



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I557112 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 11 月 11 日

(21)申請案號：102104519

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 02 月 06 日

(51)Int. Cl. : C07D235/02 (2006.01) C07D403/06 (2006.01)
 C07D405/06 (2006.01) A61K31/4184(2006.01)
 A61K31/506 (2006.01) A61P25/28 (2006.01)
 A61P27/06 (2006.01) C07C49/697 (2006.01)
 C07C49/737 (2006.01) C07C49/755 (2006.01)
 C07C229/50 (2006.01) C07C255/59 (2006.01)
 C07C313/06 (2006.01) C07C331/26 (2006.01)

(30)優先權：2012/03/05 美國 61/606,786

(71)申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司(德國) BOEHRINGER INGELHEIM
 INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

維它藥物公司(美國) VITAE PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：布克提亞盧 猶里 BUKHTIYAROV, YURI (US)；卡凱提安 沙維軒 CACATIAN,
 SALVACION (US)；迪拉德 羅倫斯 偉恩 DILLARD, LAWRENCE WAYNE
 (US)；多娜 席歐賽克 寇蕾妮亞 DORNER-CIOSSEK, CORNELIA (DE)；輔基
 克勞斯 FUCHS, KLAUS (DE)；賈蘭奇 JIA, LANQI (CN)；拉拉 狄帕克 S LALA,
 DEEPAK S. (US)；莫拉雷斯 雷摩斯 安琪 MORALES-RAMOS, ANGEL (US)；
 拉斯特 賈歐格 RAST, GEORG (DE)；李佛斯 強納森 REEVES, JONATHAN
 (US)；席恩 蘇瑞奇 B SINGH, SURESH B. (US)；凡卡特曼 珊卡
 VENKATRAMAN, SHANKAR (US)；徐振榮 XU, ZHENRONG (CN)；苑晶 YUAN,
 JING (CN)；趙毅 ZHAO, YI (US)；鄭亞軍 ZHENG, YAJUN (US)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

(56)參考文獻：

WO 2010/105179A2

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 75 頁

(54)名稱

β-分泌酶抑制劑

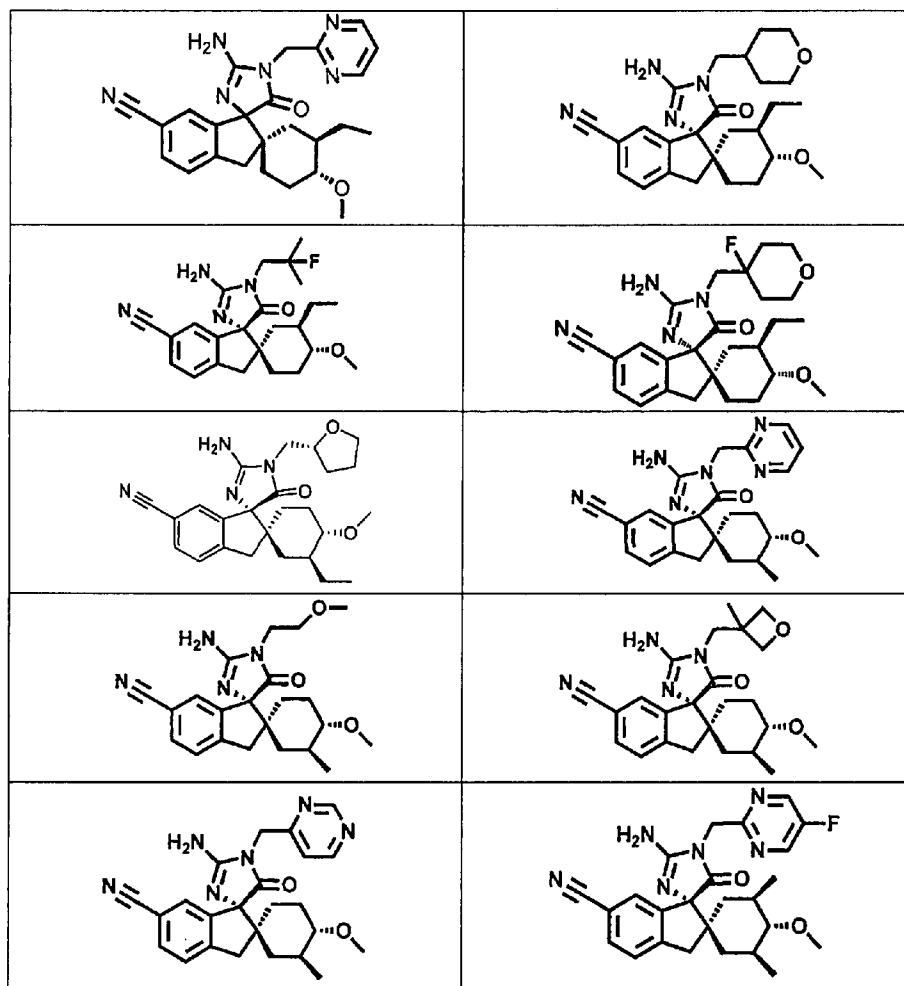
INHIBITORS OF BETA-SECRETASE

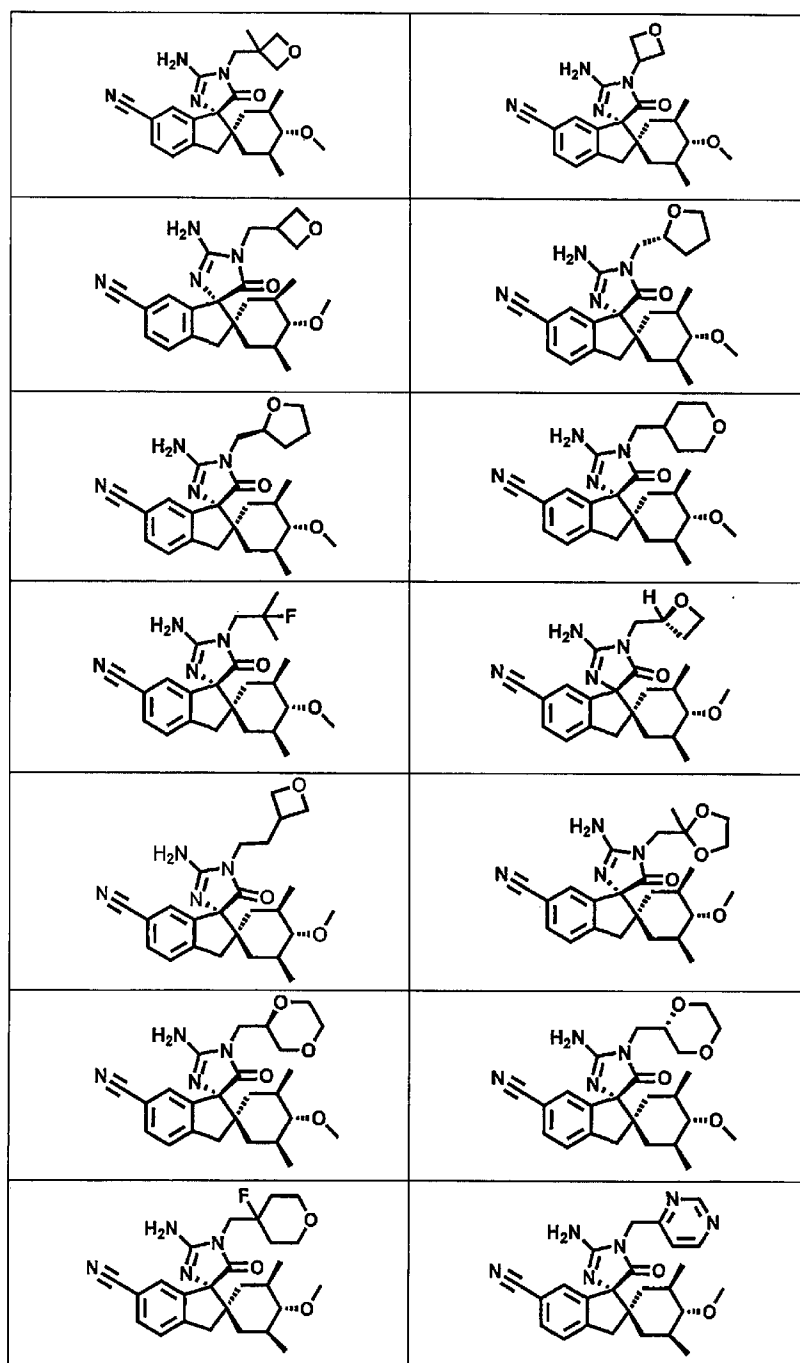
(57)摘要

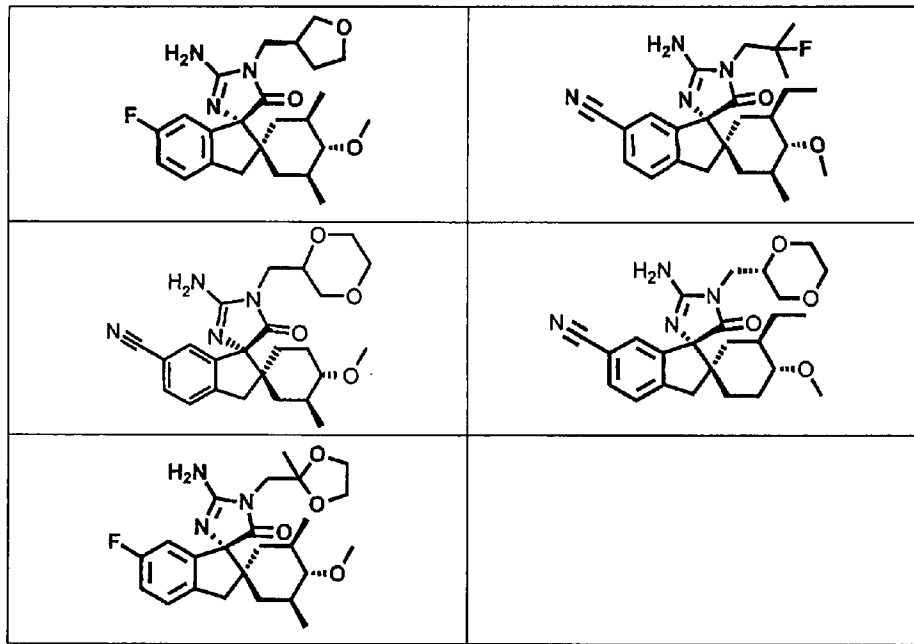
本發明係關於螺環醯基胍及其用作β-分泌酶(BACE1)活性抑制劑之用途，含有其之醫藥組成物，及使用其作為治療劑用於治療神經退化性病症、特性為認知衰退、認知障礙、癡呆之病症及特性為產生β-類澱粉聚集之疾病的方法。

The present invention relates to spirocyclic acylguanidines and their use as inhibitors of the β -secretase enzyme (BACE1) activity, pharmaceutical compositions containing the same, and methods of using the same as therapeutic agents in the treatment of neurodegenerative disorders, disorders characterized by cognitive decline, cognitive impairment, dementia and diseases characterized by production of β -amyloid aggregates.

特徵化學式：







發明摘要

※ 申請案號：102104519

※ 申請日：102.2.6

※IPC 分類：

C07D 235/02 (2006.01)
 C07D 403/06 (2006.01)
 C07D 405/06 (2006.01)
 A61K 31/4184 (2006.01)
 A61K 31/506 (2006.01)
 A61P 25/28 (2006.01)
 A61P 27/06 (2006.01)
 C07C 49/697 (2006.01)
 C07C 49/737 (2006.01)
 C07C 49/755 (2006.01)
 C07C 229/50 (2006.01)
 C07C 255/59 (2006.01)
 C07C 313/06 (2006.01)
 C07C 331/26 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

 β -分泌酶抑制劑

INHIBITORS OF BETA-SECRETASE

【中文】

本發明係關於螺環醯基胍及其用作 β -分泌酶 (BACE1) 活性抑制劑之用途，含有其之醫藥組成物，及使用其作為治療劑用於治療神經退化性病症、特性為認知衰退、認知障礙、癡呆之病症及特性為產生 β -類澱粉聚集之疾病的方法。

【英文】

The present invention relates to spirocyclic acylguanidines and their use as inhibitors of the β -secretase enzyme (BACE1) activity, pharmaceutical compositions containing the same, and methods of using the same as therapeutic agents in the treatment of neurodegenerative disorders, disorders characterized by cognitive decline, cognitive impairment, dementia and diseases characterized by production of β -amyloid aggregates.

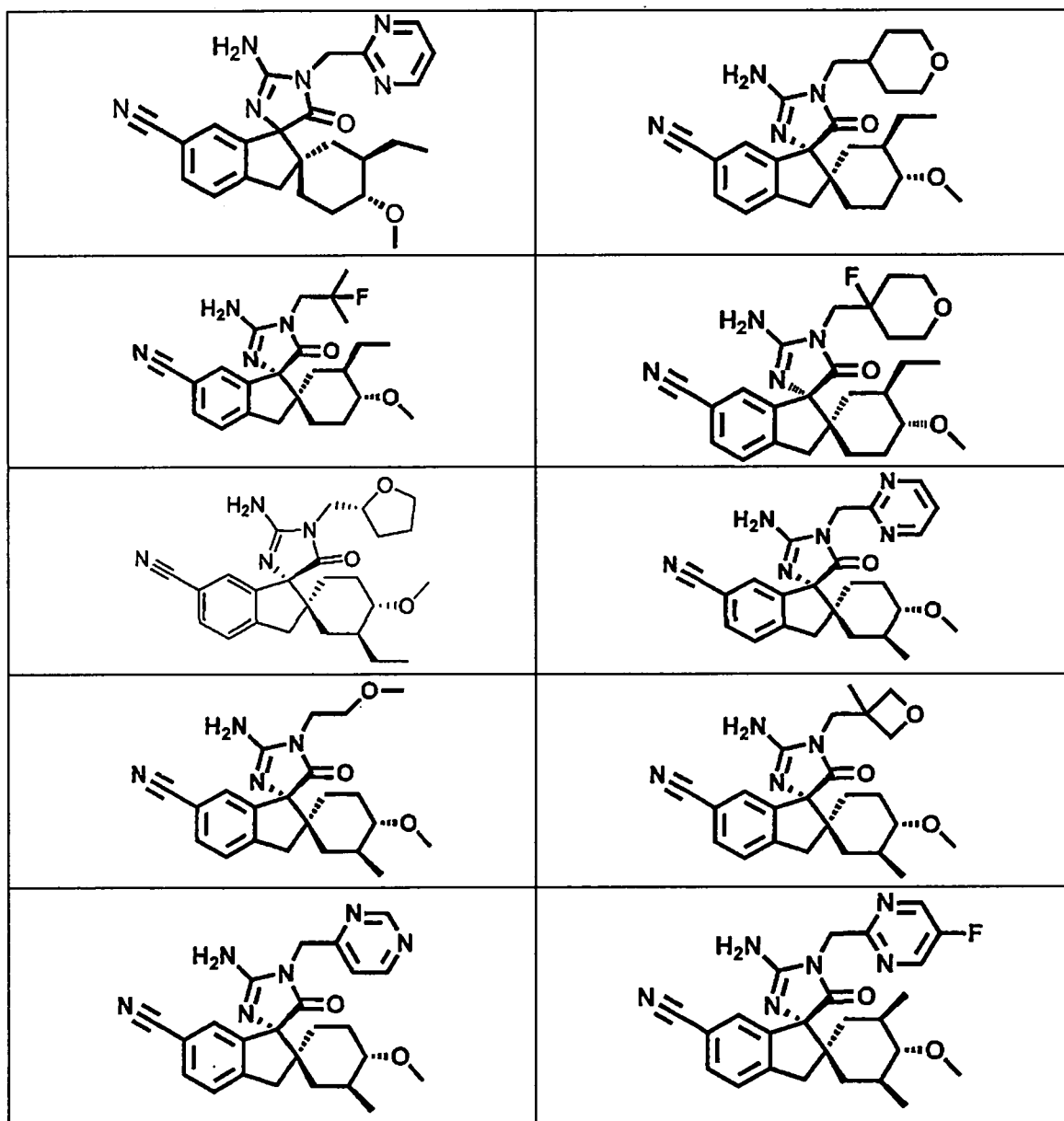
【代表圖】

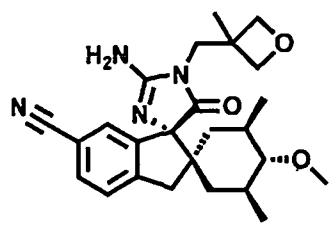
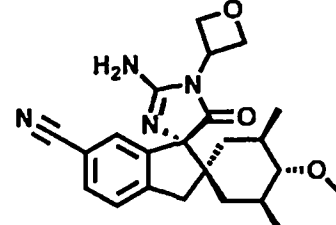
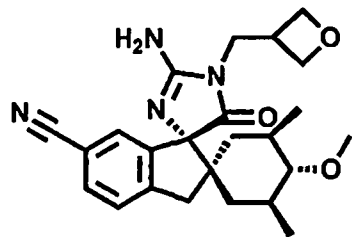
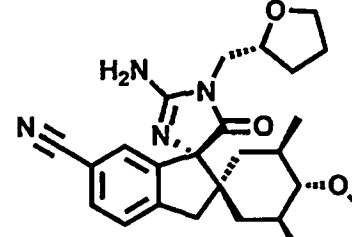
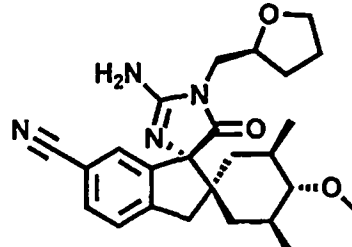
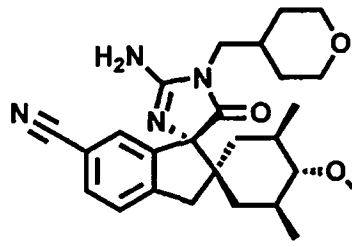
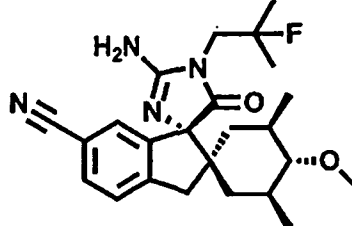
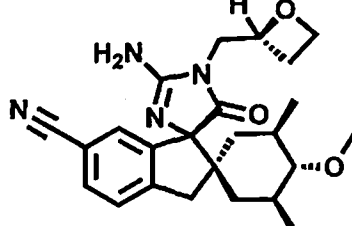
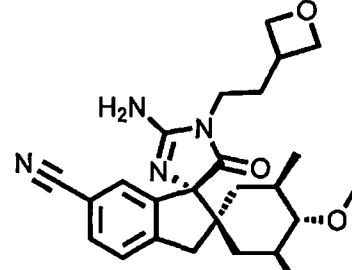
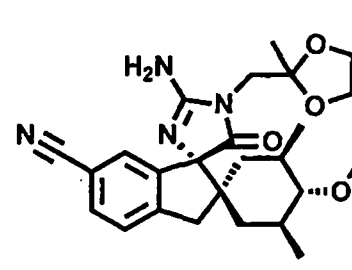
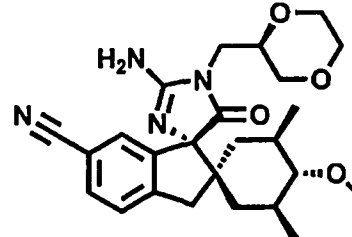
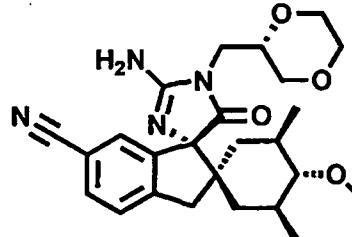
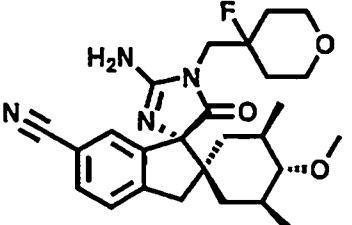
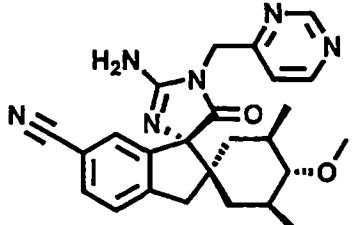
【本案指定代表圖】：無。

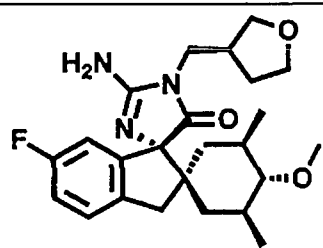
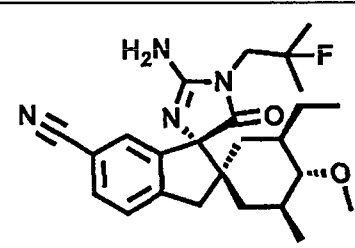
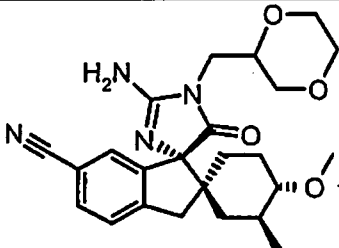
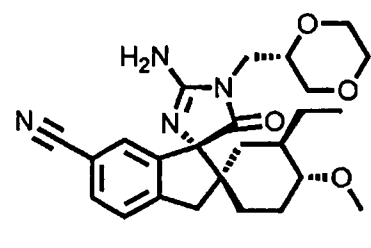
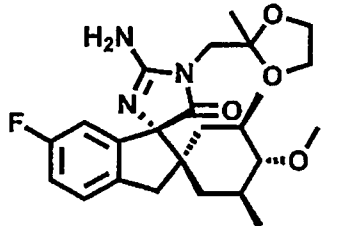
【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

β -分泌酶抑制劑

INHIBITORS OF BETA-SECRETASE

【相關申請案】

【0001】 本申請案主張 2012 年 3 月 5 日申請之美國臨時申請案第 61/606786 的權益，其全部教示以引用的方式併入本文中。

【技術領域】

【0002】 本發明係關於螺環醯基胍及其用作 β -分泌酶 (BACE1) 活性抑制劑之用途，含有其之醫藥組成物，及使用其作為治療劑治療神經退化性病症、特性為認知衰退、認知障礙、癡呆之病症及特性為產生 β -類澱粉沈積或神經原纖維纏結之疾病的方法。

【先前技術】

【0003】 β -類澱粉 (本文中亦稱為「A β 」或「A β 」) 沈積及神經原纖維纏結為與阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease, AD) 相關的兩種主要病理特性，阿茲海默氏病包括由於類澱粉前驅蛋白 (APP)、早老素 1 及 2 突變引起的遺傳相關之早發性家族形式，以及遲發性偶發性 AD。臨床上，AD 特性為記憶、認知、推理、判斷及定向損失。隨著疾病進展，亦影響運動、感知及語言能力，直至發生多個認知功能全體損傷。此等認識損失逐漸發生，但典型地導致嚴重損傷且最終在 4-12 年內導致死亡。 β -類澱粉沈積主要為 A β 肽聚集，A β 肽又為 APP 蛋白水解之產物。更特定言之，A β 肽由 APP 在 C 端由一或多個 γ -分泌酶分裂及在 N 端由 β -分泌酶 (BACE1) (亦稱為天冬胺醯基蛋白酶及 memapsin2) 分裂產生，此作為 β -成澱粉樣路徑之部分。

【0004】 BACE 活性與自 APP 產生 A β 肽直接相關，且研究愈加指出抑制 BACE 會抑制 A β 肽之產生。

【0005】 成澱粉樣斑塊及血管類澱粉血管病變亦為第 21 對染色體三體症（唐氏症候群（Down Syndrome））、荷蘭型澱粉樣變性之遺傳性腦出血（HCHWA-D）及其他神經退化性病變之患者的腦部特性。神經原纖維纏結亦存在於其他神經退化性病變中，包括癡呆誘發之病變。

【0006】 最近，已報導 A β 牽涉於青光眼中之視網膜神經節細胞（RGC）之細胞凋亡中，證據為卡斯蛋白酶 3 介導之異常類澱粉前驅蛋白處理、實驗性青光眼之 RGC 中 A β 表現增加及青光眼患者之玻璃體 A β 含量降低（與視網膜 A β 沈積一致）。類澱粉沈積亦與罹患乾性年齡相關之黃斑部變性（AMD）之患者及 AMD 動物模型的黃斑部變性相關。

【0007】 WO 2010/021680、WO2011/106414 及 WO 2010/105179 揭示作為 β -分泌酶抑制劑之具有螺環骨架的螺環醯基胍。

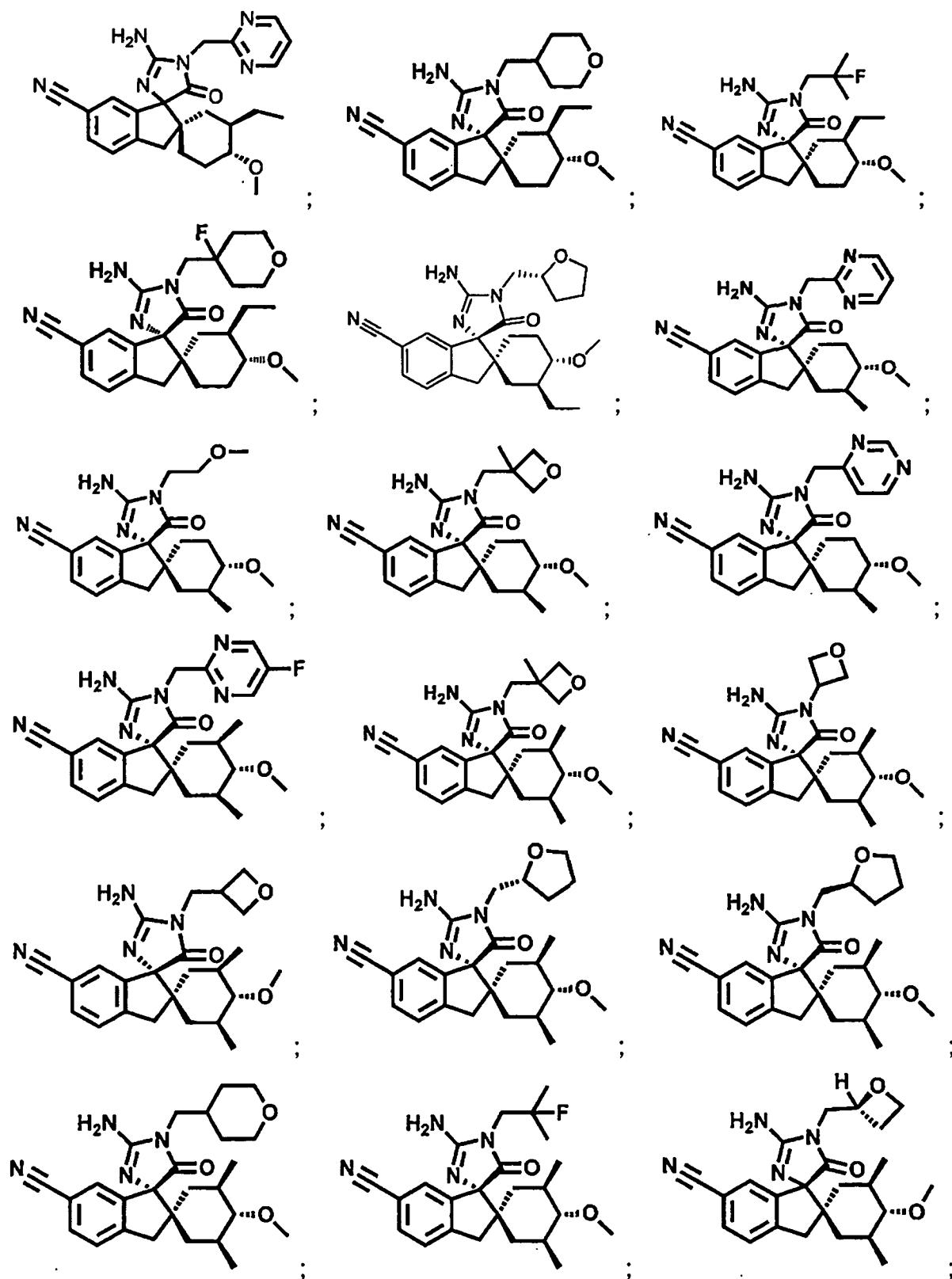
【發明內容】

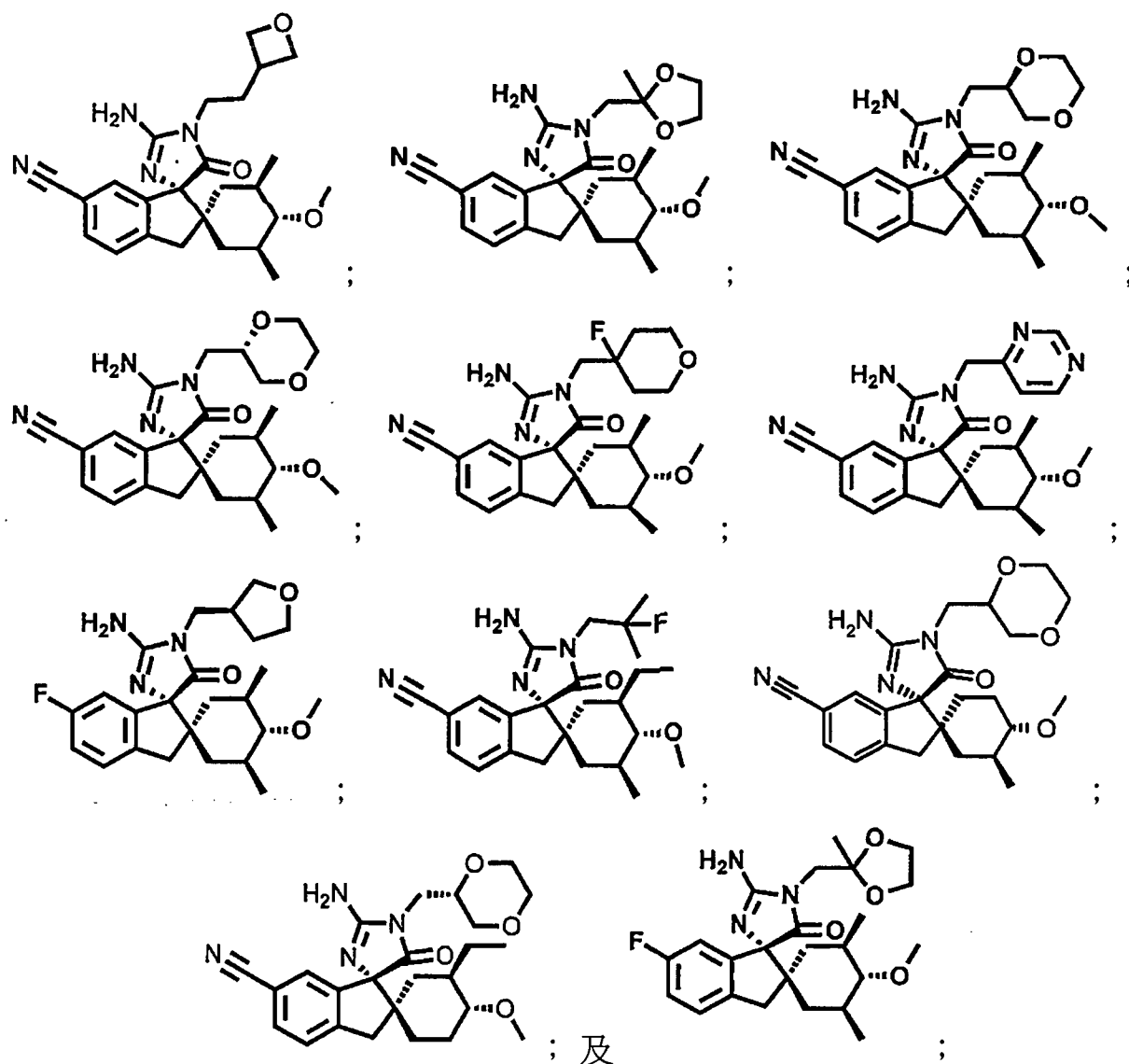
【0008】 本發明提供作為 BACE1 抑制劑且作為治療劑用於治療特性為患者體內 β -類澱粉沈積或 β -類澱粉含量升高之疾病或病症的化合物。所揭示 BACE1 抑制劑不僅為高度有效之 BACE1 酶抑制劑（檢定 1）而且亦顯示：

- (1) 細胞 A β 檢定中高度有效之抑制活性（檢定 2），
- (2) 在細胞檢定中選擇性對抗心臟 hERG 通道（檢定 3），及
- (3) 在細胞磷脂質病檢定中引起磷脂質病的傾向也較低（檢定 4）。

【0009】 因此，本發明提供顯示高 BACE1 抑制劑效能、對心臟 hERG 通道之高選擇性及低磷脂質病活性之組合的化合物。

【0010】 本發明之一個具體實例為由選自以下之結構式表示的化合物：





或任何前述化合物的醫藥學上可接受之鹽。前述化合物在本文中稱為「本發明化合物」。

【0011】 本發明之另一具體實例為本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用作醫藥品。

【0012】 本發明之另一具體實例為包含與醫藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑混合之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組成物。

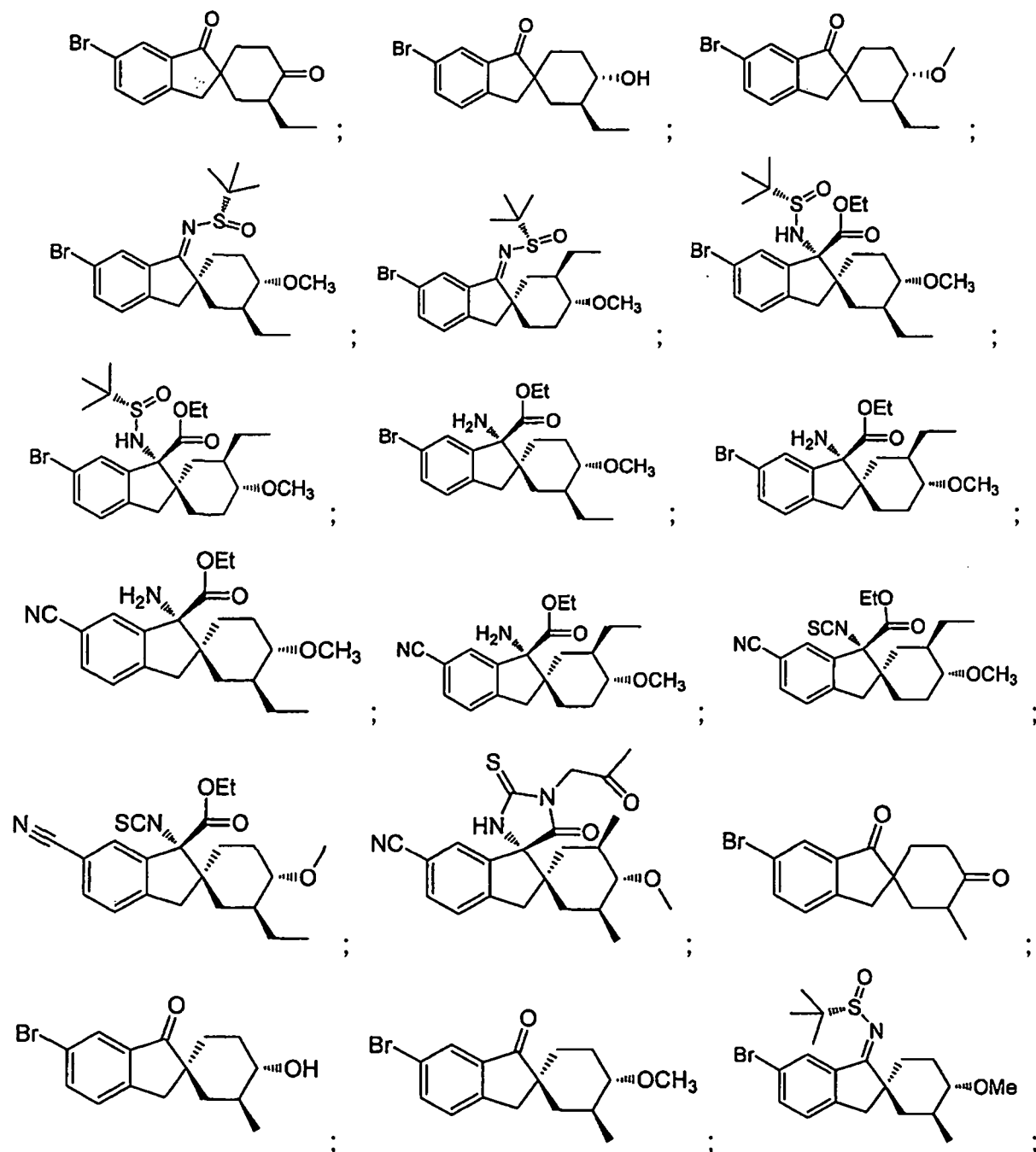
【0013】 本發明之另一具體實例為本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療個體之 BACE1 介導之病症或疾病。

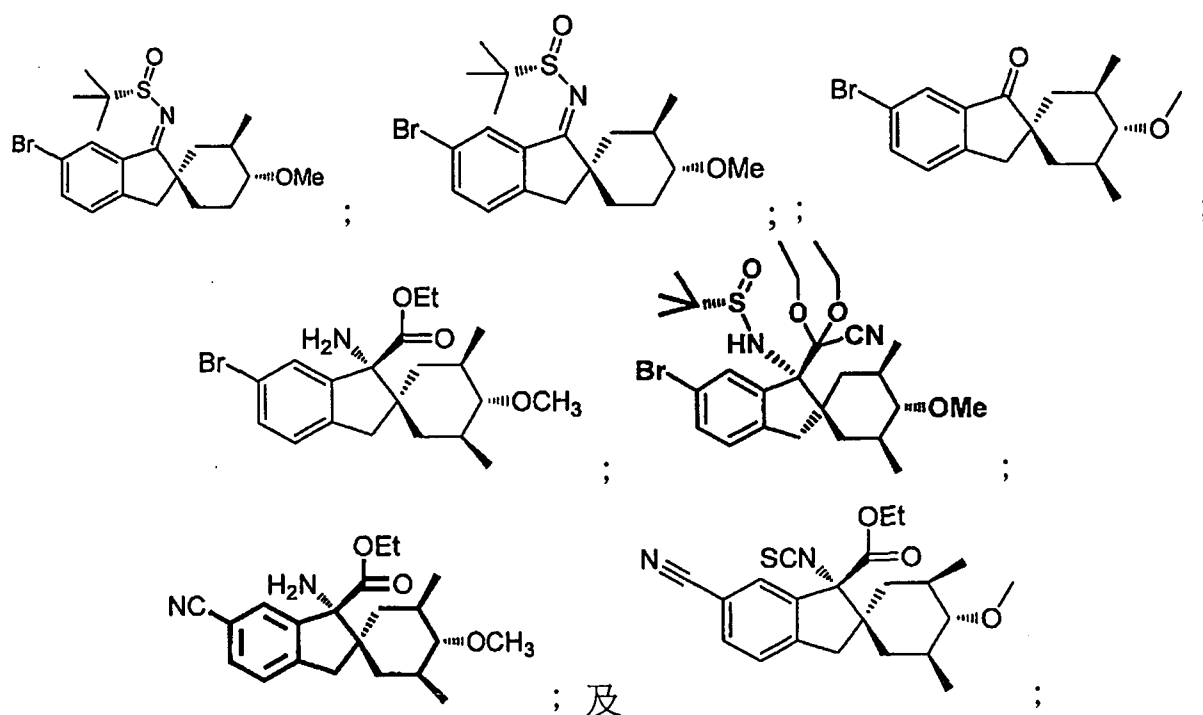
【0014】 本發明之另一具體實例為本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療個體之 BACE1 介導之病症的醫藥品。

【0015】 本發明之另一具體實例為用於治療個體之 BACE1 介導之病症或疾病且包含本發明化合物之醫藥組成物。

【0016】 本發明之另一具體實例為治療患有 BACE1 介導之疾病或病症之個體的方法，其包含向該個體投予有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0017】 本發明之另一具體實例為用於製備本發明化合物之中間物。此等中間物由選自以下之結構式表示：





或任何前述化合物之鹽。

【圖式簡單說明】

【0018】 無

【實施方式】

【0019】 本發明化合物展現對 BACE1 酶及 A β 形成有效之活性，以及對 hERG 通道之選擇性及較低引起磷脂質病之傾向。舉例而言，本發明化合物顯示 IC₅₀ < 15 nM 之 BACE1 抑制，IC₅₀ < 2 nM 之細胞 A β 產生抑制，在 10 μ M 下 < 50% 的 hERG 抑制及第一作用濃度 (FEC) > 150 μ M 之磷脂質病。此等組合之性質使本發明化合物適用於治療人類之病理學狀態，詳言之，用於治療阿茲海默氏病以及 BACE1 介導之其他病症及疾病。

【0020】 如 Sanguinetti 等人 (1995, Cell, Apr. 21, 81(2):299-307) 及許多隨後證據所確定，由外來生物抑制 hERG (人類醚-à-go-go 相關基因) 通道及隨後延遲心臟再極化與特定多形性室性心動過速、尖端扭轉型室性心動過速之風險增加有關。爲了儘早避免此風險，慣例使用 hERG 通道之異源表現在活體外系統中針對 hERG 相互作用進行篩選且此類型之檢定亦爲 ICH 方針 S7B (International Conference on Harmonization (2005): ICH Topic S 7 B The

nonclinical Evaluation of the Potential for delayed Ventricular Repolarization; (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals (www.ich.org/products/guidelines/safety/article/safety-guidelines.html)) 所推薦稍後臨床前候選概況的重要部分。因而，低 hERG 通道抑制（諸如本發明化合物所示）對於治療而言高度合意。

【0021】 磷脂質病為過量磷脂在細胞中積聚的脂質儲存病症。藥物誘發之磷脂質病為不良藥物反應。因此，為了避免有害副作用，具有低磷脂質病可能的化合物對於人類治療使用而言較佳。下表 1 中提供之資料顯示本發明化合物具有以下之組合：有效 BACE1 細胞活性、對心臟 hERG 之選擇性及引起磷脂質病之低傾向。威信 WO 2010/021680 及 WO 2010/105179 中例示之化合物不具有此所要特性之組合。此外，表 2 提供資料顯示特定本發明化合物在 BACE1 酶檢定及亦在細胞 A β 檢定中相對於 WO 2010/105179 中所述之特定比較化合物具有顯著較低 IC₅₀ 抑制值。

【0022】 本文未明確定義之術語應賦予熟習此項技術者根據揭示內容及上下文將給出之含義。然而，如說明書中所用，除非相反規定，否則以下術語具有指定含義且應堅持以下慣例。

【0023】 當以名稱或結構描繪本發明化合物而未指出所有互變異構形式時，應理解化合物及其醫藥學上可接受之鹽將涵蓋所有互變異構體。

【0024】 當本發明化合物由名稱或結構描繪而未指出立體化學性時，應理解化合物及其醫藥學上可接受之鹽將涵蓋其所有立體異構體、光學異構體及幾何異構體（例如對映異構體、非對映異構體、E/Z 異構體等）及外消旋物，以及不同比例之各別對映異構體之混合物、非對映異構體之混合物或任何前述形式之混合物。

【0025】 當立體異構體、光學異構體或幾何異構體由名稱或結構描繪時，應理解所命名或描繪之立體異構體、光學異構體或幾何異構體之立體

異構體、光學異構體及/或幾何異構體純度至少為 60 wt%、70 wt%、80 wt%、90 wt%、99 wt%或 99.9%純。立體異構純度、光學異構純度及幾何異構純度藉由混合物中之所命名或描繪立體異構體、光學異構體及幾何異構體的重量除以混合物中所有立體異構體、光學異構體及幾何異構體之總重量來確定。

【0026】 當本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽藉由結構命名或描繪時，應理解化合物之溶劑合物、水合物及無水形式以及其醫藥學上可接受之鹽的溶劑合物、水合物及無水形式納入本發明中。「溶劑合物」係指溶劑分子在結晶期間併入晶格中的結晶形式。溶劑合物可以包括水或非水性溶劑，諸如乙醇、異丙醇、DMSO、乙酸、乙醇胺及 EtOAc。水為併入晶格中之溶劑分子的溶劑合物典型地稱為「水合物」。水合物包括化學計算水合物以及含有可變量之水的組成物。「無水形式」係指無溶劑或水或實質上無溶劑或水併入晶體結構中的化合物（例如小於 1:10；1:20；1:100 或 1:200 莫耳比之溶劑或水比化合物）。

【0027】 鹽

【0028】 本文中，使用「醫藥學上可接受」一詞來指代在合理醫學判斷範疇內適用於與人類及動物組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應，或其他問題或併發症，且配合合理收益/風險比的化合物、材料、組成物及/或劑型。如本文所用，「醫藥學上可接受之鹽」係指母體化合物藉由製備其酸鹽或鹼鹽改質的所揭示化合物之衍生物。醫藥學上可接受之鹽的實例包括（但不限於）鹼性殘基（諸如胺）之礦物酸鹽或有機酸鹽；酸性殘基（諸如羧酸）之鹼鹽或有機鹽；及其類似物。舉例而言，該等鹽包括來自以下之鹽：氨、L-精胺酸、甜菜鹼、苄苯乙胺、苄星青黴素（benzathine）、氫氧化鈣、膽鹼、二甲基乙醇胺、二乙醇胺（2,2'-亞胺基雙(乙醇)）、二乙胺、2-(二乙胺基)-乙醇、2-胺基乙醇、乙二胺、N-乙基-還原葡萄糖胺、海卓胺

(hydrabamine)、1H-咪唑、離胺酸、氫氧化鎂、4-(2-羥乙基)-嗎啉、哌吡、氫氧化鉀、1-(2-羥乙基)-吡咯啉、氫氧化鈉、三乙醇胺(2,2',2''-氮基參(乙醇))、緩血酸胺、氫氧化鋅、乙酸、2,2-二氯-乙酸、己二酸、褐藻酸、抗壞血酸、L-天冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、2,5-二羥基苯甲酸、4-乙醯胺基-苯甲酸、(+)-樟腦酸、(+)-樟腦-10-磺酸、碳酸、肉桂酸、檸檬酸、環己胺磺酸、癸酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羥基-乙烷磺酸、乙二胺四乙酸、甲酸、反丁烯二酸、半乳糖二酸、龍膽酸、D-葡萄糖庚酸、D-葡萄糖酸、D-葡萄糖醛酸、麩胺酸、戊二酸、2-側氧基-戊二酸、甘油磷酸、甘胺酸、乙醇酸、己酸、馬尿酸、氫溴酸、鹽酸、異丁酸、DL-乳酸、乳糖酸、月桂酸、離胺酸、順丁烯二酸、(-)-L-蘋果酸、丙二酸、DL-杏仁酸、甲烷磺酸、半乳糖二酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、硝酸、辛酸、油酸、乳清酸、乙二酸、棕櫚酸、雙羥萘酸(恩波酸(embonic acid))、磷酸、丙酸、(-)-L-焦麩胺酸、水楊酸、4-胺基-水楊酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、硫酸、鞣酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸及十一碳烯酸。其他醫藥學上可接受之鹽可與來自如鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉、鋅及其類似物之金屬的陽離子形成(亦參見 Pharmaceutical salts, Berge, S.M.等人, J. Pharm. Sci., (1977), 66,1-19)。

【0029】 本發明的醫藥學上可接受之鹽可藉由習知化學法自含有鹼性部分或酸性部分的母體化合物合成。一般而言，該等鹽可藉由使此等化合物之自由酸或自由鹼形式與足夠量之適當鹼或酸在水中或在有機稀釋劑(如醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈或其混合物)中反應來製備。

【0030】 除上文所述例如適用於純化或分離本發明化合物之外的酸的鹽(例如三氟乙酸鹽)亦構成本發明一部分。

【0031】 生物學資料

【0032】 BACE1 檢定(檢定1)

【0033】 化合物之抑制活性藉由 BACE1 活性之螢光淬滅檢定使用市售受質 HiLyte Fluor™488-Glu-Val-Asn-Leu-Asp-Ala-Glu-Phe-Lys-(QXL™520)-OH (SEQ ID NO:1) AnaSpec, San Jose, CA) 及與 myc-his 標籤融合且自 HEK293/BACE_{ect} 細胞分泌至 OptiMEM™ (Invitrogen) 中的截斷之人類 β -分泌酶 BACE1 (胺基酸 1-454) 來評定。受質以 1 mg/ml 溶解於 DMSO 中。

【0034】 檢定在含有 BACE1 胞外域之 OptiMEM (經 24 小時收集且藉由離心作用清除細胞碎片的上清液)、25 μ l 含有所要 2 倍濃度之測試化合物及 2% DMSO 的水、1 μ M 受質肽、20 mM NaOAc, pH4.4 及 0.04% Triton - X100 存在下在 384 孔板中進行，總檢定體積為 50 μ l。一般而言，向板中添加 25 μ l 化合物稀釋液，隨後添加 10 μ l 含有在水中 1:10 稀釋之 OptiMEM™ 及 0.2% Triton X-100 的 BACE1。藉由添加 15 μ l 含受質之 NaOAc 緩衝液來開始反應。反應物在室溫 (暗) 下在 Envision® 多標記讀取器 (Perkin Elmer) 中培育且在 ex: 485 nm, em: 538 nm 下以動力學形式記錄受質裂解持續 60 分鐘。各板上均包括不含酶之空白孔。

【0035】 在全部 384 個孔中，螢光強度隨時間回歸以推導出反應速度。此等速度用於使用含有 1% DMSO 之未受抑制之對照組作為 100% 及在無酶存在下進行的空白對照組作為 0% 計算對照百分比。藉由使用檢定探測器擬合對照百分比與測試化合物濃度來計算 IC₅₀ 值。

【0036】 基於 H4-APPwt 細胞之檢定 (檢定 2)

【0037】 在監測 A β 1-x 肽於穩定表現人類 APP 之 H4 神經膠質瘤細胞系 (ATCC, 目錄號 HTB-148) 中之產量的檢定中，使用諸如 AlphaLISA (PerkinElmer, 目錄號 AL288) 之免疫檢定來評定本發明化合物之細胞效能。所測試化合物溶解於 DMSO 中且在培養基 (含有 10% FBS 及 1% 青黴素 (penicillin) / 鏈黴素 (streptomycin) 之 DMEM) 中預稀釋以達到檢定中化合物最終濃度之兩倍。向 96 孔培養板中添加相等體積之 2x 測試化合物溶液及

細胞懸浮液，使得各孔在 200 μ l 之最終體積中含有大約 10,000 個細胞。檢定中 DMSO 之最終濃度為 0.2%。板在 37°C 下，在 5% CO₂ 下培育 5 小時，使細胞在測試化合物存在下附著於孔底部。移除培養基且置換為含有相同最終濃度之測試化合物的新鮮培養基。板在 37°C 下，在 5% CO₂ 下培育 18 小時。使用 AlphaLISA 免疫檢定 (PerkinElmer, 目錄號 AL288) 遵照製造商方案測定 Ab1-x 之濃度。含有 DMSO 或 10 μ M β -分泌酶抑制劑 (BACE inhibitor IV, EMD Bioscience, 目錄號 565788) 之孔中的 A β 1-x 濃度相應地用作未受抑制及背景對照組來計算具有測試化合物之各孔中的抑制百分比值。此等抑制百分比值使用四參數曲線擬合相對於化合物濃度回歸，且 IC₅₀ 值 (觀測到 50%抑制作用的化合物濃度) 計算為對應於曲線上之拐點的化合物濃度。

【0038】 hERG 通道檢定 (檢定 3)

【0039】 細胞：

【0040】 以 hERG cDNA 穩定轉染 HEK (人類胎腎) 293 細胞。

【0041】 吸管及溶液：

【0042】 以含有 (mM)：NaCl (137)、KCl (4.0)、MgCl₂ (1.0)、CaCl₂ (1.8)、葡萄糖 (10)、HEPES (10)，使用 NaOH 達到 pH 7.4 之浴槽溶液澆蓋細胞。使用水平拉製器自硼矽酸鹽玻璃管製造膜片吸管且以含有 (mM)：天冬胺酸鉀 (130)、MgCl₂ (5.0)、EGTA (5.0)、K₂ATP (4.0)、HEPES (10.0)，使用 KOH 達到 pH 7.2 之吸管溶液填充。微電極之電阻在 2 至 5 M Ω 範圍內。

【0043】 刺激及記錄：

【0044】 使用 EPC-10 膜片箝位放大器及 PatchMaster 軟體記錄膜電流。在 35°C 下，使用膜片箝位技術之全細胞組態記錄 hERG 介導之膜電流。經轉染 HEK293 細胞在 -60 mV 固持電位下夾緊且使用 15 s 間隔之穩幅脈衝波形 (活化/去活化：40 mV 持續 2000 ms；恢復：-120 mV 持續 2 ms；在 2 ms

內傾斜上升至 40 mV；去活化尾電流：40 mV 持續 50 ms）引起 hERG 介導之去活化尾電流。在每次脈衝間隔內，P/n 漏減程序記錄到 4 個以因數 0.2 按比例縮小的脈衝。採用 R_s 補償直至允許安全記錄阻尼振盪（ringing）缺乏的程度。

【0045】 化合物製備及應用：

【0046】 不同濃度之測試化合物依序施用至所研究的各不同細胞上。在施用第一測試化合物濃度之前，量測至少 6 個掃描的穩態程度之基線電流。

【0047】 將測試化合物溶解於 DMSO 中產生儲備母液，其再稀釋於 DMSO 中產生較低濃度所需之儲備溶液。在每次開始實驗前，藉由 1:1000 倍稀釋步驟自此等儲備液新鮮製備胞外緩衝液中之最終稀釋液。

【0048】 數據分析：

【0049】 在傾斜上升至+40 mV 後 3 ms 量測峰值電流振幅。對於基線值及各濃度，對施用下一濃度之前的最後三次掃描之各濃度峰值電流取平均值。以實際平均峰值電流與平均基線峰值電流的分數形式計算各細胞之殘餘電流 (I/I_0)。結果表示為 10 μ M 下的抑制百分比 (%) $(1-I/I_0)*100\%$ 。

【0050】 活體外磷脂質病檢定（檢定 4）

【0051】 使用人類造血 U937 細胞系檢定測試化合物之磷脂質病可能。測試原理為藉由使用螢光染料尼羅紅（Nile red）染色細胞來分析磷脂含量。

【0052】 U937 細胞以每毫升 0.5×10^6 個細胞於含有 10% FBS、1% DMSO 及 0.005%慶大黴素（gentamicin）之 RPMI 培養基中接種於細胞培養板中。細胞接著與或不與不同濃度測試化合物一起在標準培養條件下培養 48 小時。

【0053】 為了採集，細胞在 130xg 下離心 4 分鐘且以 PBS 洗滌一次。

接著，製備 2 × 0.5 mL 細胞懸浮液用於不固定細胞量測（0.5 mL 用於碘化丙錠（PI）活力量測且 0.5 mL 用於尼羅紅量測）。

【0054】 剩餘細胞以 3.7% 甲醛固定 30 分鐘。又一離心步驟後，細胞以 1.3 mL 尼羅紅處理溶液（1 μ g/mL）再懸浮且在室溫下培育 5 分鐘。

【0055】 細胞懸浮液接著以 3 mL PBS 洗滌兩次且在 130×g 下離心 4 分鐘。丟棄上清液且細胞以 0.5 mL PBS 再懸浮且留作流動式細胞測量術量測。

【0056】 對於 0.5 mL 不固定細胞樣品的尼羅紅染色，每份樣品添加 50 μ L 備用尼羅紅溶液（10 μ g/mL）。樣品保留於冰上 5 分鐘。此後，其以 4 mL PBS（4°C，250×g 持續 8 分鐘）洗滌一次且最終再懸浮於 400 μ L PBS 中且留作流動式細胞測量術量測。

【0057】 對於活力量測，向 0.5 mL 不固定細胞懸浮液中添加 12.5 μ L 備用 PI 溶液（10 μ g/mL）。在冰上培育 15 分鐘後，使用 Coulter Epics XL/MCL 流式細胞儀藉由流動式細胞測量術量測樣品。

【0058】 藉由流動式細胞測量術量測通道 2（568-590 nm）之 PI 含量來測定各樣品之細胞活力。基於對細胞培養基對照樣品之分析來定義活細胞與死細胞之間的螢光依賴性分化的截止閘。僅對相對於對照樣品細胞活力 $\geq 90\%$ 之樣品分析磷脂質病。為此，在通道 1（504-541 nm）及通道 4（660-680 nm）處藉由流動式細胞測量術量測各尼羅紅樣品（不固定及固定樣品）。

【0059】 對於各通道，相較於對照樣品計算測試樣品之相對尼羅紅螢光強度且表示為對照螢光強度之百分比。在固定細胞以及不固定細胞之波長處基於螢光強度手動進行測試化合物之磷脂質病可能及第一作用濃度（FEC）之評定。

【0060】 大鼠腦 $A\beta$ 降低檢定（檢定 5）

【0061】 在大鼠腦 $A\beta$ 降低（減少）檢定中證明本發明化合物之活體內效能，且資料提供於表 3 中。使用 5 至 6 週大的雄性史泊格多利大白鼠（Sprague-Dawley rat）證明本發明化合物減少腦類澱粉肽 $A\beta$ 1-x 之能力。化合物在 1% 聚山梨醇酯-80 及 0.5% Natrosol® 中，在表 3 所指示之單次劑量下經由經口管飼法投予。給藥 3 小時後處死動物，且切除腦，解剖成小腦以及左大腦及右大腦且在液氮中快速冷凍。在 4°C 下，使用玻璃杜恩斯均質機（Dounce homogenizer）使大腦在 20 mM Tris-HCL，pH 8.5、0.2% 補充有蛋白酶抑制劑之 Triton-X100（cOmplete, Roche Applied Science）中均質化。勻漿在 4°C 下在 120,000×g 下離心 60 分鐘，且收集上清液且使用具有化學發光偵測之免疫檢定（Meso-Scale Discovery, Rockville, MD (MSD)）分析 $A\beta$ 1-x。

【0062】 抗生蛋白鏈菌素（Streptavidin）96 孔板（MSD）在室溫下在迴旋振盪器上以 5% 阻斷劑 A 溶液（MSD）預阻斷 1 小時且以磷酸鹽緩衝鹽水（PBS）洗滌 4 次。各孔在室溫下以每孔 20 ng 生物素標記抗體 SIG-39155（純系 M3.2，對齧齒動物 $A\beta$ 的胺基酸 10-15 具有特異性）預塗覆 1 小時且以 PBS 洗滌 4 次。對於 $A\beta$ 1-x 分析，25 μ l 經清除腦溶解產物或 $A\beta$ 1-40 標準物（8-500 pg/ml，2×增量）在室溫下在恆定振盪下培育 1 小時。各孔以 PBS 洗滌 4 次，且添加 25 μ l 偵測抗體（MSD 供應的 Sulfo-TAG 標記之抗 $A\beta$ 40 抗體）且在室溫下培育 1 小時。以 PBS 洗滌 4 次後，添加 150 μ l 化學發光偵測試劑（Read Buffer T, MSD），且在 MSD Sector Imager 6000 儀器上讀取板數據。校準曲線擬合成非線性四參數回歸模型，且計算含有經清除腦溶解產物之各孔的 $A\beta$ 1-x 濃度。基於與獲自單獨媒劑處理之動物之腦的平均 $A\beta$ 濃度之差異計算 $A\beta$ 降低百分比。

【0063】 表 1 顯示本發明化合物之以下特性：如檢定 1 中所量測之 BACE1 抑制效能、如檢定 2 中所量測之細胞抑制效能、如檢定 3 中所量測之 hERG 抑制及如檢定 4 中所量測之磷脂質病第一作用濃度（FEC）。

表 1. 本發明化合物之生物學性質

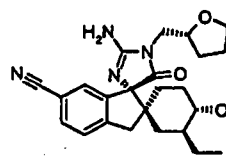
實施例	BACE1 IC ₅₀ nM (檢定 1)	H4-APPwt 細胞 IC ₅₀ nM (檢定 2)	hERG 抑制% @ 10 μ M (檢定 3)	磷脂質病 FEC IC ₅₀ μ M (檢定 4)	
1	11	0.76	8		200
2	8	0.29	22		200
3	10	0.57	9	>	200
4	5	0.28	0	>	400
5	8	0.90	7		200
6	11	1.24	35		200
7	2	1.42	8		400
8	5	0.49	16	>	200
9	9	1.90	16		400
10	9	1.12	38		200
11	4	0.35	6	>	400
12	3	1.10	11		400
13	9	0.92	18		200
14	5	0.12	20	>	200
15	11	0.11	11		200
16	11	0.20	6		200
17	14	0.89	12	>	200
18	9	1.02	17	>	400
19	6	0.40	8		400
20	-	0.28	8	>	400
21	5	0.48	24		400
22	8	0.26	9	>	400
23	12	0.18	16	>	200
24	5	0.65	23		200
25		0.99	10		200
26	9	0.20	8	>	200
27	6	0.95	19	>	200
28		0.5	9		400
29		0.3	7		200

【0064】 表 2 提供的資料顯示在 BACE1 酶檢定 (檢定 1) 及細胞 A β 檢定 (檢定 2) 中特定本發明化合物相對於 WO 2010/105179 中所述之特定比較化合物具有顯著較低之 IC₅₀ 抑制值。

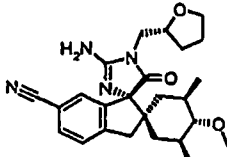
表 2.

本發明化合物

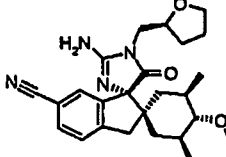
比較實施例：



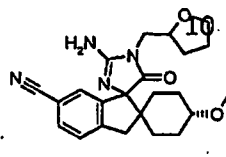
實施例 5



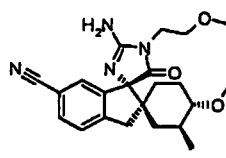
實施例 14



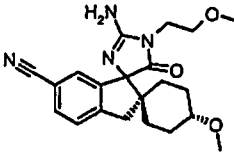
實施例 15



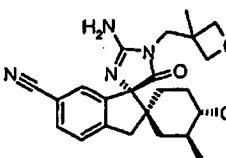
WO 2010/105179 中之實施例 281
BACE IC₅₀ (檢定 1) 35 nM
H4 細胞檢定 (檢定 2) 7.0 nM
hERG (檢定 3) 10 μM 下 16%



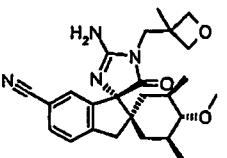
實施例 7



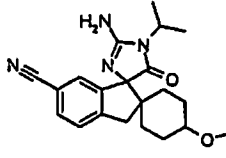
WO 2010/105179 中之實施例 259
BACE IC₅₀ (檢定 1) 49 nM
H4-細胞檢定 (檢定 2) 16 nM



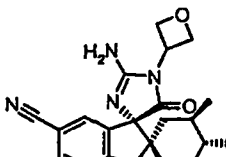
實施例 8



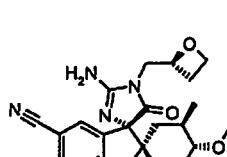
實施例 11



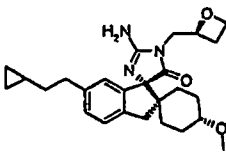
WO 2010/105179 中之實施例 121
BACE IC₅₀ (檢定 1) 107 nM
H4-細胞檢定 (檢定 2) 16 nM



實施例 12



實施例 18



WO 2010/105179 中之實施例 320
BACE IC₅₀ (檢定 1) 415 nM
H4-細胞檢定 (檢定 2) 16 nM

【0065】 如檢定 5 中所述，在大鼠中證明本發明化合物減少腦 Aβ 之能力，且表 3 中呈現其活體內功效數據。

表 3.

實施例	劑量 (mg/kg)	Aβ 降低%
2	30	42
4	25	75
6	50	60
8	25	37
9	25	37
12	25	39
13	30	47

14	25	67
15	25	62
17	25	70
18	25	56
20	25	73
21	50	59
22	12.5	45
23	25	68
26	25	71
28	12.5	30
29	25	78

【0066】 治療方法

【0067】 本發明係針對適用於治療特性為抑制 β -分泌酶（BACE1）活性具有治療效益之個體中高 β -類澱粉沈積或 β -類澱粉含量之病症或疾病的化合物，包括（但不限於）治療、改善或預防神經退化性病症、特性為認知衰退、認知障礙、癡呆之病症及特性為產生 β -類澱粉沈積或神經原纖維纏結之疾病。

【0068】 本發明化合物適用於治療阿茲海默氏病、第 21 對染色體三體症（唐氏症候群）、荷蘭型澱粉樣變性之遺傳性腦出血（HCHWA-D）、老年性癡呆、大腦類澱粉血管病變、退化性癡呆、混合血管及退化性起源之癡呆、與帕金森氏病（Parkinson's disease）相關之癡呆、與進行性核上麻痹相關之癡呆、與皮質基底核退化症相關之癡呆、彌漫性路易體型阿茲海默氏病（diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease）、乾性年齡相關之黃斑部變性（AMD）及青光眼。「乾」式 AMD 亦稱為「中間地圖狀萎縮」，其由視網膜神經感覺層下方之視網膜色素上皮層萎縮引起，其藉由眼睛中心部分的感光體（棒狀及圓錐狀）損失造成視力損失。目前沒有針對此病況之醫學或手術治療。迄今可用之治療（例如國立眼科研究所（National Eye Institute）所提議）包括使用補充有高劑量抗氧化劑、葉黃素及玉米黃素之微生素，其可減緩乾性黃斑部變性之進展。青光眼為眼睛內部流體壓力增加，對視

神經造成不可逆破壞且引起視力損失之疾病。在實驗性青光眼中， $A\beta$ 與細胞凋亡視網膜神經節細胞共存，且以劑量及時間依賴性方式誘發嚴重視網膜神經節細胞細胞凋亡。

【0069】 因此，本發明係關於用作醫藥品的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0070】 此外，本發明係關於該化合物之用途，其用於治療抑制 β 分泌酶（BACE1）活性具有治療效益之疾病及/或病況。

【0071】 此外，本發明係關於化合物之用途，其用於治療神經退化性病況、特性為認知衰退、認知障礙、癡呆之病況及特性為產生 β -類澱粉沈積或神經原纖維纏結之疾病。

【0072】 因此，本發明化合物係關於本發明化合物之用途，其用於治療阿茲海默氏病、第 21 對染色體三體症（唐氏症候群）、荷蘭型澱粉樣變性之遺傳性腦出血（HCHWA-D）、老年性癡呆、大腦類澱粉血管病變、退化性癡呆、混合血管及退化性起源之癡呆、與帕金森氏病相關之癡呆、與進行性核上麻痹相關之癡呆、與皮質基底核退化症相關之癡呆、彌漫性路易體型阿茲海默氏病、乾性 AMD 及青光眼。

【0073】 本發明亦提供用於治療與有需要患者之與過度 BACE1 活性有關或相關之病症的方法，其包含向該患者投予有效量之所揭示化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本發明亦提供用於抑制有需要之個體 BACE1 活性之方法，其包含向個體投予有效量之至少一種所揭示化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或使其受體與有效量之至少一種所揭示化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。本發明亦提供改善有需要個體中 β -類澱粉沈積之方法，其包含向該個體投予有效量之至少一種所揭示化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0074】 本發明包括用於治療或改善有需要個體中 BACE1 介導之病

症的治療方法，其包含向有需要之個體投予有效量之本文所述之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其組成物。

【0075】 如本文所用，術語「個體 (subject)」及「患者 (patient)」可互換使用，且意謂需要治療之哺乳動物，例如伴侶動物（例如犬、貓及其類似物）、家畜（例如牛、豬、馬、綿羊、山羊及其類似物）及實驗動物（例如大鼠、小鼠、豚鼠及其類似物）。典型地，個體為需要治療之人類。

【0076】 如本文所用，術語「治療 (treating)」或「治療 (treatment)」係指獲得所要藥理學及/或生理學作用。作用可為預防性（亦即降低產生病症或疾病之可能）或治療性的，包括部分或實質上實現一或多個以下結果：部分或全部降低疾病、病症或症候群的程度；改善或改良與病症相關之臨床症狀或適應症；或延遲、抑制或降低該疾病、病症或症候群進展的可能。

【0077】 每天可施用之本發明化合物之劑量範圍一般為 0.1 至 3000 mg，較佳 1 至 2000 mg，更佳 10 至 1000 mg，最佳 50 或 500 mg。各劑量單位宜含有 0.1 至 1000 mg，較佳 25 至 250 mg。實際醫藥學上有效量或治療劑量當然將視熟習此項技術者已知的因素而定，諸如患者之年齡及體重，投予途徑及疾病嚴重程度。在任何情形中，組合將以允許基於患者獨特病況傳遞醫藥學上有效量的劑量及方式投予。

【0078】 醫藥組成物

【0079】 用於投予本發明化合物之適合製劑對一般技術人員將顯而易見且包括例如錠劑、丸劑、膠囊、栓劑、口含錠、糖衣錠、溶液、糖漿、酏劑、藥囊、可注射劑、吸入劑及粉末等。醫藥活性化合物之含量應在 0.1 至 95 wt% 全部組成物之範圍內，較佳 5 至 90 wt% 全部組成物之範圍內。

【0080】 適合錠劑可例如藉由混合一或多種本發明化合物與已知賦形劑（例如惰性稀釋劑、載劑、崩解劑、佐劑、界面活性劑、黏合劑及/或潤滑劑）獲得。錠劑亦可由若干層組成。

【0081】 組合療法

【0082】 在一個實施例中，本發明包括用於治療或改善本文所述疾病或病症之組合療法。組合療法包含投予至少一種本發明化合物與一或多種選自例如以下之群的試劑之組合： γ -分泌酶抑制劑或調節劑；阻斷 $A\beta$ 寡聚物或 $A\beta$ 原纖維（例如 ELND-005）形成之類澱粉聚集抑制劑；直接或間接作用之神經元保護及/或疾病改良物質；抗氧化物（例如維生素 E 或銀杏內酯（ginkgolide））；消炎物質（例如 Cox 抑制劑；另外或獨佔性具有 $A\beta$ 降低特性之 NSAID）；HMG-CoA 還原酶抑制劑（士他汀（statin））；乙醯膽鹼酶抑制劑（例如多奈哌齊（donepezil）、雷斯替明（rivastigmine）、他克林（tacrine）、加蘭他敏（galantamine）、他克林）；NMDA 受體拮抗劑（例如美金剛（memantine））；AMPA 受體促效劑；AMPA 受體正向調節劑，安帕金（AMPAkine）、單胺受體再攝取抑制劑、調節神經傳遞素之縮合或釋放的物質；誘發生長激素分泌之物質（例如伊布莫侖甲磺酸鹽（ibutamoren mesylate）及卡普瑞林（capromorelin））；CB-1 受體拮抗劑或逆向促效劑；抗生素（例如二甲胺四環素（minocyclin）或利福平（rifampicin））；PDE2、PDE4、PDE5、PDE9、PDE10 抑制劑、GABAA 受體逆向促效劑、GABAA 受體拮抗劑、菸鹼受體促效劑或部分促效劑或正向調節劑、 $\alpha 4 \beta 2$ 菸鹼受體促效劑或部分促效劑或正向調節劑、 $\alpha 7$ 菸鹼受體促效劑或部分促效劑或正向調節劑；組織胺（histamine）H3 拮抗劑、5 HT-4 促效劑或部分促效劑；5HT-6 拮抗劑； $\alpha 2$ -腎上腺素受體拮抗劑；鈣拮抗劑；蕁毒鹼受體 M1 促效劑或部分促效劑或正向調節劑；蕁毒鹼受體 M2 拮抗劑；蕁毒鹼受體 M4 拮抗劑；代謝型麩胺酸受體 5 正向調節劑；抗抑鬱劑，諸如西它普蘭（citalopram）、氟西汀（fluoxetine）、帕羅西汀（paroxetine）、舍曲林（sertraline）及曲唑酮（trazodone）；抗焦慮劑，諸如勞拉西泮（lorazepam）及奧沙西泮（oxazepam）；抗精神病藥，諸如阿立哌唑（aripiprazole）、氯氮平（clozapine）、氟哌啶醇（haloperidol）、

奧氮平 (olanzapine)、喹硫平 (quetiapine)、利培酮 (risperidone) 及齊拉西酮 (ziprasidone) 及以提高本發明化合物之功效及/或安全性及/或降低非所要負作用的方式調節受體或酶之其他物質。本發明化合物亦可與用於治療上述疾病及病況之免疫療法 (例如使用 $A\beta$ 或其部分主動免疫或使用人類化抗 $A\beta$ 抗體或奈米抗體被動免疫) 組合使用。組合療法包括共投予本發明化合物與一或多種其他試劑，連續投予化合物與一或多種其他試劑，投予含有化合物及一或多種其他試劑之組成物或同時投予含有化合物及一或多種其他試劑之各別組成物。

【0083】 實驗部分

【0084】 製備化合物之方法

【0085】 可採用利用容易獲得之試劑及起始物質的習知方法製備本發明化合物。用於製備本發明化合物之試劑可市售獲得或可藉由文獻中所述之標準程序製備。

【0086】 微波反應使用 discovery SP 系統在 CEM 反應器中進行。

【0087】 其中提供 NMR 資料，光譜於 Varian -400 (400 MHz) 中獲得且以比四甲基矽烷低場之百萬分率報導，連同參考氘化溶劑附帶指出質子數、多重性及耦合常數。

【0088】 化合物藉由如下文所述之基本製備型 HPLC 法純化。

【0089】 方法 1：

【0090】 移動相 A：具有 0.05% 氨水溶液之水；移動相 B：ACN；流動速率：25 mL/min；偵測：UV 220 nm/254 nm；管柱：Phenomenex Gemini C18 250*30 mm*5 μ m 管柱溫度：30°C

時間 (min)	%A	%B
0.0	68	32
12.00	38	62
12.20	0	100
13.5	0	100

13.7 90 10

【0091】 方法 2：

【0092】 移動相 A：具有 0.05% 氨水溶液之水；移動相 B：ACN；流動速率：25 mL/min；偵測：UV 220 nm/254 nm；管柱：Durashell C18 250*30 mm*5 μ m；管柱溫度：30°C

時間 (min)	%A	%B
0.0	67	33
12.00	47	53
12.20	0	100
13.5	0	100
13.7 90	10	

【0093】 藉由利用以下層析條件獲得 LC-MS 資料：

HPLC 系統：Waters ACQUITY；管柱：Waters ACQUITY CSH™ C18 1.7 μ M

Guard 管柱：Waters Assy. Frit, 0.2 μ M, 2.1 mm；管柱溫度：40°C

移動相：A：TFA:水 (1:1000, v:v) 移動相 B：TFA: ACN (1:1000, v:v)；流動速率：0.65 mL/min；注射體積：2 μ L；採集時間：約 1.5 min。

梯度程式：

時間 (min)	B%
0	10
0.8	90
1.20	90
1.21	10

【0094】 質譜儀參數

【0095】 質譜儀：Waters SQD；離子化：正離子電噴霧電離 (ESI)；模式掃描 (每 0.2 秒 100-1400 m/z)；ES 毛細電壓：3.5 kv；ES 錐孔電壓：25 v 源溫度：120°C；溶解溫度：500°C；去溶劑氣流：氮氣設定 650 (L/h)；錐孔氣流：氮氣設定 50 (L/h)

【0096】 對於實施例 10，步驟 2，及中間物 38 之替代合成，步驟 1 及 2，使用以下層析條件及儀器：

藉由利用以下層析條件獲得 LC-MS 資料：

HPLC 系統：Agilent 1100 Series

管柱：Zorax Eclipse XDB-C8，2.1 × 50 mm

管柱溫度：35°C

移動相：A：甲酸:水（1:1000，v:v）

B：甲酸:ACN（1:1000，v:v）

梯度程式：

時間 (min)	B%
0	5
3	95
4.5	95
5.0	5

流動速率：0.60 mL/min

注射體積：2 μL

滯留時間：約 1-4 min

獲得時間：約 5 min

【0097】 質譜儀參數

質譜儀參數：Agilent 77

離子化 正離子電噴霧離子化 (ESI)

模式 掃描（每 0.2 秒 100-800 m/z）

ES 毛細電壓：3.5 kv

ES 錐孔電壓：25 v

源溫度 120°C

溶解溫度：500°C

去溶劑氣流：氮氣 設定 650 (L/h)

錐孔氣流：氮氣 設定 50 (L/h)

對於實施例 27，使用以下層析條件及儀器：

HPLC 系統： Waters Alliance / DA- und MS-偵測器

管柱：	Waters XBridge C18，4.6 × 30 mm，3.5 μm			
梯度程式：	溶液%	溶液%	流動速率	溫度[°C]
時間[min]	[H2O，0.1%TFA]	[甲醇]	[ml/min]	
0.0	95	5	4	60
1.6	0	100	4	60
1.85	0	100	4	60
1.9	95	5	4	60

【0098】 化合物之 SFC 分離及特徵化使用以下方法進行。

【0099】 方法 A：

【0100】 儀器：Thar SFC 80；管柱：AD 250mm*30mm，5 μm；移動相：A：超臨界 CO₂，B：IPA(0.05% DEA)，60 ml/min 下 A:B =80:20；管柱溫度：38°C；噴嘴壓力：100 巴；噴嘴溫度：60°C；蒸發器溫度：20°C；微調整器溫度：25°C；波長：220 nm。

【0101】 方法 B：

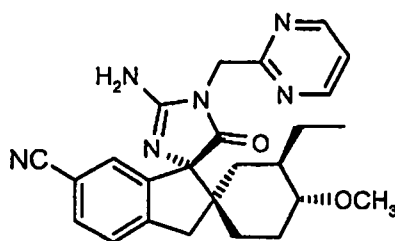
【0102】 儀器：SFC MG2；管柱：OJ 250mm*30mm，5 μm；移動相：A：超臨界 CO₂，B：MeOH (0.05% DEA)，70ml/min 下 A:B =90:10；管柱溫度：38°C；噴嘴壓力：100 巴 噴嘴溫度：60°C；蒸發器溫度：20°C；微調整器溫度：25°C；波長：220 nm

【0103】 以下技術、溶劑及試劑可由其以下縮寫提及：

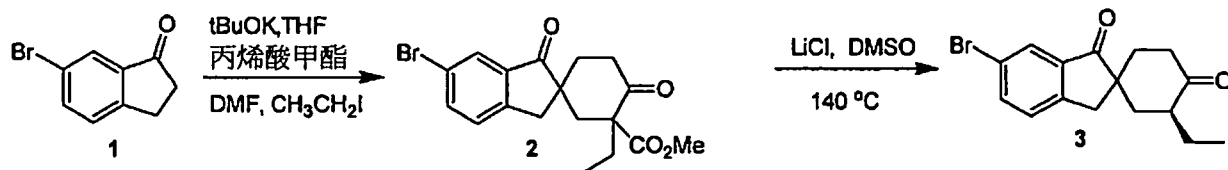
縮寫	含義
ACN	乙腈
Boc	第三丁氧羰基
鹽水	NaCl 飽和水溶液
DCM	二氯甲烷
DIEA	二異丙基乙胺
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
EDCI	1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
EtI	碘乙烷
Et	乙基
EtO	乙醚

EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
HPLC	高效液相層析法
LDA	二異丙胺基鋰
MeOH	甲醇
MeI	碘甲烷
Me	甲基
Me ₂ S	甲硫醚
MsCl	甲烷磺醯氯
NaOMe	甲醇鈉
PdCl ₂ dppf	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)
Pd ₂ (dba) ₃	參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)
PE	石油醚
rt	室溫
SFC	超臨界流體層析法
<i>t</i> -BuOK	第三丁醇鉀
<i>t</i> -BuLi	第三丁基鋰
<i>t</i> -BuNH ₂ -BH ₃	第三丁胺-硼烷複合物
<i>t</i> -BuOOH	過氧化第三丁基
TFA	三氟乙酸
TFAA	三氟乙酸酐
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析法
Ti(OEt) ₄	四乙醇鈦

【0104】 實施例 1



【0105】 步驟 1：合成中間物 3



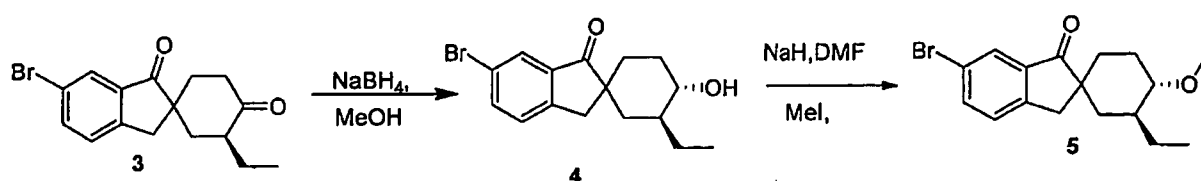
【0106】 在 0°C 下預冷卻化合物 1 (50.0 g, 236 mmol) 及丙烯酸甲酯 (42.0 g, 472 mmol) 於無水 THF (900 mL) 中之混合物且經 30 分鐘等份添加 *t*-BuOK (31.8 g, 284 mmol, 1.1 當量), 接著使混合物經 1 小時升溫至室

溫且在室溫下攪拌 40 分鐘。向此反應混合物中添加 DMF (200mL) 及 EtI (74 g, 472 mmol), 且在室溫下攪拌隔夜。減壓移除 THF。殘餘物以 H₂O (300 mL) 稀釋且以 EtOAc 萃取, 濃縮獲得粗化合物 2 (120.0 g)。此產物原樣用於下一步驟。

【0107】 使化合物 2 (120.0 g, 310 mmol) 及 LiCl (130.0 g, 3100 mmol) 於 DMSO (900 mL) 中之混合物回流隔夜。混合物以水 (3L) 中止且以 EtOAc (3 × 400 mL) 萃取。乾燥經分離之有機相且減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法 (石油醚:EtOAc= 20:1) 純化殘餘物, 獲得中間物 3 (15 g, 20%)。

【0108】 ¹H NMR: (CDCl₃): δ 7.91 (s, 1H), 7.74 (dd, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.48-2.53 (m, 2H), 2.33-2.49 (m, 1H), 2.15-2.23 (m, 1H), 1.75-1.95 (m, 4H), 1.21-1.40 (m, 1H), 0.88 (t, *J*= 8.0 Hz, 3H)。

【0109】 步驟 2：合成中間物 5

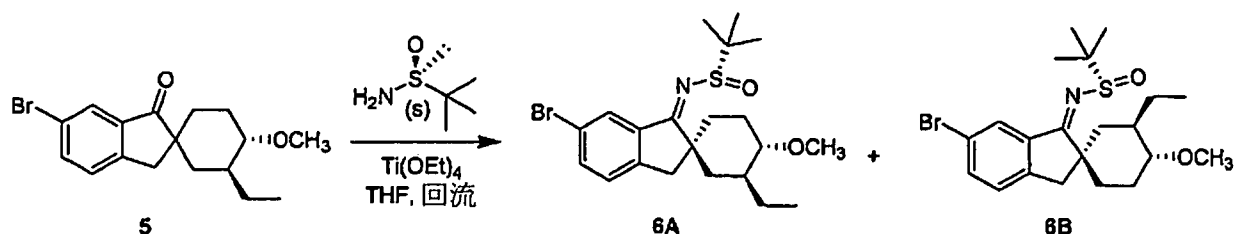


【0110】 在-78℃下向 THF (20 mL) 與 MeOH (5 mL) 之混合物中添加中間物 3 (6.0 g, 18.7 mmol)、NaBH₄ (355 mg, 9.3 mmol) 及 CeCl₃·7H₂O (70 mg, 0.19 mmol)。混合物在-78℃下攪拌 20 分鐘, 以 NH₄Cl 飽和溶液 (30 mL) 中止, 且以 EtOAc (400 mL × 4) 萃取。合併 EtOAc 相且濃縮獲得粗化合物 4 (6.5 g, 粗化合物)。在 0℃下, 向化合物 4 (6.5 g, 20.0 mmol) 及 NaH (3.2 g, 80.0 mmol) 於 DMF (100 mL) 中之混合物中添加 MeI (11.4 g, 80.0 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物以 H₂O 中止, 以 EtOAc 萃取, 濃縮獲得粗產物, 其藉由矽膠管柱 (洗提劑: 石油醚:乙酸乙酯 20:1 至 15:1) 純化獲得中間物 5 (3.5 g, 56%)。

【0111】 LC-MS: *t_R*= 1.315 min, MS (ESI) *m/z* 339.1 [M+H]⁺。

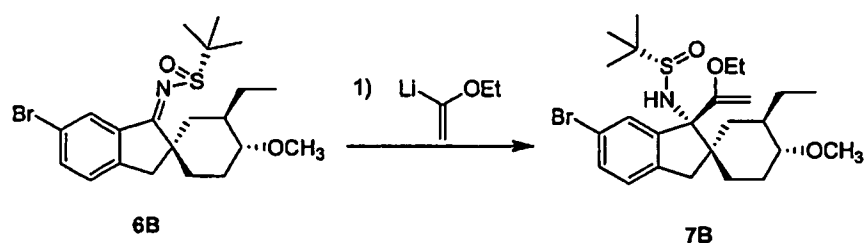
【0112】 ^1H NMR: (CDCl_3): δ 7.88 (s, 1H), 7.69 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.97 (s, 2H), 2.88-2.94 (m, 1H), 2.21-2.26 (m, 1H), 1.81-1.87 (m, 1H), 1.70-1.78 (m, 1H), 1.40-1.59 (m, 4H), 1.12-1.39 (m, 2H), 0.88 (t, $J=8.0$ Hz, 3H)。

【0113】 步驟3：合成中間物 6A 及 6B



【0114】 中間物 5 (3.5 g, 10.4 mmol) 及乙醇鈦(IV) (23.7 g, 104 mmol) 於無水 THF (40 mL) 中之混合物在室溫下攪拌 1 小時。添加 (*S*)-*N*-第三丁基亞磺醯胺 (1.6 g, 11.6 mmol) 且所得混合物在 80°C 下，在 N_2 氛圍下攪拌隔夜。接著冷卻反應混合物且添加水 (400 mL)，且過濾。水層以 EtOAc (3 $\times$ 400 mL) 萃取。合併經分離之有機相且乾燥且減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法 (石油醚: EtOAc = 20:1) 純化殘餘物且使用以下順序洗提化合物獲得中間物 6A (1.5 g, 33%) 及 6B (1.5 g, 33%)。

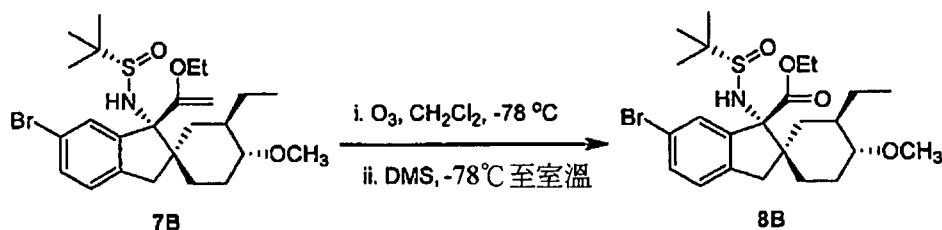
【0115】 步驟4：合成中間物 7B



【0116】 在 -78°C 下，在 N_2 氛圍下，向乙氧基-乙烯 (1.3 g, 17.0 mmol) 於無水 THF (20 mL) 中之混合物中逐滴添加 *t*-BuLi (13.0 mL, 17.0 mmol, 己烷中 1.3 M) 且攪拌 20 分鐘。接著將所得混合物在 0°C 再攪拌 45 分鐘。在 -78°C 下，向此混合物中逐滴添加含中間物 6B (1.5 g, 3.4 mmol) 之無水 THF (20 mL) 且攪拌 2.5 小時。反應物以飽和 NH_4Cl (50 mL) 中止且以 EtOAc

(3 × 300 mL) 萃取。合併有機相且濃縮獲得殘餘物，且藉由矽膠管柱（石油醚:EtOAc = 20:1）純化獲得中間物 7B（1.2 g，69%）。

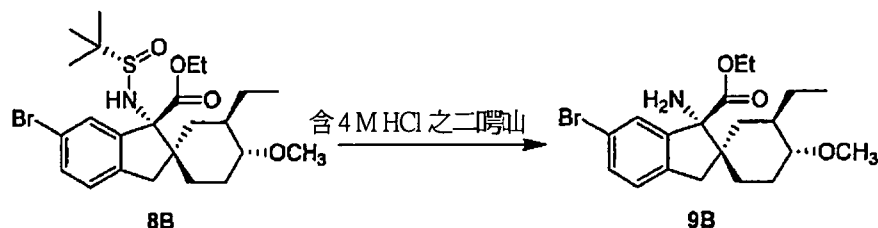
【0117】 步驟 5：合成中間物 8B



【0118】 將中間物 7B（1.2 g，2.4 mmol）添加至 DCM:MeOH（5:1，20 mL）中，將混合物冷凍至-78°C 且使臭氧鼓泡通過混合物持續 20 分鐘。混合物接著以 N₂ 淨化且在-78°C 下以 Me₂S 處理。接著使反應物升溫至室溫且攪拌 3 小時。真空移除溶劑，藉由製備型 TLC（石油醚:EtOAc = 3:1）純化殘餘物，獲得化合物 8B（860 mg，70%）。

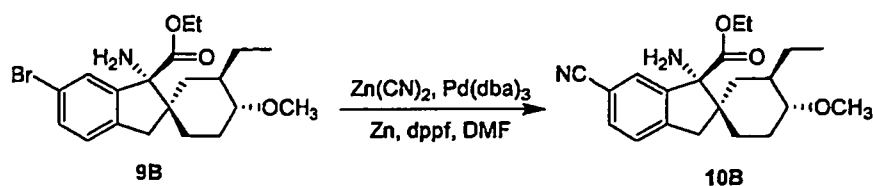
【0119】 LC-MS: t_R = 1.351 min, MS (ESI) m/z 516.1 [M+H⁺].

【0120】 步驟 6：合成中間物 9B



【0121】 向含化合物 8B（860 mg，1.7 mmol）之 MeOH（10 mL）中添加 4 M HCl 之二噁唑溶液（2 mL）。所得混合物攪拌 30 分鐘。減壓移除溶劑，獲得粗化合物 9B（800 mg）。殘餘物未經進一步純化即用於下一步驟。

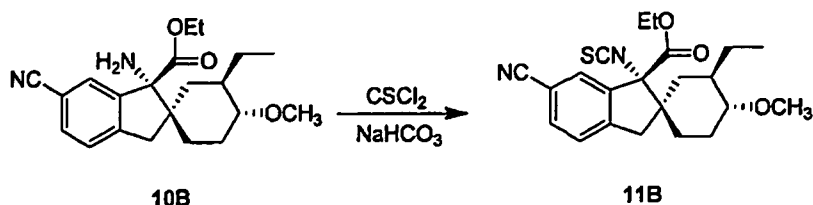
【0122】 步驟 7：合成中間物 10B



【0123】 在 120°C 下，在 CEM 微波反應器中，加熱中間物 9B（500 mg，1.9 mmol）、Zn(CN)₂（300 mg，2.6 mmol）、Pd₂(dba)₃（150 mg，0.16 mmol）、

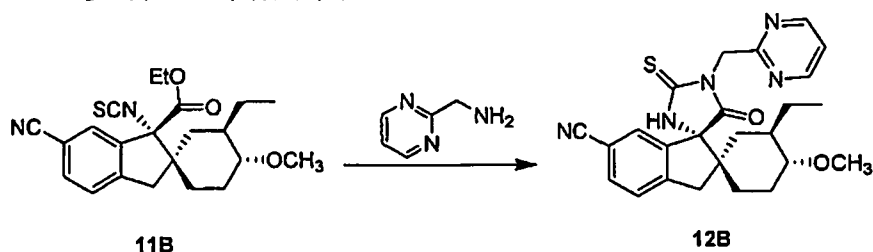
dppf (160 mg, 0.32 mmol) 及 Zn 粉 (60 mg, 0.9 mmol) 於 DMF (15 mL) 中之懸浮液 3 小時。真空濃縮混合物，且藉由矽膠管柱 (洗提劑：石油醚:EtOAc 20: 1 至 8: 1) 純化殘餘物，獲得化合物 10B (150 mg, 40%)。

【0124】 步驟 8：合成中間物 11B



【0125】 將中間物 10B (150 mg, 0.42 mmol) 添加至 DCM (10 mL)、H₂O (10 mL) 及 NaHCO₃ (350 mg, 4.2 mmol) 中。在劇烈攪拌下向此混合物中添加硫光氣 (100 mg, 0.84 mmol)，且在室溫下攪拌 50 分鐘且以 DCM (3 × 40 mL) 萃取。有機層以鹽水 (2 × 40 mL) 洗滌，乾燥且減壓移除溶劑，獲得粗化合物 11B (150 g, 93%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

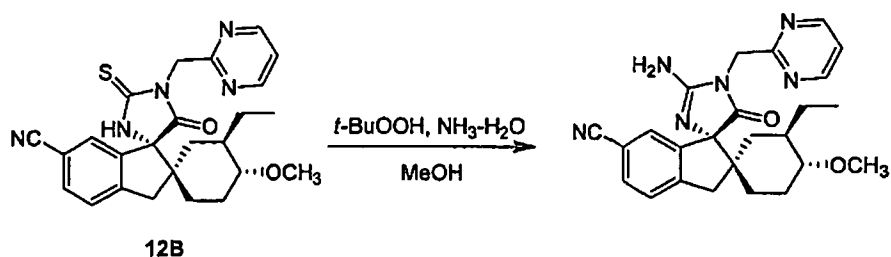
【0126】 步驟 9：合成中間物 12B



【0127】 向化合物 11B (150 mg, 0.39 mmol) 於 THF (5 mL) 中之混合物添加 2-氨基甲基嘧啶 (67 mg, 0.78 mmol) 及 TEA (395 mg, 3.90 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜。反應物以水稀釋且以 EtOAc (30 mL) 萃取。藉由管柱層析法 (石油醚:乙酸乙酯= 10:1) 純化殘餘物，獲得 12B (100 mg, 70%)。

【0128】 LC-MS: $t_r = 1.204$ min MS (ESI) m/z 462.2 $[M+H]^+$ 。

【0129】 步驟 1：合成實施例 1

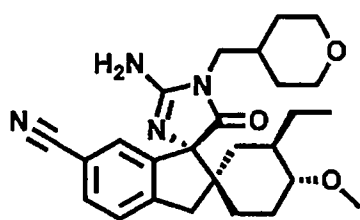


【0130】 添加含化合物 12B (100 mg, 0.22 mmol) 之 MeOH (10 mL) 及 NH_4OH (3 mL), 繼之以 $t\text{-BuOOH}$ (1 mL)。添加後, 混合物在室溫下攪拌 24 小時。混合物以 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 飽和溶液 (0.5 mL) 中止。殘餘物分配於 EtOAc (20 mL) 與 H_2O (10 mL) 之間。分離有機層, 且以鹽水 (10 mL) 洗滌, 乾燥, 過濾且真空濃縮。藉由 HPLC (方法 1) 純化殘餘物, 獲得化合物**實施例 1** (14.60 mg, 15%)。

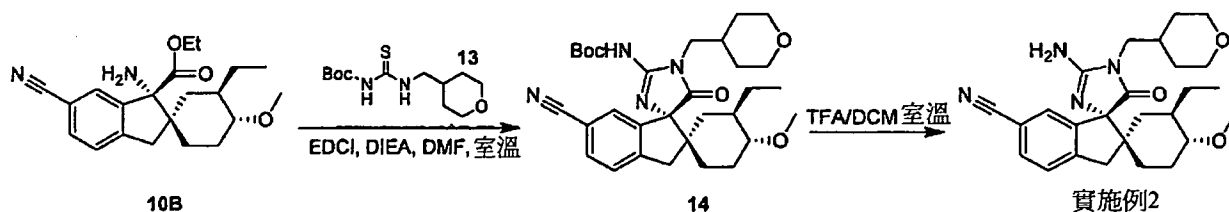
【0131】 LC-MS: $t_{\text{R}} = 0.933$ min, MS (ESI) m/z 445.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0132】 ^1H NMR: (CD_3OD): δ 8.74 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 7.61 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.80-2.87 (m, 1H), 2.08-2.13 (m, 1H), 1.90-1.94 (m, 1H), 1.38-1.85 (m, 2H), 1.22-1.39 (m, 3H), 1.12-1.18 (m, 2H), 0.76 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H)。

【0133】 **實施例 2**



【0134】 此化合物如以下流程中所示自**實施例 1** 之中間物 10B 合成。



【0135】 **步驟 1：合成中間物 13**

【0136】 在氫氣下, 在 0°C 下, 向硫脲 (23 g, 302 mmol) 於 THF (5.0

L) 中之經攪拌溶液中添加氫化鈉 (29.9 g, 755 mmol, 礦物油中 60%)。5 分鐘後, 移除冰浴, 且反應混合物在室溫下攪拌 10 分鐘。使混合物再次冷卻至 0°C, 添加二碳酸二第三丁酯 (138 g, 635 mmol), 且在彼溫度下攪拌 30 分鐘後移除冰浴。所得漿料在室溫下再攪拌 2 小時。接著, 反應物以 NaHCO₃ 飽和水溶液 (500 mL) 中止。將反應混合物倒入水 (5.0 L) 中且以 EtOAc (3 × 2.0 L) 萃取。將合併之有機層乾燥, 過濾且真空濃縮, 獲得呈白色固體形式之中間物 13 (80 g, 96%), 其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0137】 在 0°C 下, 向中間物 13 (4.14 g, 15.0 mmol) 與無水 THF (300 mL) 之混合物中添加 NaH (礦物油中 60%, 720 mg, 18.0 mmol)。反應混合物在 0°C 下攪拌 1 小時, 接著添加 TFAA (3.47 g/2.33 mL, 16.5 mmol) 且再繼續攪拌 1 小時。接著, 添加含 4-(胺基甲基)四氫吡喃 (2.5 g, 16.5 mmol) 及 Et₃N (3.03 g/4.16 mL, 30.0 mmol) 之無水 THF (130 mL) 且所得反應物在室溫下攪拌隔夜。添加 H₂O (150 mL) 以中止反應且混合物以 EtOAc (3 × 200 mL) 萃取。將合併之有機層乾燥, 且減壓移除溶劑。藉由急驟管柱層析法純化殘餘物, 獲得呈白色固體形式之化合物 13 (3.54 g, 86%)。

【0138】 LCMS: *t_R* = 0.973 min; MS (ESI) *m/z* 219 [M-t-Bu]⁺。

【0139】 步驟 2: 合成中間物 14

【0140】 向化合物 10B (2.5 g, 7.0 mmol) 於 30 mL DMF 之混合物中添加化合物 13 (2.3 g, 8.4 mmol)、EDCI (2.5 g, 14.0 mmol) 及 DIEA (1.7 g, 14.0 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜。將其以 EtOAc (3 × 80 mL) 萃取, 以鹽水 (3 × 50 mL) 洗滌, 乾燥且減壓移除溶劑。藉由管柱層析法 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1) 純化殘餘物, 獲得 14 (2.7 g, 75%)。

【0141】 LC-MS: *t_R* = 0.972 min, MS (ESI) *m/z* 495.3 [M-t-Bu]⁺。

【0142】 步驟 3: 合成實施例 2

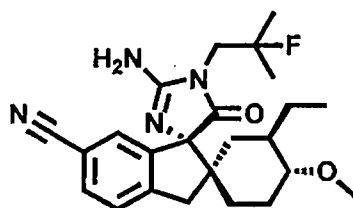
【0143】 向中間物 14 (2.7 g, 4.9 mmol) 於 DCM (30 mL) 中之混合

物中添加 TFA (6 mL)。添加後，混合物在室溫下攪拌 1 小時。藉由 NaHCO_3 溶液將反應混合物調整至 pH 8.0-9.0。減壓濃縮有機層。藉由管柱層析法（石油醚:乙酸乙酯= 1:1）純化殘餘物，獲得呈白色固體形式之化合物實施例 2 (1.83 g, 83%)。

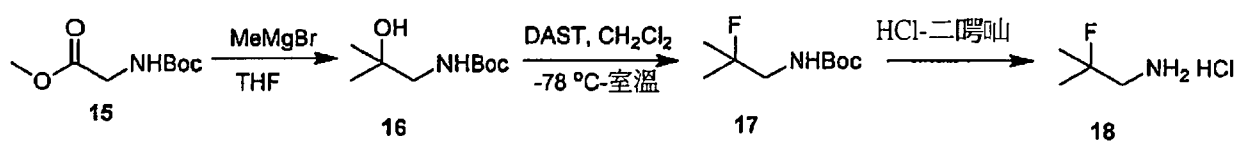
【0144】 LC-MS: $t_R = 0.897$ min, MS (ESI) m/z 451.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0145】 $^1\text{H-NMR}$: (CD_3OD): δ 7.66(dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.92-3.98 (m, 2H), 3.37-3.43 (m, 7H), 3.20(m, 2H), 2.78-2.83 (m, 1H), 2.16-2.20 (m, 1H), 1.87-2.03 (m, 1H), 1.71-1.77 (m, 1H), 1.58-1.62 (m, 1H), 1.51-1.54 (m, 2H), 1.28-1.37 (m, 7H), 1.09-1.10 (m, 1H), 0.76 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)。

【0146】 實施例 3



【0147】 合成中間物 18



【0148】 步驟 1：合成中間物 16

【0149】 在 -30°C 下，在氮氣氛圍下，向甲基溴化鎂溶液（14 mL，42 mmol， Et_2O 中 3.0 M）中添加化合物 15（2.0 g，10.6 mmol）於無水 THF（20 mL）中之混合物。混合物在 -30°C 下攪拌 4 小時，接著藉由在 0°C 下攪拌下添加水（40 mL）及 HCl 水溶液（50 mL，1 M）中止。分離混合物，且以 EtOAc （ 2×50 mL）萃取水層。合併之有機層以鹽水（ 2×50 mL）洗滌，乾燥，過濾且真空濃縮，獲得呈無色油狀物之粗中間物 16（2.1 g，100%粗物質），其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

【0150】 ^1H NMR: (CDCl_3): δ 4.97 (br, 1H), 3.10 (s, 2H), 2.17 (br, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.20 (s, 6H)。

【0151】 步驟 2：合成中間物 17

【0152】 在 -78°C 下，在氮氣氛圍下，向中間物 16 (3.0 g, 15.9 mmol, 粗物質) 於無水 DCM (50 mL) 中之混合物中添加 DAST (2.3 mL, 17.4 mmol)。混合物在 -78°C 下攪拌 1 小時，且升溫至室溫隔夜。接著使混合物冷卻至 0°C ，且藉由在 0°C 下在攪拌下緩慢添加飽和水層 NaHCO_3 (30 mL) 中止。分離混合物，且以 DCM (2 x 20 mL) 萃取水層。合併之有機層以鹽水 (2 x 30 mL) 洗滌，乾燥，過濾且真空濃縮，獲得粗中間物 17 (2.5 g, 76% 粗物質)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

【0153】 ^1H NMR: (CDCl_3): δ 4.82 (br, 1H), 3.30-3.35 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.24-3.26 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)。

【0154】 ^{19}F NMR: (CDCl_3 400 MHz): δ -144.93。

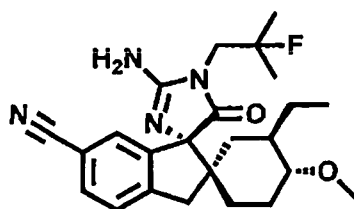
【0155】 步驟 3：合成中間物 18

【0156】 在攪拌下，向中間物 17 (2.0 g, 10.5 mmol, 粗物質) 於無水 DCM (10 mL) 中之混合物中添加 HCl-二噁山混合物 (10 mL, 40 mmol, 二噁山中之 4 M)。混合物在室溫下攪拌 2 小時，此後真空濃縮溶劑。殘餘物以 DCM:石油醚混合物 (1:1) (3 x 10 mL) 洗滌，且收集沈澱物且真空乾燥，獲得粗化合物 18 (1.1 g)，其未經純化即直接用於下一步驟中。

【0157】 ^1H NMR: (CD_3OD): δ 3.15-3.25 (d, $J=20.0$ Hz, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.48 (s, 3H)。

【0158】 ^{19}F NMR: (CDCl_3 400 MHz): δ -147.59。

【0159】 實施例 3

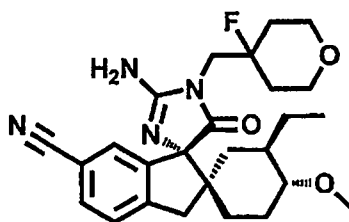


【0160】 遵照與實施例 1 相同之程序且利用實施例 1 之步驟 9 中的中間物 18，自實施例 1 之中間物 11B 合成實施例 3。

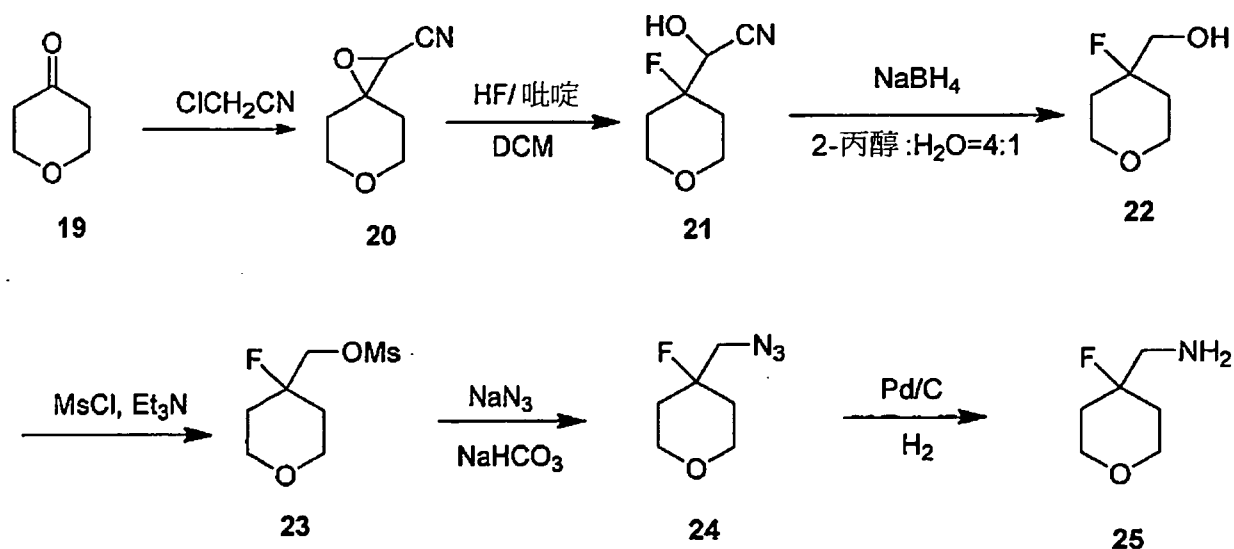
【0161】 LC-MS: $t_R = 1.12$ min, MS (ESI) m/z 427 $[M+H]^+$ 。

【0162】 1H -NMR: (CD_3OD) δ 7.65 (dd, 1H, $J = 8, 2$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.31 (s, 1H), 3.72 (dd, 2H, $J = 22, 4$ Hz), 3.37 (s, 3H), 3.20 (ap q, 2H, $J = 16$ Hz), 2.82 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.52-1.22 (m, 10H), 1.21-1.09 (m, 1H), 0.77 (t, 3H, $J = 7$ Hz)。

【0163】 實施例 4



【0164】 合成中間物 25



【0165】 步驟 1：合成中間物 20

【0166】 攪拌二氯-2H-嘓喃-4(3H)-酮 (19, 50.0 g, 500 mmol) 及 2-

氯乙腈 (35.0 g, 350 mmol) 於第三丁醇 (50 mL) 中之混合物 30 分鐘。經 40 分鐘向此混合物中添加 *t*-BuOK (60 g, 550 mmol) 於第三丁醇 (500 mL) 中之溶液。反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。將其以水稀釋且以 10% HCl 中止。將反應混合物濃縮至 1/3 其最初體積，且以乙醚萃取四次。合併之有機層以鹽水洗滌，經 MgSO_4 脫水，過濾且濃縮，獲得中間物 20 (57 g)，其未經純化即直接用於下一步驟中。

【0167】 步驟 2：合成中間物 21

【0168】 在聚丙烯瓶中混合中間物 20 (57 g) 與二氯甲烷 (200 mL)。將小瓶冷卻至 0°C 且緩慢添加 70% 氟化氫-吡啶 (50 mL)。使混合物升溫至室溫隔夜。反應混合物以乙酸乙酯 (500 mL) 稀釋且倒入至 NaHCO_3 飽和水溶液中。使用額外固體 NaHCO_3 小心地中和混合物直至停止鼓泡。分離有機層，且以乙酸乙酯 (3 × 500 mL) 萃取水層。合併之有機層以 1% HCl 水溶液、鹽水洗滌，脫水 (MgSO_4)，過濾且濃縮，獲得中間物 21 (54 g)，其未經純化即直接用於下一步驟中。

【0169】 ^1H NMR: (CDCl_3): δ 4.37 (m, 2H), 3.96-2.70 (m, 4H), 1.97-1.81 (m, 4H)。

【0170】 步驟 3：合成中間物 22

【0171】 在 0°C 下，向中間物 21 (54 g; 340 mmol) 於 2-丙醇 (1000 mL) 及水 (250 mL) 中之混合物中添加硼氫化鈉 (20 g, 509 mmol)。攪拌混合物且使其經 3 小時升溫至室溫。反應物以丙酮中止，且再攪拌 1 小時。藉由傾析分離澄清液體與固體。使用額外 EtOAc 洗滌固體，且傾析。濃縮合併之有機溶液。使用矽膠急驟管柱層析法 (使用含 5-20% EtOAc 之己烷洗提) 純化殘餘物，獲得呈液體形式之中間物 22 (22 g, 3 步驟 40%)。

【0172】 ^1H NMR: (CDCl_3): δ : 3.82-3.77 (m, 4H), 3.72-3.52 (dd, J = 20.8, 6.4 Hz, 2H), 2.69(s, 1H), 1.82-1.60 (m, 4H)。

【0173】 步驟4：合成中間物 23

【0174】 在 0°C 下，向中間物 22 (20 g, 150 mmol) 及三乙胺 (22.7 g, 225 mmol) 於 DCM (200 mL) 中之混合物中添加 MsCl (25.8 g, 225 mmol)。混合物在室溫下攪拌 2 小時，接著添加水。以 DCM (2 × 200 mL) 萃取水層。將溶劑脫水且移除，獲得粗中間物 23 (30 g, 100%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0175】 ^1H NMR: (CDCl_3): δ : 4.22 (d, J = 20.0 Hz, 2H), 3.87-3.82 (m, 4H), 3.06(s, 3H), 1.88-1.68 (m, 4H)。

【0176】 步驟5：合成中間物 24

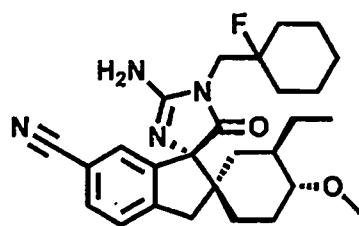
【0177】 在 120°C 下，向中間物 23 (10 g, 47 mmol) 與 DMF (150 mL) 之混合物中添加 NaN_3 (16 g, 250 mmol) 及 NaHCO_3 (9.3 mg, 100 mmol)。混合物在 120°C 下攪拌 20 小時，反應物以水中止，以 EtOAc (2 × 300 mL) 萃取。將溶劑脫水且真空移除，獲得粗中間物 24 (8 g)，其未經進一步純化即用下一步驟中。

【0178】 步驟6：合成中間物 25

【0179】 在氮氣氛圍下，向中間物 24 (8 g, 50 mmol) 於乙酸乙酯 (100 mL) 中之混合物中添加 Pd/C (0.8 g, 10% 含量)，將混合物脫氣且與氫氣交換 3 次。最終混合物在室溫下在 1 atm 氫氣氛圍下攪拌 24 小時。經 Celite® 墊過濾催化劑且以 EtOAc (2 × 50 mL) 洗滌。減壓濃縮合併之濾液，獲得中間物 25 (5.3 g, 80%)。 ^1H NMR: (CD_3OD): δ 3.83-3.79 (m, 4H), 2.76-2.71 (d, J =8.0 Hz, 2H), 1.83-1.65 (m, 4H)。

【0180】 ^{19}F NMR: (CD_3OD , 400MHz) δ : -169.66。

【0181】 實施例 4

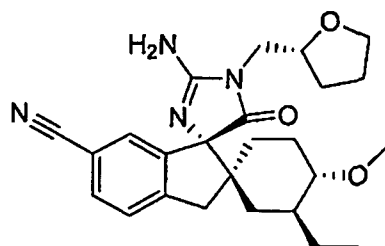


【0182】 遵照與實施例 1 所述相同之程序，在步驟 9 中利用中間物 25 代替 2-嘧啶基甲胺，自中間物 11B 合成實施例 4。

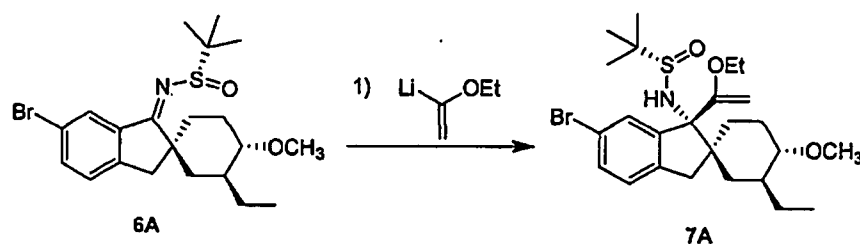
【0183】 LC-MS: $t_r = 0.98$ min, MS (ESI) m/z 469 $[M+H]^+$ 。

【0184】 $^1\text{H-NMR}$: (CD_3OD) δ 7.64 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.31 (s, 1H), 3.84-3.65 (m, 6H), 3.36 (s, 3H), 3.19 (ap q, 2H, $J = 16$ Hz), 2.81 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.89-1.66 (m, 6H), 1.50-1.37 (m, 3H), 1.34 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 1H), 0.76 (t, 3H, $J = 8$ Hz)。

【0185】 實施例 5



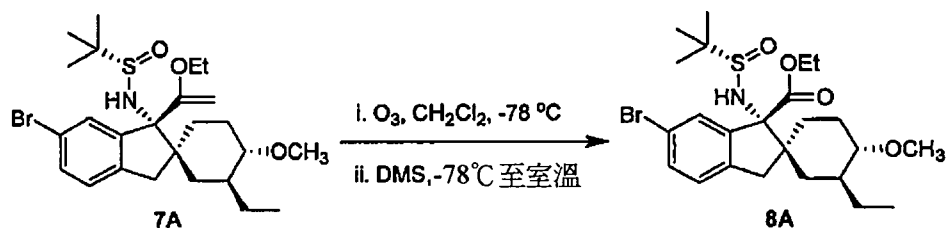
【0186】 步驟 4：合成中間物 7A



【0187】 在 -78°C 下，在 N_2 氛圍下，向乙氧基乙烯 (1.3 g, 17.0 mmol) 於無水 THF (20 mL) 中之混合物中逐滴添加 $t\text{-BuLi}$ (13.0 mL, 17.0 mmol, 己烷中 1.3 M) 且攪拌混合物 20 分鐘。所得混合物接著在 0°C 下再攪拌 45 分鐘，且添加含化合物 6A (1.5 g, 3.4 mmol) 之無水 THF (20 mL)，且攪拌 2.5 小時。反應物以飽和 NH_4Cl (50 mL) 中止且以 EtOAc (3 $\times$ 300 mL) 萃

取。合併有機相且濃縮獲得粗產物。其藉由矽膠管柱（石油醚:EtOAc= 20:1）純化獲得化合物 7A（1.2 g，69%），其原樣用於下一步驟。

【0188】 步驟 5：合成中間物 8A



【0189】 化合物 7A（1.2 g，2.4 mmol）於 DCM:MeOH = 5:1（20 mL）中之混合物冷凍至-78°C 且使臭氧鼓泡通過混合物持續 20 分鐘。混合物以 N₂ 淨化且在-78°C 下以 Me₂S（5 mL）處理，接著使其升溫至室溫且攪拌 3 小時。真空移除溶劑，藉由製備型 TLC（石油醚:EtOAc = 3:1）純化殘餘物，獲得化合物 8A（860 mg，70%）。LC-MS: t_R = 1.333 min; MS (ESI) m/z 516.1 [M+H]⁺。

【0190】 步驟 6：合成中間物 9A



【0191】 向化合物 8A（860 mg，1.7 mmol）於 MeOH（10 mL）中之混合物中添加 4 M HCl 之二噁唑溶液（2 mL）。所得混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。減壓移除溶劑，獲得粗化合物 9A（800 mg），其未經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS: t_R = 0.976 min; MS (ESI) m/z 361.1 [M+H]⁺。

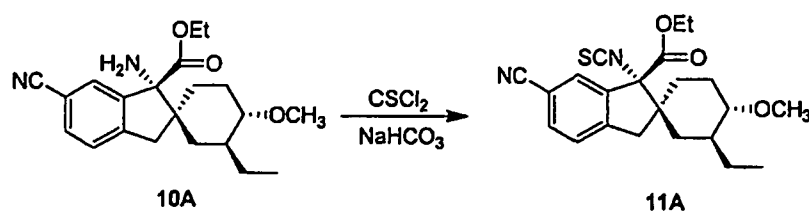
【0192】 步驟 7：合成中間物 10A



【0193】 將化合物 9A（500 mg，1.9 mmol）、Zn(CN)₂（300 mg，2.6

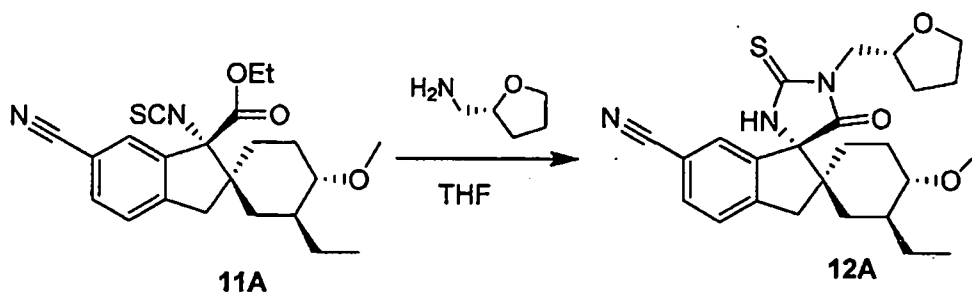
mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (150 mg, 0.16 mmol)、dppf (160 mg, 0.32 mmol) 及 Zn 粉 (60 mg, 0.9 mmol) 於 DMF (15 mL) 中之混合物在 CEM 微波反應器中加熱至 120°C 持續 3 小時。真空濃縮混合物且藉由矽膠管柱 (洗提劑: 石油醚:EtOAc 20:1 至 8:1) 純化殘餘物, 獲得化合物 10A (300 mg, 40%)。LC-MS: $t_r = 0.880$; MS (ESI) m/z 308.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0194】 步驟 8: 合成中間物 11A



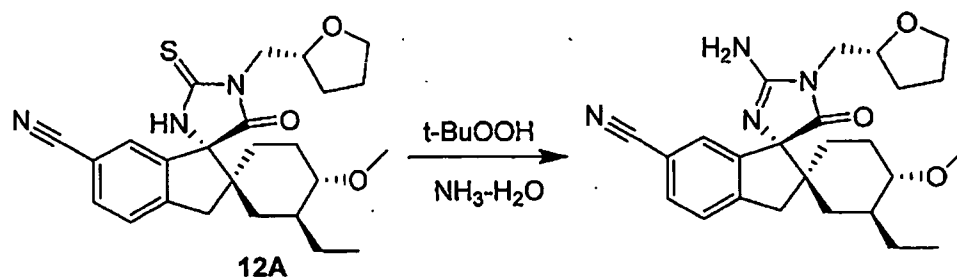
【0195】 向含 10A (300 mg, 0.84 mmol) 之 DCM (10 mL)、 H_2O (10 mL) 與 NaHCO_3 (655 mg, 8.4 mmol) 中之混合物中添加硫光氣 (180 mg, 1.68 mmol)。攪拌混合物 50 分鐘, 接著以 DCM (3 × 40 mL) 萃取, 以鹽水 (2 × 40 mL) 洗滌, 乾燥且減壓移除溶劑, 獲得粗化合物 11A (300 g), 其未經進一步純化即用於下一步驟。

【0196】 步驟 9: 合成中間物 12A



【0197】 向含化合物 11A (200 mg, 0.50 mmol) 之 THF (10 mL) 中添加 *R*-(2-胺基甲基)四氫呋喃 (61 mg, 0.6 mmol) 及三乙胺 (2 mL, 5.0 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜。反應物以水稀釋且以 EtOAc (30 mL) 萃取。藉由管柱層析法 (石油醚:EtOAc = 10:1) 純化殘餘物, 獲得 12A (180 mg, 79%)。

【0198】 步驟 10: 合成實施例 5

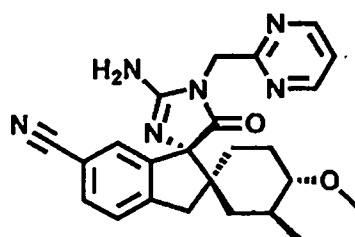


【0199】 向中間物 12A (250 mg, 0.54 mmol) 於 MeOH (10 mL) 及 NH_4OH (3 mL) 之混合物中添加 $t\text{-BuOOH}$ (1 mL, 己烷中 9M) 且在室溫下攪拌 24 小時。藉由飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (0.5 mL) 中止反應。將殘餘物分配於 EtOAc (20 mL) 與 H_2O (10 mL) 之間。分離有機層且以鹽水 (10 mL) 洗滌，乾燥，過濾且真空濃縮。藉由 HPLC (方法 1) 純化殘餘物，獲得實施例 5 (89.10 mg, 52%)。

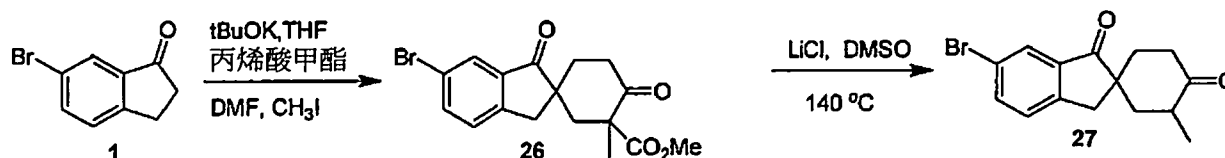
【0200】 LC-MS: $t_R = 0.971$ min, MS (ESI) m/z 437.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0201】 ^1H NMR: (CD_3OD): δ 7.60(dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.46(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.63-3.90 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.09-3.20 (m, 2H), 2.74-2.79 (m, 1H), 1.80-2.06 (m, 5H), 1.65-1.78 (m, 1H), 1.55-1.64 (m, 2H), 1.29-1.35 (m, 3H), 1.07-1.29 (m, 1H), 0.89-0.96 (m, 1H), 0.85 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

【0202】 實施例 6

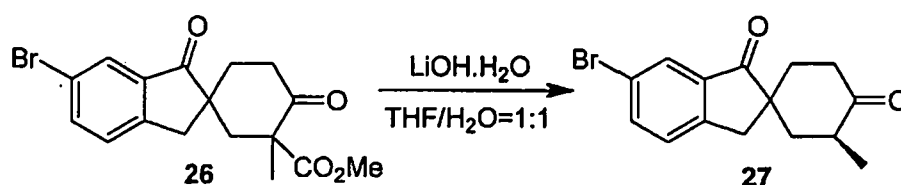


【0203】 步驟 1：合成中間物 27



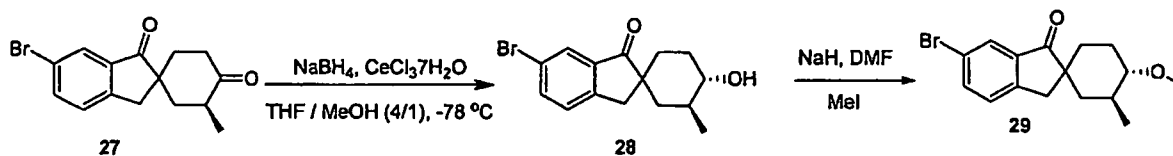
【0204】 向烘乾之 3 L 燒瓶裝入 6-溴-1-茚酮 (100 g, 473.8 mmol)、丙烯酸甲酯 (86.4 g, 90 mL, 995 mmol, 2.1 當量) 及無水 THF (800 mL)，將燒瓶浸沒於冰水冷卻浴中且攪拌。最初，小心地添加 $t\text{BuOK}$ (0.5 g)，2

分鐘後，添加第二份 tBuOK (0.5 g)。移除冷卻浴且剩餘 tBuOK (63 g) 經 20 分鐘分均勻部分添加 (總計 64 g, 568.6 mmol, 1.2 當量)。混合物在室溫下再攪拌 2 小時。向反應混合物中添加 DMF (240 mL)，繼之以 MeI (134.6 g, 60 mL, 947.6 mmol, 2.0 當量)，且混合物再攪拌 2 小時。以 10% 檸檬酸溶液中止反應。接著，減壓濃縮反應混合物以移除多數溶劑，隨後過濾。濾餅以水，繼之以 MeOH 洗滌，獲得粗中間物 26 (200 g)，其直接用於下一步驟。



【0205】 向化合物 26 (200 g, 547.6 mmol, 粗化合物) 於 THF/H₂O (1.8 L/1.8 L) 中之溶液中添加 LiOH.H₂O (92 g, 2190 mmol, 4.0 當量)。混合物在室溫下攪拌 16 小時，接著在 70°C 下攪拌 12 小時。減壓濃縮反應混合物以移除 THF 且過濾。濾餅以 H₂O 洗滌，接著與 MeOH (50 mL) 一起攪拌幾分鐘且再次過濾，且以額外量之 MeOH (50 mL) 洗滌。收集固體，獲得中間物 27 (75 g, 51.7%)。

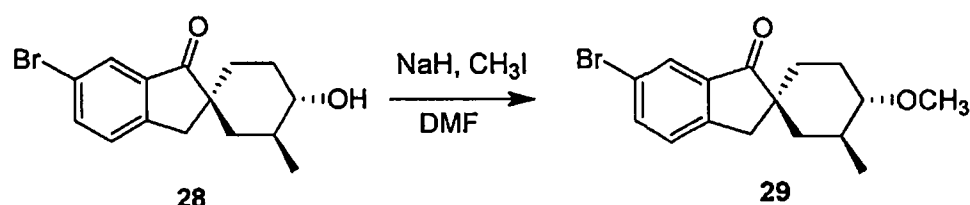
【0206】 步驟 2：合成中間物 29



【0207】 在氮氣氛圍下，向三頸燒瓶中裝入 CeCl₃.7H₂O (1.2 g, 3.3 mmol) 及無水 MeOH (60 mL)，且攪拌，獲得澄清溶液。在氮氣氛圍下添加化合物 27 (10.0 g, 32.6 mmol) 及無水 THF (240 mL)，使混合物冷卻至 -78°C。在 -78°C 下，在氮氣氛圍下，在劇烈攪拌下添加 NaBH₄ (0.4 g, 13.0 mmol)。混合物在 -78°C 下攪拌 20 分鐘。在 -78°C 下，在攪拌下，藉由添加

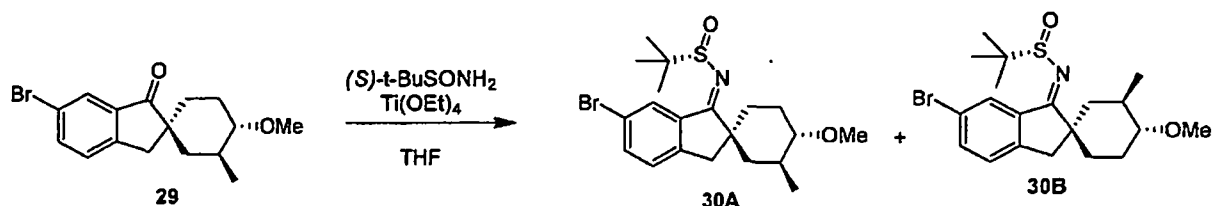
NH₄Cl 飽和水溶液 (100 mL) 及 H₂O (200 mL) 中止反應混合物。使混合物緩慢升溫至環境溫度。混合物以 EtOAc (3 × 150 mL) 萃取。合併之有機層以 H₂O (2 × 200 mL)、鹽水 (2 × 200 mL) 洗滌，乾燥，過濾且真空濃縮，藉由矽膠管柱層析法 (以石油醚:EtOAc (20:1 至 3:1) 洗提) 純化殘餘物，獲得中間物 28 (7.5 g, 75%)。LC-MS: t_R = 3.195 min; MS (ESI) *m/z* 311.0 [M+H]⁺。

【0208】 ¹H NMR:(CDCl₃): δ 7.59 (s, 1H), 7.22-7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.88-6.91 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.80-6.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.31-4.36 (m, 2H), 3.50-3.55 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.09-3.14 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.00-3.06 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.90-2.10 (m, 3H), 1.25-1.50 (m, 5H), 1.15-1.25 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H)。



【0209】 在 0°C 下，向化合物 28 (6.18 g, 20 mmol) 於 DMF (20 mL) 中之混合物中添加 NaH (礦物油中 60%, 0.96 g, 40 mmol)。接著，混合物在 0°C 下攪拌 2 小時，接著將 MeI (3.5 mL) 添加至混合物中且攪拌隔夜。混合物以 EtOAc (40 mL) 及 H₂O (40 mL) 稀釋，以 EtOAc (2 × 60 mL) 萃取。乾燥合併之有機相且移除溶劑，獲得中間物 29 (5.0 g)。

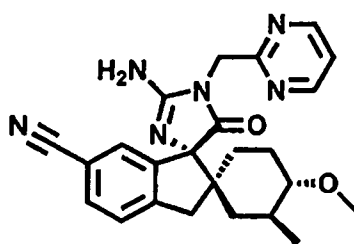
【0210】 步驟 2：合成中間物 30A 及 30B



【0211】 向中間物 29 (5.0 g, 15.3 mmol) 於 THF (100 mL) 中之溶液中添加 Ti(OEt)₄ (35.0 g, 153 mmol)。在室溫下攪拌 1 小時後，添加 (S)-*N*-第三丁基磺醯胺 (7.4 g, 61.2 mmol)。反應混合物在回流下攪拌隔夜且將混

合物分配於 H₂O (80 mL) 與 EtOAc (80 mL) 之間。過濾混合物且濾液以 EtOAc (3 × 80 mL) 萃取。合併之有機層以鹽水 (50 mL) 洗滌，乾燥且濃縮，獲得殘餘物。藉由使用按以下順序洗提之矽膠管柱層析法 (石油醚:EtOAc= 20:1) 純化殘餘物，獲得中間物 30A (1.6 g, 35%) 及 30B (1.4 g, 33%)。

【0212】 合成實施例 6

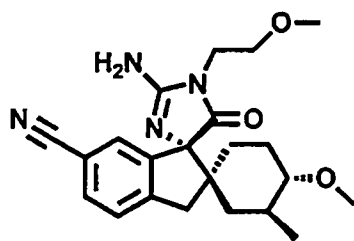


【0213】 中間物 30A 如實施例 5 中步驟 4 至 10 中所說明進一步加工。在步驟 9 中，使用 2-氨基甲基嘧啶代替 *R*-(2-氨基甲基)四氫呋喃。

【0214】 LC-MS: t_R = 1.05 MS (ESI) m/z 431.4 [M+H]⁺。

【0215】 ¹H NMR: (CD₃OD): δ 8.78 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 6.0, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.16 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.39-1.57 (m, 4H), 0.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

【0216】 實施例 7

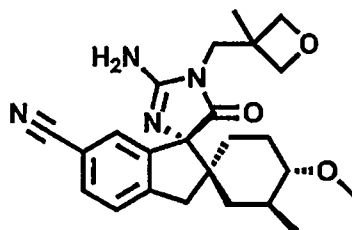


【0217】 其藉由與實施例 6 中所述類似之程序合成。中間物 30A 如實施例 1 步驟 4 至 10 所述進一步加工。步驟 9 中使用 (2-甲氧基)乙胺，隨後如步驟 10 中所述氧化，獲得實施例 7。

【0218】 LC-MS: t_R = 1.08 min, MS (ESI) m/z 397 [M+H]⁺。

【0219】 ^1H NMR: (CD_3OD) δ 7.74 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.63 (d, 1H, $J = 1$ Hz), 7.57 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.24 (ap q, 2H, $J = 16$ Hz), 2.75 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.79 (dt, 1H, $J = 13, 2$ Hz), 1.56 (m, 1H), 1.41 (m, 3H), 1.14 (t, 1H, $J = 13$ Hz), 1.01 (d, 3H, $J = 6$ Hz)。

【0220】 實施例 8

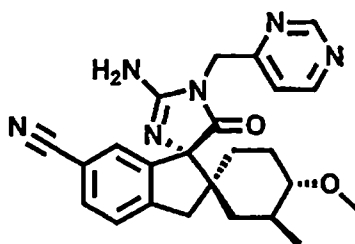


【0221】 其藉由與實施例 6 中所述類似之程序合成。如實施例 1 步驟 9 中所述使用(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲胺，繼之以如步驟 10 中所述氧化，獲得實施例 8。

【0222】 LC-MS: $t_R = 0.930$ min, MS (ESI) m/z 423.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0223】 ^1H NMR:(CD_3OD): δ 7.66-7.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.51-7.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.72-4.67 (m, 2H), 4.29-4.25 (m, 2H), 3.74-3.59 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.25-3.14 (m, 2H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.80-1.53 (m, 3H), 1.30 (m, 5H), 1.08 (m, 1H), 0.90 (m, 3H)。

【0224】 實施例 9

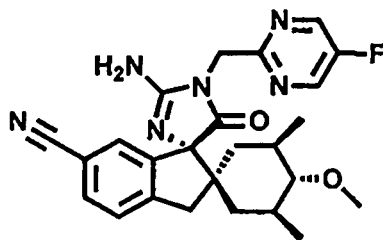


【0225】 其藉由與實施例 6 中所述類似之程序合成。如實施例 1 步驟 9 中所述使用 4-(胺基甲基)嘧啶，繼之以如實施例 6 步驟 10 中所述氧化，獲得實施例 9。

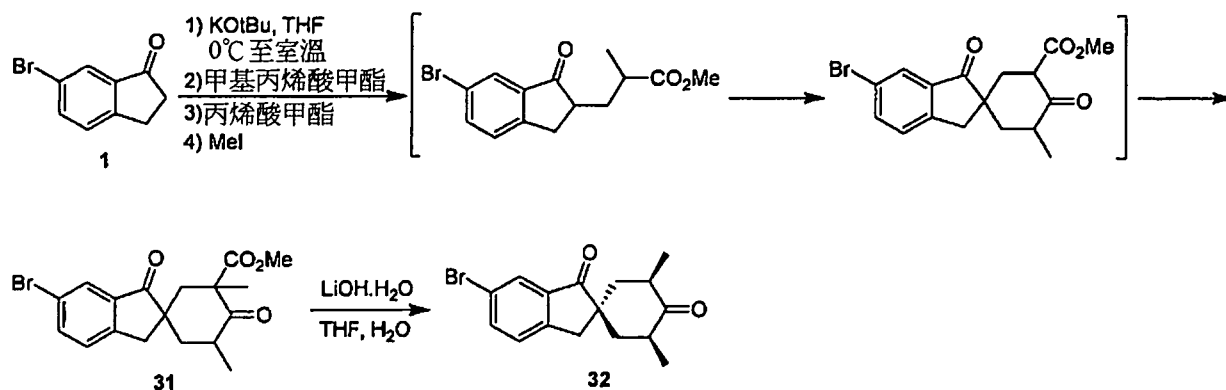
【0226】 LCMS: $t_R = 0.88$ min, MS (ESI) m/z 431.2 $[M+H]^+$ 。

【0227】 1H NMR: (CD_3OD): δ 9.05 (s, 1H), 8.70-8.71 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.60-7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.44-7.47 (m, 3H), 4.86 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.10-3.20 (q, 2H), 2.70-2.71 (m, 1H), 2.04-2.06 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.491 (m, 1H), 1.30-1.33 (m, 2H), 1.15-1.18 (m, 1H), 0.95-0.96 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)。

【0228】 實施例 10



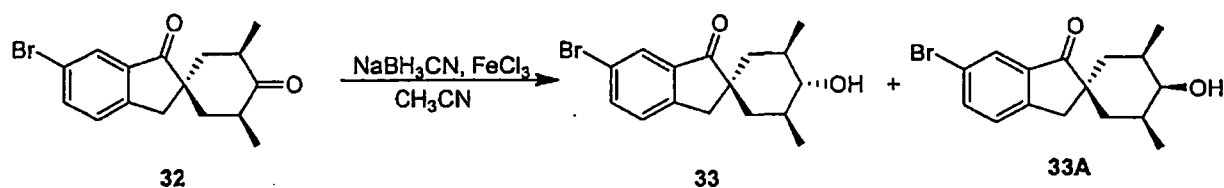
【0229】 步驟 1：合成中間物 32



【0230】 在 $0^\circ C$ 下，向 6-溴-茛-1-酮（100.00 g，473.8 mmol）於無水 THF（1 L）中之混合物中添加 $t-BuOK$ （58.5 g，521.2 mmol，1.1 當量），2 分鐘後，使混合物升溫至室溫且再攪拌 10 分鐘，隨後以一份添加甲基丙烯酸甲酯（49.8 g，53.2 mL，497.5 mmol，1.05 當量）。2 小時後，向反應混合物中添加丙烯酸甲酯（49.0 g，51.2 mL，568.6 mmol，1.2 當量）。在室溫下 3 小時後，向反應混合物中添加 MeI（101 g，44.3 mL，710.7 mmol，1.5 當量），且將其攪拌 16 小時。添加 H_2O （1 L），繼之以 $LiOH \cdot H_2O$ （79.5 g，1895.2 mmol，4.0 當量），混合物在室溫下攪拌 28 小時。減壓移除 THF。使用 H_2O （1 L）稀釋殘餘物且過濾，以 H_2O 洗滌直至濾液呈中性。產物以 MeOH 洗滌，獲

得 50 g 中間物 32。

【0231】 步驟 2：合成中間物 33

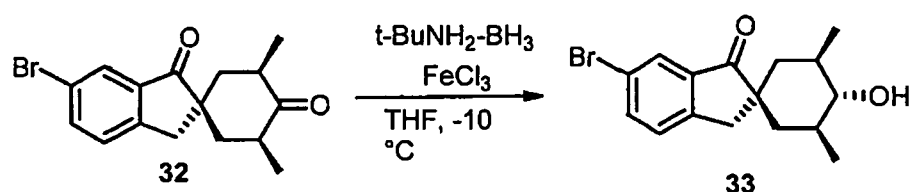


【0232】 在 0°C 下，向中間物 32 (60.0 g, 186.9 mmol) 及 FeCl₃ (33.0 g, 205.5 mmol, 1.1 當量) 於 THF (600 mL) 中之混合物中添加 NaBH₃CN (29.4 g, 367.1 mmol, 2.5 當量)。混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌 1 小時。藉由添加水中止反應且真空移除 THF。將其以 DCM (3 × 200 mL) 萃取。合併之有機相以 H₂O 及鹽水洗滌，乾燥且真空濃縮，獲得粗產物，其藉由矽膠管柱層析法純化，產生化合物 33 (25.2 g, 42%) 及 33A (12.0 g)。

【0233】 LC-MS: tR = 1.239 min, MS (ESI) m/z 323.1 [M+H]⁺。

【0234】 ¹H-NMR (CDCl₃): δ: 7.889-7.894 (s, 1H), 7.671-7.696 (d, 1H), 7.311-7.332 (d, 1H), 3.605 (s, 1H), 2.981 (s, 2H), 1.769-1.797 (m, 4H), 1.072-1.082 (m, 2H), 1.019-1.056 (m, 6H)。

【0235】 步驟 2：替代合成中間物 33

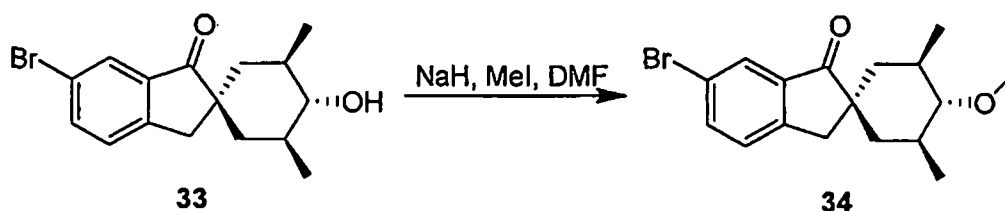


【0236】 使 FeCl₃ (6.0 g, 37.0 mmol) 與甲苯 (60 mL) 之混合物冷卻至 0°C。接著向混合物中添加化合物 32 (11.9 g, 37.0 mmol) 於 THF (48 mL) 中之混合物。混合物在 0°C 下攪拌 5 分鐘，接著冷卻至 -10°C。在 -10°C 下，向反應混合物中逐滴添加 *t*-BuNH₂-BH₃ (3.5 g, 40.7 mmol) 於 THF (12 mL) 中之溶液。反應混合物在約 -10°C 下攪拌 30 分鐘，以 6N HCl 水溶液 (10 mL) 中止，在約 0°C 下攪拌 30 分鐘，接著升溫至室溫。濃縮混合物以移除 THF，

且添加甲苯 (60 mL)。移除水層，且以水 (3 × 60 mL) 洗滌有機相。將有機相濃縮至 1/2 體積，加熱至 50°C 以獲得溶液，接著經 1 小時冷卻至 0°C 且在 0°C 下保持 1 小時。過濾固體且以冷 (0°C) 甲苯 (12 mL) 洗滌，且真空乾燥獲得化合物 33 (9.93 g, 83%)。

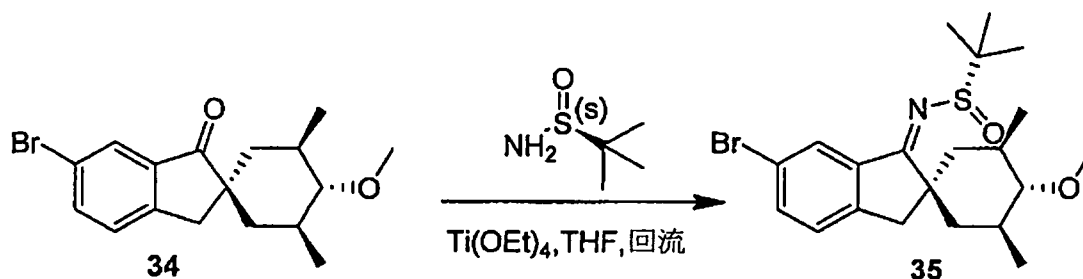
【0237】 LC-MS: tR = 2.36 min, MS (ESI) m/z 323.0/325.0 [M+H]⁺

【0238】 步驟 3：合成中間物 34



【0239】 在 0°C 下，向化合物 33 (20.0 g, 61.9 mmol) 與 DMF (200 mL) 之混合物中添加 NaH (5.0 g, 123.8 mmol, 2.0 當量)。接著將其在 0°C 下攪拌 15 分鐘且在 0°C 下添加 MeI (17.6 g, 123.8 mmol, 2.0 當量)。接著使其升溫至室溫且在室溫下攪拌 1.5 小時。混合物以 H₂O 中止且以 EtOAc 萃取。合併之有機相以 H₂O 及鹽水洗滌，乾燥，濃縮，獲得粗產物，將其藉由矽膠管柱 (洗提劑: 石油醚:EtOAc 100/1 至 5/1) 純化，獲得中間物 34 (20 g, 96.2%)。

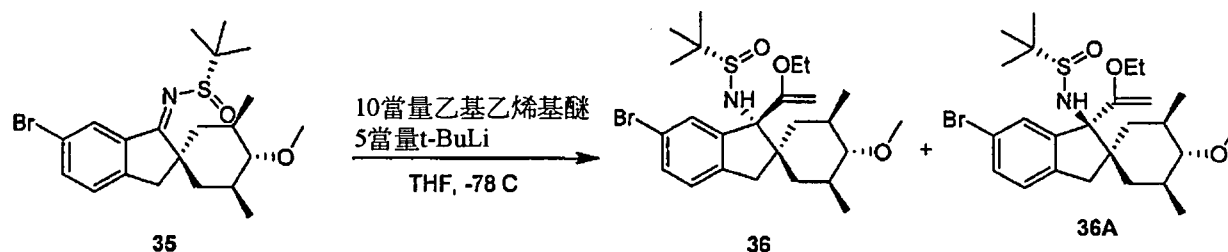
【0240】 步驟 4：合成中間物 35



【0241】 在室溫下攪拌化合物 34 (20.0 g, 59.3 mmol) 及乙醇鈦(IV) (108.2 g, 474.4 mmol) 於無水 THF (200 ml) 中之混合物 1 小時。添加 (S)-N-第三丁基亞磺醯胺 (29 g, 237.2 mmol)。在 80°C 下，在 N₂ 氛圍下，攪拌所得混合物隔夜。接著冷卻反應混合物且添加水 (400 ml)。過濾混合物且以

EtOAc (3 × 400 mL) 萃取水層。乾燥經分離之有機相且減壓濃縮，獲得粗產物。藉由矽膠管柱層析法（石油醚:EtOAc= 20:1）純化殘餘物，獲得中間物 35（18.4 g，70.5%）。

【0242】 步驟 5：合成中間物 36

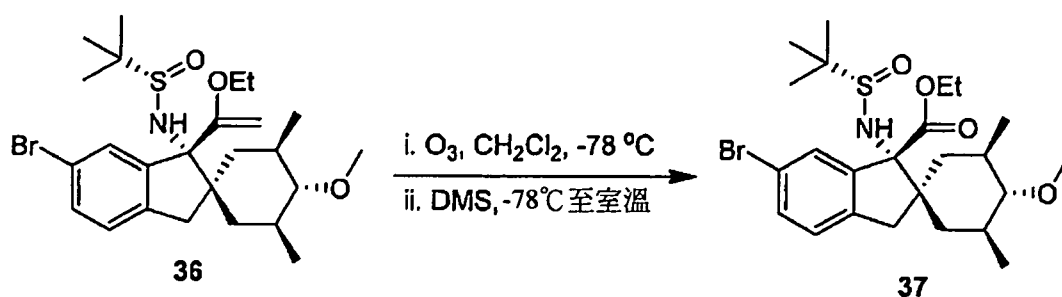


【0243】 在-78°C下，在 N₂ 氛圍下，將 *t*-BuLi（131 mL，170.3 mmol，己烷中之 1.3 M）逐滴添加至乙基乙烯基醚（12.3 g，170.3 mmol，5.0 當量）於無水 THF（100 mL）中之溶液中且攪拌 20 分鐘。所得混合物接著在 0°C 下再攪拌 45 分鐘。將溶液再冷卻至-78°C 且逐滴添加含化合物 35（15.0 g，34.1 mmol）之無水 THF（50 mL），且混合物在-78°C 下攪拌 2 小時。反應混合物以飽和 NH₄Cl（50 mL）中止且以 EtOAc（3 × 300 mL）萃取。濃縮有機相獲得殘餘物，將其藉由矽膠管柱層析法純化，獲得中間物 36（11 g，64.7%）及 36A（1.441 g，100%純度）。

【0244】 LC-MS tR= 5.676 min; MS (ESI) m/z 514.2 [M+H]⁺。

【0245】 ¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.546 (s, 1H), 7.454-7.479 (d, 1H), 7.208-7.228 (d, 1H), 4.620-4.755 (d, 1H), 4.373-4.381 (m, 1H), 4.048-4.055 (m, 1H), 3.844-3.903 (m, 2H), 3.458-3.474 (s, 3H), 2.986-3.000 (m, 2H), 2.326-2.377 (m, 1H), 1.969-2.001 (m, 1H), 1.671 (s, 1H), 1.457-1.520 (t, J= 12 Hz, 3H), 1.373-1.408 (m, 2H), 1.328 (s, 9H), 1.169-1.278 (m, 5H), 1.073-1.106 (d, 3H)。

【0246】 步驟 5：合成中間物 37



【0247】 使中間物 36 (4.8 g, 9.37 mmol) 於 DCM:MeOH = 5:1 (40 mL) 中之混合物冷凍至 -78°C ，且使臭氧鼓泡通過混合物持續 20 分鐘。混合物接著以 N_2 淨化且在 -78°C 下以 Me_2S (10 mL) 處理，接著升溫至室溫且攪拌 3 小時。真空移除溶劑，藉由矽膠管柱層析法 (石油醚:EtOAc = 20:1 至 8:1) 純化殘餘物，獲得中間物 37 (3.5 g, 72.9%)。

【0248】 LC-MS tR = 1.297min; MS (ESI) m/z 516.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0249】 ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.84 (s, 1H), 7.42-7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.09-7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.26-4.39 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.93-2.97 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.70-2.74 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.22-2.30 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.75-1.79 (m, 1H), 1.61-1.66 (m, 1H), 1.54-1.57 (m, 2H), 1.32-1.38 (m, 4H), 1.14 (s, 9H), 1.06-1.08 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.89-0.91 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.67-0.74 (m, 1H)。

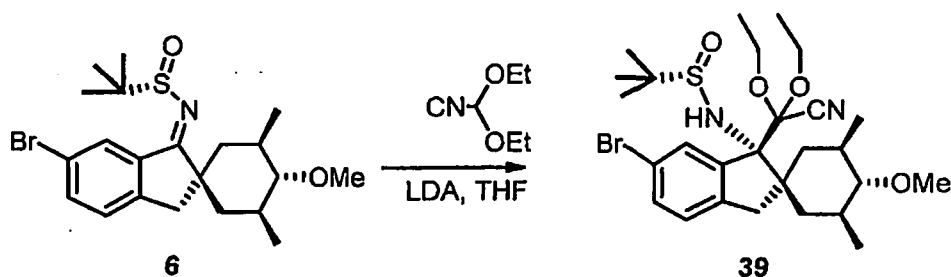
【0250】 步驟 6：合成中間物 38



【0251】 向化合物 37 (860 mg, 1.7 mmol) 於 MeOH (10 mL) 中之溶液中添加 4 M HCl 之二噁唑溶液 (2 mL)。攪拌所得混合物 30 分鐘。減壓移除溶劑，獲得粗中間物 38 (800 mg)。殘餘物未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0252】 替代合成中間物 38

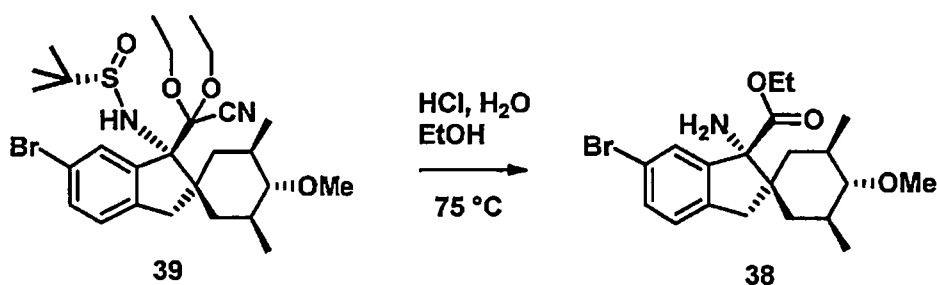
【0253】 步驟 1：合成中間物 39



【0254】 使中間物 6 (5.00 g, 11.4 mmol)、二乙氧基乙腈 (3.5 mL, 24.4 mmol) 與 THF (50 mL) 之混合物冷卻至 -7°C 且以 LDA (25.0 mL, 45.0 mmol, THF/庚烷/乙基苯中之 1.8 M) 逐滴處理。混合物在 -7 至 -2°C 下攪拌 2 小時，接著以水 (50 mL) 及 NH₄Cl 飽和水溶液 (25 mL) 中止。添加己烷 (100 mL)，且分離各層。有機層以水、鹽水洗滌，且濃縮，獲得粗中間物 39 (9.00 g, 139%)，其直接用於下一步驟中。

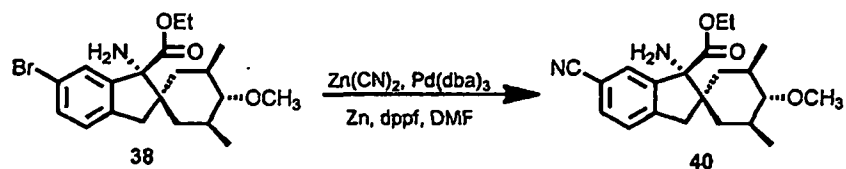
【0255】 LC-MS: tR = 3.74 min, MS (ESI) m/z 523.2/525.2 [M-OEt+H]⁺

【0256】 步驟 2：合成中間物 38



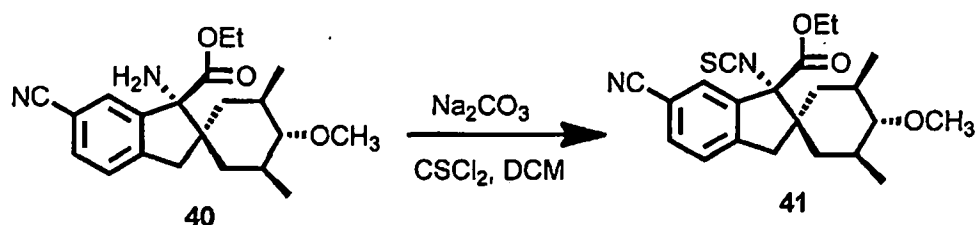
【0257】 以 6N HCl 水溶液 (20 mL) 處理上述中間物 39 (9.00 g, 11.4 mmol) 於 EtOH (30 mL) 中之混合物。反應混合物在 75°C 下加熱 24 小時且冷卻至室溫。反應物以甲苯 (50 mL) 萃取，接著使用 2N NaOH 水溶液 (約 60 mL) 將水相鹼化至 pH = 8。添加甲苯 (100 mL)，且攪拌及分離各層。有機層以 NaHCO₃ 水溶液及鹽水洗滌且濃縮。添加己烷且再次濃縮溶液，獲得粗中間物 38 (3.47 g, 74%)，其直接用於下一步驟中。LC-MS: tR = 0.86 min, MS (ESI) m/z 410.2/412.2 [M+H]⁺

【0258】 步驟 7：合成中間物 40



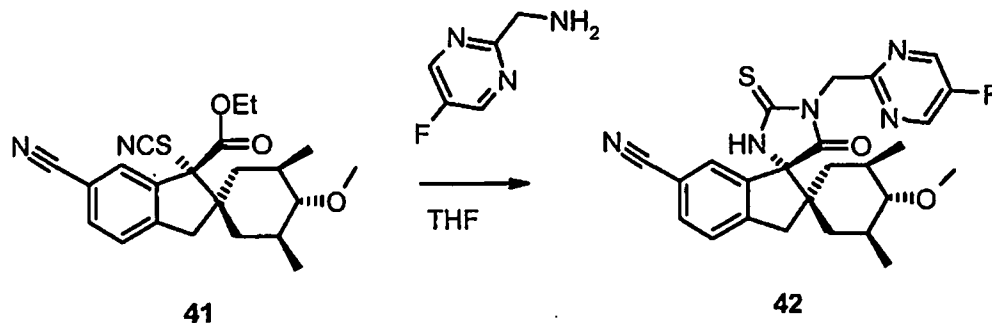
【0259】 以類似於中間物 10A 之步驟 7 中所述之方式合成中間物 40。其直接用於下一步驟中。

【0260】 步驟 8：合成中間物 41



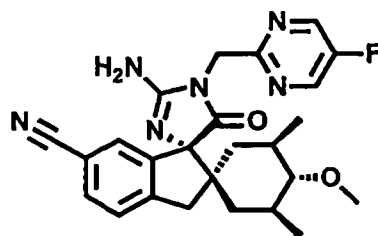
【0261】 以類似於中間物 11A 之步驟 8 中所述之方式合成中間物 41。粗中間物 41 直接用於下一步驟中。

【0262】 步驟 9：合成中間物 42



【0263】 以類似於中間物 12A 之步驟 9 中所述之方式合成中間物 42。粗中間物 42 直接用於下一步驟中。

【0264】 步驟 10：合成實施例 10



【0265】 向中間物 42 (400 mg, 0.8 mmol) 於 EtOH (8 mL) 中之溶

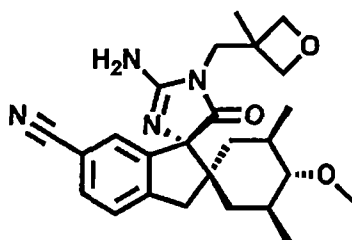
液中添加 $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1 mL) 及過氧化第三丁基 (1 mL)。添加後，在室溫下攪拌混合物 12 小時。藉由真空蒸發移除溶劑。藉由製備型 HPLC 方法 1 純化殘餘物，獲得實施例 6 (65.0 mg, 20%產率)。

【0266】 LC-MS: $t_R = 0.945$ min, MS (ESI) m/z 463.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0267】 ^1H NMR: (CD_3OD) δ 8.65-8.70 (s, 2H), 7.60-7.65 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 4.95-5.00 (s, 2H), 3.40-3.45 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 3H), 1.45-1.55 (m, 1H), 1.25-1.35 (m, 2H), 0.90-1.00 (m, 6H)。

【0268】 ^{19}F NMR (400 MHz, MeOD): -141.57

【0269】 實施例 11

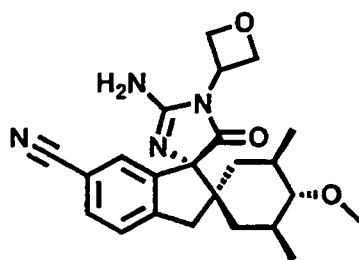


【0270】 根據實施例 10 中所述之程序合成實施例 11。在步驟 9 中，使用(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲胺代替(5-氟嘧啶)-2-甲胺，獲得實施例 11。

【0271】 LC-MS: $t_R = 0.96$ min, MS (ESI) m/z 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0272】 ^1H NMR: (CD_3OD): δ 7.75 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.32 (dd, $J = 8.0, 6.4$ Hz, 2H), 3.97 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 2.44 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.30-1.21 (m, 2H), 1.07 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

【0273】 實施例 12

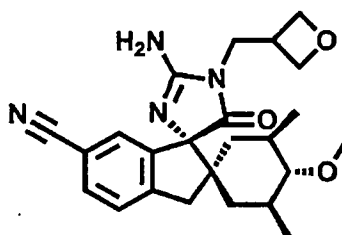


【0274】 根據實施例 10 中所述之程序合成實施例 12。在步驟 9 中，使用 2-胺基氧雜環丁烷代替(5-氟嘧啶)-2-甲胺，獲得實施例 12。

【0275】 LC-MS: $t_R = 0.91$ min, MS (ESI) m/z 409 $[M+H]^+$ 。

【0276】 1H NMR: (CD_3OD): δ 7.75 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.13 (dd, $J = 14.0, 6.8$ Hz, 2H), 4.87 (dd, $J = 8.0, 6.4$ Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 2.43 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.35-1.18 (m, 3H), 1.03 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

【0277】 實施例 13

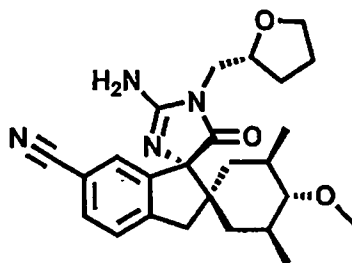


【0278】 根據實施例 10 中所述之程序合成實施例 13。在步驟 9 中，使用氧雜環丁烷-3-基甲胺代替(5-氟嘧啶)-2 甲胺，獲得實施例 13。

【0279】 LC-MS: $t_R = 0.904$ min; MS (ESI) m/z 423.3 $[M+H]^+$ 。

【0280】 1H NMR: (CD_3OD): δ 7.60-7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45-7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.69-4.73 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.44-4.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.85-3.91 (m, 1H), 3.74-3.80 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.34-3.38 (m, 1H), 3.08-3.22 (m, 2H), 2.32-2.37 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.61-1.71 (m, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.19-1.23 (m, 1H), 0.92-0.99 (m, 7H)。

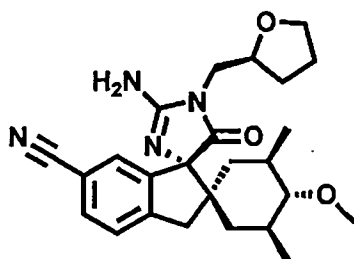
【0281】 實施例 14



【0282】 根據實施例 10 中所述之程序合成實施例 14。在步驟 9 中，使用(S)-2-(胺基甲基)-四氫呋喃代替(5-氟嘧啶)-2-甲胺，獲得實施例 14。LC-MS: $t_R = 1.02$ min, MS (ESI) m/z 437 $[M+H]^+$ 。

【0283】 1H NMR :(CD_3OD): δ 7.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.30 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.19(d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.42 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.08-1.95 (m, 3H), 1.88-1.1.63 (m, 4H), 1.55 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 2H), 1.05 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

【0284】 實施例 15

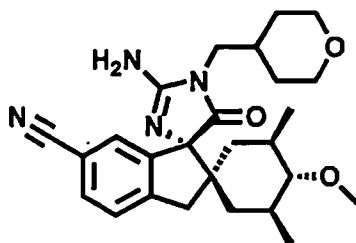


【0285】 根據實施例 10 中所述之程序合成實施例 15。在步驟 9 中，使用 (R)-2-(胺基甲基)-四氫呋喃代替(5-氟嘧啶)-2-甲胺，獲得實施例 15。LC-MS: $t_R = 1.02$ min, MS (ESI) m/z 437 $[M+H]^+$ 。

【0286】 1H NMR: (CD_3OD): δ 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.07 (m 1H), 3.88 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.66 (dd, $J = 14.8, 3.2$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 14.8, 6.8$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.23 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.35 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.01-1.86 (m, 3H), 1.76-1.50 (m, 4H), 1.44 (t, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.24 (m, 1H), 1.03 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 0.98 (d, $J = 6.4$ Hz,

3H), 0.93 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H)。

【0287】 實施例 16

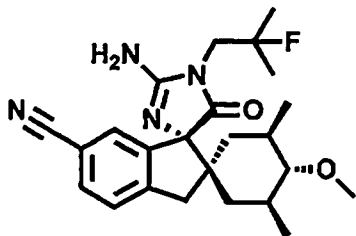


【0288】 根據實施例 10 中所述之程序合成實施例 16。在步驟 9 中，使用 2-(胺基甲基)-四氫吡喃代替(5-氟嘧啶)-2-甲胺，獲得實施例 16。

【0289】 LC-MS: $t_R = 0.958$ min, MS (ESI) m/z 451.3 $[M+H]^+$ 。

【0290】 1H NMR (CD_3OD): δ 7.62-1.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.48-7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.93-3.96 (m, 2H), 3.37-3.45 (m, 7H), 3.23-3.27 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.11-3.15 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.35-2.40 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.96-2.03 (m, 1H), 1.53-1.80 (m, 5H), 1.23-1.46 (m, 4H), 0.92-1.08 (m, 7H)。

【0291】 實施例 17

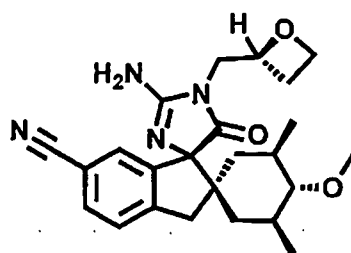


【0292】 根據實施例 10 中所述之程序合成實施例 17。在步驟 9 中，使用中間物 18 代替(5-氟嘧啶)-2-甲胺，獲得實施例 17。

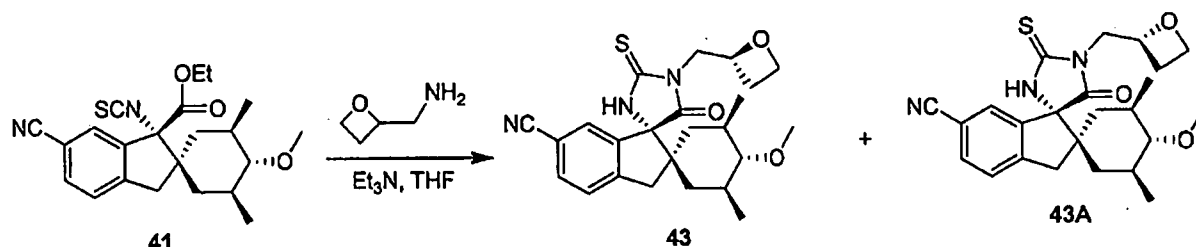
【0293】 LC-MS: $t_R = 0.969$ min, MS (ESI) m/z 427.2 $[M+H]^+$ 。

【0294】 1H NMR: (CD_3OD): δ 7.63-7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49-7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.70-3.76 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.13-3.28 (m, 2H), 2.36-2.41 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.65-1.84 (m, 3H), 1.48-1.51 (m, 1H), 1.37-1.42 (m, 6H), 1.26-1.33 (m, 1H), 1.02-1.09 (m, 1H), 0.92-1.00 (m, 6H)。
 ^{19}F NMR: (CD_3OD): δ - 139.58。

【0295】 實施例 18



【0296】 步驟 9：合成中間物 43

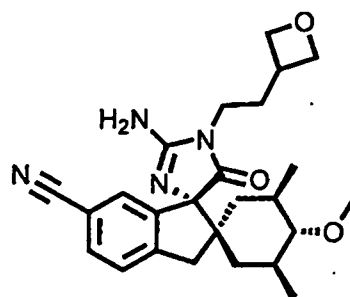


【0297】 向化合物 41 (1 g, 2.51 mmol) 於 THF (25 mL) 中之溶液中添加化合物 2-(2-氨基甲基)氧雜環丁烷 (262 mg, 3.01 mmol) 及三乙胺 (760 mg, 7.53 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜。反應混合物以 EtOAc (45 mL)，繼之以 NaHCO₃ 飽和水溶液 (2 × 35 mL) 及鹽水 (2 × 35 mL) 稀釋。乾燥後移除溶劑，獲得粗化合物 43 及 43A，其根據 SFC-方法 A 純化。非對映異構體藉由 SFC-方法 B 分離。在此等條件下分離出作為第二峰的所要非對映異構體 43。其如實施例 10 步驟 10 中所述進一步加工，獲得實施例 18。

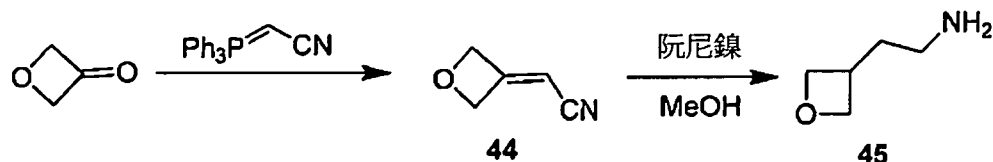
【0298】 LC-MS: $t_R = 0.863$ min, MS (ESI) m/z 423.1 $[M+H]^+$ 。

【0299】 ¹H NMR: (CD₃OD): δ 7.61-7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47-7.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.95-5.01 (m, 1H), 4.65-4.70 (m, 1H), 4.52-4.58 (m, 1H), 3.73-3.85 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.22-3.26 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.10-3.14 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.64-2.72 (m, 1H), 2.33-2.45 (m, 2H), 1.59-1.76 (m, 3H), 1.40-1.49 (m, 1H), 1.22-1.27 (m, 1H), 0.93-1.07 (m, 7H)。

【0300】 實施例 19



【0301】 合成 3-((2-胺基)乙基)氧雜環丁烷



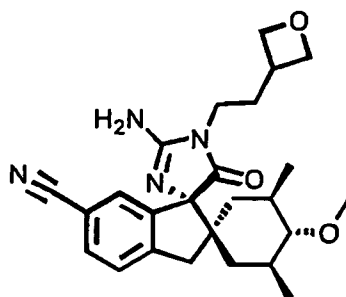
【0302】 步驟 1：合成中間物 44

【0303】 向含 3-氧環己酮 (0.42 g, 6 mmol) 之 DCM (20 mL) 中添加 2-(三苯基磷)乙腈 (1.8 g, 6 mmol) 且在室溫下攪拌隔夜。此後，減壓移除溶劑，獲得粗產物 (260 mg, 粗產物)，其皆有矽膠層析法(石油:EtOAc, 3:1) 純化，獲得呈白色固體形式之中間物 44 (260 mg, 產率 46%)。

【0304】 步驟 2：合成中間物 45

【0305】 向中間物 44 (260 mg, 2.74 mmol) 於 MeOH (10 mL) 中之混合物中添加阮尼鎳 (Raney-Ni) (100 mg) 且在室溫下在氫氣氛圍下攪拌 12 小時。接著經 Celite® 墊過濾混合物。濃縮濾液，獲得中間物 45 (200 mg, 粗物質)。

【0306】 實施例 19

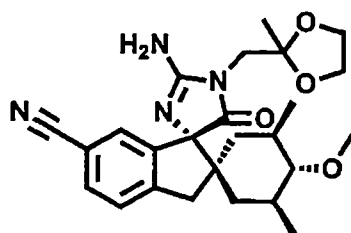


【0307】 根據實施例 10 中所述之程序合成實施例 19。在步驟 9 中，使用中間物 45 獲得實施例 19。

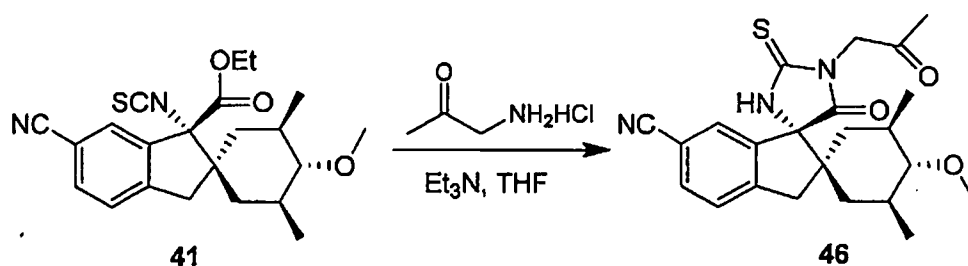
【0308】 LCMS: tR = 2.358 min, MS (ESI) m/z 437.3 [M+H]⁺。

【0309】 ¹H NMR: (CD₃OD): δ 7.64-7.66 (d, 1H), 7.49-7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.74-4.79 (d, 2H), 4.40-4.43 (d, 2H), 3.49-3.52 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.95-3.27 (m, 3H), 2.36-2.41 (m, 1H), 1.97-2.05 (m, 2H), 1.21-1.80 (m, 5H), 1.01-1.09 (m, 4H), 0.92-0.99 (m, 3H)。

【0310】 實施例 20

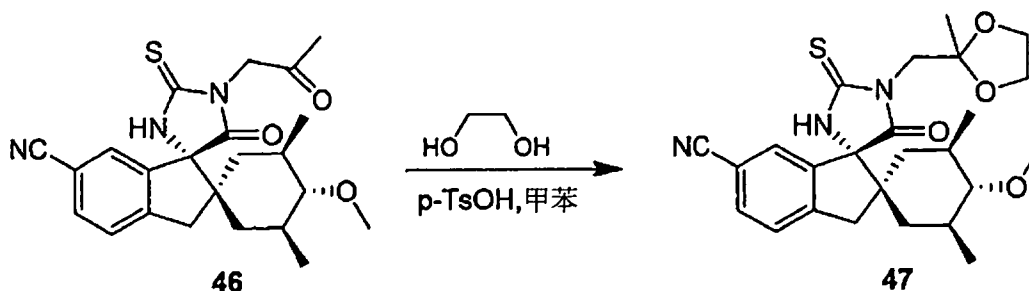


【0311】 步驟 1：合成中間物 46



【0312】 向化合物 41 (100 mg, 0.25 mmol) 於無水 THF (3 mL) 中之溶液中添加 2-氨基丙酮鹽酸鹽 (41 mg, 0.377 mmol) 及三乙胺 (76 mg, 0.754 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜。藉由添加水 (3 mL) 中止反應，且以 EtOAc (2 × 5 mL) 萃取。乾燥合併之有機層且真空蒸發。藉由製備型 TLC 純化粗物質，獲得化合物 46 (50 mg, 24%)。

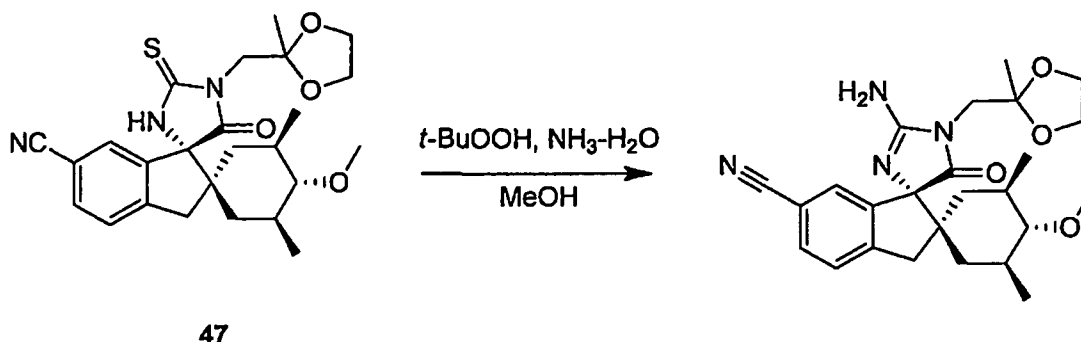
【0313】 步驟 2：合成中間物 47



【0314】 向化合物 46 (50 mg, 0.118 mmol) 於甲苯 (3 mL) 中之溶

液中添加乙二醇 (0.03 mL) 及對甲苯磺酸 (1.1 mg, 0.0068 mmol)。將溶液加熱至回流持續 2 天。使反應混合物冷卻至室溫且添加鹽水 (3 mL)。混合物以 EtOAc (2 × 5 mL) 萃取。乾燥合併之有機層且真空蒸發。藉由製備型 TLC 純化粗物質，獲得化合物 47 (51 mg, %)。

【0315】 步驟 3：合成實施例 20

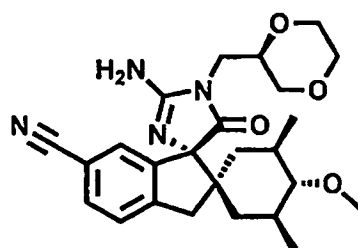


【0316】 向化合物 47 (51 mg, 0.113 mmol) 於 MeOH (2.5 mL) 中之混合物中添加氨水 (0.8 mL)、t-BuOOH (2.5 mL)。混合物在室溫下攪拌隔夜。接著添加飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2.5 mL) 以中止反應。以 EtOAc (2 × 5 mL) 萃取混合物。乾燥合併之有機層且真空蒸發。藉由基本製備型 HPLC 純化粗物質，獲得呈白色固體形式之實施例 20 (12.8 mg, 25%)。

【0317】 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 7.60 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.86-4.01 (m, 4H), 3.64-3.75 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.03-3.23 (m, 2H), 2.34 (t, 1H), 1.61-1.84 (m, 3H), 1.43 (s, 1H), 1.20-1.37 (m, 4H), 0.89-1.08 (m, 7H)。

【0318】 LC-MS $t_R = 0.891$ min, MS (ESI) m/z 453.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0319】 實施例 21



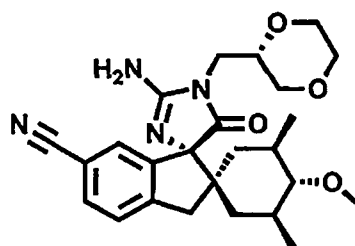
【0320】 根據實施例 10 中所述之程序合成實施例 21。在步驟 9 中，

使用(R)-(1,4-二噁嗪-2-基)甲胺獲得實施例 21。

【0321】 LC-MS: $t_R = 0.928$ min, MS (ESI) m/z 453.3 $[M+H]^+$ 。

【0322】 1H NMR:(CD_3OD): δ 7.63-7.61 (dd, $J = 1.6$ Hz, 4.0 Hz, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 3.6-3.8 (m, 6H), 3.6-3.5 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.3-3.1 (m, 3H), 2.4 (m, 1H), 1.8-1.6 (m, 3H), 1.6-1.4 (m, 1H), 1.3-1.2 (m 1H), 1.1 (m, 1H), 0.9-1.01 (m, 6H)。

【0323】 實施例 22

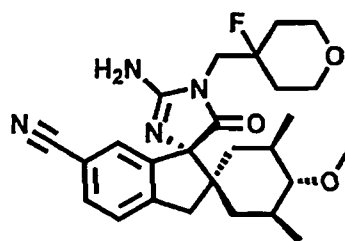


【0324】 根據實施例 10 中所述之程序合成實施例 22。在步驟 9 中，使用(S)-(1,4-二噁嗪-2-基)甲胺代替(5-氟噻啶)-2-甲胺獲得實施例 22。

【0325】 LC-MS: $t_R = 0.928$ min, MS (ESI) m/z 453.3 $[M+H]^+$ 。

【0326】 1H NMR:(CD_3OD): δ 7.63-7.61 (dd, $J = 1.6$ Hz, 4.0 Hz, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 3.6-3.8 (m, 6H), 3.6-3.5 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.3-3.1 (m, 3H), 2.4 (m, 1H), 1.8-1.6 (m, 3H), 1.6-1.4 (m, 1H), 1.3-1.2 (m 1H), 1.1 (m, 1H), 0.9-1.01 (m, 6H)。

【0327】 實施例 23

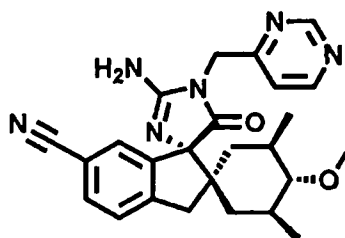


【0328】 根據實施例 10 中所述之程序合成實施例 23。在步驟 9 中，使用中間物 25 獲得實施例 23。

【0329】 LC-MS: $t_R = 0.918$ min, MS (ESI) m/z 469.2 $[M+H]^+$ 。

【0330】 ^1H NMR: (CD_3OD): δ 7.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.88-3.79 (m, 3H), 3.73-3.62 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.25-3.09 (m, 2H), 2.36 (t, 1H), 1.81-1.60 (m, 7H), 1.46 (m, 1H), 1.23 (m, 1H), 1.06 (m, 1H), 0.99-0.92 (m, 6H)。 ^{19}F NMR: (CD_3OD 400 MHz): δ -160.19。

【0331】 實施例 24

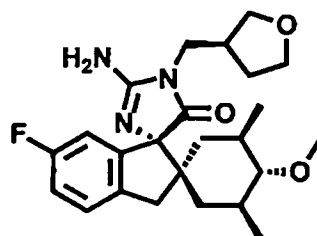


【0332】 根據實施例 10 中所述之程序合成實施例 24。在步驟 9 中，使用 3-嘧啶基-甲胺代替(5-氟嘧啶)-2-甲胺獲得實施例 24。

【0333】 LC-MS: $t_{\text{R}} = 0.867$ min, MS (ESI) m/z 445.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0334】 ^1H NMR: (CD_3OD): δ 9.08 (s, 1H), 8.74 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.48 (m, 3H), 4.90 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.12-3.24 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 1.63-1.75 (m, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.28 (m, 2H), 1.02 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

【0335】 實施例 25



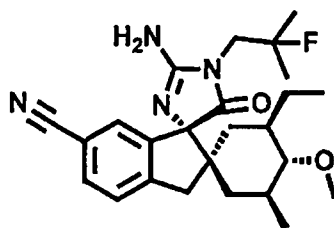
【0336】 以與實施例 18 類似之方法合成實施例 25。在步驟 9 中，利用(四氫呋喃-3-基)甲胺且藉由 SFC-方法 B 分離兩種非對映異構體。進一步加工由 SFC-方法 B 之第二峰產生的中間物，獲得實施例 26。

【0337】 LCMS: $t_{\text{R}} = 0.845$ min; m/z 430.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0338】 ^1H NMR: (CD_3OD): δ 7.63-7.66 (m, 1H), 7.49-7.51 (m, 1H), 7.31

(s, 1H), 3.84-3.93 (m, 1H), 3.71-3.81 (m, 2H), 3.48-3.63 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.11-3.31 (m, 2H), 2.51-2.78 (m, 2H), 1.22-2.09 (m, 7H), 1.00-1.06 (m, 4H), 0.93-0.99 (m, 3H)。

【0339】 實施例 26

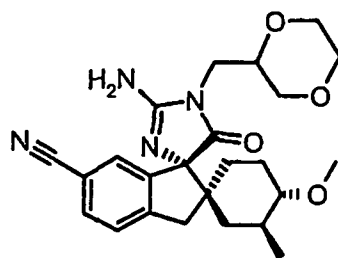


【0340】 以與實施例 1 類似之方法合成實施例 26。在實施例 28、實施例 1 之步驟 1 的合成中，使用甲基丙烯酸甲酯代替丙烯酸甲酯。在步驟 3 中，分離相應極性異構體 6B 且如實施例 1 中所述進一步加工。在步驟 9 中，利用中間物 17 獲得實施例 28。

【0341】 LC-MS: t_R = 1.16 min, MS (ESI) m/z 441 $[M+H]^+$ 。

【0342】 1H NMR (CD_3OD): δ 7.64 (dd, 1H, J = 8, 2 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.30 (s, 1H), 3.73 (dd, 2H, J = 22, 4 Hz), 3.44 (s, 3H), 3.19 (ap q, 2H, J = 16 Hz), 2.49 (t, 1H, J = 10 Hz), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.71 -1.63 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.42-1.33 (m, 8H), 1.22-1.12 (m, 1H), 1.08 (t, 1H, J = 13 Hz), 1.01 (d, 3H, J = 6 Hz), 0.79 (t, 3H, J = 7 Hz)。

【0343】 實施例 27

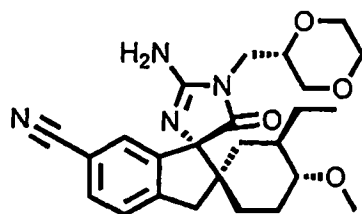


【0344】 實施例 27 藉由實施例 6 中所述之方法合成。在步驟 9 中使用(1,4-二噁唑-2-基)甲胺，繼之以如步驟 10 中所述氧化，獲得實施例 27。

【0345】 LC-MS: t_R = 0.68 min, MS (ESI) m/z 439 $[M+H]^+$

【0346】 ^1H NMR: (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.67 (未解析, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.20 (未解析, 1H), 6.66 (s, 2H), 3.78-2.97 (m, 14H), 2.59 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.42 (m, 1H), 1.28-1.03 (m, 2H), 0.89 (d, 3H), 0.88 (m, 1H)

【0347】 實施例 28

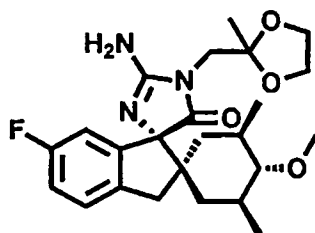


【0348】 遵照與實施例 1 相同之程序且在實施例 1 之步驟 9 中利用 *S*-2-(胺基甲基)二噁唑，自實施例 1 之中間物 11B 合成實施例 28。

【0349】 LC-MS: t_R = 0.894 min, MS (ESI) m/z 453.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0350】 ^1H NMR: (CD_3OD): δ 7.63 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.61-3.85 (m, 8H), 3.58 (s, 3H), 3.56 (s, 1H), 3.17 (m, 2H), 2.77-2.82 (m, 1H), 2.10 -2.17 (m, 1H), 1.85-1.88 (m, 1H), 1.69-1.75 (m, 1H), 1.37-1.45 (m, 3H), 1.24-1.34 (m, 2H), 1.09-1.15 (m, 1H), 0.75 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

【0351】 實施例 29



【0352】 使用 6-氟-3-茛酮作為起始物質，以與實施例 20 類似之方法合成實施例 29。

【0353】 LC-MS t_R = 1.02 min; MS (ESI) m/z 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0354】 ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.26 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.62 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.02-3.89 (m, 4H), 3.70 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.12 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 15.2 Hz, 1H),

2.34 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.79-1.60 (m, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.00 (m, 1H), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H) °

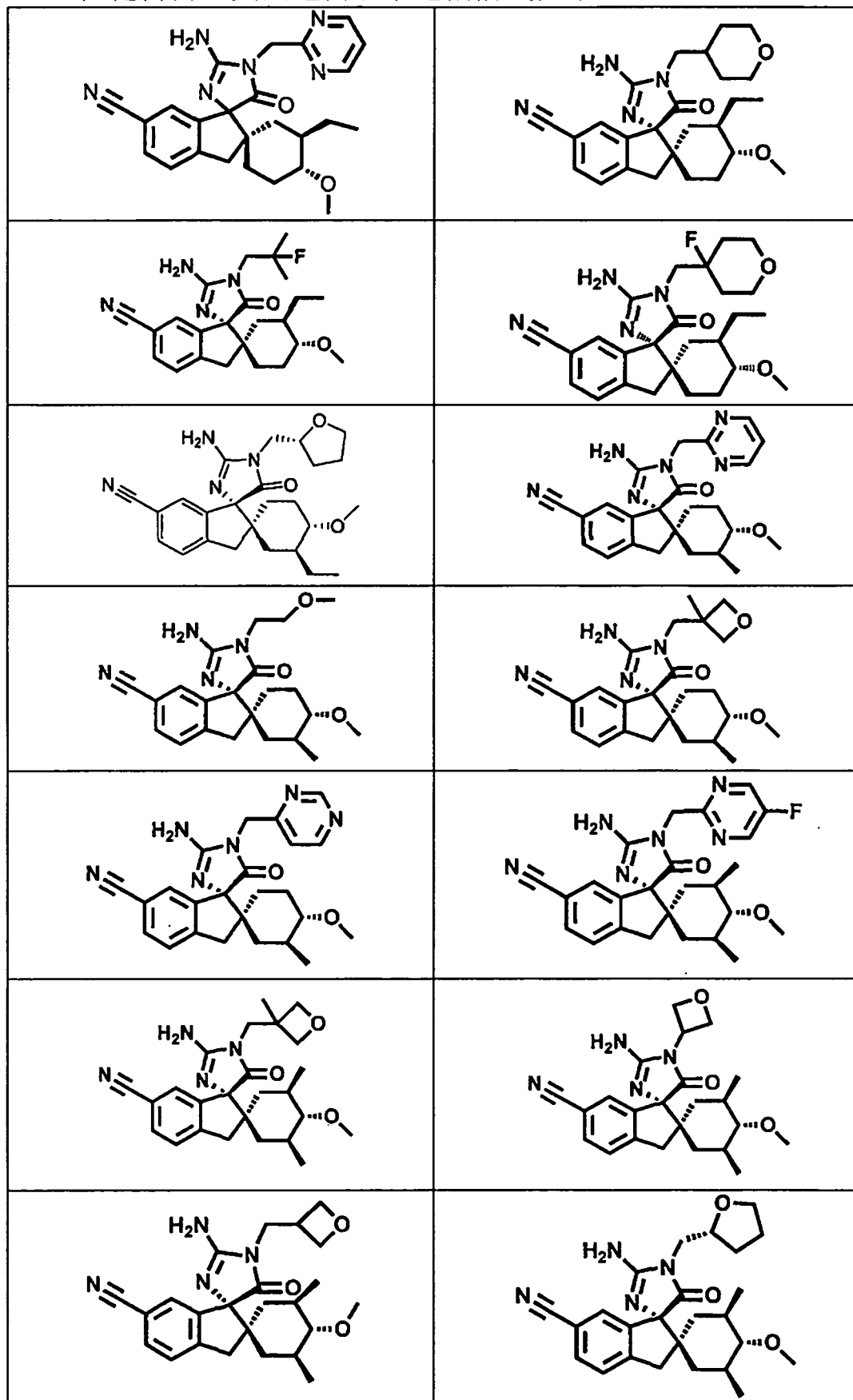
【符號說明】

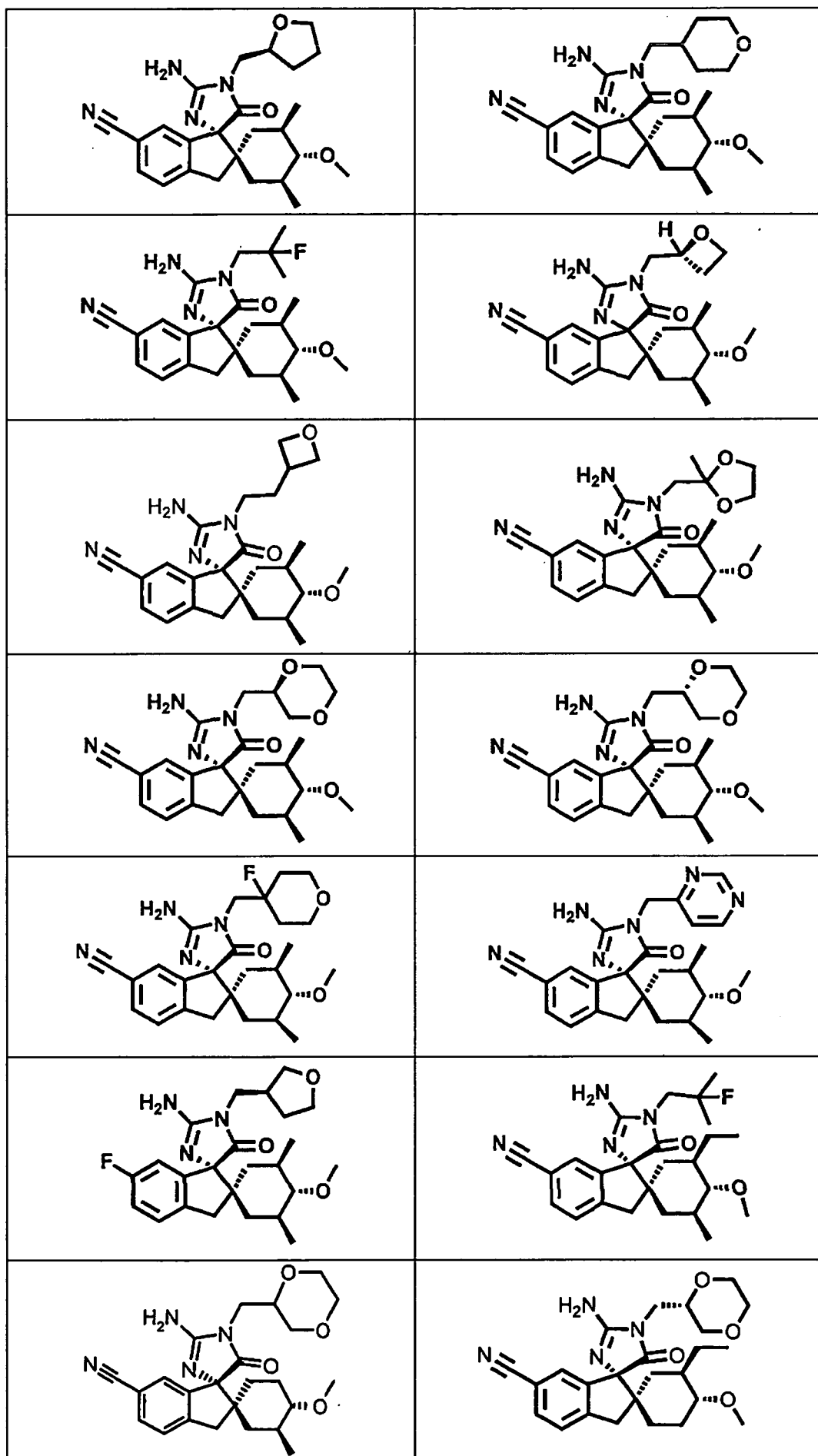
【0355】

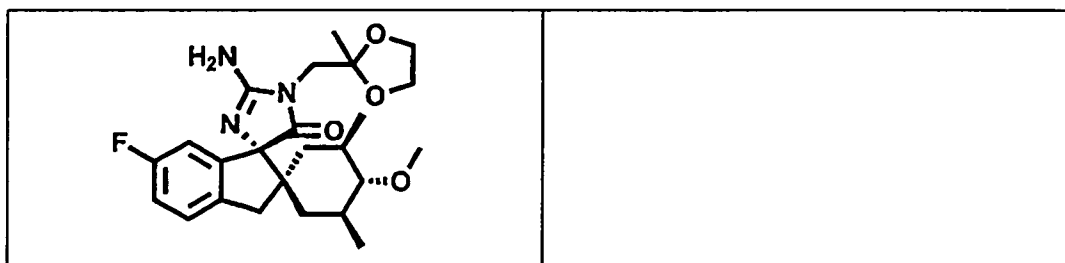
無

申請專利範圍

1. 一種化合物，其由選自以下之結構式表示：







或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用作醫藥品。

3. 一種醫藥組成物，其包含與醫藥學上可接受之佐劑、稀釋劑及/或載劑混合的至少一種如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療 BACE1 介導之病症或疾病。

5. 根據申請專利範圍第 4 項使用之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 BACE1 介導之病症或疾病係選自由以下組成之群：神經退化性病症、認知衰退、認知障礙、癡呆及特性為產生 β -類澱粉沈積或神經原纖維纏結的疾病。

6. 根據申請專利範圍第 5 項使用之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該病症或疾病係選自由以下組成之群：阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease)、第 21 對染色體三體症 (唐氏症候群 (Down Syndrome))、荷蘭型澱粉樣變性之遺傳性腦出血 (Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-type, HCHWA-D)、老年性癡呆、大腦類澱粉血管病變、退化性癡呆、混合血管及退化性起源之癡呆、與帕金森氏病 (Parkinson's disease) 相關之癡呆、與進行性核上麻痺相關之癡呆、與皮質基底核退化症相關之癡呆、彌漫性路易體型阿茲海默氏病 (diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease)、乾性年齡相關之黃斑部變性 (AMD) 及青光眼。

7. 根據申請專利範圍第 6 項使用之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該病症或疾病為阿茲海默氏病。

8. 根據申請專利範圍第 6 項使用之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該病症或疾病為青光眼。

9. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療個體中 BACE1 介導之病症的醫藥品。

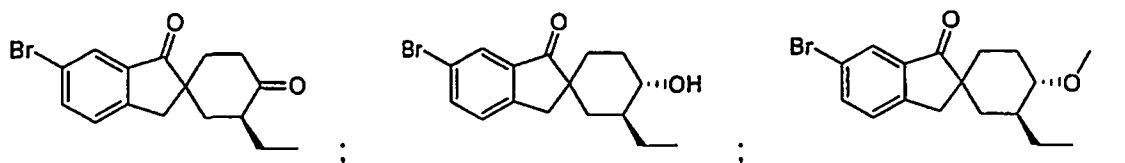
10. 如申請專利範圍第 9 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其中該 BACE1 介導之疾病或病症係選自由以下組成之群：神經退化性病症、認知衰退、認知障礙、癡呆及特性為產生 β -類澱粉沈積或神經原纖維纏結的疾病。

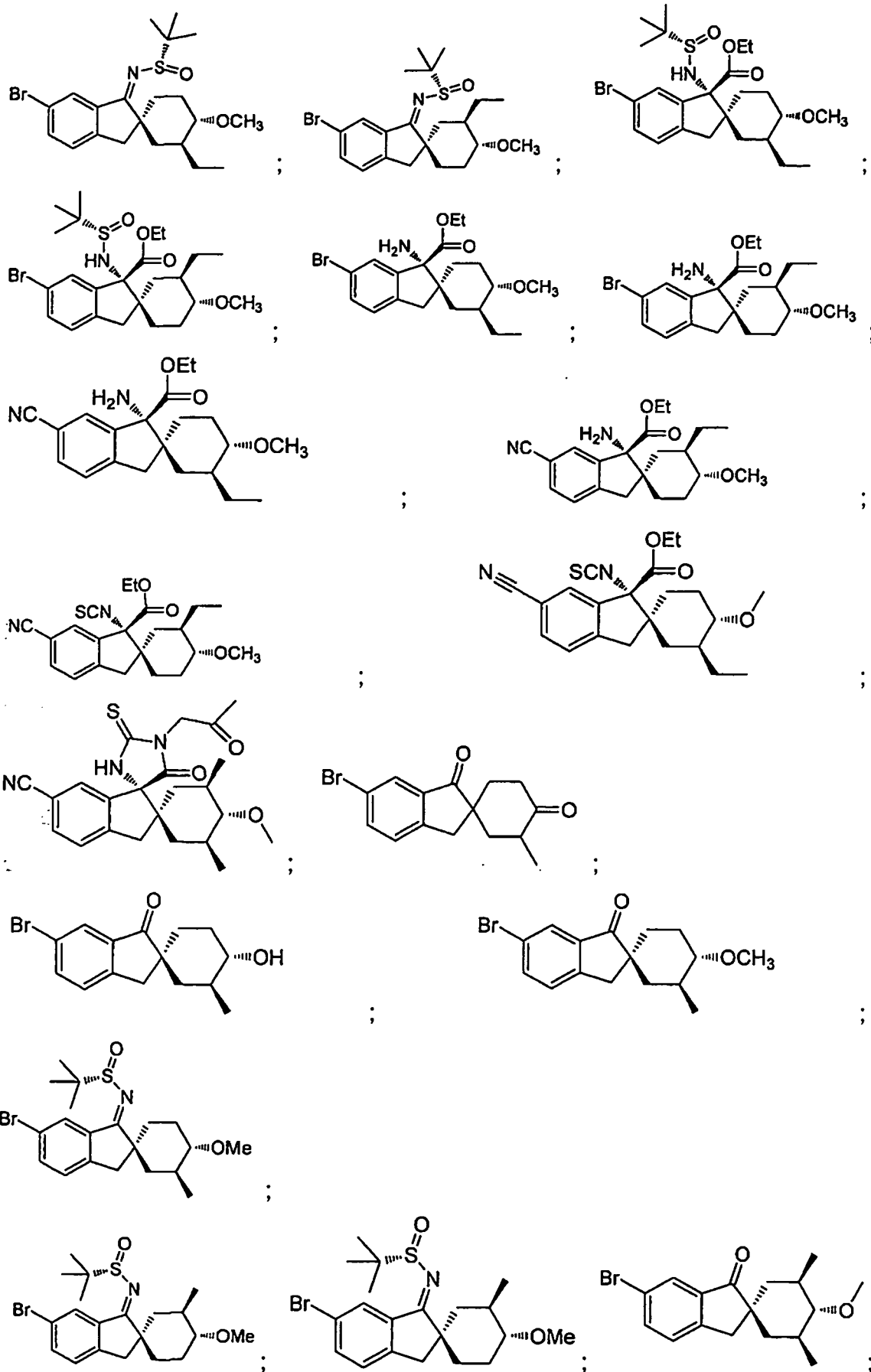
11. 如申請專利範圍第 10 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其中該病症或疾病係選自由以下組成之群：阿茲海默氏病、第 21 對染色體三體症（唐氏症候群）、荷蘭型澱粉樣變性之遺傳性腦出血（HCHWA-D）、老年性癡呆、大腦類澱粉血管病變、退化性癡呆、混合血管及退化性起源之癡呆、與帕金森氏病相關之癡呆、與進行性核上麻痺相關之癡呆、與皮質基底核退化症相關之癡呆、彌漫性路易體型阿茲海默氏病、乾性年齡相關之黃斑部變性(AMD)及青光眼。

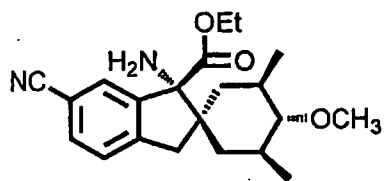
12. 如申請專利範圍第 11 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其中該疾病或病症為阿茲海默氏病。

13. 如申請專利範圍第 11 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其中該疾病或病症為青光眼。

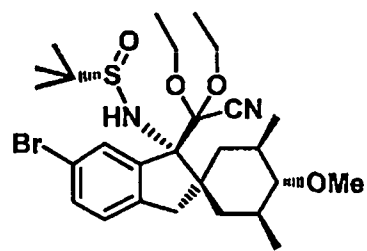
14. 一種化合物，其選自由以下組成之群：



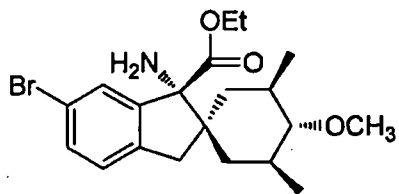




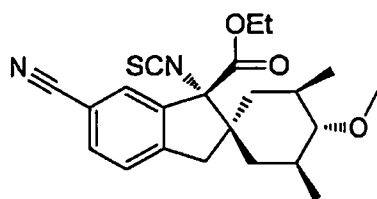
;



;



;



及

；或其鹽。

圖式

無