



(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 I749042 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 12 月 11 日

(21)申請案號：106126319

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 08 月 04 日

(51)Int. Cl.：

*C07D498/04 (2006.01)**A61K31/444 (2006.01)**A61K31/506 (2006.01)**A61P3/04 (2006.01)**A61P3/10 (2006.01)*

(30)優先權：2016/08/05

歐洲專利局

16183047.6

(71)申請人：德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM

INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：格波特 西德克斯 GODBOUT, CEDRICKX (CA)；崔塞曼 湯瑪斯

TRIESELMANN, THOMAS (DE)；維托亞克 維克多 VINTONYAK, VIKTOR (UA)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2013/125732A1

WO 2015/073281A1

WO 2016/044467A1

審查人員：方冠岳

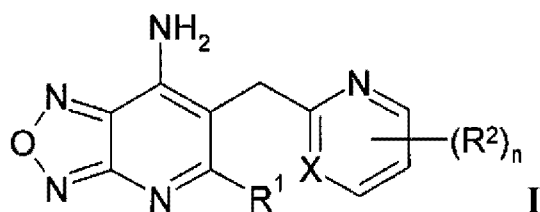
申請專利範圍項數：35 項 圖式數：0 共 184 頁

(54)名稱

作為飢餓素 O-醯基轉移酶(GOAT)抑制劑的 二唑吡啶衍生物

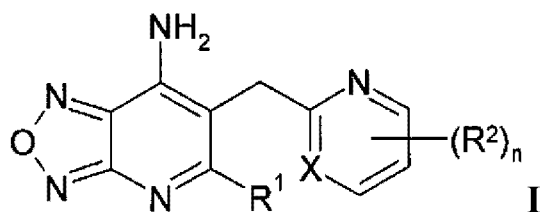
(57)摘要

本發明係關於通式 I 之化合物，



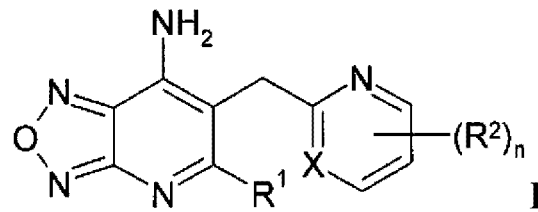
其中基團 R^1 、 R^2 及 n 如技術方案 1 中所定義，該等化合物具有有價值的藥理學特性，尤其與飢餓素 O-醯基轉移酶(GOAT)結合且調節其活性。該等化合物適用於治療及預防可受此受體影響之疾病，諸如代謝疾病，尤其肥胖。

The present invention relates to compounds of general formula I,



wherein the groups R^1 , R^2 and n are defined as in claim 1, which have valuable pharmacological properties, in particular bind to ghrelin O-acyl transferase (GOAT) and modulate its activity. The compounds are suitable for treatment and prevention of diseases which can be influenced by this receptor, such as metabolic diseases, in particular obesity.

特徵化學式：





I749042

【發明摘要】

【中文發明名稱】

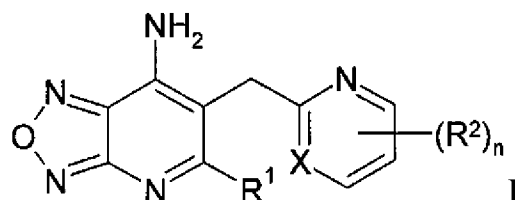
作為飢餓素O-醯基轉移酶(GOAT)抑制劑的嘮二唑吡啶衍生物

【英文發明名稱】

OXADIAZOLOPYRIDINE DERIVATES FOR USE AS GHRELIN
O-ACYL TRANSFERASE (GOAT) INHIBITORS

【中文】

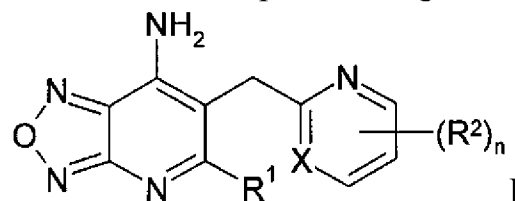
本發明係關於通式I之化合物，



其中基團 R^1 、 R^2 及 n 如技術方案1中所定義，該等化合物具有有價值的藥理學特性，尤其與飢餓素O-醯基轉移酶(GOAT)結合且調節其活性。該等化合物適用於治療及預防可受此受體影響之疾病，諸如代謝疾病，尤其肥胖。

【英文】

The present invention relates to compounds of general formula I,



wherein the groups R^1 , R^2 and n are defined as in claim 1, which have valuable pharmacological properties, in particular bind to ghrelin O-acyl transferase (GOAT) and modulate its activity. The compounds are suitable for treatment and prevention of diseases which can be influenced by this receptor, such as metabolic diseases, in

particular obesity.

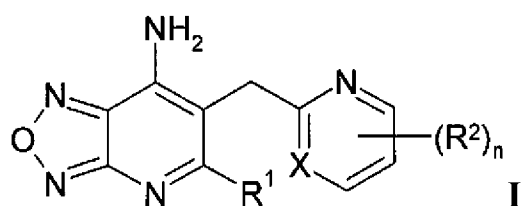
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為飢餓素O-醯基轉移酶(GOAT)抑制劑的噁二唑吡啶衍生物

【英文發明名稱】

OXADIAZOLOPYRIDINE DERIVATES FOR USE AS GHRELIN
O-ACYL TRANSFERASE (GOAT) INHIBITORS

【技術領域】

本發明係關於為飢餓素O-醯基轉移酶(ghrelin O-acyl transferase, GOAT)之抑制劑之新穎噁二唑吡啶衍生物，其製備方法，含有此等化合物之醫藥組合物，及其用於預防及/或治療可受飢餓素O-醯基轉移酶(GOAT)之功能調節影響的疾病之醫學用途。特定言之，本發明之醫藥組合物適用於預防及/或治療代謝疾病，諸如肥胖(包括但不限於患有普威二氏症候群(Prader-Willi-Syndrome, PWS)之患者的肥胖)、胰島素抗性及糖尿病(尤其第2型糖尿病)。

【先前技術】

飢餓素O-醯基轉移酶(GOAT)為膜結合O-醯基轉移酶(membrane-bound O-acyl transferase, MBOAT)蛋白質家族之成員，且為人類中能夠促進肽激素飢餓素上醯化反應之唯一酶。藉由將中鏈脂肪酸鍵聯至28胺基酸肽之絲胺酸3位，GOAT將未醯化之飢餓素(unacylated ghrelin, UAG)轉化為醯化飢餓素(acylated ghrelin, AG)，其為飢餓素受體生長激素促泌素受體1a (growth hormone secretagogue receptor 1a, GHSR1a)之天然配體。飢餓素受體表現於腦中牽涉於能量恆定中之各種區域中。藉由AG之受體活化引起神經元路徑刺激，導致食物攝入增加、脂肪沈積及體

重增加，從而使飢餓素系統與肥胖相關。在人類中，血漿中之AG在進餐時間前即刻達峰值且回應於食物攝入下降(D.E. Cummings等人, *Diabetes* (2001) 50(8), 1714-1719)。輸注AG已經展示可增加偏瘦及肥胖個體之食物攝入(M.R. Druce等人, *Int. J. Obes.* (2005), 29(9), 1130-1136)。迄今為止尚未鑑別針對UAG之受體，但已展示對AG至少在其代謝特性方面有功能性拮抗效應(W. Zhang等人, *Endocrinology* (2008) 149 (9), 4710-4716)。因為GOAT之抑制劑將實質上降低GHSR1a配體AG之水準且同時增加功能性拮抗劑UAG之水準，所以其可作為用於長期體重管理的減少之卡路里之飲食及增加之身體活動的佐劑用於治療肥胖。

不飽症及重度肥胖為普威二氏症候群(PWS)(具有複雜病理學的基因引起之罕見疾病)之特有特徵。PWS個體之血漿中之AG水準升高且AG/UAG比率增加，指示因果關係(N. Wierup等人, *Regulatory Peptides* (2002) 107, 63- 69；R.J. Kuppens等人, *Endocrine* (2015) 50(3), 633-642)。因此，GOAT抑制劑可有效減少PWS患者之食物上癮行為且減輕其體重，改善影響患者及其家庭之一個主要負擔。

此外，飢餓素系統似乎在葡萄糖體內穩定方面起主要作用。向人類個體投與AG導致葡萄糖誘發之胰島素分泌之抑制及血漿葡萄糖之增加。輸注UAG能夠抵消AG之高血糖影響(F. Broglio等人, *J.Clin.Endocrinol.Metab.* (2004) 89, 3062-3065)。GOAT、飢餓素及GHSR1a在人類胰島中之表現指示對胰島素分泌之旁分泌作用(A. DelParigi等人, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2002) 87(12), 5461-5464)。另外，UAG有助於胰臟 β -細胞及人類胰島細胞在活體外存活(R. Granata等人, *Endocrinology* (2007) 148(2), 512-529)且預防經鏈佐黴素治療之大

鼠之糖尿病(R. Granata等人, J. Med. Chem. (2012) 55(6), 2585-2596)。
因此，用GOAT抑制劑治療預期可改良患有第2型糖尿病或葡萄糖耐受性異常之肥胖的患者之葡萄糖體內穩定。

本發明之目的

本發明之目的為提供新型化合物，在下文中描述為式**I**之化合物，尤其新型噁二唑吡啶衍生物，其關於飢餓素O-醯基轉移酶(GOAT)具有活性，值得注意地其為飢餓素O-醯基轉移酶(GOAT)抑制劑。

本發明之另一目的為提供新型化合物，尤其噁二唑吡啶衍生物，其在活體外及/或活體內對飢餓素O-醯基轉移酶(GOAT)具有抑制效應且具有適合藥理學及藥物動力學特性以將其用作藥劑。

本發明之另一目的為提供有效飢餓素O-醯基轉移酶(GOAT)抑制劑，尤其用於治療代謝障礙、肥胖(包括但不限於患有普威二氏症候群(PWS)之患者的肥胖)、胰島素抗性及糖尿病(尤其第2型糖尿病)。

本發明之另一目的為提供治療患者之藉由飢餓素O-醯基轉移酶(GOAT)之抑制而調解的疾病或病況之方法。

本發明之另一目的為提供包含至少一種根據本發明之化合物之醫藥組合物。

本發明之另一目的為提供至少一種根據本發明之化合物與一或多種另外治療劑之組合。

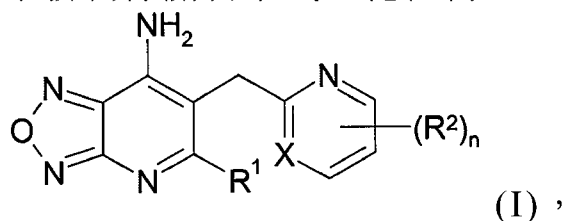
藉由上下文之描述及藉由實例，本發明之其他目的對於熟習此項技術者變得顯而易見。

飢餓素O-醯基轉移酶(GOAT)抑制劑為此項技術中已知的，參見例如揭示於WO 2013/125732及WO 2015/073281中之化合物。本發明之噁二

唑吡啶衍生物在結構上相當不同且可提供若干優勢，諸如效能提高、代謝及/或化學穩定性高、選擇性及耐受性高、溶解度提高、能夠跨越血腦障壁且可能形成穩定的鹽。

【發明內容】

在第一態樣中，本發明係關於下式之化合物



其中

X 係CH或N；

R¹ 選自由CH₃、-CH₂OH及Cl組成之基團R¹-G1；

R² 彼此獨立地選自由以下組成之基團R²-G1：H、F、Cl、Br、I、CN、C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、OH、-O-(C₁₋₆烷基)、-O-(C₃₋₇環烷基)、-O-(C₁₋₃烷基)-(C₃₋₇環烷基)、-O-雜環基、-O-(C₁₋₃烷基)-雜環基、-O-芳基、-O-雜芳基、-S-(C₁₋₃烷基)、-SO-(C₁₋₃烷基)、-SO₂-(C₁₋₃烷基)、-NH₂、-NH-(C₁₋₆烷基)、-NH-(C₃₋₆環烷基)、-NH-(C₁₋₃烷基)-雜環基、-NH-(C₁₋₆烷基)-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-(C₁₋₃烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₃烷基)₂、-C(=O)OH、-C(=O)-O-(C₁₋₄烷基)、-C(=O)-(C₁₋₄烷基)、-C₁₋₃烷基-C(=O)-O-(C₁₋₄烷基)、雜環基、雜芳基及5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-3-基，

其中各烷基或環烷基視情況獨立地經一或多個選自由F、CN及OH組成之群之取代基取代，且

其中各雜環基選自單或螺環4-7員環烷基，其中1、2或3個CH₂基團彼此獨立地經O、S、NH或C=O置換，且

其中各雜環基視情況經1或2個彼此獨立地選自F、OH及C₁₋₃烷基之取代基取代，

其中各芳基選自由苯基及萘基組成之群，且

其中各雜芳基選自含有1或2個雜原子之5員芳環或選自含有1或2個N之6員芳環，該1或2個雜原子獨立地選自N、O及S，且

其中各芳基或雜芳基視情況經1或2個獨立地選自由F、CN及C₁₋₃烷基組成之群之取代基取代，其視情況經一或多個F取代；

或，若兩個基團R²連接至吡啶或嘧啶基團之相鄰C原子，則其可彼此鍵聯且共同形成-O-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-O-或-O-CH₂-CH₂-CH₂-O-橋，其中1或2個H原子可經F或C₁₋₃烷基置換；且

n為1、2或3；

其中上文提及之烷基中之每一者可經一或多個F取代；

其同功異型物、互變異構體、立體異構體、代謝物、前藥、溶劑合物、水合物及鹽(尤其其與無機或有機酸或鹼之生理學上可接受之鹽)或其組合。

在定義內使用之延伸-G_n意欲識別各別取代基之屬n。舉例而言，R-G₁定義取代基R之屬1。

表述「視情況經1或多個F原子取代」意謂，無H原子或鍵結至各別基團或子部分之碳原子的一至所有連續H原子可經F原子置換，較佳地1至5個H原子或更佳地1至3個H原子可經F原子置換。

在另一態樣中，本發明係關於醫藥組合物，其包含根據本發明之一或多種通式I之化合物或一或多種其醫藥學上可接受之鹽，視情況連同一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

在另一態樣中，本發明係關於一種用於治療有需要之患者之藉由抑制飢餓素O-醯基轉移酶(GOAT)而調解的疾病或病況之方法，其特徵在於向患者投與通式I之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本發明之另一態樣，提供一種用於治療有需要之患者的代謝疾病或病症之方法，該代謝疾病或病症諸如肥胖(包括但不限於患有普威二氏症候群(PWS)之患者的肥胖)、胰島素抗性及糖尿病(尤其第2型糖尿病)，其特徵在於向患者投與治療有效量之通式I之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本發明之另一態樣，提供通式I之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於如上下文所描述之治療方法的藥劑。

根據本發明之另一態樣，提供通式I之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於如上下文所描述之治療方法中。

在另一態樣中，本發明係關於一種用於治療患者之藉由飢餓素O-醯基轉移酶(GOAT)之抑制而調解的疾病或病況之方法，該方法包括步驟：向需要該治療之患者投與治療有效量之通式I之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及治療有效量之一或多種另外治療劑。

在另一態樣中，本發明係關於通式I之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種另外治療劑組合的用途，其用於治療藉由飢餓素O-醯基轉移酶(GOAT)之抑制而調解的疾病或病況。

在另一態樣中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含根據通式I之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種另外治療劑，視情況連同一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

根據上下文所描述之說明書及實驗部分，本發明之其他態樣對於熟習

此項技術者而言變得顯而易見。

【實施方式】

除非另外規定，否則基團、殘基及取代基，尤其X、 R^1 、 R^2 及n如上文所定義。若殘基、取代基或基團在化合物中出現若干次，則其可具有相同或不同含義。下文將給出根據本發明之化合物之個別基團及取代基之一些較佳含義。此等定義中之任一及每一者可彼此組合。

X：

X較佳為CH或N。

根據一個實施例，X為CH。

根據另一實施例，X為N。

R^1 ：

R^1 -G1：

基團 R^1 較佳選自如上文所定義之基團 R^1 -G1。

R^1 -G2：

在一個實施例中，基團 R^1 選自由 CH_3 及Cl組成之基團 R^1 -G2。

R^1 -G3：

在另一實施例中，基團 R^1 選自由 CH_3 及 $-CH_2OH$ 組成之基團 R^1 -G3。

R^1 -G4：

在另一實施例中，基團 R^1 選自由 $-CH_2OH$ 及Cl組成之基團 R^1 -G4。

R^1 -G5：

在另一實施例中，基團 R^1 選自由 CH_3 組成之基團 R^1 -G5。

R^1 -G6：

在另一實施例中，基團 R^1 選自由 $-CH_2OH$ 組成之基團 R^1 -G6。

R¹-G7 :

在另一實施例中，基團R¹選自由Cl組成之基團R¹-G7。

R² :**R²-G1 :**

基團R²較佳地選自如上文所定義之基團R²-G1。

R²-G2 :

在另一實施例中，基團R²彼此獨立地選自由以下組成之基團R²-G2：

H、F、Cl、Br、CN、C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、OH、-O-(C₁₋₆烷基)、-O-(C₁₋₃烷基)-(C₃₋₇環烷基)、-O-雜環基、-O-(C₁₋₃烷基)-雜環基、-O-芳基、-O-雜芳基、-S-(C₁₋₃烷基)、-SO₂-(C₁₋₃烷基)、-NH₂、-NH-(C₁₋₆烷基)、-NH-(C₃₋₆環烷基)、-NH-(C₁₋₃烷基)-雜環基、-NH-(C₁₋₆烷基)-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-(C₁₋₃烷基)、-C(=O)-(C₁₋₄烷基)、-C₁₋₃烷基-C(=O)-O-(C₁₋₄烷基)、雜環基、雜芳基及5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-3-基，

其中各烷基或環烷基視情況獨立地經一或多個選自由F、CN及OH組成之群之取代基取代，且

其中各雜環基選自單或螺環4-7員環烷基，其中1、2或3個CH₂基團彼此獨立地經O、S、NH或C=O置換，且

其中各雜環基視情況經1或2個彼此獨立地選自F、OH及C₁₋₃烷基之取代基取代，

其中各芳基選自由苯基及萘基組成之群，且

其中各雜芳基選自含有1或2個雜原子之5員芳環或選自含有1或2個N之6員芳環，該1或2個雜原子獨立地選自N、O及S，且

其中各芳基或雜芳基視情況經1或2個獨立地選自由F及C₁₋₃烷基組成之群之取代基取代，其視情況經一或多個F取代；

或，若兩個基團R²連接至吡啶或嘧啶基團之相鄰C原子，則其可彼此鍵聯且共同形成-O-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-O-或-O-CH₂-CH₂-CH₂-O-橋。

R²-G3：

在另一實施例中，基團R²彼此獨立地選自由以下組成之基團R²-G3：
F、Cl、Br、CN、C₁₋₃烷基、C₃₋₆環烷基、-O-(C₁₋₄烷基)、-O-CH₂-環丙基、-O-CH₂-雜環基、-O-苯基、-O-雜芳基、-S-CH₃、-NH₂、-NH-(C₁₋₄烷基)、-NH-(C₃₋₅環烷基)、-NH-(CH₂-雜環基)、-NH-(C₁₋₄烷基)-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-(C₁₋₃烷基)、-C(=O)-(C₁₋₄烷基)、雜環基、雜芳基及5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-3-基，

其中各烷基或環烷基視情況獨立地經1至3個F原子或一個CN或一個OH取代，且

其中各雜環基選自由以下組成之群：氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、氮雜環丁烷基、吡咯啶基、嗎啉基及1,4-二氮雜環庚烷-5-酮，且

其中各雜環基視情況經1或2個彼此獨立地選自F、OH及CH₃之取代基取代，

其中各雜芳基選自由呋喃基、異噁唑基、噻唑基及吡啶基組成之群，且

其中各雜芳基視情況經1或2個獨立地選自由F、CH₃及CF₃組成之群之取代基取代。

R²-G4：

在另一實施例中，基團R²彼此獨立地選自由以下組成之基團R²-G4：

F、Cl、Br、CN、CH₃、C₃₋₅環烷基、-O-(C₁₋₄烷基)、-O-CH₂-雜環基、-O-苯基、-S-CH₃、-NH₂、-NH-(C₁₋₄烷基)、-NH-(C₃₋₅環烷基)、-NH-(CH₂-雜環基)、-NH-(C₁₋₄烷基)-C(=O)-NH₂、雜環基、雜芳基及5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-3-基，

其中各烷基或環烷基視情況獨立地經1至3個F原子或一個CN或一個OH取代，且

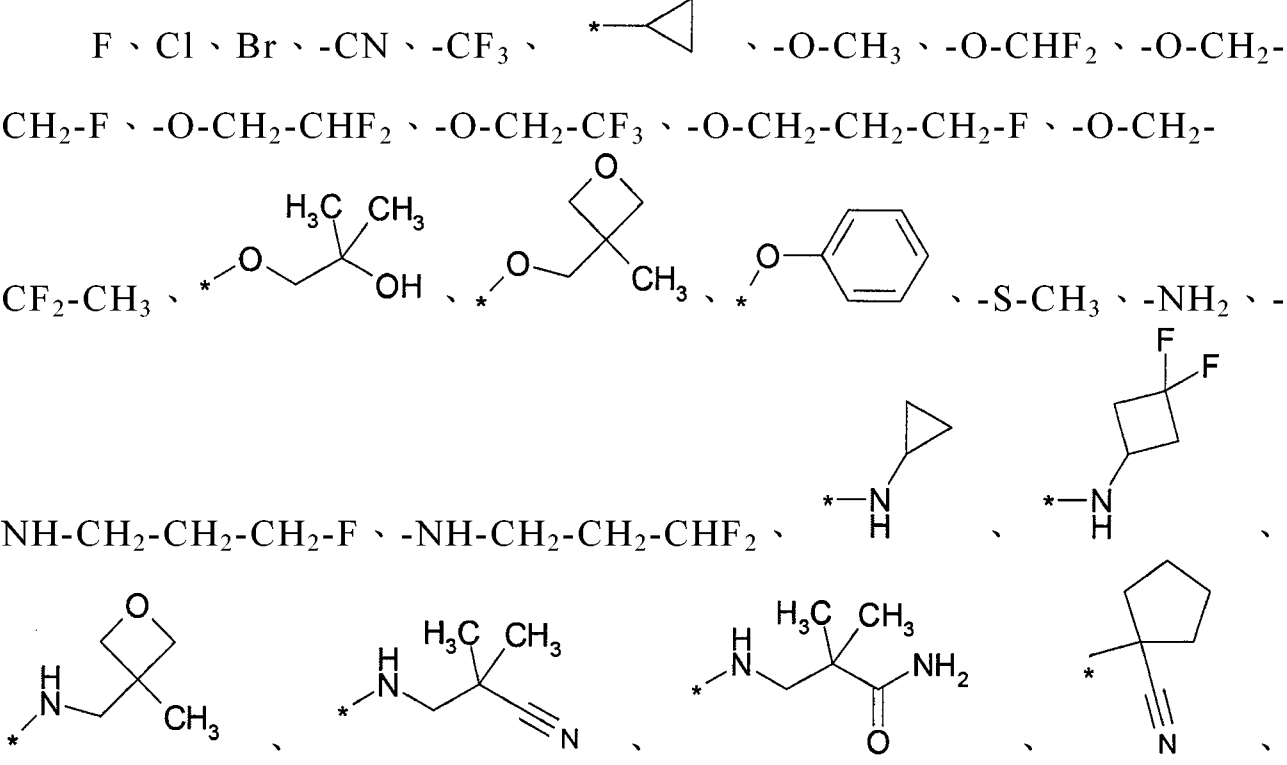
其中各雜環基選自由以下組成之群：氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基、吡咯啉基、嗎啉基及1,4-二氮雜環庚烷-5-酮，且

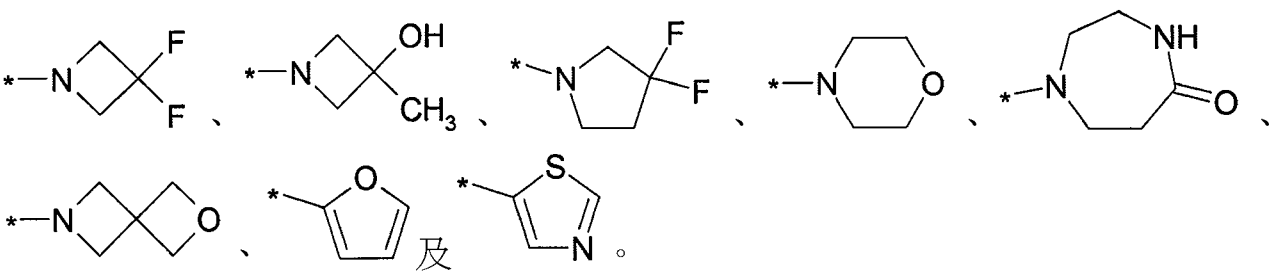
其中各雜環基視情況經1或2個獨立地選自F、OH及CH₃之取代基取代，且

其中各雜芳基選自由呋喃基及噻唑基組成之群。

R²-G5：

在另一實施例中，基團R²獨立地選自由以下組成之基團R²-G5：





R²-G6 :

在另一實施例中，基團R²獨立地選自由以下組成之基團R²-G6：H、F、Cl、Br、CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-O-CF₃、-O-CHF₂、-O-CH₂F、-O-CH₃、-NH₂、-CO-NH₂、-CO₂H。

n

指數n為選自1、2及3之整數。

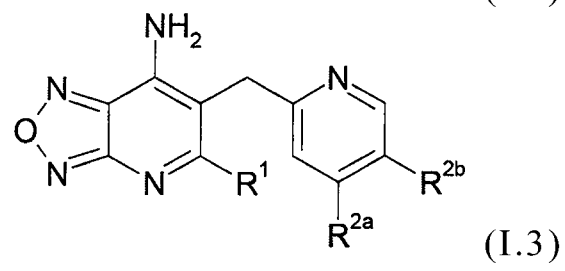
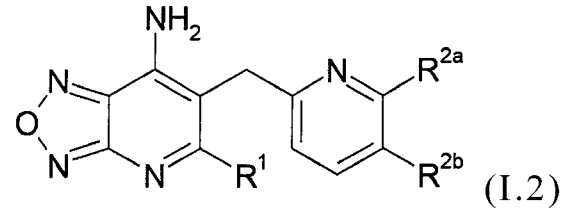
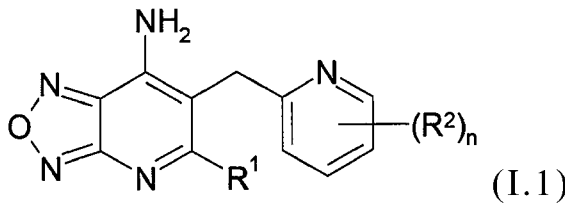
較佳地，n為2或3。

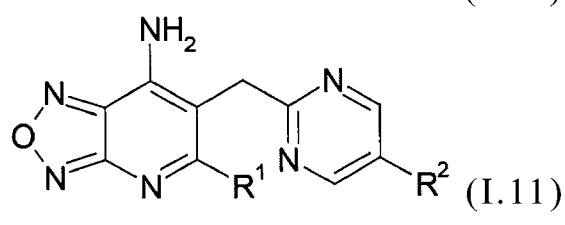
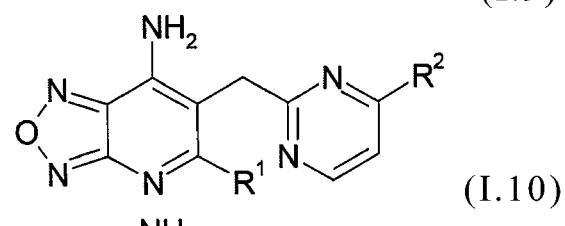
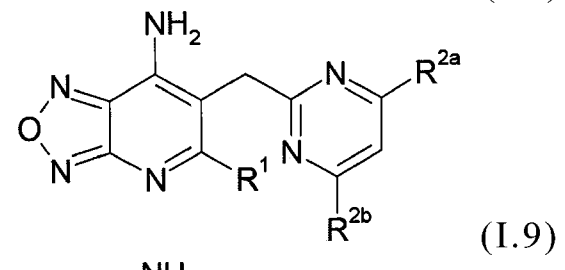
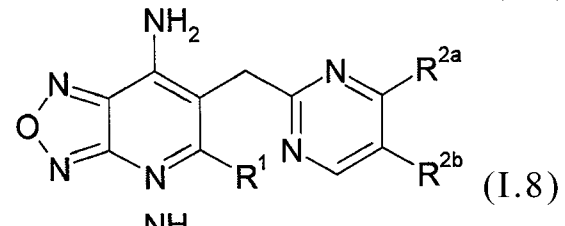
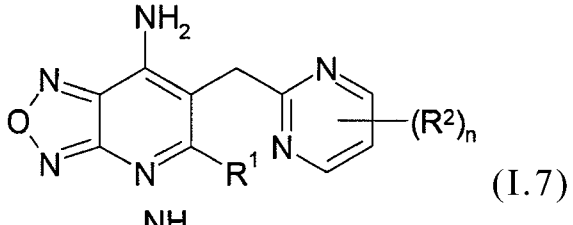
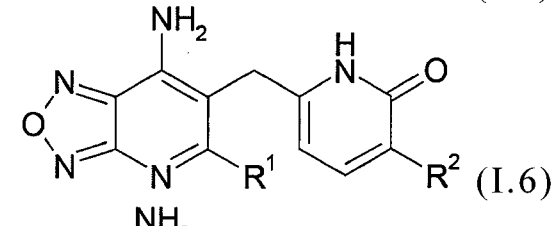
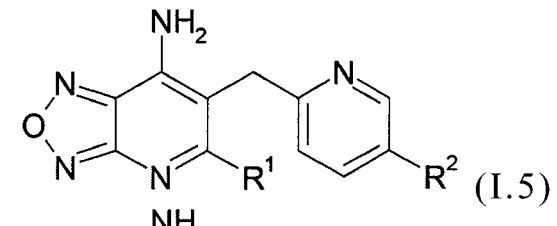
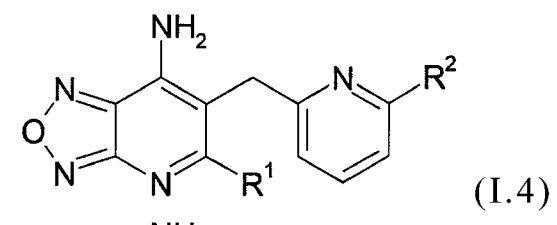
在另一實施例中，n為1或2。

更佳地，n為2。

利用通式I.1至I.11描述式**I**之化合物之以下較佳實施例，其中涵蓋其任何互變異構體、溶劑合物、水合物及鹽(尤其其醫藥學上可接受之鹽)。

R^{2a}及R^{2b}如針對R²所定義。





根據本發明之較佳亞屬實施例(E)之實例闡述於下表1中，其中根據上文闡述之定義來定義各實施例之各取代基基團，且其中根據上文闡述之

定義來定義式I、I.1、I.2、I.3、I.4、I.5、I.6、I.7、I.8、I.9、I.10及I.11之所有其他取代基。舉例而言，在R-下之欄中且在E1行之條目-G1意謂，在實施例E1中取代基R選自特指R-G1之定義。同樣類似應用於併入通式中之其他變數。

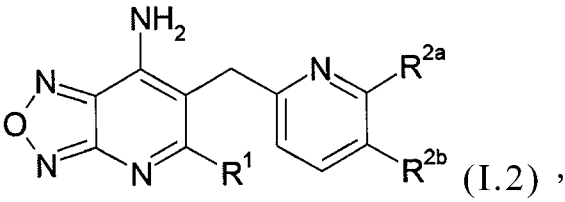
表1：

E	式	X	R ¹ -	R ² -	n
E1	I	CH或N	-G1	-G1	1、2或3
E2	I	CH或N	-G1	-G2	1、2或3
E3	I	CH或N	-G5	-G2	1、2或3
E4	I	CH或N	-G5	-G3	1、2或3
E5	I	CH或N	-G5	-G4	1、2或3
E6	I	CH或N	-G5	-G5	1、2或3
E7	I	CH或N	-G5	-G6	1、2或3
E8	I	CH或N	-G5	-G1	1或2
E9	I	CH或N	-G5	-G2	1或2
E10	I	CH或N	-G5	-G3	1或2
E11	I	CH或N	-G5	-G4	1或2
E12	I	CH或N	-G5	-G5	1或2
E13	I	CH或N	-G5	-G6	1、2或3
E14	I	CH或N	-G5	-G1	1
E15	I	CH或N	-G5	-G2	1
E16	I	CH或N	-G5	-G3	1
E17	I	CH或N	-G5	-G4	1
E18	I	CH或N	-G5	-G5	1
E19	I	CH或N	-G5	-G6	1
E20	I	CH或N	-G5	-G1	2
E21	I	CH或N	-G5	-G2	2
E22	I	CH或N	-G5	-G3	2
E23	I	CH或N	-G5	-G4	2
E24	I	CH或N	-G5	-G5	2
E25	I	CH或N	-G1	-G6	2
E26	I	CH	-G1	-G1	1、2或3
E27	I	CH	-G1	-G2	1、2或3
E28	I	CH	-G1	-G3	1、2或3
E29	I	CH	-G1	-G4	1、2或3
E30	I	CH	-G1	-G5	1、2或3
E31	I	CH	-G1	-G6	1、2或3
E32	I	CH	-G5	-G1	1或2
E33	I	CH	-G5	-G2	1或2
E34	I	CH	-G5	-G3	1或2

E	式	X	R ¹ -	R ² -	n
E35	I	CH	-G5	-G4	1或2
E36	I	CH	-G5	-G5	1或2
E37	I	CH	-G5	-G6	1或2
E38	I	CH	-G5	-G1	1
E39	I	CH	-G5	-G2	1
E40	I	CH	-G5	-G3	1
E41	I	CH	-G5	-G4	1
E42	I	CH	-G5	-G5	1
E43	I	CH	-G5	-G6	1
E44	I	CH	-G5	-G1	2
E45	I	CH	-G5	-G2	2
E46	I	CH	-G5	-G3	2
E47	I	CH	-G5	-G4	2
E48	I	CH	-G5	-G5	2
E49	I	CH	-G5	-G6	2
E50	I	N	-G1	-G1	1、2或3
E51	I	N	-G1	-G2	1、2或3
E52	I	N	-G1	-G3	1、2或3
E53	I	N	-G1	-G4	1、2或3
E54	I	N	-G1	-G5	1、2或3
E55	I	N	-G1	-G6	1、2或3
E56	I	N	-G5	-G1	1或2
E57	I	N	-G5	-G2	1或2
E58	I	N	-G5	-G3	1或2
E59	I	N	-G5	-G4	1或2
E60	I	N	-G5	-G5	1或2
E61	I	N	-G6	-G6	1或2
E62	I	N	-G1	-G1	1
E63	I	N	-G1	-G2	1
E64	I	N	-G1	-G3	1
E65	I	N	-G1	-G4	1
E66	I	N	-G1	-G5	1
E67	I	N	-G1	-G6	1
E68	I	N	-G5	-G1	1
E69	I	N	-G5	-G2	1
E70	I	N	-G5	-G3	1
E71	I	N	-G5	-G4	1
E72	I	N	-G5	-G5	1
E73	I	N	-G1	-G6	1
E74	I	N	-G1	-G1	2
E75	I	N	-G1	-G2	2
E76	I	N	-G1	-G3	2
E78	I	N	-G1	-G4	2
E79	I	N	-G1	-G5	2
E80	I	N	-G1	-G6	2
E81	I	N	-G5	-G1	2

E	式	X	R ¹ -	R ² -	n
E82	I	N	-G5	-G2	2
E83	I	N	-G5	-G3	2
E84	I	N	-G5	-G4	2
E85	I	N	-G5	-G5	2
E86	I	N	-G5	-G6	2
E87	I.2	-	-G5	-G1	-
E88	I.2	-	-G5	-G2	-
E89	I.2	-	-G5	-G3	-
E90	I.2	-	-G5	-G4	-
E91	I.2	-	-G5	-G5	-
E92	I.2	-	-G5	-G6	-
E93	I.3	-	-G5	-G1	-
E94	I.3	-	-G5	-G2	-
E95	I.3	-	-G5	-G3	-
E96	I.3	-	-G5	-G4	-
E97	I.3	-	-G5	-G5	-
E98	I.3	-	-G5	-G6	-

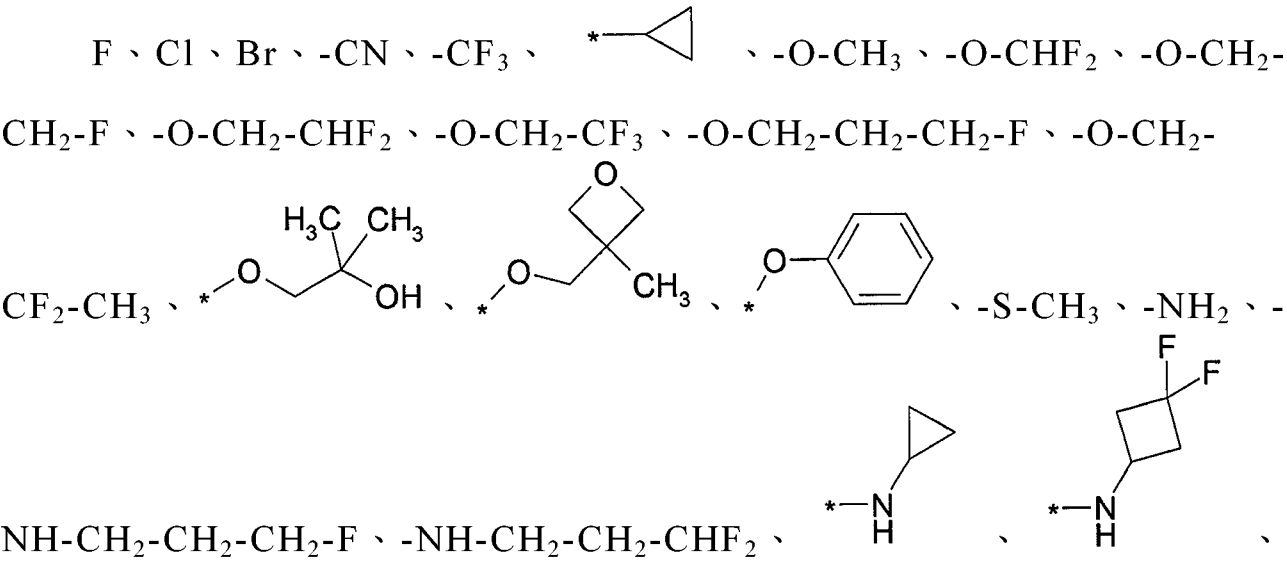
另一實施例係關於彼等下式之化合物

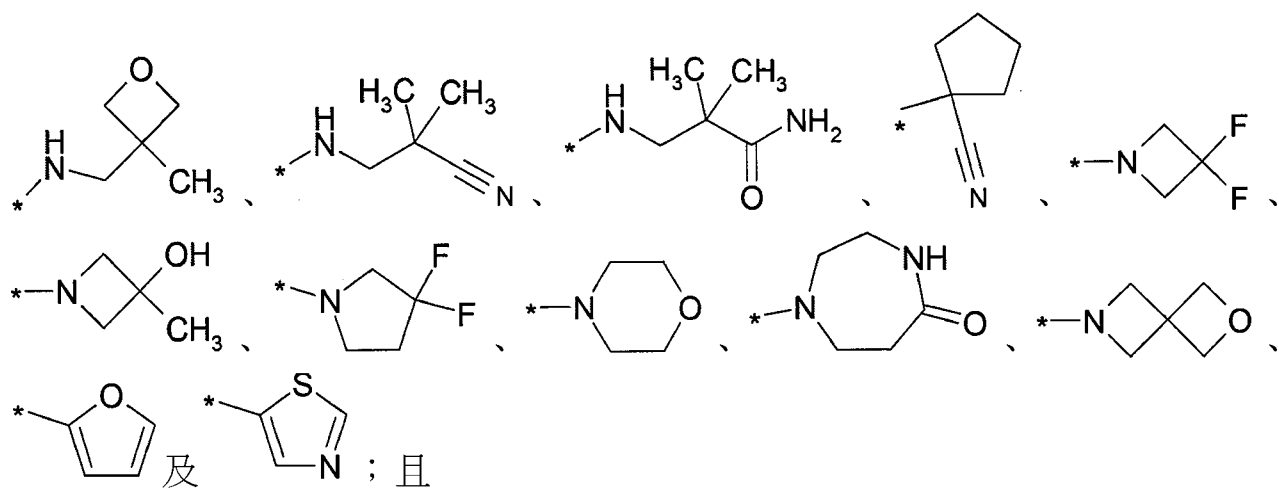


其中

R¹為CH₃；

R^{2a}及R^{2b}各自獨立地選自由以下組成之群：

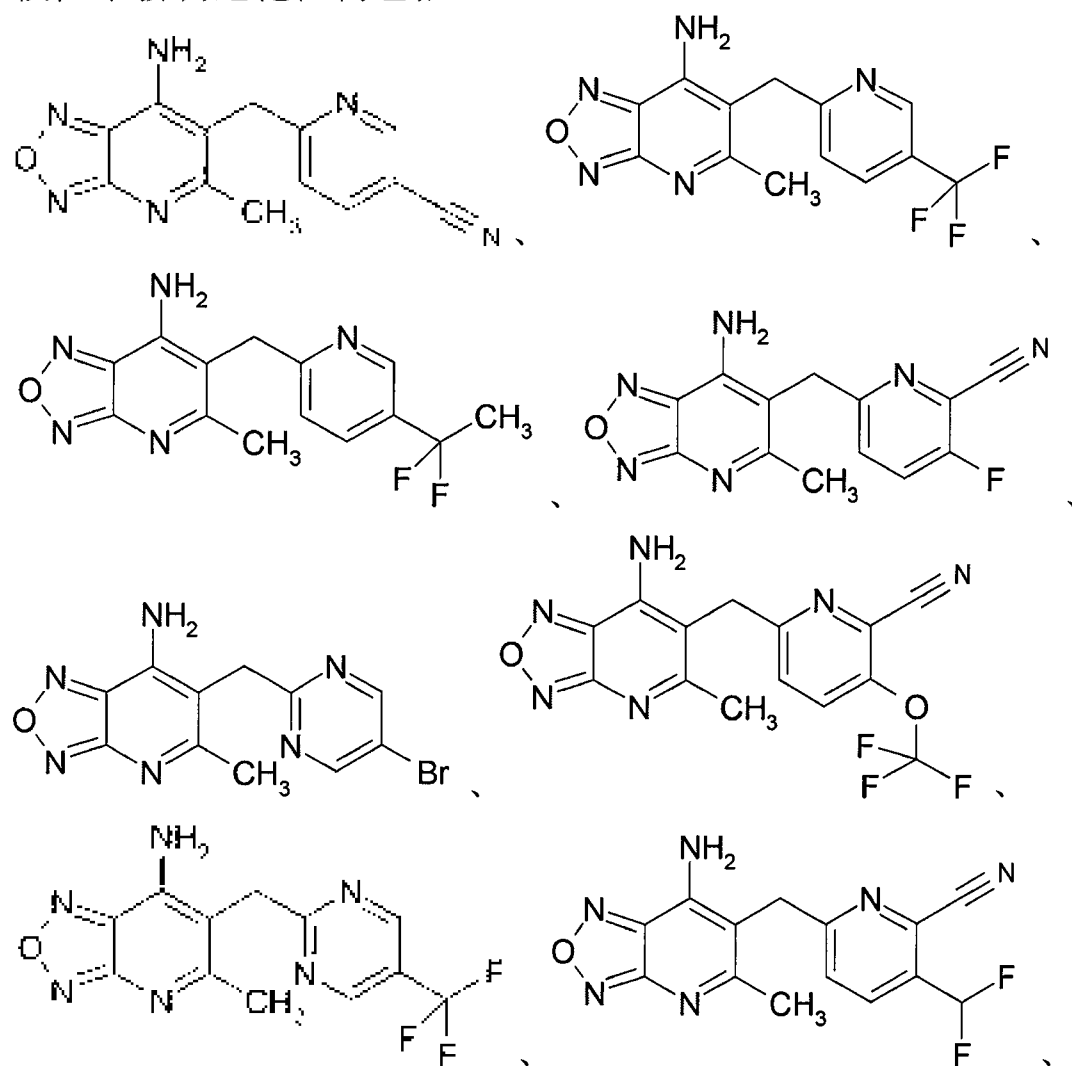


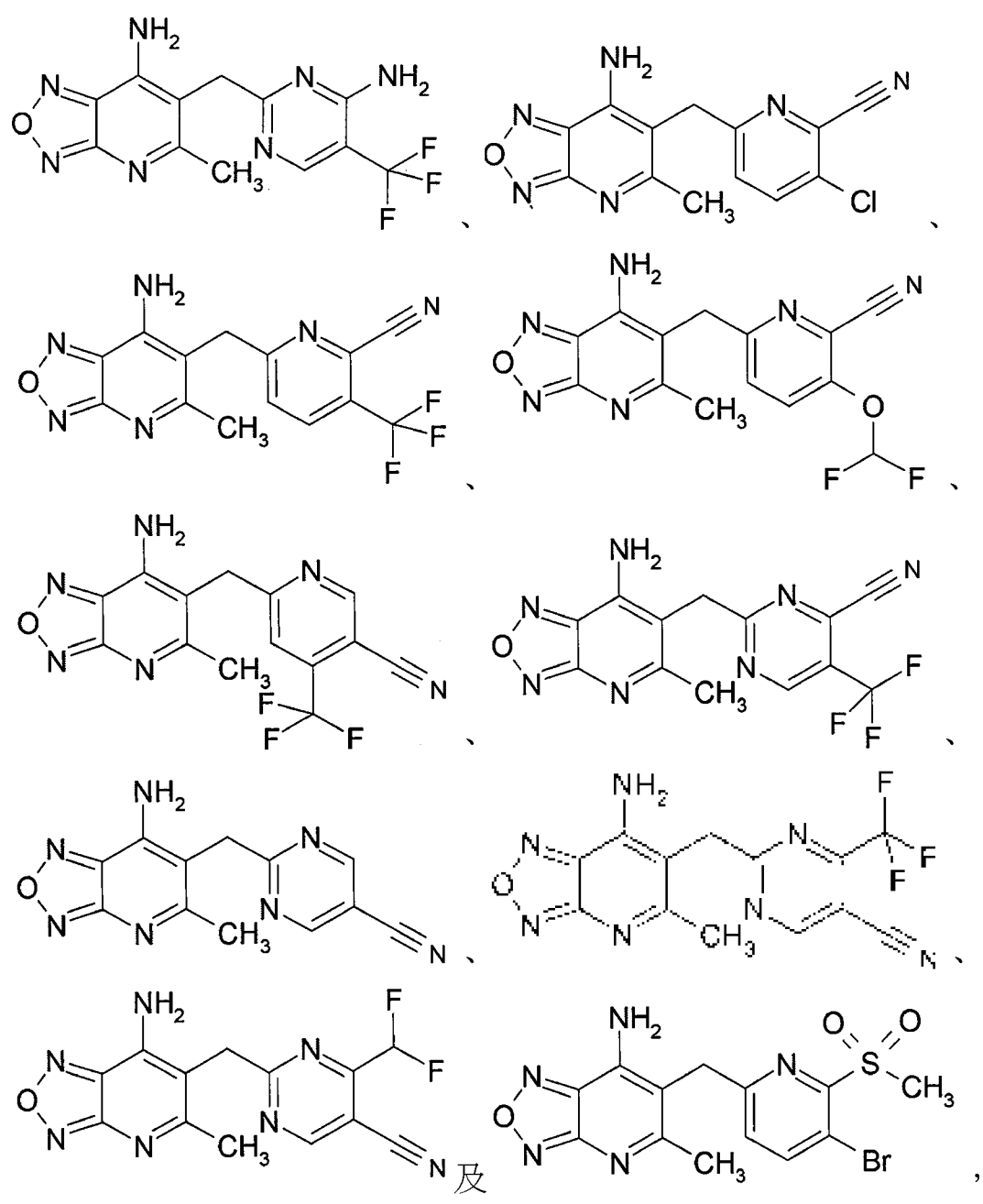


n為1或2；

或其鹽，尤其其醫藥學上可接受之鹽。

較佳本發明之化合物包括：





或其鹽，尤其其醫藥學上可接受之鹽。

在下文實驗部分描述尤佳化合物，包括其互變異構體及立體異構體、其鹽或其任何溶劑合物或水合物。

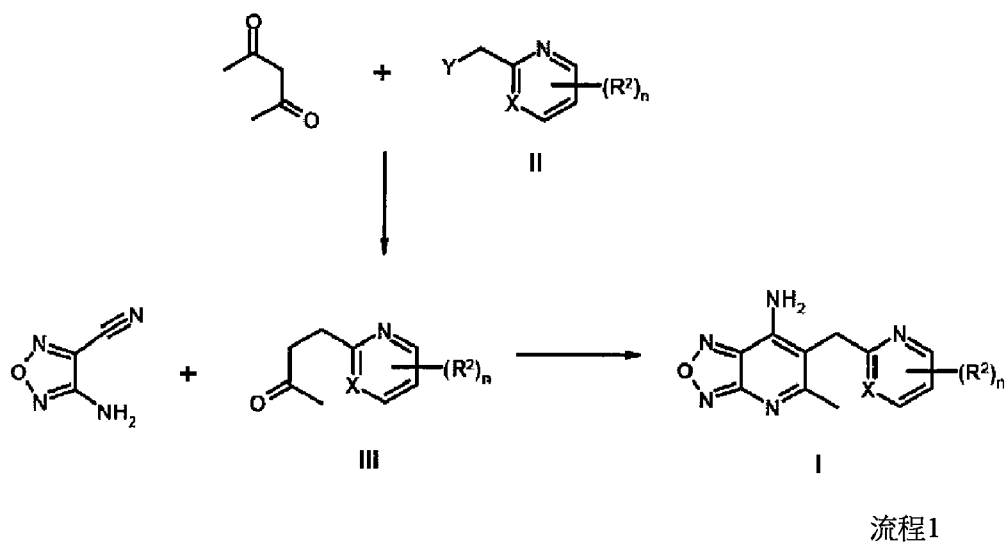
例如可利用熟習此項技術者已知且描述於有機合成文獻中之合成方法來獲得根據本發明之化合物及其中間物。

此外，本發明提供用於製備式I之化合物之方法。

最佳反應條件及反應時間可視所用特定反應物而變化。除非另外規

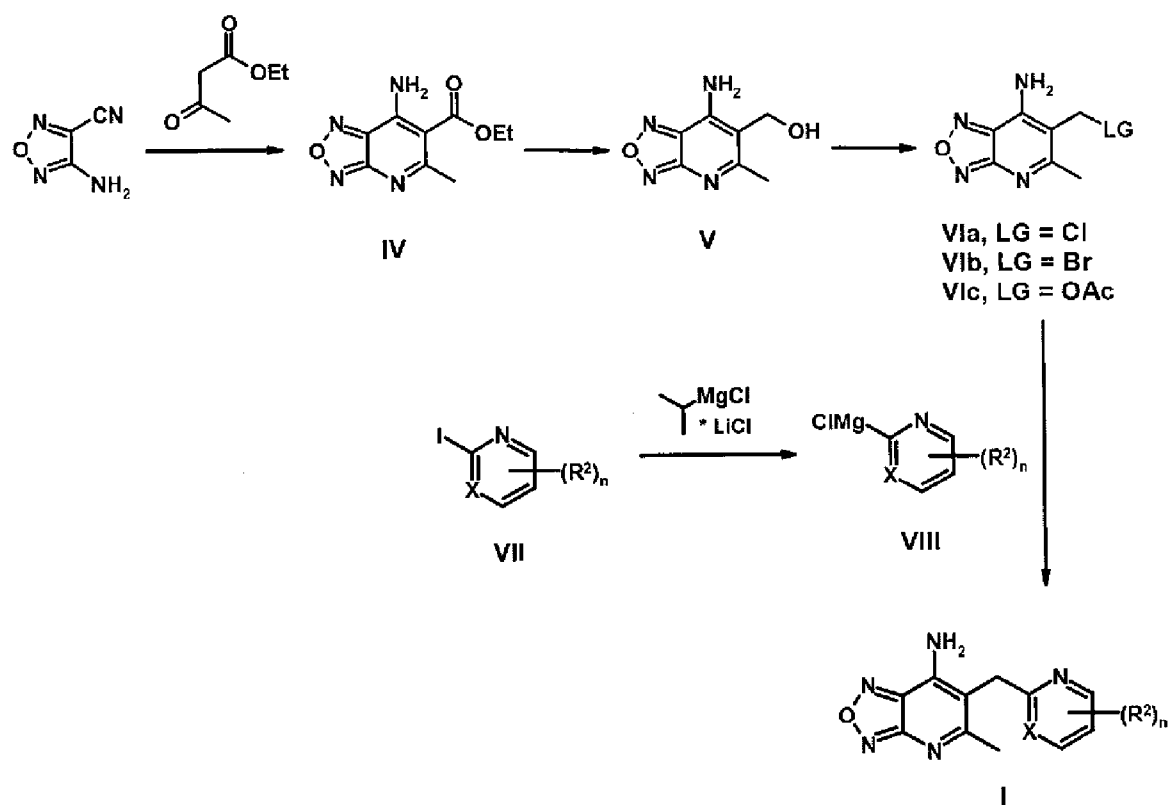
定，否則一般熟習此項技術者可易於選擇溶劑、溫度、壓力及其他反應條件。合成實例部分中提供特定程序。典型地，必要時，可藉由薄層層析(TLC)或LC-MS來監測反應進程，且可藉由在矽膠上層析、HPLC及/或再結晶來純化中間物及產物。以下實例為說明性的且如熟習此項技術者所認識到，可在無不正當實驗之情況下針對個別化合物按需要修改特定試劑或條件。以下方法中所使用之起始物質及中間物為市售的或易於由熟習此項技術者自市售材料製備。

可藉由流程1、2或3中所概述之方法製備式I之化合物：



如流程1中所說明，在諸如碳酸鉀、碳酸鈉或碳酸銨的適合鹼之存在下於諸如甲醇或乙醇的適合溶劑中使乙醯丙酮與式II之烷基化劑(Y = Cl、Br、I、OM、OT)反應得到式III之化合物。

在諸如氯化錫(IV)的適合路易斯酸(Lewis acid)之存在下於諸如甲苯或苯的適合溶劑中使式III之化合物與4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-甲腈反應(Chemistry of Heterocyclic Compounds (New York, NY, United States), 1994, 第30卷, 第5期 第608-611頁)得到式I之化合物。



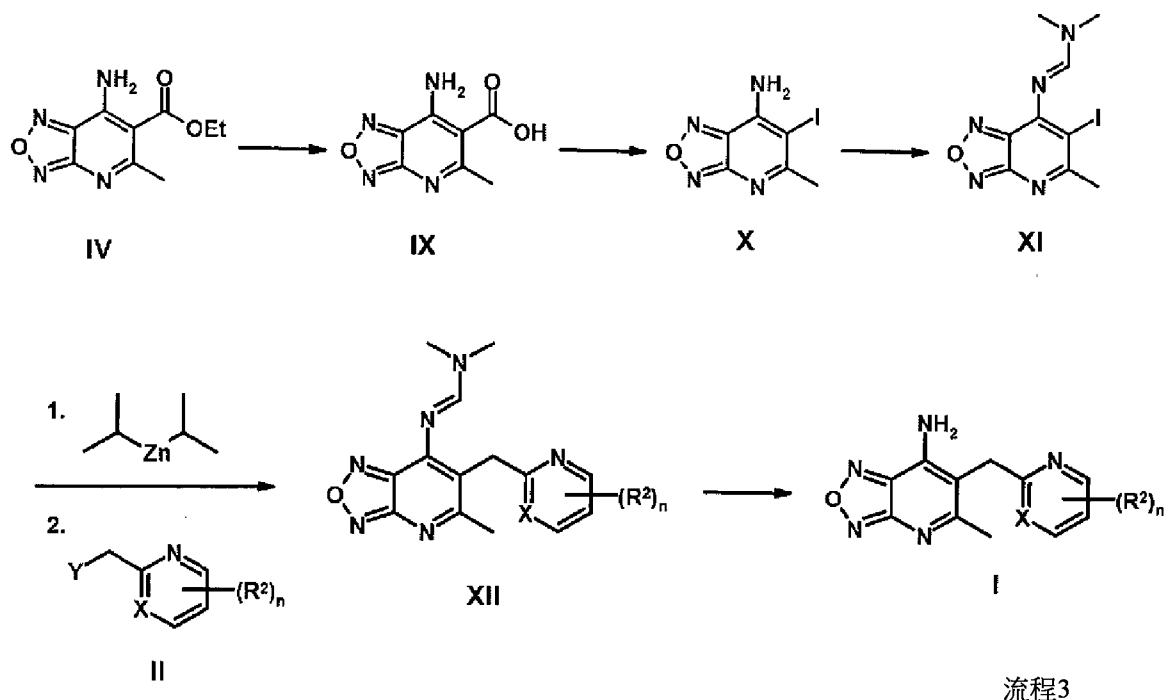
流程2

如流程2中所說明，在諸如氯化錫(IV)的適合路易斯酸之存在下於諸如甲苯或苯的適合溶劑中使乙醯乙酸乙酯與4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-甲腈反應(Chemistry of Heterocyclic Compounds (New York, NY, United States), 1994, 第30卷, 第5期 第608-611頁)得到酯IV。

用諸如雙(2-甲氧乙氧基)氫化鋁鈉(Red-Al®)或氫化鋁鋁之還原劑於諸如甲苯/四氫呋喃混合物的適合溶劑中還原酯IV得到醇V。可利用適合試劑及溶劑(諸如：二甲基甲醯胺中之亞硫醯氯(以製備VIa)；二氯甲烷中之三溴化磷(以製備VIb)；冰醋酸(以製備VIc))，使醇V轉化成相應衍生物VI。

可於諸如四氫呋喃的適合溶劑中利用諸如異丙基氯化鎂氯化鋁錯合物的適合試劑，使式VII之碘化物轉化為相應式VIII之氯化雜芳基鎂。在氫化銅(I)二(氯化鋁)錯合物之存在下於諸如四氫呋喃的適合溶劑中使式

VIII之氯化雜芳基鎂與式VI之化合物反應得到式I之化合物。



如流程3中所說明，利用諸如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀的適合試劑於諸如四氫呋喃、甲醇或乙醇的適合溶劑中使式IV之酯皂化得到式IX之酸。在諸如碳酸氫鈉的適合鹼之存在下於諸如N,N-二甲基甲醯胺或乙腈的適合溶劑中使式IX之酸與N-碘代丁二醯亞胺反應得到式X之化合物。官能基之保護及去保護描述於『Protective Groups in Organic Synthesis』，T. W. Greene及P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience中。舉例而言，為了保護式X之胺，N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛可用於諸如N,N-二甲基甲醯胺的適合溶劑中以得到式XI之化合物。

可在乙醯基丙酮酸鋰之存在下於諸如N-甲基-2-吡咯啉酮的適合溶劑中利用諸如二異丙基鋅的適合試劑，在原位對式XI之化合物進行鋅化。可在(過渡)金屬催化反應中利用諸如[1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵]二氯鈾(II)的適合催化劑於諸如N-甲基-2-吡咯啉酮的適合溶劑中使此等物質與式II之化合物(Y = Br、I)偶合以得到式XII之化合物。用濃鹽酸水溶液於

諸如甲醇或乙醇的適合溶劑中對式XII之化合物脫除保護基得到式I之化合物。

藉由此項技術中已知且以下實例中所說明之方法對式I之化合物的進一步修改可用於製備其他本發明之化合物。

呈現之合成途徑可依賴於保護基之使用。舉例而言，存在之可能具反應性的基團(諸如羥基、羰基、羧基、胺基、烷胺基或亞胺基)可在反應期間受習知保護基保護，該等保護基在反應後再次裂解。用於各別官能基及其移除之適合保護基已為熟習此項技術者所熟知且描述於例如以下之有機合成文獻中，「Protecting Groups, 第3版」，Philip J. Kocienski, Theime, 2005或「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 第4版」，Peter G. M. Wuts, Theadora W. Greene, John Wiley and Sons, 2007。

式I之化合物可解析為如下所提及之其對映異構體及/或非對映異構體。因此，舉例而言，順式/反式混合物可解析為其順式及反式異構體，且外消旋化合物可解析為其對映異構體。

順式/反式混合物可例如藉由層析解析為其順式及反式異構體。可藉由自身已知之方法將以外消旋體出現之通式I之化合物分離成其光學對映體，且可藉由利用不同的物理化學特性使用自身已知之方法(例如層析及/或分步結晶法)將通式I之化合物之非對映異構混合物解析為其非對映異構體；若其後獲得之化合物為外消旋體，則其可解析為如下文所提及之對映異構體。

外消旋體較佳藉由管柱層析法於對掌相，或藉由自光學活性溶劑結晶，或藉由與光學活性物質(其與外消旋化合物形成鹽或衍生物，諸如酯

或醯胺)反應解析。鹼性化合物可與對映異構純酸且酸性化合物可與對映異構純鹼形成鹽。與對映異構純輔助化合物(例如酸、其活化衍生物或醇)形成非對映異構衍生物。可藉由利用不同物理化學特性(例如溶解度之差異)來實現由此獲得之鹽或衍生物之非對映異構混合物的分離；可藉由適合劑之作用自純非對映異構鹽或衍生物釋放自由對映體。常用於該目的之光學活性酸以及適用作輔助殘基之光學活性醇為熟習此項技術者已知。

如上所述，式I之化合物可轉化為鹽，尤其為了醫藥用途而轉化為醫藥學上可接受之鹽。如本文所用，「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示化合物的衍生物，其中母化合物藉由製備其酸鹽或鹼鹽而改變。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)之無機酸鹽或有機酸鹽；酸性殘基(諸如羧酸)之鹼金屬鹽或有機鹽；及其類似物。

舉例而言，該等鹽包括以下之鹽：苯磺酸、苯甲酸、檸檬酸、乙磺酸、反丁烯二酸、龍膽酸、氫溴酸、氫氯酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、杏仁酸、甲磺酸、4-甲基-苯磺酸、磷酸、水楊酸、丁二酸、硫酸及酒石酸。

可與來自氨、L-精胺酸、鈣、2,2'-亞胺基雙乙醇、L-離胺酸、鎂、N-甲基-D-葡萄糖胺、鉀、鈉及參(羥甲基)-胺基甲烷之陽離子形成其他醫藥學上可接受之鹽。

根據本發明之化合物亦宜使用描述於以下實例中之方法獲得，該等方法亦可出於此目的與熟練人員自文獻已知之方法組合。

術語及定義

對本文未具體定義之術語應給出將由熟習此項技術者鑒於揭示內容及上下文對其給出之含義。然而，除非相反地規定，否則如本說明書中所

使用，以下術語具有指定之含義且將遵守以下約定。

術語「一或多種根據本發明之化合物」、「一或多種式(I)之化合物」、「一或多種本發明之化合物」及其類似者表示根據本發明之式(I)之化合物，包括其互變異構體、立體異構體及其混合物及其鹽(尤其其醫藥學上可接受之鹽)及該等化合物之溶劑合物及水合物，包括該等互變異構體、立體異構體及其鹽之溶劑合物及水合物。

術語「治療(treatment/treating)」涵蓋預防性(亦即預防疾病的)或治療性(亦即治癒性及/或緩解性)治療兩者。因此，術語「治療(treatment/treating)」包含治療性治療已經患上該病況，尤其呈明顯的形式之患者。治療性治療可為症狀治療以減輕具體適應症之症狀，或可為病因治療以逆轉或部分逆轉適應症之病況或阻止或減緩疾病之進展。因此，本發明之組合物及方法可例如用作經一段時間以及長期治療的治療性治療。另外，術語「治療(treatment/treating)」包含預防性治療，亦即治療處於患上文提及之病況之風險中的患者，因此降低該風險。

當本發明提及需要治療之患者時，其主要地係關於哺乳動物(尤其人類)中之治療。

術語「治療有效量」意指本發明之化合物(i)治療或預防具體疾病或病況、(ii)減輕、改善或消除具體疾病或病況之一或多種症狀、或(iii)預防或延緩本文所描述之具體疾病或病況之一或多種症狀發作的量。

除非另外指示，否則如本文所用之術語「調節(modulated/modulating/ modulate(s))」係指用一或多種本發明之化合物抑制飢餓素O-醯基轉移酶(GOAT)。

除非另外指示，否則如本文所用之術語「調解(mediated/mediating/

mediate)」係指(i)治療(包括預防)具體疾病或病況，(ii)減輕、改善或消除具體疾病或病況之一或多種症狀，或(iii)預防或延緩本文所描述之具體疾病或病況之一或多種症狀發作。

如本文所用之術語「經取代」意謂，特指的原子、基團或部分上之任一或多個氫經來自指定群之選擇置換，其限制條件為不超出原子之正常價數，且該取代產生可接受地穩定的化合物。

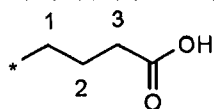
在下文定義之基團(group/radical)或部分中，通常在基團之前規定碳原子數目，例如C₁₋₆烷基意指具有1至6個碳原子之烷基。一般而言，對於包含兩個或多於兩個子基團之基團而言，最後提及之子基團為基團連接點，例如取代基「芳基-C₁₋₃烷基-」意指芳基鍵結至C₁₋₃烷基，而後者鍵結至核心或鍵結至取代基所連接之基團。

倘若以化學名稱及化學式形式描繪本發明之化合物，在有任何分歧之情況下，將以化學式為準。

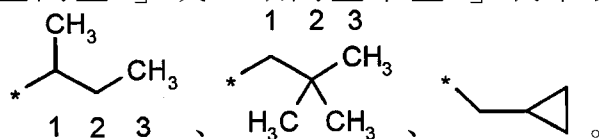
可在子式中使用星號來指示連接至如所定義之核心分子之鍵。

取代基原子之記數始於最接近核心或最接近取代基所連接之基團的原子。

舉例而言，術語「3-羧丙基-」表示以下取代基：



其中羧基連接至丙基之第三個碳原子。術語「1-甲基丙基-」、「2,2-二甲基丙基-」或「環丙基甲基-」表示以下基團：



可在子式中使用星號來指示連接至如所定義之核心分子之鍵。

在基團之定義中，術語「其中各X、Y及Z基團視情況經取代」及其類似者表示：各基團X、各基團Y及各基團Z各自作為獨立基團或各自作為組成基團之部分可如定義經取代。舉例而言，定義「R^{ex}表示H、C₁₋₃烷基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷基-O-」，其中各烷基視情況經一或多個L^{ex}取代。」或其類似者意謂，在包含術語烷基之上文提及之基團中的每一者中，亦即在C₁₋₃烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷基-O-中之每一者中，烷基部分可如定義經L^{ex}取代。

除非具體指示，否則在說明書及隨附申請專利範圍通篇，給定化學式或名稱應涵蓋互變異構體及所有立體、光學及幾何異構體(例如對映異構體、非對映異構體、E/Z異構體等)及其外消旋體，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、或該等異構體及對映異構體存在之任何前述形式之混合物、以及其鹽(包括其醫藥學上可接受之鹽)及其溶劑合物(諸如水合物)，包括游離化合物之溶劑合物或化合物之鹽之溶劑合物。

片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指彼等化合物、物質、組合物及/或劑型，其在合理醫學判斷之範疇內，適用於與人類及動物之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，且與合理益處/風險比率相匹配。

如本文所用，「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示之化合物的衍生物，其中母化合物藉由製備其酸鹽或鹼鹽而改質。

例如適用於純化或分離本發明之化合物之不為上文所提及者的酸之鹽(例如三氟乙酸鹽)亦構成本發明之一部分。

術語鹵素一般表示氟、氯、溴及碘。

其中n為1至n之整數的術語「C_{1-n}烷基」單獨或與另一基團組合，表示具有1至n個C原子之非環狀飽和分支鏈或直鏈烴基。舉例而言，術語C₁₋₅烷基涵蓋基團H₃C-、H₃C-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-C(CH₃)₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-、H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)-及H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-。

其中n為整數1至n之術語「C_{1-n}伸烷基」單獨或與另一基團組合，表示含有1至n個碳原子之非環狀直鏈或分支鏈二價烷基。舉例而言，術語C₁₋₄伸烷基包括-(CH₂)-、-(CH₂-CH₂)-、-(CH(CH₃))-、-(CH₂-CH₂-CH₂)-、-(C(CH₃)₂)-、-(CH(CH₂CH₃))-、-(CH(CH₃)-CH₂)-、-(CH₂-CH(CH₃))-、-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)-、-(CH₂-CH₂-CH(CH₃))-、-(CH(CH₃)-CH₂-CH₂)-、-(CH₂-CH(CH₃)-CH₂)-、-(CH₂-C(CH₃)₂)-、-(C(CH₃)₂-CH₂)-、-(CH(CH₃)-CH(CH₃))-、-(CH₂-CH(CH₂CH₃))-、-(CH(CH₂CH₃)-CH₂)-、-(CH(CH₂CH₂CH₃))-、-(CHCH(CH₃)₂)-及-C(CH₃)(CH₂CH₃)-。

術語「C_{2-n}烯基」用於如「C_{1-n}烷基」之定義中所定義、具有至少兩個碳原子的基團，該基團之彼等碳原子中的至少兩者藉由雙鍵彼此鍵結。舉例而言，術語C₂₋₃烯基包括-CH=CH₂、-CH=CH-CH₃、-CH₂-CH=CH₂。

術語「C_{2-n}炔基」用於如「C_{1-n}烷基」之定義中所定義、具有至少兩個碳原子的基團，該基團之彼等碳原子中之至少兩者藉由參鍵彼此鍵結。舉例而言，術語C₂₋₃炔基包括-C≡CH、-C≡C-CH₃、-CH₂-C≡CH。

其中n為整數4至n之術語「C_{3-n}環烷基」單獨或與另一基團組合，表

示具有3至n個C原子之環狀飽和非分支鏈烴基。環基可為單、雙、三或螺環，最佳為單環。該等環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環十二烷基、雙環[3.2.1.]辛基、螺[4.5]癸基、降莖基、降冰片基、降萸基、金剛烷基等。

上文給出之術語中之多者可重複用於定義化學式或基團，且在各情況下彼此獨立地具有上文所給出含義中之一者。

藥理學活性

測定與測試化合物一起培育後HEK293細胞中之hGOAT活性

原理：

用兩種表現載體(一者編碼前原飢餓素cDNA且第二者表現人類GOATcDNA)穩定轉染之HEK293細胞用作細胞模型。在用辛酸飼養細胞5小時之後，藉由ELISA程序量測細胞培養基中之醯基飢餓素。

材料：

細胞株：Hek293 hGOAT/PPGhrl純系#1B8辛酸鈉，Sigma，目錄號C5038

BSA：Sigma，目錄號A8806

BD聚D-離胺酸384孔盤，黑色透明聚苯乙烯，BD Bioscience目錄號356697348孔ELISA人類醯化飢餓素套組，購自Bertin Pharman(緩衝液(例如洗滌緩衝液、ELISA緩衝液)之具體組成未知)

所使用之所有其他試劑均為可用之最高分析級。

方法：

將細胞以5000個細胞/孔之密度塗於384孔聚D-離胺酸盤中，且在37°C、5% CO₂下於DMEM培養基、10% FCS、1×NEAA、嘌呤黴素(0.5 µg/ml)

及G418 (1 mg/ml)中培育1天。隨後將培養基換成無FCS且於DMSO (最終DMSO濃度0.3%)中含有辛酸鹽-BSA (最終濃度各自為100 μM)及化合物之相同培養基。在培育5小時之後，藉由ELISA量測培養基中之醯基飢餓素。

將培養基樣品1:25稀釋於Elisa緩衝液中，將25 μl等分試樣轉移至預先用100 μL洗滌緩衝液洗滌4次之384孔ELISA盤，且添加25 μl示蹤劑溶液。在4℃溫度下隔夜(約20小時)培育之後，用每孔100 μl洗滌緩衝液洗滌盤4次。最終，將50 μl Ellman試劑添加至各孔，且將盤在暗處培育20分鐘。在Envision多標記讀取器中量測405 nm下之吸光度，且根據相同盤中所提供之醯化飢餓素標準曲線計算醯化飢餓素之量。

各檢定盤含有具有媒劑對照(1% DMSO)之孔用於量測非抑制轉移反應(=100% Ctl)及具有10 μM ([Dap3]-飢餓素)作為對照之孔用於量測充分抑制之GOAT酶。

藉由計算在測試化合物存在下產生之醯基飢餓素與媒劑對照樣品中產生之醯基飢餓素之量相比的百分比對資料進行分析。GOAT酶之抑制劑將得到在100% CTL (無抑制)與0% CTL (完全抑制)之間的值。

基於8種不同化合物濃度之結果之曲線擬合用Assay Explorer或其他適合軟體計算IC50值。

結果：

實例	IC50 [nM]	實例	IC50 [nM]	example	IC50 [nM]	實例	IC50 [nM]
1	1.4	43	0.37	85	6.9	127	0.1
2	3.6	44	0.17	86	19	128	0.096
3	0.46	45	1.2	87	9	129	0.052
4	1.7	46	0.22	88	3.3	130	0.02
5	0.24	47	2.4	89	0.43	131	0.097
6	0.61	48	0.18	90	0.54	132	0.1
7	0.95	49	0.15	91	0.35	133	0.099
8	0.42	50	2.5	92	0.058	134	0.24

9	0.44	51	20	93	0.32	135	0.2
10	13	52	0.48	94	0.058	136	0.033
11	0.13	53	2.6	95	0.082	137	0.054
12	6.5	54	0.24	96	0.079	138	0.075
13	4.4	55	3.9	97	0.022	139	0.02
14	0.67	56	0.72	98	1.9	140	0.15
15	0.038	57	0.1	99	0.072	141	0.14
16	0.28	58	2.8	100	0.034	142	0.027
17	0.22	59	0.34	101	0.074	143	0.046
18	0.32	60	0.48	102	0.074	144	0.055
19	0.047	61	0.29	103	0.086	145	0.32
20	0.17	62	0.21	104	0.98	146	1.1
21	0.03	63	0.48	105	0.12	147	0.25
22	0.066	64	0.1	106	0.11	148	0.15
23	0.082	65	0.29	107	0.33	149	0.027
24	0.12	66	0.14	108	0.026	150	2.3
25	4.4	67	0.05	109	0.093	151	1.8
26	8.8	68	0.11	110	0.28	152	0.6
27	1.7	69	0.58	111	0.1	153	0.56
28	48	70	0.082	112	0.22	154	0.17
29	16	71	0.22	113	31	155	1.2
30	2.7	72	1.1	114	3.9	156	3.5
31	1.8	73	0.33	115	1.2	157	0.26
32	0.44	74	2.0	116	0.83	158	1.7
33	0.3	75	2.7	117	0.19	159	15
34	3.2	76	14	118	0.085	160	3.0
35	1.8	77	3.8	119	0.091	161	0.89
36	6.9	78	0.36	120	4.3	162	4.6
37	0.2	79	0.59	121	0.045	163	2.5
38	2.6	80	3.8	122	0.033	164	7.4
39	0.18	81	7.0	123	0.026	165	14
40	5.2	82	1.0	124	0.056	166	0.38
41	1.2	83	0.077	125	0.038	167	0.82
42	0.073	84	0.21	126	0.17	127	0.1

鑒於其調節飢餓素O-醯基轉移酶(GOAT)之活性、尤其抑制活性的能力，根據本發明之通式**I**之化合物(包括其相應鹽)適用於治療可藉由飢餓素O-醯基轉移酶(GOAT)之抑制影響或調解的所有彼等疾病或病況。

因此，本發明係關於一種通式**I**之化合物，其作為藥劑。

此外，本發明係關於根據本發明之通式**I**之化合物或醫藥組合物之用途，其用於治療及/或預防患者、較佳人類之藉由飢餓素O-醯基轉移酶(GOAT)之抑制而調解的疾病或病況。

在又一態樣中，本發明係關於一種用於治療哺乳動物之藉由飢餓素O-醯基轉移酶(GOAT)之抑制而調解的疾病或病況之方法，該方法包括步驟：向需要該治療之患者、較佳人類投與治療有效量之本發明之化合物或醫藥組合物。

藉由飢餓素O-醯基轉移酶(GOAT)之抑制劑調解的疾病及病況涵蓋肥胖(包括但不限於患有普威二氏症候群(PWS)之患者的肥胖)、體重反彈、糖尿病(尤其第2型糖尿病)、胰島素抗性、PWS有關之攝食過量、暴食症、夜食症候群及酒精及/或麻醉劑依賴。

較佳地，本發明之化合物用於治療肥胖、體重反彈、第2型糖尿病、胰島素抗性、及PWS有關之攝食過量及肥胖。

更佳地，本發明之化合物用於治療肥胖、體重反彈、第2型糖尿病及胰島素抗性。

詳言之，根據本發明之化合物及醫藥組合物適用於治療肥胖(包括但不限於患有普威二氏症候群之患者的肥胖)、體重反彈、糖尿病(尤其第2型糖尿病)及胰島素抗性。

根據本發明之化合物最尤其適用於治療肥胖。

本發明進一步提供本發明之GOAT抑制劑以用於醫學治療之方法。

GOAT抑制劑尤其適用於減少食物攝入、促進體重減輕及抑制或減少體重增加。因此，其可用於治療個體之多種病況、疾病或病症，包括但不限於肥胖及各種肥胖相關之病況、疾病或病症，諸如糖尿病(例如第2型糖尿病)。應理解，因此可向受特徵為對食慾失當控制或者過度攝食之病況(諸如暴食症及普威二氏症候群)影響的個體投與GOAT抑制劑。

因此，本發明提供本發明之GOAT抑制劑以用於治療、抑制或減少體

重增加、促進體重減輕及/或減少體重超重之方法。可例如藉由控制食慾、攝食、食物攝入、卡路里攝入及/或能量消耗實現治療。

本發明亦提供本發明之GOAT抑制劑以用於治療肥胖以及相關疾病、病症及健康病況(包括但不限於病態肥胖、手術前肥胖、與肥胖有關之發炎、與肥胖有關之膽囊疾病及肥胖誘發之睡眠呼吸暫停及呼吸問題、軟骨變性、骨關節炎及肥胖或超重之生殖健康併發症(諸如不孕症))之方法。

本發明亦提供本發明之GOAT抑制劑以用於預防或治療以下疾病之方法：阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、糖尿病、第1型糖尿病、第2型糖尿病、前期糖尿病、胰島素抗性症候群、葡萄糖耐受性異常(IGT)、與升高的血糖水準相關之疾病病況、包括代謝症候群之代謝疾病、高血糖症、高血壓、致動脈粥樣硬化血脂異常、肝脂肪變性(「脂肪肝」；包括非酒精性脂肪肝病(NAFLD)，其自身包括非酒精性脂肪變性肝炎(NASH))、腎衰竭、動脈硬化(例如動脈粥樣硬化)、大血管疾病、微血管疾病、糖尿病性心臟病(包括糖尿病性心肌病及呈糖尿病併發症之心臟衰竭)、冠心病、周邊動脈疾病或中風。

本發明亦提供本發明之GOAT抑制劑，以用於降低循環LDL水準及/或增大HDL/LDL比之方法。

GOAT抑制劑對此等病況之效應可完全或部分經由對體重之效應來調解，或可與其無關。

本發明進一步提供本發明之GOAT抑制劑之用途，其用於製造用於治療、抑制或減少體重增加、促進體重減輕及/或減少體重超重之藥劑。

本發明亦提供本發明之GOAT抑制劑之用途，其用於製造用於治療肥胖以及相關疾病、病症及健康病況(包括但不限於病態肥胖、手術前肥

胖、與肥胖有關之發炎、與肥胖有關之膽囊疾病及肥胖誘發之睡眠呼吸暫停及呼吸問題、軟骨變性、骨關節炎及肥胖或超重之生殖健康併發症(諸如不孕症))之藥劑。

本發明亦提供本發明之GOAT抑制劑之用途，其用於製造用於預防或治療以下疾病之藥劑：阿茲海默氏病、糖尿病、第1型糖尿病、第2型糖尿病、前期糖尿病、胰島素抗性症候群、葡萄糖耐受性異常(IGT)、與升高的血糖水準相關之疾病病況、包括代謝症候群之代謝疾病、高血糖症、高血壓、致動脈粥樣硬化血脂異常、肝脂肪變性(「脂肪肝」；包括非酒精性脂肪肝病(NAFLD)，其自身包括非酒精性脂肪變性肝炎(NASH))、腎衰竭、動脈硬化(例如動脈粥樣硬化)、大血管疾病、微血管疾病、糖尿病性心臟病(包括糖尿病性心肌病及呈糖尿病併發症之心臟衰竭)、冠心病、周邊動脈疾病或中風。

本發明亦提供本發明之GOAT抑制劑之用途，其用於製造用於降低循環LDL水準及/或增大HDL/LDL比之藥劑。

本發明進一步提供在個體中治療、抑制或減少體重增加、促進體重減輕及/或減少體重超重之方法，該方法包含向個體投與治療有效量之本發明之GOAT抑制劑。

本發明亦提供治療個體之肥胖以及相關疾病、病症及健康病況(包括但不限於病態肥胖、手術前肥胖、與肥胖有關之發炎、與肥胖有關之膽囊疾病及肥胖誘發之睡眠呼吸暫停及呼吸問題、軟骨變性、骨關節炎及肥胖或超重之生殖健康併發症(諸如不孕症))之方法，該方法包含向個體投與治療有效量之本發明之GOAT抑制劑。

本發明亦提供預防或治療個體之以下疾病之方法：阿茲海默氏病、

糖尿病、第1型糖尿病、第2型糖尿病、前期糖尿病、胰島素抗性症候群、葡萄糖耐受性異常(IGT)、與升高的血糖水準相關之疾病病況、包括代謝症候群之代謝疾病、高血糖症、高血壓、致動脈粥樣硬化血脂異常、肝脂肪變性(「脂肪肝」；包括非酒精性脂肪肝病(NAFLD)，其自身包括非酒精性脂肪變性肝炎(NASH))、腎衰竭、動脈硬化(例如動脈粥樣硬化)、大血管疾病、微血管疾病、糖尿病性心臟病(包括糖尿病性心肌病及呈糖尿病併發症之心臟衰竭)、冠心病、周邊動脈疾病或中風，該方法包含向個體投與治療有效量之本發明之GOAT抑制劑。

本發明進一步提供在個體中降低循環LDL水準及/或增大HDL/LDL比之方法，該方法包含向個體投與治療有效量之本發明之GOAT抑制劑。

本發明進一步提供如上文所描述之GOAT抑制劑之用途，其用於美容(亦即非治療性)體重減輕之方法中。應理解，提及GOAT抑制劑之治療性用途及包含投與GOAT抑制劑之方法可同樣視為涵蓋該等組合物之用途及投與。

本發明之其他態樣及實施例將由以下揭示內容變得顯而易見。

每天可用之通式I之化合物的劑量範圍通常為每公斤體重0.001至10 mg，例如每公斤患者體重0.01至8 mg。各劑量單位宜含有0.1至1000 mg，例如0.5至500 mg。

實際治療有效量或治療劑量理所當然將視熟習此項技術者已知之因素而定，該等因素諸如患者之年齡及體重、投藥途徑及疾病嚴重程度。在任何情況下，化合物或組合物將基於患者之獨特病況以使得治療有效量得以遞送之劑量及方式投與。

根據本發明之化合物、組合物(包括與一或多種另外治療劑之任何組

合)可藉由經口、經皮、吸入、非經腸或舌下途徑投與。可能的投藥方法中，經口或靜脈內投藥係較佳的。

醫藥組合物

適用於視情況與一或多種其他治療劑組合投與式I化合物之製劑對於一般技術者而言將為顯而易見的，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、吸入劑及粉劑等。口服調配物，尤其固體形式(諸如錠劑或膠囊)為較佳的。醫藥活性化化合物之含量宜在組合物整體之0.1至90重量%，例如1至70重量%範圍內。

可例如藉由將一或多種根據式I之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)混合來獲得適合錠劑。錠劑亦可由若干層組成。熟練人員基於其專業知識將熟悉適用於所需製劑之具體賦形劑、載劑及/或稀釋劑。較佳的為適用於所需的具體調配物及投藥方法之彼等。根據本發明之製劑或調配物可利用熟練人員熟悉之本身已知的方法來製備，諸如藉由混合或組合至少一種根據本發明之式I之化合物或該種化合物的醫藥上可接受之鹽與一或多種賦形劑、載劑及/或稀釋劑。

組合療法

本發明化合物可作為組合療法之一部分與用於治療所討論疾病或病症之另一活性劑(例如抗糖尿病劑、抗肥胖劑、治療代謝症候群之藥劑、抗血脂異常劑、抗高血壓劑、質子泵抑制劑或消炎劑)一起投與。在該等情況下，兩種活性劑可例如以同一醫藥組合物或調配物中之組分或以獨立調配物一起或分別給出。

因此，本發明之化合物在與已知類型之抗糖尿病劑組合投與時可具

有一定益處，該抗糖尿病劑包括但不限於二甲雙胍、磺醯脲、格列奈(glinide)、DPP-IV抑制劑、格列酮(glitazone)、GLP-1受體促效劑(包括GLP-1或GLP-1類似物、腸促胰島素類似物-4或腸促胰島素類似物-4類似物、任何其他GLP-1受體促效劑(包括利拉魯肽(liraglutide) (Saxenda™, Victoza™)、度拉糖肽(Dulaglutide)或阿必魯肽(Albiglutide))或升糖素-GLP-1雙重促效劑，例如如WO2008/101017、WO2008/152403、WO2010/070252、WO2010/070253、WO2010/070255、WO2010/070251、WO2011/006497、WO2011/160630、WO2011/160633、WO2013/092703、WO2014/041195中所描述)、SGLT2抑制劑(亦即鈉-葡萄糖輸送之抑制劑，例如格列淨(gliflozin)，諸如恩格列淨(empagliflozin)、卡格列淨(canagliflozin)、達格列淨(dapagliflozin)或伊格列淨(ipragliflozin))、GPR40促效劑(FFAR1/FFA1促效劑，例如法西格列泛(fasiglifam))或胰島素或胰島素類似物。適當胰島素類似物之實例包括但不限於Lantus™、Novorapid™、Humalog™、Novomix™、Actraphane™ HM、Levemir™ Degludec™及Apidra™。就此而論，其他相關抗糖尿病劑包括GLP-1受體促效劑，諸如艾塞那肽(exenatide) (Byetta™及Bydureon™腸促胰島素類似物-4)及Byetta LAR™、利司那肽(lixisenatide) (Lyxumia™)及利拉魯肽(Victoza™)。

此外，本發明之化合物可與已知類型之抗肥胖劑組合使用，該抗肥胖劑包括但不限於肽YY或其類似物、神經肽Y (NPY)或其類似物、大麻素受體1拮抗劑、脂肪酶抑制劑、人類前胰島肽(Human proIslet Peptide, HIP)、黑色素皮質素受體4促效劑、GLP-1受體促效劑(包括GLP-1或GLP-1類似物、腸促胰島素類似物-4或腸促胰島素類似物-4類似

物、任何其他GLP-1受體促效劑(包括利拉魯肽(Saxenda™, Victoza™)、度拉糖肽或阿必魯肽)或升糖素-GLP-1雙重促效劑, 例如如WO2008/101017、WO2008/152403、WO2010/070252、WO2010/070253、WO2010/070255、WO2010/070251、WO2011/006497、WO2011/160630、WO2011/160633、WO2013/092703、WO2014/041195中所描述)、Orlistat™、Sibutramine™、苯丁胺、黑色素濃集激素受體1拮抗劑、CCK、澱粉素、普蘭林肽(pramlintide)及瘦素以及其類似物。

本發明之化合物可進一步與已知類型之抗高血壓劑組合使用, 該抗高血壓劑包括但不限於血管收縮素轉化酶抑制劑、血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑、 β -阻斷劑及鈣離子通道阻斷劑。

本發明之化合物可又進一步與已知類型之抗血脂異常劑組合使用, 該抗血脂異常劑包括但不限於斯達汀(statin)、纖維酸酯、菸酸、前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/第9型科星(Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PSCK9)抑制劑及膽固醇吸收抑制劑。

本發明之化合物亦可與已知類型之質子泵抑制劑(亦即具有作為 H^+/K^+ -ATP 酶抑制劑之藥理學活性的醫藥劑)組合使用, 該質子泵抑制劑包括但不限於苯并咪唑衍生物類型或咪唑吡啶衍生物類型之藥劑, 諸如Omeprazole™、Lansoprazole™、Dexlansoprazole™、Esomeprazole™、Pantoprazole™、Rabeprazole™、Zolpidem™、Alpidem™、Saripidem™或Necopidem™。

另外, 關於消炎治療, 本發明之化合物在與已知類型之消炎劑組合投與時可為有益的, 該消炎劑包括但不限於:

類固醇及皮質類固醇，諸如倍氯米松(beclomethasone)、甲基潑尼松龍(methylprednisolone)、倍他米松(betamethasone)、潑尼松(prednisone)、地塞米松(dexamethasone)及氫化可體松(hydrocortisone)；

非類固醇消炎劑(NSAID)，諸如丙酸衍生物(例如阿明洛芬(alminoprofen)、苯哌洛芬(benoxaprofen)、布氯酸(bucloxic acid)、卡洛芬(carprofen)、芬布芬(fenbufen)、非諾洛芬(fenoprofen)、氟洛芬(fluprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、布洛芬(ibuprofen)、吲哚洛芬(indoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、咪洛芬(mioprofen)、萘普生(naproxen)、奧沙普嗪(oxaprozin)、吡洛芬(pirprofen)、普拉洛芬(pranoprofen)、舒洛芬(suprofen)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)及硫哌洛芬(tioxaprofen))；乙酸衍生物(例如吲哚美辛(indomethacin)、阿西美辛(acemetacin)、阿氯芬酸(alclofenac)、環氯節酸(clidanac)、雙氯芬酸(diclofenac)、芬氯酸(fenclofenac)、芬克洛酸(fenclozic acid)、芬替酸(fentiazac)、呋羅芬酸(furofenac)、異丁芬酸(ibufenac)、伊索克酸(isoxepac)、哌平酸(oxpinac)、舒林酸(sulindac)、硫平酸(tiopinac)、托美丁(tolmetin)、齊多美辛(zidometacin)及佐美酸(zomepirac))；芬那酸(fenamic acid)衍生物(例如氟芬那酸(flufenamic acid)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(mefenamic acid)、尼氟酸(niflumic acid)及托芬那酸(tolfenamic acid))；聯苯羧酸衍生物(例如二氟尼柳(diflunisal)及氟苯柳(flufenisal))；昔康(oxicams)(例如伊索昔康(isoxicam)、吡羅昔康(piroxicam)、舒多昔康(sudoxicam)及替諾昔康(tenoxicam))；水楊酸鹽(例如乙醯水楊酸及柳氮磺胺吡啶

(sulfasalazine))；及吡唑啉酮(例如阿帕宗(apazone)、苯哌隆(beziperylon)、非普拉宗(feprazone)、莫非布宗(mofebutazone)、經布宗(oxyphenbutazone)及苯基丁氮酮)；

COX II抑制劑，諸如羅非昔布(rofecoxib)及塞內昔布(celecoxib)；干擾素 β (例如干擾素 β -1a或干擾素 β -1b)之製劑；

及某些其他化合物，諸如5-胺基水楊酸，及其前藥及醫藥學上可接受之鹽。

二甲雙胍亦經證明具有消炎特性(參見例如Haffner等人, *Diabetes* 54: 1566-1572 (2005))且因此亦可適用於與本發明之化合物組合。

上述組合搭配物之劑量通常為正常建議最低劑量的1/5至正常建議劑量的1/1。

較佳地，連合運動及/或飲食來投與本發明之化合物及/或包含本發明之化合物視情況與一或多種另外治療劑組合之醫藥組合物。

因此，在另一態樣中，本發明係關於根據本發明之化合物與一或多種於上下文所描述之另外治療劑組合之用途，其用於治療可藉由飢餓素O-醯基轉移酶(GOAT)之抑制影響或調解的疾病或病況，尤其如上下文所描述之疾病或病況。

在又一態樣中，本發明係關於一種用於治療患者之藉由飢餓素O-醯基轉移酶(GOAT)之抑制而調解的疾病或病況之方法，該方法包括向需要該治療之患者(較佳人類)投與治療有效量之本發明之化合物與治療有效量之一或多種於上下文中所描述之另外治療劑組合之步驟。

根據本發明之化合物與另外治療劑組合之使用可同時或以交錯時間進行。

根據本發明之化合物及一或多種另外治療劑可兩者一起存在於一種調配物(例如錠劑或膠囊)中，或分別存在於兩種相同或不同的調配物中(例如作為所謂的部件之套組(kit-of-parts))。

因此，在另一態樣中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含根據本發明之化合物及一或多種於上下文所描述之另外治療劑，視情況連同一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

本發明之其他特徵及優點將自以下更詳細之實例而變得顯而易見，該等實例以舉例方式說明本發明之原理。

實例

以下實例用來進一步解釋本發明而不限制本發明。

在下文中描述之化合物經由其在質譜儀中電離後之特徵質量及/或其在分析HPLC上之滯留時間來表徵。

HPLC方法：

方法1： 管柱：Waters XBridge C18，3×30 mm，2.5 μm

偵測：Agilent 1200與DA偵測器及MS偵測器

溶離劑A：水(0.1% NH₃)；溶離劑B：乙腈

梯度：	時間(分鐘)	溶離劑B之百分比	流速[mL/min]	溫度[°C]
	0.00	3	2.2	60
	0.20	3	2.2	60
	1.20	100	2.2	60
	1.25	100	3.0	60
	1.40	100	3.0	60

方法2： 管柱：Waters SunFire，3×30 mm，2.5 μm

偵測：Agilent 1200與DA偵測器及MS偵測器

溶離劑A：水(0.1%三氟乙酸)；溶離劑B：乙腈

梯度：	時間(分鐘)	溶離劑B之百分比	流速[mL/min]	溫度[°C]
	0.00	3	2.2	60
	0.20	3	2.2	60
	1.20	100	2.2	60
	1.25	100	3.0	60
	1.40	100	3.0	60

方法3： 管柱：Waters SunFire C18，3×30 mm，2.5 μm

偵測：Agilent 1200與DA偵測器及MS偵測器

溶離劑A：水(0.1%甲酸)；溶離劑B：乙腈

梯度：	時間(分鐘)	溶離劑B之百分比	流速[mL/min]	溫度[°C]
	0.00	3	2.2	60
	0.20	3	2.2	60
	1.20	100	2.2	60
	1.25	100	3.0	60
	1.40	100	3.0	60

方法4： 管柱：Waters XBridge C18，3×30 mm，2.5 μm

偵測：Agilent 1200與DA偵測器及MS偵測器

溶離劑A：水(0.1%甲酸)；溶離劑B：乙腈

梯度：	時間(分鐘)	溶離劑B之百分比	流速[mL/min]	溫度[°C]
	0.00	3	2.2	60
	0.20	3	2.2	60

1.20	100	2.2	60
1.25	100	3.0	60
1.40	100	3.0	60

方法5： 管柱：Waters XBridge C18，3×30 mm，2.5 μm

偵測：Agilent 1100與DAD、CTC自動取樣器及Waters MS

偵測器

溶離劑A：水(0.1% NH₄OH)；溶離劑B：乙腈

梯度：	時間(分鐘)	溶離劑B之百分比	流速[mL/min]	溫度[°C]
	0.00	2	2.0	60
	1.20	100	2.0	60
	1.40	100	2.0	60

方法10： 管柱：Waters XBridge C18，3.0×30 mm，2.5 μm

偵測：Waters Acquity與3100 MS

溶離劑A：水(0.1% NH₄OH)；溶離劑B：乙腈

梯度：	時間(分鐘)	溶離劑B之百分比	流速[mL/min]	溫度[°C]
	0.00	5	1.5	60
	1.30	99.0	1.5	60
	1.50	99.0	1.5	60

方法12： XBridge C18_3.0×30 mm，2.5 μm

偵測：Agilent 1200與DA偵測器及MS偵測器

溶離劑A：水(0.1% TFA)；溶離劑B：乙腈

梯度：	時間(分鐘)	溶離劑B之百分比	流速[mL/min]	溫度[°C]
	0.00	3	2.2	60

0.20	3	2.2	60
1.20	0	2.2	60
1.25	0	2.2	60
1.40	0	2.2	60

方法13： Sunfire C18_3.0×30 mm，2.5 μm

偵測： Waters Acquity，QDa偵測器

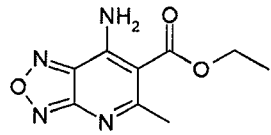
溶離劑A：水(0.1% TFA)；溶離劑B：乙腈(0.08% TFA)

梯度：	時間(分鐘)	溶離劑B之百分比	流速[mL/min]	溫度[°C]
	0.00	5	1.5	40
	1.30	100	1.5	40
	1.50	100	1.5	40
	1.60	5	1.5	40

製備起始化合物：



A 7-胺基-5-甲基-[1,2,5]嘔二唑并[3,4-b]吡啶-6-甲酸乙酯



將4-胺基-1,2,5-嘔二唑-3-甲腈(根據Chemistry of Heterocyclic Compounds (New York, NY, United States), 1994,第30卷, 第5期 第608-

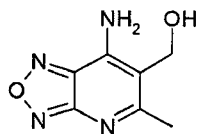
611頁製備)(1.00 g, 9.08 mmol)及乙醯乙酸乙酯(1.15 mL, 9.08 mmol)溶解於10 mL甲苯中。添加氯化錫(IV) (2.13 mL, 18.2 mmol), 且在回流下攪拌混合物30分鐘。在減壓下濃縮混合物, 且用NaHCO₃ (半飽和水溶液)稀釋殘餘物, 且用二氯甲烷萃取水相。將經合併之有機層乾燥, 且在減壓下濃縮。

產量: 2.47 g (理論值之98%)

質譜分析(ESI⁺): m/z = 223 [M+H]⁺

HPLC (方法1): 滯留時間= 0.85分鐘。

B 7-胺基-5-甲基-[1,2,5]嘔二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲醇



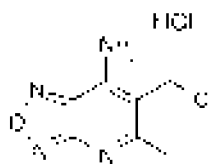
反應在氬氣氛圍下進行。將7-胺基-5-甲基-[1,2,5]嘔二唑并[3,4-b]吡啶-6-甲酸乙酯A (1.00 g, 3.60 mmol)於10 mL甲苯及5 mL四氫呋喃中之混合物冷卻至-78℃。添加雙(2-甲氧乙氧基)氫化鋁鈉(65%於甲苯中; 1.13 mL, 3.78 mmol)。使混合物升溫至室溫。在室溫下隔夜攪拌之後, 添加另外雙(2-甲氧乙氧基)氫化鋁鈉(65%於甲苯中, 1.13 mL, 3.78 mmol)。在進一步攪拌1.5小時之後, 將混合物用酒石酸鉀鈉(飽和水溶液)稀釋且用四氫呋喃/乙酸乙酯萃取兩次。將經合併之有機層乾燥, 且在減壓下濃縮。藉由RP-HPLC (改質劑: 三氟乙酸)純化殘餘物。

產量: 530 mg (理論值之81%)

質譜分析(ESI⁺): m/z = 181 [M+H]⁺

HPLC (方法3): 滯留時間= 0.24分鐘。

C 6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]嘔二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



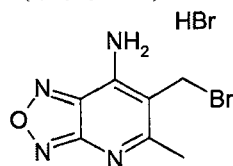
使7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲醇**B** (30.0 mg, 0.17 mmol)溶於0.2 mL N,N-二甲基甲醯胺中。緩慢逐滴添加亞硫醯氯(24 μ L, 0.33 mmol)。將混合物在室溫下攪拌20分鐘，且隨後在減壓下濃縮。

產量：33.0 mg (理論值之100%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 195 [M+H]⁺，對於HPLC分析對應於在添加甲醇後之甲醚類似物

HPLC (方法2)：滯留時間= 0.28分鐘。

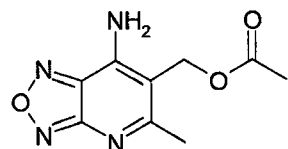
D 6-(溴甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-胺氫溴酸鹽



將7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲醇**B** (541 mg, 3.00 mmol)溶解於30 mL二氯甲烷中。逐滴添加三溴化磷(0.10 mL, 1.05 mmol)且將混合物在室溫下攪拌4天。將固體過濾且用二氯甲烷洗滌。

產量：850 mg (理論值之88%)

E 乙酸7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲酯



將7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲醇**B** (25.0 g, 139 mmol)懸浮於160 mL濃乙酸中，且在100℃下攪拌混合物1.5小時。在室溫下添加第三丁基-甲基-醚且攪拌混合物1小時。將固體過濾且用第三

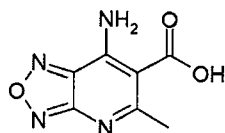
丁基-甲基-醚洗滌。在50°C下於真空中乾燥固體。

產量：23 g (理論值之75%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 223 [M+H]⁺

HPLC (方法3)：滯留時間= 0.68分鐘。

F 7-胺基-5-甲基-[1,2,5]嘔二唑并[3,4-b]吡啶-6-甲酸



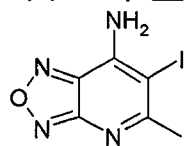
將7-胺基-5-甲基-[1,2,5]嘔二唑并[3,4-b]吡啶-6-甲酸乙酯A (5.00 g, 22.5 mmol)溶解於45 mL四氫呋喃中，且添加氫氧化鈉(1 M水溶液)(34 mL, 34 mmol)。將混合物在室溫下攪拌18小時。緩慢添加鹽酸(4 M水溶液)(8.4 mL, 34 mmol)，且在減壓下濃縮混合物以獲得固體殘餘物。將此固體物質過濾，用水沖洗且在減壓下進行乾燥。

產量：3.40 g (理論值之78%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 195 [M+H]⁺

HPLC (方法12)：滯留時間= 0.20分鐘。

G 6-碘-5-甲基-[1,2,5]嘔二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



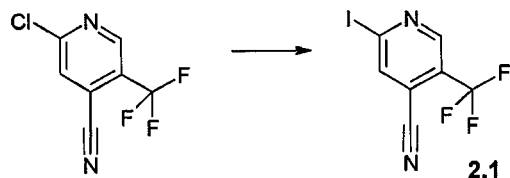
將7-胺基-5-甲基-[1,2,5]嘔二唑并[3,4-b]吡啶-6-甲酸F (3.40 g, 17.5 mmol)溶解於40 mL N,N-二甲基甲醯胺中，隨後依序添加碳酸氫鈉(1.77 g, 21.0 mmol)及N-碘代丁二醯亞胺(4.73 g, 21.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌18小時且隨後在減壓下進行濃縮。將殘餘物用水稀釋且攪拌10分鐘。過濾混合物以收集固體物質，將其用水洗滌且在減壓下乾燥。

產量：4.65 g (理論值之96%)

質譜分析(ESI^+) : $m/z = 277 [\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (方法12) : 滯留時間= 0.67分鐘。

2.1 2-碘-5-三氟甲基-異菸鹼腈



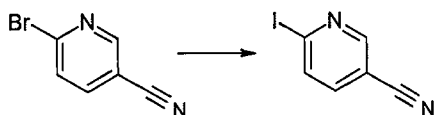
將2-氯-5-三氟甲基-異菸鹼腈(3.30 g, 16.0 mmol)溶解於20 ml二氯甲烷中且冷卻至 0°C 。添加氫碘酸(57%於水中, 1.58 mL, 12.0 mmol)且攪拌混合物48小時。將混合物用半飽和碳酸鉀及硫代硫酸鈉水溶液洗滌且隨後用濃氯化鈉水溶液洗滌。將有機層乾燥, 在減壓下濃縮且藉由RP-HPLC純化。

產量 : 2.82 g (理論值之28%)

質譜分析(ESI^+) : $m/z = 299 [\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (方法3) : 滯留時間= 1.01分鐘。

4.1 6-碘-菸鹼腈



將2-溴-5-氰基吡啶(購自Apollo-Inter) (7.50 g, 41.0 mmol)溶解於75 mL二噁烷中。添加碘化銅(I) (1.56 g, 8.20 mmol)及碘化鈉(15.4 g, 103 mmol)且攪拌混合物10分鐘。添加N,N'-二甲基乙二胺(1.75 mL, 16.4 mmol)且在 130°C 下攪拌混合物18小時。用半飽和碳酸氫鈉溶液萃取混合物。用乙酸乙酯萃取水相。將有機相乾燥, 且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(溶離劑: 環己烷/乙酸乙酯110/0 $\rightarrow$ 70/30)純化殘餘物。

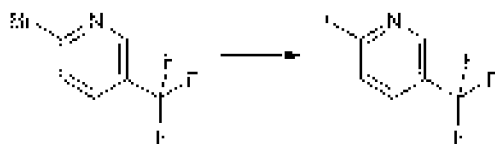
產量 : 6.60 g (理論值之70%)

質譜分析(ESI^+) : $m/z = 231 [\text{M}+\text{H}]^+$

第 46 頁(發明說明書)

HPLC (方法3)：滯留時間= 0.62分鐘。

6.1 2-碘-5-三氟甲基-吡啶



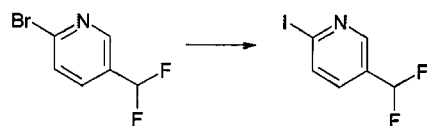
類似於實例4.1藉由以2-溴-5-三氟甲基-吡啶(購自Aldrich)為起始物質而獲得。

產量：理論值之93%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 274 [M+H]⁺

HPLC (方法3)：滯留時間= 1.03分鐘。

9.1 5-二氟甲基-2-碘-吡啶



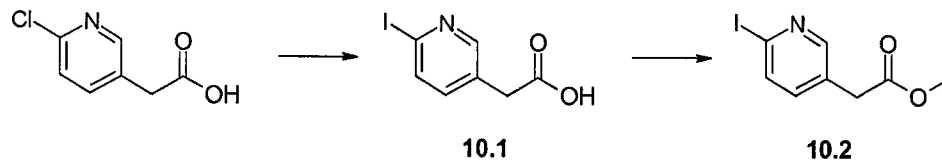
類似於實例4.1藉由以2-溴-5-二氟甲基-吡啶(購自Manchester)為起始物質而獲得。

產量：理論值之97%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 256 [M+H]⁺

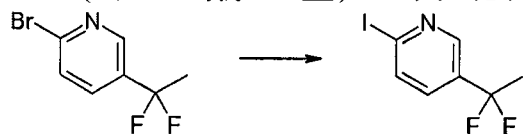
HPLC (方法3)：滯留時間= 0.91分鐘。

10.2 (6-碘-吡啶-3-基)-乙酸甲酯



如WO2008/71646第91頁中所描述來製備

11.1 5-(1,1-二氟-乙基)-2-碘-吡啶



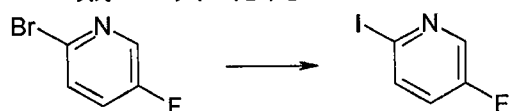
類似於實例4.1藉由以2-溴-5-(1,1-二氟-乙基)-吡啶(購自Manchester)為起始物質而獲得。

產量：理論值之95%

質譜分析(ESI⁻)：m/z = 270 [M+H]⁺

HPLC (方法3)：滯留時間= 1.00分鐘。

12.1 5-氟-2-碘-吡啶

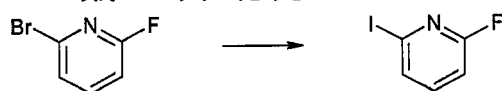


類似於實例4.1藉由以2-溴-5-氟-吡啶(購自Aldrich)為起始物質而獲得。

產量：理論值之83%

HPLC (方法3)：滯留時間= 0.86分鐘。

13.1 2-氟-6-碘-吡啶

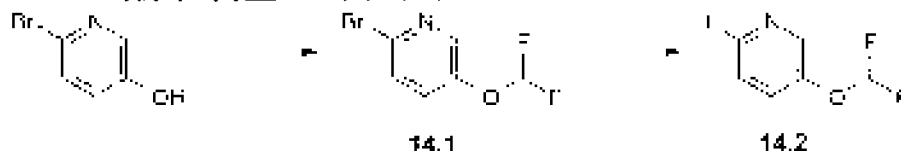


類似於實例4.1藉由以2-溴-6-氟-吡啶(購自ABCR)為起始物質而獲得。

產量：理論值之85%

HPLC (方法3)：滯留時間= 0.90分鐘。

14.2 5-二氟甲氧基-2-碘-吡啶



14.1 2-溴-5-二氟甲氧基-吡啶

將6-溴-吡啶-3-醇(購自ABCR) (0.50 g, 2.87 mmol)、氯-二氟-乙酸鈉(0.88 g, 5.75 mmol)及碳酸鉀(0.50 g, 3.59 mmol)溶解於5 ml N,N-二

甲基甲醯胺中且在80℃下攪拌18小時。添加水，且用乙醚萃取混合物兩次。將有機相乾燥，且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(溶離劑：環己烷/乙酸乙酯5%→15%)純化混合物。

產量：0.23 g (理論值之35%)

質譜分析(ESI⁻)：m/z = 224, 226 [M+H]⁺

HPLC (方法3)：滯留時間= 0.93分鐘。

14.2 5-二氟甲氧基-2-碘-吡啶

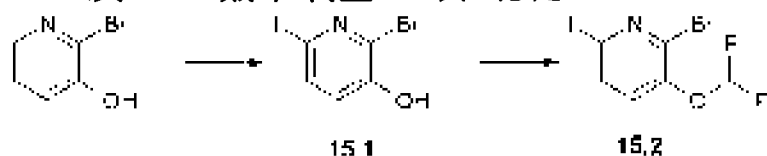
類似於實例4.1藉由以2-溴-5-二氟甲氧基-吡啶14.1為起始物質而獲得。

產量：理論值之99%

質譜分析(ESI⁻)：m/z = 272 [M+H]⁺

HPLC (方法2)：滯留時間= 0.99分鐘。

15.2 2-溴-3-二氟甲氧基-6-碘-吡啶



15.1 2-溴-6-碘-吡啶-3-醇

將2-溴-吡啶-3-醇(購自Aldrich) (1.00 g, 5.75 mmol)溶解於13 mL水中，添加碳酸鉀(1.51 g, 10.9 mmol)且攪拌混合物直至其變得均勻。添加固體碘(1.58 g, 6.21 mmol)且在100℃下攪拌混合物18小時。將混合物冷卻至室溫，用鹽酸(1 N水溶液)酸化且用乙酸乙酯萃取。將有機溶離份用硫酸鈉乾燥，且進行濃縮。

產量：理論值之82%

質譜分析(ESI⁻)：m/z = 299, 301 [M+H]⁺

HPLC (方法3)：滯留時間= 0.85分鐘。

第 49 頁(發明說明書)

15.2 2-溴-3-二氟甲氧基-6-碘-吡啶

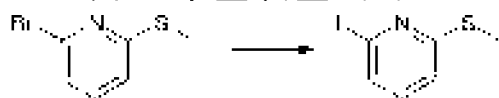
類似於中間物**14.1**藉由以2-溴-6-碘-吡啶-3-醇**15.1**及氯-二氟-乙酸鈉為起始物質而獲得。使用碳酸銨替代碳酸鉀。

產量：理論值之98%

質譜分析(ESI⁻)：m/z = 349, 351 [M+H]⁺

HPLC (方法3)：滯留時間= 1.04分鐘。

16.1 2-碘-6-甲基硫基-吡啶

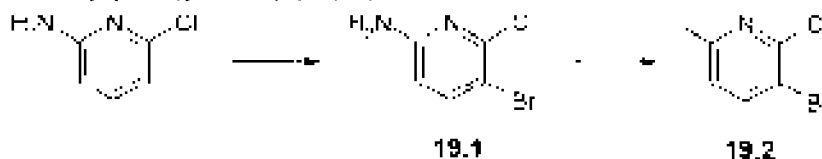


類似於實例**4.1**藉由以2-溴-6-(甲硫基)吡啶(購自Activate)為起始物質而獲得。在110℃下攪拌反應混合物20小時。隨後添加氨(32%水溶液, 40 mL), 且將反應物傾入水中, 且用二氯甲烷萃取, 用硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。

產量：理論值之92%

HPLC (方法3)：滯留時間= 1.08分鐘。

19.2 3-溴-2-氯-6-碘-吡啶



19.1 5-溴-6-氯-吡啶-2-基胺

將6-氯-吡啶-2-基胺(購自Aldrich) (1.50 g, 11.7 mmol)溶解於15 mL N,N-二甲基甲醯胺中且冷卻至5℃。添加1-溴-吡咯啶-2,5-二酮(2.28 g, 12.8 mmol)且將混合物緩慢升溫至室溫。將混合物傾於冰水上, 且將沈澱物藉由過濾來收集, 且在真空下乾燥。

產量：理論值之91%

質譜分析(ESI⁻)：m/z = 207, 209 [M+H]⁺

HPLC (方法4)：滯留時間= 0.87分鐘。

19.2 3-溴-2-氯-6-碘-吡啶

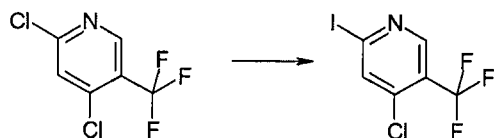
將5-溴-6-氯-吡啶-2-基胺**19.1** (2.00 g, 9.64 mmol)溶解於20 mL四氫呋喃中，添加碘化銅(I) (2.75 g, 14.5 mmol)，且添加二碘甲烷(6.2 ml, 77.1 mmol)及亞硝酸第三丁酯(4.59 ml, 38.6 mmol)。在回流下攪拌混合物1小時，且隨後將其冷卻至室溫且進行濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，且用10%硫代硫酸鈉水溶液及飽和碳酸氫鈉水溶液萃取。將有機層用鹽水洗滌，乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(溶離劑：環己烷/乙酸乙酯 0%→5%)純化混合物。

產量：1.80 g (理論值之58%)

質譜分析(ESI⁻)：m/z = 318 [M+H]⁺

HPLC (方法4)：滯留時間= 1.00分鐘。

20.1 4-氯-2-碘-5-三氟甲基-吡啶

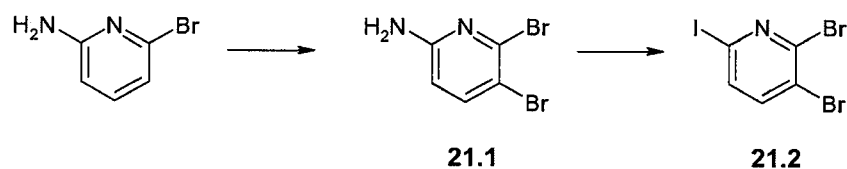


將2,4-二氯-5-三氟甲基-吡啶(購自Manchester) (1.00 g, 4.63 mmol)溶解於6.0 mL乙腈中。添加碘化鈉(694 mg, 4.63 mmol)及乙醯氯(329 μL, 4.63 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌3.5小時。將混合物用乙酸乙酯稀釋，用半飽和碳酸氫鈉及硫代硫酸鈉溶液洗滌，乾燥且在減壓下濃縮。藉由製備RP-HPLC (改質劑：三氟乙酸)純化殘餘物。

產量：220 mg (理論值之15%)

HPLC (方法4)：滯留時間= 1.02分鐘。

21.2 2,3-二溴-6-碘-吡啶



21.1

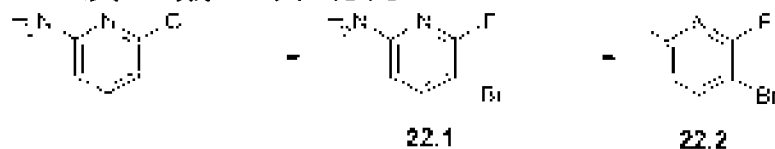
如WO2005/100353第21頁中所描述來製備5,6-二溴-吡啶-2-基胺。

21.2 2,3-二溴-6-碘-吡啶

類似於實例19.2藉由以5,6-二溴-吡啶-2-基胺及亞硝酸第三丁酯為起始物質而獲得。

產量：理論值之80%

22.2 3-溴-2-氟-6-碘-吡啶



22.1 5-溴-6-氟-吡啶-2-基胺

類似於實例19.1藉由以6-氟-吡啶-2-基胺(購自Activate)及1-溴-吡咯啶-2,5-二酮為起始物質而獲得。

產量：理論值之60%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 191, 193 [M+H]⁺

HPLC (方法4)：滯留時間= 0.75分鐘。

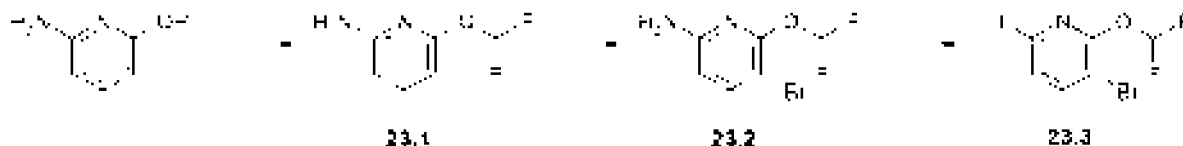
22.2 3-溴-2-氟-6-碘-吡啶

類似於實例19.2藉由以5-溴-6-氟-吡啶-2-基胺22.1及亞硝酸第三丁酯為起始物質而獲得。

產量：理論值之61%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 301, 303 [M+H]⁺

HPLC (方法4)：滯留時間= 0.96分鐘。

23.3 3-溴-2-二氟甲氧基-6-碘-吡啶**23.1 6-二氟甲氧基-吡啶-2-基胺**

類似於中間物**14.1**藉由以6-胺基-吡啶-2-醇(購自Acros)及氯-二氟-乙酸鈉為起始物質而獲得。在100℃下攪拌18小時，用乙酸乙酯及半飽和碳酸氫鈉水溶液替代乙醚萃取。將有機相用鹽水洗滌，乾燥且濃縮。

產量：理論值之64%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 161 [M+H]⁺

HPLC (方法4)：滯留時間= 0.71分鐘。

23.2 5-溴-6-二氟甲氧基-吡啶-2-基胺

類似於實例**19.1**藉由以6-二氟甲氧基-吡啶-2-基胺**23.1**及1-溴-吡咯啉-2,5-二酮為起始物質而獲得。

產量：理論值之94%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 240, 242 [M+H]⁺

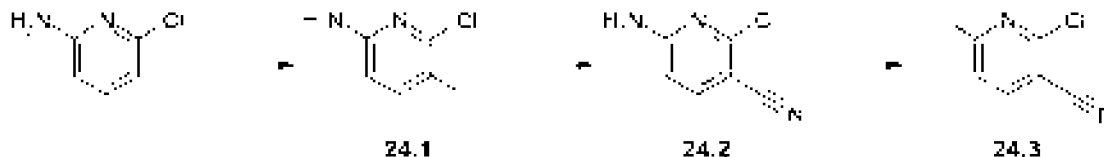
HPLC (方法4)：滯留時間= 0.89分鐘。

23.3 3-溴-2-二氟甲氧基-6-碘-吡啶

類似於實例**19.2**藉由以5-溴-6-二氟甲氧基-吡啶-2-基胺**23.2**及亞硝酸第三丁酯為起始物質而獲得。

產量：理論值之34%

HPLC (方法4)：滯留時間= 1.04分鐘。

24.3 2-氯-6-碘-菸鹼腈

24.1 6-氯-5-碘-吡啶-2-基胺

類似於實例19.1藉由以6-氯-吡啶-2-基胺(購自Aldrich)為起始物質而獲得，在室溫下添加N-碘代丁二醯亞胺(溫度上升直至80°C)且攪拌15分鐘。將混合物傾於冰水上，且將沈澱物過濾，且在真空下乾燥。

產量：理論值之94%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 255 [M+H]⁺

HPLC (方法12)：滯留時間= 0.82分鐘。

24.2 6-胺基-2-氯-菸鹼腈

將6-氯-5-碘-吡啶-2-基胺24.1 (4.00 g, 15.7 mmol)溶解於15 mL N,N-二甲基甲醯胺中，添加氰化鋅(0.997 g, 8.50 mmol)且劇烈攪拌混合物同時用氫氣流吹掃混合物5分鐘。添加參(二亞苄基丙酮)-二鈀(0) (0.642 g, 0.701 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(0.784 g, 1.42 mmol)且在120 °C下攪拌10分鐘。用乙酸乙酯及半飽和碳酸氫鈉水溶液萃取混合物。將有機相經矽膠過濾，且進行濃縮。藉由矽膠層析法(溶離劑：環己烷/乙酸乙酯100/0→50/50)純化混合物。

產量：1.60 g (理論值之66%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 154 [M+H]⁺

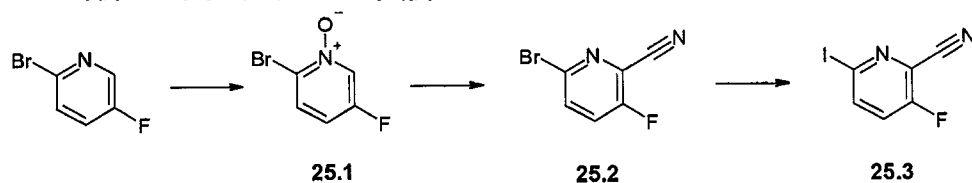
HPLC (方法1)：滯留時間= 0.60分鐘

24.3 2-氯-6-碘-菸鹼腈

類似於實例19.2藉由以6-胺基-2-氯-菸鹼腈24.2及亞硝酸第三丁酯為起始物質而獲得。

產量：理論值之60%

HPLC (方法4)：滯留時間= 0.87分鐘。

25.3 3-氟-6-碘-吡啶-2-甲腈**25.1 2-溴-5-氟-吡啶1-氧化物**

將2-溴-5-氟-吡啶(購自Activate) (8.60 g, 48.9 mmol)溶解於75 mL 二氯甲烷中，隨後冷卻至0°C，且添加三氟乙酸酐(20.4 ml, 147 mmol)。逐滴添加過氧化氫(30%水溶液, 5.9 ml, 58.6 mmol)，且在室溫下攪拌反應物18小時。將混合物小心地傾於稀飽和碳酸氫鈉水溶液上。將有機相分離，乾燥且在減壓下濃縮。

產量：7.18 g (理論值之76%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 192, 194 [M+H]⁺

HPLC (方法12)：滯留時間= 0.19分鐘

25.2 6-溴-3-氟-吡啶-2-甲腈

在室溫下攪拌2-溴-5-氟-吡啶1-氧化物**25.1** (7.18 g, 37.4 mmol)及硫酸二甲酯(3.9 ml, 41.1 mmol) 72小時。將殘餘物溶解於35 mL水中且冷卻至0°C。向此反應混合物添加氰化鈉(7.45 g, 146 mmol)於35 ml水中之製備溶液，且在0°C下攪拌混合物20分鐘。將固體藉由過濾來收集，且在減壓下乾燥。

產量：6.38 g (理論值之85%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 200, 202 [M+H]⁺

HPLC (方法12)：滯留時間= 0.79分鐘

25.3 3-氟-6-碘-吡啶-2-甲腈

類似於實例**4.1**藉由以6-溴-3-氟-吡啶-2-甲腈**25.2**為起始物質而獲

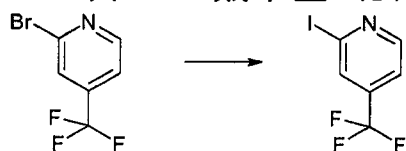
得。

產量：理論值之74%

質譜分析(ESI⁻)：m/z = 248 [M+H]⁺

HPLC (方法12)：滯留時間= 0.83分鐘。

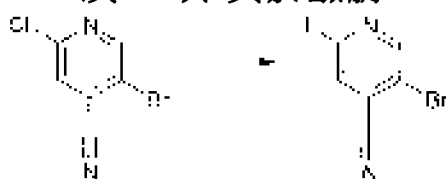
26.1 2-碘-4-三氟甲基-吡啶



類似於中間物**20.1**藉由以2-溴-4-三氟甲基-吡啶(購自Activate)、乙醯氯及碘化鈉為起始物質而獲得。

產量：理論值之99%

27.1 5-溴-2-碘-異菸鹼腈

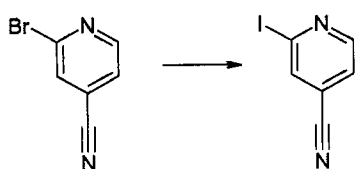


類似於中間物**20.1**藉由以5-溴-2-氯-異菸鹼腈(購自Apollo)、乙醯氯及碘化鈉為起始物質而獲得。

產量：理論值之86%

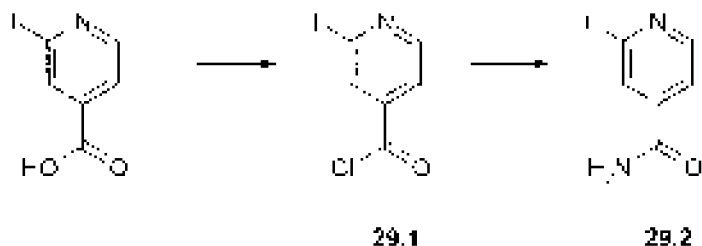
HPLC (方法3)：滯留時間= 0.99分鐘。

28.1 2-碘-異菸鹼腈



類似於中間物**20.1**藉由以2-溴-異菸鹼腈(購自Activate)、乙醯氯及碘化鈉為起始物質而獲得。

產量：理論值之87%

29.2 2-碘-異菸鹼醯胺**29.1 2-碘-異菸鹼醯氯**

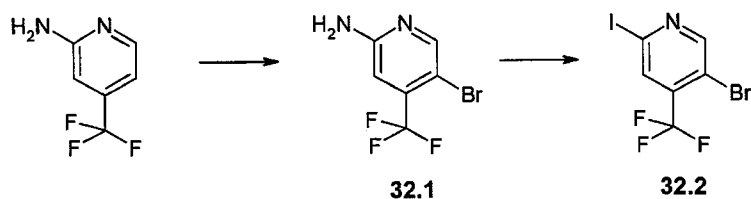
向2-碘異菸酸(購自Adesis) (0.750 g, 3.01 mmol)溶解於10 ml二氯甲烷中之溶液中添加乙二醯氯(0.284 ml, 3.31 mmol)。將混合物在室溫下攪拌18小時且原樣用於下一步驟。

產量：0.80 g (理論值之99%)

29.2 2-碘-異菸鹼醯胺

向含有2-碘-異菸鹼醯氯**29.1** (0.800 g, 2.99 mmol)於10 mL二氯甲烷中之粗反應溶液添加氨溶液(32%水溶液, 1.59 g, 29.9 mmol), 攪拌30分鐘且在減壓下濃縮。

產量：0.49 g (理論值之65%)

32.2 5-溴-2-碘-4-三氟甲基-吡啶**32.1 5-溴-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺**

類似於實例**19.1**藉由以4-三氟甲基-吡啶-2-基胺(購自Manchester)及1-溴-吡咯啶-2,5-二酮為起始物質而獲得。將混合物傾入水中, 用乙酸乙酯萃取且用半飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。將有機相乾燥, 且在減壓下濃縮。

產量：1.43 g (理論值之96%)

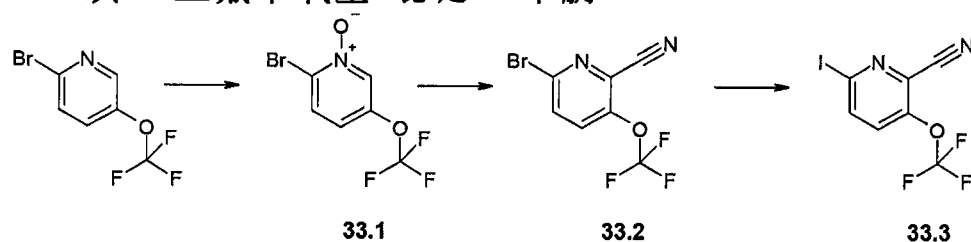
質譜分析(ESI⁻) : $m/z = 240, 242 [M+H]^+$

32.2 5-溴-2-碘-4-三氟甲基-吡啶

類似於實例19.2藉由以5-溴-4-三氟甲基-吡啶-2-基胺32.1及亞硝酸第三丁酯為起始物質而獲得。

產量：理論值之60%

33.3 6-碘-3-三氟甲氧基-吡啶-2-甲腈



33.1 2-溴-5-(三氟甲氧基)吡啶-1-鎧-1-醇鹽

將市售2-溴-5-(三氟甲氧基)吡啶(Manchester)溶解於20 mL二氯甲烷中且冷卻至0°C。添加三氟乙酸酐(2.26 mL, 16.1 mmol)及過氧化氫(35%水溶液, 0.941 mL, 10.7 mmol), 且攪拌混合物18小時。將反應混合物緩慢傾入飽和碳酸氫鈉水溶液中且用二氯甲烷萃取。將經合併之有機相乾燥, 且在減壓下濃縮。

產量：1.40 g (理論值之100%)

質譜分析(ESI⁻) : $m/z = 257, 259 [M+H]^+$

HPLC (方法3) : 滯留時間= 0.728分鐘。

33.2 6-溴-(3-三氟甲氧基)吡啶-2-甲腈

將2-溴-5-(三氟甲氧基)吡啶-1-鎧-1-醇鹽33.1 (1.40 g, 5.43 mmol)溶解於10 mL乙腈中。添加三乙胺(1.14 mL, 8.1 mmol)及氰化三甲基矽烷(1.46 mL, 10.8 mmol), 且在80°C下攪拌混合物40小時。將混合物用乙酸乙酯稀釋, 在減壓下濃縮且藉由矽膠層析(利用100/0至80/20之環己

烷/乙酸乙酯的溶劑梯度)純化。

產量：0.80 g (理論值之55%)

質譜分析(ESI⁻)：m/z = 266, 268 [M+H]⁺

HPLC (方法3)：滯留時間= 1.03分鐘。

33.3 6-碘-3-三氟甲氧基-吡啶-2-甲腈

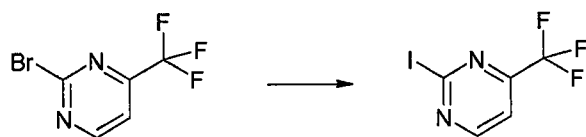
類似於實例4.1藉由以6-溴-3-三氟甲氧基-吡啶-2-甲腈33.2為起始物質而獲得且在110°C下攪拌20小時。添加氨(32%溶液, 40 mL), 且將反應物傾入水中, 且用二氯甲烷萃取, 用硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。

產量：理論值之94%

質譜分析(ESI⁻)：m/z = 315 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.99分鐘。

34.1 2-碘-4-三氟甲基-嘓啶

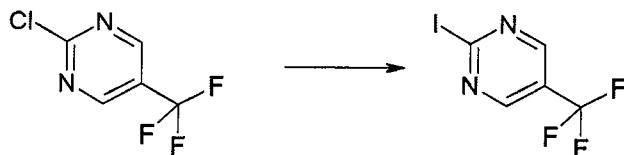


類似於實例46.3藉由以2-溴-4-三氟甲基-嘓啶(購自Activate)及氫碘酸(57%水溶液)為起始物質而獲得。將混合物溶解於二噁烷(5 mL)中且在50°C下攪拌3小時。隨後將混合物用乙酸乙酯萃取且用半飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。用20%硫代硫酸鈉水溶液及半飽和氯化鈉水溶液洗滌有機相。將有機相乾燥, 且濃縮。

產量：理論值之96%

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.90分鐘。

35.1 2-碘-5-(三氟甲基)嘓啶

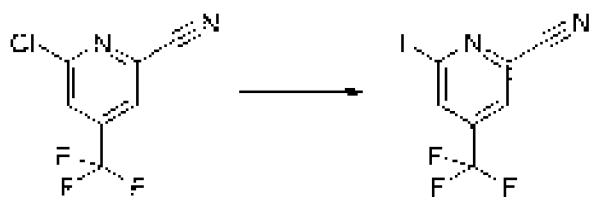


第 59 頁(發明說明書)

類似於實例**46.3**藉由以2-氯-5-(三氟甲基)吡啶(購自Manchester)、碘化鈉及氫碘酸(57%水溶液)為起始物質而獲得。將混合物溶解於二噁烷(30 mL)中，在80°C下攪拌1小時，冷卻至室溫，且用乙酸乙酯萃取，且用半飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。用20%硫代硫酸鈉水溶液及半飽和氯化鈉水溶液洗滌有機相。將有機相乾燥，且濃縮。

產量：理論值之100%

36.1 6-碘-4-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈



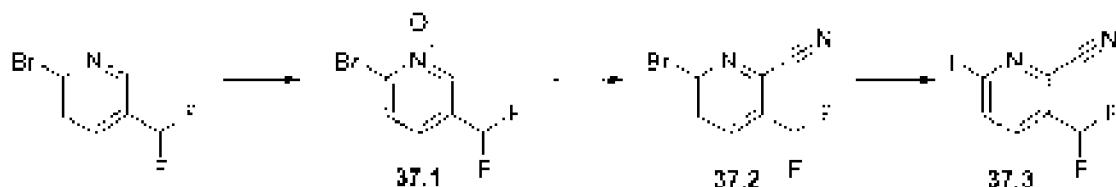
類似於中間物**20.1**藉由以6-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈(購自Arkpharma)、乙醯氯及碘化鈉為起始物質而獲得。在50°C下攪拌混合物18小時。將混合物傾入碳酸氫鈉水溶液中，且用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥，且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(利用100/0至90/10的環己烷/乙酸乙酯之溶劑梯度)純化殘餘物。

產量：理論值之66%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 299 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.98分鐘。

37.3 3-(二氟甲基)-6-碘吡啶-2-甲腈



37.1 2-溴-5-(二氟甲基)吡啶-1-鎧-1-醇鹽

類似於實例**33.1**藉由以2-溴-5-二氟甲基-吡啶(購自Manchester)為起

始物質而獲得。

產量：理論值之79%

37.2 6-溴-3-(二氟甲基)吡啶-2-甲腈

向2-溴-5-(二氟甲基)吡啶-1-鎗-1-醇鹽**37.1** (10.0 g, 44.6 mmol)於10 mL乙腈中之溶液中添加三乙胺(9.4 ml, 67.0 mmol)及氰化三甲基矽烷(12.0 ml, 89.3 mmol)。在80℃下攪拌混合物18小時，添加矽膠且在減壓下濃縮溶劑。藉由矽膠層析法(溶離劑：環己烷/乙酸乙酯100/0→75/25)純化混合物。

產量：6.3 g (理論值之61%)

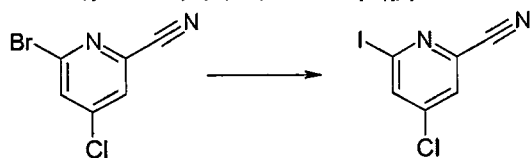
37.3 3-(二氟甲基)-6-碘吡啶-2-甲腈

類似於中間物**20.1**藉由以6-溴-3-(二氟甲基)吡啶-2-甲腈**37.2**、乙醯氯及碘化鈉為起始物質而獲得。在50℃下攪拌混合物30分鐘。添加乙酸乙酯，且用半濃縮碳酸氫鈉水溶液、20%硫代硫酸鈉水溶液及鹽水洗滌混合物。將有機相乾燥，且濃縮。

產量：理論值之95%

質譜分析(ESI⁻)：m/z = 280 [M+H]⁺

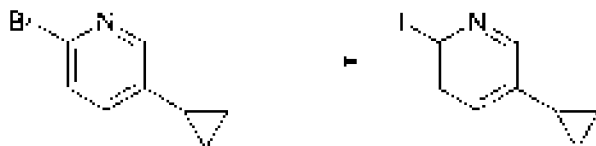
38.1 4-氯-6-碘吡啶-2-甲腈



類似於實例**4.1**藉由以6-溴-4-氯吡啶-2-甲腈(購自Enamine)為起始物質而獲得且在110℃下攪拌20小時。添加氨(32%於水中，40 mL)且用水稀釋反應物。將水相用二氯甲烷萃取，用硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。

產量：理論值之95%

39.1 5-環丙基-2-碘吡啶



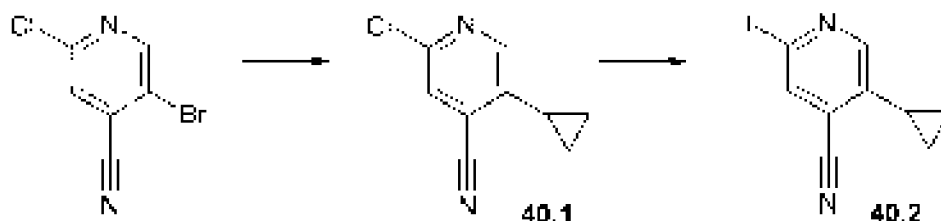
將2-溴-5-環丙基吡啶(購自Combi-Phos) (500 mg, 2.52 mmol)溶解於5 mL二噁烷中。添加碘化銅(I) (96.2 mg, 0.50 mmol)、碘化鈉(946 mg, 6.31 mmol)及N,N'-二甲基乙二胺(105 mg, 1.01 mmol)，且在130°C下攪拌混合物2小時。添加乙酸乙酯，且用半濃縮碳酸氫鈉水溶液洗滌混合物。將有機相乾燥，且在減壓下濃縮。

產量：541 mg (理論值之87%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 245 [M+H]⁺

HPLC (方法2)：滯留時間= 0.97分鐘。

40.2 5-環丙基-2-碘吡啶-4-甲腈



40.1 2-氯-5-環丙基吡啶-4-甲腈

在氬氣氛圍下將5-溴-2-氯吡啶-4-甲腈(購自Apollo) (100 mg, 0.46 mmol)溶解於2.5 mL四氫呋喃中。添加1,1'-雙-(二苯膦基)-二茂鐵二氯鈾(II) (110 mg, 0.15 mmol)及溴化環丙基鋅(4.6 mL, 2.30 mmol)，且在50°C下攪拌混合物18小時。將反應物用碳酸氫鈉溶液淬滅且用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥，且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(利用99/1至62/38的石油醚/乙酸乙酯之溶劑梯度)純化殘餘物。

產量：35 mg (理論值之43%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 179 [M+H]⁺

HPLC (方法2)：滯留時間= 0.97分鐘。

40.2 5-環丙基-2-碘吡啶-4-甲腈

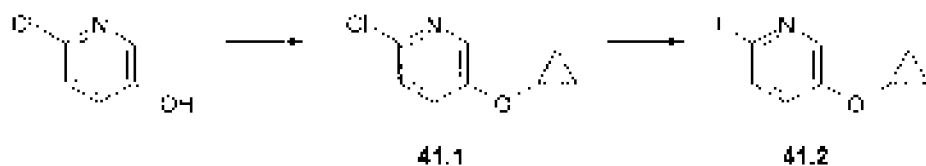
類似於中間物**20.1**藉由以2-氯-5-環丙基吡啶-4-甲腈**40.1**、碘化鈉及乙醯氯為起始物質而獲得。在80℃下攪拌混合物4小時。添加乙酸乙酯，且將混合物用半濃縮碳酸氫鈉水溶液及20%硫代硫酸鈉水溶液洗滌，且用鹽水洗滌。將有機相乾燥，且在減壓下濃縮。藉由RP-HPLC (改質劑：甲酸)純化殘餘物。

產量：理論值之64%

質譜分析(ESI⁻)：m/z = 270 [M+H]⁺

HPLC (方法2)：滯留時間= 0.999分鐘。

41.2 5-環丙氧基-2-碘吡啶



41.1 如WO2014/114578第99及101頁中所描述來製備5-環丙氧基-2-氯吡啶。

41.2 5-環丙氧基-2-碘吡啶

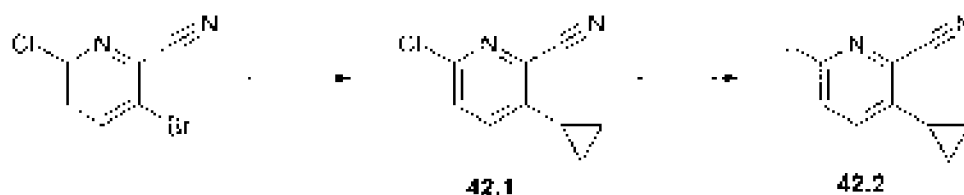
類似於中間物**20.1**藉由以乙腈中之2-氯-5-環丙氧基吡啶**41.1**、碘化鈉及乙醯氯為起始物質而獲得。在80℃下攪拌混合物2天。添加乙酸乙酯，且用半濃縮碳酸氫鈉水溶液、10%硫代硫酸鈉水溶液及鹽水洗滌混合物。將有機相乾燥，且濃縮。藉由RP-HPLC (改質劑：甲酸)純化殘餘物。

產量：理論值之8%

質譜分析(ESI⁻)：m/z = 261 [M+H]⁺

HPLC (方法2)：滯留時間= 0.99分鐘。

42.2 3-環丙基-6-碘吡啶-2-甲腈



42.1 6-氯-3-環丙基吡啶-2-甲腈

類似於實例**40.1**藉由以3-溴-6-氯-吡啶-2-甲腈(來自Aldrich)為起始物質而獲得。

產量：1.44 g (理論值之87%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 179 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.98分鐘。

42.2 3-環丙基-6-碘吡啶-2-甲腈

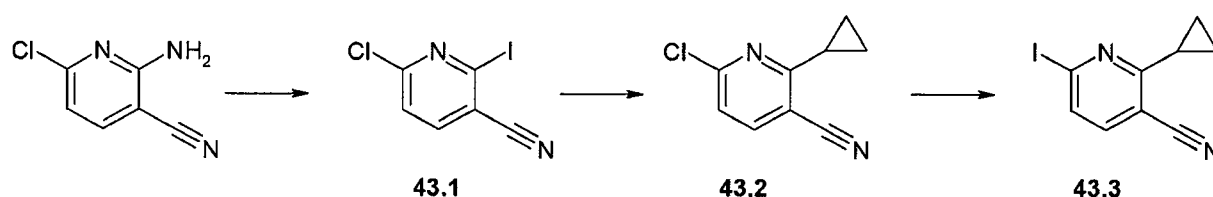
類似於中間物**20.1**藉由以乙腈中之6-氯-3-環丙基吡啶-2-甲腈**42.1**、碘化鈉及乙醯氯為起始物質而獲得。在80℃下攪拌混合物2天。添加乙酸乙酯，且用半濃縮碳酸氫鈉水溶液、10%硫代硫酸鈉水溶液及鹽水洗滌混合物。將有機相乾燥，且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(利用94/6至84/16的環己烷/乙酸乙酯之溶劑梯度)純化殘餘物。

產量：理論值之29%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 270 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.99分鐘。

43.3 2-環丙基-6-碘吡啶-3-甲腈



43.1 如US2016/0075704第287-289段中所描述來製備6-氯-2-碘吡啶-3-甲腈。

43.2 6-氯-2-環丙基吡啶-3-甲腈

類似於實例**40.1**藉由以6-氯-2-碘吡啶-3-甲腈**43.1**為起始物質而獲得。

產量：926 mg (理論值之69%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 179 [M+H]⁺

HPLC (方法2)：滯留時間= 1.04分鐘。

43.3 2-環丙基-6-碘吡啶-3-甲腈

類似於中間物**20.1**藉由以乙腈中之6-氯-2-環丙基吡啶-3-甲腈**43.2**、碘化鈉及乙醯氯為起始物質而獲得。在80°C下攪拌混合物2天。添加乙酸乙酯，且用半濃縮碳酸氫鈉水溶液、10%硫代硫酸鈉溶液及鹽水洗滌混合物。將有機相乾燥，且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(利用92/8至53/47的石油醚/二氯甲烷之溶劑梯度)純化殘餘物。

產量：118 mg (理論值之9%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 270 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 1.06分鐘。

44.1 2-碘-5-甲基硫基-吡啶



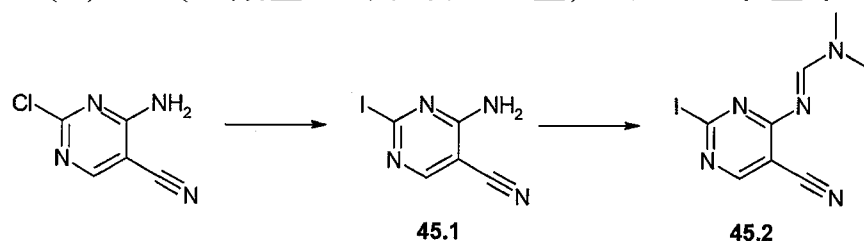
類似於實例**4.1**藉由以2-溴-5-(甲硫基)吡啶(來自Chembridge)為起始物質而獲得。在110°C下攪拌反應混合物20小時。添加氨(32%溶液，40 mL)，將反應物傾入水中，且用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥，且在減壓下濃縮。

產量：理論值之97%

質譜分析(ESI⁻) : $m/z = 252$ $[M+H]^+$

HPLC (方法1): 滯留時間= 0.93分鐘。

45.2 (E)-N'-(5-氟基-2-碘嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲亞胺鹽胺



45.1 4-胺基-2-碘嘧啶-5-甲腈

將4-胺基-2-氯嘧啶-5-甲腈(來自Alfa) (0.80 g, 5.18 mmol)溶解於8 mL乙腈中。添加碘基三甲基矽烷(0.7 mL, 5.18 mmol), 且在80°C下攪拌混合物4小時。添加乙酸乙酯, 且用濃碳酸氫鈉水溶液洗滌混合物。將有機相乾燥, 且在減壓下濃縮。

產量：1.0 g (理論值之81%)

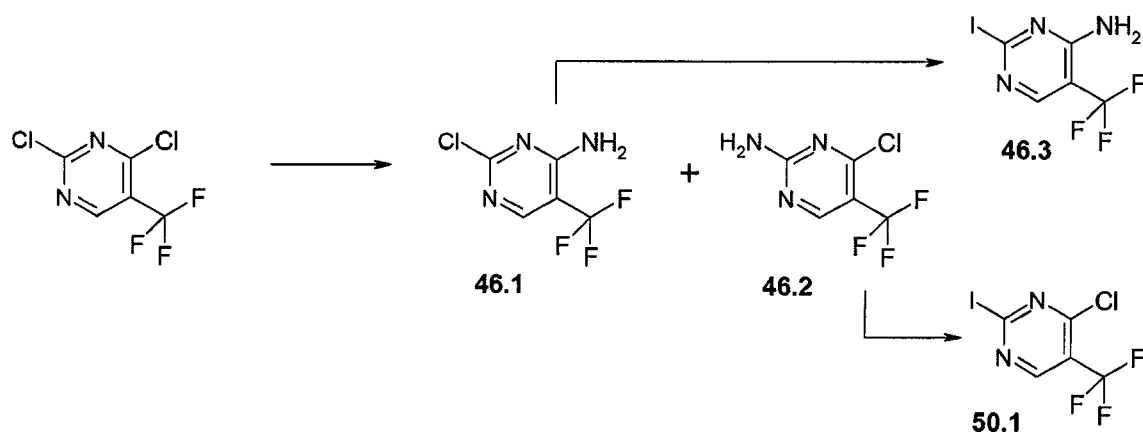
質譜分析(ESI^+) : $m/z = 247$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

45.2 (E)-N'-(5-氰基-2-碘嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲亞胺鹽胺

類似於實例**164.1**藉由以4-胺基-2-碘嘧啶-5-甲腈**45.1**為起始物質而獲得。攪拌混合物2小時。添加乙酸乙酯，且用半濃縮碳酸氫鈉水溶液洗滌混合物。將有機相乾燥，且在減壓下濃縮。

產量：490 mg (理論值之80%)

46.3 2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺



46.1 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺

將2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶(來自Tosch) (40.0 g, 184 mmol)溶解於300 mL四氫呋喃中，且將混合物冷卻至0℃。逐滴添加氨(32%於水中；30.0 mL, 496 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌18小時。添加乙酸乙酯，且用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌反應混合物。將有機相在減壓下濃縮，且藉由矽膠層析(利用100/0至50/50之環己烷/乙酸乙酯的溶劑梯度)純化。

產量：17.6 g (理論值之48%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 198 [M+H]⁺

HPLC (方法4)：滯留時間= 0.69分鐘。

46.2 4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺

利用2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶及氨，以副產物形式獲得。

產量：18.6 g (理論值之48%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 198 [M+H]⁺

HPLC (方法4)：滯留時間= 0.81分鐘。

46.3 2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺

將2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺**46.1** (3.00 g, 15.2 mmol)及碘化鈉(6.83 g, 45.6 mmol)懸浮於30 mL二噁烷中。添加氫碘酸(57%水溶液；

1.76 mL, 15.2 mmol), 且在50℃下攪拌混合物30分鐘。添加飽和碳酸氫鈉水溶液, 且藉由過濾來收集沈澱物。藉由矽膠層析(利用100/0至80/20之環己烷/乙酸乙酯的溶劑梯度)純化固體。

產量: 1.90 g (理論值之43%)

質譜分析(ESI⁻): m/z = 290 [M+H]⁺

HPLC (方法1): 滯留時間= 0.75分鐘。

50.1 4-氯-2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶

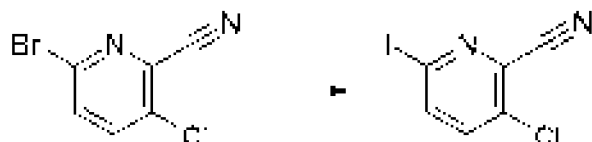
將4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺**46.2** (5.00 g, 25.31 mmol)溶解於5 mL乙腈中。添加二碘甲烷(20.0 mL, 248.3 mmol)及亞硝酸第三丁酯(6.02 mL, 50.62 mmol), 且在70℃下攪拌混合物2小時。在減壓下濃縮混合物, 將殘餘物溶解於乙酸乙酯中且用10%硫代硫酸鈉水溶液及飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。將有機相用鹽水洗滌、乾燥、在減壓下濃縮且藉由矽膠層析(利用100/0至80/20之環己烷/乙酸乙酯的溶劑梯度)純化。

產量: 3.74 g (理論值之48%)

質譜分析(ESI⁺): m/z = 308 [M+H]⁺

HPLC (方法4): 滯留時間= 0.98分鐘。

47.1 3-氯-6-碘吡啶-2-甲腈



類似於中間物**20.1**藉由以乙腈中之6-溴-3-氯-2-氰基吡啶(來自Matrix)、碘化鈉及乙醯氯為起始物質而獲得。在50℃下攪拌18小時且冷卻, 用乙酸乙酯萃取且用半飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。用20%硫代硫酸鈉水溶液及半飽和氯化鈉水溶液萃取有機相。將有機相乾燥, 且在減壓下濃

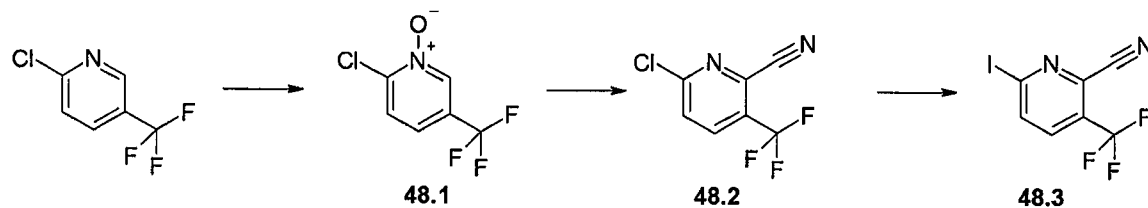
縮。藉由RP-HPLC (改質劑：三氟乙酸)純化殘餘物。

產量：理論值之45%

質譜分析(ESI⁻)：m/z = 265 [M+H]⁺

HPLC (方法2)：滯留時間= 0.98分鐘。

48.3 6-碘-3-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈



48.2 如US2008/275057第81頁中所描述來製備6-氯-3-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈。

48.3 6-碘-3-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈

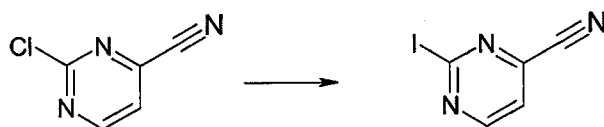
類似於中間物**20.1**藉由以6-溴-3-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈**48.2**、乙醯氯及碘化鈉為起始物質而獲得。在50°C下攪拌混合物3天。添加乙醚，且用飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和硫代硫酸鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗滌混合物。將有機相乾燥，且在減壓下濃縮。

產量：理論值之59%

質譜分析(ESI⁻)：m/z = 299 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.97分鐘。

51.1 2-碘嘧啶-4-甲腈



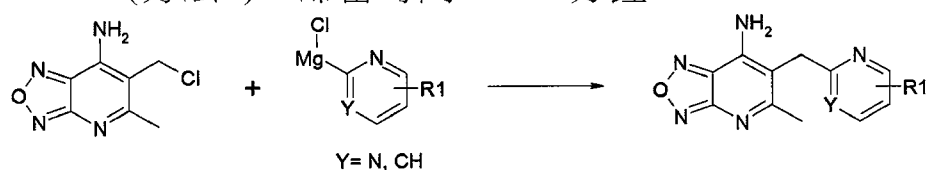
類似於實例**46.3**藉由以2-氯嘧啶-4-甲腈(來自Activate)、碘化鈉及氫碘酸(57%水溶液)為起始物質而獲得。將混合物溶解於二噁烷(15 mL)中且在100°C下攪拌1.5小時。將混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯萃取且用半

飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。用20%硫代硫酸鈉水溶液及半飽和氯化鈉水溶液洗滌有機相。將有機相乾燥，且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析(利用100/0至80/20的環己烷/乙酸乙酯之溶劑梯度)純化殘餘物。

產量：理論值之72%

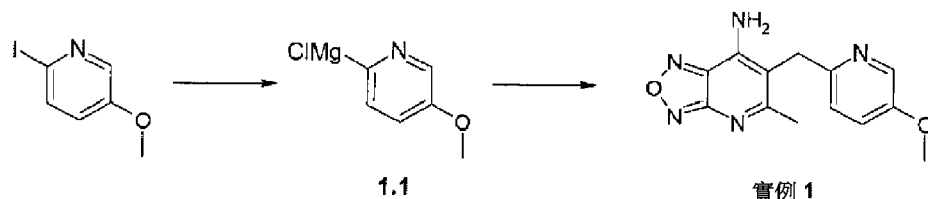
質譜分析(ESI⁻)：m/z = 231 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.58分鐘。



實例1

6-(5-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]嘔二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



1.1 (5-甲氧基吡啶-2-基)氯化鎂

將市售(來自Activate) 2-碘-5-甲氧基吡啶(0.50 g, 2.13 mmol)溶解於3.0 mL四氫呋喃中，且將混合物冷卻至-40℃。在-40℃下添加異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液，1.64 mL，2.13 mmol)，且攪拌混合物30分鐘。將粗混合物在-40℃下保存且直接用於下一步驟。

最終步驟(實例1)

在-40℃下向(5-甲氧基吡啶-2-基)氯化鎂1.1 (350 mg, 2.08 mmol)添加氯化銅(I)二(氯化鋰)錯合物(1 mol/L於四氫呋喃中，0.18 mL, 0.18 mmol)，且在-40℃下攪拌反應混合物5分鐘。緩慢添加1.0 mL四氫呋喃中之6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]嘔二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺C (110 mg, 0.44 mmol)，且在-40℃下攪拌混合物。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，

第 70 頁(發明說明書)

將反應混合物用甲醇稀釋、在減壓下濃縮且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

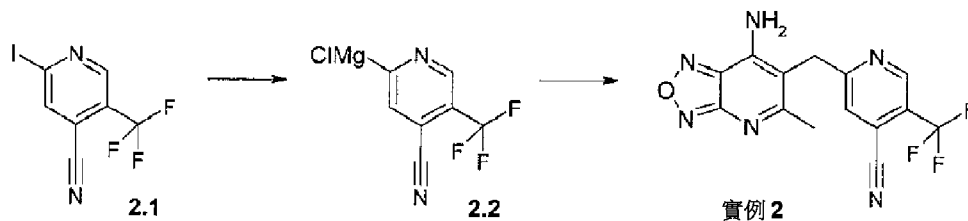
產量：38 mg (理論值之32%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 272 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.80分鐘。

實例2

2-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-5-三氟甲基-異菸鹼腈



2.2 4-氰基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-氯化鎂

類似於實例1.1藉由在-62℃下以2-碘-5-(三氟甲基)吡啶-4-甲腈2.1及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例2)

類似於實例1藉由在-65℃下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺C與[4-氰基-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-氯化鎂2.2反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，用甲醇淬滅反應混合物。在減壓下濃縮反應混合物，且使殘餘物分配於二氯甲烷與水之間。將有機相經硫酸鎂乾燥且濃縮。藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化殘餘物。

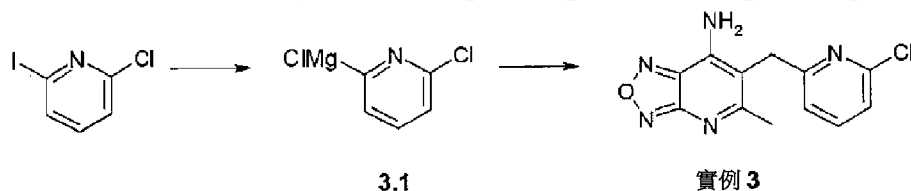
產量：理論值之4%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 335 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.87分鐘。

實例3

6-(6-氯-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



3.1 (6-氯-2-吡啶基)-氯化鎂

類似於實例1.1藉由在-45°C下以2-氯-6-碘-吡啶(來自Anichem)及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M之四氫呋喃溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例3)

類似於實例1藉由在-45°C下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺C與(6-氯-2-吡啶基)-氯化鎂3.1反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，將反應混合物用甲醇稀釋、在減壓下濃縮且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

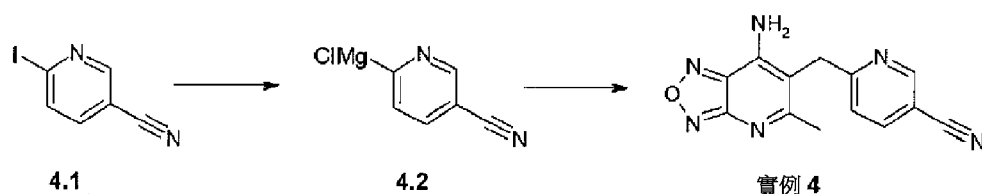
產量：理論值之33%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 276 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.86分鐘。

實例4

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-菸鹼腈



4.2 (5-氰基-2-吡啶基)-氯化鎂

類似於實例1.1藉由在-60°C下以6-碘-菸鹼腈4.1及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

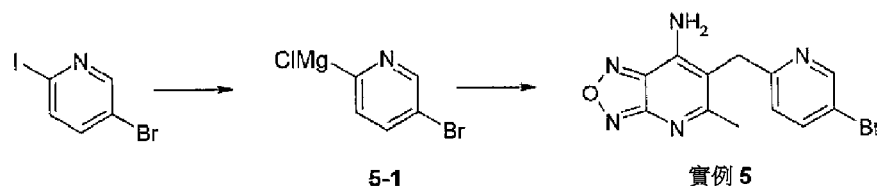
最終步驟(實例4)

類似於實例1藉由在 -65°C 下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并-[3,4-b]吡啶-7-基胺C與(5-氰基-2-吡啶基)-氯化鎂4.2反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，使反應混合物分配於乙酸乙酯與半飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各相，且用乙酸乙酯萃取水相。將經合併之有機相乾燥、濃縮且藉由矽膠層析法(溶離劑：環己烷/乙酸乙酯0%→65%)純化。使產物自乙酸乙酯再結晶。

產量：理論值之20%

質譜分析(ESI⁺)： $m/z = 267$ [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.73分鐘。

實例5**6-(5-溴-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺****5.1 (5-溴-2-吡啶基)-氯化鎂**

類似於實例1.1藉由在 -60°C 下以5-溴-2-碘吡啶(來自ABCR)及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例5)

類似於實例1藉由在 -65°C 下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并-[3,4-b]吡啶-7-基胺C與(5-溴-2-吡啶基)-氯化鎂5.1反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，使反應混合物分配於乙酸乙酯與半飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各相，且用乙酸乙酯萃取水相。將有機相乾燥、濃縮且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

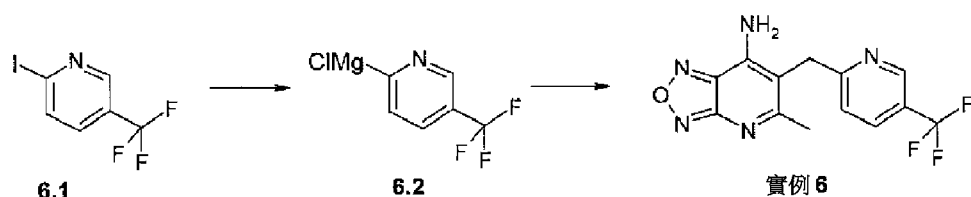
產量：理論值之54%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 320, 322 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.84分鐘。

實例6

5-甲基-6-(5-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



6.2 [5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-氯化鎂

類似於實例1.1藉由在-60°C下以2-碘-5-三氟甲基-吡啶**6.1**及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例6)

類似於實例1藉由以6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并-[3,4-b]吡啶-7-基胺**C**及[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-氯化鎂**6.2**為起始物質而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，使反應混合物分配於乙酸乙酯與半飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各相，且用乙酸乙酯萃取水相。將有機相乾燥、濃縮且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

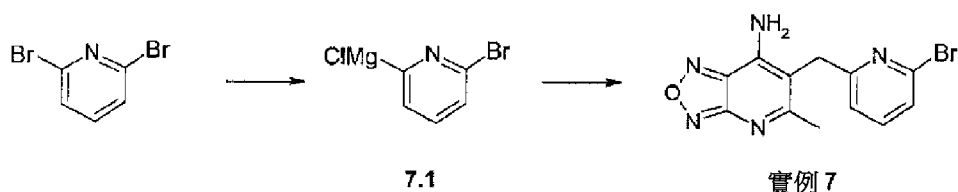
產量：理論值之49%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 310 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.88分鐘。

實例7

6-(6-溴-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



7.1 (6-溴-2-吡啶基)-氯化鎂

類似於實例1.1藉由在-60°C下以2,6-二溴-吡啶(來自Aldrich)及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例7)

類似於實例1藉由在-25°C下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并-[3,4-b]吡啶-7-基胺C與(6-溴-2-吡啶基)-氯化鎂7.1反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，使反應混合物分配於乙酸乙酯與半飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各相，且用乙酸乙酯萃取水相。將有機相乾燥、濃縮且藉由RP-HPLC (改質劑：三氟乙酸)純化。

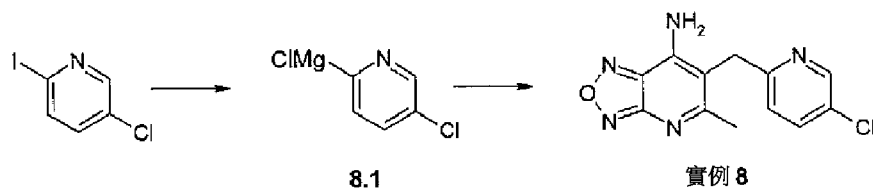
產量：理論值之49%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 320, 322 [M+H]⁺

HPLC (方法3)：滯留時間= 0.87分鐘。

實例8

6-(5-氯-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



8.1 (5-氯-2-吡啶基)-氯化鎂

類似於實例1.1藉由在-60°C下以5-氯-2-碘-吡啶(來自Activate)及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例8)

類似於實例1藉由在-25℃下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]嘔二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺C與(5-氯-2-吡啶基)-氯化鎂8.1反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，使反應混合物分配於乙酸乙酯與半飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各相，且用乙酸乙酯萃取水相。將有機相乾燥、濃縮且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

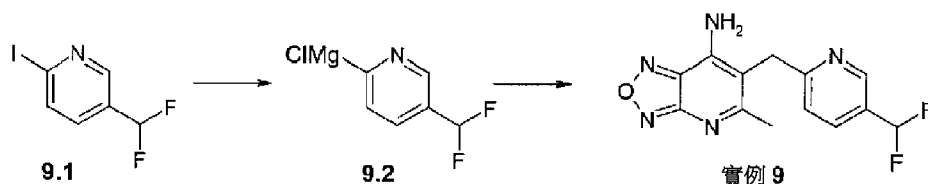
產量：理論值之59%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 276 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.62分鐘。

實例9

6-(5-二氟甲基-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]嘔二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



9.2 [5-(二氟甲基)-2-吡啶基]-氯化鎂

類似於實例1.1藉由在-60℃下以5-二氟甲基-2-碘-吡啶9.1及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例9)

類似於實例1藉由在-25℃下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]嘔二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺C與[5-(二氟甲基)-2-吡啶基]-氯化鎂9.2反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，使反應混合物分配於乙酸乙酯與半飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各相，且用乙酸乙酯萃取水相。將有機相乾燥、濃縮且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

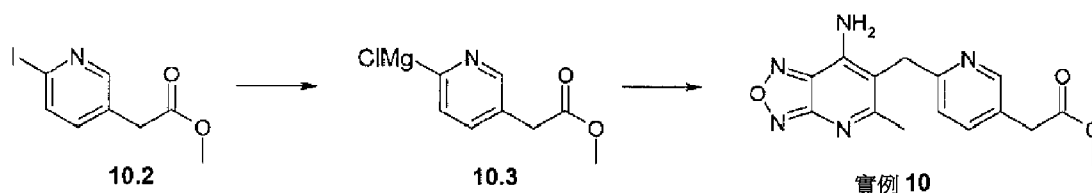
產量：理論值之40%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 292 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.78分鐘。

實例10

[6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-吡啶-3-基]-乙酸甲酯



10.3 [5-(2-甲氧基-2-側氧基-乙基)-2-吡啶基]-氯化鎂

類似於實例1.1藉由在-60℃下以(6-碘-吡啶-3-基)乙酸甲酯10.2及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例10)

類似於實例1藉由在-25℃下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并-[3,4-b]吡啶-7-基胺C與[5-(2-甲氧基-2-側氧基-乙基)-2-吡啶基]-氯化鎂10.3反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，使反應混合物分配於乙酸乙酯與半飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各相，且用乙酸乙酯萃取水相。將有機相乾燥、濃縮且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

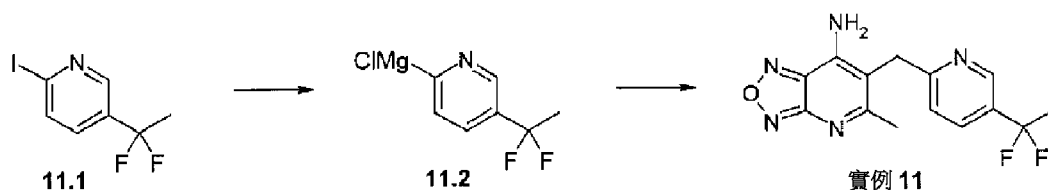
產量：理論值之28%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 314 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.76分鐘。

實例11

6-[5-(1,1-二氟-乙基)-吡啶-2-基甲基]-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



11.2 [5-(1,1-二氟乙基)-2-吡啶基]-氯化鎂

類似於實例1.1藉由在-60°C下以5-(1,1-二氟-乙基)-2-碘-吡啶**11.1**及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例11)

類似於實例1藉由在-25°C下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺**C**與[5-(1,1-二氟乙基)-2-吡啶基]-氯化鎂**11.2**反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，使反應混合物分配於乙酸乙酯與半飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各相，且用乙酸乙酯萃取水相。將有機相乾燥、濃縮且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

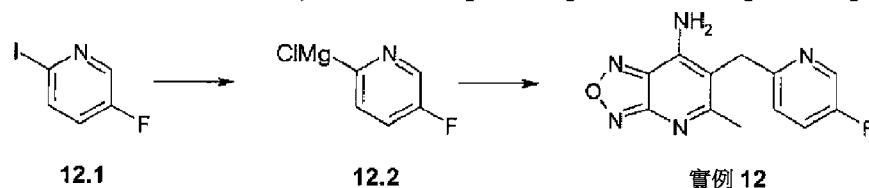
產量：理論值之44%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 306 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.85分鐘。

實例12

6-(5-氟-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



12.2 (5-氟-2-吡啶基)-氯化鎂

類似於實例1.1藉由在-60°C下以5-氟-2-碘-吡啶**12.1**及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例12)

類似於實例1藉由在 -65°C 下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]嘔二唑并-[3,4-b]吡啶-7-基胺C與(5-氟-2-吡啶基)-氯化鎂12.2反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，將反應混合物用甲醇稀釋、在減壓下濃縮且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

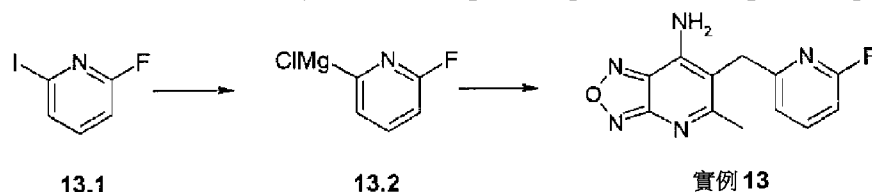
產量：理論值之19%

質譜分析(ESI^+)： $m/z = 260 [\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.76分鐘。

實例13

6-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]嘔二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



13.2 (6-氟-2-吡啶基)-氯化鎂

類似於實例1.1藉由在 -60°C 下以2-氟-6-碘-吡啶13.1及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例13)

類似於實例1藉由在 -65°C 下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]嘔二唑并-[3,4-b]吡啶-7-基胺C與(6-氟-2-吡啶基)-氯化鎂13.2反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，將反應混合物用甲醇稀釋、在減壓下濃縮且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

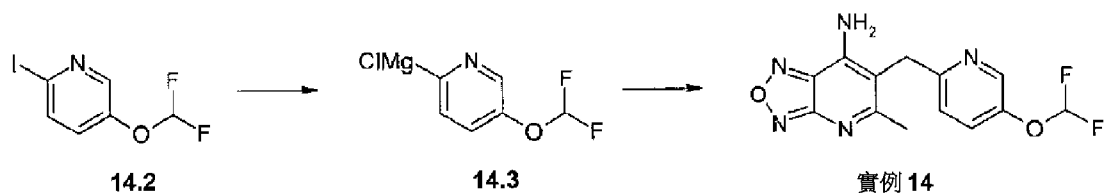
產量：理論值之8%

質譜分析(ESI^+)： $m/z = 260 [\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.78分鐘。

實例14

6-(5-二氟甲氧基-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



14.3 [5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]-氯化鎂

類似於實例1.1藉由在-45℃下以5-二氟甲氧基-2-碘-吡啶**14.2**及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例14)

類似於實例1藉由在-65℃下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺**C**與[5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]-氯化鎂**14.3**反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，使反應混合物分配於乙酸乙酯與半飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各相，且用乙酸乙酯萃取水相。將有機相乾燥、濃縮且藉由RP-HPLC (改質劑：三氟乙酸)純化。

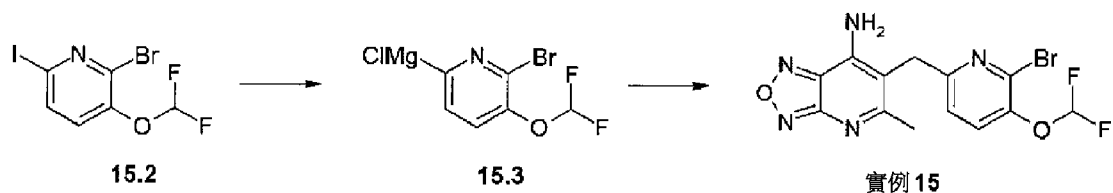
產量：理論值之7%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 308 [M+H]⁺

HPLC (方法2)：滯留時間= 0.76分鐘。

實例15

6-(6-溴-5-二氟甲氧基-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



15.3 [6-溴-5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]-氯化鎂

類似於實例1.1藉由在 -65°C 下以2-溴-3-二氟甲氧基-6-碘-吡啶**15.2**及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例15)

類似於實例1藉由在 -65°C 下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺**C**與[6-溴-5-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]-氯化鎂**15.3**反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，使反應混合物分配於乙酸乙酯與半飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各相，且用乙酸乙酯萃取水相。將有機相乾燥、濃縮且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

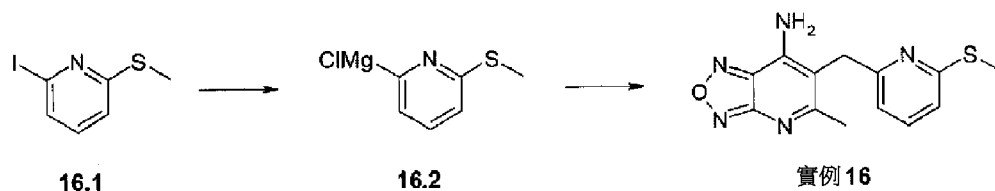
產量：理論值之74%

質譜分析(ESI^+)： $m/z = 386, 388 [\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.91分鐘。

實例16

5-甲基-6-(6-甲基硫基-吡啶-2-基甲基)-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



16.2 (6-甲基硫基-2-吡啶基)-氯化鎂

類似於實例1.1藉由在 -60°C 下以2-碘-6-甲基硫基-吡啶**16.1**及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例16)

類似於實例1藉由在 -65°C 下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺**C**與(6-甲基硫基-2-吡啶基)-氯化鎂**16.2**反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，將反應混合物用甲醇稀釋、在減壓

下濃縮且藉由矽膠層析法(溶離劑：環己烷/乙酸乙酯100/0→20/80)純化。

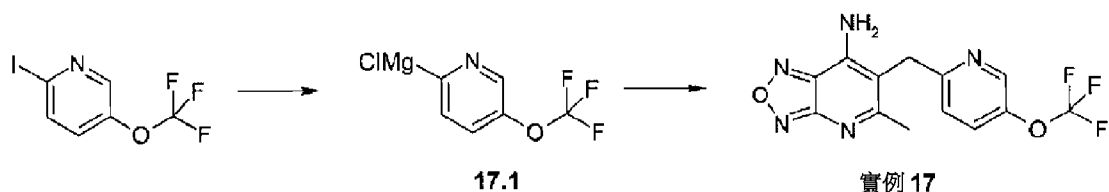
產量：理論值之29%

質譜分析(ESI^+)： $m/z = 288 [\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (方法3)：滯留時間= 0.90分鐘。

實例17

5-甲基-6-(5-三氟甲氧基-吡啶-2-基甲基)-[1,2,5]嘔二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



17.1 [5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]-氯化鎂

類似於實例1.1藉由在 -55°C 下以5-二氟甲氧基-2-碘-吡啶(來自GainBiotech)及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例17)

類似於實例1藉由在 -65°C 下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]嘔二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺C與[5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]-氯化鎂17.1反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，用甲醇稀釋反應混合物。在減壓下濃縮反應混合物，且使殘餘物分配於二氯甲烷與水之間。將有機相經硫酸鎂乾燥且濃縮。藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化殘餘物。

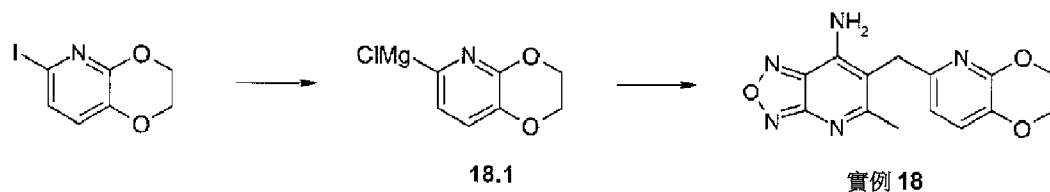
產量：理論值之26%

質譜分析(ESI^+)： $m/z = 326 [\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.89分鐘。

實例18

6-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-6-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]嘧二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



18.1 (2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-6-基)-氯化鎂

類似於實例1.1藉由在-50°C下以6-碘-2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶(來自Adesis)及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例18)

類似於實例1藉由以6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]嘧二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺C及(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-6-基)-氯化鎂18.1為起始物質而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，在減壓下濃縮反應混合物，且藉由矽膠層析法(溶離劑：石油醚/乙酸乙酯38/62→0/100)純化殘餘物。將殘餘物溶解於甲醇中，在減壓下濃縮且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

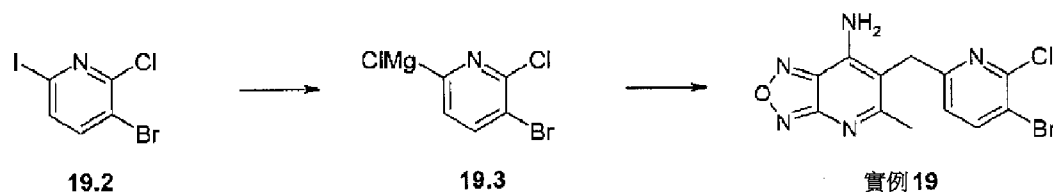
產量：理論值之30%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 300 [M+H]⁺

HPLC (方法10)：滯留時間= 0.63分鐘。

實例19

6-(5-溴-6-氯-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]嘧二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



19.3 (5-溴-6-氯-2-吡啶基)-氯化鎂

類似於實例1.1藉由在-65°C下以3-溴-2-氯-6-碘-吡啶**19.2**及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例19)

類似於實例1藉由在-55°C下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并-[3,4-b]吡啶-7-基胺**C**與(5-溴-6-氯-2-吡啶基)-氯化鎂**19.3**反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，使反應混合物分配於乙酸乙酯與半飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各相，且用乙酸乙酯萃取水相。將有機相乾燥、濃縮且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

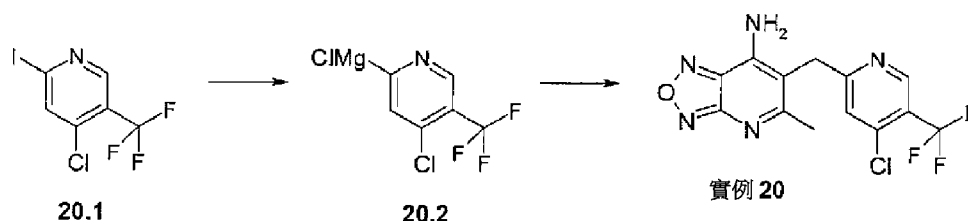
產量：理論值之10%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 354, 356 [M+H]⁺

HPLC (方法4)：滯留時間= 0.90分鐘。

實例20

6-(4-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



20.2 [4-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-氯化鎂

類似於實例1.1藉由在-55°C下以4-氯-2-碘-5-二氟甲氧基-吡啶**20.1**及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例20)

類似於實例1藉由在-55°C下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并-[3,4-b]吡啶-7-基胺**C**與[4-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-氯化鎂**20.2**反應而

第 84 頁(發明說明書)

獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，將反應混合物用甲醇稀釋、在減壓下濃縮且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

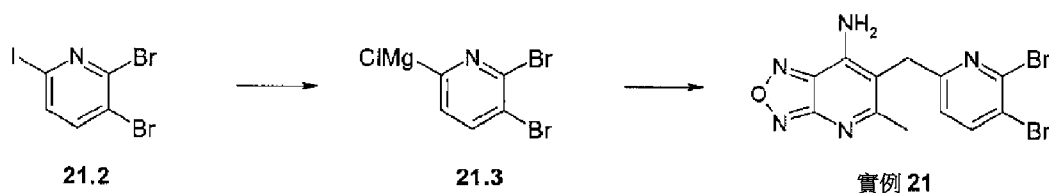
產量：理論值之24%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 344 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.95分鐘。

實例21

6-(5,6-二溴-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



21.3 (5,6-二溴-2-吡啶基)-氯化鎂

類似於實例1.1藉由在-65°C下以2,3-二溴-6-碘-吡啶**21.2**及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例21)

類似於實例1藉由在-65°C下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并-[3,4-b]吡啶-7-基胺**C**與(5,6-二溴-2-吡啶基)-氯化鎂**21.3**反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，使反應混合物分配於乙酸乙酯與半飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各相，且用乙酸乙酯萃取水相。將有機相乾燥、濃縮且藉由矽膠層析法(溶離劑：環己烷/乙酸乙酯100/0→50/50)純化。

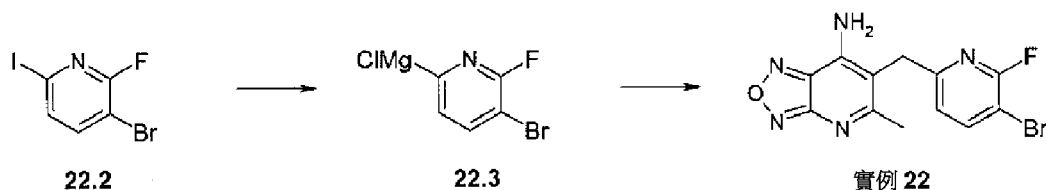
產量：理論值之8%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 397, 399, 401 [M+H]⁺

HPLC (方法4)：滯留時間= 0.91分鐘。

實例22

6-(5-溴-6-氟-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



22.3 (5-溴-6-氟-2-吡啶基)-氯化鎂

類似於實例1.1藉由在-65℃下以3-溴-2-氟-6-碘-吡啶**22.2**及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例22)

類似於實例1藉由在-70℃下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并-[3,4-b]吡啶-7-基胺**C**與(5-溴-6-氟-2-吡啶基)-氯化鎂**22.3**反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，使反應混合物分配於乙酸乙酯與半飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各相，且用乙酸乙酯萃取水相。將有機相乾燥、濃縮且藉由矽膠層析法(溶離劑：環己烷/乙酸乙酯100/0→50/50)純化。

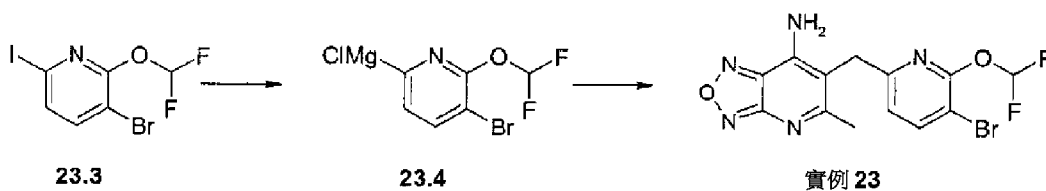
產量：理論值之69%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 338, 340 [M+H]⁺

HPLC (方法4)：滯留時間= 0.84分鐘。

實例23

6-(5-溴-6-(二氟甲氧基)-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



23.4 [5-溴-6-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]-氯化鎂

類似於實例1.1藉由在-65℃下以3-溴-2-二氟甲氧基-6-碘-吡啶**23.3**及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例23)

類似於實例1藉由在-65℃下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并-[3,4-b]吡啶-7-基胺**C**與[5-溴-6-(二氟甲氧基)-2-吡啶基]-氯化鎂**23.4**反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，使反應混合物分配於乙酸乙酯與半飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各相，且用乙酸乙酯萃取水相。將有機相乾燥、濃縮且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

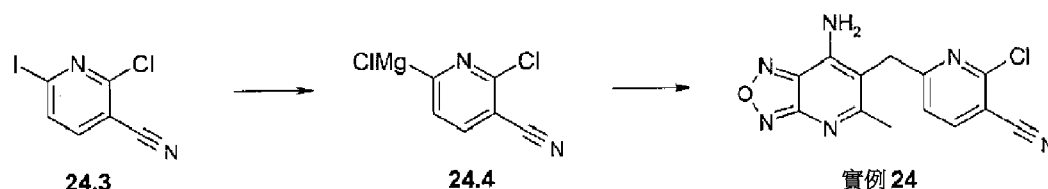
產量：理論值之76%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 386, 388 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.97分鐘。

實例24

6-(7-氨基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-氯-菸鹼腈



24.4 (6-氯-5-氰基-2-吡啶基)-氯化鎂

類似於實例1.1藉由在-65℃下以2-氯-6-碘-菸鹼腈**24.3**及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例24)

類似於實例1藉由在-70℃下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并-[3,4-b]吡啶-7-基胺**C**與(6-氯-5-氰基-2-吡啶基)-氯化鎂**24.4**反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，使反應混合物分配於乙酸乙酯與半飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各相，且用乙酸乙酯萃取水相。將有機相

乾燥、濃縮且藉由矽膠層析法(溶離劑：環己烷/乙酸乙酯100/0→50/50)純化。

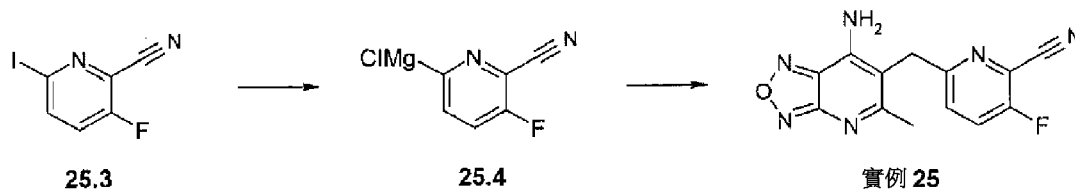
產量：理論值之84%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 301 [M+H]⁺

HPLC (方法4)：滯留時間= 0.79分鐘。

實例25

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-氟-吡啶-2-甲腈



25.4 (6-氰基-5-氟-2-吡啶基)-氯化鎂

類似於實例1.1藉由在-65°C下以3-氟-6-碘-吡啶-2-甲腈25.3及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例25)

類似於實例1藉由在-65°C下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并-[3,4-b]吡啶-7-基胺C與(6-氰基-5-氟-2-吡啶基)-氯化鎂25.4反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，使反應混合物分配於乙酸乙酯與半飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各相，且用乙酸乙酯萃取水相。將有機相乾燥、濃縮且藉由矽膠層析法(溶離劑：環己烷/乙酸乙酯100/0→50/50)純化。

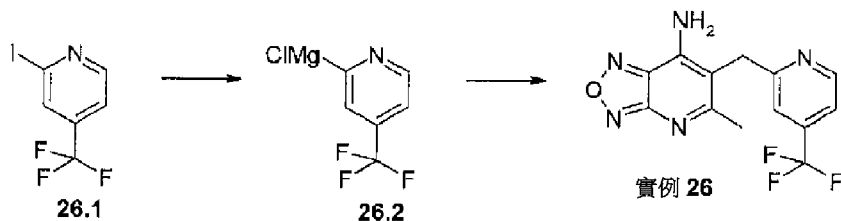
產量：理論值之75%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 285 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.83分鐘。

實例26

5-甲基-6-(4-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



26.2 [4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-氯化鎂

類似於實例1.1藉由在-55°C下以2-碘-4-三氟甲基-吡啶26.1及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例26)

類似於實例1藉由在-65°C下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并-[3,4-b]吡啶-7-基胺C與[4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-氯化鎂26.2反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，使反應混合物分配於乙酸乙酯與半飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各相，且用乙酸乙酯萃取水相。將有機相乾燥、濃縮且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

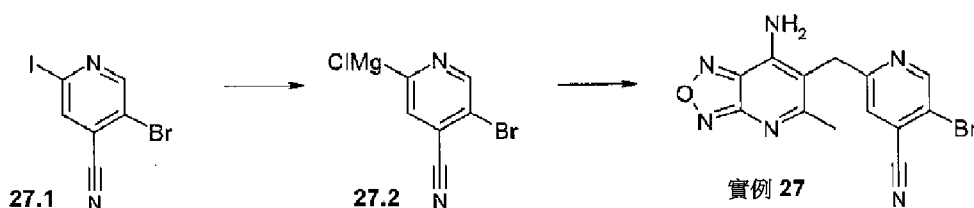
產量：理論值之50%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 310 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.89分鐘。

實例27

2-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-5-溴-異菸鹼腈



27.2 (5-溴-4-氰基-2-吡啶基)-氯化鎂

類似於實例**1.1**藉由在 -65°C 下以5-溴-2-碘-異菸鹼腈**27.1**及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例27)

類似於實例**1**藉由在 -60°C 下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并-[3,4-b]吡啶-7-基胺**C**與(5-溴-4-氰基-2-吡啶基)-氯化鎂**27.2**反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，將反應混合物用甲醇稀釋、在減壓下濃縮且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

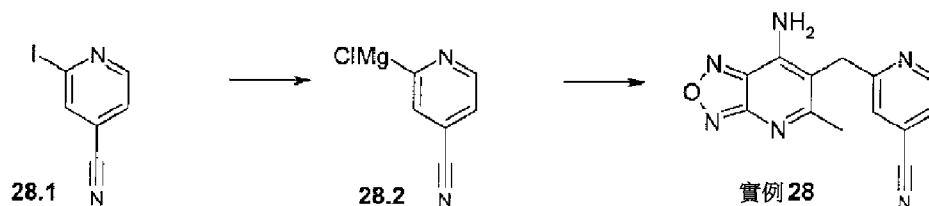
產量：理論值之4%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 344, 346 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.84分鐘。

實例28

2-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-異菸鹼腈



28.2 (4-氰基-2-吡啶基)-氯化鎂

類似於實例**1.1**藉由在 -65°C 下以2-碘-異菸鹼腈**28.1**及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例28)

類似於實例**1**藉由在 -65°C 下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并-[3,4-b]吡啶-7-基胺**C**與(4-氰基-2-吡啶基)-氯化鎂**28.2**反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，使反應混合物分配於乙酸乙酯與半飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各相，且用乙酸乙酯萃取水相。將有機相乾燥、濃縮且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

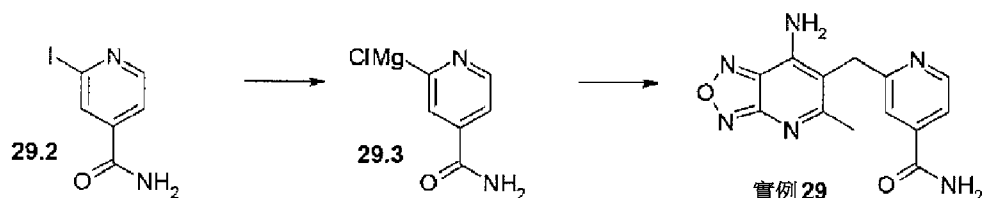
產量：46 mg (理論值之34%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 267 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.74分鐘。

實例29

2-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-異菸鹼醯胺



29.3 (4-胺甲醯基-2-吡啶基)-氯化鎂

類似於實例1.1藉由在-70℃下以2-碘-異菸鹼醯胺29.2及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例29)

類似於實例1藉由在-65℃下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并-[3,4-b]吡啶-7-基胺C與(4-胺甲醯基-2-吡啶基)-氯化鎂29.3反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，使反應混合物分配於乙酸乙酯與半飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各相，且用乙酸乙酯萃取水相。將有機相乾燥、濃縮且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

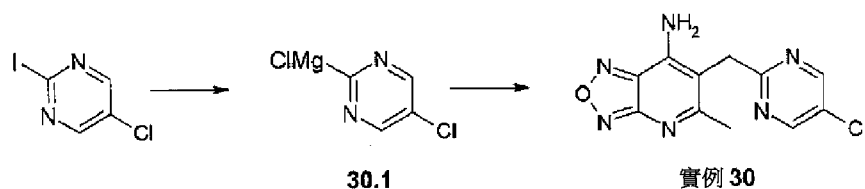
產量：理論值之48%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 285 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.62分鐘。

實例30

6-(5-氯-嘓啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



30.1 (5-氯嘧啶-2-基)-氯化鎂

類似於實例1.1藉由在 -65°C 下以5-氯-2-碘-嘧啶(來自Activate)及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例30)

類似於實例1藉由在 -65°C 下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺C與(5-氯嘧啶-2-基)-氯化鎂30.1反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，使反應混合物分配於乙酸乙酯與半飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各相，且用乙酸乙酯萃取水相。將有機相乾燥、濃縮且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

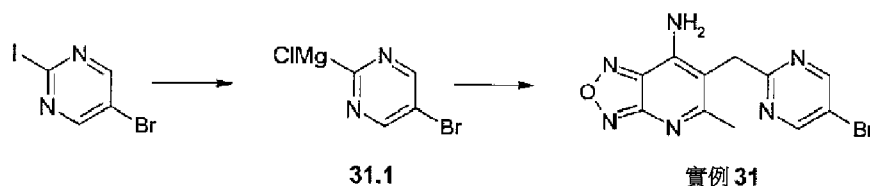
產量：理論值之32%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 277 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.79分鐘。

實例31

6-(5-溴-嘧啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



31.1 (5-溴嘧啶-2-基)-氯化鎂

類似於實例1.1藉由在 -45°C 下以5-溴-2-碘-嘧啶(來自Aldrich)及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例31)

類似於實例1藉由在 -65°C 下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]嘔二唑并-[3,4-b]吡啶-7-基胺C與(5-溴嘧啶-2-基)-氯化鎂31.1反應而獲得。

當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，使反應混合物分配於乙酸乙酯與半飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各相，且用乙酸乙酯萃取水相。將有機相乾燥、濃縮且藉由RP-HPLC (改質劑：三氟乙酸)純化。

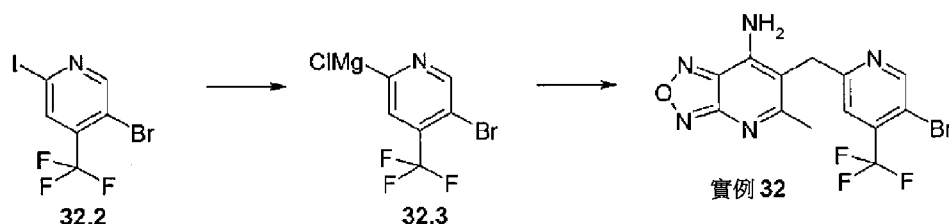
產量：0.03 g (理論值之14%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 320, 322 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.82分鐘。

實例32

6-(5-溴-4-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]嘔二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



32.3 [5-溴-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-氯化鎂

類似於實例1.1藉由在 -65°C 下以5-溴-2-碘-4-三氟甲基-吡啶32.2及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例32)

類似於實例1藉由在 -65°C 下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]嘔二唑并-[3,4-b]吡啶-7-基胺C與[5-溴-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-氯化鎂32.3反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，使反應混合物分配於乙酸乙酯與半飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各相，且用乙酸乙酯萃取水相。將有機相乾燥、濃縮且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

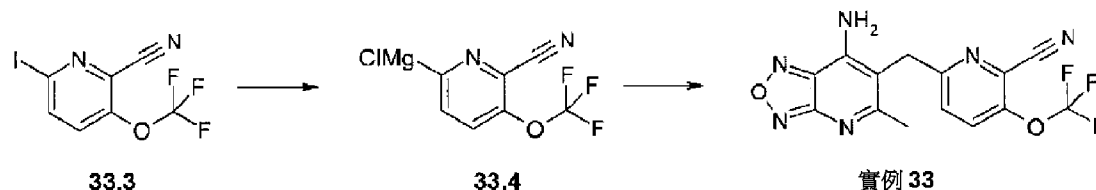
產量：理論值之23%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 387, 389 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.98分鐘。

實例33

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-三氟甲氧基-吡啶-2-甲腈



33.4 [6-氰基-5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]-氯化鎂

類似於實例1.1藉由在-70°C下以6-碘-3-三氟甲氧基-吡啶-2-甲腈**33.3**及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例33)

類似於實例1藉由在-70°C下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺**C**與[6-氰基-5-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]-氯化鎂**33.4**反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，將反應混合物用甲醇稀釋、在減壓下濃縮且藉由矽膠層析法(溶離劑：環己烷/乙酸乙酯0%→40%)純化。

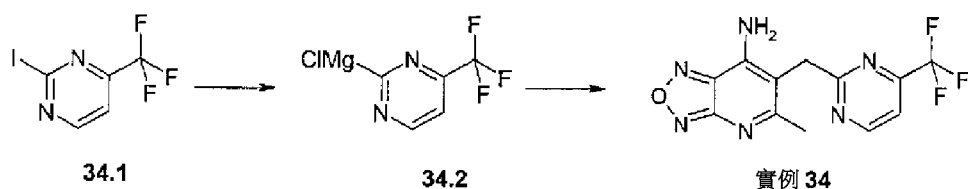
產量：理論值之62%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 351 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.91分鐘。

實例34

5-甲基-6-(4-三氟甲基-嘓啶-2-基甲基)-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



34.2 [4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-氯化鎂

類似於實例1.1藉由在-55°C下以2-碘-4-三氟甲基-嘧啶**34.1**及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例34)

類似於實例1藉由在-70°C下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并-[3,4-b]吡啶-7-基胺**C**與[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]-氯化鎂**34.2**反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，使反應混合物分配於乙酸乙酯與半飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各相，且用乙酸乙酯萃取水相。將有機相乾燥、濃縮且藉由矽膠層析法(溶離劑：環己烷/乙酸乙酯0%→50%)純化。

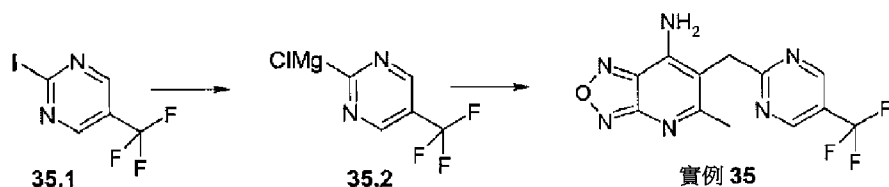
產量：理論值之35%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 311 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.81分鐘。

實例35

5-甲基-6-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-胺



35.2 2-(氯化鎂)-5-(三氟甲基)嘧啶

類似於實例1.1藉由在-65°C下以2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶**35.1**及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例35)

類似於實例1藉由在-70°C下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并-[3,4-b]吡啶-7-基胺C與2-(氯化鎂)-5-(三氟甲基)嘧啶35.2反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，使反應混合物分配於乙酸乙酯與半飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各相，且用乙酸乙酯萃取水相。將有機相乾燥、濃縮且藉由矽膠層析(利用100/0至50/50的環己烷/乙酸乙酯之溶劑梯度)純化。

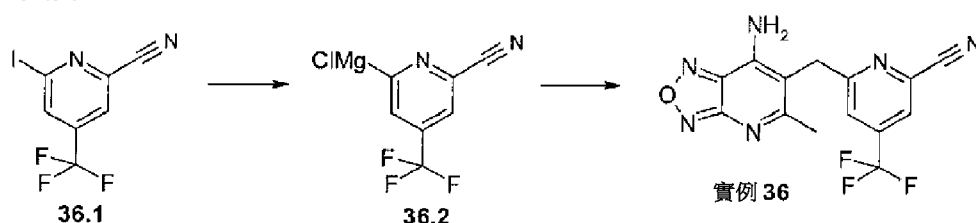
產量：理論值之9%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 311 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.83分鐘。

實例36

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈



36.2 6-(氯化鎂)-4-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈

類似於實例1.1藉由在-70°C下以6-碘-4-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈36.1及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例36)

類似於實例1藉由在-70°C下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并-[3,4-b]吡啶-7-基胺C與6-(氯化鎂)-4-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈36.2反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，使反應混合物分配於乙酸乙酯與半飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各相，且用乙酸乙酯萃取水相。將有

第 96 頁(發明說明書)

機相乾燥、濃縮且藉由矽膠層析(利用100/0至50/50的環己烷/乙酸乙酯之溶劑梯度)純化。

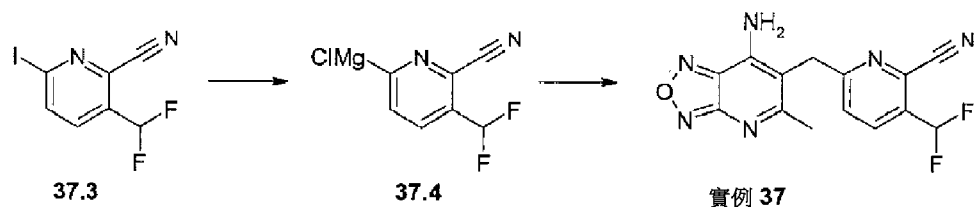
產量：理論值之48%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 335 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.90分鐘。

實例37

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈



37.4 6-(氯化鎂)-3-(二氟甲基)吡啶-2-甲腈

類似於實例1.1藉由在-70℃下以3-(二氟甲基)-6-碘吡啶-2-甲腈37.3及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例37)

類似於實例1藉由在-65℃下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺C與6-(氯化鎂)-3-(二氟甲基)吡啶-2-甲腈37.4反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，使反應混合物分配於乙酸乙酯與半飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各相，且用乙酸乙酯萃取水相。將有機相乾燥、濃縮且藉由矽膠層析(利用100/0至50/50的環己烷/乙酸乙酯之溶劑梯度)純化。

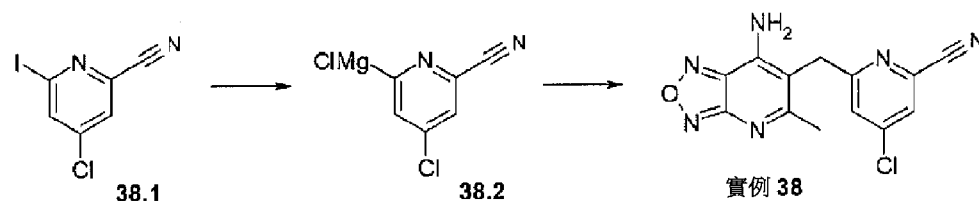
產量：理論值之32%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 317 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.86分鐘。

實例38

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-4-氯吡啶-2-甲腈



38.2 4-氯-6-(氯化鎂)吡啶-2-甲腈

類似於實例1.1藉由在 -70°C 下以4-氯-6-碘吡啶-2-甲腈38.1及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例38)

類似於實例1藉由在 -70°C 下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺C與4-氯-6-(氯化鎂)吡啶-2-甲腈38.2反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，將反應混合物用甲醇稀釋、在減壓下濃縮且藉由矽膠層析(利用100/0至50/50之環己烷/乙酸乙酯的溶劑梯度)純化。

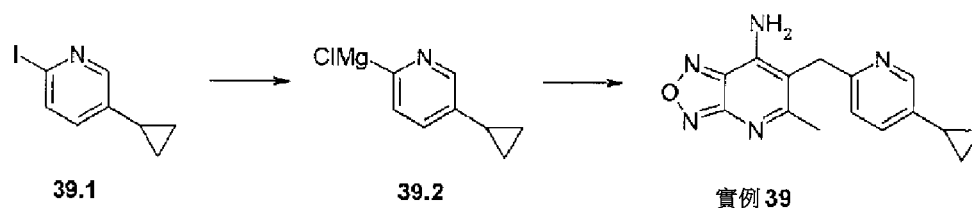
產量：理論值之26%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 301 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.84分鐘。

實例39

6-[(5-環丙基吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-胺



39.2 2-(氯化鎂)-5-環丙基吡啶

類似於實例1.1藉由在-70℃下以5-環丙基-2-碘吡啶**39.1**及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例39)

類似於實例1藉由在-65℃下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并-[3,4-b]吡啶-7-基胺**C**與2-(氯化鎂)-5-環丙基吡啶**39.2**反應而獲得。

當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，將反應混合物用甲醇稀釋、在減壓下濃縮且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

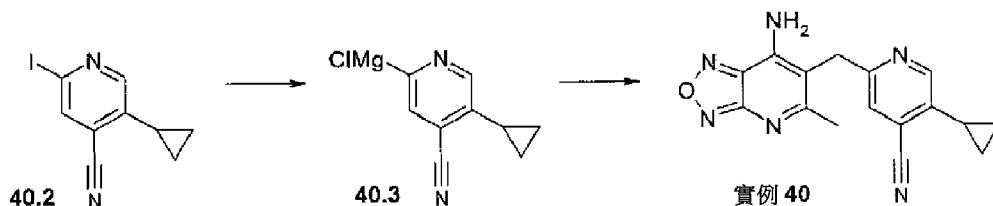
產量：理論值之18%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 282 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.89分鐘。

實例40

6-[(5-環丙基吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-胺



40.3 2-(氯化鎂)-5-環丙基吡啶-4-甲腈

類似於實例1.1藉由在-70℃下以5-環丙基-2-碘吡啶-4-甲腈**40.2**及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例40)

類似於實例1藉由在-65℃下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并-[3,4-b]吡啶-7-基胺**C**與2-(氯化鎂)-5-環丙基吡啶-4-甲腈**40.3**反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，將反應混合物用甲醇稀釋、在減壓下濃縮且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。藉由矽膠急驟管柱層析(利用99/1至86/14的二氯甲烷/甲醇之溶劑梯度)純化殘餘物。

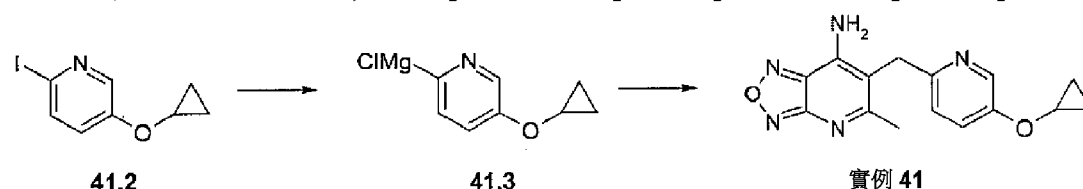
產量：理論值之5%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 307 [M+H]⁺

HPLC (方法2)：滯留時間= 0.76分鐘。

實例41

6-[(5-環丙氧基吡啶-2-基)甲基]-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-胺



41.3 2-(氯化鎂)-5-環丙氧基吡啶

類似於實例1.1藉由在-70℃下以5-環丙氧基-2-碘吡啶**41.2**及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例41)

類似於實例1藉由在-65℃下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺**C**與2-(氯化鎂)-5-環丙氧基吡啶**41.3**反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，使反應混合物分配於乙酸乙酯與半飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各相，且用乙酸乙酯萃取水相。將有機相乾燥、濃縮且藉由矽膠層析(利用88/12至0/100的石油醚/乙酸乙酯之溶劑梯度)純化。

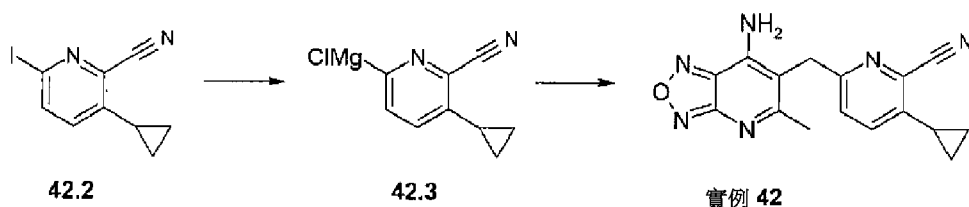
產量：理論值之3%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 298 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.88分鐘。

實例42

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-環丙基吡啶-2-甲腈



42.3 6-(氯化鎂)-3-環丙基吡啶-2-甲腈

類似於實例1.1藉由在-70℃下以3-環丙基-6-碘吡啶-2-甲腈**42.2**及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例42)

類似於實例1藉由在-75℃下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺**C**與6-(氯化鎂)-3-環丙基吡啶-2-甲腈**42.3**反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，使反應混合物分配於乙酸乙酯與半飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各相，且用乙酸乙酯萃取水相。將有機相乾燥、濃縮且藉由矽膠層析(利用88/12至0/100的二氯甲烷/甲醇之溶劑梯度)純化。

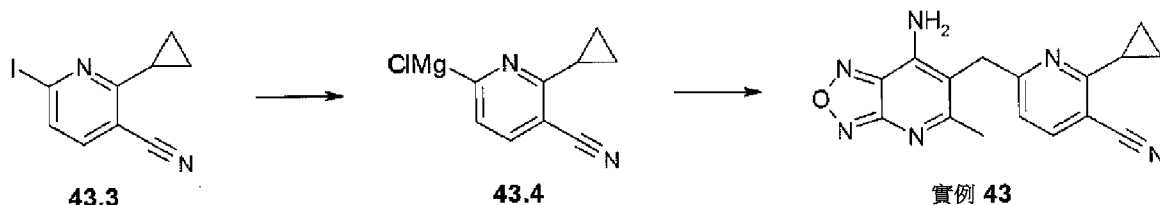
產量：理論值之38%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 307 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.90分鐘。

實例43

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-環丙基吡啶-3-甲腈



43.4 6-(氯化鎂)-2-環丙基吡啶-3-甲腈

類似於實例1.1藉由在-70℃下以2-環丙基-6-碘吡啶-3-甲腈**43.3**及異

丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例43)

類似於實例1藉由在-65℃下使6-(溴甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-胺氫溴酸鹽D與6-(氯化鎂)-2-環丙基吡啶-3-甲腈43.4反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，使反應混合物分配於乙酸乙酯與半飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各相，且用乙酸乙酯萃取水相。將有機相乾燥、濃縮且藉由RP-HPLC (改質劑：三氟乙酸)純化。

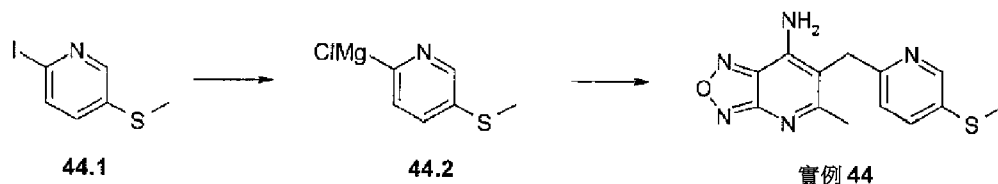
產量：理論值之9%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 307 [M+H]⁺

HPLC (方法2)：滯留時間= 0.81分鐘。

實例44

5-甲基-6-(5-甲基硫基-吡啶-2-基甲基)-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



44.2 (5-甲基硫基-2-吡啶基)-氯化鎂

類似於實例1.1藉由在-60℃下以2-碘-5-甲基硫基-吡啶44.1及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

最終步驟(實例44)

類似於實例1藉由在-65℃下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺C與(5-甲基硫基-2-吡啶基)-氯化鎂44.2反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，將反應混合物用甲醇稀釋、在減壓下濃縮且藉由矽膠層析法(溶離劑：環己烷/乙酸乙酯0%→80%)純化。

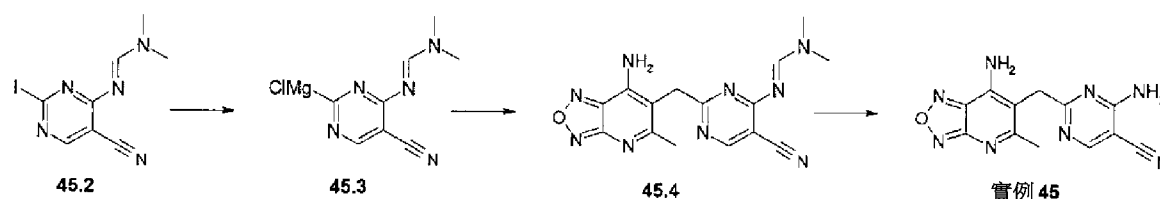
產量：理論值之11%

質譜分析(ESI^+)： $m/z = 288 [\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (方法3)：滯留時間= 0.80分鐘。

實例45

4-胺基-2-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)嘧啶-5-甲腈



45.3 (E)-N'-[2-(氯化鎂)-5-氰基嘧啶-4-基]-N,N-二甲基甲亞胺鹽胺

類似於實例1.1藉由在 -70°C 下以(E)-N'-(5-氰基-2-碘嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲亞胺鹽胺**45.2**及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

45.4 (E)-N'-[2-({7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基}甲基)-5-氰基嘧啶-4-基]-N,N-二甲基甲亞胺鹽胺

類似於實例1藉由在 -65°C 下使6-氯甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并-[3,4-b]吡啶-7-基胺**C**與(E)-N'-[2-(氯化鎂)-5-氰基嘧啶-4-基]-N,N-二甲基甲亞胺鹽胺**45.3**反應而獲得。當藉由HPLC-MS觀測到完全轉化時，將反應混合物用甲醇稀釋、在減壓下濃縮且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

產量：理論值之13%

質譜分析(ESI^+)： $m/z = 338 [\text{M}+\text{H}]^+$

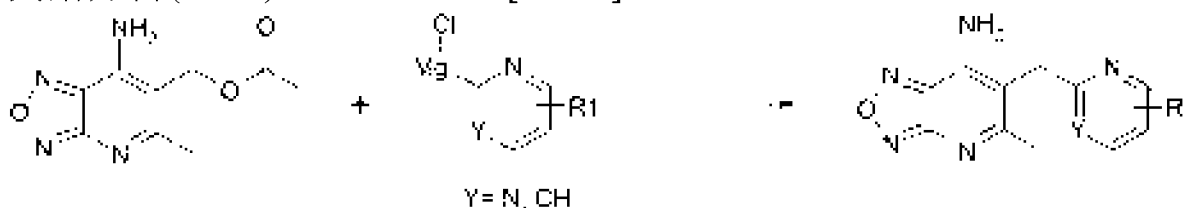
HPLC (方法1)：滯留時間= 0.81分鐘。

最終步驟(實例45)

將(E)-N'-[2-({7-胺基-5-甲基-[1,2,5]嘔二唑并[3,4-b]吡啶-6-基}甲基)-5-氰基嘧啶-4-基]-N,N-二甲基甲亞胺鹽胺**45.4** (20.0 mg, 0.06 mmol) 及0.2 mL HCl (32%水溶液)溶解於2.0 mL甲醇中，且攪拌混合物10分鐘。藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化混合物。

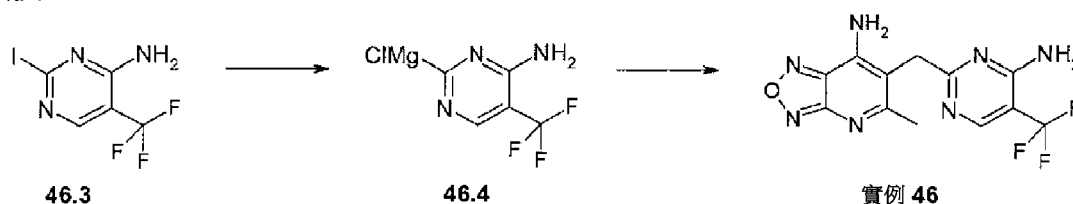
產量：5.9 mg (理論值之35%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 283 [M+H]⁺



實例46

2-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]嘔二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺



溶液1：將2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺**46.3** (2.00 g, 6.93 mmol)溶解於30 mL四氫呋喃中，且將混合物冷卻至-60℃。逐滴添加異丙基氯化鎂鋰錯合物(1.3 M溶液，11.15 mL，14.49 mmol)，且攪拌混合物20分鐘。

溶液2：將乙酸7-胺基-5-甲基-[1,2,5]嘔二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲酯**E** (1.40 g, 6.30 mmol)溶解於20 mL四氫呋喃中且冷卻至-70℃。添加氰化銅氯化鋰錯合物(1 M 溶液，6.62 mL，6.62 mmol)。

在氫氣氛圍下將含有**46.4**之溶液1經由導管緩慢添加至溶液2，保持內部溫度低於-60℃。在-60℃下緩慢添加雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(1 M之

四氫呋喃溶液，6.30 mL，6.30 mmol)，且將混合物升溫至-30℃。將混合物用4 M鹽酸酸化，傾入飽和氯化銨/氨水溶液(9/1 v/v溶液)中且用乙酸乙酯萃取。將經合併之有機相乾燥，且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(利用100/0至40/60的環己烷/乙酸乙酯之溶劑梯度)純化殘餘物。

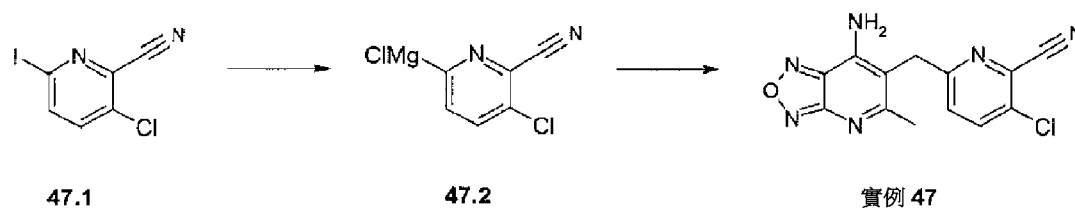
產量：736 mg (理論值之36%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 326 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.80分鐘。

實例47

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-氯吡啶-2-甲腈



47.2 3-氯-6-(氯化鎂)吡啶-2-甲腈

類似於實例46藉由在-70℃下以3-氯-6-碘吡啶-2-甲腈**47.1**及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

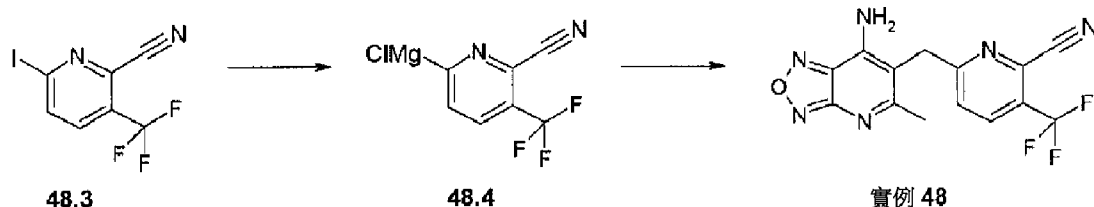
最終步驟(實例47)

類似於實例46藉由以3-氯-6-(氯化鎂)吡啶-2-甲腈**47.2**及乙酸7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲酯**E**為起始物質而獲得。藉由矽膠急驟管柱層析(利用100/0至20/80的環己烷/乙酸乙酯之溶劑梯度)純化混合物。

產量：理論值之49%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 301 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.85分鐘。

實例48**6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-三氟甲基-吡啶-2-甲腈****48.4 6-(氯化鎂)-3-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈**

類似於實例**46**藉由在 -70°C 下以6-碘-(3-三氟甲基)吡啶-2-甲腈**48.3**及異丙基氯化鎂氯化鋰錯合物(1.3 M溶液)為起始物質而獲得。

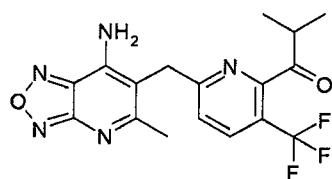
最終步驟(實例48)

類似於實例**46**藉由以6-(氯化鎂)-3-(三氟甲基)-吡啶-2-甲腈**48.4**及乙酸7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并-[3,4-b]吡啶-6-基甲酯**E**為起始物質而獲得。藉由矽膠急驟管柱層析(利用100/0至20/80的環己烷/乙酸乙酯之溶劑梯度)純化混合物。

產量：理論值之73%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 335 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.91分鐘。

實例49**1-[6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-三氟甲基-吡啶-2-基]-2-甲基-丙-1-酮**

類似於實例**48**，除實例48以外使用1.5當量格林納試劑(Grignard

reagent)且不將雙(三甲基矽烷基)胺基鋰添加至反應混合物而獲得。藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化混合物。

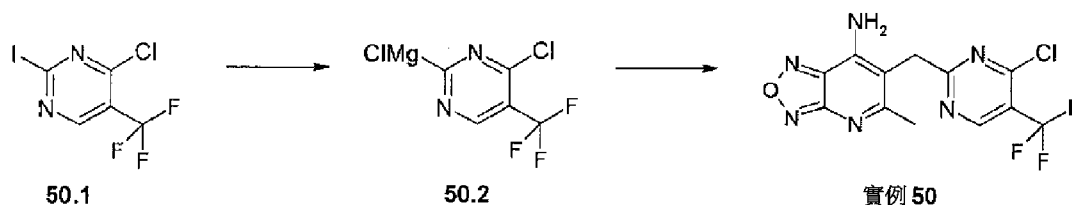
產量：理論值之20%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 380 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.93分鐘。

實例50

6-[4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-胺



類似於實例46藉由以4-氯-2-碘-5-(三氟甲基)嘧啶50.1及乙酸7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲酯E為起始物質而獲得。藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化混合物。

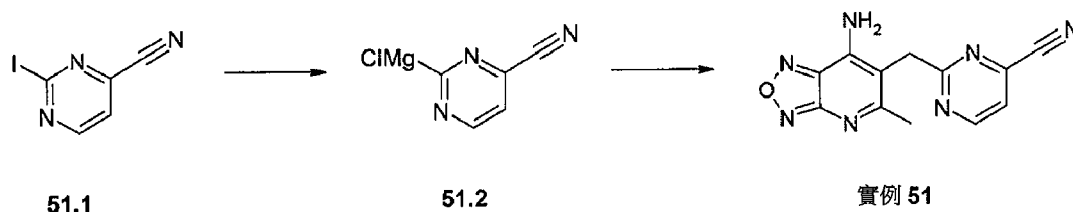
產量：理論值之6%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 345 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.94分鐘。

實例51

2-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)嘧啶-4-甲腈



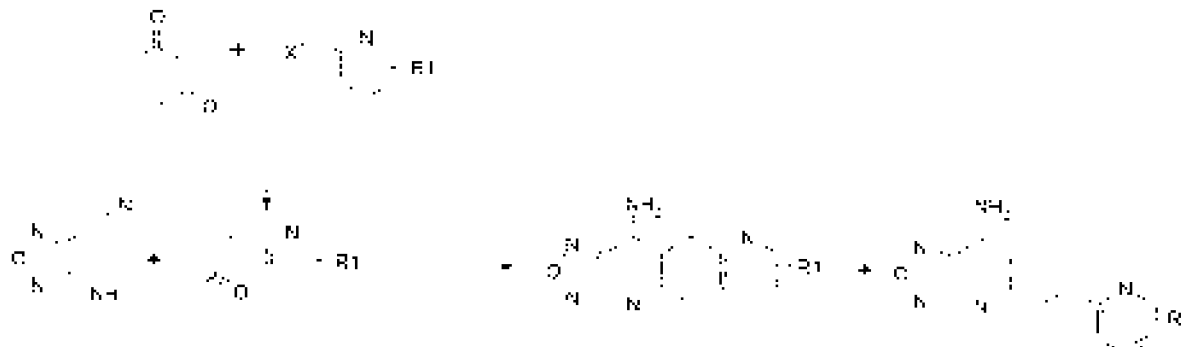
類似於實例46藉由以2-碘嘧啶-4-甲腈51.1及乙酸7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲酯E為起始物質而獲得。藉由矽膠急驟

管柱層析(利用100/0至20/80的環己烷/乙酸乙酯之溶劑梯度)純化混合物。

產量：理論值之10%

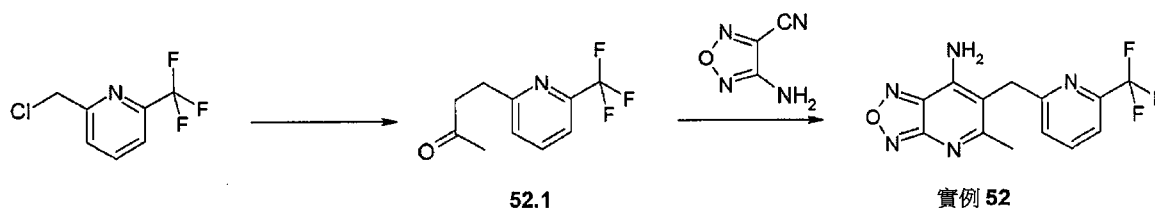
質譜分析(ESI⁺)：m/z = 268 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.73分鐘。



實例52

5-甲基-6-(6-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



52.1 4-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-丁-2-酮

在80℃下攪拌市售(Frontier) 2-(氯甲基)-6-(三氟甲基)吡啶(1.00 g, 5.11 mmol)、乙醯丙酮(0.53 mL, 5.11 mmol)及碳酸鉀(710 mg, 5.11 mmol)於25 mL甲醇中之混合物18小時。添加水，且用二氯甲烷萃取產物。將有機層乾燥，且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(溶離劑：石油醚/乙酸乙酯100/0→85/15)純化殘餘物。

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 192 [M+H]⁺

HPLC (方法3)：滯留時間= 0.94分鐘。

最終步驟(實例52)

在氮氣氛圍下將市售4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-甲腈(ABCR) (45.0 mg, 0.41 mmol)及4-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-丁-2-酮**52.1** (88.79 mg, 0.41 mmol)溶解於2.0 mL甲苯中。添加氯化錫(IV) (0.10 mL, 0.82 mmol), 且將混合物在室溫下攪拌30分鐘。在110°C下攪拌混合物18小時。將固體過濾, 且藉由RP-HPLC (改質劑: 三氟乙酸)純化。

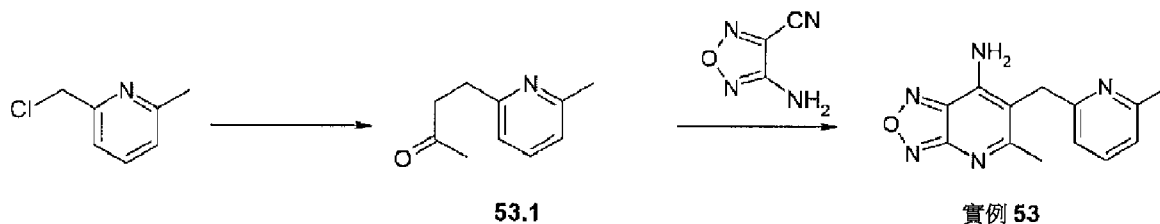
產量: 6 mg (理論值之5%)

質譜分析(ESI⁺): m/z = 310 [M+H]⁺

HPLC (方法2): 滯留時間= 0.82分鐘。

實例53

5-甲基-6-(6-甲基-吡啶-2-基甲基)-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



53.1 4-(6-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-酮

類似於中間物**52.1**藉由以市售(BroadPharma) 2-(氯甲基)-6-(甲基)吡啶及乙醯丙酮為起始物質而獲得。藉由RP-HPLC (改質劑: NH₄OH)純化混合物。

質譜分析(ESI⁺): m/z = 164 [M+H]⁺

HPLC (方法1): 滯留時間= 0.73分鐘。

最終步驟(實例53)

類似於**實例52**, 藉由以市售4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-甲腈(ABCR)及4-(6-甲基-吡啶-2-基)-丁-2-酮**53.1**為起始物質而獲得。在回流下攪拌混合物1小時。將沈澱物經由過濾收集且懸浮於1 M氫氧化鈉溶液中。用乙酸乙

酯萃取懸浮液。將有機相乾燥，且在減壓下濃縮。藉由RP-HPLC (改質劑：NH₄OH)純化殘餘物。

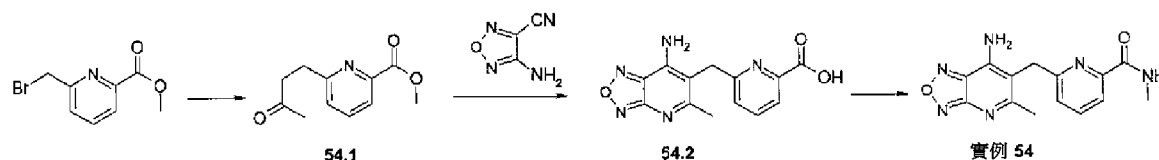
產量：理論值之4%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 256 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.82分鐘。

實例54

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-吡啶-2-甲酸甲基醯胺



54.1 6-(3-側氧基-丁基)-吡啶-2-甲酸甲酯

類似於中間物52.1藉由以市售(Activate) 6-溴甲基-吡啶-2-甲酸甲酯及乙醯丙酮為起始物質而獲得。

產量：理論值之32%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 208 [M+H]⁺

HPLC (方法3)：滯留時間= 0.74分鐘。

54.2 6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-吡啶-2-甲酸

將市售4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-甲腈(ABCR) (303 mg, 2.76 mmol)及6-(3-側氧基-丁基)-吡啶-2-甲酸甲酯54.1 (571 mg, 2.76 mmol)溶解於20 mL甲苯中。添加氯化錫(IV) (0.65 mL, 5.51 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌30分鐘，且隨後在回流下攪拌19小時。在減壓下濃縮混合物且將殘餘物溶於甲醇中。添加氫氧化鈉水溶液且過濾錫鹽。藉由RP-HPLC (改

質劑：三氟乙酸)純化濾液。

產量：170 mg (理論值之22%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 286 [M+H]⁺

HPLC (方法3)：滯留時間= 0.61分鐘。

最終步驟(實例54)

在室溫下攪拌0.5 mL N,N-二甲基甲醯胺中之6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-吡啶-2-甲酸**54.2** (50.0 mg, 0.18 mmol)、六氟-磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄(73.3 mg, 0.19 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(70 μL, 0.39 mmol) 15分鐘。添加甲胺(2 M之四氫呋喃溶液；0.18 mL, 0.35 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌18小時。將混合物用甲醇稀釋、用三氟乙酸酸化且藉由RP-HPLC (改質劑：三氟乙酸)純化。在藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)再次純化之後獲得產物。

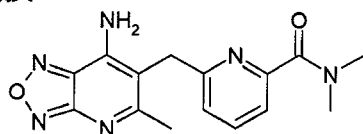
產量：21 mg (理論值之40%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 299 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.73分鐘。

實例55

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-吡啶-2-甲酸二甲醯胺



藉由以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-吡啶-2-甲酸**54.2**及二甲胺(2 M之四氫呋喃溶液)為起始物質而獲得。

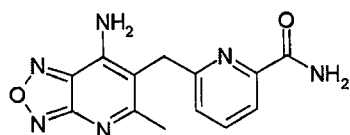
產量：5.5 mg (理論值之10%)

質譜分析(ESI⁺) : $m/z = 313 [M+H]^+$

HPLC (方法1) : 滯留時間 = 0.72分鐘。

最終步驟(實例56)

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-吡啶-2-甲酸醯胺

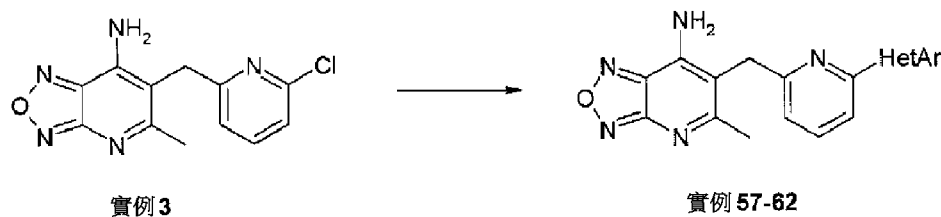


將6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-吡啶-2-甲酸**54.2** (320 mg, 1.1 mmol)溶於5 mL N,N-二甲基甲醯胺及N,N'-羰基二咪唑(190 mg, 1.2 mmol)中。將混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物冷卻至0℃, 隨後添加氨(32%水溶液, 1.9 mL)。將混合物在室溫下攪拌18小時。藉由RP-HPLC (改質劑: 氫氧化銨)純化混合物。

產量: 130 mg (理論值之41%)

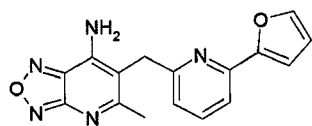
質譜分析(ESI⁺) : $m/z = 285 [M+H]^+$

HPLC (方法3) : 滯留時間 = 0.63分鐘。



實例57

6-(6-呋喃-2-基-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



將6-(6-氯-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基

胺(**實例3**) (50.0 mg, 0.18 mmol)、2-呋喃酮酸(30.4 mg, 0.27 mmol)、碳酸鉀(2 M水溶液, 200 μ L, 0.40 mmol)及1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈾(35.5 mg, 54.4 μ mol)溶解於2.0 mL二噁烷中。在100°C下攪拌混合物1小時。藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化混合物。

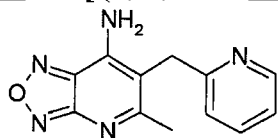
產量：8 mg (理論值之14%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 308 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.92分鐘。

實例58

5-甲基-6-[(吡啶-2-基)甲基]-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-胺



當合成**實例57**時作為副產物獲得。藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化混合物。

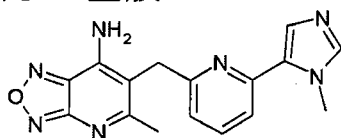
產量：16 mg (理論值之37%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 242 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.72分鐘。

實例59

5-甲基-6-[6-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-吡啶-2-基甲基]-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



藉由以6-(6-氯-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例3**)及(1-甲基-1H-咪唑-5-基)酮酸頻哪醇酯為起始物質而獲得。藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化混合物。

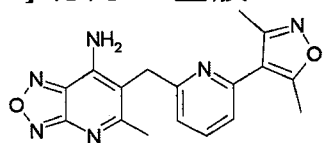
產量：15 mg (理論值之25%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 322 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.76分鐘。

實例60

6-[6-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-吡啶-2-基甲基]-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



藉由以6-(6-氯-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例3**)及3,5-二甲基-4-異噁唑酮酸為起始物質而獲得。將混合物經矽膠過濾且藉由RP-HPLC (改質劑：三氟乙酸)純化。

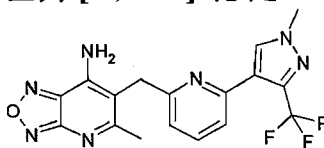
產量：28 mg (理論值之47%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 337 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.87分鐘。

實例61

5-甲基-6-[6-(1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-2-基甲基]-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



藉由以6-(6-氯-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例3**)及1-甲基-3-三氟甲基吡唑-4-酮酸為起始物質而獲得。將混合物過濾，且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

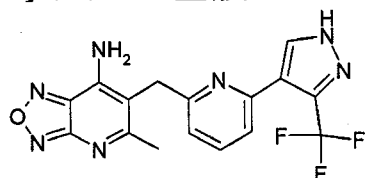
產量：14 mg (理論值之39%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 390 [M+H]⁺

HPLC (方法3)：滯留時間= 0.91分鐘。

實例62

5-甲基-6-[6-(3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-2-基甲基]-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺

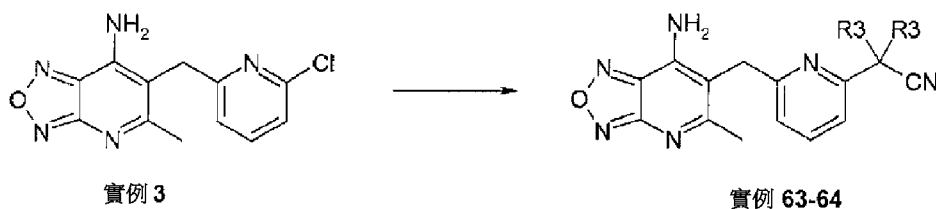


藉由以6-(6-氯-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(實例3)及(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)羧酸頻哪醇酯為起始物質而獲得。將混合物用甲醇淬滅、過濾且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

產量：61 mg (理論值之90%)

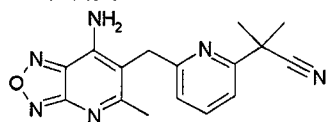
質譜分析(ESI⁺)：m/z = 376 [M+H]⁺

HPLC (方法3)：滯留時間= 0.86分鐘。



實例63

2-[6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-吡啶-2-基]-2-甲基-丙腈



將6-(6-氯-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(實例3) (50.00 mg, 0.181 mmol)、異丁腈(0.100 mg, 1.447 mmol)及1 M雙(三甲基矽烷基)胺基鈉於THF中之溶液(0.500 ml, 0.50 mmol)溶解於

1.0 mL四氫呋喃中。在微波中在100℃下攪拌混合物15分鐘。藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化混合物。

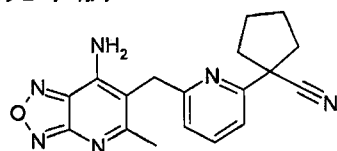
產量：21 mg (理論值之37%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 309 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.88分鐘。

實例64

1-[6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-吡啶-2-基]-環戊烷甲腈

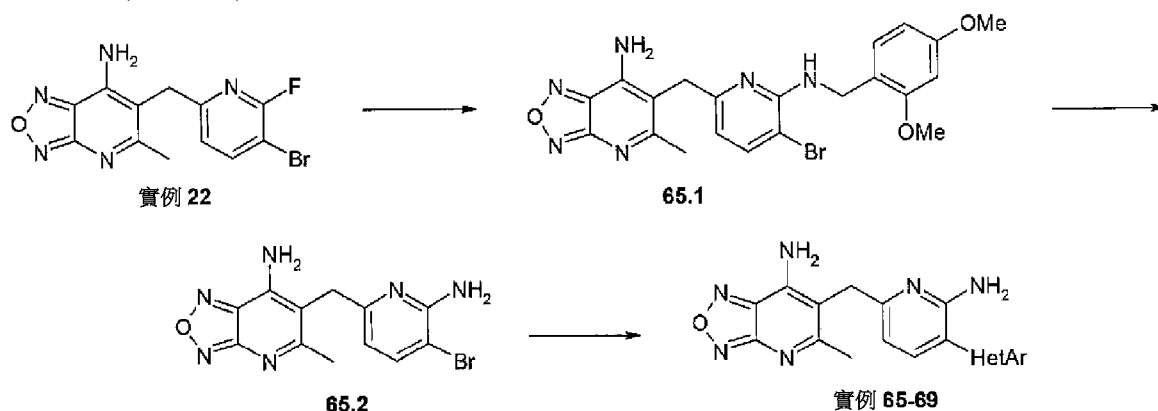


類似於**實例63**藉由以6-(6-氯-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例3**)及環戊烷甲腈為起始物質而獲得。

產量：理論值之34%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 335 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.93分鐘。



65.1 6-[5-溴-6-(2,4-二甲氧基-苯甲基胺基)-吡啶-2-基甲基]-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺

藉由使用二異丙基乙胺替代氟化鉀，以6-(5-溴-6-氟-吡啶-2-基甲

基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(實例22)及2,4-二甲氧基-苯甲胺為起始物質而獲得。在120°C下攪拌18小時且藉由RP-HPLC (改質劑：三氟乙酸)純化。

產量：0.15 g (理論值之58%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 484, 486 [M+H]⁺

HPLC (方法4)：滯留時間= 1.07分鐘。

65.2 6-(6-胺基-5-溴-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺

向10 mL二氯甲烷中之6-[5-溴-6-(2,4-二甲氧基-苯甲基胺基)-吡啶-2-基甲基]-5-甲基-[1,2,5]-噁二唑并-[3,4-b]-吡啶-7-基胺**65.1** (0.271 g, 0.558 mmol)中添加2.0 mL三氟乙酸。攪拌混合物18小時，使混合物分配於飽和碳酸氫鈉水溶液與二氯甲烷之間。分離各相，且用二氯甲烷萃取水相。將經合併之有機相乾燥，且在減壓下濃縮。

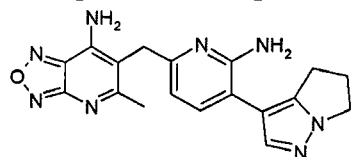
產量：0.20 g (理論值之107%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 334, 336 [M+H]⁺

HPLC (方法4)：滯留時間= 0.83分鐘

最終步驟(實例65)

6-[6-胺基-5-(5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-3-基)-吡啶-2-基甲基]-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



藉由6-(6-胺基-5-溴-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺**65.2**及3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼戊環(dioxaborolan)-

2-基)-5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶起始而獲得。將混合物經矽膠過濾且用乙酸乙酯洗。藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化混合物。

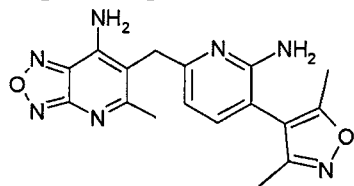
產量：15 mg (理論值之34%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 363 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.81分鐘。

實例66

6-[6-胺基-5-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-吡啶-2-基甲基]-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



藉由以6-(6-胺基-5-溴-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺**65.2**及3,5-二甲基異噁唑-4-酮酸頻哪醇酯及另外甲醇為起始物質而獲得。將混合物經矽膠過濾且用乙酸乙酯洗滌。藉由RP-HPLC (改質劑：三氟乙酸)純化混合物。

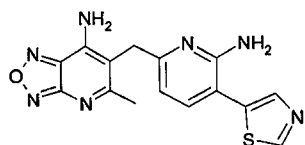
產量：18 mg (理論值之43%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 352 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.91分鐘。

實例67

6-(6-胺基-5-噻唑-5-基-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



藉由以6-(6-胺基-5-溴-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-

b]吡啶-7-基胺**65.2**及5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼戊環-2-基)-噻唑為起始物質而獲得。將混合物經矽膠過濾且用乙酸乙酯洗滌。藉由RP-HPLC (改質劑：三氟乙酸)純化混合物。

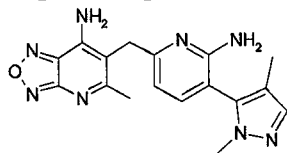
產量：12 mg (理論值之29%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 340 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.63分鐘。

實例68

6-[6-胺基-5-(2,4-二甲基-2H-吡唑-3-基)-吡啶-2-基甲基]-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



藉由以6-(6-胺基-5-溴-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺**65.2**及1,4-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-1H-吡唑及另外甲醇為起始物質而獲得。將混合物經矽膠過濾且用乙酸乙酯洗滌。將有機相乾燥、在減壓下濃縮且藉由RP-HPLC (改質劑：三氟乙酸)純化。將殘餘物在乙腈中稀釋、用三乙胺鹼化且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

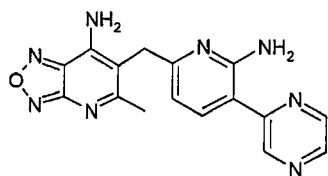
產量：8 mg (理論值之24%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 351 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.82分鐘。

實例69

6-(6-胺基-5-吡嗪-2-基-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



藉由以6-(6-胺基-5-溴-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺**65.2**及吡嗪-2-醯酸頻哪醇酯及另外甲醇為起始物質而獲得。將混合物用甲醇稀釋，經矽膠過濾且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

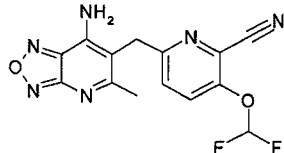
產量：9 mg (理論值之22%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 335 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.79分鐘。

實例70

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-二氟甲氧基-吡啶-2-甲腈



將6-(6-溴-5-二氟甲氧基-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例15**) (45.0 mg, 0.12 mmol)溶解於1.0 mL N,N-二甲基甲醯胺中。添加雙(二苯基膦基)二茂鐵(6.48 mg, 0.01 mmol)及氰化鋅(14.9 mg, 0.13 mmol)，且將氫氣鼓泡通過反應混合物10分鐘。添加參(二亞苺基丙酮)二鈹(0) (5.35 mg, 0.01 mmol)，且在120°C下攪拌反應混合物10分鐘。藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化混合物。

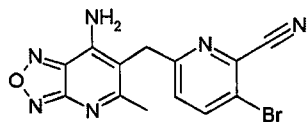
產量：25 mg (理論值之64%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 333 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.86分鐘。

實例71

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-溴-吡啶-2-甲腈



類似於**實例70**藉由以6-(5,6-二溴-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例21**)及氰化鋅為起始物質而獲得。藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化混合物。

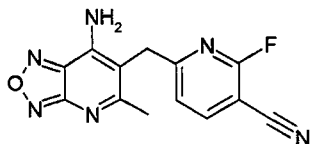
產量：理論值之30%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 345, 347 [M+H]⁺

HPLC (方法4)：滯留時間= 0.80分鐘。

實例72

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-氟-菸鹼腈



類似於**實例70**藉由以6-(5-溴-6-氟-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例22**)及氰化鋅為起始物質而獲得。藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化混合物。

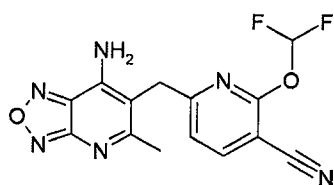
產量：理論值之89%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 285 [M+H]⁺

HPLC (方法4)：滯留時間= 0.74分鐘。

實例73

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-二氟甲氧基-菸鹼腈



類似於**實例70**藉由以6-(5-溴-6-二氟甲氧基-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例23**)及氰化鋅為起始物質而獲得。
藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化混合物。

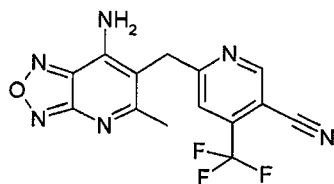
產量：理論值之7%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 333 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.89分鐘。

實例74

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-4-三氟甲基-菸鹼腈



類似於**實例70**藉由以6-(5-溴-4-三氟甲基-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例32**)及氰化鋅為起始物質而獲得。
藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化混合物。

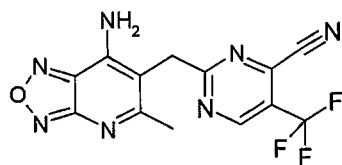
產量：理論值之62%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 335 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.89分鐘。

實例75

2-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-甲腈



類似於**實例70**藉由以6-[4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-胺(**實例50**)及氰化鋅為起始物質而獲得。藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化混合物。

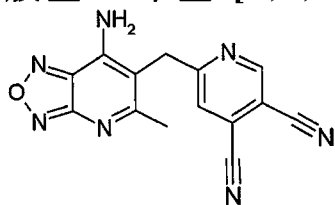
產量：理論值之23%

質譜分析(ESI^+)： $m/z = 336$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.87分鐘。

實例76

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)吡啶-3,4-二甲腈

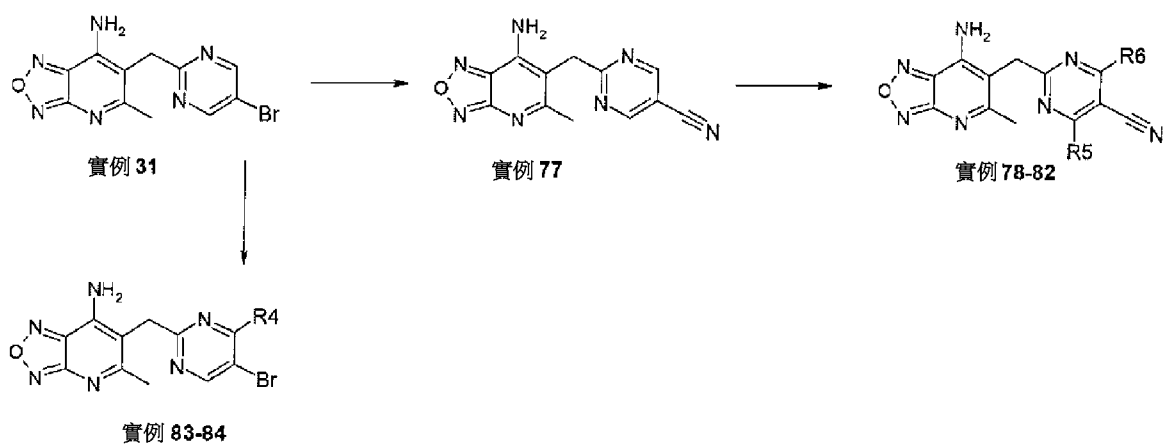


類似於**實例70**藉由以2-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-5-溴吡啶-4-甲腈(**實例27**)及氰化鋅為起始物質而獲得。藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化混合物。

產量：理論值之76%

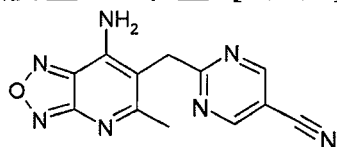
質譜分析(ESI^+)： $m/z = 292$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.78分鐘。



實例77

2-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)嘧啶-5-甲腈



類似於**實例70**藉由以6-[(5-溴嘧啶-2-基)甲基]-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-胺(**實例31**)及氰化鋅為起始物質而獲得。藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化反應混合物。

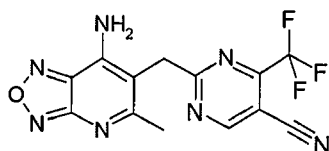
產量：理論值之87%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 268 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.71分鐘。

實例78

2-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-4-(三氟甲基)嘧啶-5-甲腈



類似於**實例165**藉由以2-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)嘧啶-5-甲腈(**實例77**)及三氟甲烷亞磺酸鋅為起始物質而獲得。藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化混合物。

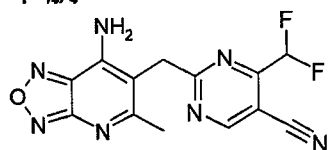
產量：理論值之13%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 336 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.88分鐘。

實例79

2-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]嘔二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-4-(二氟甲基)嘧啶-5-甲腈



類似於**實例165**藉由以2-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]嘔二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)嘧啶-5-甲腈(**實例77**)及二氟甲烷亞磺酸鋅為起始物質而獲得。藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化混合物。

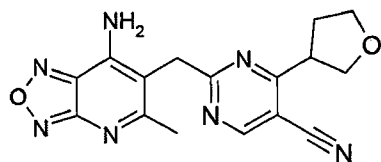
產量：理論值之12%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 318 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.81分鐘。

實例80

2-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]嘔二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-4-(氧雜環戊烷-3-基)嘧啶-5-甲腈



將2-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]嘔二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)嘧啶-5-甲腈(**實例77**) (25.0 mg, 0.09 mmol)添加至1.5 mL碳酸二乙酯與1.0 mL水之混合物。添加氧雜環戊烷-3-亞磺酸鈉(44.4 mg, 0.28 mmol)，且用冰浴冷卻混合物。緩慢添加2-甲基-丙-2-基-氫過氧化物(64.1 μL, 0.47

mmol)。在90℃下攪拌混合物1小時。

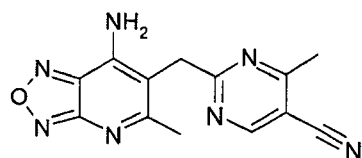
產量：8 mg (理論值之25%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 338 [M+H]⁺

HPLC (方法4)：滯留時間= 0.75分鐘。

實例81

2-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-4-甲基嘧啶-5-甲腈



類似於實例80藉由以2-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)嘧啶-5-甲腈(實例77)及三氟甲烷亞磺酸鈉為起始物質而獲得。
藉由RP-HPLC (改質劑：三氟乙酸)純化混合物。

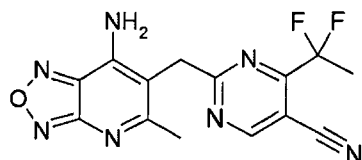
產量：理論值之15%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 282 [M+H]⁺

HPLC (方法4)：滯留時間= 0.69分鐘。

實例82

2-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-4-(1,1-二氟乙基)嘧啶-5-甲腈



類似於實例80藉由以2-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)嘧啶-5-甲腈(實例77)及1,1-二氟乙烷-1-亞磺酸鈉為起始物質而獲得。

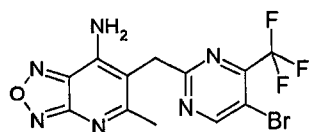
產量：理論值之36%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 332 [M+H]⁺

HPLC (方法4)：滯留時間= 0.83分鐘。

實例83

6-[5-溴-4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-胺



類似於**實例80**藉由以6-(5-溴-嘧啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例31**)及三氟甲烷亞磺酸鋅為起始物質而獲得。
藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化混合物。

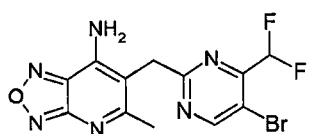
產量：理論值之45%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 389, 391 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.96分鐘。

實例84

6-[5-溴-4-(二氟甲基)嘧啶-2-基]甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-胺



類似於**實例80**藉由以6-(5-溴-嘧啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例31**)及二氟甲烷亞磺酸鋅為起始物質而獲得。
藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化混合物。

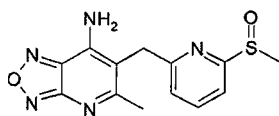
產量：理論值之29%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 371, 373 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.89分鐘。

實例85

6-(6-甲亞磺基-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



將5-甲基-6-(6-甲基硫基-吡啶-2-基甲基)-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例16**) (200 mg, 0.70 mmol)溶解於10 mL二氯甲烷中。添加3-氯過氧苯甲酸(274.5 mg, 1.60 mmol)且將混合物在室溫下攪拌30分鐘。在減壓下濃縮反應混合物，且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化殘餘物。

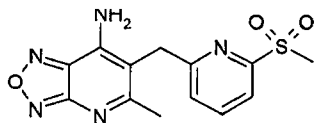
產量：75 mg (理論值之35%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 304 [M+H]⁺

HPLC (方法3)：滯留時間= 0.65分鐘。

實例86

6-(6-甲磺基-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



類似於**實例85**藉由以5-甲基-6-(6-甲基硫基-吡啶-2-基甲基)-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例16**)及3-氯過氧苯甲酸為起始物質而獲得。將反應混合物濃縮，且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

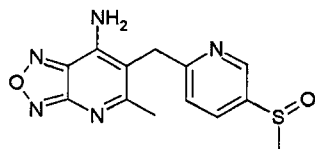
產量：理論值之33%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 320 [M+H]⁺

HPLC (方法3)：滯留時間= 0.68分鐘。

實例87

6-(5-甲亞磺基-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



類似於**實例85**藉由以5-甲基-6-(5-甲基硫基-吡啶-2-基甲基)-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例44**)及3-氯過氧苯甲酸為起始物質而獲得。將混合物濃縮，且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

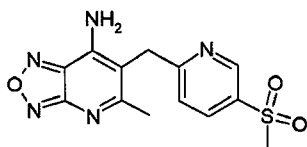
產量：理論值之54%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 304 [M+H]⁺

HPLC (方法3)：滯留時間= 0.60分鐘。

實例88

6-(5-甲磺基-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



類似於**實例85**藉由以5-甲基-6-(5-甲基硫基-吡啶-2-基甲基)-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例44**)及3-氯過氧苯甲酸為起始物質而獲得。將混合物濃縮，且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

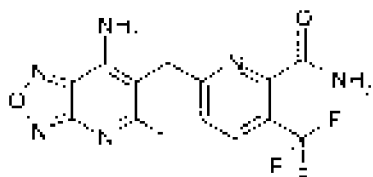
產量：理論值之38%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 320 [M+H]⁺

HPLC (方法3)：滯留時間= 0.65分鐘。

實例89

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-三氟甲基-吡啶-2-甲酸醯胺



將6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-三氟甲基-吡啶-2-甲腈(**實例48**) (50.0 mg, 0.15 mmol)及氫氧化鈉(2.0 mL, 34.7 mmol)溶解於2.0 mL乙醇中，且在50°C下攪拌反應混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，用4 M鹽酸(74.8 μ L, 0.30 mmol)酸化且藉由RP-HPLC (改質劑：三氟乙酸)純化。

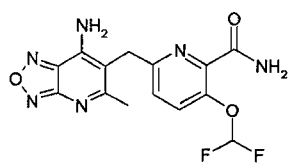
產量：14 mg (理論值之26%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 353 [M+H]⁺

HPLC (方法3)：滯留時間= 0.72分鐘。

實例90

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-二氟甲氧基-吡啶-2-甲酸醯胺

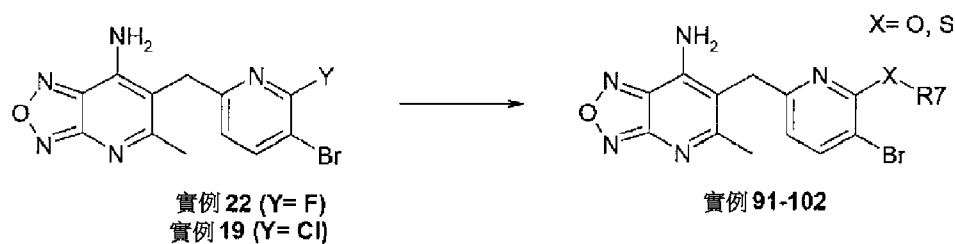


類似於**實例89**藉由以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-二氟甲氧基-吡啶-2-甲腈(**實例70**)為起始物質而獲得。不添加鹽酸，藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化混合物。

產量：理論值之50%

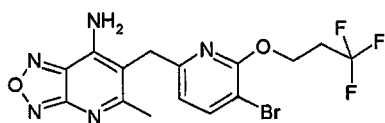
質譜分析(ESI⁺)：m/z = 351 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.72分鐘。



實例91

6-[5-溴-6-(3,3,3-三氟-丙氧基)-吡啶-2-基甲基]-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



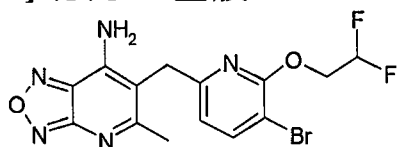
將6-(5-溴-6-氟-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(實例22) (45.0 mg, 0.13 mmol)、3,3,3-三氟-丙-1-醇(151.8 mg, 1.33 mmol)及碳酸鉍(108.4 mg, 0.33 mmol)溶解於1.0 mL四氫呋喃中，且在120 °C下攪拌15分鐘。在減壓下濃縮反應混合物，且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化殘餘物。

產量：36 mg (理論值之62%)

HPLC (方法5)：滯留時間= 0.89分鐘；m/z = 431, 433 [M+H]⁺

實例92

6-[5-溴-6-(2,2-二氟-乙氧基)-吡啶-2-基甲基]-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



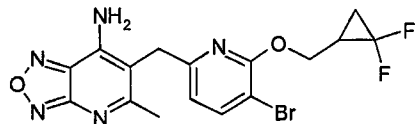
類似於實例91藉由以6-(5-溴-6-氟-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(實例22)及2,2-二氟-乙醇為起始物質而獲得。

產量：理論值之103%

HPLC (方法5)：滯留時間= 0.82分鐘；m/z = 399, 401 [M+H]⁺

實例93

6-[5-溴-6-(2,2-二氟-環丙基甲氧基)-吡啶-2-基甲基]-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



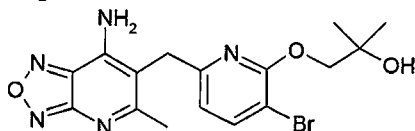
類似於**實例91**藉由以6-(5-溴-6-氟-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例22**)及(2,2-二氟環丙基)甲醇為起始物質而獲得。

產量：理論值之68%

HPLC (方法5)：滯留時間= 0.88分鐘； $m/z = 425, 427 [M+H]^+$

實例94

1-[6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-溴-吡啶-2-基氧基]-2-甲基-丙-2-醇



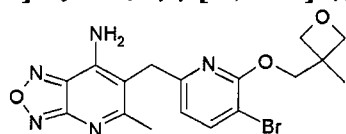
類似於**實例91**藉由以6-(5-溴-6-氟-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例22**)及2-甲基-丙-1,2-二醇為起始物質而獲得。

產量：理論值之47%

HPLC (方法5)：滯留時間= 0.76分鐘； $m/z = 409, 411 [M+H]^+$

實例95

6-[5-溴-6-(3-甲基-氧雜環丁烷-3-基甲氧基)-吡啶-2-基甲基]-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



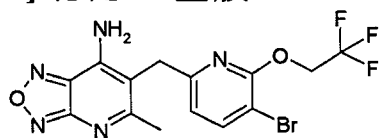
類似於**實例91**藉由以6-(5-溴-6-氟-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例22**)及3-甲基-3-氧雜環丁烷甲醇為起始物質而獲得。

產量：理論值之63%

HPLC (方法5)：滯留時間= 0.81分鐘；m/z = 420, 422 [M+H]⁺

實例96

6-[5-溴-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-基甲基]-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



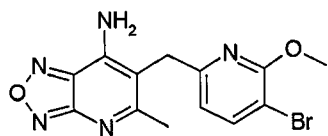
類似於**實例91**藉由以6-(5-溴-6-氟-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例22**)及2,2,2-三氟-乙醇為起始物質而獲得。

產量：理論值之74%

HPLC (方法5)：滯留時間= 0.87分鐘；m/z = 417, 419 [M+H]⁺

實例97

6-(5-溴-6-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



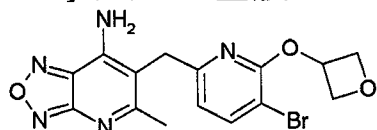
類似於**實例91**藉由以6-(5-溴-6-氟-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例22**)及甲醇為起始物質而獲得，使用N-甲基-2-吡咯啉酮替代四氫呋喃作為溶劑。

產量：理論值之70%

HPLC (方法5)：滯留時間= 0.83分鐘；m/z = 350, 352 [M+H]⁺

實例98

6-[5-溴-6-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-吡啶-2-基甲基]-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



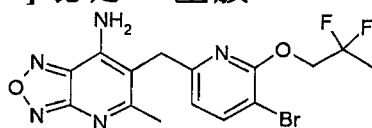
類似於**實例91**藉由以6-(5-溴-6-氟-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例22**)及氧雜環丁-3-醇為起始物質而獲得。

產量：理論值之15%

HPLC (方法10)：滯留時間= 0.82分鐘； $m/z = 392, 394 [M+H]^+$

實例99

6-[5-溴-6-(2,2-二氟-丙氧基)-吡啶-2-基甲基]-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



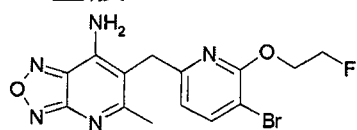
類似於**實例91**藉由以6-(5-溴-6-氟-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例22**)及2,2-二氟-丙-1-醇為起始物質而獲得。

產量：理論值之87%

HPLC (方法10)：滯留時間= 0.97分鐘； $414, 416 [M+H]^+$

實例100

6-[5-溴-6-(2-氟-乙氧基)-吡啶-2-基甲基]-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



類似於**實例91**藉由以6-(5-溴-6-氟-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁

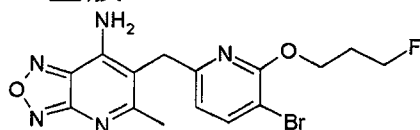
二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(實例22)及2-氟-乙醇為起始物質而獲得。

產量：理論值之62%

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.95分鐘； $m/z = 382, 384 [M+H]^+$

實例101

6-[5-溴-6-(3-氟-丙氧基)-吡啶-2-基甲基]-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



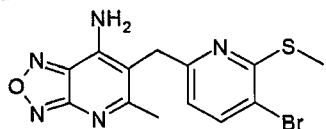
類似於實例91藉由以6-(5-溴-6-氟-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(實例22)及3-氟-丙-1-醇為起始物質而獲得。

產量：理論值之36%

HPLC (方法1)：滯留時間= 1.00分鐘； $m/z = 396, 398 [M+H]^+$

實例102

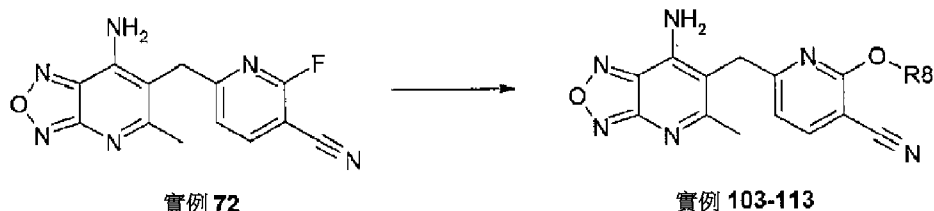
6-(5-溴-6-甲基硫基-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



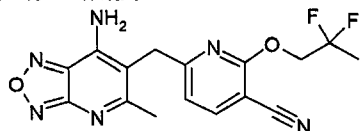
將6-(5-溴-6-氯-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(40,00 mg ; 0,113 mmol) (實例19)及甲硫醇鈉(11,860 mg ; 0.170 mmol)溶解於2 ml 1/1的四氫呋喃/二甲基甲醯胺中。在120°C下攪拌18小時。藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化混合物。

產量：9 mg (理論值之21%)

HPLC (方法4)：滯留時間= 0.96分鐘； $m/z = 366, 368 [M+H]^+$

**實例103**

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-(2,2-二氟-丙氧基)-菸鹼腈



類似於**實例91**藉由以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-氟-菸鹼腈(**實例72**)及2,2-二氟-丙-1-醇為起始物質而獲得。

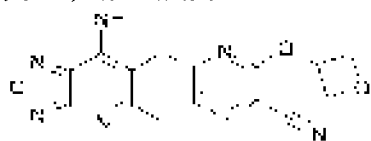
產量：理論值之43%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 361 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.90分鐘。

實例104

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-菸鹼腈



類似於**實例91**藉由以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-氟-菸鹼腈(**實例72**)及氧雜環丁-3-醇為起始物質而獲得。

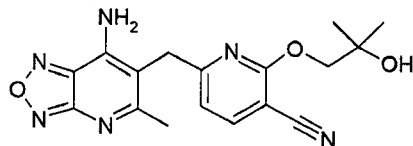
產量：理論值之55%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 339 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.79分鐘。

實例105

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-(2-羥基-2-甲基-丙氧基)-菸鹼腈



類似於**實例91**藉由以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-氟-菸鹼腈(**實例72**)及2-甲基-丙-1,2-二醇為起始物質而獲得。

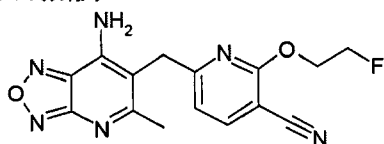
產量：理論值之49%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 355 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.84分鐘。

實例106

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-(2-氟-乙氧基)-菸鹼腈



類似於**實例91**藉由以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-氟-菸鹼腈(**實例72**)及2-氟-乙醇為起始物質而獲得。

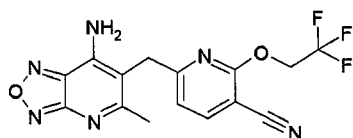
產量：理論值之50%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 329 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.84分鐘。

實例107

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-菸鹼腈



類似於**實例91**藉由以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-氟-菸鹼腈(**實例72**)及2,2,2-三氟-乙醇為起始物質而獲得。

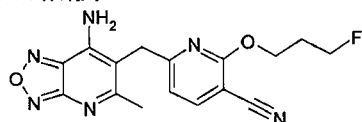
產量：理論值之46%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 365 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.91分鐘。

實例108

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-(3-氟-丙氧基)-菸鹼腈



類似於**實例91**藉由以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-氟-菸鹼腈(**實例72**)及3-氟-丙-1-醇為起始物質而獲得。

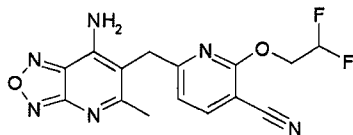
產量：理論值之28%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 343 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.89分鐘。

實例109

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-(2,2-二氟-乙氧基)-菸鹼腈



類似於**實例91**藉由以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-氟-菸鹼腈(**實例72**)及2,2-二氟-乙醇為起始物質而獲得。

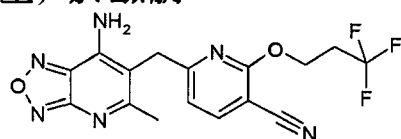
產量：理論值之49%

質譜分析(ESI⁻)：m/z = 347 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.87分鐘。

實例110

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-(3,3,3-三氟-丙氧基)-菸鹼腈



類似於**實例91**藉由以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-氟-菸鹼腈(**實例72**)及3,3,3-三氟-丙-1-醇為起始物質而獲得。

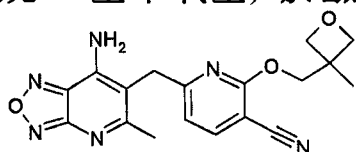
產量：理論值之37%

質譜分析(ESI⁻)：m/z = 379 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.94分鐘。

實例111

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-(3-甲基-氧雜環丁烷-3-基甲氧基)-菸鹼腈



類似於**實例91**藉由以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-氟-菸鹼腈(**實例72**)及3-甲基-3-氧雜環丁烷-甲醇為起始物質而獲得。

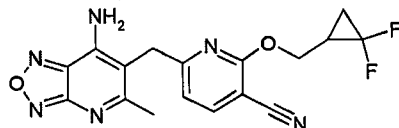
產量：理論值之51%

質譜分析(ESI⁻)：m/z = 367 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.85分鐘。

實例112

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-(2,2-二氟-環丙基甲氧基)-菸鹼腈



類似於**實例91**藉由以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-氟-菸鹼腈(**實例72**)及(2,2-二氟環丙基)-甲醇為起始物質而獲得。

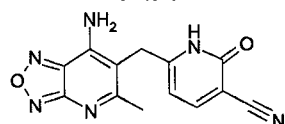
產量：理論值之54%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 373 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.91分鐘。

實例113

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-甲腈



類似於**實例91**藉由以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-氟-菸鹼腈(**實例72**)及3,3,3-三氟-丙-1-醇為起始物質而獲得。

產量：理論值之60%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 283 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.52分鐘。

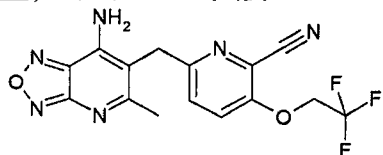


實例 25

實例 114-118

實例114

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲腈



類似於**實例91**藉由以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-氟-吡啶-2-甲腈(**實例25**)及2,2,2-三氟-乙醇為起始物質而獲得。藉由RP-HPLC (改質劑：三氟乙酸)純化混合物。

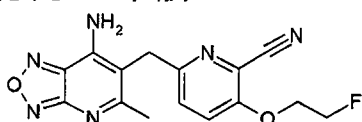
產量：理論值之58%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 365 [M+H]⁺

HPLC (方法5)：滯留時間= 0.90分鐘。

實例115

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-(2-氟-乙氧基)-吡啶-2-甲腈



類似於**實例91**藉由以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-氟-吡啶-2-甲腈(**實例25**)及2-氟-乙醇為起始物質而獲得。藉由RP-HPLC (改質劑：三氟乙酸)純化混合物。

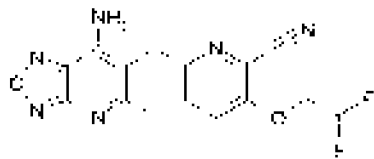
產量：理論值之50%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 329 [M+H]⁺

HPLC (方法5)：滯留時間= 0.78分鐘。

實例116

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-(2,2-二氟-乙

氧基)-吡啶-2-甲腈

類似於**實例91**藉由以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-氟-吡啶-2-甲腈(**實例25**)及2,2-二氟-乙醇為起始物質而獲得。

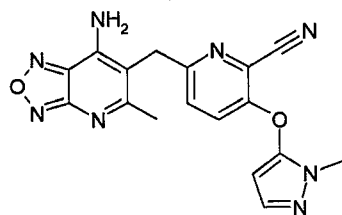
產量：理論值之21%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 347 [M+H]⁺

HPLC (方法12)：滯留時間= 0.71分鐘。

實例117

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-(2-甲基-2H-吡唑-3-基氧基)-吡啶-2-甲腈



類似於**實例91**藉由以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-氟-吡啶-2-甲腈(**實例25**)及2-甲基-2H-吡唑-3-醇為起始物質而獲得。

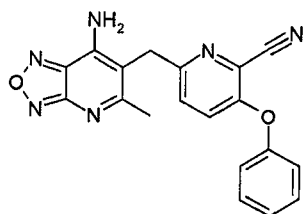
產量：理論值之51%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 363 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.86分鐘。

實例118

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-苯氧基-吡啶-2-甲腈

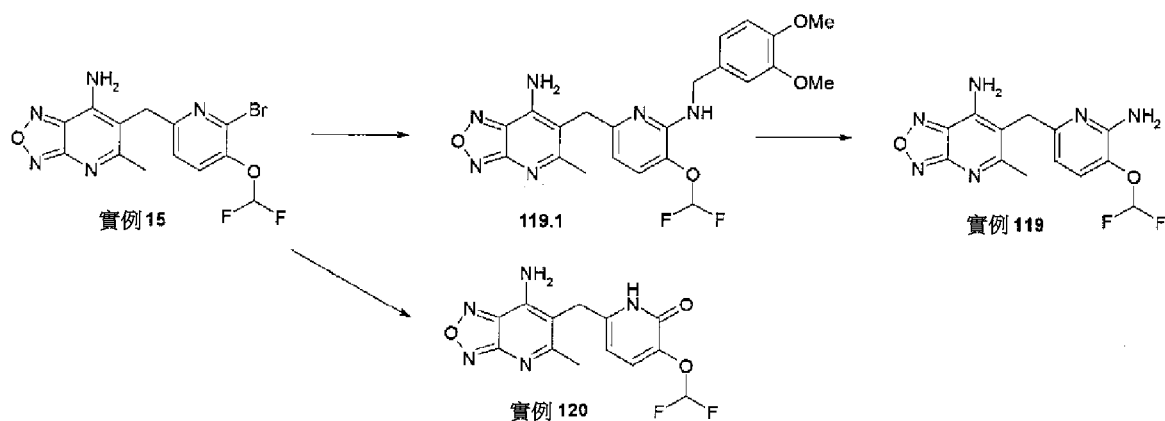


類似於**實例91**藉由以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-氟-吡啶-2-甲腈(**實例25**)及苯酚為起始物質而獲得。

產量：理論值之33%

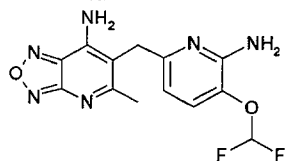
質譜分析(ESI⁺)：m/z = 359 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.99分鐘。



實例119

6-(6-胺基-5-二氟甲氧基-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



在120°C下將2 mL二甲亞碸中之6-(6-溴-5-二氟甲氧基-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例15**) (50.00 mg, 0.129 mmol)、2,4-二甲氧基-苯甲胺(86.601 mg, 0.518 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(67.190 μL, 0.388 mmol)攪拌18小時。藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化混合物。將殘餘物溶解於2 mL二氯甲烷中，用0.50

mL三氟乙酸酸化，在室溫下攪拌3小時且在減壓下濃縮。

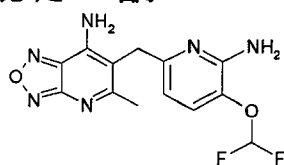
產量：24 mg (理論值之35%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 323 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.60分鐘。

實例120

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-二氟甲氧基-1H-吡啶-2-酮

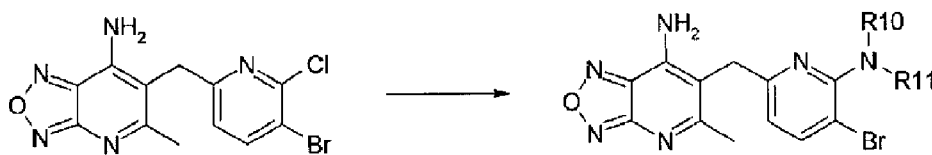


類似於**實例91**藉由以6-(6-溴-5-二氟甲氧基-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例15**)及3,3,3-三氟-丙-1-醇為起始物質而獲得。

產量：理論值之38%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 324 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.63分鐘。

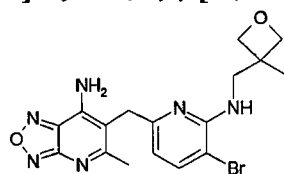


實例 19

實例 121-134

實例121

6-{5-溴-6-[(3-甲基-氧雜環丁烷-3-基甲基)-胺基]-吡啶-2-基甲基}-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



將6-(5-溴-6-氯-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(實例19) (30.00 mg, 0.085 mmol)、C-(3-甲基-氧雜環丁烷-3-基)-甲胺(128.36 mg, 0.001 mol)及氟化鉀(24.578 mg, 0.423 mmol)溶解於3 mL N-甲基-2-吡咯啉酮中且在150°C下攪拌3小時。藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化混合物。

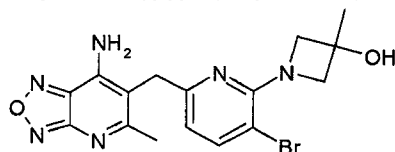
產量：理論值之53%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 419, 421 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.95分鐘。

實例122

1-[6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-溴-吡啶-2-基]-3-甲基-氮雜環丁-3-醇



類似於實例121，藉由使用三乙胺及乙腈替代氟化鉀及N-甲基-2-吡咯啉酮，以6-(5-溴-6-氯-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(實例19)及3-甲基-3-氮雜環丁醇為起始物質而獲得。

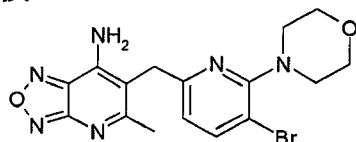
產量：理論值之39%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 405, 407 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.92分鐘。

實例123

6-(5-溴-6-嗎啉-4-基-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



類似於**實例121**藉由以6-(5-溴-6-氯-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例19**)及嗎啉為起始物質而獲得。

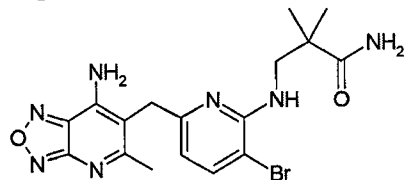
產量：理論值之78%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 405, 407 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.96分鐘。

實例124

3-[6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-溴-吡啶-2-基胺基]-2,2-二甲基-丙醯胺



類似於**實例121**藉由以6-(5-溴-6-氯-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例19**)及3-胺基-2,2-二甲基-丙醯胺為起始物質而獲得。

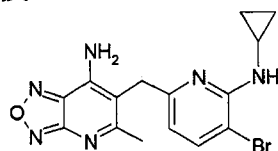
產量：理論值之32%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 434, 436 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.88分鐘。

實例125

6-(5-溴-6-環丙胺基-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



類似於**實例121**藉由以6-(5-溴-6-氯-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例19**)及環丙胺為起始物質而獲得。

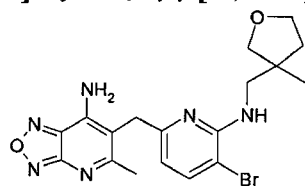
產量：理論值之30%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 375 , 377 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 1.03分鐘。

實例126

6-{5-溴-6-[(3-甲基-四氫-呋喃-3-基甲基)-胺基]-吡啶-2-基甲基}-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



類似於**實例121**藉由以6-(5-溴-6-氯-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例19**)及C-(3-甲基-四氫-呋喃-3-基)-甲胺為起始物質而獲得。

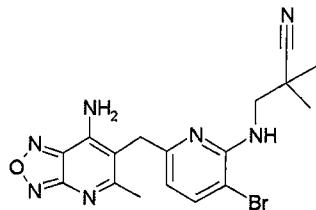
產量：理論值之71%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 433 , 435 [M+H]⁺

HPLC (方法4)：滯留時間= 0.95分鐘。

實例127

3-[6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-溴-吡啶-2-基胺基]-2,2-二甲基-丙腈



類似於**實例121**藉由以6-(5-溴-6-氯-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例19**)及3-胺基-2,2-二甲基-丙腈為起始物質而獲得。

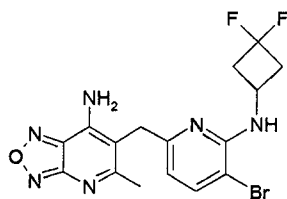
產量：理論值之12%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 416，418 [M+H]⁺

HPLC (方法4)：滯留時間= 0.90分鐘。

實例128

6-[5-溴-6-(3,3-二氟-環丁胺基)-吡啶-2-基甲基]-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



類似於**實例121**藉由以6-(5-溴-6-氯-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例19**)、3,3-二氟-環丁胺及另外三乙胺為起始物質而獲得。在150℃下攪拌5小時，用甲醇淬滅，過濾且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

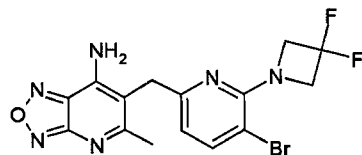
產量：理論值之10%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 425，427 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.98分鐘。

實例129

6-[5-溴-6-(3,3-二氟-氮雜環丁烷-1-基)-吡啶-2-基甲基]-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



類似於**實例121**藉由以6-(5-溴-6-氯-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例19**)、3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽及另外三乙胺為起始物質而獲得。在150℃下攪拌5小時，用甲醇淬滅，過濾且藉

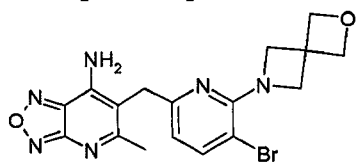
由RP-HPLC (改質劑：氫氧化鉍)純化。

產量：理論值之26%

HPLC (方法5)：滯留時間= 0.88分鐘， $m/z = 410, 412 [M+H]^+$

實例130

6-[5-溴-6-(2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚-6-基)-吡啶-2-基甲基]-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



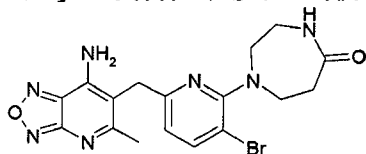
類似於實例**121**，藉由使用二異丙基乙胺替代氟化鉀，以6-(5-溴-6-氯-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(實例**19**)及2-氧雜-6-氮雜-螺[3,3]庚烷草酸鹽為起始物質而獲得。將反應混合物在120°C下攪拌2小時，冷卻至室溫，用甲醇稀釋且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化鉍)純化。

產量：理論值之47%

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.89分鐘， $m/z = 416, 418 [M+H]^+$

實例131

1-[6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-溴-吡啶-2-基]-[1,4]二氮雜環庚-5-酮



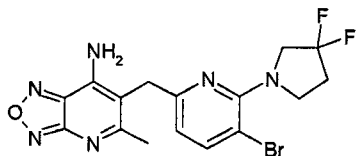
類似於實例**121**，藉由使用二異丙基乙胺替代氟化鉀，以6-(5-溴-6-氯-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(實例**19**)及[1,4]二氮雜環庚-5-酮為起始物質而獲得。

產量：理論值之46%

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.83分鐘， $m/z = 433, 435 [M+H]^+$

實例132

6-[5-溴-6-(3,3-二氟-吡咯啉-1-基)-吡啶-2-基甲基]-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



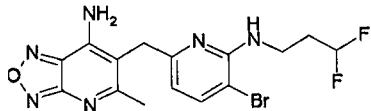
類似於**實例121**藉由以6-(5-溴-6-氯-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例19**)、3,3-二氟-吡咯啉鹽酸鹽及另外二異丙基乙胺為起始物質而獲得。

產量：理論值之19%

HPLC (方法1)：滯留時間= 1.04分鐘， $m/z = 424, 426 [M+H]^+$

實例133

6-[5-溴-6-(3,3-二氟-丙胺基)-吡啶-2-基甲基]-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



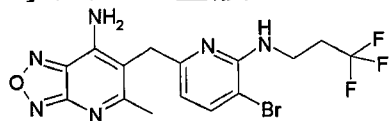
類似於**實例121**藉由以6-(5-溴-6-氯-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例19**)及3,3-二氟-丙胺鹽酸鹽為起始物質而獲得。在150℃下攪拌18小時，用甲醇淬滅，過濾且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

產量：理論值之17%

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.98分鐘， $m/z = 412, 414 [M+H]^+$

實例134

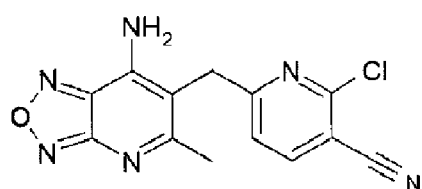
6-[5-溴-6-(3,3,3-三氟-丙胺基)-吡啶-2-基甲基]-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



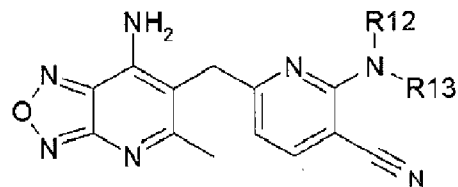
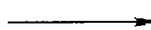
類似於**實例121**藉由以6-(5-溴-6-氯-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例19**)、3,3,3-三氟-丙胺鹽酸鹽及另外二異丙基乙胺為起始物質而獲得。在150°C下攪拌1小時，用甲醇淬滅，過濾且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

產量：理論值之11%

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.93分鐘， $m/z = 430, 432 [M+H]^+$



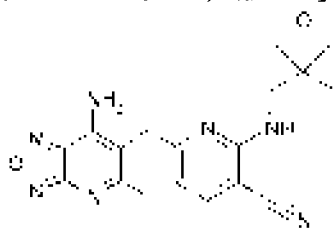
實例 24



實例 135-149

實例135

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-[(3-甲基-氧雜環丁烷-3-基甲基)-胺基]-菸鹼腈



類似於**實例121**藉由以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-氯-菸鹼腈(**實例24**)及C-(3-甲基-氧雜環丁烷-3-基)-甲胺為起始物質而獲得。

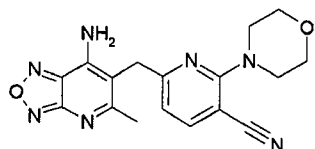
產量：理論值之38%

質譜分析(ESI⁺)： $m/z = 366 [M+H]^+$

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.83分鐘。

實例136

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]嘔二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-嗎啉-4-基-菸鹼脛



類似於**實例121**藉由以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]嘔二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-氯-菸鹼脛(**實例24**)及嗎啉為起始物質而獲得。

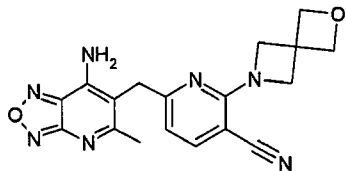
產量：理論值之41%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 352 [M+H]⁺

HPLC (方法10)：滯留時間= 0.68分鐘。

實例137

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]嘔二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-(2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚-6-基)-菸鹼脛



類似於**實例121**，藉由使用二異丙基乙胺替代氟化鉀，以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]嘔二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-氯-菸鹼脛(**實例24**)及2-氧雜-6-氮雜-螺[3,3]庚烷草酸鹽為起始物質而獲得。

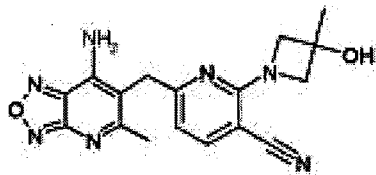
產量：理論值之58%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 364 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.82分鐘。

實例138

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-(3-羥基-3-甲基-氮雜環丁烷-1-基)-菸鹼腈



類似於**實例121**，藉由使用三乙胺替代氟化鉀，以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-氯-菸鹼腈(**實例24**)及3-甲基-3-氮雜環丁醇為起始物質而獲得。

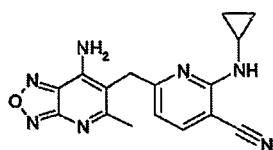
產量：理論值之72%

質譜分析(ESI^+)： $m/z = 352 [\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.82分鐘。

實例139

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-環丙胺基-菸鹼腈



類似於**實例121**藉由以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-氯-菸鹼腈(**實例24**)及環丙胺為起始物質而獲得。

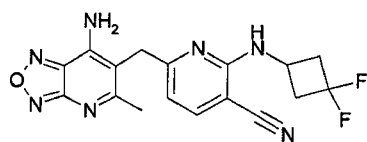
產量：理論值之27%

質譜分析(ESI^+)： $m/z = 322 [\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.83分鐘。

實例140

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-(3,3-二氟-環丁胺基)-菸鹼腈



類似於**實例121**，藉由使用二異丙基乙胺替代氟化鉀，以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-氯-菸鹼腈(**實例24**)及3,3-二氟-環丁胺為起始物質而獲得。

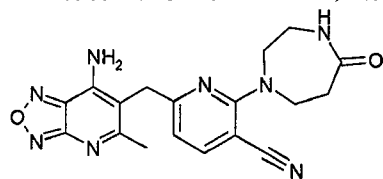
產量：理論值之67%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 372 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.93分鐘。

實例141

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-(5-側氧基-[1,4]二氮雜環庚烷-1-基)-菸鹼腈



類似於**實例121**，藉由使用二異丙基乙胺替代氟化鉀，以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-氯-菸鹼腈(**實例24**)及[1,4]二氮雜環庚-5-酮為起始物質而獲得。

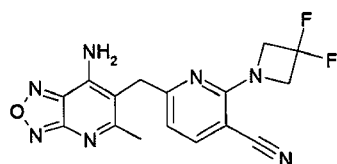
產量：理論值之68%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 379 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.74分鐘。

實例142

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-(3,3-二氟-氮雜環丁烷-1-基)-菸鹼腈



類似於**實例121**，藉由使用二異丙基乙胺替代氟化鉀，以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-氯-菸鹼腈(**實例24**)及3,3-二氟-氮雜環丁烷鹽酸鹽為起始物質而獲得。

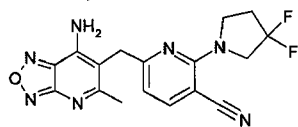
產量：理論值之63%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 358 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.91分鐘。

實例143

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-(3,3-二氟-吡咯啉-1-基)-菸鹼腈



類似於**實例121**藉由以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-氯-菸鹼腈(**實例24**)、3,3-二氟-吡咯啉鹽酸鹽及另外二異丙基乙胺為起始物質而獲得。

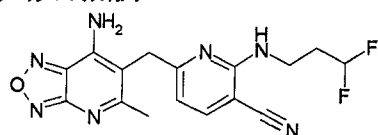
產量：理論值之69%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 372 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.93分鐘。

實例144

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-(3,3-二氟-丙胺基)-菸鹼腈



類似於**實例121**藉由以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]呋二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-氯-菸鹼腈(**實例24**)、3,3-二氟-丙胺鹽酸鹽及二異丙基乙胺為起始物質而獲得。在150℃下攪拌30分鐘，用甲醇淬滅，過濾且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

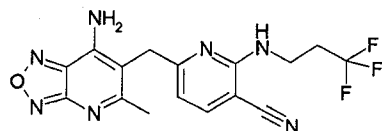
產量：理論值之85%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 360 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.88分鐘。

實例145

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]呋二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-(3,3,3-三氟-丙胺基)-菸鹼腈



類似於**實例121**藉由以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]呋二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-氯-菸鹼腈(**實例24**)、3,3,3-三氟-丙胺鹽酸鹽及另外二異丙基乙胺為起始物質而獲得。

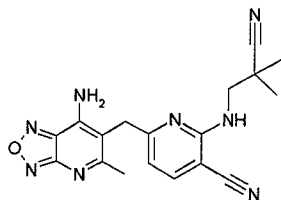
產量：理論值之77%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 378 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.91分鐘。

實例146

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]呋二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-(2-氰基-2,2-二甲基-乙胺基)-菸鹼腈



類似於**實例121**藉由以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-氯-菸鹼腈(**實例24**)及3-胺基-2,2-二甲基-丙腈為起始物質而獲得。

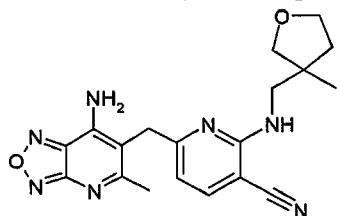
產量：理論值之37%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 363 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.86分鐘。

實例147

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-[(3-甲基-四氫-呋喃-3-基甲基)-胺基]-菸鹼腈



類似於**實例121**藉由以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-氯-菸鹼腈(**實例24**)及C-(3-甲基-四氫-呋喃-3-基)-甲胺為起始物質而獲得。

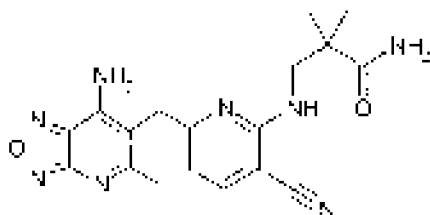
產量：理論值之60%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 380 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.88分鐘。

實例148

3-[6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-氰基-吡啶-2-基胺基]-2,2-二甲基-丙醯胺



類似於**實例121**藉由以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-氯-菸鹼腈(**實例24**)及3-胺基-2,2-二甲基-丙醯胺為起始物質而獲得。

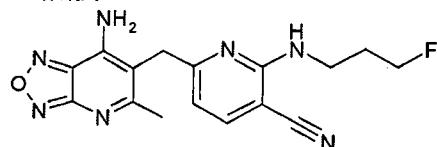
產量：理論值之68%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 381 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.79分鐘。

實例149

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-(3-氟-丙胺基)-菸鹼腈

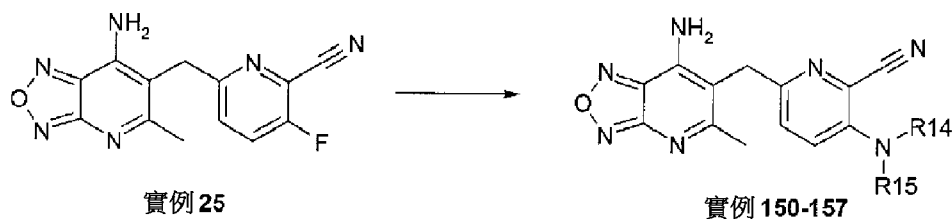


類似於**實例121**藉由以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-氯-菸鹼腈(**實例24**)、3-氟-丙胺鹽酸鹽及另外二異丙基乙胺為起始物質而獲得。在150℃下攪拌30分鐘，用甲醇淬滅，過濾且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

產量：理論值之75%

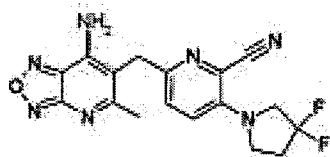
質譜分析(ESI⁺)：m/z = 342 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.89分鐘。



實例150

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-(3,3-二氟-吡咯啉-1-基)-吡啶-2-甲腈



類似於**實例121**，藉由使用二異丙基乙胺替代氟化鉀，以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-氟-吡啶-2-甲腈(**實例25**)及3,3-二氟-吡咯啉鹽酸鹽為起始物質而獲得。

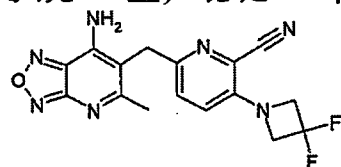
產量：理論值之39%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 372 [M+H]⁺

HPLC (方法5)：滯留時間= 0.74分鐘。

實例151

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-(3,3-二氟-氮雜環丁烷-1-基)-吡啶-2-甲腈



類似於**實例121**，藉由使用二異丙基乙胺替代氟化鉀，以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-氟-吡啶-2-甲腈(**實例25**)及3,3-二氟-氮雜環丁烷鹽酸鹽為起始物質而獲得。

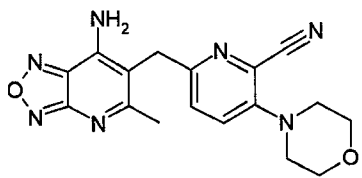
產量：理論值之38%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 358 [M+H]⁺

HPLC (方法5)：滯留時間= 0.72分鐘。

實例152

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-嗎啉-4-基-吡啶-2-甲腈



類似於**實例121**，藉由使用二異丙基乙胺替代氟化鉀，以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-氟-吡啶-2-甲腈(**實例25**)及嗎啉為起始物質而獲得。

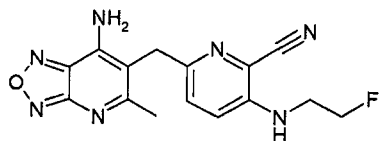
產量：理論值之35%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 352 [M+H]⁺

HPLC (方法5)：滯留時間= 0.64分鐘。

實例153

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-(2-氟-乙胺基)-吡啶-2-甲腈



類似於**實例121**，藉由使用二異丙基乙胺替代氟化鉀，以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-氟-吡啶-2-甲腈(**實例25**)及2-氟-乙胺鹽酸鹽為起始物質而獲得。

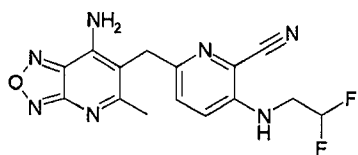
產量：理論值之31%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 328 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.83分鐘。

實例154

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-(2,2-二氟-乙胺基)-吡啶-2-甲腈



類似於**實例121**，藉由使用二異丙基乙胺替代氟化鉀，以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-氟-吡啶-2-甲腈(**實例25**)及2,2-二氟-乙胺為起始物質而獲得。

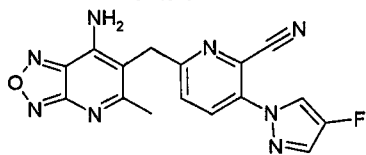
產量：理論值之17%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 346 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.86分鐘。

實例155

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-(4-氟-吡唑-1-基)-吡啶-2-甲腈



類似於**實例121**，藉由使用二異丙基乙胺替代氟化鉀，以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-氟-吡啶-2-甲腈(**實例25**)及4-氟-1H-吡唑為起始物質而獲得。

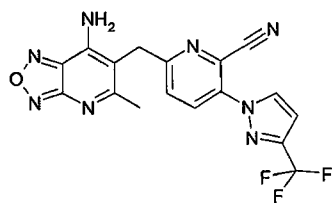
產量：理論值之28%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 351 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.87分鐘。

實例156

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-(3-三氟甲基-吡唑-1-基)-吡啶-2-甲腈



類似於**實例121**，藉由使用二異丙基乙胺替代氟化鉀，以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-氟-吡啶-2-甲腈(**實例25**)及3-三氟甲基-1H-吡啶為起始物質而獲得。

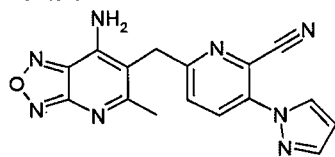
產量：理論值之18%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 401 [M+H]⁺

HPLC (方法13)：滯留時間= 0.65分鐘。

實例157

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-吡啶-1-基-吡啶-2-甲腈



類似於**實例121**，藉由使用二異丙基乙胺替代氟化鉀，以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-氟-吡啶-2-甲腈(**實例25**)及1H-吡啶為起始物質而獲得。

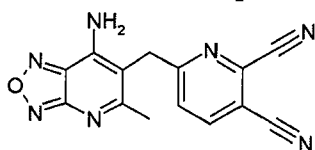
產量：理論值之31%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 333 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.83分鐘。

實例158

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-吡啶-2,3-二甲腈



將6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-氟-菸鹼腈(**實例72**) (150.00 mg, 0.528 mmol)及氰化鉀(51.543 mg, 0.792 mmol)溶解於4 mL二甲亞碸中，且在室溫下攪拌1小時。將混合物用乙酸乙酯萃取且用半飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。將有機相在減壓下濃縮，且藉由矽膠層析法(溶離劑：環己烷/乙酸乙酯100/0→45/65)純化。使產物自乙酸乙酯/環己烷=1/1結晶且藉由過濾收集。

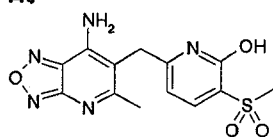
產量：理論值之72%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 292 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.80分鐘。

實例159

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-甲磺醯基-吡啶-2-醇



將6-(5-溴-6-氟-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例22**) (50.00 mg, 0.148 mmol)及甲烷亞磺酸鈉(15.096 mg, 0.148 mmol)溶解於0.909 mL二甲亞碸中，且在100℃下於微波中攪拌1小時。藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化混合物。

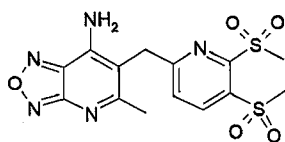
產量：8 mg (理論值之16%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 336 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.55分鐘。

實例160

6-(5,6-雙-甲磺醯基-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



類似於**實例159**藉由以6-(5-溴-6-氟-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例22**)為起始物質而獲得。

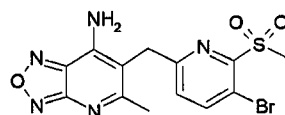
產量：理論值之13%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 398 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.63分鐘。

實例161

6-(5-溴-6-甲磺醯基-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺



類似於**實例159**藉由以6-(5-溴-6-氟-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例22**)為起始物質而獲得。

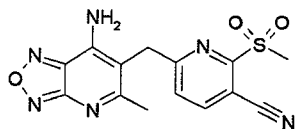
產量：理論值之8%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 398, 399, 401 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.71分鐘。

實例162

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-甲磺醯基-菸鹼腈



類似於**實例159**藉由以6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-氟-菸鹼腈(**實例72**)為起始物質而獲得。

產量：24 mg (理論值之39%)

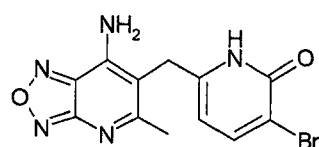
第 164 頁(發明說明書)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 345 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.70分鐘。

實例163

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-3-溴-1H-吡啶-2-酮



將6-(5-溴-6-氟-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(實例22) (50.00 mg, 0.148 mmol)及氫氧化鉀(5 M水溶液)(0.10 ml, 0.35 mmol)溶解於1.0 mL二甲亞碸中，且在120°C下攪拌5分鐘。藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化混合物。

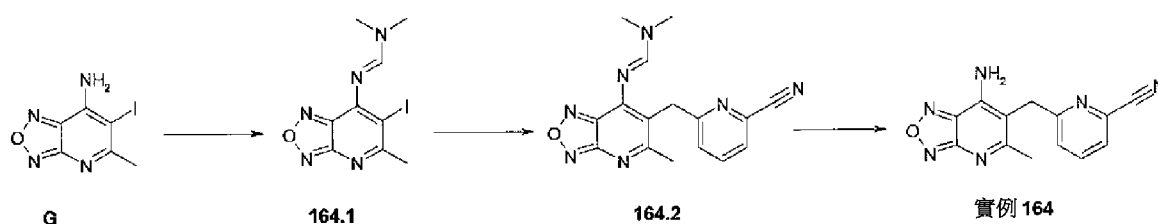
產量：36 mg (理論值之72%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 336, 338 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.61分鐘。

實例164

6-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-吡啶-2-甲腈



164.1 N'-(6-碘-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基)-N,N-二甲基-甲脒

將6-碘-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺G (3.50 g, 12.7 mmol)溶解於35 mL N,N-二甲基甲醯胺中，且在室溫下添加N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(2.04 ml, 15.2 mmol)。將混合物攪拌1小時，用乙醚

稀釋，且藉由過濾收集產物。

產量：2.57 g (理論值之61%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 332 [M+H]⁺

HPLC (方法12)：滯留時間= 0.95分鐘。

164.2 N'-[6-(6-氰基-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基]-N,N-二甲基-甲脒

將N'-(6-碘-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基)-N,N-二甲基-甲脒**164.1** (100 mg, 0.302 mmol)及乙醯基丙酮酸鋰(3 mg, 0.030 mmol)溶解於0.50 mL N-甲基-2-吡咯啉酮中。將反應混合物冷卻至0°C，添加二異丙基鋅溶液(1 M之甲苯溶液，0.166 ml, 0.166 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物18小時。添加[1,1'-雙(二-第三丁基膦基)-二茂鐵]二氯化鈹(II) (19 mg, 0.030 mmol)及6-溴甲基-吡啶-2-甲腈(購自 ABCR GmbH & Co. KG) (89 mg, 0.453 mmol)，且在80°C下攪拌反應混合物2小時。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，經alox過濾，在減壓下濃縮且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化。

產量：21 mg (理論值之21%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 322 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.93分鐘。

最終步驟(實例164)

向10 mL甲醇中之N'-[6-(6-氰基-吡啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并-[3,4-b]吡啶-7-基]-N,N-二甲基-甲脒**164.2** (20.00 mg, 0.062 mmol)添加1.0 mL濃鹽酸，且在60°C下攪拌反應混合物2小時。將混合物緩慢傾入飽和碳酸氫鈉水溶液中，且用乙酸乙酯萃取。將有機相乾燥，在減壓下

濃縮，且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化殘餘物。

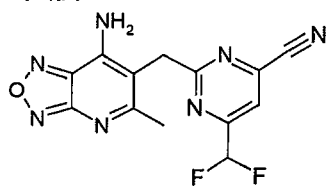
產量：11 mg (理論值之70%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 267 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.75分鐘。

實例165

2-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-6-(二氟甲基)嘧啶-4-甲腈

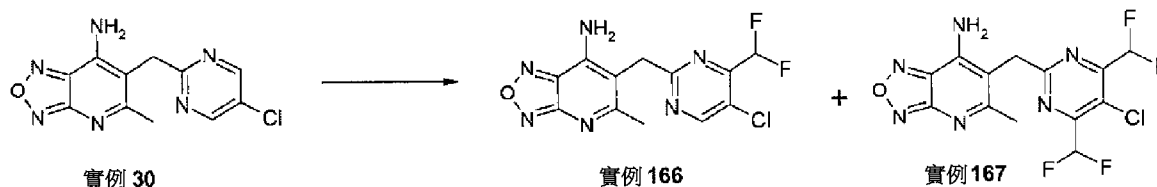


將2-(7-胺基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)嘧啶-4-甲腈(實例51) (160 mg, 0.60 mmol)溶解於6.0 mL二氯甲烷中，且添加2.0 mL水及二氟甲烷亞磺酸鋅(0.48 g, 1.62 mmol)。添加三氟乙酸(0.05 mL, 0.62 mmol)及2-甲基-丙-2-基-氫過氧化物(0.39 g, 2.99 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌18小時。在減壓下濃縮溶劑，且藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化殘餘物。

產量：6.0 mg (理論值之3%)

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 318 [M+H]⁺

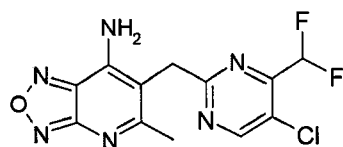
HPLC (方法1)：滯留時間= 0.82分鐘。



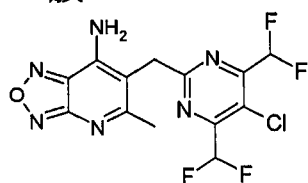
實例166

6-[5-氯-4-(二氟甲基)嘧啶-2-基]甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-

7-胺



及

實例167**6-[5-氯-4,6-雙(二氟甲基)嘧啶-2-基]甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]****吡啶-7-胺**

類似於**實例80**藉由以6-(5-氯-嘧啶-2-基甲基)-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-基胺(**實例30**)及二氟甲烷亞磺酸鋅為起始物質而獲得。藉由RP-HPLC (改質劑：氫氧化銨)純化混合物。

6-[5-氯-4-(二氟甲基)嘧啶-2-基]甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-胺：

產量：理論值之28%

質譜分析(ESI⁺)：m/z = 327 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.88分鐘。

6-[5-氯-4,6-雙(二氟甲基)嘧啶-2-基]甲基-5-甲基-[1,2,5]噁二唑并[3,4-b]吡啶-7-胺：

產量：理論值之11%

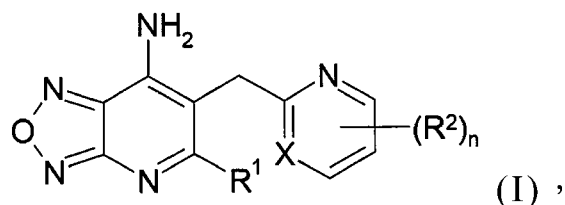
質譜分析(ESI⁺)：m/z = 377 [M+H]⁺

HPLC (方法1)：滯留時間= 0.94分鐘。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種下式之化合物



其中

X 係CH或N；

R¹ 選自由CH₃、-CH₂OH及Cl組成之群；

R² 彼此獨立地選自由以下組成之群：H、F、Cl、Br、I、CN、C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、OH、-O-(C₁₋₆烷基)、-O-(C₃₋₇環烷基)、-O-(C₁₋₃烷基)-(C₃₋₇環烷基)、-O-雜環基、-O-(C₁₋₃烷基)-雜環基、-O-芳基、-O-雜芳基、-S-(C₁₋₃烷基)、-SO-(C₁₋₃烷基)、-SO₂-(C₁₋₃烷基)、-NH₂、-NH-(C₁₋₆烷基)、-NH-(C₃₋₆環烷基)、-NH-(C₁₋₃烷基)-雜環基、-NH-(C₁₋₆烷基)-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-(C₁₋₃烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₃烷基)₂、-C(=O)OH、-C(=O)-O-(C₁₋₄烷基)、-C(=O)-(C₁₋₄烷基)、-C₁₋₃烷基-C(=O)-O-(C₁₋₄烷基)、雜環基、雜芳基及5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-3-基，

其中各烷基或環烷基視情況獨立地經一或多個選自由F、CN及OH組成之群之取代基取代，且

其中各雜環基選自單或螺環4-7員環烷基，其中1、2或3個CH₂基團彼此獨立地經O、S、NH或C=O置換，且

其中各雜環基視情況經1或2個彼此獨立地選自F、OH及C₁₋₃烷基之取代基取代，

其中各芳基選自由苯基及萘基組成之群，且

其中各雜芳基選自含有1或2個獨立地選自N、O及S之雜原子之5員芳環或選自含有1或2個N之6員芳環，且

其中各芳基或雜芳基視情況經1或2個獨立地選自由F、CN及C₁₋₃烷基組成之群之取代基取代，其視情況經一或多個F取代；

或，若兩個基團R²連接至吡啶或嘧啶基團之相鄰C原子，則其可彼此鍵聯且共同形成-O-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-O-或-O-CH₂-CH₂-CH₂-O-橋，其中1或2個H原子可經F或C₁₋₃烷基置換；且

n為1、2或3；

其中上文提及之烷基中之每一者可經一或多個F取代；

或其鹽。

【第2項】

如請求項1之式(I)之化合物或其鹽，其中

R¹為-CH₃；且

n為1或2。

【第3項】

如請求項1或2之式(I)之化合物或其鹽，其中

R²彼此獨立地選自由以下組成之群：H、F、Cl、Br、CN、C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、OH、-O-(C₁₋₆烷基)、-O-(C₁₋₃烷基)-(C₃₋₇環烷基)、-O-雜環基、-O-(C₁₋₃烷基)-雜環基、-O-芳基、-O-雜芳基、-S-(C₁₋₃烷基)、-SO₂-(C₁₋₃烷基)、-NH₂、-NH-(C₁₋₆烷基)、-NH-(C₃₋₆環烷基)、-NH-(C₁₋₃烷基)-雜環基、-NH-(C₁₋₆烷基)-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-(C₁₋₃烷基)、-C(=O)-(C₁₋₄烷基)、-C₁₋₃烷基-C(=O)-O-(C₁₋₄烷基)、雜環

基、雜芳基及5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-3-基，

其中各烷基或環烷基視情況獨立地經一或多個選自由F、CN及OH組成之群之取代基取代，且

其中各雜環基選自單或螺環4-7員環烷基，其中1、2或3個CH₂基團彼此獨立地經O、S、NH或C=O置換，且

其中各雜環基視情況經1或2個彼此獨立地選自F、OH及C₁₋₃烷基之取代基取代，

其中各芳基選自由苯基及萘基組成之群，且

其中各雜芳基選自含有1或2個獨立地選自N、O及S之雜原子之5員芳環或選自含有1或2個N之6員芳環，且

其中各芳基或雜芳基視情況經1或2個獨立地選自由F及C₁₋₃烷基組成之群之取代基取代，其視情況經一或多個F取代；

或，若兩個基團R²連接至吡啶或嘧啶基團之相鄰C原子，則其可彼此鍵聯且共同形成-O-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-O-或-O-CH₂-CH₂-CH₂-O-橋。

【第4項】

如請求項3之式(I)之化合物或其鹽，其中

R²彼此獨立地選自由以下組成之群：F、Cl、Br、CN、C₁₋₃烷基、C₃₋₆環烷基、-O-(C₁₋₄烷基)、-O-CH₂-環丙基、-O-CH₂-雜環基、-O-苯基、-O-雜芳基、-S-CH₃、-NH₂、-NH-(C₁₋₄烷基)、-NH-(C₃₋₅環烷基)、-NH-(CH₂-雜環基)、-NH-(C₁₋₄烷基)-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-(C₁₋₃烷基)、-C(=O)-(C₁₋₄烷基)、雜環基、雜芳基及5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-3-基，

其中各烷基或環烷基視情況獨立地經1至3個F原子或一個CN或一

個OH取代，且

其中各雜環基選自由以下組成之群：氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、氮雜環丁烷基、吡咯啉基、嗎啉基及1,4-二氮雜環庚烷-5-酮，且

其中各雜環基視情況經1或2個彼此獨立地選自F、OH及CH₃之取代基取代，

其中各雜芳基選自由呋喃基、異呯唑基、噻唑基及吡唑基組成之群，且

其中各雜芳基視情況經1或2個獨立地選自由F、CH₃及CF₃組成之群之取代基取代。

【第5項】

如請求項4之式(I)之化合物或其鹽，其中

R²彼此獨立地選自由以下組成之群：F、Cl、Br、CN、CH₃、C₃₋₅環烷基、-O-(C₁₋₄烷基)、-O-CH₂-雜環基、-O-苯基、-S-CH₃、-NH₂、-NH-(C₁₋₄烷基)、-NH-(C₃₋₅環烷基)、-NH-(CH₂-雜環基)、-NH-(C₁₋₄烷基)-C(=O)-NH₂、雜環基、雜芳基及5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基，

其中各烷基或環烷基視情況獨立地經1至3個F原子或一個CN或一個OH取代，且

其中各雜環基選自由以下組成之群：氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基、吡咯啉基、嗎啉基及1,4-二氮雜環庚烷-5-酮，且

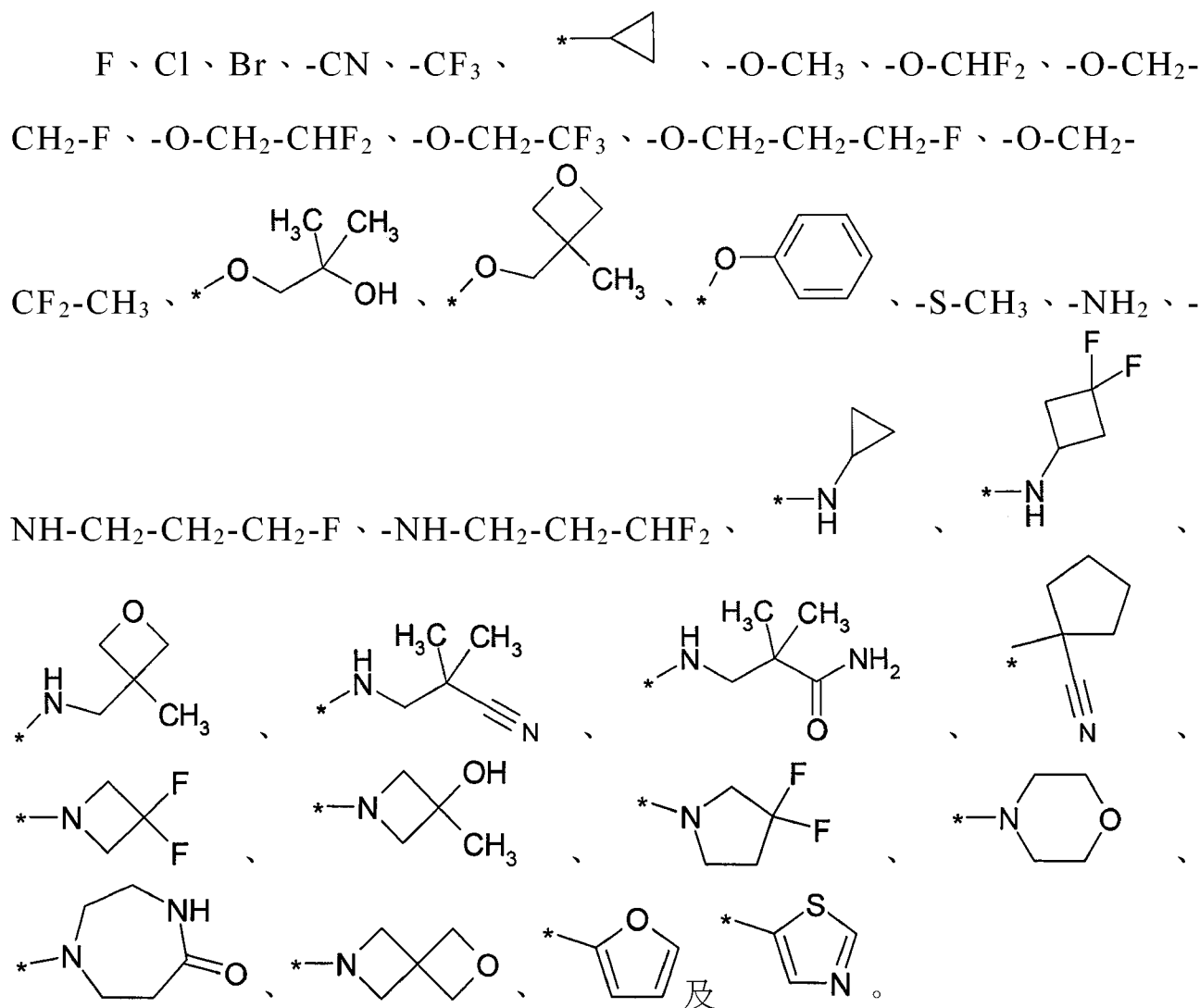
其中各雜環基視情況經1或2個獨立地選自F、OH及CH₃之取代基取代，且

其中各雜芳基選自由呋喃基及噻唑基組成之群。

【第6項】

如請求項5之式(I)之化合物或其鹽，其中

R^2 獨立地選自由以下組成之群：



【第7項】

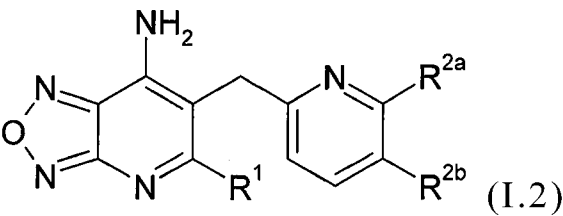
如請求項1或2之式(I)之化合物或其鹽，其中X為CH。

【第8項】

如請求項1或2之式(I)之化合物或其鹽，其中X為N。

【第9項】

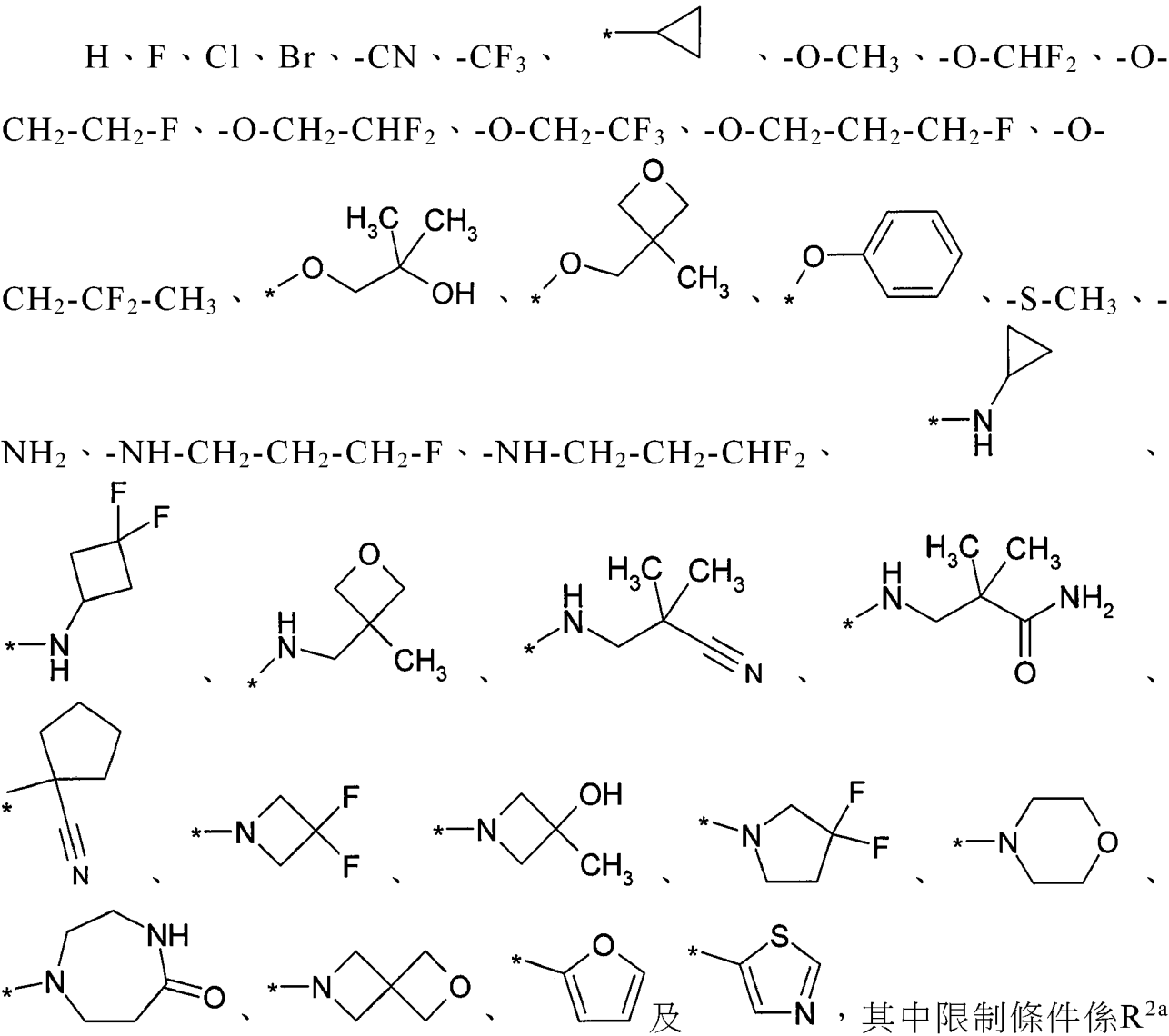
如請求項1之化合物，其具有下式



其中

R¹為CH₃；

R^{2a}及R^{2b}各自獨立地選自由以下組成之群：

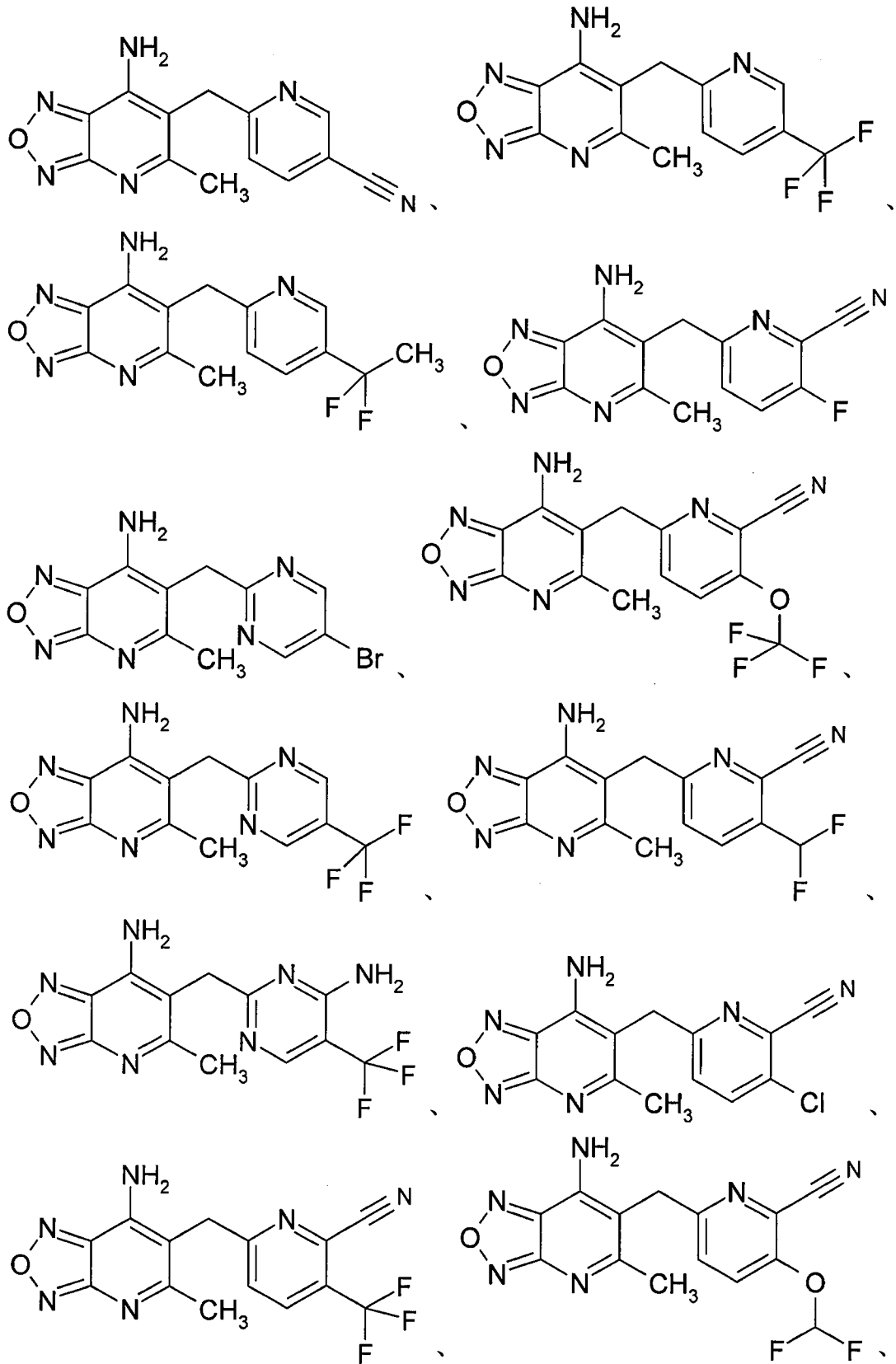


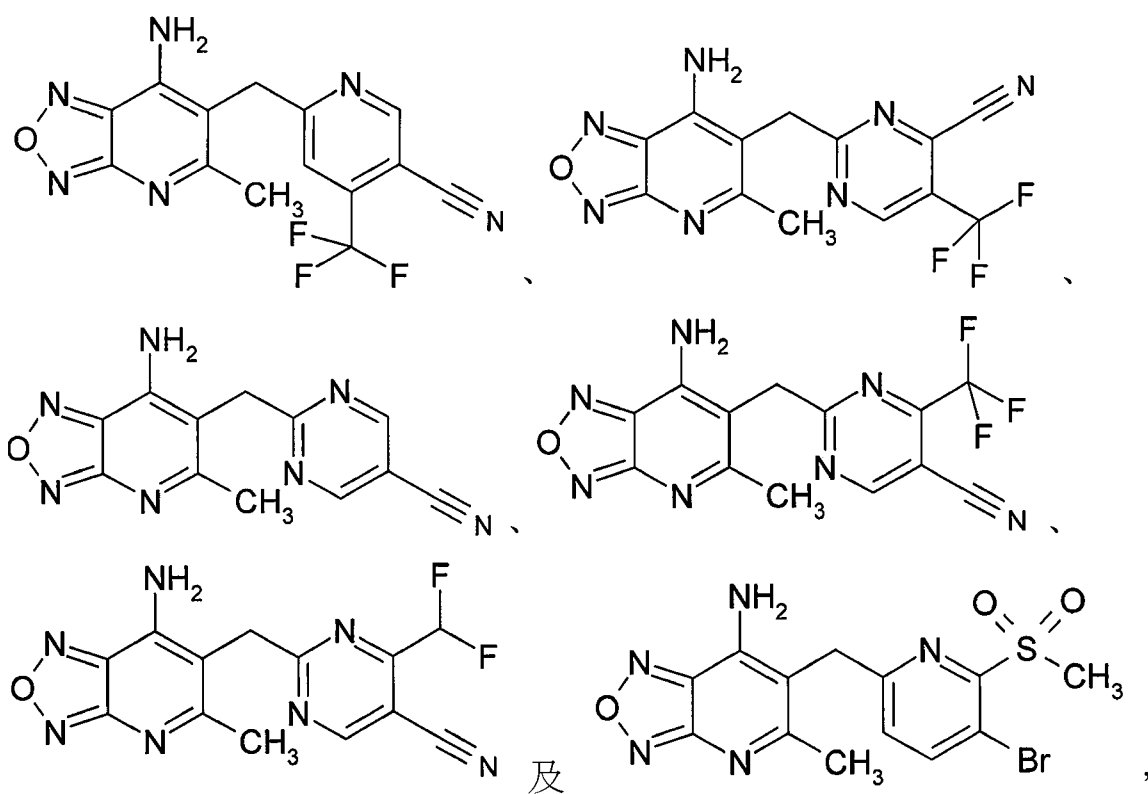
及R^{2b}之中只有一者可以為H；

或其鹽。

【第10項】

如請求項1之化合物，其選自：

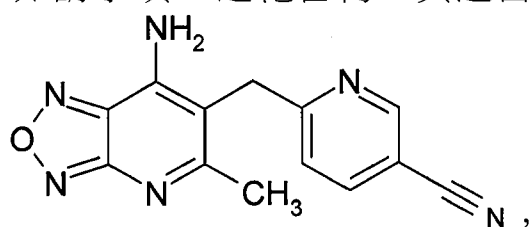




或其鹽。

【第11項】

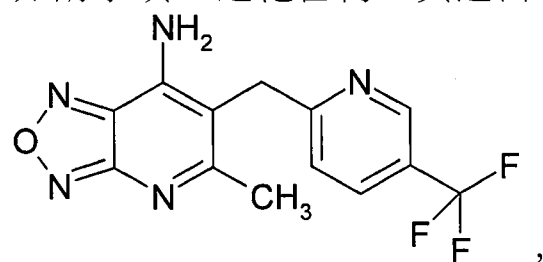
如請求項10之化合物，其選自：



或其鹽。

【第12項】

如請求項10之化合物，其選自：



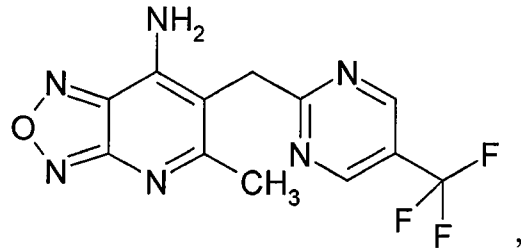
或其鹽。

1103206723-0

或其鹽。

【第17項】

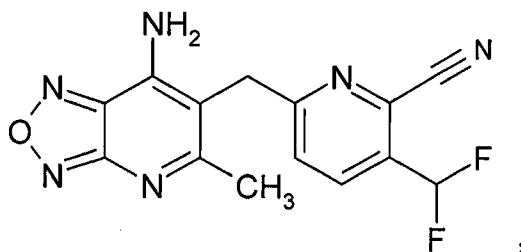
如請求項10之化合物，其選自：



或其鹽。

【第18項】

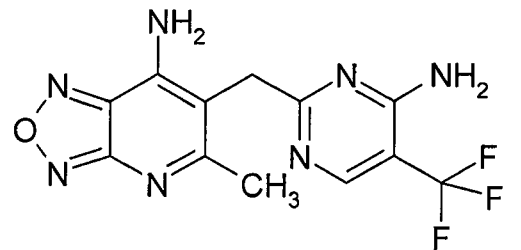
如請求項10之化合物，其選自：



或其鹽。

【第19項】

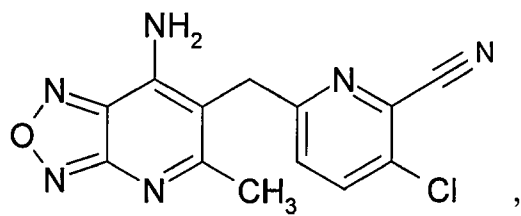
如請求項10之化合物，其選自：



或其鹽。

【第20項】

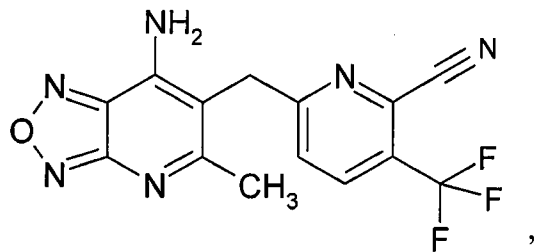
如請求項10之化合物，其選自：



或其鹽。

【第21項】

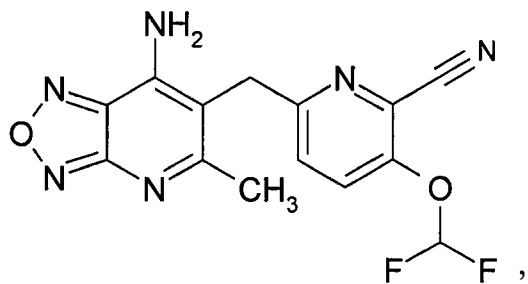
如請求項10之化合物，其選自：



或其鹽。

【第22項】

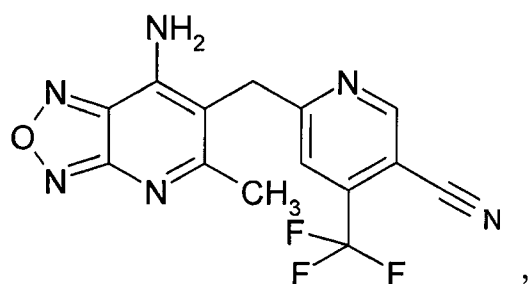
如請求項10之化合物，其選自：



或其鹽。

【第23項】

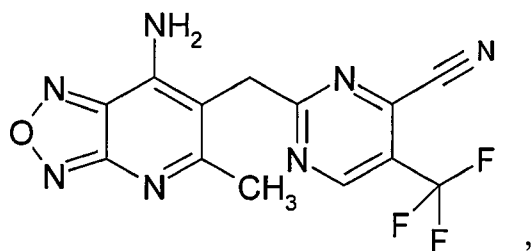
如請求項10之化合物，其選自：



或其鹽。

【第24項】

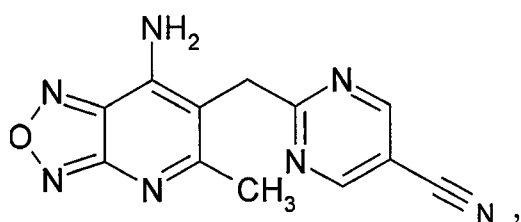
如請求項10之化合物，其選自：



或其鹽。

【第25項】

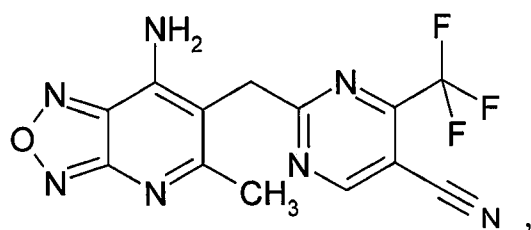
如請求項10之化合物，其選自：



或其鹽。

【第26項】

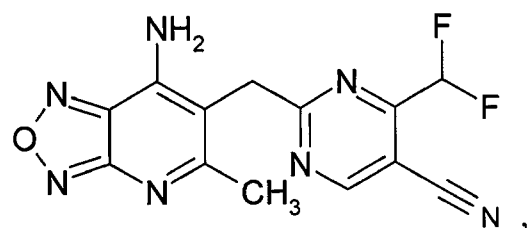
如請求項10之化合物，其選自：



或其鹽。

【第27項】

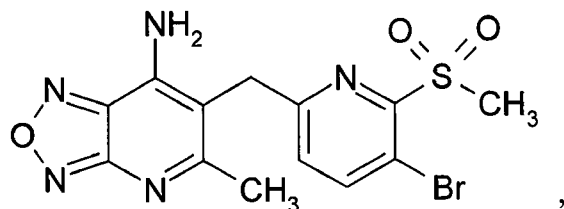
如請求項10之化合物，其選自：



或其鹽。

【第28項】

如請求項10之化合物，其選自：



或其鹽。

【第29項】

如請求項1、2、9及10至28中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用作藥劑。

【第30項】

如請求項1、2、9及10至28中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療肥胖、第2型糖尿病、胰島素抗性及/或患有普威二氏症候群(Prader-Willi-Syndrome)之患者肥胖之方法。

【第31項】

一種如請求項1至28中任一項之化合物的醫藥學上可接受之鹽。

【第32項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至28中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，視情況連同一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

【第33項】

一種如請求項1至28中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製備用於治療藉由抑制飢餓素O-醯基轉移酶(GOAT)之活性而調解的疾病或病況之藥劑。

【第34項】

一種醫藥組合物，其包含一或多種如請求項1至28中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種另外治療劑，視情況連同一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

【第35項】

一種如請求項1至28中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製備用於治療肥胖、包括患有普威二氏症候群之患者的肥胖、第2型糖尿病或胰島素抗性之藥劑。