3、tBuOK、2-甲基-2-丁醇、110℃。

通用方法1

6'-氯-5-甲氧基-2H-[1,3'-聯吡啶]-2-酮(實例400A)

在N_2氛圍下在120℃下攪拌化合物2-氯-5-碘吡啶(191 mg，0.8 mmol，1.0當量)、5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮(100 mg，0.8 mmol，1.0當量)、CuI (15 mg，0.08 mmol，0.1當量)、N,N'-二甲基-1,2-環己二胺(23 mg，0.16 mmol，0.2當量)及K_3PO_4 (339 mg，1.6 mmol，0.2當量)於DMSO (5 mL)中之混合物隔夜。將混合物冷卻至室溫且添加水(20 mL)。混合物用EtOAc (20 mL×2)萃取，合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由矽膠層析用PE:EA = 1:1溶離來純化，得到呈灰白色固體狀之400A (60 mg，0.23 mmol，32%)。

|(0534)|

通用程序2

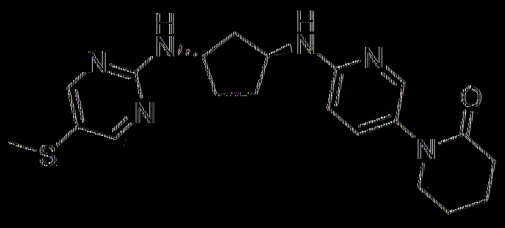
5-甲氧基-6'-(((1S,3S)-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)環戊基)胺基)-2H-[1,3'-聯吡啶]-2-酮(實例400)

在110℃下在N_2氛圍下攪拌400A (53 mg，0.22 mmol，1.0當量)、

131C (50 mg，0.22 mmol, 1.0當量)、tBuXphos Pd G3 (18 mg，0.022 mmol，0.1當量)及tBuOK (49 mg，0.44 mmol，0.2當量)於二噁烷(5 mL)中之混合物隔夜。將混合物冷卻至室溫且過濾。濃縮濾液且藉由製備型TLC且隨後製備型HPLC純化，得到呈灰白色固體狀之化合物400 (50 mg，53%，TFA鹽)。LCMS $[M+H]^+$ = 425。

|0535| ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.10 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.48-4.46 (m, 1H), 4.25-4.23 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.40-2.35 (m, 5H), 2.16-2.13 (m, 2H), 1.76-1.74 (m, 2H)。

|0536| 使用以上程序，合成以下實例：

結構	實例編號	^{1}H NMR	LC-MS $(M+H)^+$
	401	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.35 (s, 2H), 7.88-7.85 (m, 2H), 7.06-7.04 (m, 1H) 4.47-4.43 (t, J = 14 Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H),3.67-3.64 (t, J = 11.2 Hz, 2H),2.53-2.50 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.40-2.2.28 (m, 5H), 2.14-2.09 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 4H) , 1.75-1.69 (m, 2H)。	399.4

|0537|

流程55

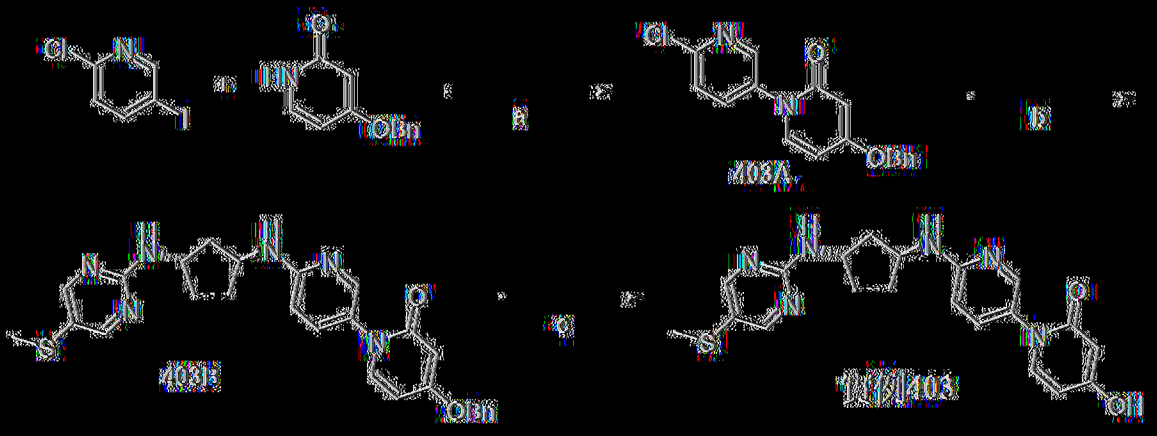


5-溴基-6'-(((1S,3S)-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)環戊基)胺基)-2H-[1,3'-聯吡啶]-2-酮(實例402)

在0℃下向400 (50 mg，0.12 mmol，1.0當量)於DCM (10 mL)中之溶液中添加BBr_3 (1 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜，用MeOH淬滅且接著濃縮。殘餘物藉由製備型TLC且接著製備型HPLC純化，得到呈灰白色固體狀之化合物實例402 (50 mg，53%，TFA鹽)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 5H), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 2H). [M+H]$^+$ = 411。

|(0538)|

流程56



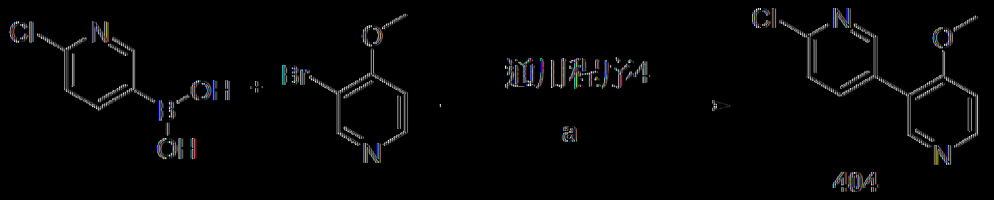
a)如製備例1；b)如製備例2；c)如製備例3。

4-羥基-5'-(((1S,3S)-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)環戊基)胺基)-2H-[1,2'-聯吡啶]-2-酮(實例403)

與通用方法1、通用方法2及通用方法3中所述之方法類似的方法，自起始材料4-(苯甲氧基)吡啶-2(1H)-酮獲得標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 2H), 7.89 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.39 (dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 4.48 - 4.25 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.32 - 2.19 (m, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.70 - 1.52 (m, 2H). [M+H]$^+$ = 411.49。

[0539]

流程57



404

a) $Pd(dppf)Cl_2$、Na_2CO_3、1,4-二噁烷/H_2O、105℃。

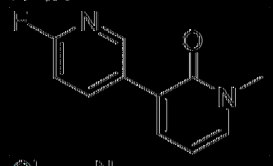
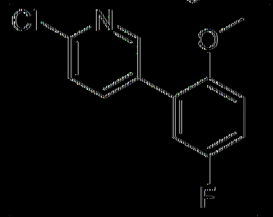
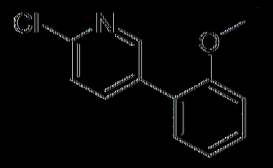
通用程序4

6'-氯-4-甲氧基-3,3'-聯吡啶(404)

在105℃下在N_2氛圍下攪拌(6-氯吡啶-3-基)硼酸(1.0 g，6.4 mmol，1當量)、3-溴-4-甲氧基吡啶(1.2 g，6.4 mmol，1當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (468 mg，0.64 mmol，0.1當量)及Na_2CO_3 (1.3 g，12.8 mmol，2當量)於1,4-二噁烷(8 mL)及水(2 mL)中之混合物隔夜。將混合物冷卻至室溫且用水(10 mL)淬滅。用EtOAc (20 mL×3)萃取混合物。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮。殘餘物藉由矽膠層析用石油醚:EtOAc 5:1溶離來純化，得到呈棕色固體狀之化合物404 (200 mg，

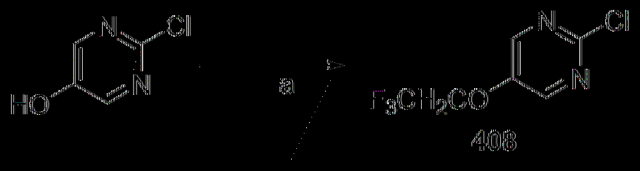
14%)。

[0540] 使用以上程序，合成以下實例：

結構	實例編號
	405
	406
	407

[0541]

流程58



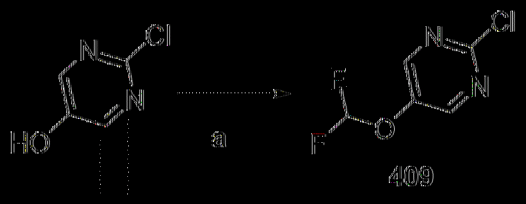
a)三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯、Cs_2CO_3、DMF、室溫

2-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶(408)

向2-氯嘧啶-5-醇(0.5 g，3.8 mmol，1.0當量)及CS_2CO_3 (1.49 g，4.6 mmol，1.2當量)於DMF (20 mL)中之溶液中添加三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(0.97 g，4.2 mmol，1.1當量)。在室溫下攪拌所得懸浮液16小時且接著分配於EtOAc (30 mL)與水(80 mL)之間。用EtOAc (20 mL×3)萃取分離之水層。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到408 (0.74 g)，其直接用於下一步驟。LCMS [M+H]+ = 213。

[0542]

流程59



409

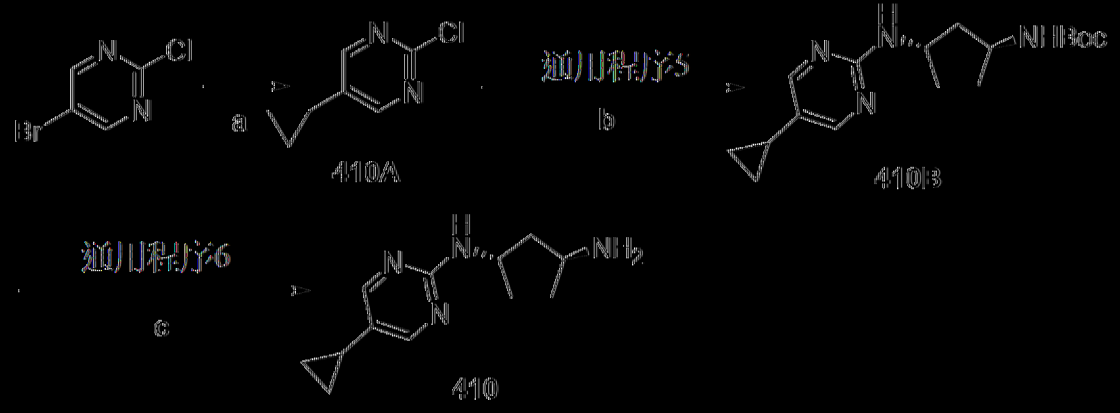
a) 2-氯-2,2-二氟乙酸鈉、Cs_2CO_3、DMF，100℃

2-氯-5-(二氟甲氧基)嘧啶(409)

向2-氯嘧啶-5-醇(101.6 g，0.76 mol，1.0當量)於DMF (2000 mL)中之溶液中饋入Cs_2CO_3 (300 g，0.92 mol，1.2當量)，且隨後在室溫下攪拌1.5小時。添加2-氯-2,2-二氟乙酸鈉(340 g，2.3 mol，3.0當量)，且在100℃下攪拌反應混合物3.5小時。將反應混合物倒入水(5 L)中且用EA (3×1 L)萃取。合併之有機相經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠急驟層析(PE:EA = 10:1)純化殘餘物，得到409 (70 g)。

|0543|

流程60



410A　410B　410

a)環丙基硼酸、Cs_2CO_3、$Pd(dppf)Cl_2$、1,4-二噁烷、110℃；b)((1S,3S)-3-胺基環戊基)胺基甲酸第三丁酯、DIPEA、DMSO、110℃；c)含HCl之1,4-二噁烷、MeOH

2-氯-5-環丙基嘧啶(410A)

向5-溴-2-氯嘧啶(100 g，518 mmol，1.0當量)、環丙基硼酸(53 g，

616 mmol，1.2當量)及$Pd(dppf)Cl_2$ (10 g，13.7 mmol，0.03當量)於二噁烷(1.5 L)中之溶液中添加Cs_2CO_3 (250 g，769 mmol，1.5當量)且在110℃下在N_2下攪拌12小時。將反應混合物冷卻至室溫且過濾。在減壓下濃縮濾液且藉由矽膠管柱層析(用己烷:乙酸乙酯=15:1溶離) 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之**410A** (55 g)。LCMS $[M+H]^+$=155。

【0544】

通用程序5

((1*S*, 3*S*)-3-((5-環丙基嘧啶-2-基)胺基)環戊基)胺基甲酸第三丁酯(410B)

在110℃下在N_2下攪拌410A (40 g，260 mmol，1當量)((1*S*,3*S*)-3-胺基環戊基)胺基甲酸第三丁酯(55 g，275 mmol，1.05當量)及DIPEA (105g，814 mmol，3.13當量)於DMSO (400 mL)中之混合物12小時。隨後將混合物冷卻至室溫且用水(1000 mL)稀釋。所得混合物用EtOAc (100 mL×3)萃取，且合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(用己烷:乙酸乙酯=5:1至4:1溶離)純化殘餘物，得到呈淡色固體狀之化合物**410B** (55 g)。LCMS $[M+H]^+$=319。

【0545】

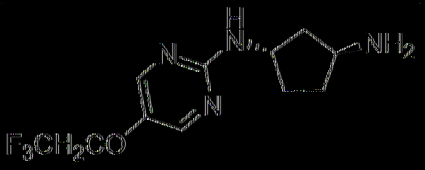
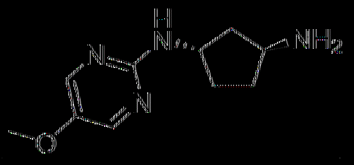
通用程序6

(1*S*, 3*S*)-N^1-(5-環丙基嘧啶-2-基)環戊烷-1, 3-二胺(410C)

向**410B** (44 g，13.8 mmol，1.0當量)於MeOH (250 mL)中之溶液中逐滴添加HCl (4 M於二噁烷中，250 mL)，且在室溫下攪拌所得溶液2.5小時。反應完成後，在真空下將混合物濃縮至乾燥。將殘餘物再溶解於MeOH (500 mL) 中且添加離子交換樹脂(Ambersep® 900 OH^-形式) 以將pH值調節至約8。濾出混合物且濃縮濾液，得到呈黃色油狀之**410C**

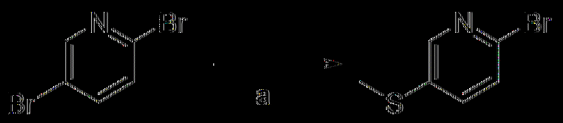
(44.5)。LCMS [M+H]+ 219。

[0546] 使用以上程序，合成以下實例：

結構	實例編號
	411
	412
	413
	414
	415
	415A

[0547]

流程61



416

a) 1,2-二甲基二硫烷、n-BuLi、THF、-78°

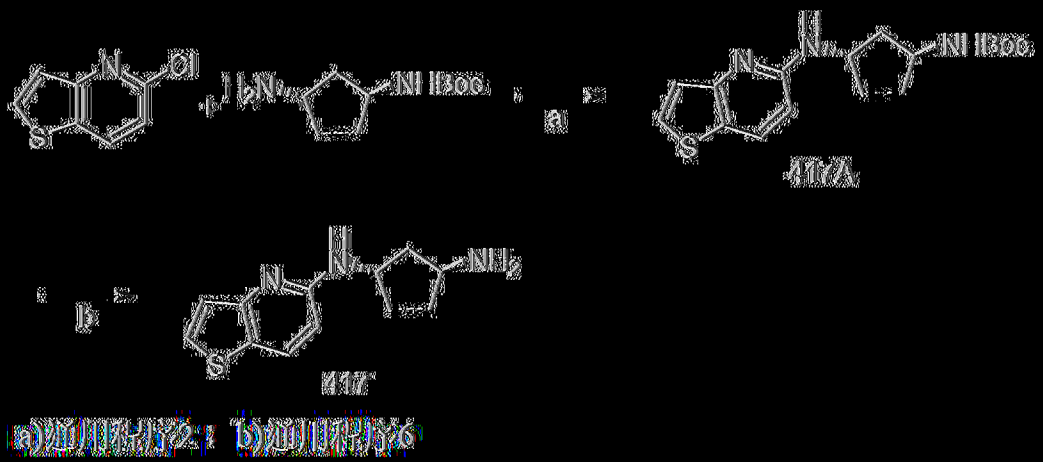
2-溴-5-(甲硫基)吡啶(416)

在N_2下將2,5-二溴吡啶(1 g，4.22 mmol，1當量)於THF (20 mL)中之溶液冷卻至-78℃。隨後，在-78℃下逐滴添加n-BuLi (2.5 M，1.77

mL，4.43 mmol，1.05當量)。攪拌反應混合物20分鐘，隨後緩慢添加1,2-二甲基二矽烷(0.411 mL，4.64 mmol，1.1當量)。再攪拌反應混合物1小時，隨後藉由飽和NH_4Cl淬滅。反應混合物用EA (100 mL)及水(100 mL)萃取，且接著用鹽水洗滌。有機相經無水Na_2SO_4乾燥。過濾混合物且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(PE:EA = 10:1)純化粗殘餘物，得到416 (86.8 mg)：ESI $[M+H]^+$ = 204.1 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 8.9, 8.3, 1.6 Hz, 2H), 2.58 - 2.40 (m, 3H)。

|0548|

流程62

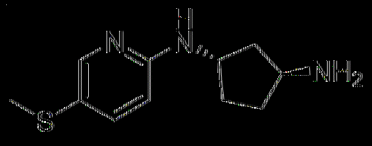


a)通用程序2；b)通用程序6

(1*S*,3*S*)-N1-(噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基)環戊烷-1,3-二胺(417)

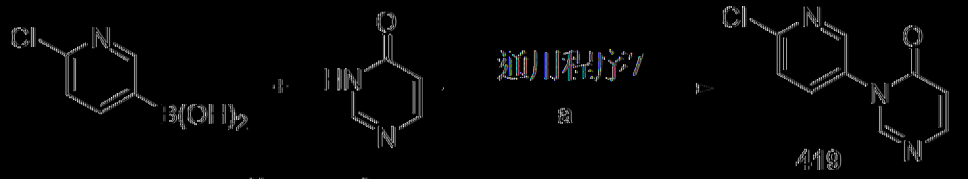
與通用方法2及通用方法6中所述之方法類似的方法，自起始材料5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶使得合成標題化合物。

|0549| 使用以上程序，合成以下實例：

結構	實例編號	^1H NMR	LCMS $(M+H)^+$
	418		224.3

|0550|

流程63



a) $Cu(OAc)_2$、吡啶、4Å分子篩、DCM、室溫

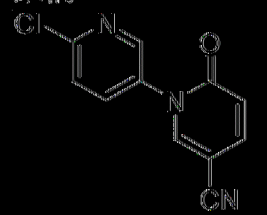
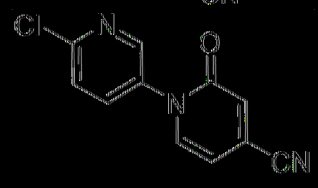
通用程序7

3-(6-氯吡啶-3-基)嘧啶-4(3H)-酮(419)

在室溫下攪拌嘧啶-4(3H)-酮(1.5 g，15.61 mmol，1.0當量)、(6-氯吡啶-3-基)硼酸(2.9 g，18.73 mmol，1.2當量)、$Cu(OAc)_2$ (7.9 g，43.71 mmol，2.8當量)、吡啶(2.5 mL，31.22 mmol，2.0當量)及4Å分子篩(8 g)於DCM (60 mL)中之溶液48小時。經由矽藻土過濾混合物，且濃縮濾液且藉由閃蒸塔(石油醚:EtOAc：1:1) 純化，獲得呈黃色固體狀之實例419 (170 mg，5.3%產率)。

[0551] ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 6.8, 0.8 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 208.0 $(M+H)^+$

[0552] 使用流程63中所描述之程序，製備以下實例：

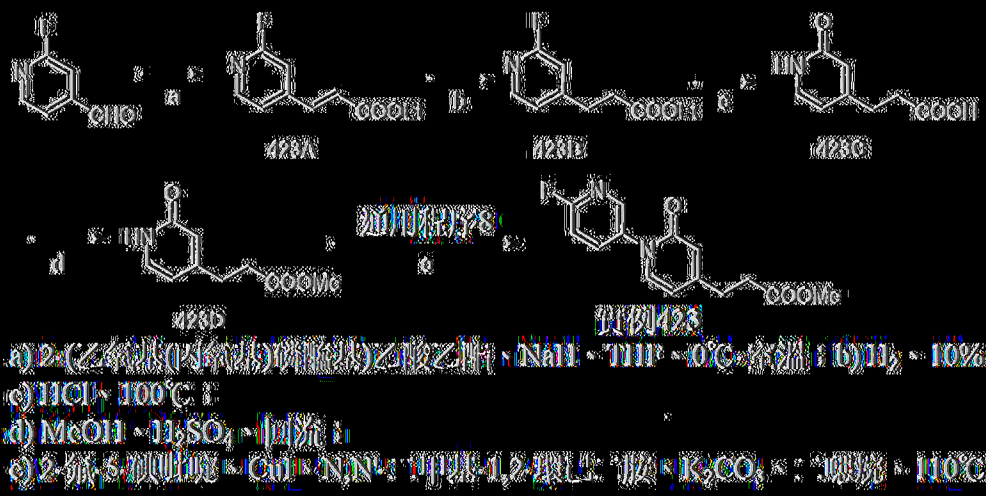
結構	實例編號
	420
	421



422

[0553]

流程64



(E)-3-(2-氟吡啶-4-基)丙烯酸乙酯(423A)

在0℃下在N_2氛圍下向60% NaH (1.54 g，38.4 mmol，1.2當量)於THF (15 mL)中之懸浮液中逐滴添加2-(乙氧基(內氧基)磷醯基)乙酸乙酯(8.6 g，38.4 mmol，1.2當量)於THF中之溶液。在0℃下攪拌混合物25分鐘，隨後添加2-氟異菸鹼醛(4.0 g，32.0 mmol，1.0當量)於DMF (15 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得混合物16小時，接著在0℃下藉由飽和NH_4Cl水溶液淬滅。用乙酸乙酯萃取水相。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮。藉由管柱層析(PE至PE:EA = 1:15)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之423A (3.0 g，50%產率)。LCMS: m/z 196 [M+H]+，室溫2.890分鐘。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.00 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0554】

3-(2-氟吡啶-4-基)丙酸乙酯(423B)

向**423A** (3.0 g，20.5 mmol)於EtOH (20 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (400 mg)。用H_2沖洗反應系統且在H_2氛圍下攪拌混合物隔夜。濾出Pd/C且在真空下濃縮濾液，得到**423B** (2.3 g，產率76.7%)，其直接使用：LCMS: m/z 198.1 $[M+H]^+$，室溫2.801分鐘。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.13 (p, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.03 - 2.97 (m, 2H), 2.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.24 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

【0555】

3-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)丙酸(423C)

向具有**423B** (1.53 g，7.77 mmol)之100 mL燒瓶中添加濃HCl (5 mL)。將混合物加熱至100℃持續16小時。隨後使混合物冷卻至室溫且添加2 mL水。逐份添加固體$NaHCO_3$以將pH值調節至6。混合物用含30% *i*-PrOH之$CHCl_3$萃取，合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由管柱層析(MeOH/DCM)純化殘餘物，得到**423C** (1.6 g，產率91%)，其直接用於下一步驟。LCMS: m/z 167.8 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.05 (dt, *J* = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 6.82 - 6.76 (m, 1H), 3.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H)。

【0556】

3-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)丙酸甲酯(423D)

向具有粗**423C** (1.6 g)於MeOH (28 mL)中之溶液的100 mL燒瓶中添加98% H_2SO_4 (0.15 mL)。將反應物加熱至90℃持續16小時且接著冷卻至

室溫。將飽和NaCl水溶液添加至以上混合物中，其用含30% *i*-PrOH之$CHCl_3$萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由管柱層析(MeOH:DCM=1:15)純化殘餘物，得到產物**423D** (702 mg，產率55%)。LCMS: m/z 182.1 $[M+H]^+$。

【0557】

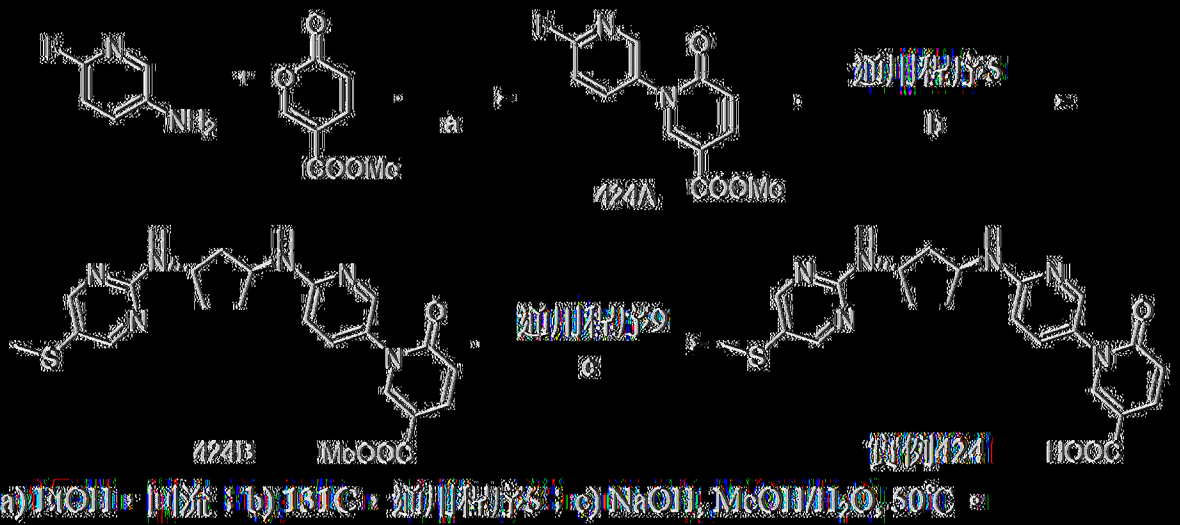
通用程序8

3-(6'-氟-2-側氧基-2H-[1,3'-聯吡啶]-4-基)丙酸甲酯(423)

向密封管中添加**423D** (100.0 mg，0.55 mmol，1.0當量)、2-氟-5-碘吡啶(147 mg，0.66 mmol，1.2當量)、CuI (21.0 mg，0.10 mmol，0.2當量)、N,N'-二甲基-1,2-環己二胺(15.5 mg，0.10 mmol，0.2當量)及K_2CO_3 (151.0 mg，1.10 mmol，2.0當量)。添加二噁烷(3 mL)且用N_2沖洗所得混合物且在110℃下攪拌16小時。混合物接著用二氯甲烷稀釋且過濾。用水洗滌濾過物且分離。用二氯甲烷萃取水相三次。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由矽膠層析來純化，得到**423** (42 mg，產率27.6%)。LCMS: m/z 278.08 $[M+H]^+$

【0558】

流程65



a)EtOH，回流；b)131C，通用程序5；c)NaOH,MeOH/H2O,50℃。

6'-氟-2-側氧基-2H-[1,3'-聯吡啶]-5-甲酸甲酯(424A)

在回流下攪拌6-氟吡啶-3-胺(1.1 g，10 mmol，1.0當量)及2-側氧基-2H-哌喃-5-甲酸甲酯(1.5 g，10 mmol，1.0當量)於EtOH (10 mL)中之混合物隔夜，且隨後冷卻至室溫。藉由過濾收集所得沈澱且藉由矽膠層析用石油醚:EtOAc 2:1溶離來純化，得到呈灰白色固體狀之化合物424A (440 mg，18%)。

[0559]

6'-(((1S,3S)-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)環戊基)胺基)-2-側氧基-2H-[1,3'-聯吡啶]-5-甲酸甲酯(424B)

類似於上文所述方法之方法，自起始材料131C及424A獲得424B。

[0560]

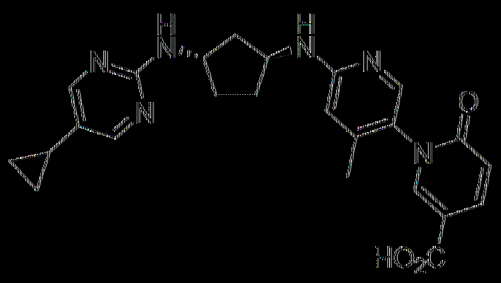
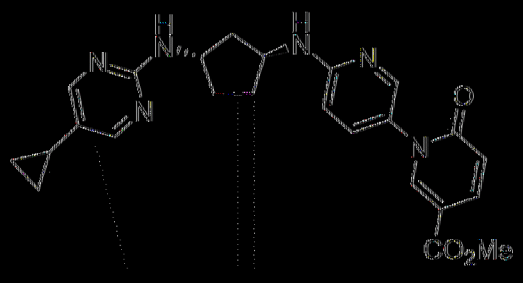
通用程序9

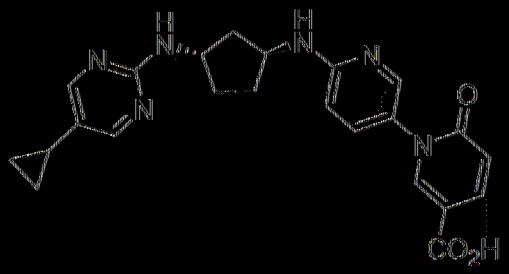
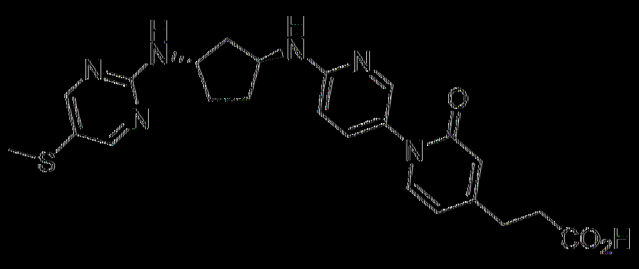
6'-(((1S, 3S)-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)環戊基)胺基)-2-側氧基-2H-[1, 3'-聯吡啶]-5-甲酸(實例424)

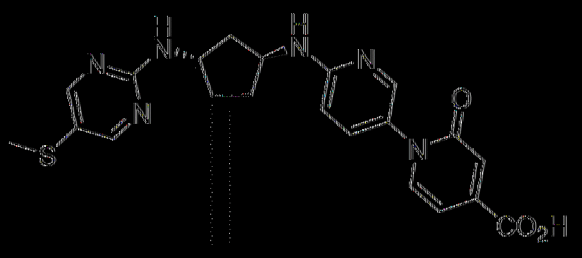
向化合物424B (100 mg，0.22 mmol，1.0當量)於MeOH:H_2O 5:1

(10 mL)中之溶液中添加NaOH (35 mg，0.88 mmol，4.0當量)。在50℃下攪拌混合物3小時，隨後在冷卻至室溫之後酸化至pH 5-6。濃縮所得混合物，再溶解於THF (50 mL)中。濾出固體，濃縮濾液，用EA:MeOH 5:1濕磨，得到呈淺黃色固體狀之實例424 (90 mg，93%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.35(s, 2H), 8.25s, 1H), 8.10 1H), 7.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.51 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.36-4.33 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22-2.10 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.57-1.55 (m, 2H)。

[0561] 使用以上程序，合成以下實例：

結構	實例編號	^{1}H NMR	LC-MS (M+H)$^+$
	425	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.11 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.67 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 2.50 - 2.28 (m, 2H), 2.24 - 2.10 (m, 5H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.06 - 0.96 (m, 2H), 0.78 - 0.65 (m, 2H)。	447.5
	426	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.25(d, J = 21.6 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.06-8.03 (m, 1H), 7.87 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.2 Hz,1H), 6.63 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 4.8Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 2H) , 2.18 (t, J = 12.8 Hz, 2H) , 1.86 -	

			1.75 (m, 3H) , 0.99-0.97 (m, 2H) , 0.69 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H)。	
	427		1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.37-8.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.10-8.06(m, 2H), 8.04-8.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.85-7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00-6.97 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.64-6.62 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.46-4.42 (t, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.31-4.29 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.39-2.31 (m, 2H), 2.15-2.11 (t, *J* = 16.4 Hz, 1H), 1.83-1.72 (m, 3H), 0.98-0.94 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H)。	433.4
	428		1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 8.49-8.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.24-8.19 (m, 3H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.09-7.07 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.88-6.47 (m, 2H), 4.47-4.40 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.66-3.64 (d, *J* = 9.6 Hz 3H), 2.44-2.26 (m, 2H), 2.19-2.07 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H)。	429
	429		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.40 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.36 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 2.87 (q, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.43-2.25 (m, 3H), 2.08 (dt, *J* = 14.2, 7.7 Hz,	461

	430	1H), 1.97 - 1.71 (m, 2H)。 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.378 (s, 2H), 8.12(s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.73 7.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 7.08 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.92 6.90 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 2.38 2.33 (m,5H), 2.16 2.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.76 - 1.75 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H)。	439

[0562]

流程66



a)乙炔基-三甲基矽烷、CuI、$Pd(PPh_3)Cl_2$、Et_3N、120℃；b) K_2CO_3、MeOH、室溫；c) (叠氮甲基)-三甲基矽烷、CuI、Et_3N、THF、室溫；d) TBAF、THF、室溫；

2-氯-5-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡啶(431A)

向2-氯-5-碘吡啶(5 g，20.88 mmol，1.0當量)於二乙胺(35 mL)中之脫氣溶液中添加乙炔基-三甲基矽烷(3.2 mL，22.97 mmol，1.1當量)、CuI (397.7 mg，2.09 mmol，0.1當量)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.5 g，2.09 mmol，0.1當量)。在室溫下，在氮氣下，攪拌反應混合物16小時。添加水(150 mL)且用Et_2O (100 mL×2)萃取系統。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且接著在減壓下濃縮。所得粗431A (6.2 g，黑色固體)未經進一步純化即

用於下一步驟。MS (ESI+) m/z 209.9 $(M+H)^+$

【0563】

2-氯-5-乙炔基吡啶(431B)

在室溫下攪拌**431A** (粗物質，20.88 mmol，1.0當量)及K_2CO_3 (2.9 g，20.88 mmol，1.0當量)於甲醇(50 mL)中之溶液2小時。在減壓下移除溶劑後，添加DCM (150 mL)且過濾混合物。濃縮過濾物且藉由閃蒸塔(石油醚:EtOAc=10:1)純化，得到呈黃色固體狀之化合物**432B** (1.0 g，兩個步驟中34.8%產率)。MS (ESI+) m/z 138.1 $(M+H)^+$；^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H)。

【0564】

2-氯-5-(1-((三甲基矽烷基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶(431C)

在室溫下攪拌**431B** (345 mg，2.54 mmol，1.0當量)、(疊氮基甲基)三甲基矽烷(327 mg，2.54 mmol，1.0當量)、CuI (48 mg，0.25 mmol，0.1當量)、NEt_3 (513 mg，5.08 mmol，2.0當量)於THF (10 mL)中之溶液16小時。接著濃縮反應混合物，得到**431C** (673 mg)，其未經進一步純化即使用。

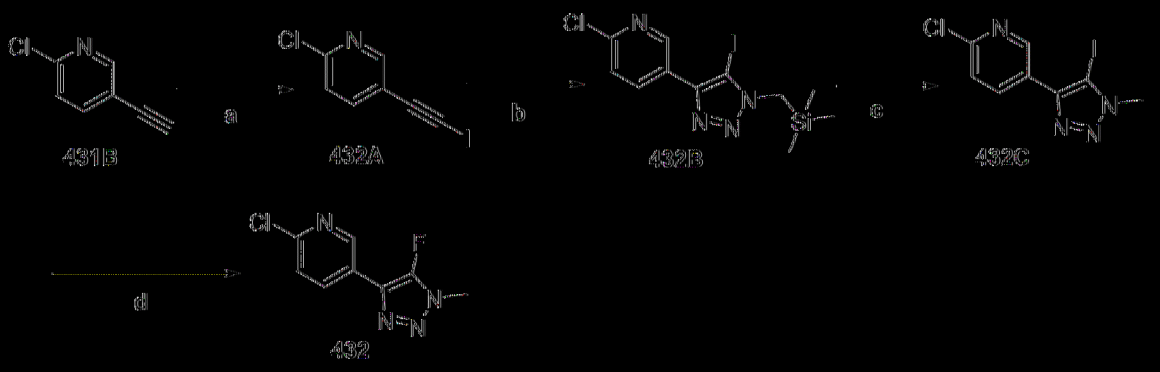
【0565】

2-氯-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶(431)

向**431C**於THF (10 mL)中之溶液中添加TBAF (0.80 g，3.0 mmol，1.2當量)，且在室溫下攪拌所得溶液2小時。在減壓下濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱層析(PE:EA=1:1)純化粗產物，得到**431** (150 mg)。

【0566】

流程67



a) LDA、I_2、THF、-78℃；b) (疊氮基甲基)三甲基矽烷、Et_3N、CuI、THF、室溫；c) TBAF、THF/H_2O、室溫 d) KF、CH_3CN/H_2O MW. 160℃

2-氯-5-(碘乙炔基)吡啶(432A)

在-78℃下，在氮氣下，向431B (1.0 g，7.27 mmol，1.0當量)於THF (15 mL)中之溶液中逐滴添加LDA (4.4 mL，8.73 mmol，1.2當量)。在-78℃下攪拌混合物0.5小時，隨後逐滴添加碘(2.0 g，8.00 mmol，1.1當量)於THF (10 mL)中之溶液。使所得溶液緩慢升溫至室溫且再攪拌5小時，且隨後藉由添加飽和氯化銨溶液(25 mL)淬滅。分離有機層且用EtOAc (50 mL)萃取水層。合併之有機層用$Na_2S_2O_3$ (25 mL×2)及鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由閃蒸塔(石油醚:EtOAc：20:1)純化，得到呈黃色固體狀之432A (1.56 g，82.1%產率)。MS (ESI+) m/z 263.9 $(M+H)^+$；^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H)。

|0567|

2-氯-5-(5-碘-1-((三甲基矽烷基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶(432B)

在室溫下在氮氣下，於THF (60 mL)中攪拌CuI (108.4 mg，5.69 mmol，1.0當量)及Et_3N (1.6 mL，11.39 mmol，2.0當量) 1小時。一次性添加**432A** (1.5 g，5.69 mmol，1.0當量)及(疊氮基甲基)三甲基矽烷(735.8 mg，5.69 mmol，1.0當量)於THF (20 mL)中之溶液至上述催化劑溶液中。隨後，在室溫下攪拌混合物16小時。藉由添加10%氯化銨溶液(15 mL)淬滅反應物且濃縮。用水(30 mL)及EtOAc (8 mL)洗滌殘餘物，得到呈黃色固體狀之**432B** (1.6 g，72.7%產率)，其直接用於下一步驟。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 0.00 (s, 9H). MS (ESI+) m/z 393.0 $(M+H)^+$

【0568】

2-氯-5-(5-碘-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶(432C)

向**432B** (1.6 g，4.07 mmol，1.0當量)於THF (70 mL)中之溶液中添加水(0.15 mL，8.15 mmol，2.0當量)，隨後在0℃下逐滴添加TBAF (4.9 mL，4.89 mmol，1.2當量)。在0℃下攪拌所得反應混合物15分鐘且倒入水(100 mL)中，其用DCM(300 mL)萃取。經分離之有機層用鹽水(80 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由閃蒸塔(石油醚:EtOAc:DCM：2:1:1)純化殘餘物以獲得呈黃色固體狀之**432B** (810 mg，62.3%產率)。MS (ESI+) m/z 320.9 $(M+H)^+$；^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H)。

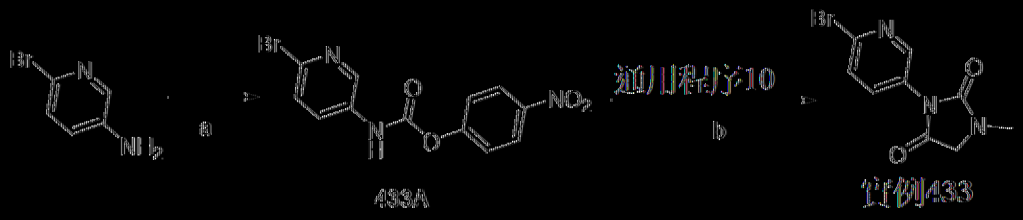
【0569】

2-氯-5-(5-氟-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶(432)

使406B (800 mg，2.50 mmol，1.0當量)及KF (1.5 g，25.00 mmol，10.0當量)於乙腈/水(14 mL，1:1)中之懸浮液在微波反應器中在160℃下反應20分鐘。在減壓下蒸發之後，用DCM (300 mL)溶解殘餘物且過濾。濃縮濾液且藉由閃蒸塔(石油醚:EtOAc:DCM：2:1:1)純化，得到呈黃色固體狀之實例432 (220 mg，41.4%產率)。MS (ESI+) m/z 213.0 $(M+H)^+$；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H)。

|(0570)|

流程68



a)氯甲酸4-硝基苯酯、CH_3CN；b) 2-(甲基胺基)乙酸甲酯鹽酸鹽、DIPEA、CH_3CN

(6-溴吡啶-3-基)胺基甲酸4-硝基苯酯(433A)

向6-溴吡啶-3-胺(600 mg，3.47 mmol，1.0當量)於乙腈(20 mL)中之溶液中逐滴添加氯甲酸4-硝基苯酯(768.9 mg，3.81 mmol，於4 mL乙腈中，1.1當量)，且將系統溫度維持在40℃以下。在添加之後，繼續在室溫下攪拌混合物30分鐘且觀測到黃色沈澱物。過濾沈澱物且用乙腈(2 mL)洗滌，得到呈黃色固體狀之433A (1.1 g，純度約50%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

|(0571)|

通用程序10

3-(6-溴吡啶-3-基)-1-甲基咪唑啶-2,4-二酮(實例433)

在室溫下攪拌2-(甲基胺基)乙酸甲酯鹽酸鹽(454.1 mg，3.25 mmol，

1.0當量)及DIPEA (1.7 mL，9.76 mmol，3.0當量)於乙腈(15 mL)中之溶液15分鐘。添加433A (1.1 g，3.25 mmol，1.0當量)，且繼續在室溫下攪拌所得系統10分鐘。濃縮混合物且殘餘物藉由閃蒸塔(石油醚:EtOAc：1:1)純化，得到呈黃色油狀之化合物實例433 (510 mg，兩個步驟之54.6%產率)。MS (ESI+) m/z 270.1 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 - 8.52 (m, 1H), 7.82 - 7.89 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.00 (s, 3H)。

|(0572)|

流程69



a) 2-溴乙酸甲酯、TEA、THF室溫；b) 433A、通用程序10

(2-甲氧基乙基)甘胺酸甲酯(434A)

向2-甲氧基乙-1-胺(2.9 mL，33.36 mmol，1.0當量)於THF (40 mL)中之溶液中逐滴添加Et_3N (9.3 mL，66.90 mmol，2.0當量)，隨後添加2-溴乙酸甲酯 (2.8 mL，29.58 mmol，0.9當量)。在室溫下攪拌反應混合物19小時。反應混合物用EA稀釋，隨後用水及鹽水洗滌。有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(DCM:MeOH 20:1)純化粗殘餘物，得到呈無色液體狀之434A (830 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.62 (s, 3H), 3.38-3.34 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.65 (t, J = 5.6 Hz, 2H)。

|(0573)|

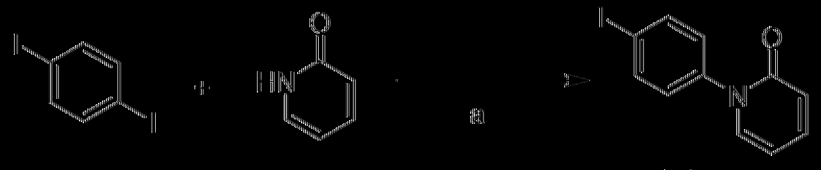
3-(6-溴吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)咪唑啶-2,4-二酮(實例434)

類似於上文所述方法之方法，自起始材料434A及433A獲得呈黃色固

黏狀之實例434：^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.59 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.70 – 3.64 (m, 2H), 3.64 – 3.60 (m, 2H), 3.39 (s, 3H). ESI (M+H)$^+$ = 314.3。

|0574|

流程70



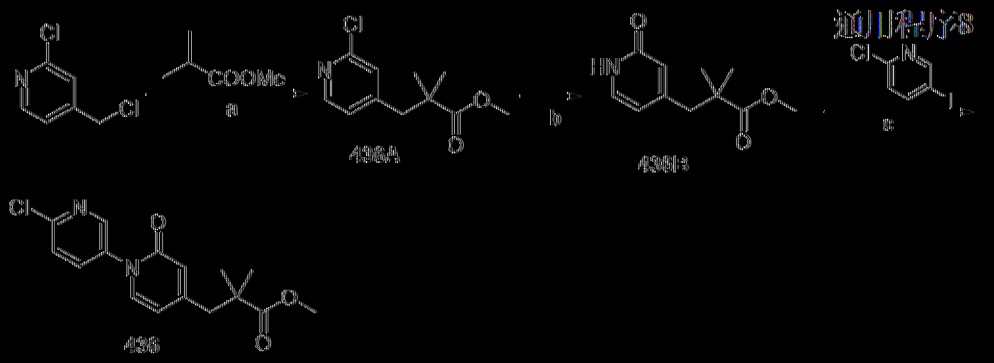
a) CuI K_2CO_3 DMSO 130°C

1-(4-碘苯基)吡啶-2(1H)-酮(435)

在130℃下在N_2下攪拌1,4-二碘苯(1.0 g，3.0 mmol，1.0當量)、吡啶-2(1H)-酮(288 mg，3 mmol，1.0當量)、CuI (58 mg，0.3 mmol，0.1當量)及K_2CO_3 (828 mg，6 mmol，2.0當量)於DMSO (10 mL)中之溶液2小時。將反應混合物冷卻至室溫且用乙酸乙酯(30 mL)稀釋。有機混合物依次用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(PE:EA = 10:1與EA)純化粗殘餘物，得到200 mg呈白色固體狀之實例435。ESI (M+H)$^+$ = 298.09

|0575|

流程71



a) LDA、THF、-78℃；b) CH_3COONa乙酸 微波 160℃；c) N_1,N_2-二甲基乙烷-1,2-二胺 K_2CO_3 CuI 二噁烷 110℃；

3-(2-氯吡啶-4-基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(436A)

在N_2氛圍下經15分鐘在-78℃下將異丁酸甲酯(3.3 g，32.0 mmol，2.08當量)於THF (25 mL)中之溶液逐滴添加至LDA (17 mL，34.0 mmol，2.2當量)於THF (50 mL)中之溶液中。在-78℃下攪拌所得混合物45分鐘，且隨後用2-氯-4-(氯甲基)吡啶(2.5 g，15.4 mmol，1.0當量)於THF (6 mL)中之溶液處理5分鐘。移除冷卻浴，且在室溫下攪拌反應混合物18小時。將1.0 N鹽酸水溶液逐滴添加至以上溶液(50 mL)中以淬滅反應物。分離有機相，用乙酸乙酯萃取水相。用水洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，且在真空下濃縮。藉由管柱層析純化粗產物，得到呈黃色油狀之化合物436A (3.2 g)：LCMS: m/z 228.0。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 - 8.21 (m, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 6.98 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.84 (s, 2H), 1.21 (s, 6H)。

[0576]

2,2-二甲基-3-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)丙酸甲酯(436B)

於微波反應器中在160℃下加熱436A (1.2 g，5.3 mmol，1.0當量)乙酸鈉(868 mg，10.6 mmol，2.0當量)於乙酸(5.3 mL)中之溶液1小時。在真空下濃縮混合物且將殘餘物倒入水中。用含15%異丙醇之DCM萃取水

相兩次。合併之有機層用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在真空下濃縮。藉由矽膠急驟層析(DCM:MeOH 20:1)純化粗殘餘物，得到呈白色固體狀之436B (330 mg)：ESI [M+H]$^+$ 210.24。

[0577]

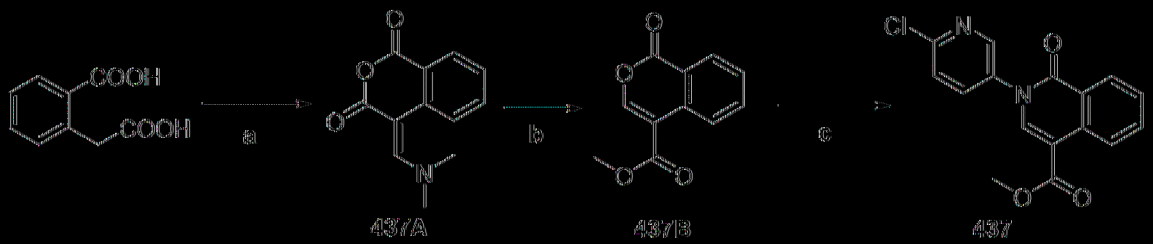
通用程序11

3-(6'-氯-2-側氧基-2H-[1,3'-聯吡啶]-4-基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(436C)

在N_2下在110℃下攪拌436B (330 mg，1.58 mmol，1.0當量)、2-氯-5-碘吡啶(567 mg，2.37 mmol，1.5當量)、N_1,N_2-二甲基環己烷-1,2-二胺(44.8 mg，0.316 mmol，0.2當量)、CuI (60 mg，0.316 mmol，0.2當量)及K_3CO_3(436 mg，3.16 mmol，2.0當量)於二噁烷(8 mL)中之懸浮液隔夜。將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(PE:EtOAc 3:1至PE:EtOAc 1:1)純化粗殘餘物，得到呈黃色油狀之436C (350 mg)：ESI [M+H]$^+$ 321.77。

[0578]

流程72



a) POCl3，DMF，0℃；b) HCl，MeOH，回流；c) 6-氯吡啶-3-胺，HOAc，120℃。

(E)-4-((二甲胺基)亞甲基)異噁烷-1,3-二酮(437A)

在0℃下在攪拌下向2-(羧基甲基)苯甲酸(10 g，50 mmol，1.0當量)於DMF (100 mL)中之溶液中添加磷醯氯(10 mL，107 mmol，2.1當量)。

將所得混合物再攪拌1小時，且隨後倒入冰水中。所形成的沈澱物藉由過濾收集且用水洗滌，得到呈黃色固體狀之437A (10 g)。

[0579]

1-側氧基-1H-異吲哚-4-甲酸甲酯(437B)

在室溫下使無水氯化氫氣體通過437A (6.2 g，0.03 mmol，1.0當量)於甲醇(180 mL)中之攪拌溶液2小時。在回流下加熱溶液2小時且接著在減壓下濃縮。用水稀釋殘餘物且接著用DCM (20 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(20 ml)洗滌、經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EA = 3:1)純化粗殘餘物，得到437B (1.9 g)。

[0580]

2-(6-氯吡啶-3-基)-1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-4-甲酸甲酯(實例437)

將437B (0.83 g，0.41 mmol，1.0當量)及6-氯吡啶-3-胺(0.53 g，0.41 mmol，1.0當量)於AcOH (15 mL)中之溶液加熱至120℃且攪拌2小時。將系統冷卻至室溫且在減壓下濃縮。粗殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EA = 10:1)純化，得到實例437 (400 mg)。

[0581]

流程7/3



a) CuI, K_2CO_3, N1,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺，DMSO，120℃

通用程序12

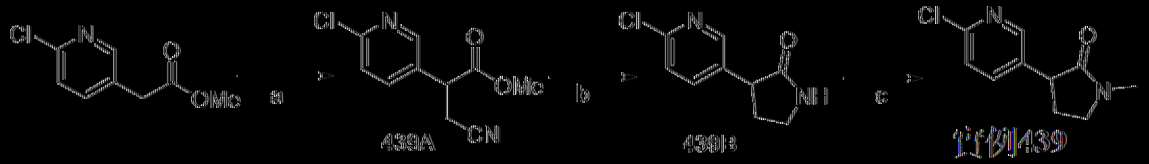
2-(6-氯吡啶-3-基)噻唑-3(2H)-酮(438)

在N_2氛圍下在120℃下攪拌2-氯-5-碘吡啶(5.95 g，25 mmol，1.0當

量)、噻唑-3(2H)-酮(2.52 g，26.3 mmol，1.05當量)、CuI (475 mg，2.5 mmol，0.1當量)、反-N,N'-二甲基-1,2-環己二胺(534 mg，3.76 mmol，0.15當量)及K_2CO_3 (6.9 g，50 mmol，2.0當量)於DMSO (25 mL)中之混合物隔夜。將混合物冷卻至室溫且過濾。濾液用水稀釋且接著用EA (200 mL×2)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析用PE:EA 5:1至1:1溶離來純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之438 (3.6 g，69%)。

|0582|

流程14



a) LiHMDS、$BrCH_2CN$、-78℃；b) $NaBH_4$、$CoCl_2$、THF/H_2O、0℃-室溫；c) NaH、MeI、THF、0℃-室溫

2-(6-氯吡啶-3-基)-3-氧基丙酸甲酯(439A)

向2-(6-氯吡啶-3-基)乙酸甲酯(3.0 g，16.2 mmol，1.0當量)於THF (30 mL)中之冷(-78℃)溶液中逐滴添加LiHMDS (24.24 mL，24.24 mmol，1.5當量)。在-78℃下攪拌反應混合物2小時。在-78℃下逐滴添加2-溴乙腈(1.7 mL，24.24 mmol，1.5當量)。在-78℃下再攪拌反應混合物2小時，隨後藉由水淬滅反應混合物。反應混合物用EA萃取三次。合併之有機相用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(PE:EA 2:1)純化粗殘餘物，得到呈黃色油狀之439A (1.46 g)。ESI (M+H)$^+$ = 225.3

|0583|

3-(6-氯吡啶-3-基)吡咯啶-2-酮(439B)

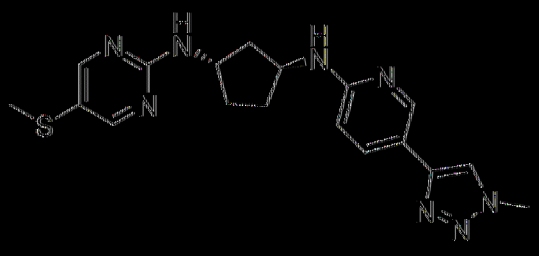
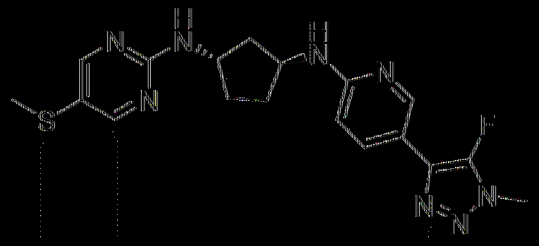
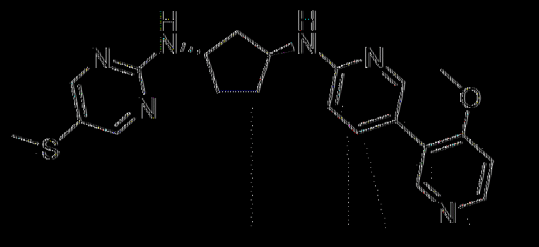
在N_2下在0℃下向**439A** (700 mg，3.1 mmol，1.0當量)及$CoCl_2$ (370 mg，1.56 mmol，0.5當量)於THF/水(6mL/3mL)中之冷(0℃)溶液中添加$NaBH_4$ (590 mg，15.6 mmol，5.0當量)。攪拌反應混合物2小時，同時使溫度升溫至室溫。反應物接著用飽和NH_4Cl淬滅且經由矽藻土過濾。用DCM萃取濾液三次。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(PE:EA=1:1)純化粗殘餘物，得到呈白色固體狀之**439B** (360 mg)： ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.65 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.54 - 3.50 (m, 2H), 2.66 (ddd, *J* = 13.5, 9.4, 4.9 Hz, 1H), 2.32 - 2.15 (m, 1H). ESI $(M+H)^+$ = 197.2。

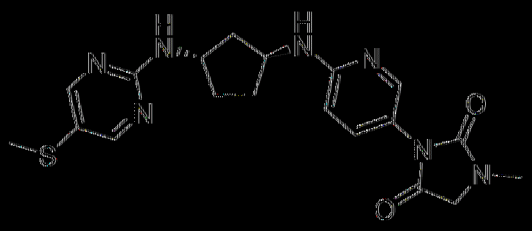
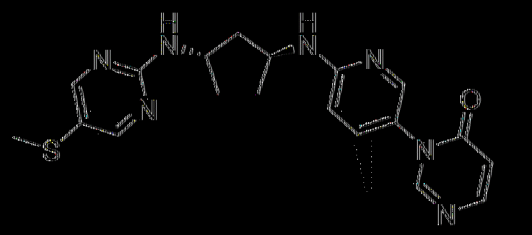
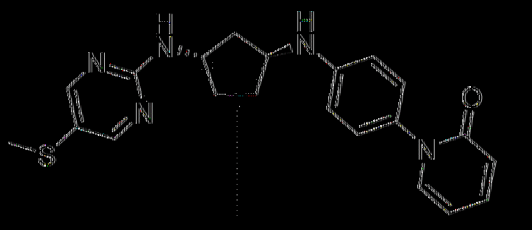
【0584】

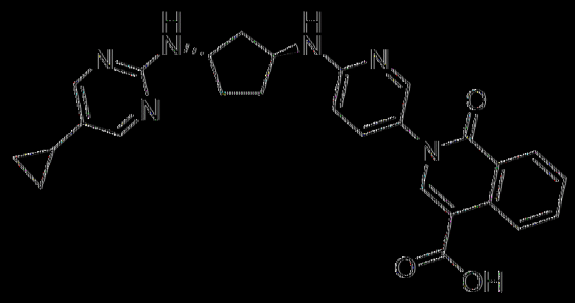
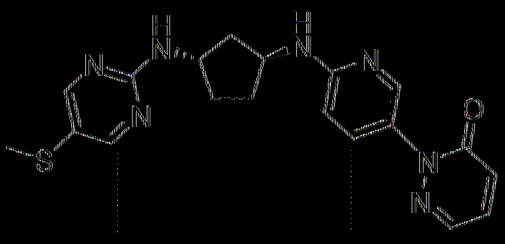
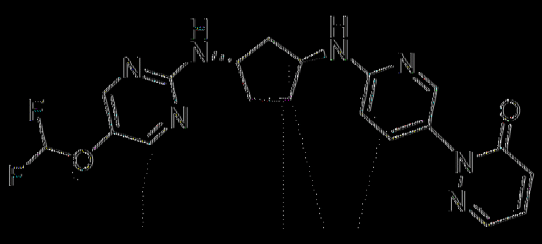
3-(6-氯吡啶-3-基)-1-甲基吡咯啶-2-酮(實例439)

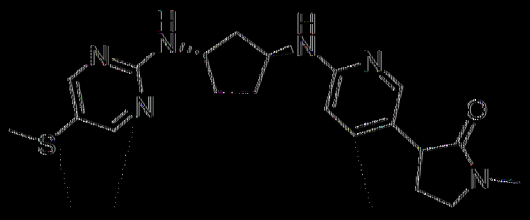
向**439B** (210 mg，1.1 mmol，1.0當量)於THF (10 mL)中之冷(0℃)溶液中添加60% NaH (64 mg，1.6 mmol，1.5當量)。在0℃下攪拌反應混合物15分鐘，隨後逐滴添加含碘甲烷(0.053 mL，0.8 mmol，0.8當量)之THF (0.5 mL)。繼續在0℃下再攪拌所得溶液2小時且用飽和NH_4Cl淬滅。將系統分配且分離，且隨後用EA萃取水相三次。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。粗殘餘物藉由矽膠急驟層析(PE:EA=1:4)純化，得到呈棕色油狀之**實例439** (80 mg)。ESI $(M+H)^+$ = 211.2

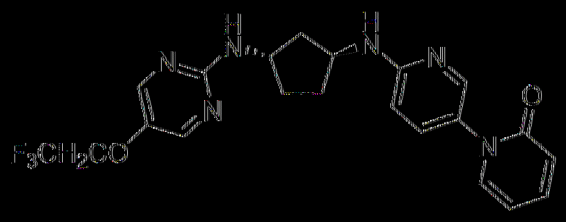
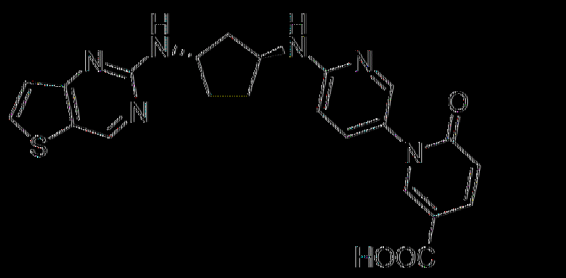
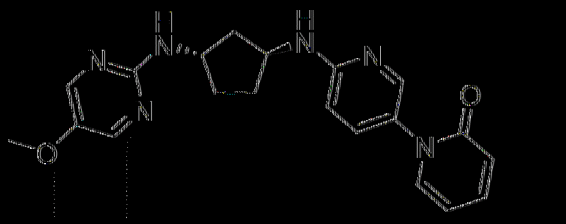
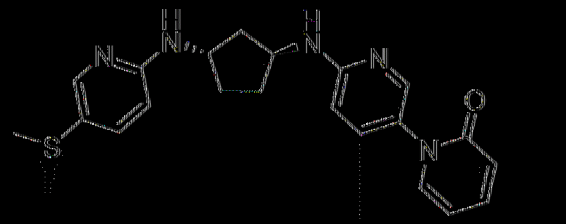
【0585】使用以上程序，合成以下實例：

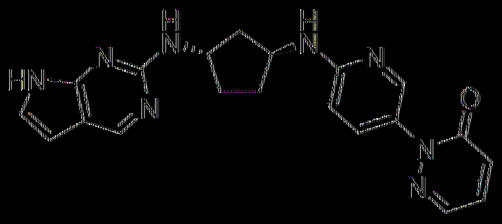
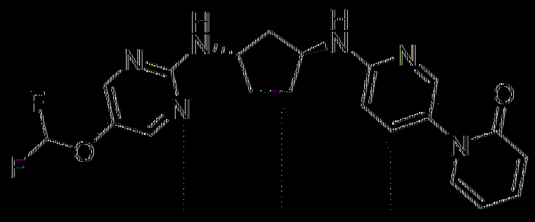
結構	實例編號	^{1}H NMR	LC-MS (M+H)$^+$
	440	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.37 (s, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.40-4.32 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 2.28-2.24 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.28-2.24 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 2H)。	383
	441	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.37 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 8.13 (s, 1H) 7.82 (dd, J = 9.2Hz, 2.4Hz, 1H), 6.69(t, J = 73.6Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.4Hz,1H), 4.39-4.31 (m, 2H),4.15 (s, 3H), 2.29-2.22 (m, 2H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.63-1.58 (m, 2H)。	403.1
	442	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.37 (s, 2H), 8.25 (dd, J = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.44-4.51 (m, 1H), 4.19-4.32 (m, 1H), 4.03 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.25-2.47 (m, 5H), 2.10-2.22 (m, 2H), 1.68-1.83 (m, 2H)	401
	443	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.36-8.28 (m, 4H), 8.08 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.42-4.30 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.29-2.25 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 2H)。	409

	444	^{1}H NMR (甲醇-d4) δ: 8.32 (s, 2H), 7.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.37 - 4.45 (m, 1H), 4.23 - 4.35 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.20 - 2.31 (m, 2H), 1.93 - 2.07 (m, 2H), 1.52 - 1.67 (m, 2H)	414
	445	^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) :δ 8.33 - 8.47 (m, 3H), 8.15 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 6.8, 0.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.51 (m, 1H), 4.22 - 4.33 (m, 1H), 2.27 - 2.47 (m, 5H), 2.06 - 2.22 (m, 2H), 1.68 - 1.85 (m, 2H)	396
	446	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 2H), 7.64 - 7.47 (m, 2H), 7.15 - 7.03 (m, 2H), 6.75 - 6.68 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.44 (t, *J* = 6.7, 1.3 Hz, 1H), 4.41 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.69 - 1.50 (m, 2H)。	394.5
	447	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 2H), 7.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.26 (dd, *J* = 7.0, 1.8 Hz, 1H), 4.33 - 4.18 (m, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 1.96 - 1.80 (m, 2H), 1.56 -	495

		1.41 (m, 2H), 1.30 (s, 6H)。	
	448	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 12.87 (s, 1H), 8.87-8.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.31-8.29 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07(s, 2H), 8.06 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.58-6.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.35-4.30 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.93-1.66(m, 2H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.55-1.47(m, 2H), 0.86-0.81 (m, 2H), 0.62-0.58(m, 2H)。	483.3
	449	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.42 - 8.31 (m, 3H), 8.21 (dd, *J* = 9.7, 2.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 3.9, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 1H), 4.47 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.18 (m, 1H), 2.50 - 2.24 (m, 2H), 2.22 - 2.04 (m, 1H), 1.86 - 1.64 (m, 1H)。	395.5
	450	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16-8.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.87-6.50 (m, 2H), 4.40-4.32 (m, 2H), 2.28-2.24 (m, 2H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.62-1.57 (m, 2H)。	416.5
	451	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ* 8.32 (s, 2H), 7.96 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H),	

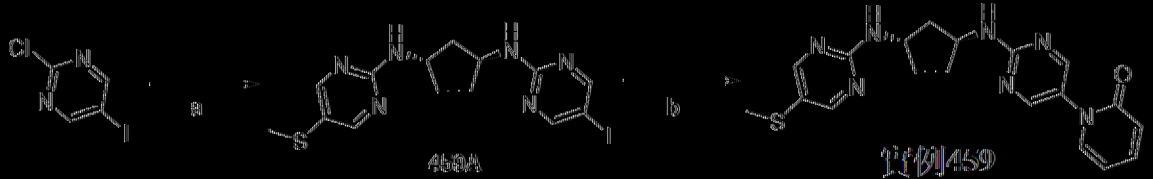
		6.60(d, *J* = 9.2Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 4.41-4.34(m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.34-2.23(m, 2H), 2.02-1.97(m, 2H), 1.62-1.59(m, 2H)。	
	452	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39 (s, 2H), 7.82 (dd, *J* = 9.4, 2.1 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.47 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.27-4.14 (m, 1H), 3.75 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.57-3.44 (m, 2H), 2.93 (d, *J* = 10.0 Hz, 3H), 2.60-2.47 (m, 1H), 2.45-2.25 (m, 5H), 2.18-2.02 (m, 3H), 1.80-1.65 (m, 2H)。	399.3
	453	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.06 (s, 2H), 7.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.29-4.19 (m, 1H), 3.58 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.53-3.45 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.54-2.43 (m, 1H), 2.30-2.16 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 2H), 0.95-0.84 (m, 2H), 0.65-0.55 (m, 2H)。	
	454	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ*: 8.07 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 1H), 6.62-6.59 (m, 2H), 6.46-6.45 (m, 1H),4.28-4.25 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 2H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 1H),	389.2

	455	1.60-1.50 (m, 2H), 0.92-0.89 (m, 2H), 0.61-0.59 (m, 2H)。 ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ: 8.14 (s, 2H), 7.93 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.44 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.46 (dt, *J* = 1.6 Hz, 6.8 Hz1H), 4.531 (q, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.36-4.31 (m, 2H), 2.27-2.23 (m, 2H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 2H)。	447.1
	456	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.09-7.98 (m, 3H), 7.47 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.63 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.39-4.366 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 2H)。	449.4
	457	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 2H), 8.09 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.70-7.59 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 10.0, 1.2 Hz, 1H), 6.51 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (m,1H), 4.37-4.26 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.26-2.13 (m, 2H), 1.88-1.71 (m, 2H)。	379.4
	458	^{1}H NMR (400 MHz, McOD) δ 7.97 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.50 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H),	394.4

		7.44 (dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.64 - 6.58 (m, 2H), 6.47 (ddd, *J* = 11.0, 8.0, 5.0 Hz, 2H), 4.30 (dp, *J* = 25.7, 6.4 Hz, 2H), 2.32 (d, *J* = 15.9 Hz, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 1.99 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.66 - 1.51 (m, 2H)	
	458A	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.30 4.28 (m, 1H), 4.26 4.25 (m, 1H), 2.21 2.18 (m, 2H), 1.97 1.93 (m, 2H), 1.54 1.52 (m, 2H)。	389
	458B	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.66 - 7.53 (m, 2H), 7.44 (dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.69(t, *J* = 73.6 Hz, 1H), 6.55(d, *J* = 9.2Hz, 2H), 6.48 - 6.44 (m, 2H), 4.45 - 4.28 (m, 2H), 2.33 - 2.16 (m, 2H), 2.11 - 1.91 (m,2H), 1.70 - 1.51 (m, 2H)。	415.2

[0586]

流程75



a)131C，通用程序5；b)吡啶-2(1*H*)-酮，通用程序1。

1-(2-(((1*S*,3*S*)-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)環戊基)胺基)嘧啶-5-基)吡

啶-2(1H)-酮(實例459)

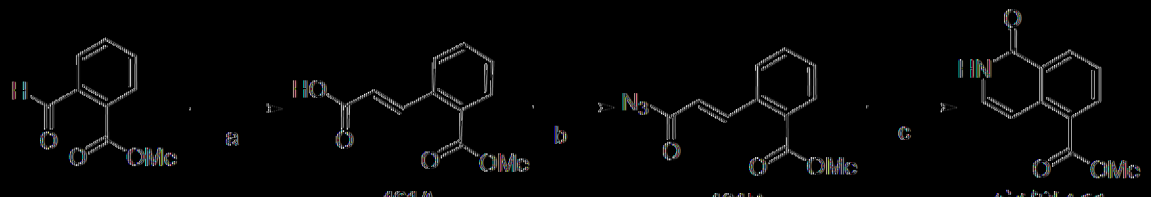
與通用方法5及通用方法1中所述之方法類似的方法，自起始材料2-氯-5-碘嘧啶獲得標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.41-8.40 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 8.34 (s, 2H), 7.63-7.59(m, 2H), 6.63-6.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.49-6.46 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 2H), 2.40-2.39 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.31-2.25 (m, 2H), 2.08-2.05 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 1.69-1.64 (m, 2H)。

|0587| 使用以上程序，合成以下實例：

結構	實例編號	^{1}H NMR	LC-MS (M+H)$^+$
	460	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (s, 2H), 8.07 (s, 2H), 8.04 (dd, J = 3.9, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 9.5, 1.5 Hz, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 2.26 (td, J = 10.3, 4.6 Hz, 2H), 2.01 (dt, J = 11.3, 5.5 Hz, 2H), 1.75 (td, J = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 1.68 - 1.54 (m, 2H), 0.94 - 0.85 (m, 2H), 0.66 - 0.55 (m, 2H)。	391.3

|0588|

流程76



a)丙二酸、嗎啉、吡啶、100℃；b) DPPA、EtN、甲苯、室溫；c) 二苯醚、80-240℃。

(E)-3-(2-(甲氧羰基)苯基)丙烯酸(461A)

在100℃下攪拌2-甲醯基苯甲酸甲酯(2.5 g，15.23 mmol，1.0當量)、丙二酸(1.8 g，17.67 mmol及1.16當量)、嗎啉(0.15 mL)及吡啶(4 mL)之混合物4小時。冷卻至室溫後，將所得溶液倒入碎冰(50 g)與35%HCl水溶液(25 mL)之混合物中。過濾沈澱，用水(25 mL×2)洗滌。隨後，自甲醇再結晶白色固體，得到**461A** (2.0 g，63.7%產率)：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.68 (m, 1H), 7.53 - 7.60 (m, 1H), 7.41 - 7.51 (m, 1H), 6.33 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H)。

【0589】

(E)-2-(3-疊氮基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯甲酸甲酯(461B)

向**461A** (1.2 g，5.82 mmol，1.0當 量)及Et_3N (1.6 mL，11.64 mmol，2.0當量)於甲苯(15 mL)中之溶液中逐滴添加DPPA (1.2 mL，5.53 mmol，0.95當量)。在室溫下繼續攪拌混合物16小時。濃縮溶液且藉由閃蒸塔(石油醚:EtOAc=10:1)純化，得到呈白色固體狀之**461B** (1.0 g，74.6%產率)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.67 (m, 2H), 7.42 - 7.53 (m, 1H), 6.31 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H)。

【0590】

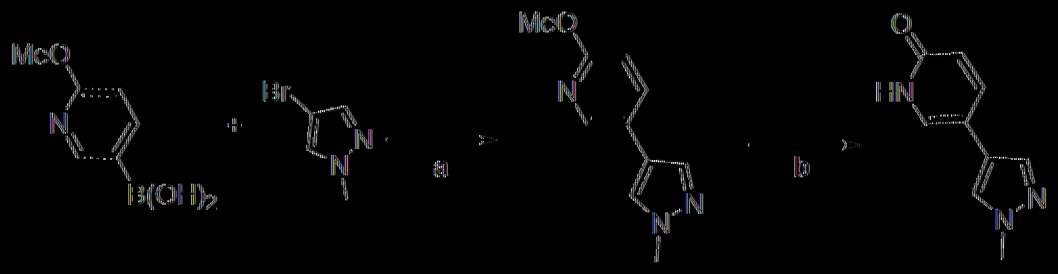
1-側氧基-1,2-二氫異喹啉-5-甲酸甲酯(461)

在80℃下，在氮氣下，攪拌**461B** (500 mg，2.16 mmol，1.0當量)於二苯基甲烷(3 mL)中之溶液1小時。隨後，繼續在240℃下攪拌混合物3小時。冷卻至室溫後，藉由閃蒸塔(石油醚:EtOAc：2:1)純化混合物，得到粗產物，且藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈白色固體狀之**實例461**

(30 mg，6.8%產率)：MS (ESI+) m/z 204.0 $(M+H)^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.51 (br. s., 1H), 8.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.46 (m, 2H), 3.90 (s, 3H)。

|0591|

流程#7



462A　　實例462

a) $Pd(dppf)Cl_2$、Cs_2CO_3、二噁烷/H_2O、110℃；b) HBr、EtOH、80℃

2-甲氧基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶(462A)

在110℃下在N_2下攪拌(6-甲氧基吡啶-3-基)硼酸(820 mg，5.4 mmol，1.0當量)、4-溴-1-甲基-1H-吡唑 (1.04 g，6.4 mmol，1.2當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (392.3 mg，0.54 mmol，0.1當量)及Cs_2CO_3 (3.5 g，10.8 mmol，2.0當量)於二噁烷/水(40 mL / 10 mL)中之懸浮液16小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間。分離有機相且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(DCM:MeOH 20:1)純化粗殘餘物，得到呈黃色固體狀之462A (662.4 mg)：ESI $(M+H)^+$ = 190.1。

|0592|

5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2(1H)-酮(實例462)

向462A (200 mg，1.1 mmol)於EtOH (0.5 mL)中之溶液中添加HBr溶液(40%於H_2O中，2.5 mL)。在80℃下攪拌反應混合物20小時。將反應

混合物冷卻至室溫且藉由逐滴添加NH_3水溶液驟化。在減壓下蒸發溶劑且藉由急驟層析(DCM:MeOH:NH4OH) = 10:1:0.1)純化粗殘餘物，得到呈灰色固體狀之實例462 (120 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.94 (dd, *J* = 9.4, 2.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 21.7, 9.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H). ESI (M+H)$^+$ = 176.1。

[0593]

流程78.



a) 131C、K_2CO_3、DMSO、140℃；b) 3-甲基咪唑-2,4-二酮、CuI、N_1,N_2-二甲基環己烷-1,2-二胺、K_3PO_4、i-PrOH、微波110℃

通用方法13

(1*S*,3*S*)-N^1-(5-碘吡啶-2-基)-N^3-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)環戊烷-1,3-二胺(463A)

在140℃下在N_2下攪拌131C (150 mg，0.669 mmol，1.0當量)、2-氟-5-碘吡啶(178.9 mg，0.802 mmol，1.2當量)及K_2CO_3 (277.2 mg，2.006 mmol，3.0當量)於DMSO (5 mL)中之懸浮液16.5小時。將反應混合物冷卻至室溫且過濾。濾液用乙酸乙酯稀釋且用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在降低真空下濃縮。藉由矽膠急驟層析(PE:EA = 1:1)純化粗殘餘物，得到463A (125.5 mg)。ESI (M+H)$^+$ = 428.1。

[0594]

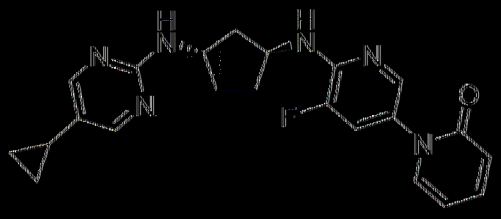
通用方法14

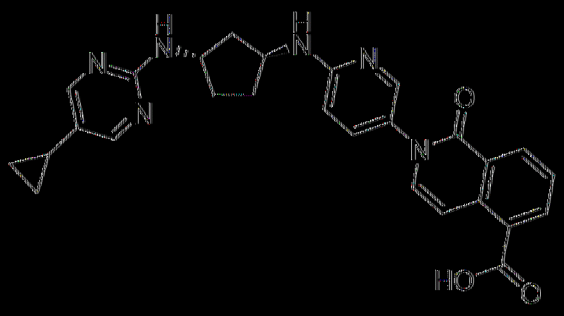
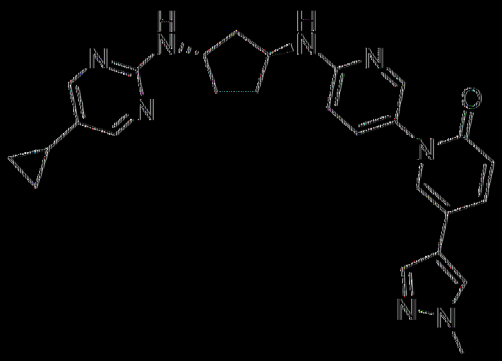
3-甲基-1-(6-(((1*S*,3*S*)-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)環戊基)胺基)吡啶-

3-基)咪唑并[2,4-*c*]嘧啶-2,4-二酮(463)

用N_2冲洗463A (65.5 mg，0.153 mmol，1.0當量)、3-甲基咪唑并[2,4-*c*]嘧啶-2,4-二酮(35.0 mg，0.307 mmol，2.0當量)、N_1,N_2-二甲基環己烷-1,2-二胺(10.9 mg，0.077 mmol，0.5當量)、CuI (14.6 mg，0.077 mmol，0.5當量)及K_3PO_4 (97.6 mg，0.460 mmol，3.0當量)於i-PrOH (3 mL)中之懸浮液。在微波照射下在110℃下攪拌反應混合物4小時。在減壓下濃縮反應混合物。藉由矽膠急驟層析(DCM:MeOH = 20:1)純化粗殘餘物，得到呈白色粉末狀之實例463 (20 mg)：^{1}H NMR (400 MHz, TFA-d_1) δ 8.8 (brs, 2H), 8.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 9.8, 2.3 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.83-4.78 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.56-4.39 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.62 - 2.49 (m, 2H), 2.54(s, 3H), 2.45 - 2.30 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 2H). ESI (M+H)$^+$ = 414.3。

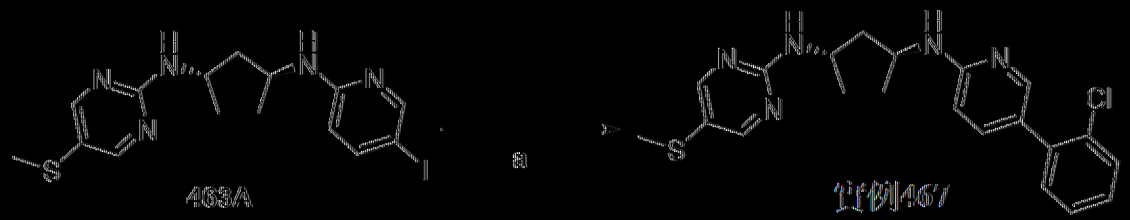
[0595] 使用以上程序，合成以下實例：

結構	實例編號	^{1}H NMR	LC-MS (M+H)$^+$
	464	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 2H), 7.85 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.53 (m, 2H), 7.44 (dd, *J* = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.47 (td, *J* = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 4.58 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 13.0, 6.7 Hz, 1H), 2.43 - 2.25 (m, 2H), 2.15 - 2.04 (m, 2H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.78 - 1.58 (m, 2H), 1.07 - 0.97 (m, 2H), 0.78 - 0.67 (m, 2H)。	407.5

	465	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-*d6*) δ: 13.34 (br. s., 1H), 8.49 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.99 - 8.11 (m, 3H), 7.46 - 7.70 (m, 4H), 7.08 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.25 - 4.48 (m, 2H), 2.06 - 2.25 (m, 2H), 1.84 - 2.02 (m, 2H), 1.65 - 1.78 (m, 1H), 1.42 - 1.60 (m, 2H), 0.78 - 0.92 (m, 2H), 0.54 - 0.68 (m, 2H)	483.3
	466	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (s, 2H), 8.14 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 3H), 7.75 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 4.59 - 4.48 (m, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.49 - 2.28 (m, 2H), 2.21 (dt, *J* = 13.2, 6.7 Hz, 2H), 1.86 (tt, *J* = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 1.82 - 1.68 (m, 2H), 1.06 - 0.97 (m, 2H), 0.76 - 0.62 (m, 2H)。	469.3

|(0596)|

流程79



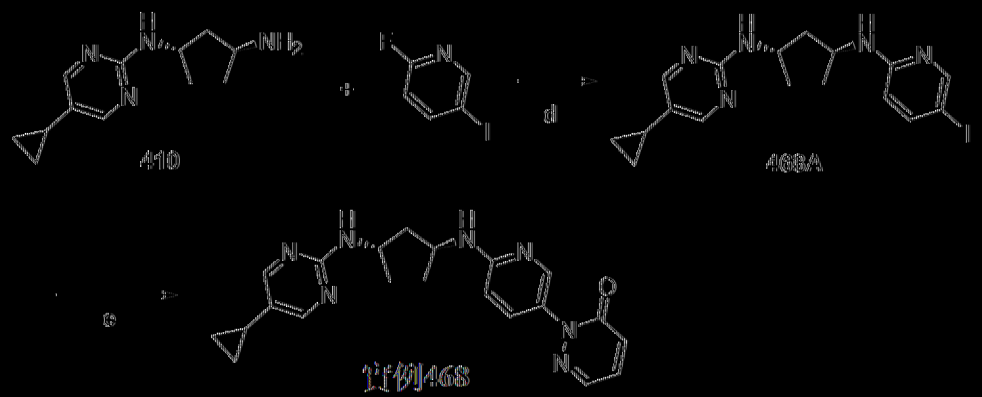
a) (2-氯苯基)硼酸，通用程序4

(1*S*,3*S*)-N^1-(5-(2-氯苯基)吡啶-2-基)-N^3-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)環戊烷-1,3-二胺(實例467)

與通用方法4中所述之方法類似的方法，自起始材料463A及(2-氯苯基)硼酸獲得標題化合物：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.20 (s, 1H), 8.53(brs, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.95 (dd, *J* = 9.2, 1.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 7.36 (dd, *J* = 5.9, 3.4 Hz, 2H), 7.25-7.27(m, 1H), 7.13 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.59 (brs, 1H), 4.24 (brs, 1H), 2.52 - 2.29 (m, 5H), 2.20 (ddt, *J* = 20.7, 13.8, 7.0 Hz, 2H), 1.99 - 1.86 (m, 1H), 1.74 (dt, *J* = 13.0, 6.6 Hz, 1H). ESI (M+H)$^+$ = 412.3。

|0597|

流程80



d)通用方法6；
c)噻嗪-3(2*H*)-酮、CuI、(1*S*,2*S*)-*N*^{1},*N*^{2}-二甲基環己烷-1,2-二胺、K_2CO_3、DMSO、135℃

(1*S*,3*S*)-N^1-(5-環丙基嘧啶-2-基)-N^3-(5-碘吡啶-2-基)環戊烷-1,3-二胺(468A)

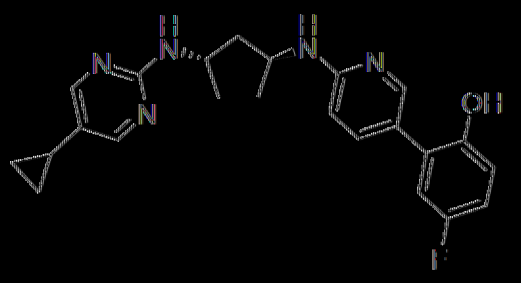
類似於上文所述方法之方法，自起始材料425C (44.5 g，208.7 mmol，1.0當量)獲得呈淡色固體狀之425D (24.7 g)。LCMS |M+H|$^+$ 422。

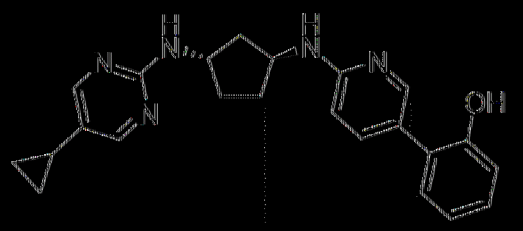
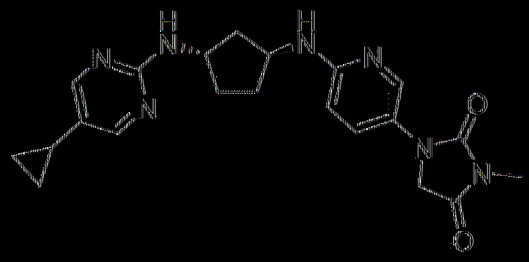
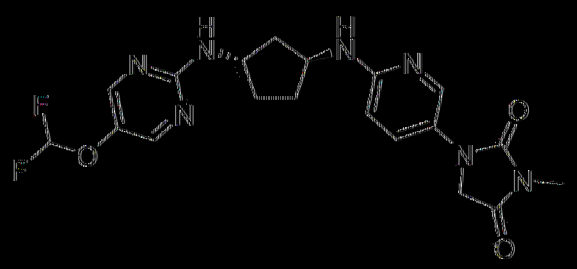
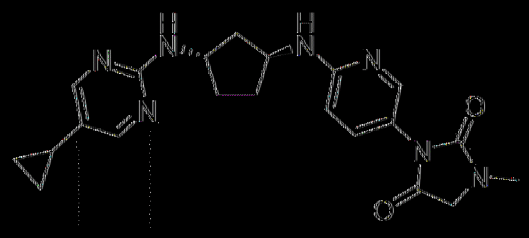
|0598|

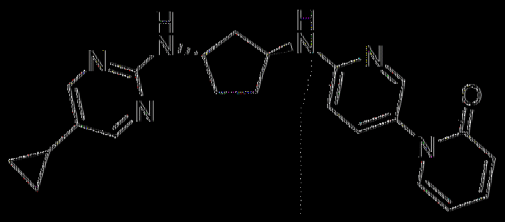
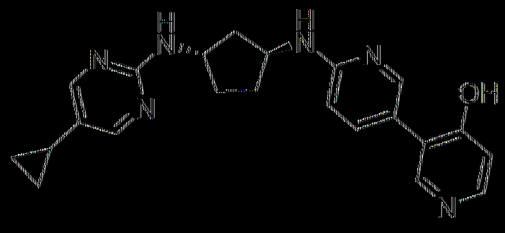
2-(6-(((1*S*,3*S*)-3-((5-環丙基嘧啶-2-基)胺基)環戊基)胺基)吡啶-3-基)噻嗪-3(2*H*)-酮(實例468)

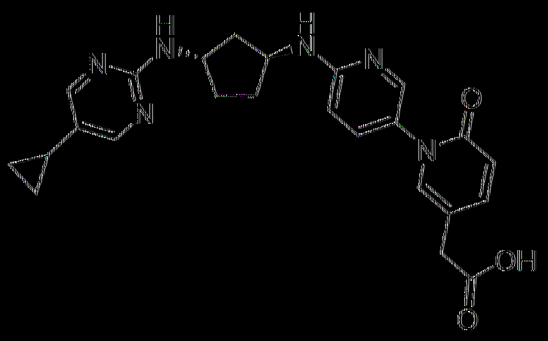
向468A (18.7 g，44.4 mmol，1.0當量)、噠嗪-3(2H)-酮(8.53 g，88.8 mmol，2.0當量)、(1*S*,2*S*)-*N*^{1},*N*^{2}-二甲基環己烷-1,2-二胺(1.26 g，8.88 mmol，0.2當量)及CuI (0.85 g，4.44 mmol，0.1當量)於DMSO (150 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (18.5 g，133.2 mmol，3.0當量)且所得系統在135℃下在N_2下攪拌12小時。將反應混合物冷卻至室溫且倒入水(1 L)中且用乙酸乙酯(150 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾乙酸乙酯相且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(用DCM:MeOH=100:1至50:1溶離)純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之實例468 (25.3 g)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 2H), 8.02 (dd, *J* = 3.9, 1.6 Hz, 2H), 7.60 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 9.4, 3.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 9.5, 1.6 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.42 – 4.27 (m, 2H), 2.34 – 2.18 (m, 2H), 1.99 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.81 – 1.70 (m, 1H), 1.65 – 1.53 (m, 2H), 0.95 – 0.85 (m, 2H), 0.66 – 0.54 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ = 390。

[0599] 使用以上程序，合成以下實例：

結構	實例編號	^{1}H NMR	LC-MS $(M+H)^+$
	469	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.70 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.04 – 6.93 (m, 1H), 6.83 (dd, *J* = 7.0, 2.8 Hz, 2H), 6.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.42 – 4.24 (m, 2H), 2.37 – 2.15 (m, 3H), 2.10 – 1.91 (m, 3H), 1.75 (ddd, *J* = 13.5, 8.4, 5.1 Hz, 1H), 1.60 (dd, *J* = 12.7, 8.8 Hz, 2H), 0.96 – 0.85 (m, 2H), 0.60 (dt, *J* = 6.2, 4.7 Hz, 2H)。	406.3

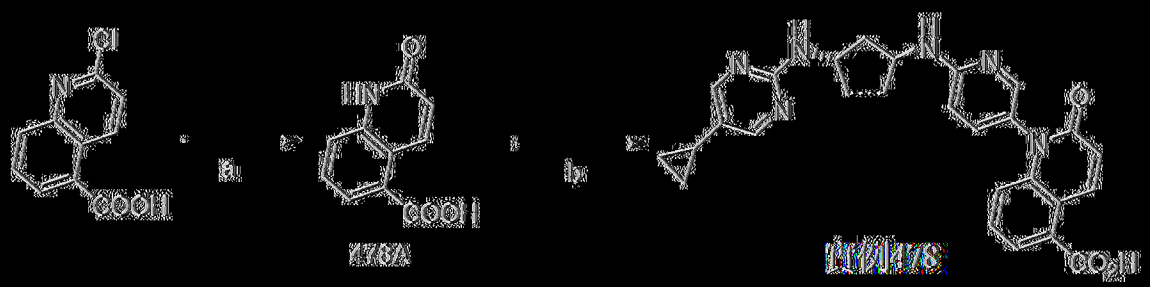
	470	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.43 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 2.36 – 2.26 (m, 2H), 2.14 – 1.95 (m, 3H), 1.75 – 1.64 (m, 2H), 1.58 (s, 1H), 0.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.58 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H)。	388.3
	471	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.50 – 4.35 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.32 (dd, *J* = 10.2, 5.3 Hz, 2H), 1.72 (td, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 1.67 – 1.53 (m, 2H), 0.92 (dd, *J* = 13.2, 6.0 Hz, 2H), 0.59 (q, *J* = 5.0 Hz, 2H)。	408.4
	472	^{1}H NMR (400 MHz, TFA-d) δ 8.47 (t, *J* = 103.6 Hz, 4H), 7.24 (s, 1H), 6.61 (t, *J* = 70.1 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.44 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.57 (s, 2H), 2.39 (d, *J* = 18.4 Hz, 2H), 1.93 (s, 2H)。	431.3
	473	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 2H), 7.91 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.42 – 4.25 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.30 – 2.16 (m, 2H), 2.03 – 1.93 (m, 2H), 1.75 (ddd, *J* = 17.0, 8.5, 5.2 Hz, 1H), 1.63 – 1.52 (m, 2H),	408.4

	474	0.90 (ddd, *J* = 12.8, 7.4, 4.1 Hz, 2H), 0.65 - 0.58 (m, 2H)。 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.93 (s, 2H), 7.93 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 1H), 6.62-6.59 (m, 2H), 6.47-6.43 (m, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 2H), 2.27-2.23 (m, 2H), 2.00-1.97 (t, *J* = 13.6Hz, 2H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.62-1.56 (m, 2H), 0.93-0.89 (m, 2H) 0.68-0.64 (m, 2H)。	389
	475	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39-8.39 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.15-8.12 (m, 4H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.09-7.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.61-6.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 2.43-2.26 (m, 2H), 2.18-2.03 (m, 2H), 2.43-2.26 (m, 2H), 2.18-2.03 (m, 2H), 1.81-1.66 (m, 3H), 0.95-0.89 (m, 2H), 0.64-0.60(m, 2H)。	391
	476	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 2H), 8.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.50 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 12.4, 6.2 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.69 - 3.58 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 2.50 - 2.24 (m, 2H), 2.24 - 2.08 (m, 2H), 1.84 (tt, *J* = 8.5, 5.2 Hz, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 2H), 1.05 - 0.93 (m, 2H), 0.77 - 0.60 (m, 2H)。	452.5

	477	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.15 (s, 2H), 8.08-8.01 (m, 1H), 7.79-7.77 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.54-7.53 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.96-6.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.63-6.60 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.46-4.39 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.49-3.47 (m, 2H), 2.40-2.26 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.83-1.76(m, 1H), 1.74-1.65 (m, 2H), 0.97-0.88(m, 2H), 0.66-0.61 (m, 2H)。	447.4

|0600|

流程14



a) AcOH、H_2O、130℃；b) Cs2、K_2CO_3、甲醇-水、DMSO、120℃、微波。

2-側氧基-1,2-二氫吡啶-5-甲酸(478A)

在130℃下攪拌2-氯吡啶-5-甲酸(300 mg，1.45 mmol，1.0當量)於AcOH (5 mL)及H_2O (2 mL)中之懸浮液隔夜。將反應物冷卻至0℃且攪拌0.5小時。藉由過濾收集沈澱物，且在真空中乾燥固體，得到478A (250 mg)。

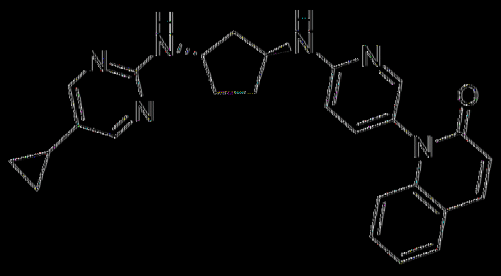
|0601|

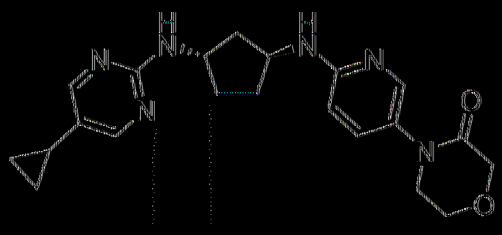
1-(6-(((1S,3S)-3-((5-環丙基嘧啶-2-基)胺基)環戊基)胺基)吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-5-甲酸(實例478)

用N_2沖洗478A (18m g，0.1 mmol，1.0當量)、(1S,3S)-N1-(5-環丙

基嘧啶-2-基)-N3-(5-碘吡啶-2-基)環戊烷-1,3-二胺(40 mg，0.1 mmol，1.0當量)、喹啉-8-醇(3 mg，0.02 mmol，0.2當量)、CuI (4 mg，0.02 mmol，0.2當量)、K_2CO_3 (20 mg，0.15 mmol，1.5當量)於DMSO (3mL)中之懸浮液。隨後在120℃下在微波照射下攪拌反應混合物2小時。過濾反應混合物且將濾液分配於乙酸乙酯(5 mL)與水(10 mL)之間。在分離之後，在減壓下濃縮水相。藉由製備型HPLC純化粗殘餘物，得到實例478 (4.7 mg)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.11 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.67 – 7.50 (m, 1H), 7.27-7.15 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.58-4.45 (m, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 2.53 – 2.28 (m, 2H), 2.27 – 2.06 (m, 2H), 1.91-1.68(m, 3H), 1.03-0.92(m, 2H), 0.73-0.63 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H). ESI $(M+H)^+$ = 483。

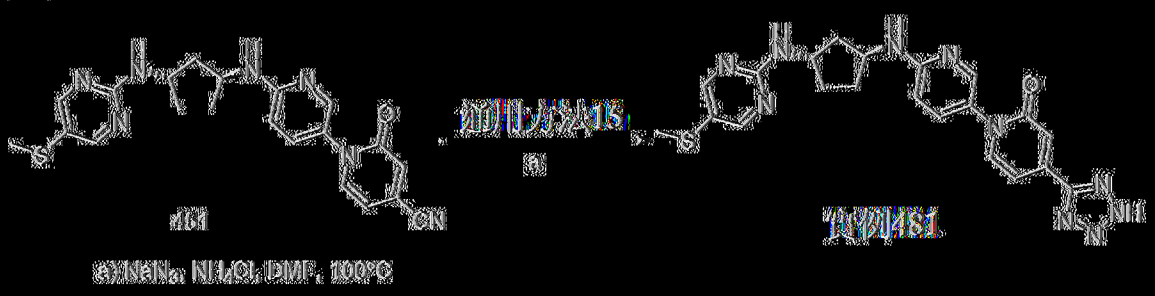
[0602] 使用以上程序，合成以下實例：

結構	實例編號	^{1}H NMR	LC-MS $(M+H)^+$
	479	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.22 (s, 2H), 8.11-8.01 (m, 2H), 7.83 – 7.73 (m, 2H), 7.53 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.56-4.44 (m, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 2.51-2.29 (m, 2H), 2.28-2.12 (m, 2H), 1.90-1.68 (m, 3H), 1.03-0.91 (m, 1H), 0.76-0.60(m, 1H)	439

	480	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 2H), 7.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 3H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 2.31 - 2.15 (m, 2H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.64 - 1.50 (m, 2H), 0.94 - 0.86 (m, 2H), 0.63 - 0.56 (m, 2H)。	395

[0603]

流程75



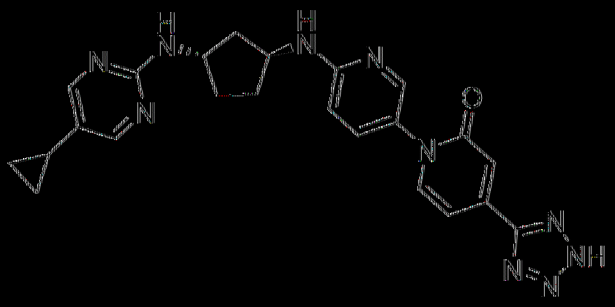
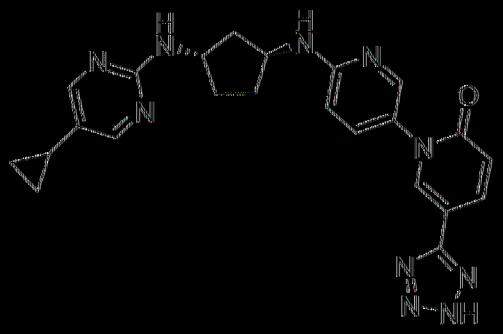
通用方法15

6'-(((*1S*,*3S*)-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)環戊基)胺基)-4-(2H-四唑-5-基)-2H-[1,3'-聯吡啶]-2-酮(實例481)

在100℃下攪拌451 (35 mg，0.083 mmol，1.0當量)、NH_4Cl (44 mg，0.83 mmol，10.0當量)及NaN_3 (54 mg，0.83 mmol，10.0當量)於DMF (2 mL)中之混合物5小時。將混合物冷卻至室溫且過濾。濾液藉由製備型HPLC純化，得到呈黃色固體狀之實例481 (13 mg，33.7%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.37 (s, 2H), 8.15 (d, *J* = 2.0Hz, 1H), 7.98(dd, *J* = 2.1 Hz, 9.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 0.4 Hz, 7.2 Hz,1H), 7.34 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 4.46-4.50 (m, 1H), 4.27-4.31 (m,

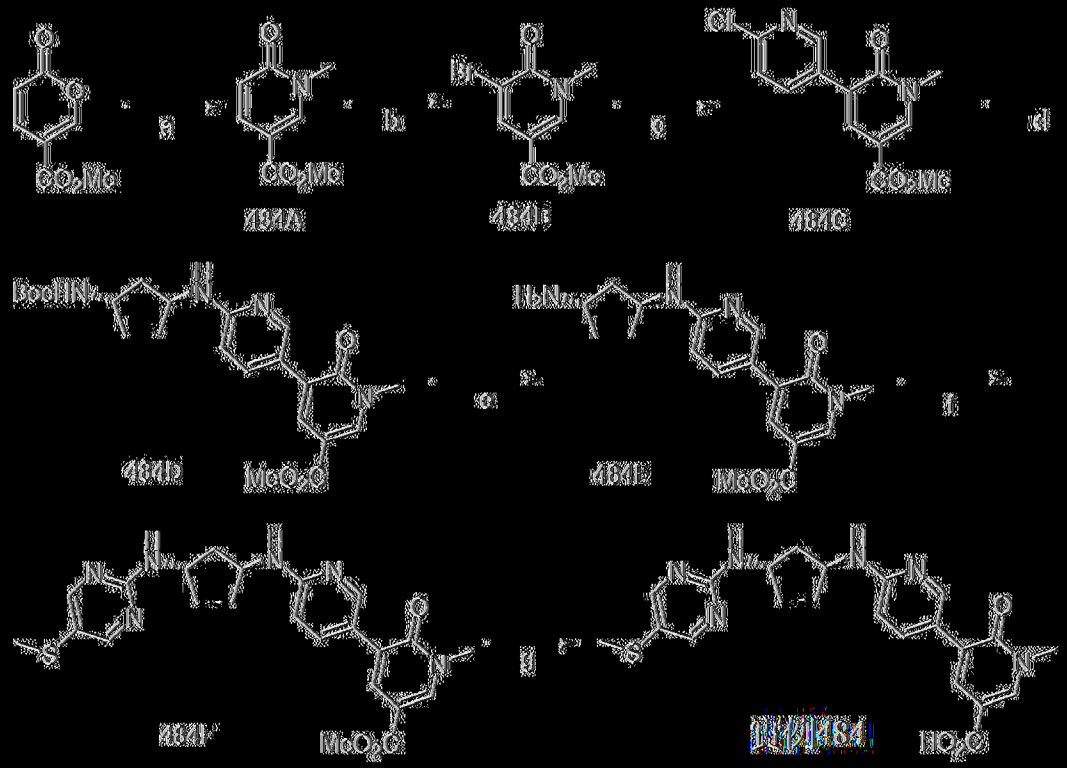
1H), 2.43-2.43 (m, 5H), 2.11-2.18 (m, 2H), 1.71-1.80 (m, 2H). LCMS [M+H]+ = 463.4。

[0604] 使用以上程序，合成以下實例：

結構	實例編號	^{1}H NMR	LCMS (M+H)$^+$
	482	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.28(s, 2H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 7.07(d, J = 9.2Hz, 1H), 4.52-4.51 (m, 1H), 4.34-4.31 (m, 1H), 2.43-2.30(m, 2H), 2.19-2.14(m, 2H), 1.78-1.72(m, 3H), 0.99-0.97(m, 2H), 0.72-0.689(m, 2H)。	457.5
	483	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.23(s, 2H), 8.17-8.14 (m, 2H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 0.8, 9.6 Hz, 1H), 4.50-4.47 (m, 1H), 4.34-4.31 (m, 1H), 2.43-2.30 (m, 2H), 2.17-2.14(m, 2H), 1.85-1.70 (m, 3H), 1.01-0.96 (m, 2H), 0.71-0.67 (m, 2H)。	457.4

[0605]

流程 6



a) $McNH_2$、EtOH、60℃；b) NBS、HOAc、80℃；c) (6-氯吡啶-3-基)硼酸，通用程序4；d) ((1S,3S)-3-胺基環戊基)胺基甲酸第三丁酯，通用程序2；e) TEA、DCM；f) 2-氯-5-(甲硫基)嘧啶，通用程序6；g)通用程序7。

1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(484A)

在60℃下在密封管中攪拌2-側氧基-2H-哌喃-5-甲酸甲酯(3 g，19.465 mmol，1.0當量)及甲胺(33%於EtOH中，1.904 g，20.439 mmol，1.05當量)於EtOH (10 mL)中之溶液18小時。將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(PE:EA=1:2)純化粗殘餘物，得到呈黃色固體狀之484A (393.6 mg)。ESI $(M+H)^+$ = 168.1

|(0606)|

5-溴-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲酸甲酯(484B)

在80℃下攪拌484A (393.6 mg，2.355 mmol，1當量)及NBS (628.6

mg，3.532 mmol，1.5當量)於AcOH (16 mL)中之溶液2小時。將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(PE:EA=1:1)純化粗殘餘物，得到呈白色固體狀之**484B** (377.3 mg)： ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.68 (s, 3H). ESI (M+H) $^+$ = 246.0。

【0607】

6'-氯-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-[3,3'-聯吡啶]-5-甲酸甲酯(484C)

類似於上文所述方法之方法，自起始材料**484B**及(6-氯吡啶-3-基)硼酸獲得**484C**：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.21 - 8.13 (m, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.69 (s, 3H). ESI (M+H) $^+$ = 279.2

【0608】

6'-(((1*S*,3*S*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)環戊基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-[3,3'-聯吡啶]-5-甲酸甲酯(484D)

類似於上文所述方法之方法，自起始材料**484C**及((1S,3S)-3-胺基環戊基)胺基甲酸第三丁酯獲得**484D**：ESI (M+H) = 443.3

【0609】

6'-(((1*S*,3*S*)-3-胺基環戊基)胺基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-[3,3'-聯吡啶]-5-甲酸甲酯(484E)

向**484D** (35 mg)於DCM (1 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (1 mL)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘且接著在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於MeOH中，隨後添加離子交換樹脂(Ambersep® 900 OH^-形式)以將pH水準

調節至8。過濾混合物且在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色油狀之484E (27 mg) 8。

[0610]

1-甲基-6'-(((1*S*,3*S*)-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)環戊基)胺基)-2-側氧基-1,2-二氫-[3,3'-聯吡啶]-5-甲酸甲酯(484F)

類似於上文所述方法之方法，自起始材料484E及2-氯-5-(甲硫基)嘧啶獲得484F：ESI (M+H)$^+$ = 467.2。

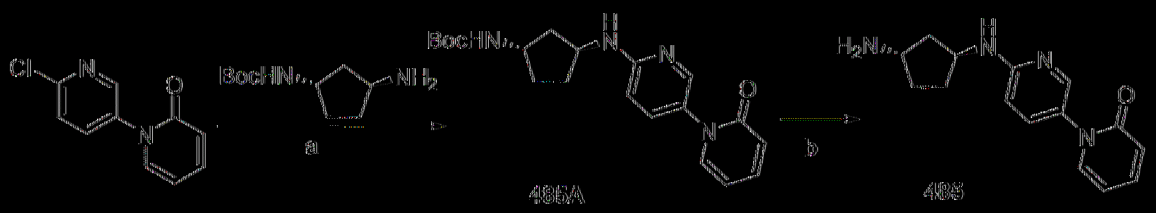
[0611]

1-甲基-6'-(((1*S*,3*S*)-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)環戊基)胺基)-2-側氧基-1,2-二氫-[3,3'-聯吡啶]-5-甲酸(實例484)

類似於上文所述方法之方法，自起始材料484F獲得實例484：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (dd, *J* = 14.0, 2.1 Hz, 2H), 8.35 (s, 2H), 8.25 (dd, *J* = 10.7, 2.2 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 2.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.33 - 2.27 (m, 1H), 2.22 - 2.07 (m, 2H), 1.84 - 1.65 (m, 2H). ESI (M+H)$^+$ = 453.3。

[0612]

流程77

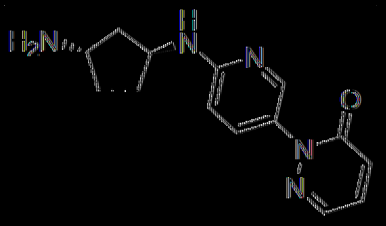


a)通用程序2；b)通用程序6

6'-(((1S,3S)-3-胺基環戊基)胺基)-2H-[1,3'-聯吡啶]-2-酮(485)

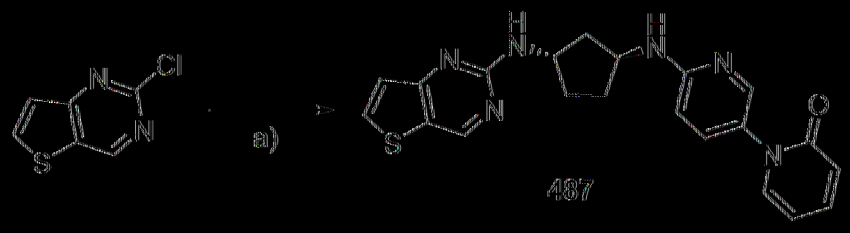
與通用方法2及通用程序6中所述之方法類似的方法，自起始材料6'-氯-2H-[1,3'-聯吡啶]-2-酮獲得485：m/z 271.0 [M+H]+。

[0613] 使用以上程序，合成以下實例：

結構	實例編號	^{1}H NMR	LC-MS (M+H)+
	486		271.1

[0614]

流程18



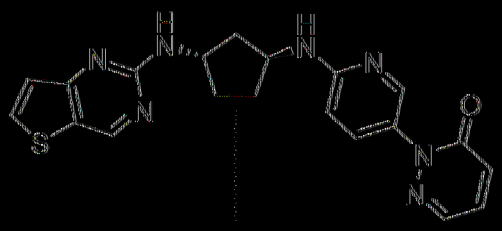
a) DIPEA、DMA、150℃

6'-(((1*S*,3*S*)-3-(噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基胺基)環戊基)胺基)-2H-[1,3'-聯吡啶]-2-酮(487)

在150℃下攪拌485 (150 mg，0.405 mmol，1.0當量)、DIPEA (260 mg，2.0 mmol，5.0當量)及2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶(69 mg，0.405 mmol，1.0當量)於DMA (2 mL)中之溶液30分鐘。用乙酸乙酯(10 mL)稀釋所得混合物，用水(2×10 mL)洗滌，且用乙酸乙酯(4×20 mL)萃取水相。合併之有機物在真空下濃縮且用製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之487 (12 mg)：LCMS m/z 405 [M+H]+。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.73 (brs, 1H), 10.21 (brs, 1H), 9.03 (brs, 1H), 8.19 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 9.4, 2.3 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.54 – 7.43

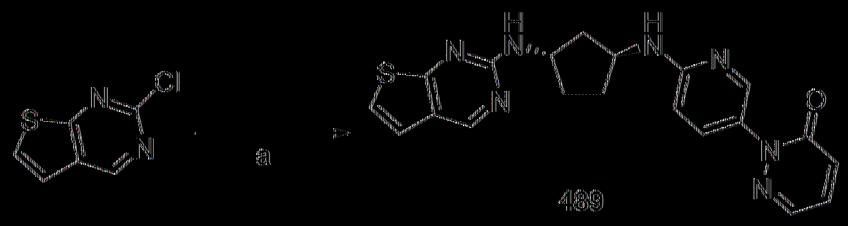
(m, 2H), 7.41 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 6.69 (dd, *J* = 9.3, 1.2 Hz, 1H), 6.38 – 6.29 (m, 1H), 4.81 – 4.59 (m, 1H), 4.53 – 4.25 (m, 1H), 2.52 – 2.31 (m, 3H), 2.08 (dt, *J* = 14.3, 7.8 Hz, 1H), 1.98 – 1.77 (m, 2H)。

|0615| 使用以上程序，合成以下實例：

結構	實例編號	^{1}H NMR	LC-MS (M+H)$^+$
	488	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.83 (s, 1H), 8.16 (dd, *J* = 2.7, 0.7 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 8.01 (dt, *J* = 3.0, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 9.5, 4.2, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 9.4, 1.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.49 (p, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.36 (p, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.40 – 2.22 (m, 2H), 2.12 – 1.98 (m, 2H), 1.63 (ddt, *J* = 15.5, 9.8, 5.0 Hz, 2H)。	406.1

|0616|

流程19

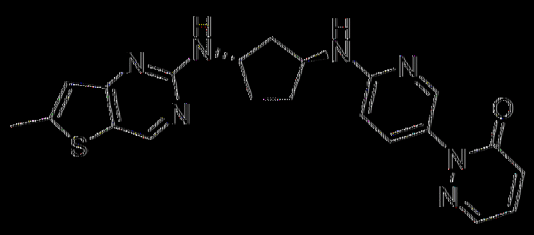


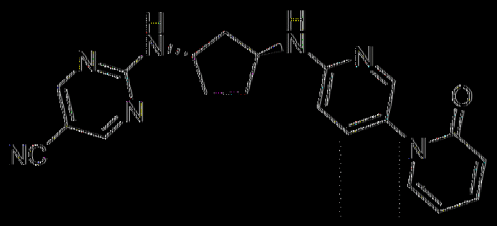
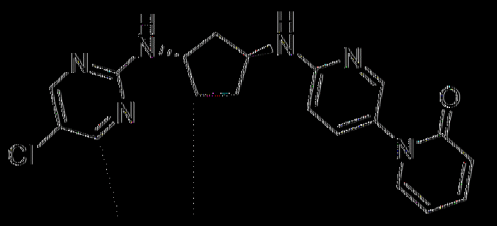
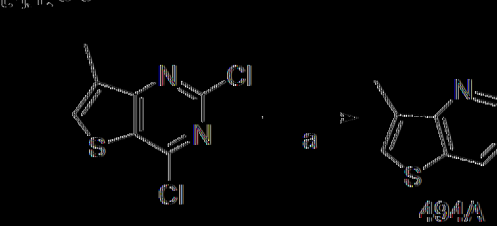
a) 486 DIPEA、DMSO 100℃

2-(6-(((1S,3S)-3-(噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)環戊基)胺基)吡啶-3-基)噠嗪-3(2H)-酮(489)

在N_2下在100℃下攪拌486 (50 mg，0.18 mmol)、5-氯噻唑[4,5-d]嘧啶(30.5 mg，0.18 mmol)、DIPEA (70 mg，0.54 mmol)於DMSO (5 mL)中之溶液隔夜。用EA及水萃取反應混合物。有機相用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型TLC及製備型HPLC純化粗殘餘物，得到2.6 mg 489 (2.3 mg)：ESI $(M+H)^+$ = 406.48；^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 3.8, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.16 - 7.06 (m, 2H), 4.67 - 4.48 (m, 1H), 4.36 - 4.23 (m, 1H), 2.52 - 2.31 (m, 2H), 2.30 - 2.12 (m, 2H), 1.86 - 1.69 (m, 2H)。

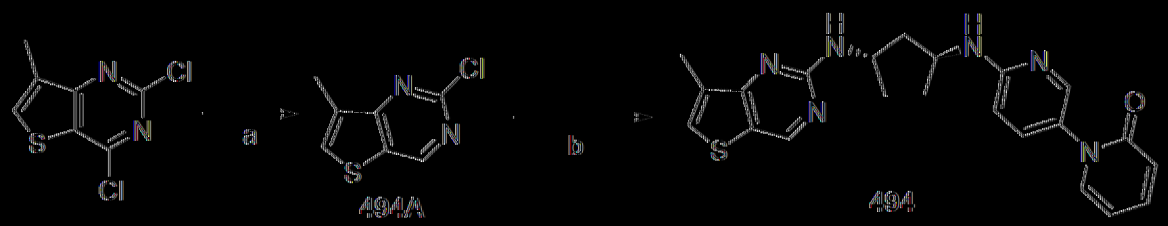
[0617] 使用以上程序，合成以下實例：

結構	實例編號	^1H NMR	LC-MS $(M+H)^+$
	490	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (m., 1H), 8.09 (dd, *J* = 3.9, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 7.17 - 7.05 (m, 2H), 7.00 (m,1H), 4.58 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.52 - 2.30 (m, 2H), 2.21 (m 2H), 1.80 (m, 2H)。	420.5
	491	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49(s, 2H), 7.95 7.74(m, 1H), 7.63 7.57(m, 2H), 7.44 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.60 6.63 (m, 2H), 6.44 6.48 (m, 1H), 4.52 4.48(m, 1H), 4.37 4.34(m, 1H),	417.3

	492	2.31–2.24(m, 2H), 2.07–2.00(m, 2H), 1.66–1.61(m, 2H)。	374.2
	493	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 0.4, 2.8 Hz, 1H), 7.63–7.57 (m, 2H), 7.46–7.43 (m, 1H), 6.62–6.60 (m, 2H), 6.48–6.44 (m, 1H), 4.52–4.50 (m, 1H), 4.36–4.34 (m, 1H), 2.28–2.25 (m, 2H), 2.05–1.77 (m, 2H), 1.62–1.66 (m, 2H)。	383.3
	493	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 2H), 7.93 (dd, J = 0.4, 2.8 Hz, 1H), 7.63–7.57 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 6.63–6.60 (m, 2H), 6.48–6.44 (m, 1H), 4.39–4.32 (m, 2H), 2.28–2.23 (m, 2H), 2.02–1.97 (m, 2H), 1.64–1.58 (m, 2H)。	383.3

|(0618)|

流程80



a) H_2、$Pd(OH)_2$、NaOAc、EA/*i*-PrOH、室溫；b) K_2CO_3、DMSO、140℃

2-氯-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶(494A)

在巴氏設備(Parr apparatus)中在H_2氛圍(50 psi)下在室溫下攪拌2,4-二氯-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶(500 mg，2.3 mmol，1當量)、$Pd(OH)_2$

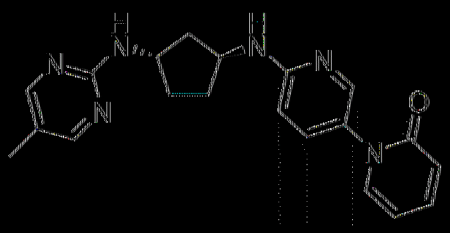
(20%/碳 ，200 mg，0.14 mmol，0.55當 量)及NaOAc (400 mg，4.8 mmol，2.0當量)於EA (8 mL)及i-PrOH (1 mL)中之懸浮液18小時。在矽藻土上過濾反應混合物且在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠急驟層析(PE:EA=4:1)純化粗殘餘物，得到呈白色粉末狀之**494A** (320 mg)。ESI $(M+H)^+$ = 185.0; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (s, 1H), 7.73 (q, *J* = 1.1 Hz, 1H), 2.51 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H)。

【0619】

6'-(((1*S*,3*S*)-3-((7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)胺基)環戊基)胺基)-2H-[1,3'-聯吡啶]-2-酮(494)

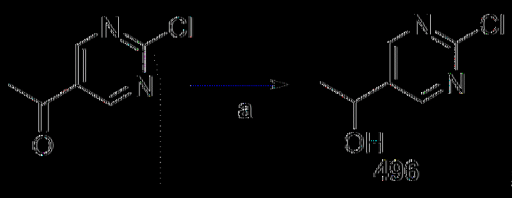
在140℃下在N_2下攪拌**494A** (28.45 mg，0.1541 mmol，1.0當量)、**485** (50 mg，0.185 mmol，1.2當量)及K_2CO_3 (63.9 mg，0.462 mmol，3.0當量)於DMSO (5 mL)中之懸浮液16小時。用DCM及水萃取反應混合物。有機相用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。粗殘餘物藉由矽膠急驟層析(DCM:MeOH=20:1)純化，得到呈白色粉末狀之494 (10.4 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 6.8, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 9.0, 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.27 (td, *J* = 6.7, 1.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.39 (m, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 1H), 2.27 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 2.16 (dd, *J* = 9.8, 5.4 Hz, 2H), 2.03 - 1.86 (m, 3H), 1.63 - 1.47 (m, 1H). ESI $(M+H)^+$ = 419.3

【0620】使用以上程序，合成以下實例：

結構	實例編號	^{1}H NMR	LC-MS (M+H)$^+$
	495	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.53 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.56(brs, 2H) 7.91 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 7.24 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.32 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.42 - 4.25 (m, 1H), 2.48 - 2.28 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 1H), 1.79 (ddd, J = 12.5, 11.1, 7.0 Hz, 1H)。	363.4

|(0621)|

流程81



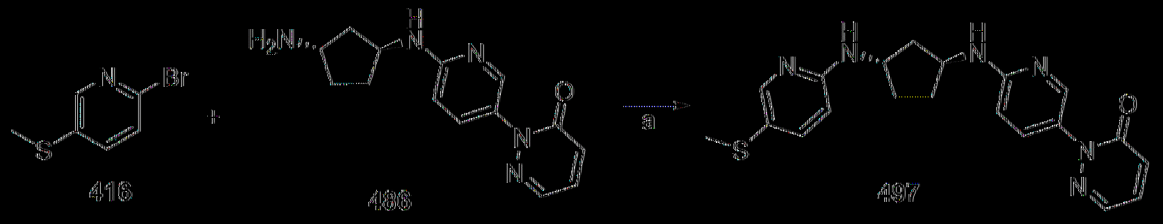
a)$NaBH_4$、MeOH、0℃，

1-(2-氯嘧啶-5-基)乙-1-醇(496)

在0℃下向1-(2-氯嘧啶-5-基)乙-1-酮(500 mg，3.2 mmol，1.0當量)於MeOH (15 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (240 mg，6.4 mmol，2.0當量)。在室溫下攪拌2小時之後，將水(5 mL)添加至以上混合物中以淬滅反應物。在減壓下濃縮所得混合物，且藉由矽膠管柱層析(石油醚:乙酸乙酯=5:1/乙酸乙酯)純化粗殘餘物，得到呈淡色固體狀之496 (100 mg)。ESI $[M+H]^+$ = 159.1。

|(0622)|

流程82



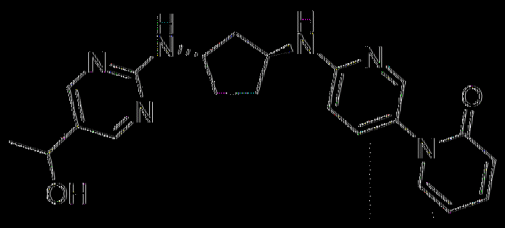
416　　486　　497

a)通用程序2

2-(6-(((1S,3S)-3-((5-(甲硫基)吡啶-2-基)胺基)環戊基)胺基)吡啶-3-基)噠嗪-3(2H)-酮(497)

與通用方法2中所述之方法類似的方法，自起始材料416及486獲得497：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 3.8, 1.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 9.4, 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 7.00 (ddd, *J* = 9.6, 6.5, 5.0 Hz, 3H), 4.37 – 4.20 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.37 – 2.29 (m, 2H), 2.17 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.80 – 1.67 (m, 2H). ESI $(M+H)^+$ = 395.3

[0623] 使用以上程序，合成以下實例：

結構	實例編號	^{1}H NMR	LC-MS $(M+H)^+$
	498	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 2H), 7.59 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6.64 (m, 1H), 4.72 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.37 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.43 (d, *J* = 10 Hz, 3H)。	393.2

[0624]

流程83

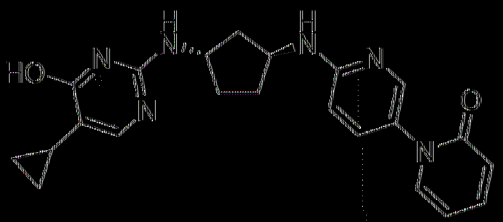


通用程序16

6'-(((1S,3S)-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)環戊基)胺基)-[3,3'-聯吡啶]-4-醇(實例499)

向化合物402 (40 mg，0.1 mmol，1當量)於NMP (3 mL)中之溶液中添加LiCl (42 mg，1 mmol，10當量)及對甲苯磺酸(172 mg，1 mmol，10當量)。在180℃下攪拌混合物4小時且冷卻至室溫。混合物用水(10 mL)稀釋且接著用飽和$NaHCO_3$鹼化至pH=10。所得混合物用乙酸乙酯(10 mL×6)萃取，合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化所得殘餘物，得到呈黃色固體狀之實例499 (10 mg，26%)：LCMS $[M+H]^+$ = 395；^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8.33 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 6.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.45-4.35 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.30-2.24 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 2H)。

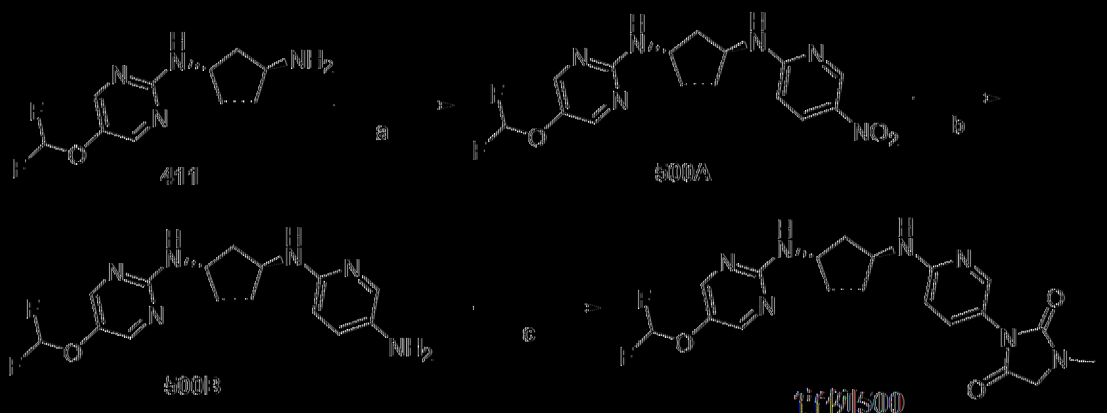
[0625] 使用以上程序，合成以下實例：

結構	實例編號	^1H NMR	LC-MS $(M+H)^+$
	499A	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.67-7.53 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.65-6.55 (m, 2H), 6.46 (td, J = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 4.40-4.25 (m, 2H), 2.31-2.19 (m, 2H), 1.98 (t, J	405

		6.7 Hz, 2H), 1.68 - 1.49 (m, 3H), 0.84 - 0.73 (m, 2H), 0.49 (s, 2H)。		

|(0626)|

流程84



a) 2-氯-5-硝吡啶、K_2CO_3、DMF、80℃；b) H_2、10% Pd/C、室溫；
c) 1)氨甲酸4-硝基苯酯、DIPEA、CH_3CN；2)甲基丙烯酸酐與碳酸、DIPEA、室溫。

(1*S*,3*S*)-N^1-(5-(三氟甲氧基)嘧啶-2-基)-N3-(5-硝吡啶-2-基)環戊烷-1,3-二胺(500A)

在80℃下攪拌411 (43 g，176 mmol，1.0當量)、2-氯-5-硝吡啶(27.9 g，176 mmol，1.0當量)及K_2CO_3 (48.6 g，382 mmol，2.0當量)於DMSO (500 mL)中之懸浮液16小時。將反應混合物冷卻至室溫且過濾。將濾液分配於EA (400 mL)與水(400 mL)之間；且用EA (300 mL)萃取水相。合併之有機相用鹽水(400 mL)洗滌且接著在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EA = 3:1)純化粗殘餘物，得到500A (52 g)。

|(0627)|

N^2-((1*S*,3*S*)-3-((5-(三氟甲氧基)嘧啶-2-基)胺基)環戊基)吡啶-2,5-二胺(500B)

向500A (45 g，123 mmol，1.0當量)於MeOH (450 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (4.5 g)。隨後用H_2使反應混合物脫氣三次且在H_2下在室溫

下攪拌8小時。經由矽藻土過濾反應混合物。濃縮濾液以移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(EA:MeOH=30:1)純化殘餘物，得到**500B** (31 g)。

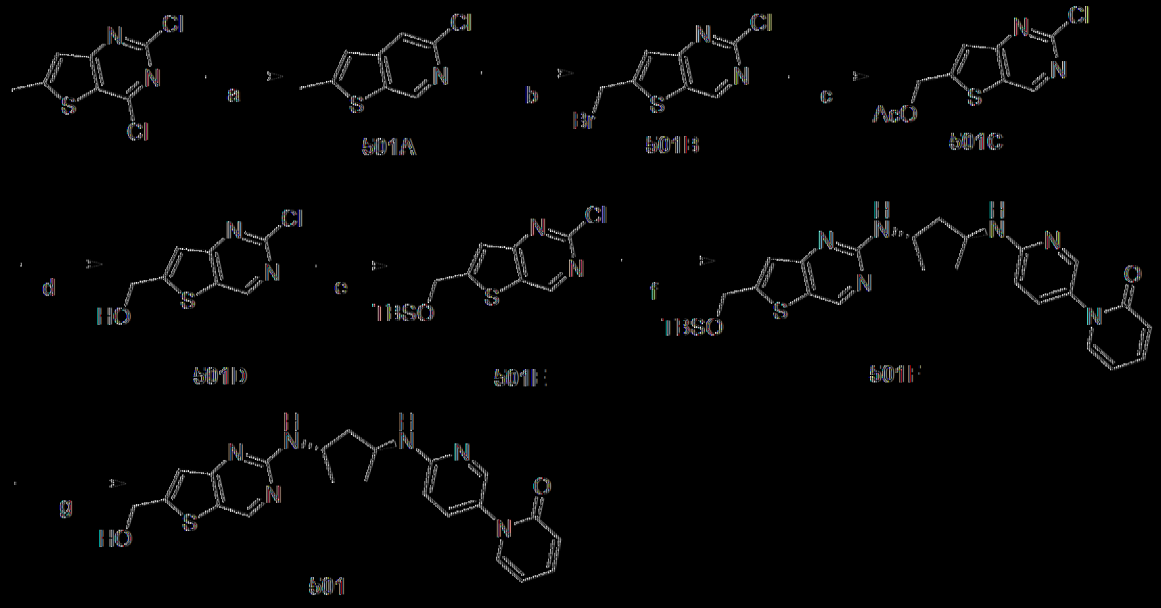
【0628】

3-(6-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)胺基)環戊基)胺基)吡啶-3-基)-1-甲基咪唑啶-2,4-二酮(實例500)

在室溫下攪拌**500B** (27.2 g，81mmol，1.0當量)及氯甲酸4-硝基苯酯(16.3 g，81 mmol，1.0當量)於乙腈(280 mL)中之溶液1小時。將甲基甘胺酸甲酯鹽酸鹽(11.8 g，84 mmol，1.1當量)及DIPEA (31.3 g，24.2 mmol，3.0當量)添加至反應物中且再攪拌16小時。濃縮反應混合物以移除大部分溶劑，且使殘餘物分配於DCM (70 mL)與水(70 mL)之間。分離且濃縮有機相。藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH=40:1)純化所得殘餘物，得到呈漿液狀之粗產物。化合物藉由在PE/EA (4:1，40 mL)中濕磨來進一步純化且用含活性碳之MeOH去色，得到**實例500** (25 g)：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 2H), 7.91 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.93 - 6.43 (m, 2H), 4.47 - 4.25 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.35 - 2.19 (m, 2H), 2.12 - 1.87 (m, 2H), 1.69 - 1.46 (m, 2H)。

【0629】

流程85



a) Zn、AcOH、MeOH，b) NBS、AIBN、CCl_4，c) AcOCs、DMF，d) K_2CO_3、DMF，e) TBSCl、Et_3N、DMF, f) 485、通用程序5；g) TBAF

2-氯-6-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶(501A)

在70℃下攪拌2,4-二氯-6-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶(1.5 g，6.85 mmol，1.0當量)、鋅(1.8 g，27.39 mmol，4.0當量)及乙酸(2.4 mL，41.08 mmol，6.0當量)於甲醇(30 mL)中之溶液16小時。冷卻至室溫後，過濾混合物，以MeOH(30 mL×2)洗滌濾餅。濃縮濾液以藉由閃蒸塔(石油醚:EtOAc 4:1)純化，獲得呈白色固體狀之501A (620 mg，47.6%產率)。MS (ESI+) m/z 185.0 $(M+H)^+$

|(0630)|

6-(溴甲基)-2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶(501B)

使501A (600 mg，3.25 mmol，1.0當量)、N-溴丁二醯亞胺(694.0 mg，3.90 mmol，1.2當量)及AIBN (26.7 mg，0.16 mmol，0.05當量)於四氯化碳(20 mL)中之溶液在密封管中回流16小時。冷卻至室溫後，混合

物經濃縮且藉由閃蒸塔(石油醚:EtOAc：4:1)純化，獲得呈黃色固體狀之**501B** (614 mg，71.2%產率)。MS (ESI+) m/z 262.9 $(M+H)^+$

【0631】

乙酸(2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲酯(501C)

在室溫下攪拌**510B** (600 mg，2.3 mmol，1.0當量)及乙酸銫(2.2 g，11.4 mmol，5.0當量)於DMF (15 mL)中之溶液30分鐘。混合物用EtOAc (100 mL)稀釋，用水(80 mL)及鹽水(60 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥。過濾之後，濃縮濾液且藉由閃蒸塔(石油醚:EtOAc：4:1)純化，獲得呈白色固體狀之**501C** (373 mg，67.5%產率)。MS (ESI+) m/z 243.0 $(M+H)^+$; ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 7.39 - 7.52 (m, 1H), 5.43 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H)。

【0632】

(2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲醇(501D)

在室溫下攪拌**501C** (160 mg，0.66 mmol，1.0當量)及碳酸鉀(136.7 mg，0.99 mmol，1.5當量)於甲醇(15 mL)中之溶液1小時。隨後，濃縮混合物且藉由閃蒸塔(石油醚:EtOAc：1:1)純化，獲得呈白色固體狀之**501D** (100 mg，75.8%產率)：MS (ESI+) m/z 201.0 $(M+H)^+$

【0633】

6-(((第三丁二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶(501E)

將**501D** (100 mg，0.50 mmol，1.0當量)於DMF (5 mL)中之溶液冷卻至0℃。添加TBSCl (97.6 mg，0.65 mmol，1.3當量)，隨後添加三乙胺(0.14 mL，1.00 mmol，2.0當量)。在室溫下攪拌混合物16小時。混合物用乙酸乙酯(60 mL)稀釋，用水(60 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾

燥。濃縮濾液且藉由閃蒸塔(石油醚:EtOAc：4:1)純化，獲得呈白色固體狀之**501D** (126 mg，80.5%產率)：MS (ESI+) m/z 315.2 $(M+H)^+$

【0634】

6'-(((1S,3S)-3-((6-(((第三丁二甲基矽烷基)氧基)甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)胺基)環戊基)胺基)-2H-[1,3'-聯吡啶]-2-酮(501F)

與**通用方法5**中所述之方法類似的方法，自起始材料**501E**及**485**獲得**501F**。

【0635】

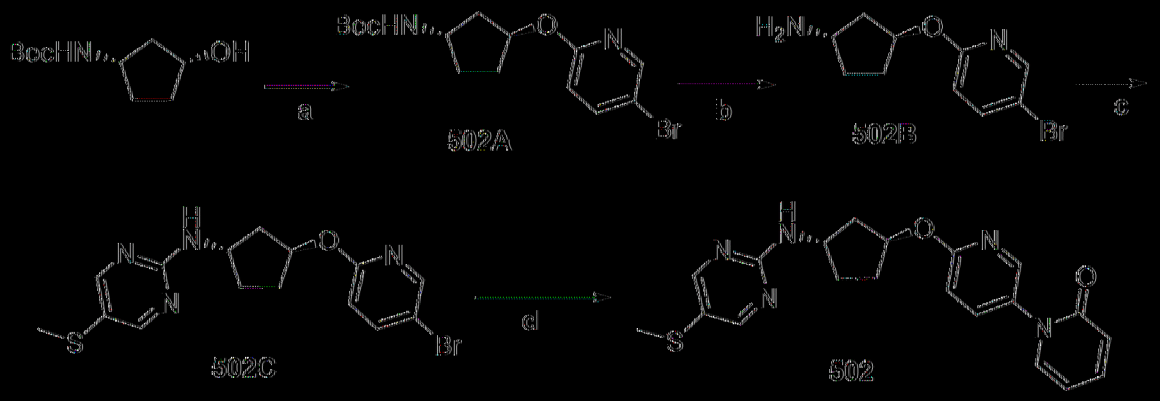
6'-(((1S,3S)-3-((6-(羥基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)胺基)環戊基)胺基)-2H-[1,3'-聯吡啶]-2-酮(501)

將TBAF (3 mL)添加至**501F** (粗物質，0.16 mmol，1.0當量)於DMSO (10 mL)中之溶液中且攪拌30分鐘。隨後，用水(50 mL)稀釋混合物且用EtOAc (50 mL×2)萃取，經Na_2SO_4乾燥。濃縮濾液且藉由矽膠閃蒸塔(DCM:MeOH：15:1)純化，得到粗化合物，其藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈白色固體狀之純**501** (2.3 mg，兩個步驟之3.3%產率)：MS (ESI+) m/z 435.1 (M+H)+

【0636】^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.61 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.55 (dt, *J* = 9.1, 1.0 Hz, 1H), 6.41 (td, *J* = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 4.50 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.17 - 4.28 (m, 1H), 2.22 - 2.39 (m, 2H), 2.07 - 2.17 (m, 2H), 1.63 - 1.77 (m, 2H)。

【0637】

流程86



a) 5-溴吡啶-2-醇、PPh_3、DEAD、THF、0℃；b)通用程序6 3)通用程序5；

d)吡啶-2(1*H*)-酮，通用程序14。

((1*S*,3*S*)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)環戊基)胺基甲酸第三丁酯(502A)

在N_2下向((1*S*,3*R*)-3-羥環戊基)胺基甲酸第三丁酯(865 mg，4.3 mmol，1.5當量)及5-溴吡啶-2-醇(500 mg，2.9 mmol，1.0當量)於THF (20 mL)中之冷(0℃)溶液中逐滴添加PPh_3 (1.884 g，7.2 mmol，2.5當量)，隨後添加DEAD (1.04 mL，7.2 mmol，2.5當量)。在0℃下攪拌反應混合物1.5小時。接著將反應混合物分配於EA與水之間。經分離之有機相用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(PE:EA 5:1)純化粗殘餘物，得到呈白色固體狀之502A (1.02 g)：ESI $(M+H)^+$ = 357.2。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (ddd, *J* = 13.9, 7.8, 6.1 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 2.20 (tt, *J* = 12.3, 6.3 Hz, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H)。

|(0638)|

(1*S*,3*S*)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)環戊-1-胺(502B)

與通用方法6中所述之方法類似的方法，自起始材料502A獲得呈黃色油狀之502B。

|0639|

N-((1S,3S)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)環戊基)-5-(甲硫基)嘧啶-2-胺(502C)

與通用方法5中所述之方法類似的方法，自起始材料502B及2-氯-5-(甲硫基)嘧啶獲得黃色固體502C：ESI (M+H)$^+$ = 381.1

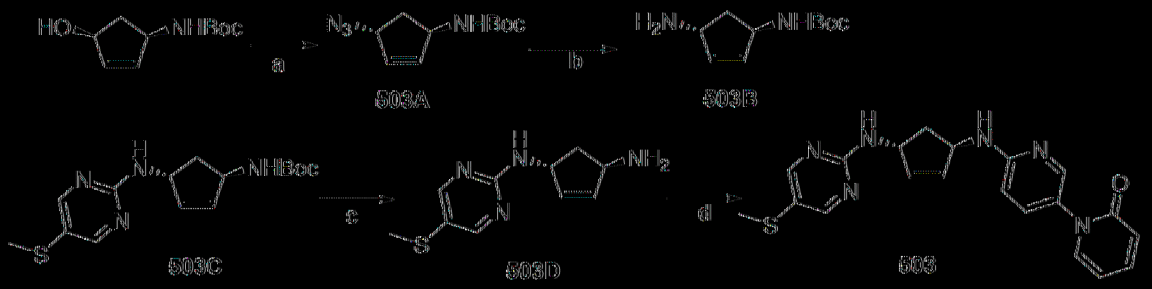
|0640|

6'-(((1S,3S)-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)環戊基)氧基)-2H-[1,3'-聯吡啶]-2-酮(502)

與通用方法14中所述之方法類似的方法，自起始材料502及吡啶-2(1H)-酮獲得白色固體502：ESI (M+H)$^+$ = 396.3。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.40 (s, 2H), 8.21 – 8.14 (m, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 2H), 6.90 (dd, *J* = 8.8, 0.5 Hz, 1H), 6.63 (dt, *J* = 8.9, 1.1 Hz, 1H), 6.49 (td, *J* = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 5.61 – 5.53 (m, 1H), 4.51 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.37 – 2.26 (m, 3H), 2.08 – 1.99 (m, 1H), 1.91 (tdd, *J* = 10.0, 7.7, 2.7 Hz, 1H), 1.74 – 1.60 (m, 1H)。

|0641|

流程8'



a) DPPA、DBU、室溫；b) PPh_3、H_2O、THF、50℃；c)通用程序5；d)通用程序6；

e)**通用程序2**。

((1*R*,4*R*)-4-疊氮基環戊-2-烯-1-基)胺基甲酸第三丁酯(503A)

在室溫下向((1R,4S)-4-羥環戊-2-烯-1-基)胺基甲酸第三丁酯(200 mg，1.0 mmol，1.0當量)於THF (10 mL)中之溶液中添加DPPA (414 mg，1.5 mmol，1.5當量)及DBU (230 mg，1.5 mmol，1.5當量)，且隨後攪拌2天。將水(10 mL)添加至以上溶液中，隨後用EtOAc (10 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且藉由矽膠層析用PE:EA=5:1溶離來純化，得到呈白色固體狀之**503A** (200 mg，89%)。

【0642】

((1*R*,4*R*)-4-胺基環戊-2-烯-1-基)胺基甲酸第三丁酯(503B)

在室溫下在N_2氛圍下向**503A** (200 mg，0.9 mmol，1.0當量)於THF:H_2O=4:1 (10 mL)中之溶液中添加PPh_3 (234 mg，0.9 mmol，1.0當量)。混合物接著在50℃下攪拌隔夜且接著冷卻至室溫。濃縮濾液且藉由矽膠層析用DCM:MeOH=20:1-3:1溶離來純化，得到呈半固體狀之**503B** (100 mg，57%)。

【0643】

((1R,4R)-4-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)環戊-2-烯-1-基)胺基甲酸第三丁酯(503C)

與**通用方法5**中所述之方法類似的方法，自起始材料**503B**及2-氯-5-(甲硫基)嘧啶獲得呈棕色固體狀之**503C**。

【0644】

(1R,3R)-N1-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)環戊-4-烯-1,3-二胺(503D)

與通用方法6中所述之方法類似的方法，自起始材料503C獲得呈棕色油狀之503D，其直接用於下一步驟中。

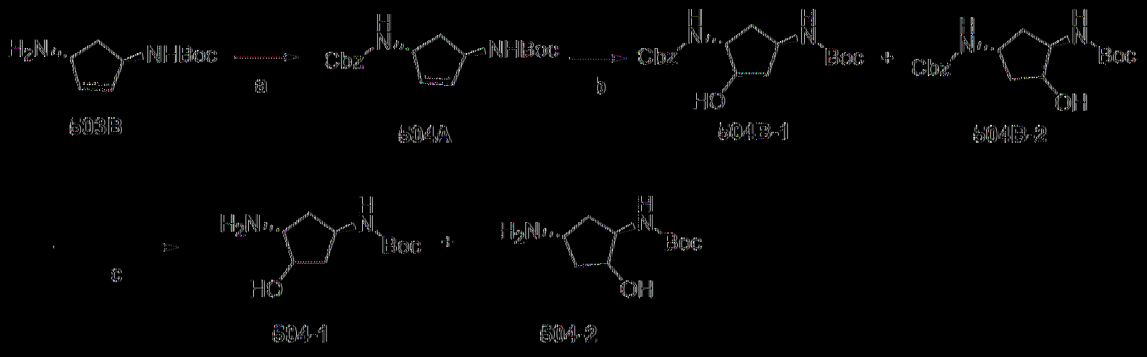
[0645]

6'-(((1R,4R)-4-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)環戊-2-烯-1-基)胺基)-2H-[1,3'-聯吡啶]-2-酮(503)

與通用方法2中所述之方法類似的方法，自起始材料503D獲得呈灰白色固體狀之503：LCMS [M+H]+ = 393；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 1H), 6.63-6.60 (m, 2H), 6.50-6.46 (m, 1H), 6.02-6.00 (m, 2H), 5.20-5.15 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.20-2.16 (m, 2H)。

[0646]

流程88



a) Cbz-Cl、Na_2CO_3、THF、H_2O；b) BH_3. THF、H_2O_2、NaOH；c) $Pd(OH)_2$/C、MeOH。

((1R,3R)-環戊-4-烯-1,3-二基)二胺基甲酸苄基第三丁酯(504A)

向503B (0.5 g，2.5 mmol，1.0當量)於THF (10 mL)及H_2O (2 mL)中之溶液中添加Na_2CO_3 (0.65 g，5.8 mmol，2.5當量)及Cbz-Cl (510 mg，3.0 mmol，1.2當量)。在室溫下攪拌所得溶液2.5小時。將反應混合物倒入水(50 mL)中且用乙酸乙酯(25 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水

洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(己烷:乙酸乙酯=5:1)純化粗殘餘物，得到呈淡色固體狀之**504A** (566 mg)。ESI $[M+H]^+ = 333$。

【0647】

((1R,3R)-4-羥基環戊烷-1,3-二基)二胺基甲酸苯甲基第三丁酯(504B-1)及((1R,3R)-4-羥基環戊烷-1,3-二基)二胺基甲酸苯甲基第三丁酯(504B-2)

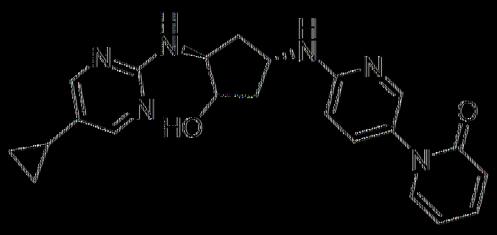
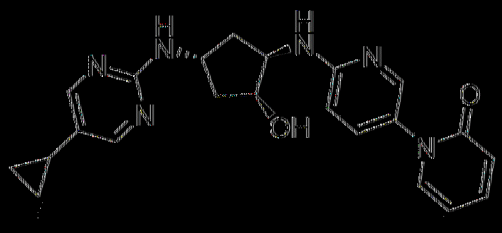
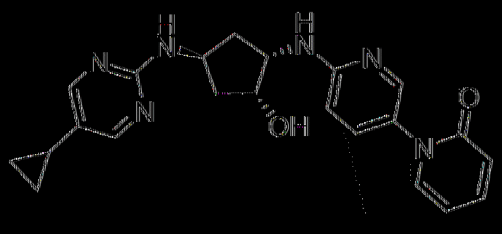
在0℃下向**504A** (524 mg，1.7 mmol，1當量)於THF (10 mL)中之溶液中添加BH_3.THF (1 N，7.8 mL，7.8 mmol，4.5當量)。在室溫下攪拌所得溶液6小時。添加H_2O (7.5 mL)及NaOH (3 M，12 mL)，隨後添加H_2O_2 (30%，20 mL)。在室溫下再攪拌混合物10分鐘，隨後添加EtOH (7.5 mL)。在室溫下攪拌所得混合物20小時。倒入水(20 mL)中之後，用乙酸乙酯(15 mL×6)萃取混合物。合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。將有機相濾出且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(己烷:乙酸乙酯=10:1至1:2)純化粗殘餘物，得到呈淡色固體狀之標題化合物(總計566 mg)：ESI $[M+H]^+ = 351$。

【0648】

((1R,3R)-3-胺基-4-羥環戊基)胺基甲酸第三丁酯(504-1)及((1R,4R)-4-胺基-2-羥環戊基)胺基甲酸第三丁酯(504-2)

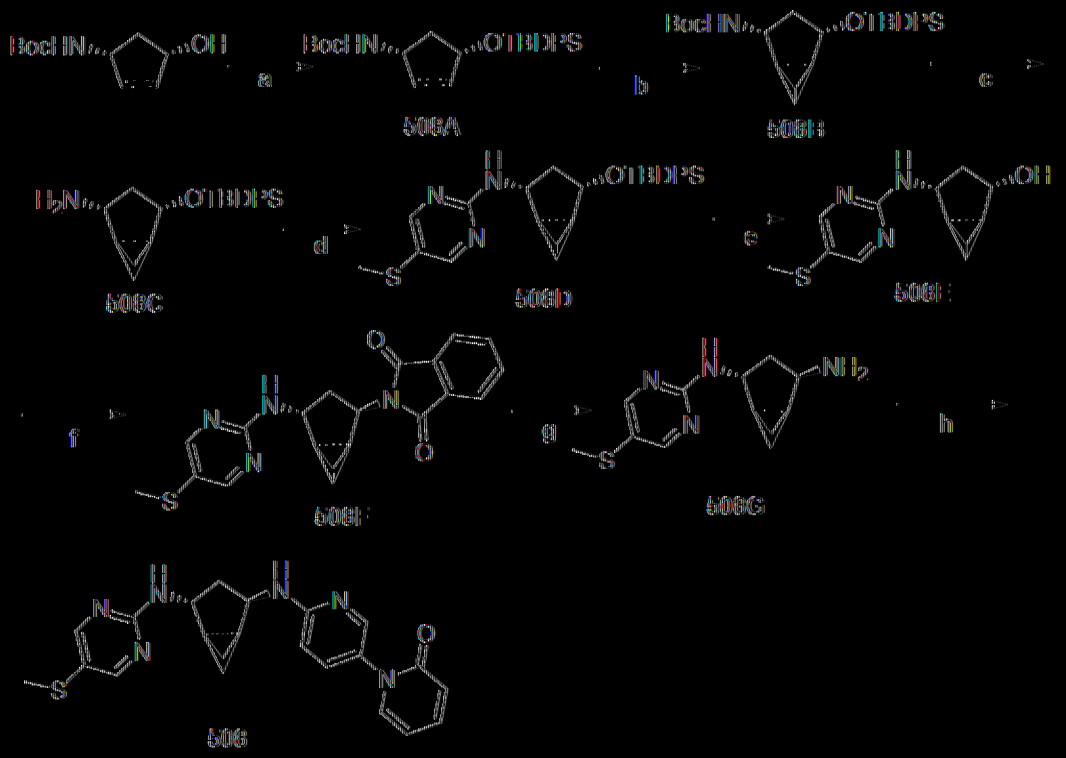
將360 mg含起始材料(1.1 mmol，1當量)之MeOH (25 mL)與$Pd(OH)_2$ (100 mg)一起在H_2下在室溫下攪拌19小時。藉由過濾移除催化劑且濃縮濾液，得到呈淡色固體狀之標題化合物。產量：200 mg。ESI $[M+H]^+ = 217$。

【0649】使用上文所描述之程序，合成以下實例：

結構	實例編號	^{1}H NMR	LC-MS (M+H)$^+$
	505	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.10 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.67 – 7.54 (m, 2H), 7.45 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 2H), 6.46 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.40 – 4.28 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 2.65 – 2.47 (m, 1H), 2.23 – 2.11 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 0.98 – 0.78 (m, 2H), 0.66 – 0.51 (m, 2H)。	405.2
	506	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.13 – 8.04 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 2H), 7.53 – 7.38 (m, 1H), 6.74 – 6.56 (m, 2H), 6.46 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.16 – 3.96 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.71 – 1.58 (m, 1H), 0.97 – 0.84 (m, 2H), 0.67 – 0.54 (m, 2H)。	405.2
	507	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.10 – 8.04 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.50 – 7.41 (m, 1H), 6.79 – 6.56 (m, 2H), 6.46 (m, 1H), 4.55 – 4.44 (m, 1H), 4.41 – 4.27 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.22 – 2.09 (m, 1H), 2.06 – 1.93 (m, 1H), 1.93 – 1.80 (m, 1H), 1.81 – 1.66 (m, 1H), 0.97 – 0.80 (m, 2H), 0.68 – 0.49 (m, 2H)。	405.2

|(0650)|

流程89



a) TBDPSCl、咪唑、DMF，室溫；b) Et_2N，CH_2I_2，DCM，-15-0℃；c) TFA，DCM，室溫；d)通用程序5；

e)吡啶HF、THF、室溫；f)奧昔咪啉-1,3-二酮、PPh_3、DEAD、THF、室溫；g)水合肼、EtOH、室溫；

h)通用程序2。

((1R,4S)-4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)環戊-2-烯-1-基)胺基甲酸第三丁酯(508A)

向((1R,4S)-4-羥環戊-2-烯-1-基)胺基甲酸第三丁酯(500 mg，2.5 mmol，1.0當量)及咪唑(342 mg，5.0 mmol，2.0當量)於DMF (10 mL)中之冷(0℃)溶液中逐滴添加TBDPSCl (0.85 mL，3 mmol，1.3當量)。隨後攪拌反應混合物16小時，同時使溫度升高至室溫。將反應混合物分配於EA與水之間。經分離之有機相用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析(CH_3CN:H_2O 40%-90%)純化粗殘餘物，得

到呈澄清油狀之**508A** (869.2 mg)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (dd, J = 6.8, 1.0 Hz, 4H), 7.53 - 7.41 (m, 6H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 14.6, 7.2 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.53 (dt, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 1.60 - 1.49 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.03 (s, 9H)。

【0651】

((1R,2R,4S,5S)-4-((第三丁二苯基矽烷基)氧基)雙環[3.1.0]己-2-基)胺基甲酸第三丁酯(508B)

向Et_2Zn (4.6 mL，4.6 mmol，3.0當量)於無水DCM (5 mL)中之冷(-15℃)溶液中逐滴添加含二碘甲烷(0.74 mL，9.2 mmol，6當量)之DCM(4 mL)。在-15℃下攪拌反應混合物10分鐘直至形成白色沈澱。隨後向反應混合物中逐滴添加含**508A** (670 mg，1.5 mmol，1.0當量)之DCM (5 mL)。持續攪拌22小時，同時使溫度逐漸升溫至室溫。藉由添加飽和NH_4Cl淬滅反應物，且接著將其分配於DCM與水之間。經分離之有機相用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(PE:EA=10:1)純化粗殘餘物，得到呈無色油狀之**508B** (280 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 - 7.59 (m, 4H), 7.47 - 7.30 (m, 6H), 4.66 - 4.50 (m, 1H), 4.39 (td, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.44 (d, J = 7.8 Hz, 9H), 1.34 - 1.24 (m, 2H), 1.05 (d, J = 5.7 Hz, 9H), 0.83 (dt, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 0.46 - 0.33 (m, 1H)。

【0652】

(1R,2R,4S,5S)-4-((第三丁二苯基矽烷基)氧基)雙環[3.1.0]己-2-胺(508C)

向**508B** (230 mg)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (5 mL)。在室

溫下攪拌反應混合物1小時且接著在減壓下濃縮。將殘餘物再溶解於MeOH中且藉由添加離子交換樹脂使pH水準增加至8。在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色油狀之**508C** (189.2 mg)。

【0653】

N-((1R,2R,4S,5S)-4-((第三丁二苯基矽烷基)氧基)雙環[3.1.0]己-2-基)-5-(甲硫基)嘧啶-2-胺(508D)

與**通用方法5**中所述之方法類似的方法，自起始材料**504C**及2-氯-5-(甲硫基)嘧啶獲得呈棕色油狀之**504D**。

【0654】

(1S,2S,4R,5R)-4-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)雙環[3.1.0]己-2-醇(508E)

向**508D** (50 mg)於THF (2 mL)中之溶液中逐滴添加吡啶HF (0.5 mL)。在室溫下攪拌反應混合物4小時且接著分配於EA與水之間。用鹽水洗滌經分離之有機相。有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(DCM:MeOH=10:1)純化粗殘餘物，得到呈淺黃色油狀之**508E** (54.4 mg)。ESI $(M+H)^+$ = 238.3

【0655】

2-((1S,2R,4R,5R)-4-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)雙環[3.1.0]己-2-基)異吲哚啉-1,3-二酮(508F)

在0℃下在N_2下向**508E** (50 mg，0.2 mmol，1.0當量)、異吲哚啉-1,3-二酮(37 mg，0.25 mmol，1.2當量)及PPh_3 (600 mg，2.3 mmol，10.0當量)於THF (10 mL)中之溶液中逐滴添加DEAD (398 mg，2.3 mmol，10.0當量)。攪拌反應混合物2小時，同時使溫度逐漸上升至室溫。在減壓下濃縮反應混合物。藉由矽膠急驟層析(PE:EA=1:1)純化粗殘

餘物兩次，得到呈黃色油狀之**508F** (214 mg，混雜有雜質)。ESI $(M+H)^+$ = 367.4

【0656】

(1R,2R,4R,5S)-N2-(5-(甲 硫 基)嘧 啶-2-基)雙 環[3.1.0]己 烷-2,4-二 胺 (508G)

在60℃下在N_2下攪拌**508F** (214 mg，0.584 mmol)及水合肼(0.2 mL)於EtOH (5 mL)中之溶液2小時。在減壓下濃縮反應混合物且藉由矽膠急驟層析(DCM:MeOH=20:1)純化，得到呈黃色油狀之**508G** (30 mg)：ESI $(M+H)^+$ = 237.4

【0657】

6'-(((1S,2R,4R,5R)-4-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)胺基)雙環[3.1.0]己-2-基)胺基)-2H-[1,3'-聯吡啶]-2-酮(508)

與**通用方法2**中所述之方法類似的方法，自起始材料**508G**獲得呈黃色固體狀之**508**：ESI $(M+H)^+$ = 407.4. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 2H), 8.07 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.51 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 1.93 (dt, *J* = 9.7, 4.3 Hz, 1H), 1.61 (dt, *J* = 9.9, 6.4 Hz, 2H), 0.76 (dt, *J* = 7.8, 3.9 Hz, 1H), 0.69 (dd, *J* = 14.0, 7.9 Hz, 1H)。

【0658】

C.生物分析

人類重組PCSK9如下表示：

蛋白質序列：

SEQID NO:1
QEDEDGDYEELVLALRSEEDGLAEAPEHGTTATFHRCAKDPWRLPGTYVVVLKEET
HLSQSERTARRLQAQAARRGYLTKILHVFHGLLPGFLVKMSGDLLELALKLPHVDYI
EEDSSVFAQSIPWNLERITPPRYRADEYQPPDGGSLVEVYLLDTSIQSDHREIEGRVM
VTDFENVPEEDGTRFHRQASKCDSHGTHLAGVVSGRDAGVAKGASMRSLRVLNCQ
GKGTVSGTLIGLEFIRKSQLVQPVGPLVVLLPLAGGYSRVLNAACQRLARAGVVLVT
AAGNFRDDACLYSPASAPEVITVGATNAQDQPVTLGTLGTNFGRCVDLFAPGEDIG
ASSDCSTCFVSQSGTSQAAAHVAGIAAMMLSAEPELTLAELRQRLIHFSAKDVINEA
WFPEDQRVLTPNLVAALPPSTHGAGWQLFCRTVWSAHSGPTRMATAVARCAPDEE
LLSCSSFSRSGKRRGERMEAQGGKLVCRAHNAFGGEGVYAIARCCLLPQANCSVHT
APPAEASMGTRVHCHQQGHVLTGCSSHWEVEDLGTHKPPVLRPRGQPNQCVGHRE
ASIHASCCHAPGLECKVKEHGIPAPQEQVTVACEEGWTLTGCSALPGTSHVLGAYAV
DNTCVVRSRDVSTTGSTSEGAVTAVAICCRSRHLAQASQELQSGSGGLNDIFEAQKIE
WHENLYFQGHHHHHH

[0659] 以下分析方法用於鑑別及評價在抑制PCSK9功能中有效之式(I)化合物。

[0660]

實例：PCSK9 SPR分析

在25℃下在Biacore™ T200或3000系統(GE Healthcare)上收集表面電漿子共振資料。在25℃下使用標準胺偶合化學方法將抗生蛋白鏈菌素固定在CM5 (GE Healthcare)或CMD500d感測器晶片(XanTec Bioanalytics)上，其中用HBS-N (10 mM HEPES，0.15 M NaCl，pH 7.4)作為操作緩衝液。簡言之，以10 μL/min之流動速率，經由將1:1比率之0.4 M 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC)/0.1 M *N*-羥基丁二醯亞胺(NHS)注射12分鐘來活化羧基甲基聚葡萄糖表面。為了捕捉抗生蛋白鏈菌素，使蛋白質在10 mM乙酸鈉(pH 4.5)中稀釋至0.2 mg/mL且藉由注射100 μL至活化晶片表面上來捕捉。殘餘活化基團經由將1 M乙醇胺(pH 8.5)注射7分鐘來阻斷。藉由注射150 μL在HBS-N、0.05% tween-20、0.1 mM $CaCl_2$中稀釋至16 μg/mL之蛋白質而在抗生蛋白鏈菌素表面上捕捉Avi-標記之PCSK9蛋白質。所獲得之典型表面密度為8000-10000 RU。使用各化

合物之適當稀釋系列、以30 μL/min之流動速率、100秒之捕捉時間及300秒之解離時間獲得SPR結合資料。用於化合物結合研究之操作緩衝液為HBS-N、0.05% tween-20、0.1 mM $CaCl_2$、4% DMSO。針對DMSO校正資料，排除體積效應。所有資料均使用標準處理程序針對空白注射及參考表面進行雙重參考，且使用Scrubber軟體2.0版(BioLogic Software)進行資料處理及動力學擬合。使用簡單的1:1結合模型擬合資料以測定k_a、k_d及K_D值。

【0661】式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽結合及抑制PCSK9之能力用下表中列出的代表性式(I)化合物確立：

PCSK9親和力(nM)	類別
K_D = 2,000-20,000 nM	+
K_D = 200 - 2,000 nM	++
K_D < 200 nM	+++

實例編號	K_D
1	+++
2	++
3	++
4	+++
5	+++
6	++
7	+++
8	++
9	++
10	+++
11	+++
12	+++
13	+++
14	++
15	+++
16	+++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+++
22	+++
23	+++

實例編號	KD
24	+++
25	++
26	+++
27	+++
28	+++
29	++
30	++
31	+++
32	+++
33	+++
34	+++
35	+++
36	+++
37	++
38	+++
39	+++
40	+++
41	+++
42	++
43	+++
44	+++
45	+++
46	+++
47	+++
48	+++
49	+++
50	+++
87	+++
88	+++
89	+++
90	+++
91	+++
92	+++
93	+++
94	+++
95	+++
96	+++
97	++
98	++
99	++
100	++
102	++
103	+
104	+
105	+++
106	++
107	++
164	+

實例編號	K_D
165	++
166	++
167	+
168	++
169	+
170	++
171	+
172	+
173	+
174	+
175	+++
176	+++
177	+
178	+
179	+
180	+++
181	+++
182	+++
183	+++
184	+++
185	++
186	++
187	++
188	+++
189	++
190	+
203	+++
204	++
205	++
206	+++
207	+++
208	++
209	++
210	++
211	++
212	+++
213	+
214	+
215	++
216	++
217	+++
218	+
219	++
220	+
221	++
222	++
223	+++
224	+++

實例編號	K_D
225	++
226	++
227	++
228	++
229	++
230	+++
231	++
232	++
233	++
240	+++
241	+++
242	++
243	+++
244	++
245	+++
246	+++
247	+++
248	+++
249	++
250	+++
301	++
302	+++
303	+
304	++
305	++
306	++
307	++
308	++
309	++
310	+++
311	+++
312	+++
313	+++
314	+++
315	+++
316	++
317	++
318	+++
319	+
320	+++
321	+++
322	+++
323	+++
324	+++
325	+++
326	+++
327	+++
328	+++

實例編號	K_D
329	+++
330	+++
331	+++
332	+++
333	+++
334	+++
335	+++
336	+++
337	+++
338	+++
339	+++
340	+++
341	+++
342	+++
343	+++
344	++
345	+++
346	+++
347	+++
348	+++
349	+++
350	+++
351	+++
352	+++
353	+++
354	+++
355	+++
356	+++
357	+++
358	+++
359	+++
360	+++
361	+++
362	+++
363	+++
364	+++
365	+++
366	+++
367	+++
368	+++
369	+
370	+++
371	+++
372	+
373	+++
375	+++
400	+++
401	+++

實例編號	K_D
402	+++
403	+++
424	+++
425	+++
426	+++
427	+++
428	+++
429	+++
430	+++
440	+++
441	+++
442	+++
443	+++
444	+++
445	+++
446	+++
447	+++
448	+++
449	+++
450	+++
451	+++
452	+++
453	+++
454	+++
455	+++
456	+++
457	+++
458	+++
458A	+++
458B	+++
459	+++
460	+++
463	+++
464	+++
465	+++
466	+++
467	+++
468	+++
469	+++
470	+++
471	+++
472	+++
473	+++
474	+++
475	+++
476	+++
477	+++
478	+++

實例編號	K_D
479	+++
480	+++
481	+++
482	+++
483	+++
484	+++
487	+++
488	+++
489	+++
490	+++
491	+++
492	+++
493	+++
494	+++
495	+++
497	+++
498	+++
499	+++
499A	+++
500	+++
501	+++
502	+++
503	+++
505	+++
506	+++
507	+++
508	+++

【0662】

實例：量測化合物對所分泌PCSK9含量、細胞LDLR含量及細胞存活率之影響的活體外細胞分析。

化合物篩選在具有塗佈於200 µl分析培養基(具有10%脂蛋白耗盡FBS-Sigma S5394之DMEM-Gibco 31966-021)中之25,000個HepG2細胞的96孔組織培養盤中進行。將細胞盤培育隔夜(20-24小時)，且隨後移除分析培養基，將細胞用200 µl DMEM洗滌，且將含200 µl化合物或媒劑(0.3% DMSO)之分析培養基添加至各孔中。與化合物一起培育48小時之後，進行以下分析。

【0663】為了量測所分泌PCSK9含量，在使用PCSK9 (人類)

AlphaLISA偵測套組(Perkin Elmer AL270F)分析之前，收集細胞培養分析培養基之100 µl樣品且在-80℃下儲存。將細胞培養分析培養基之樣品(5 µl)轉移至384孔白optiPlate (Perkin Elmer-6007290)。亦包括單獨分析培養基之5 µl樣品，以確定分析背景，及摻入已知濃度之重組人類PCSK9的分析培養基樣品(標準曲線)。向各5 µl樣品中，添加20 µl之AlphaLISA抗PCSK9接受珠粒(最終濃度10 µg/mL)及經生物素標記之抗體抗PCSK9(最終濃度1 nM)稀釋於AlphaLISA免疫分析緩衝液(全部提供於AlphaLISA偵測套組中)中之溶液，且盤在室溫下培育1小時。培育之後，將25 µl之抗生蛋白鏈菌素供體珠粒(最終濃度為40 µg/mL)稀釋於AlphaLISA免疫分析緩衝液中之溶液添加至各樣品中，且樣品在室溫下再避光培育1小時。在PCSK9 (被分析物)存在下，供體及接受珠粒緊密接近。隨後在激發之後，在Enspire α盤讀取器上量測615 nm處之光發射。在使用標準曲線值測定PCSK9之濃度之後，使用下式計算抑制百分比：(1-(測試孔值-平均背景值)/(平均媒劑值-平均背景值))×100

【0664】在已收集細胞培養基之樣品之後，對與PCSK9分析相同之細胞盤進行細胞存活率分析。分析係基於藉由活細胞減少MTS四唑鎓化合物，以產生可溶於細胞培養基之有色甲臜產物。向含有100 µl剩餘培養基之各細胞孔中添加20 µl MTS試劑(Promega G543)。亦包括含有100 µl分析培養基加MTS試劑而不含細胞的孔以測定背景量測值。盤在37℃下培育1小時且在490 nm波長下量測光學密度(OD)。使用下式將OD值轉化成存活率值之%變化：- (1-(測試孔值-平均背景值)/(平均媒劑值-平均背景值))×100

【0665】除非陳述，否則細胞LDLR水準使用人類LDL R免疫分析

(R&D系統DLDLR0)及免疫分析中所提供之所有試劑測定。HepG2細胞如上文所描述地處理且在48小時化合物培育之後，移除培養基，用磷酸鹽緩衝生理食鹽水溶液洗滌細胞，且用蛋白酶抑制劑(Halt抑制劑混合物-Pierce 78430)將細胞溶解於50 µL溶解緩衝液(25 mM Tris-HCl pH 7.4，150 mM NaCl，1 mM EDTA，1% NP-40及5%甘油)中。溶解物藉由離心清除且樣品儲存在-80℃下，隨後在免疫分析中分析。除了樣品之外，亦包括稀釋於校準稀釋劑中之已知濃度之重組LDLR的標準曲線，及無LDLR，來確定分析背景。將樣品(30 µl)與50 µl分析稀釋劑一起在微量盤孔條帶(用捕捉抗體預塗佈)中在室溫下培育2小時。接著用洗滌緩衝液洗滌微量盤孔條帶四次且添加200 µl之人類LDLR結合物。在室溫下再培育2小時之後，如前所述洗滌盤且添加200 µl受質溶液。在20分鐘之後，施加50 µl停止溶液且在應用之450 nm及540 nm之波長校正下量測各孔之光學密度。在使用標準曲線值測定LDLR之濃度之後，使用下式計算增加百分比：(測試孔值-平均背景值)/(平均媒劑值-平均背景值)×100

【0666】作為陽性對照組，根據WO 2014170786合成PCSK9轉譯物之抑制劑，R-4-(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-*N*-(3-氯吡啶-2-基)-*N*-(哌啶-3-基)苯甲醯胺(**SI-1**)。

【0667】使用以上分析，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽抑制PCSK9功能之能力用下表中列出的代表性式(I)化合物確立：

實例編號	抑制劑濃度 (µM)	PCSK9分泌之抑制(%)	LDLR之增加 (%)	細胞存活率之變化(%)
10	75	56	32	1
17	75	40	58	-6
88	75	61	90	-9
89	75	57	136	-14
91	75	52	76	-2
175	75	72	109	-8
SI-1	18.8	95	47	7

【0668】

以引用之方式併入

本文所提及之所有公開案及專利均以全文引用之方式併入本文中，如同各個別公開案或專利特定地且單獨地經指示以引用之方式併入本文中一般。在有衝突之情況下，以本申請案(包括本文中之任何定義)為準。

【0669】

等效物

儘管已論述本發明之特定實施例，但以上說明書為說明性而非限制性的。熟習此項技術者在審閱本說明書及下文申請專利範圍後，將顯而易知本發明之諸多變化形式。本發明之完整範疇以及其等效物之完整範疇，及說明書，以及此類變化形式，應參考申請專利範圍確定。

【序列表】

<110> 瑞典商阿斯特捷利康公司(AstraZeneca AB)

<120> PCSK9抑制劑及其使用方法

<130> TW109101673

<150> US 62/794,234
<151> 2019-01-18

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 693
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 1

```
Gln Glu Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Val Leu Ala Leu Arg
1               5                  10                  15

Ser Glu Glu Asp Gly Leu Ala Glu Ala Pro Glu His Gly Thr Thr Ala
            20                  25                  30

Thr Phe His Arg Cys Ala Lys Asp Pro Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr
        35                  40                  45

Val Val Val Leu Lys Glu Glu Thr His Leu Ser Gln Ser Glu Arg Thr
    50                  55                  60

Ala Arg Arg Leu Gln Ala Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Leu Thr Lys
65                  70                  75                  80

Ile Leu His Val Phe His Gly Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Lys Met
                85                  90                  95

Ser Gly Asp Leu Leu Glu Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Asp Tyr
```

100 105 110

Ile Glu Glu Asp Ser Ser Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu
115 120 125

Glu Arg Ile Thr Pro Pro Arg Tyr Arg Ala Asp Glu Tyr Gln Pro Pro
130 135 140

Asp Gly Gly Ser Leu Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln
145 150 155 160

Ser Asp His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Met Val Thr Asp Phe Glu
165 170 175

Asn Val Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys
180 185 190

Cys Asp Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp
195 200 205

Ala Gly Val Ala Lys Gly Ala Ser Met Arg Ser Leu Arg Val Leu Asn
210 215 220

Cys Gln Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe
225 230 235 240

Ile Arg Lys Ser Gln Leu Val Gln Pro Val Gly Pro Leu Val Val Leu
245 250 255

Leu Pro Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Val Leu Asn Ala Ala Cys Gln
260 265 270

Arg Leu Ala Arg Ala Gly Val Val Leu Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe
275 280 285

Arg Asp Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile
290 295 300

Thr Val Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr
305 310 315 320

Leu Gly Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu
325 330 335

Asp Ile Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Val Ser Gln
340 345 350

Ser Gly Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met
355 360 365

Met Leu Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg
370 375 380

Leu Ile His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro
385 390 395 400

Glu Asp Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro
405 410 415

Ser Thr His Gly Ala Gly Trp Gln Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser
420 425 430

Ala His Ser Gly Pro Thr Arg Met Ala Thr Ala Val Ala Arg Cys Ala
435 440 445

Pro Asp Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Lys
450 455 460

Arg Arg Gly Glu Arg Met Glu Ala Gln Gly Gly Lys Leu Val Cys Arg
465 470 475 480

Ala His Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Ile Ala Arg Cys
485 490 495

Cys Leu Leu Pro Gln Ala Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala

500 505 510

Glu Ala Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val
515 520 525

Leu Thr Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His
530 535 540

Lys Pro Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly
545 550 555 560

His Arg Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu
565 570 575

Glu Cys Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Glu Gln Val
580 585 590

Thr Val Ala Cys Glu Glu Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Ala Leu
595 600 605

Pro Gly Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys
610 615 620

Val Val Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Glu Gly
625 630 635 640

Ala Val Thr Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Ala Gln
645 650 655

Ala Ser Gln Glu Leu Gln Ser Gly Ser Gly Gly Leu Asn Asp Ile Phe
660 665 670

Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly His
675 680 685

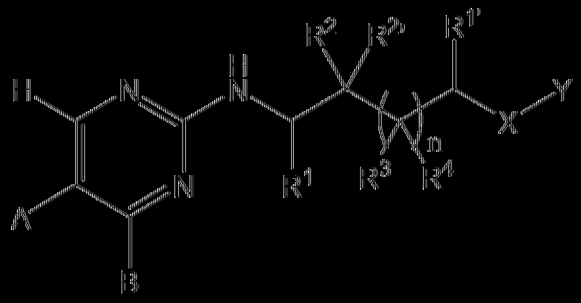
His His His His His
690

202446767

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、酯或其構體，



(I)

其中：

A選自H、鹵基、羥基、烷基、烷烯基、烯基、烷氧基、醯氧基、氰基、環烷基、-C(O)OR^{6}及-C(O)NR^{6}R^7；

B選自H、烷基及鹵基，或

A及B與其所連接之碳原子一起形成5員或6員雜芳基；

X為NR^{5}或O；

R^{1}及R$^{1'}$各自獨立地選自H及烷基；或

若n為0，則R^{1}及R$^{1'}$與其所連接之原子一起形成4員至8員環烷基或環烯基環；

R^{2}選自H、鹵基、烷基、烷氧基、醯胺基烷基、胺基烷基、羥烷基、烷胺基、氰基及羥基；或

R^{1}及R^{2}與其所連接之原子一起形成3員至8員環烷基或雜環基環；或

R$^{1'}$及R^{2}與其所連接之原子一起形成3員至8員環烷基或雜環基環；

R$^{2'}$選自H、鹵基、烷基、烷氧基、醯胺基烷基、胺基烷基及氰基，或

R^{2}及R$^{2'}$與其所連接之碳原子一起形成3員至8員環烷基或雜環基

環；

各R^3及R^4獨立地為H或烷基；或

R^2及R^3與其所連接之原子一起形成3員至8員環烷基或雜環基環；及

R^5為H或烷基；或

R^1及R^5與其所連接之原子一起形成6員至8員環烷基或雜環基環；或

R^2及R^5與其所連接之原子一起形成5員至8員環烷基或雜環基環；

各R^6及R^7獨立地為H或烷基；

Y選自芳基、雜芳基及雜環基；

及

n為0或1。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、酯或異構體，其中A選自H、羥基、硫烷基、烷基、烷氧基、醯氧基、氰基、環烷基、-C(O)OR^6及-C(O)NR^6R^7。

【請求項3】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、酯或異構體，其中A選自-SCH_3、-$SCHF_2$及-$OCHF_2$。

【請求項4】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、酯或異構體，其中B為H。

【請求項5】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、酯或異構體，其中X為NR^5。

【請求項6】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、酯或異構體，其中n為0，且R^1及$R^{1'}$與其所連接之原子一起形成未經取代或經例如一或多個羥基取代之4員至8員單環或雙環環烷基或環烯基環。

【請求項7】

如請求項6之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、酯或異構體，其中該環烷基環為環戊基環。

【請求項8】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、酯或異構體，其中R^2選自H、鹵基、烷基、烷氧基、醯胺基烷基、胺基烷基、烷胺基、氰基及羥基。

【請求項9】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、酯或異構體，其中$R^{2'}$為H。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、酯或異構體，其中Y為單環雜芳基。

【請求項11】

如請求項10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、酯或異構體，其中Y選自吡啶基(pyridyl)、吡啶基(pyridinyl)、吡嗪基、嘧啶基及噻唑基。

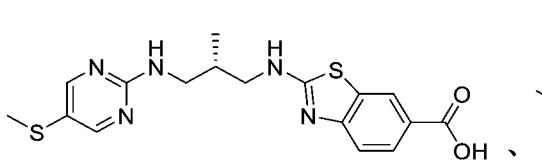
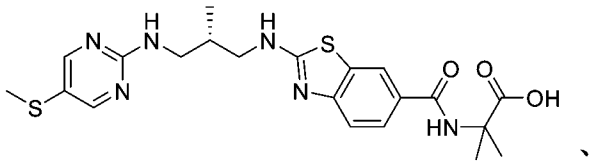
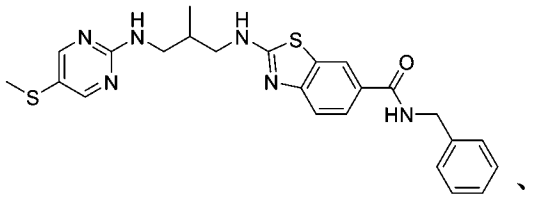
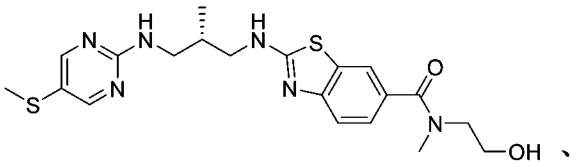
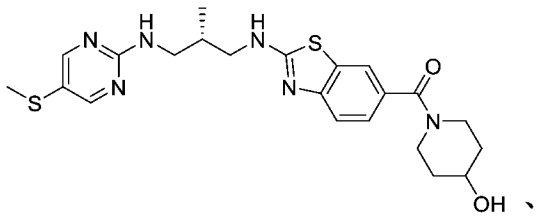
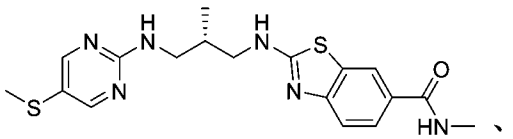
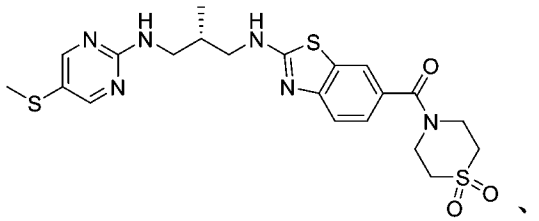
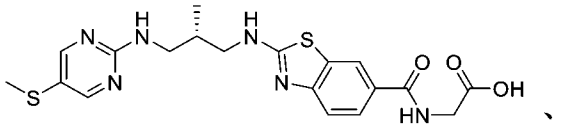
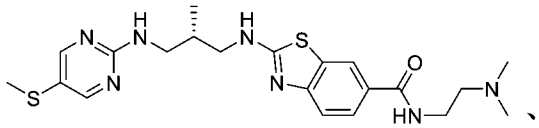
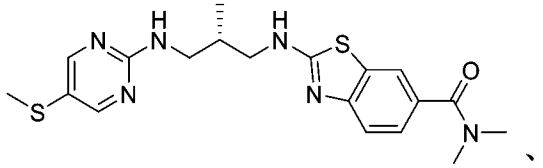
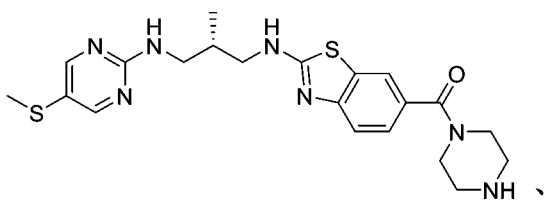
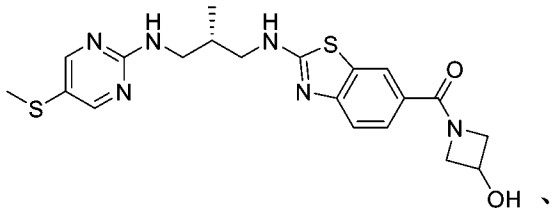
【請求項12】

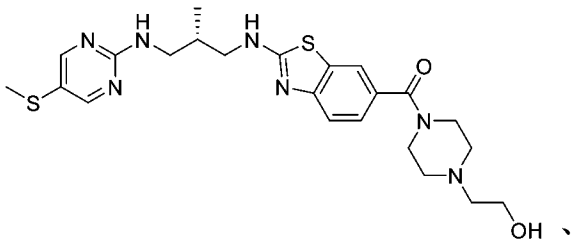
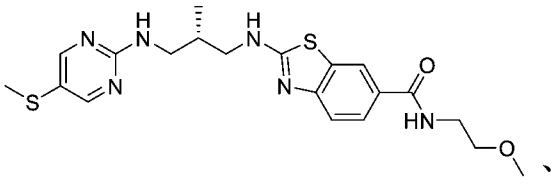
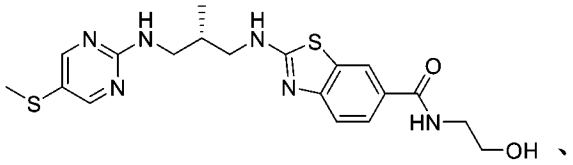
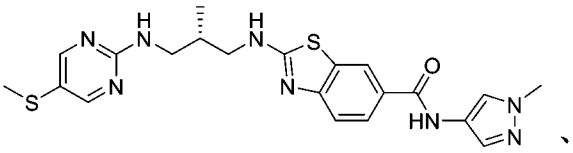
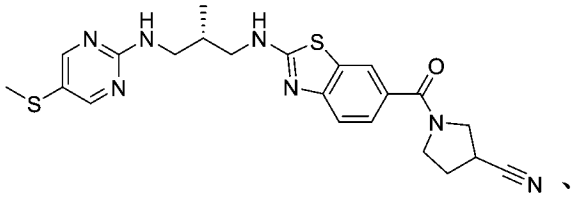
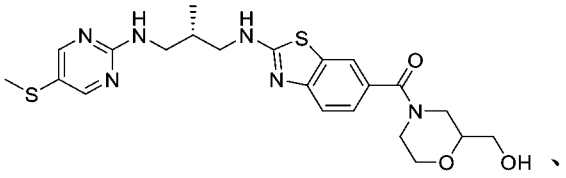
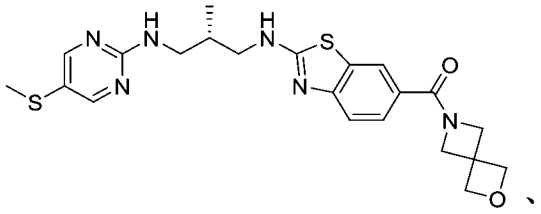
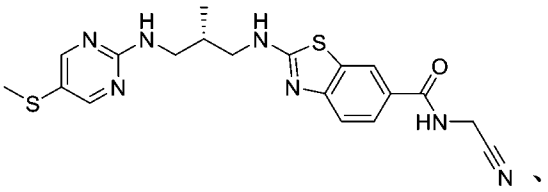
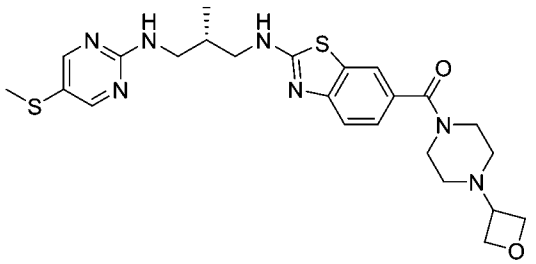
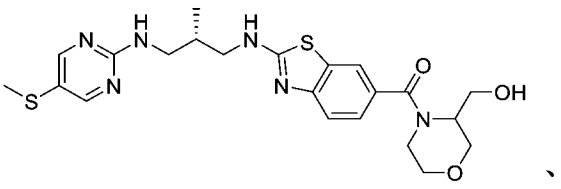
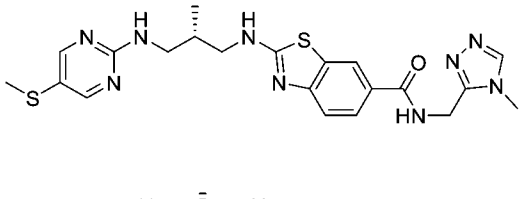
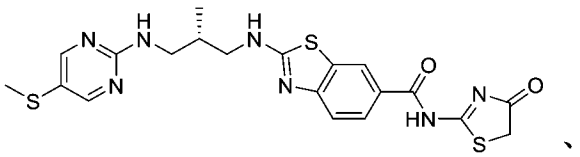
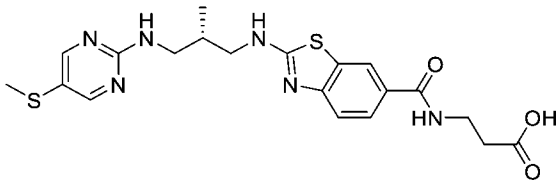
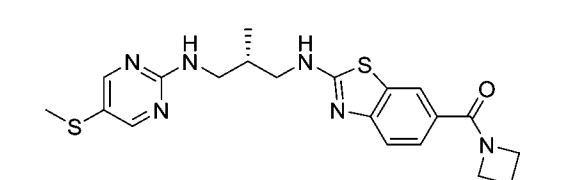
如請求項10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、酯或異構

體，其中該單環雜芳基未經取代或經一或多個選自以下之取代基取代：烷基、硫烷基、烷氧基、烷氧基羰基、醯胺基、羧基、氰基、鹵基、芳基、雜芳基、雜環基、硝基、磺醯胺基及硫烷基。

【請求項13】

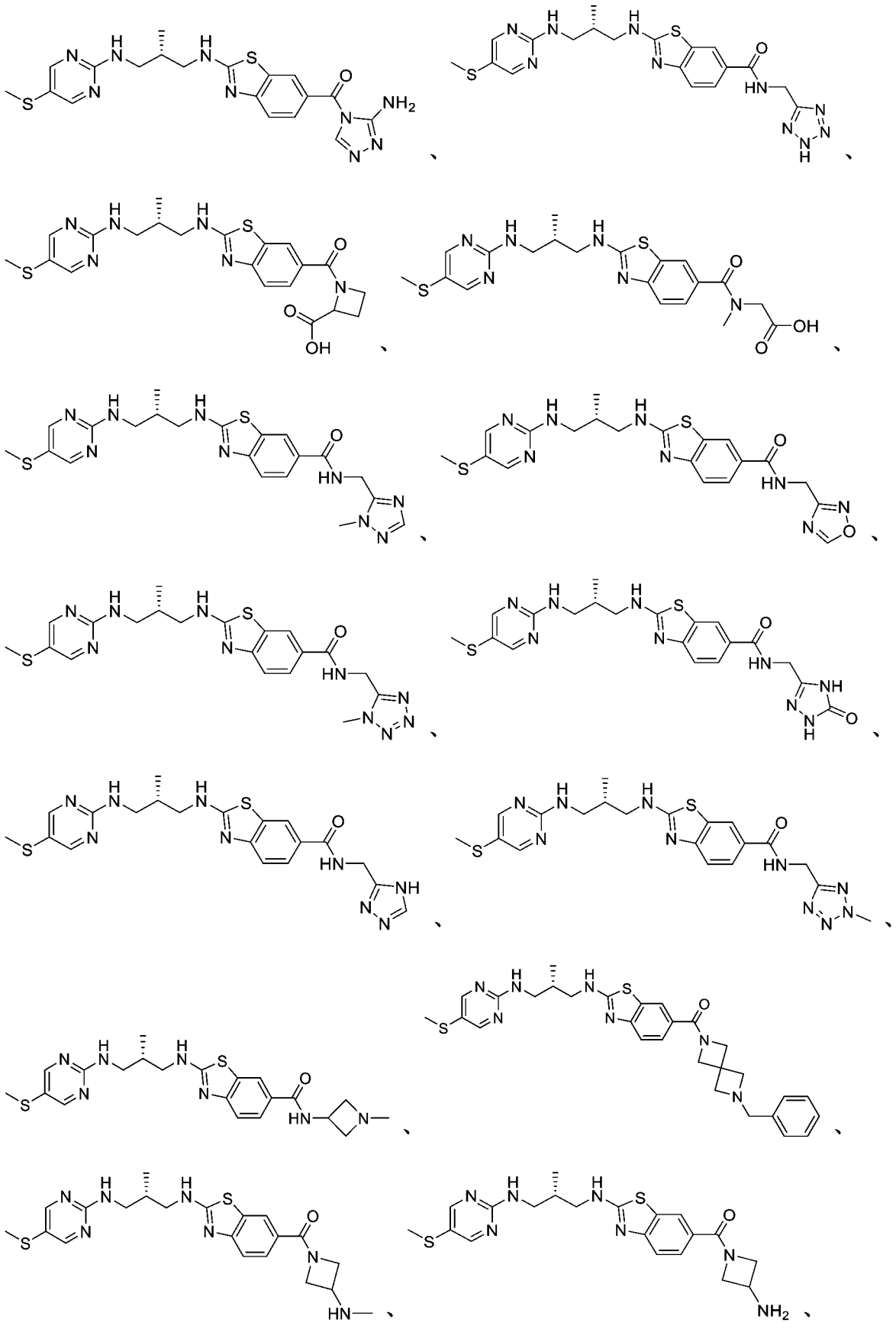
一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、酯或異構體，其中該化合物選自

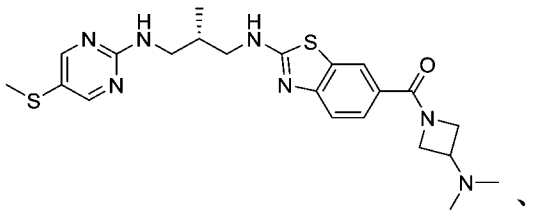
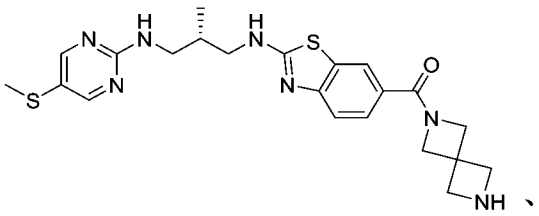
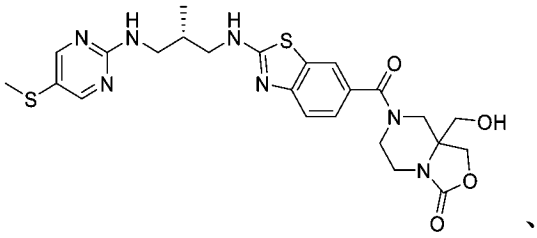
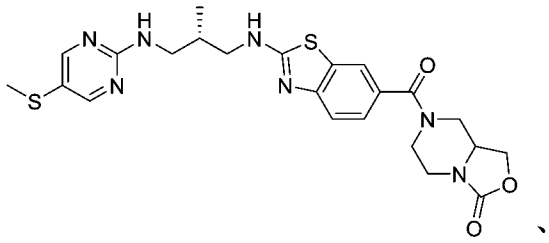
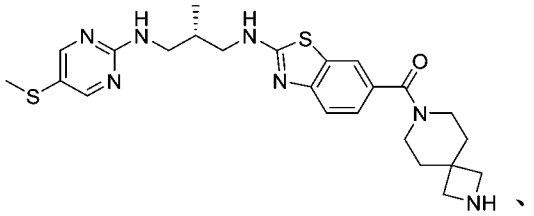
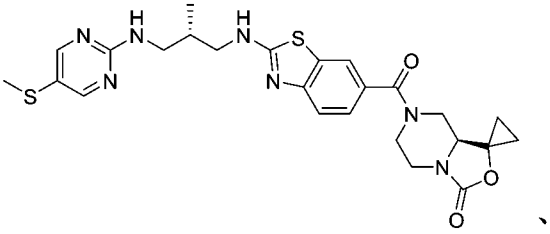
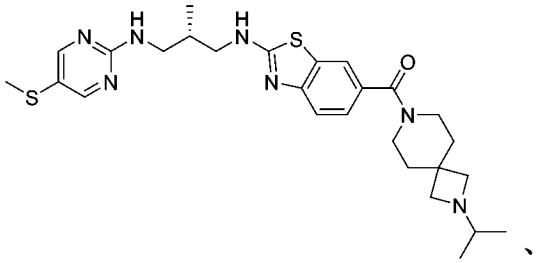
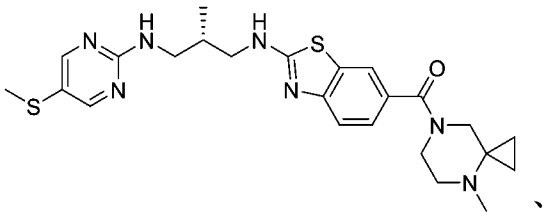
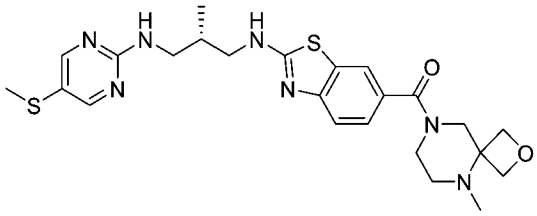
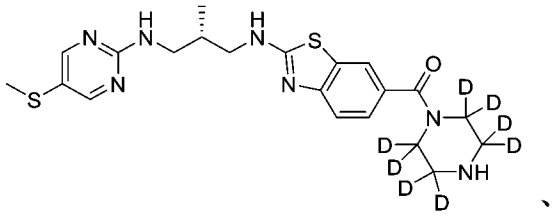
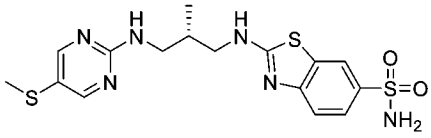
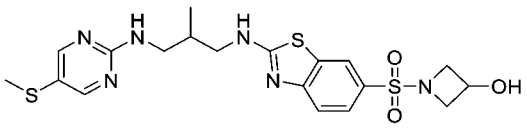
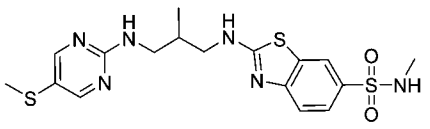
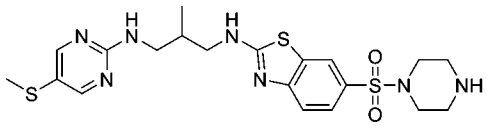

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

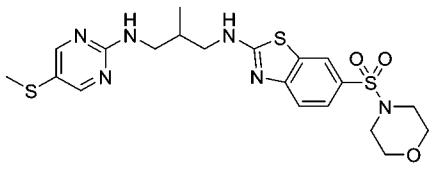
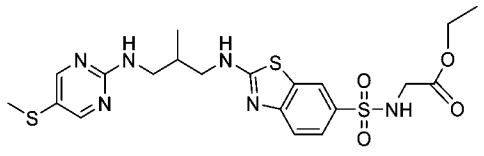
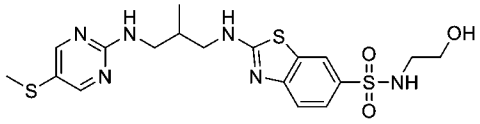
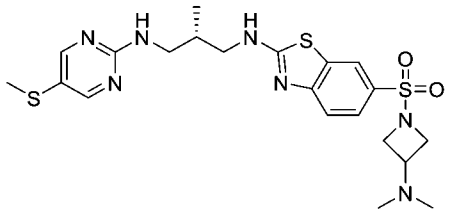
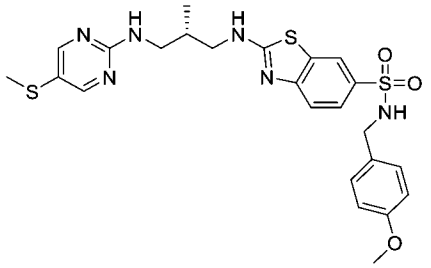
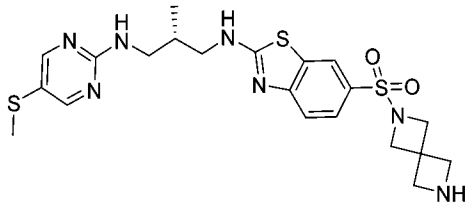
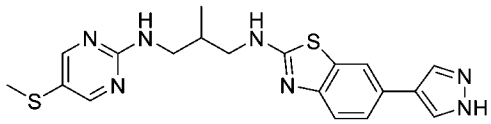
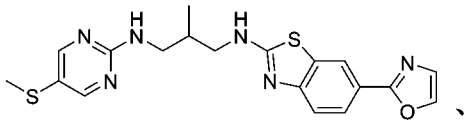
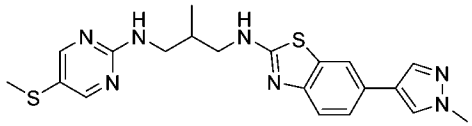
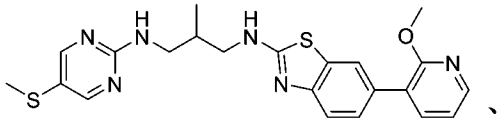
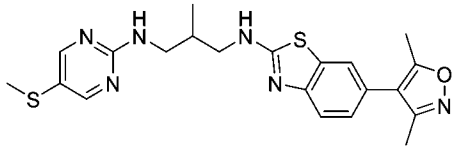
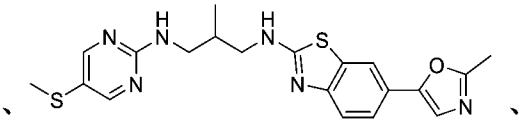
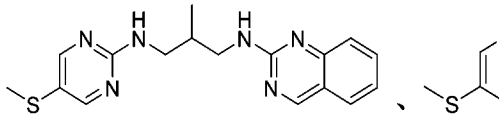

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

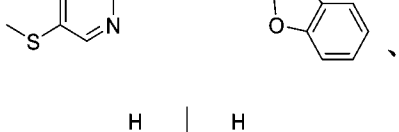
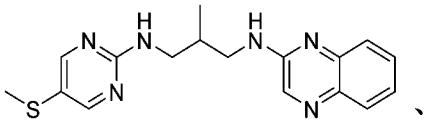
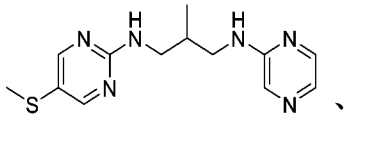
、

、



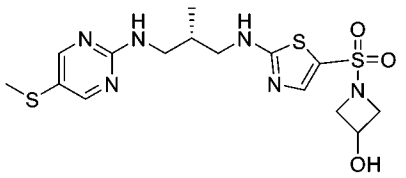
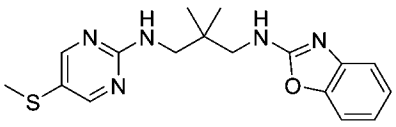
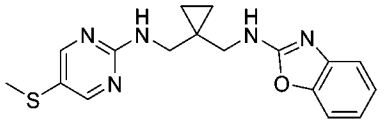
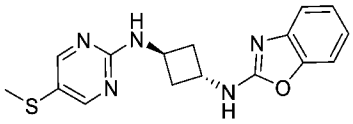
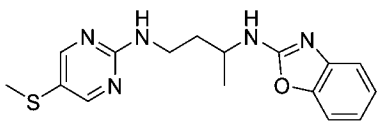
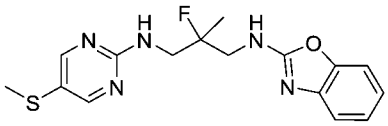
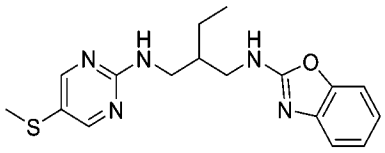
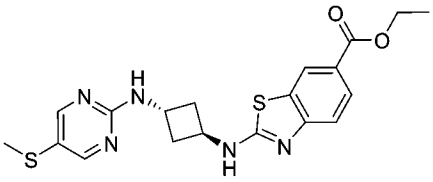
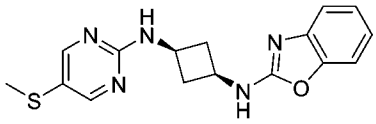
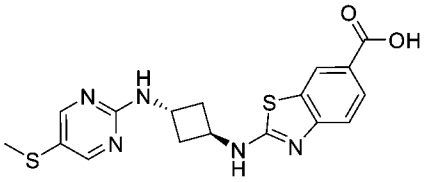
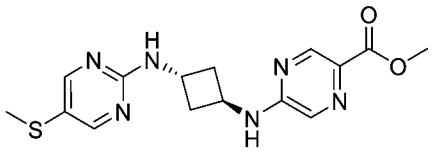
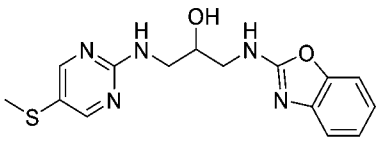
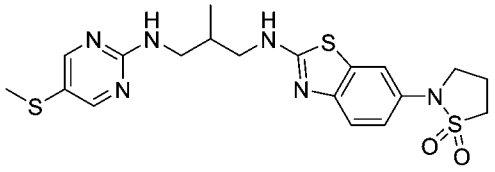
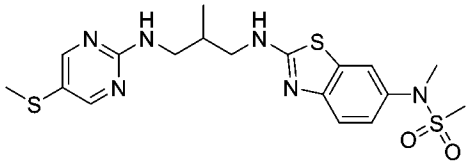
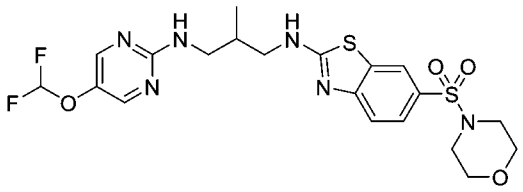
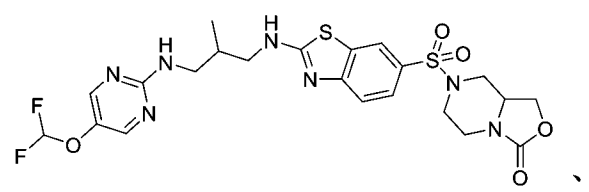
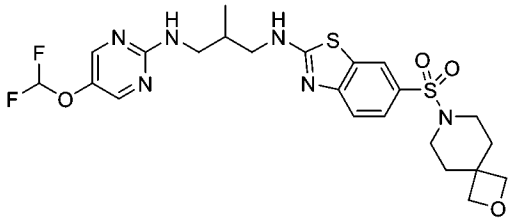
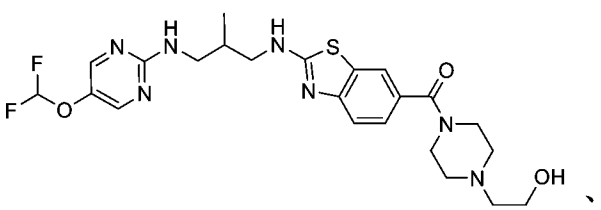

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

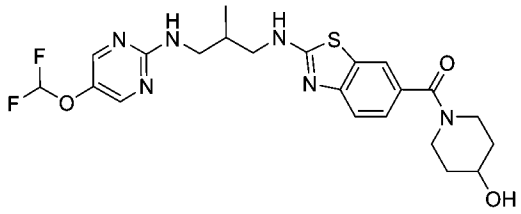
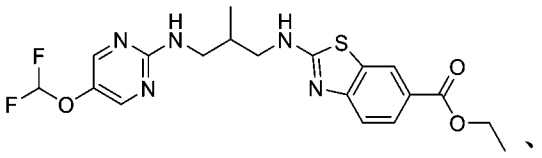
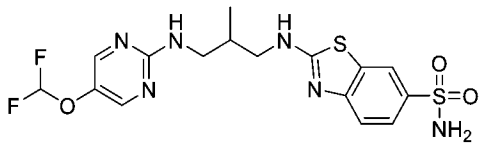
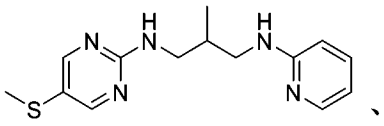
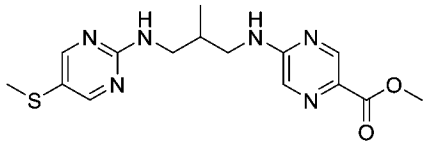
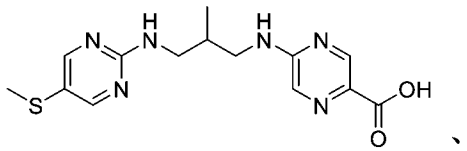
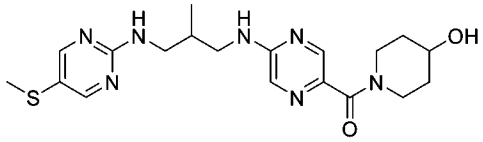
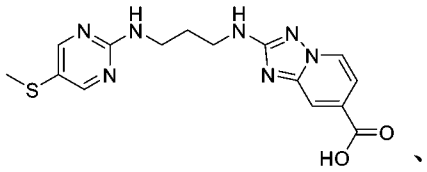
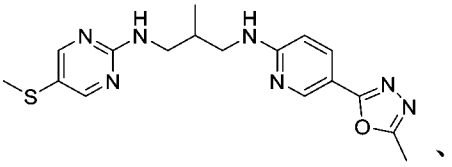
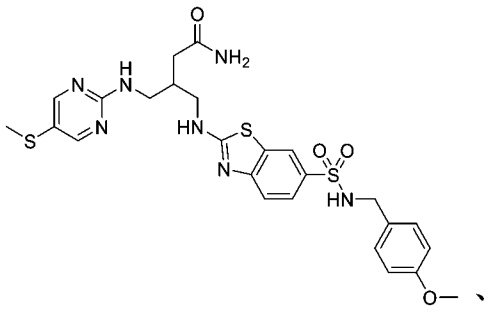
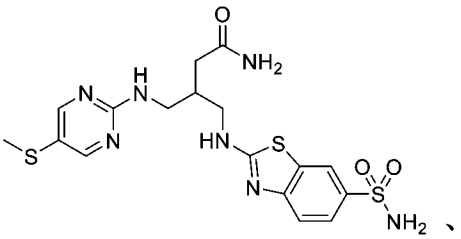
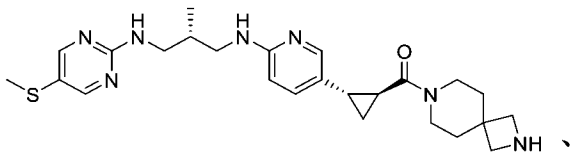
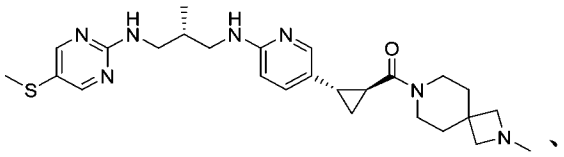
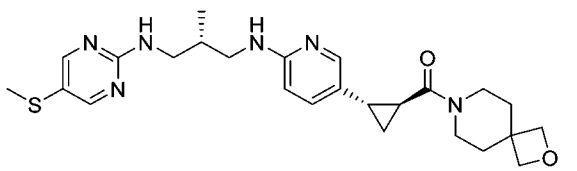
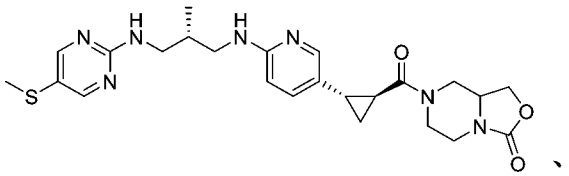
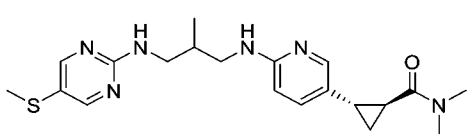
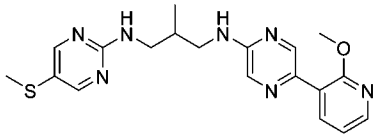

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

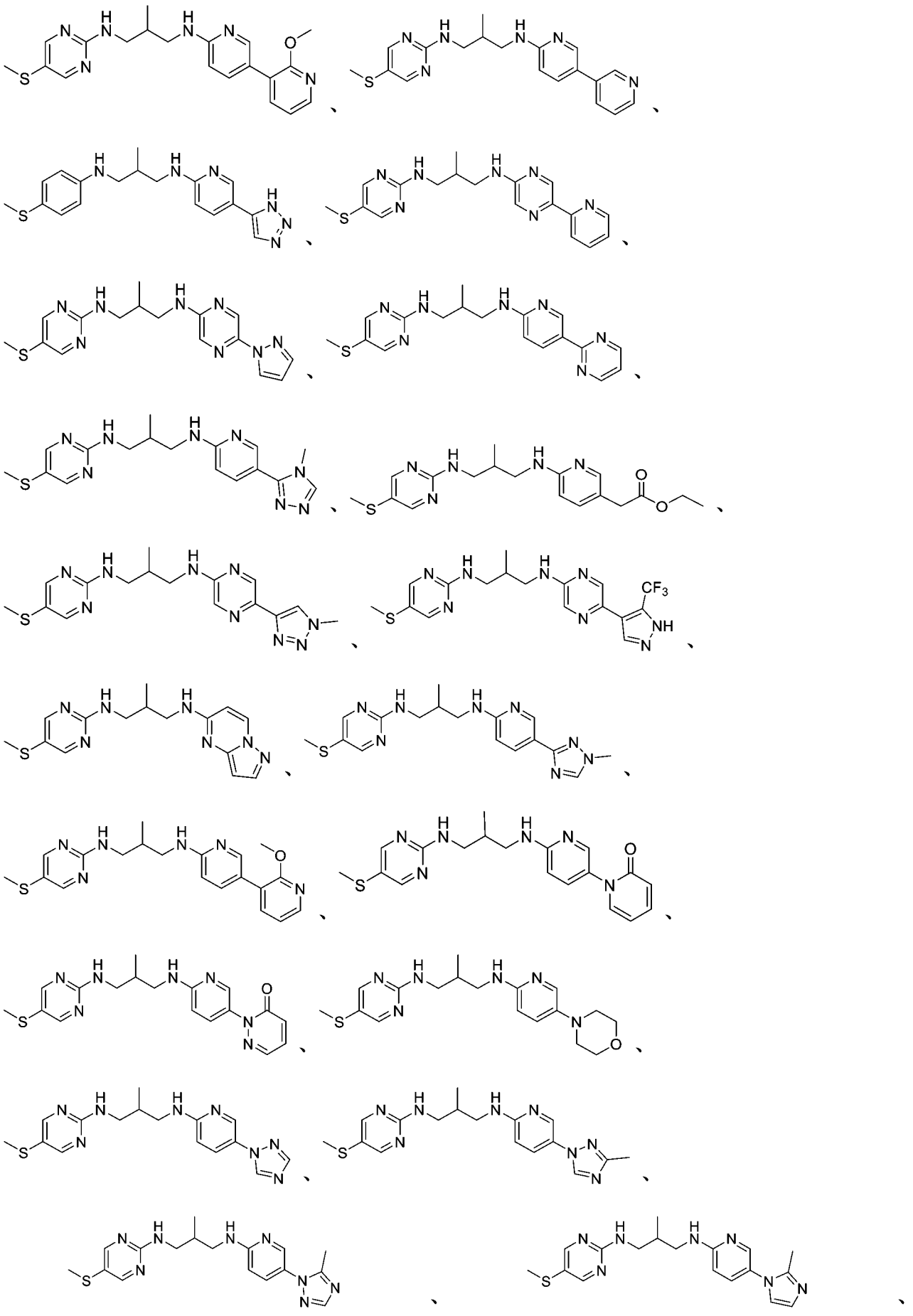
、

、

、

、

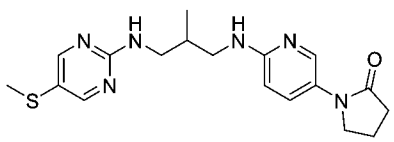
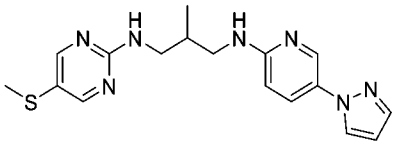
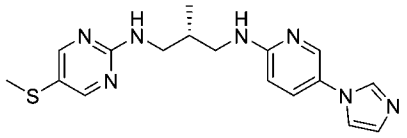
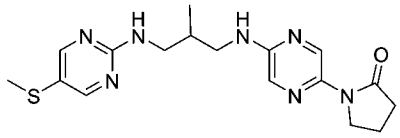
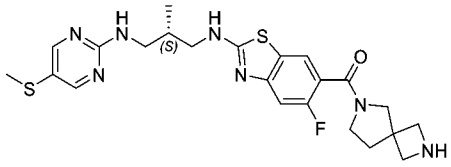
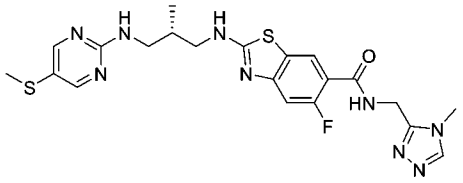
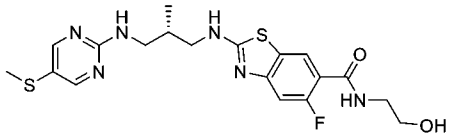
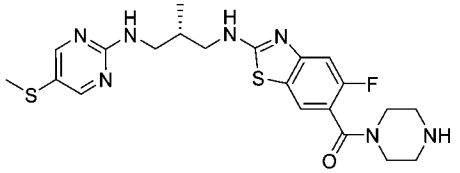
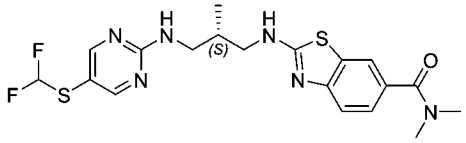
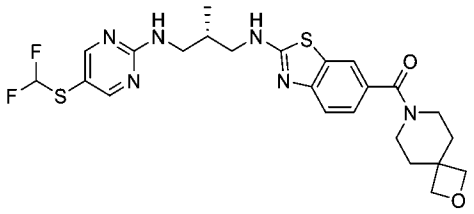
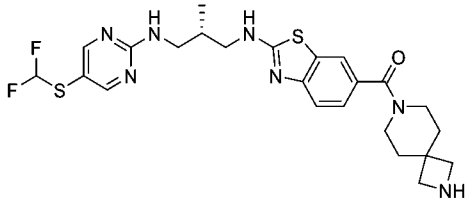
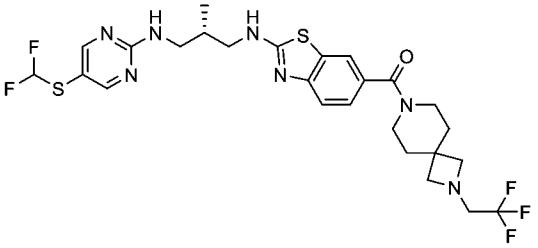
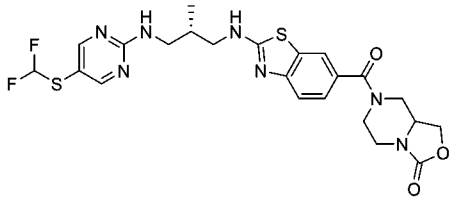
、

、

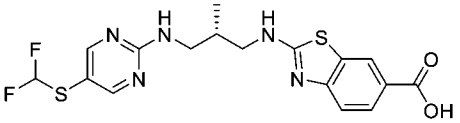
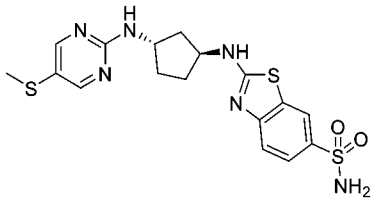
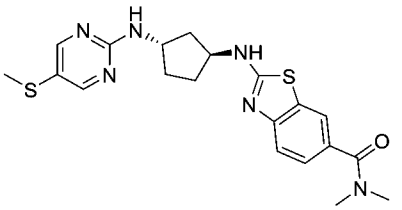
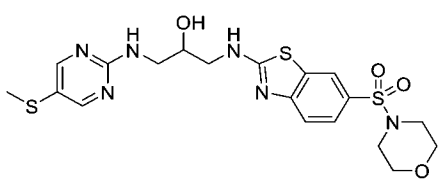
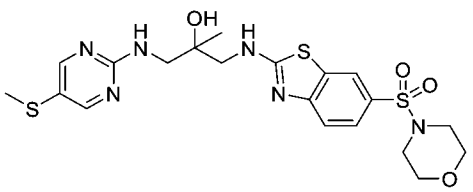

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

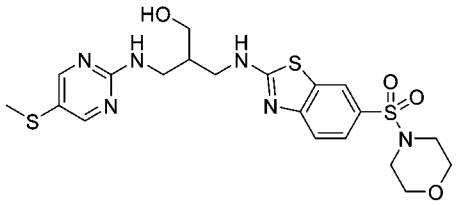
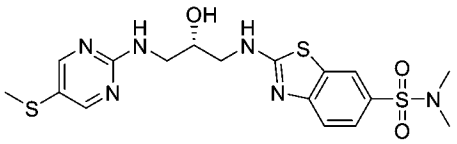
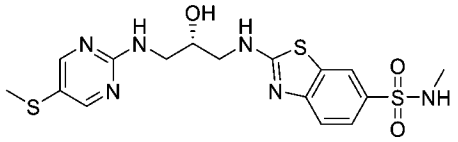
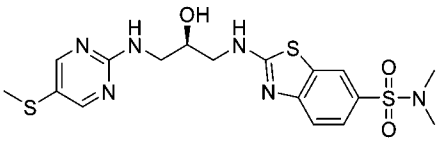
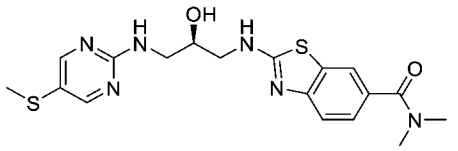
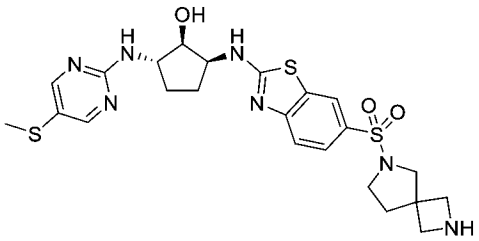
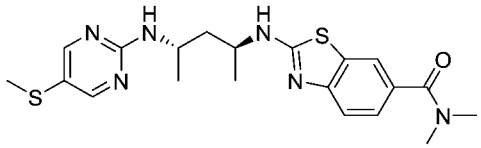
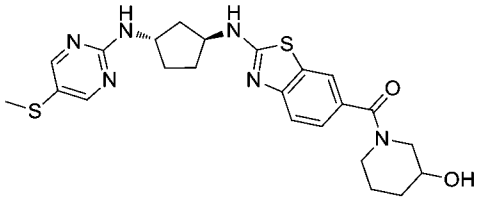
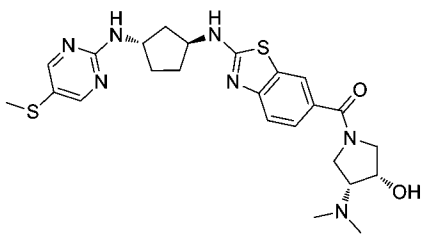
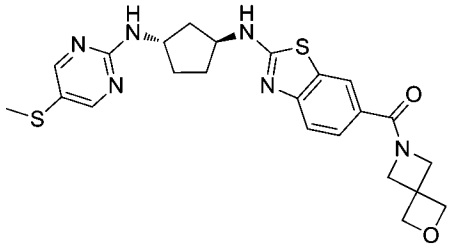
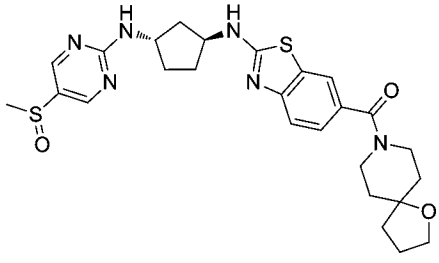
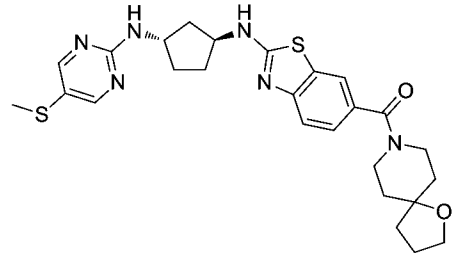
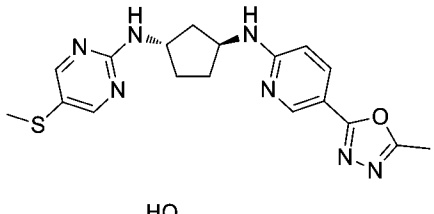
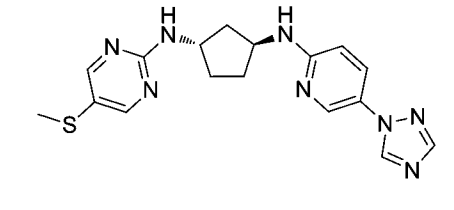

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、



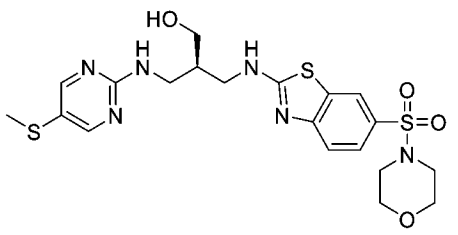
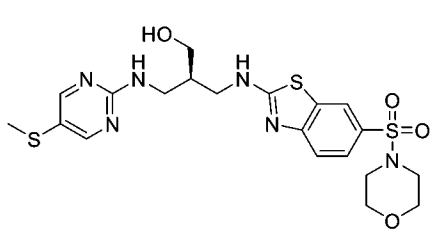

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

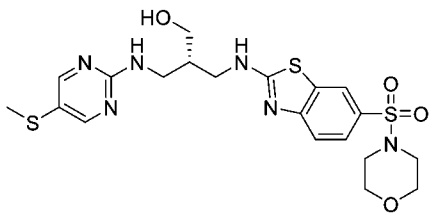
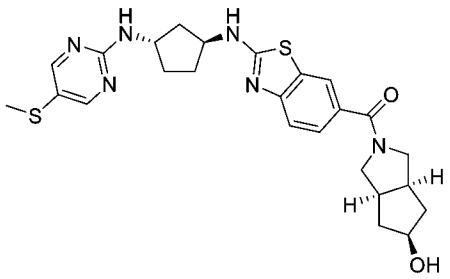
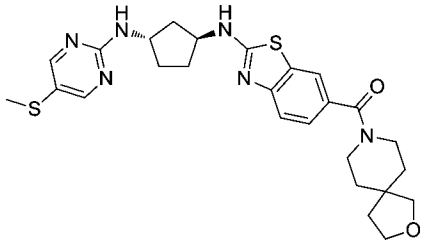
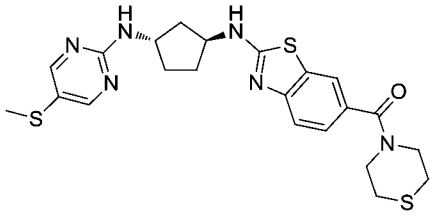
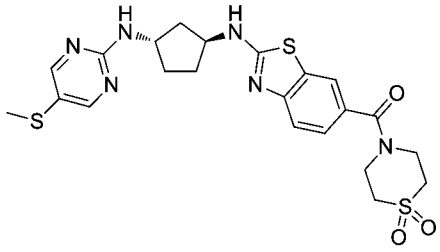
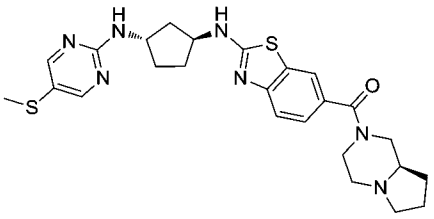
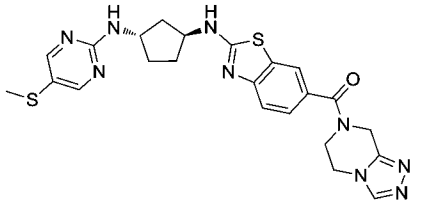
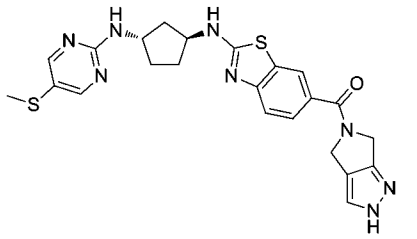
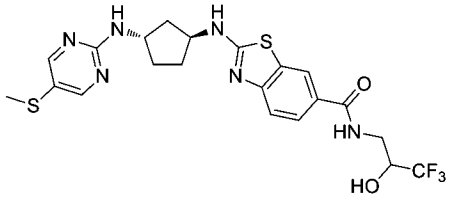
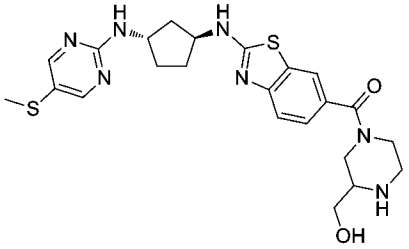
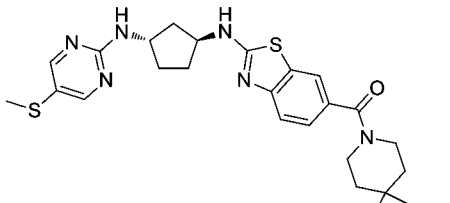
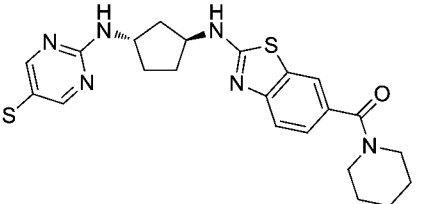
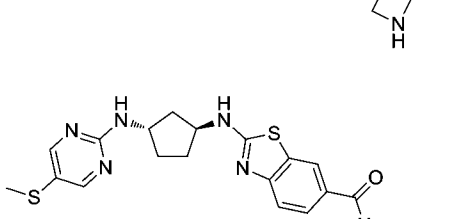
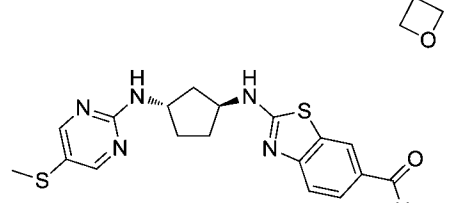
、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

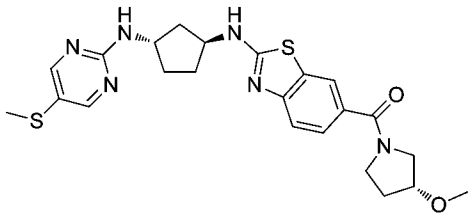
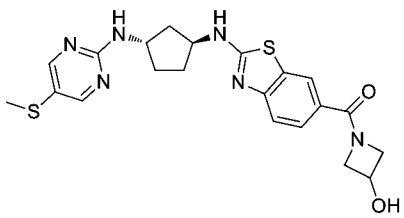
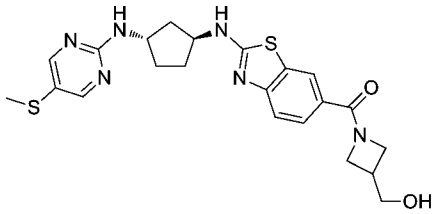
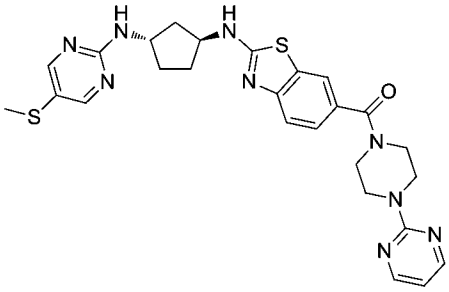
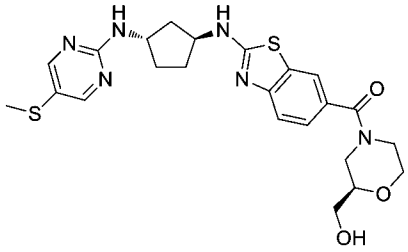
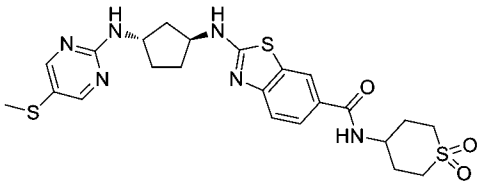
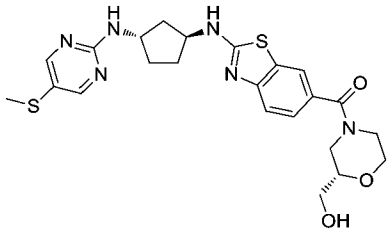
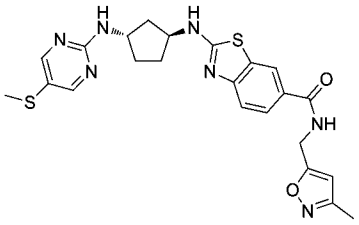
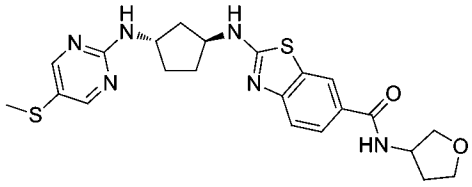
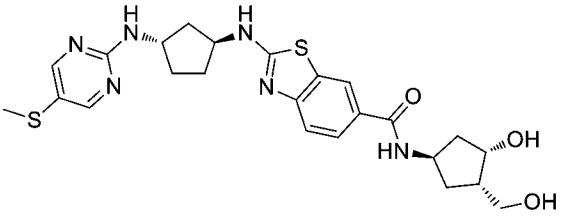
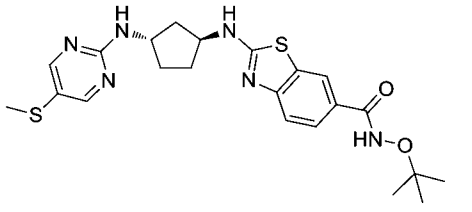
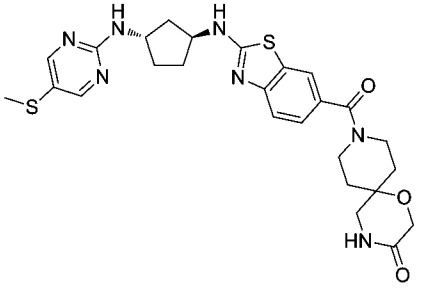

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

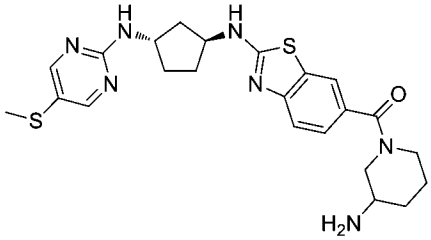
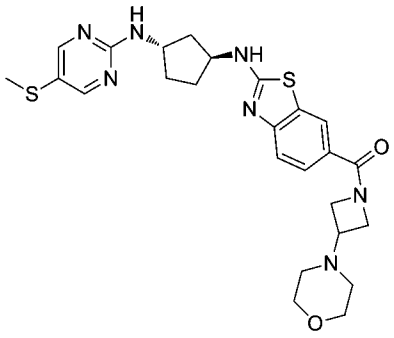
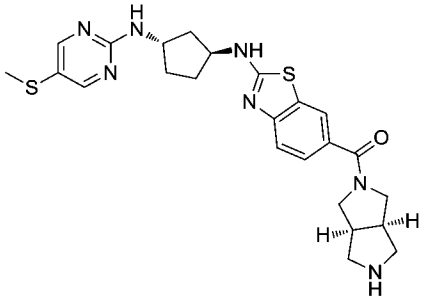
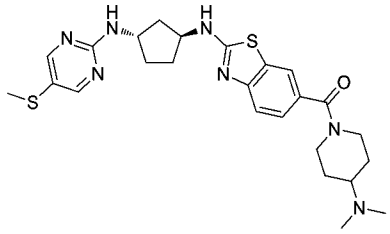
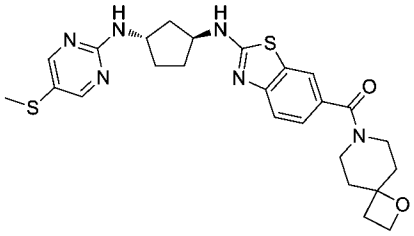
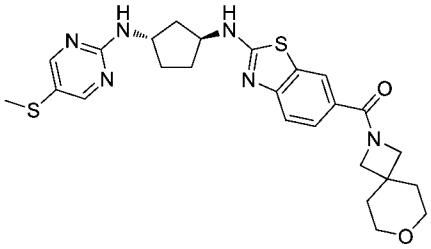
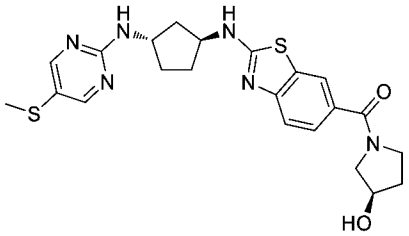
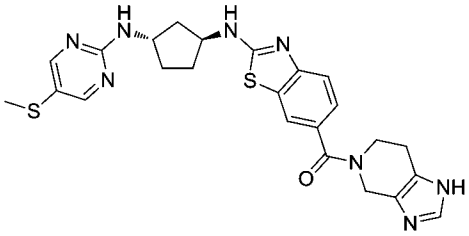
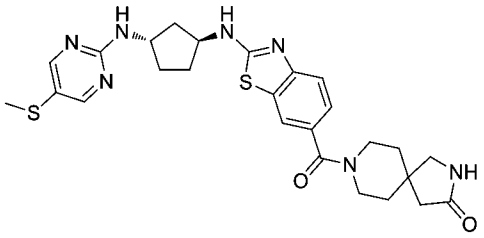
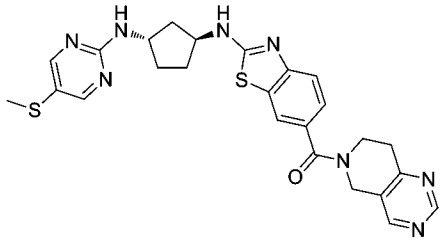
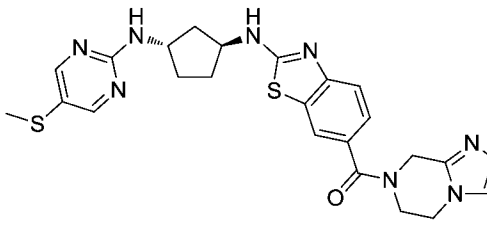
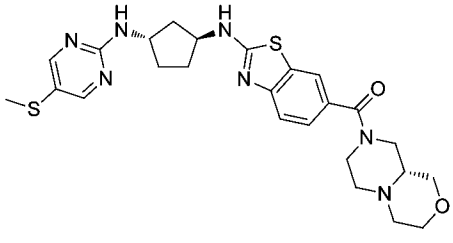
、

、

、

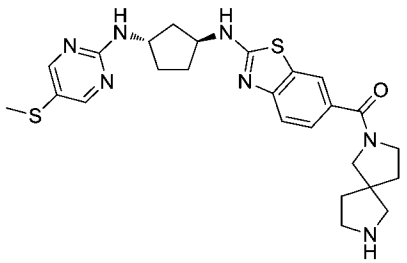
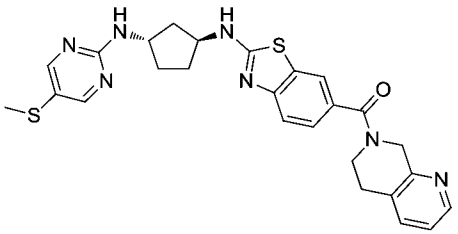
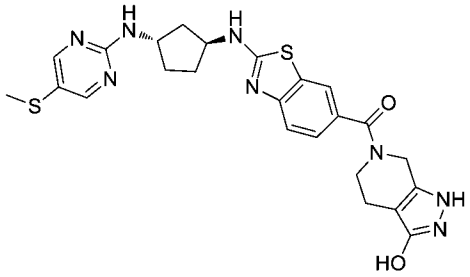
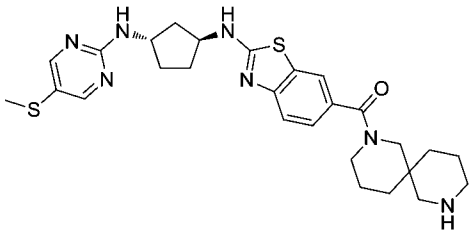
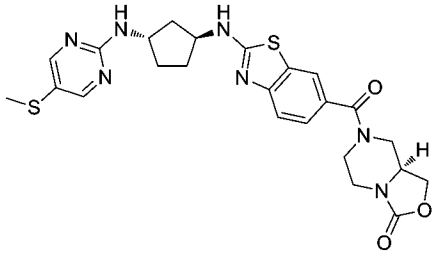
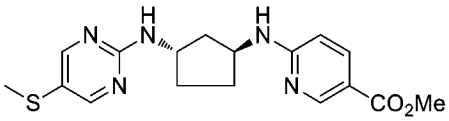
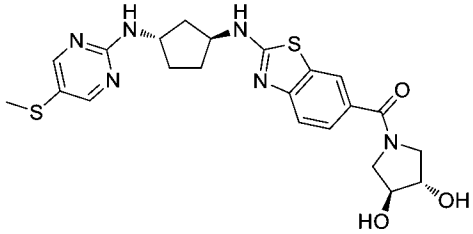
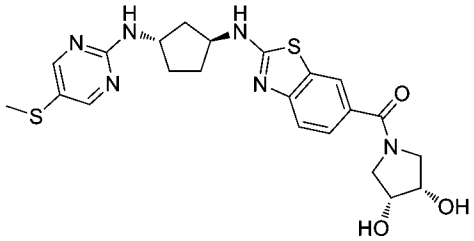
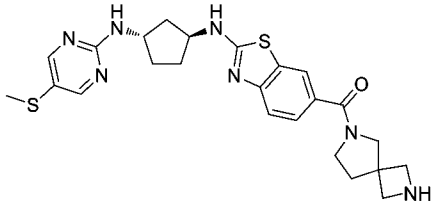
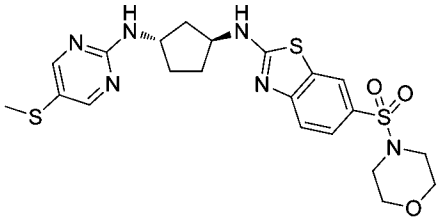
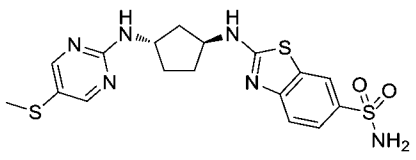
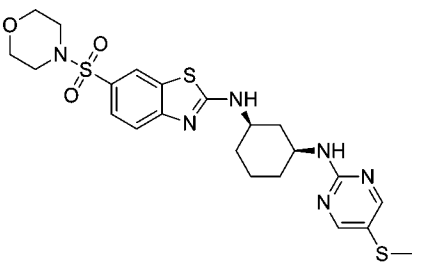
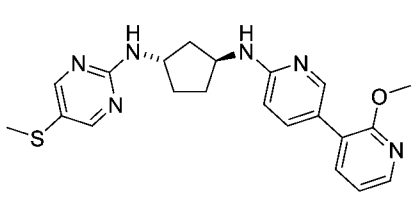
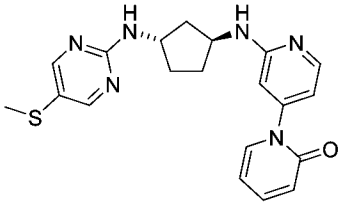
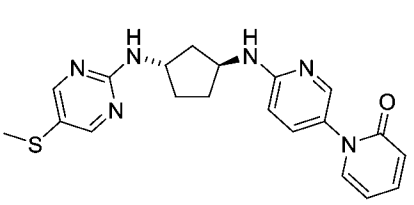

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

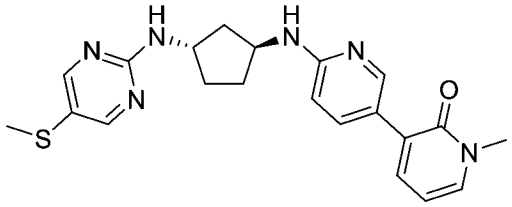
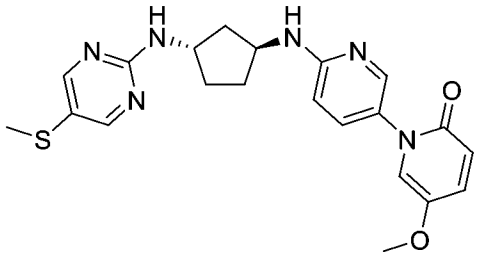
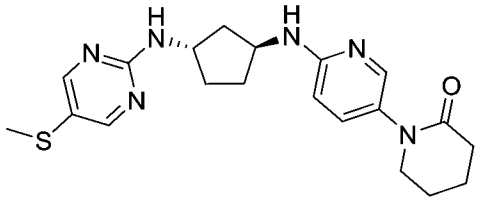
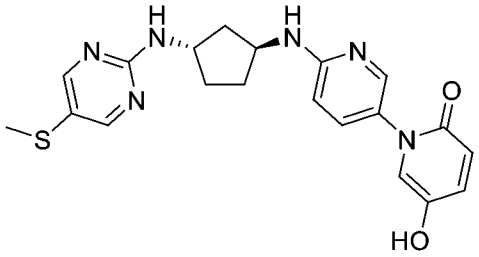
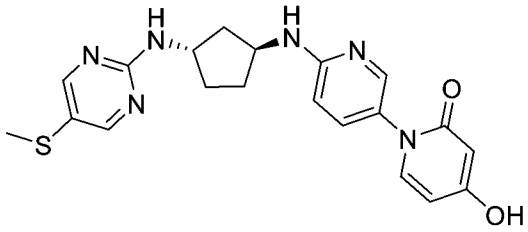
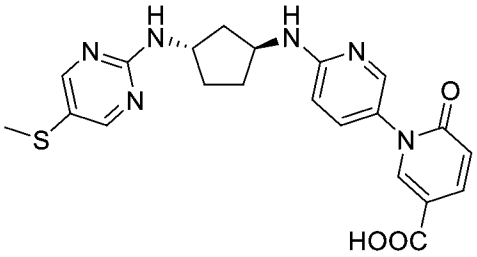
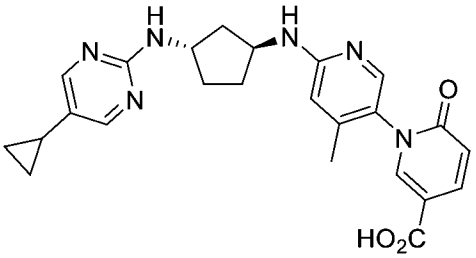
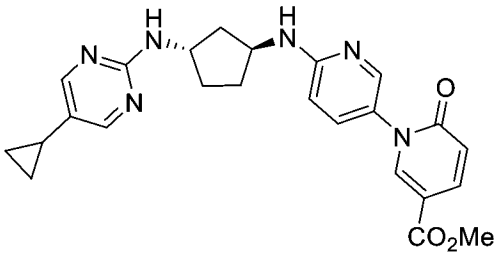
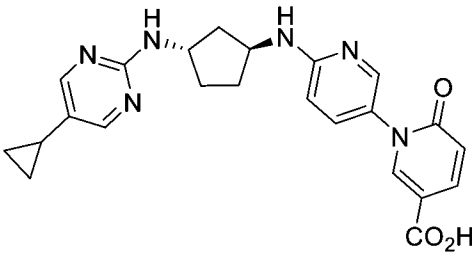
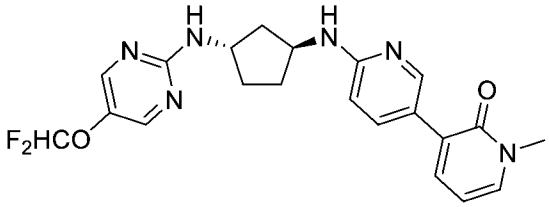
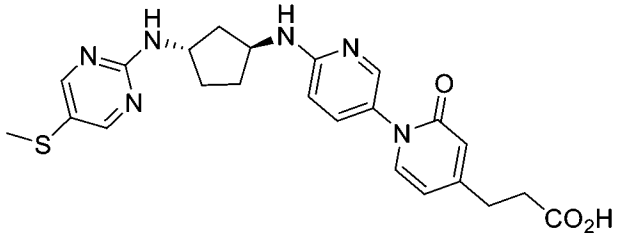
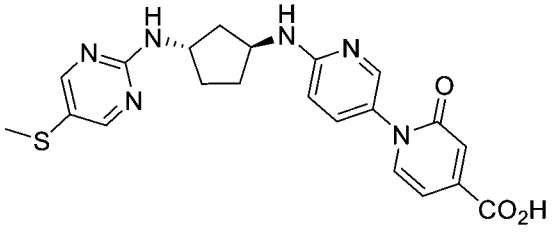
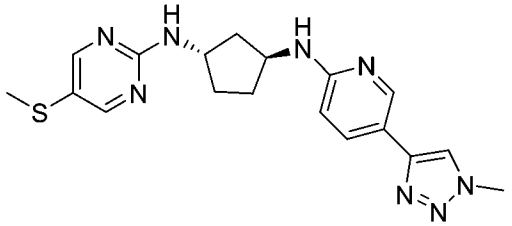
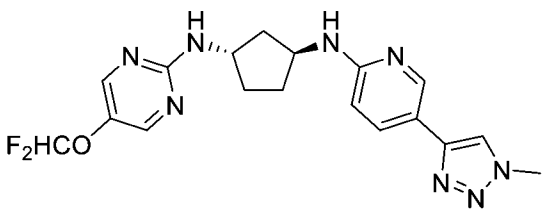
第 15 頁(發明申請專利範圍)

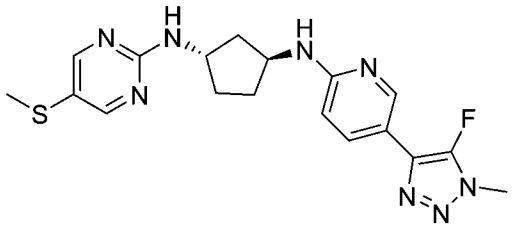
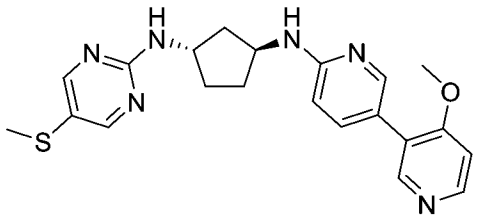
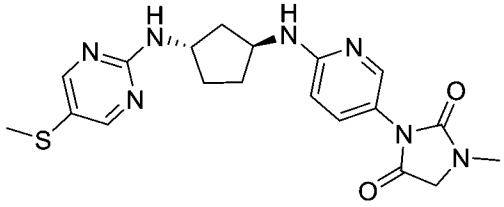
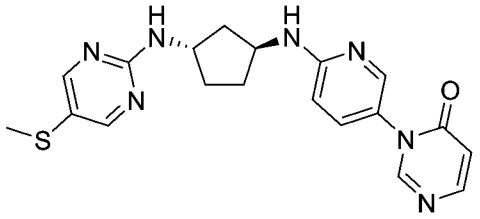
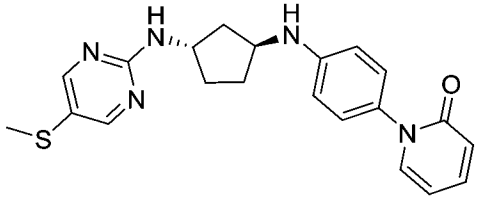
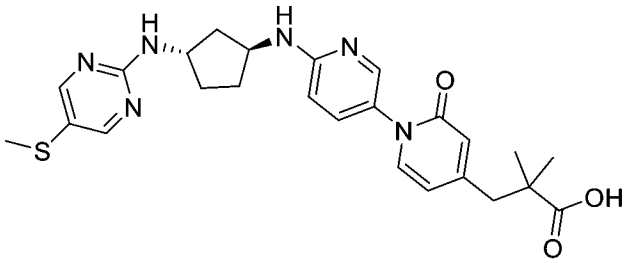
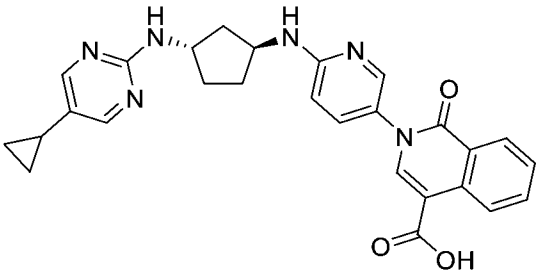
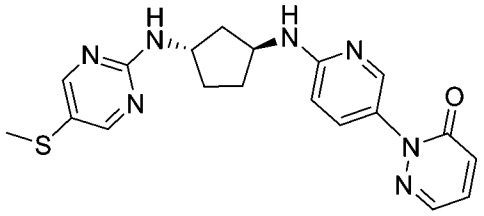
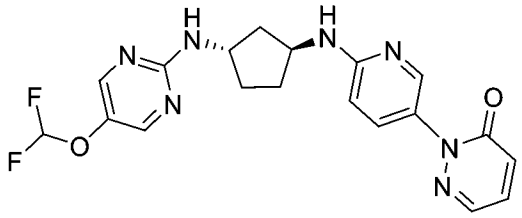
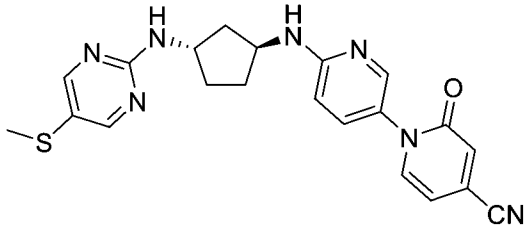
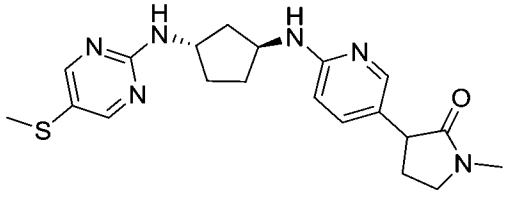
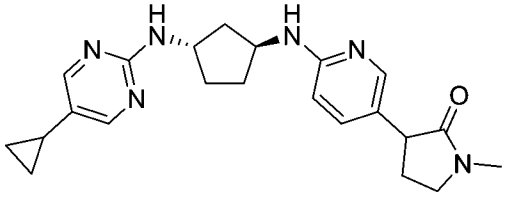

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

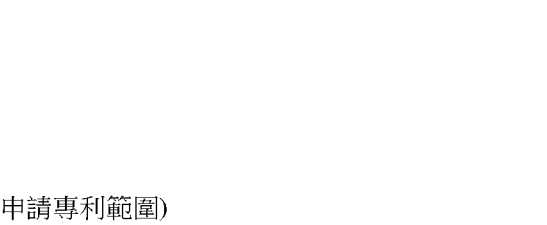
、

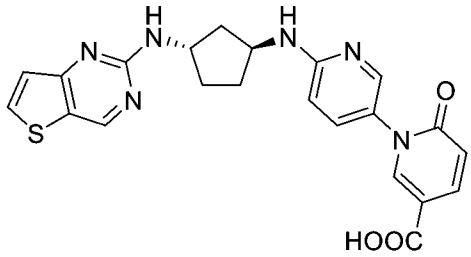
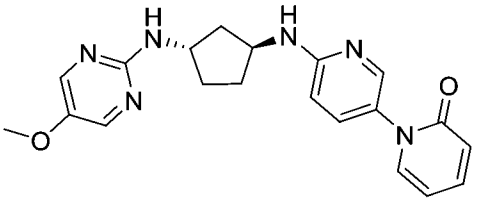
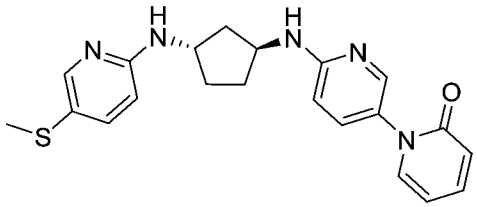
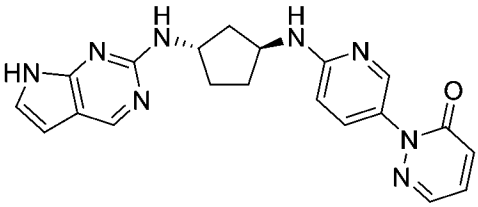
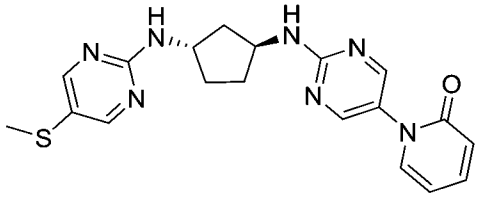
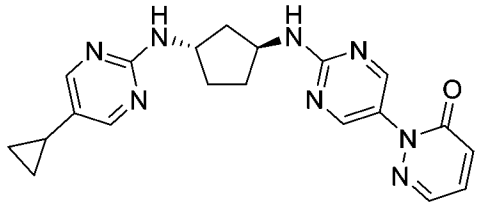
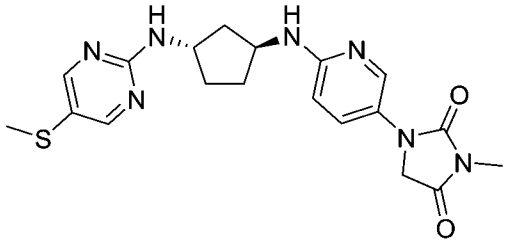
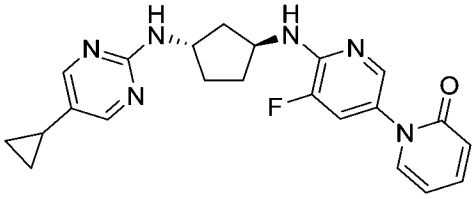
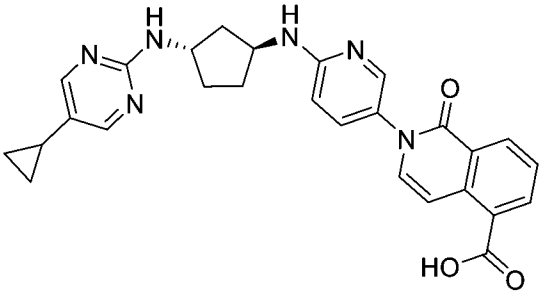
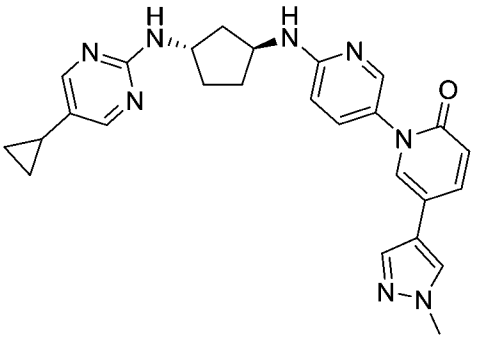
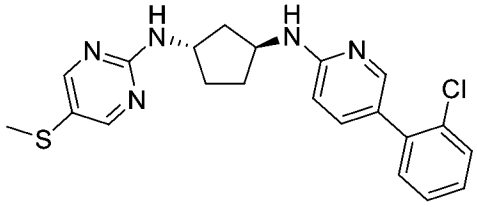
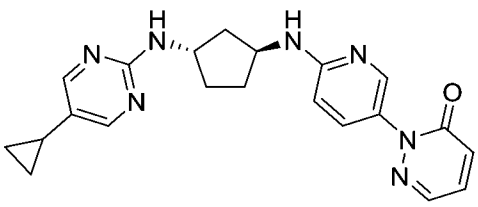
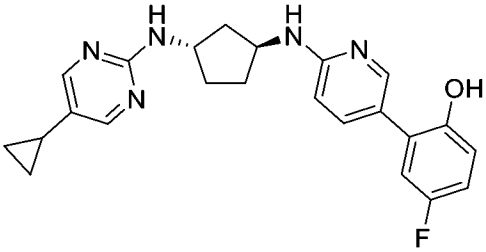
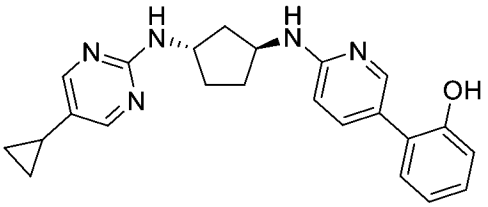
、

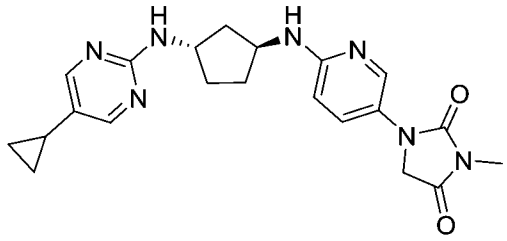
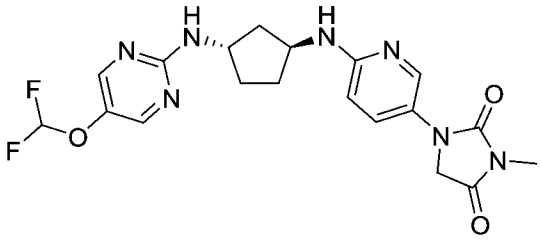
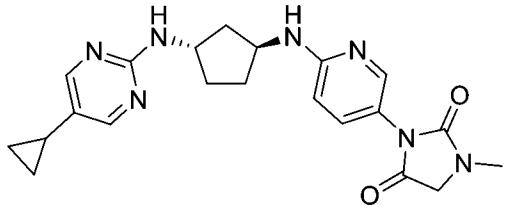
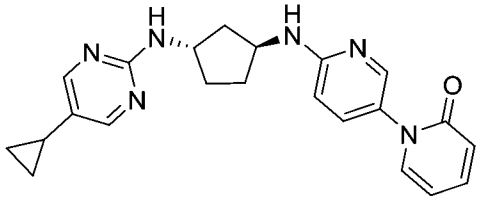
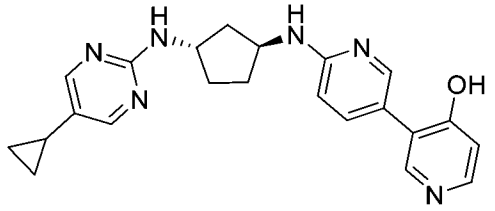
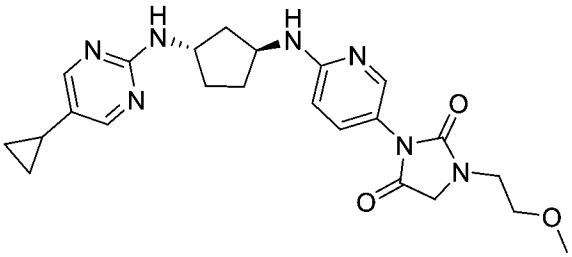
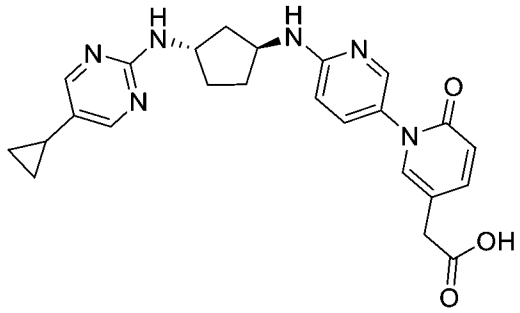
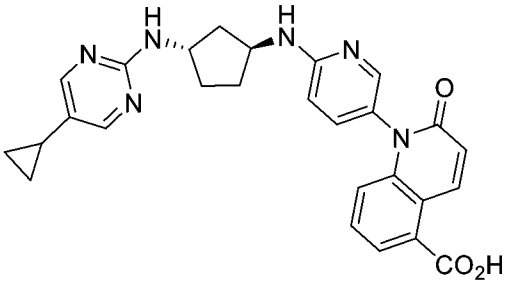
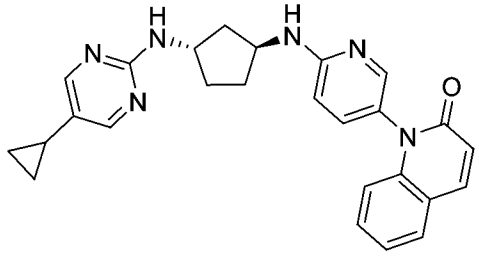
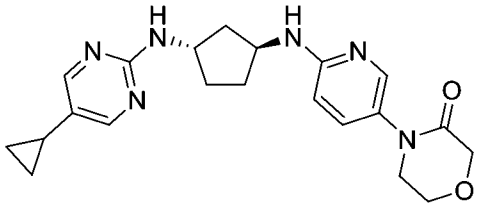
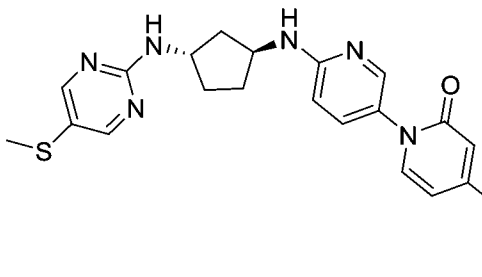
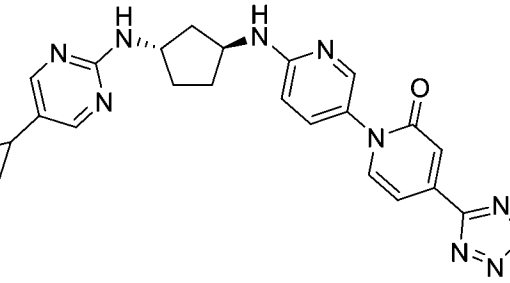

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

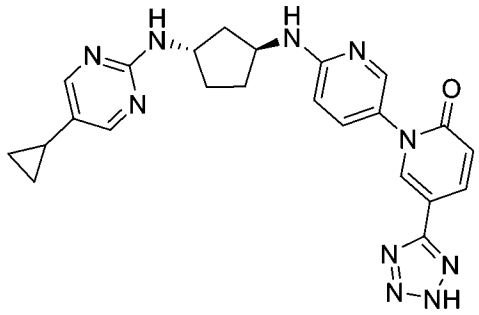
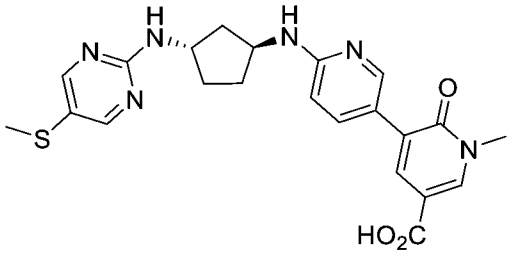
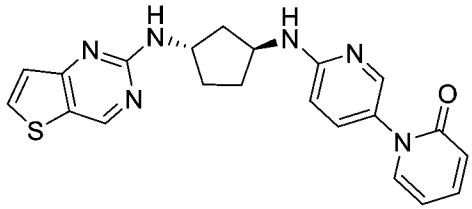
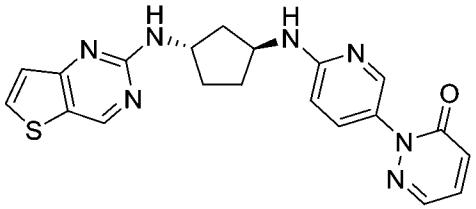
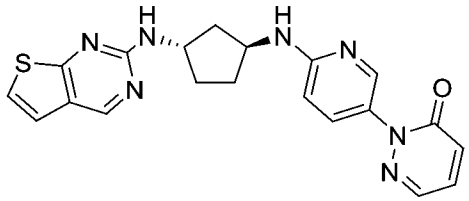
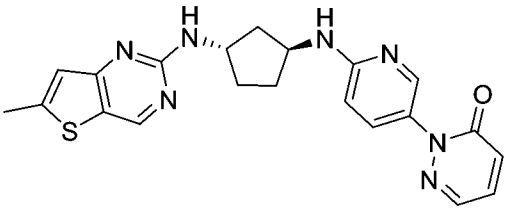
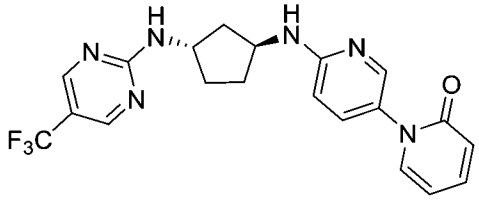
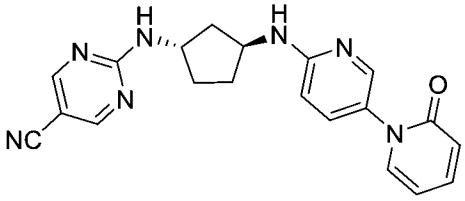
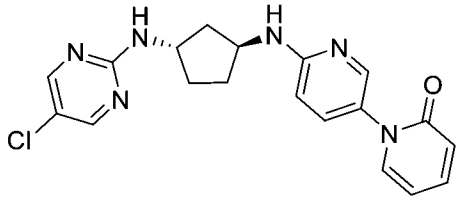
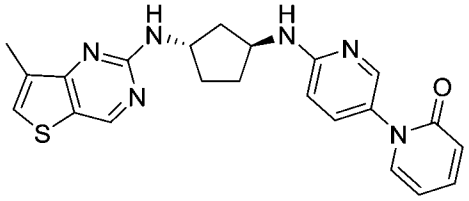
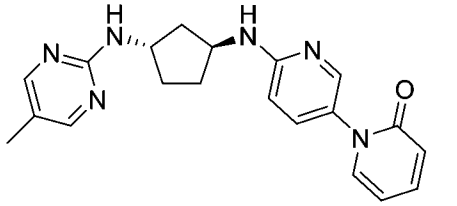
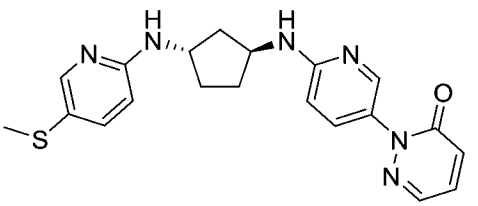
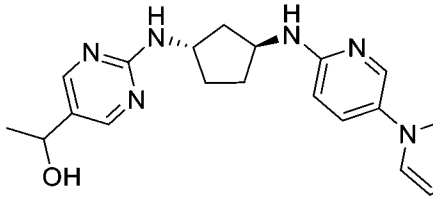
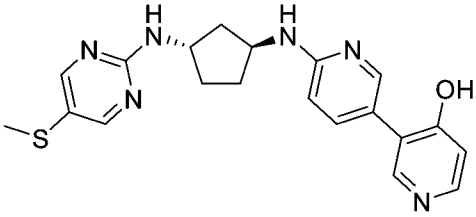
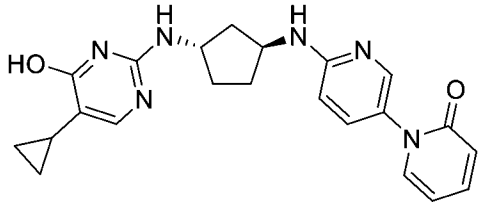
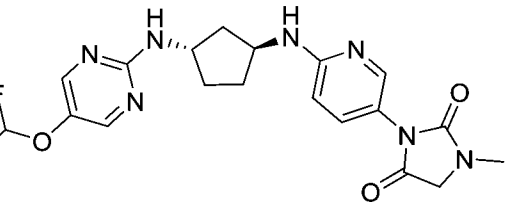
、

、

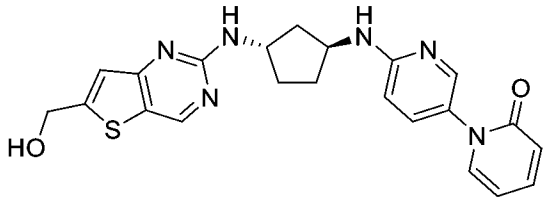
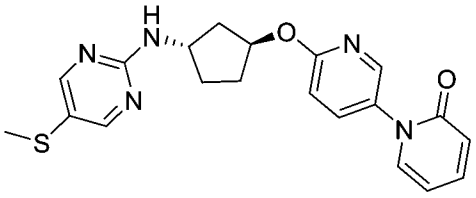
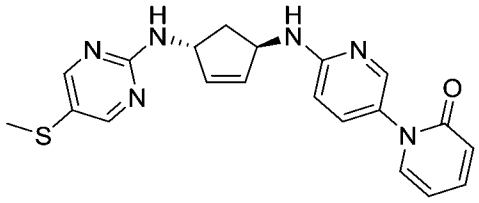
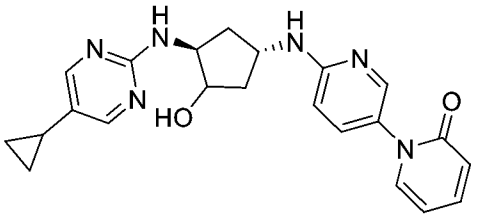
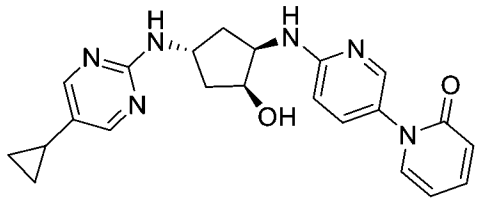
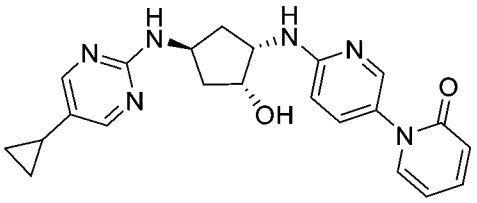
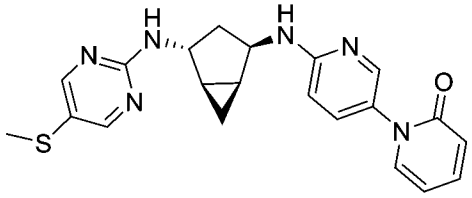

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

 、  、  、  、  、  及  。

【請求項14】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、酯或異構體及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項15】

一種如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、酯或異構體之用途，其係用於製備治療有需要之個體之心血管疾病之藥物。

【請求項16】

如請求項15之用途，其中該心血管疾病選自高膽固醇血症、高脂質血症、高脂蛋白血症、高三酸甘油酯血症、血脂異常、異常脂蛋白血症、動脈粥樣硬化、肝脂肪變性、代謝症候群及冠狀動脈疾病。

【請求項17】

如請求項15之用途，其中該心血管疾病選自

a) 家族性高膽固醇血症；

b) 顯性高膽固醇血症；或

c) 動脈粥樣硬化。

【請求項18】

如請求項15之用途，其中

a) 該個體之循環血清LDL-膽固醇含量降低；

b) 該個體之循環血清VLDL-膽固醇含量降低；

c) 該個體之循環血清三酸甘油酯之含量降低；或

d) 該個體之循環血清脂蛋白A之含量降低。

【請求項19】

如請求項15至18中任一項之用途，其中該藥物進一步包含一或多種另外治療劑或該藥物係與一或多種另外治療劑組合使用。

【請求項20】

如請求項19之用途，其中該一或多種另外治療劑選自阿利庫單抗(alirocumab)、依伏庫單抗(evolocumab)、玻可昔單抗(bococizumab)、RG7652、LY3015014、mAb316P、小蘗鹼(berberine)、槲皮素(quercetin)、依澤替布(ezetimbe)、甘蔗原素(policosanol)、BMS-962476、阿托伐他汀(atorvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、美伐他汀(mevastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、普伐他汀(pravastatin)、羅素他汀(rosuvastatin)及辛伐他汀(simvastatin)。

【請求項21】

如請求項19之用途，其中該一或多種另外治療劑選自 HMG-CoA還原酶抑制劑、HMG-CoA合成酶抑制劑、HMG-CoA還原酶基因表現抑制劑、HMG-CoA合成酶基因表現抑制劑、MTP/Apo B分泌抑制劑、CETP抑制劑、膽酸吸收抑制劑、膽固醇吸收抑制劑、膽固醇合成抑制劑、角鯊烯合成酶抑制劑、角鯊烯環氧酶抑制劑、角鯊烯環化酶抑制劑、組合之角鯊烯環氧酶/角鯊烯環化酶抑制劑、纖維酸酯、菸酸、菸酸與洛伐他汀之組合、離子交換樹脂、抗氧化劑、ACAT抑制劑、膽酸錯隔劑及PCSK9轉譯抑制劑。

【請求項22】

如請求項19之用途，其中該一或多種另外治療劑為士他汀(statin)。

【請求項23】

如請求項19之用途，其中該一或多種另外治療劑選自阿托伐他汀(atorvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、美伐他汀(mevastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、普伐他汀(pravastatin)、羅素他汀(rosuvastatin)及辛伐他汀(simvastatin)。