

發明專利說明書

200524601

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93137539

※申請日期：93年12月03日

※IPC分類：

A61K 31/435,
A61K 31/495,
A61P 25/06

一、發明名稱：

(中) 抗偏頭痛劑雜環化合物

(英) Heterocyclic anti-migraine agents

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 必治妥施貴寶公司

(英) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

代表人：(中) 1. 約翰 柯爾科尼

(英) 1. KILCOYNE, JOHN M.

地址：(中) 美國新澤西州·普林斯頓·勞倫斯維勒／普林斯頓路

(英) Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

三、發明人：(共 7 人)

1. 姓名：(中) 羅光林

(英) LUO, GUANGLIN

國籍：(中) 大陸地區

(英) CHINA

2. 姓名：(中) 陳嶺

(英) CHEN, LING

國籍：(中) 大陸地區

(英) CHINA

3. 姓名：(中) 安德魯 道格南

(英) DEGNAN, ANDREW P.

國籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

4. 姓名：(中) 關恩 杜包希

(英) DUBOWCHIK, GENE MICHAEL

國籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

5.姓 名：(中) 約翰 尤金 馬考
(英) MACOR, JOHN E.
國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

6.姓 名：(中) 喬治 托拉
(英) TORA, GEORGE
國 籍：(中) 肯亞
(英) KENYA

7.姓 名：(中) 普萊賽德 契特夫度拉
(英) CHATURVEDULA, PRASAD
國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.美國	； 2004/12/03	； 11/004,706	☒ 有主張優先權
2.美國	； 2003/12/05	； 60/527,438	☒ 有主張優先權

(英) U.S.A.

5.姓 名：(中) 約翰 尤金 馬考
(英) MACOR, JOHN E.

國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

6.姓 名：(中) 喬治 托拉
(英) TORA, GEORGE

國 籍：(中) 肯亞
(英) KENYA

7.姓 名：(中) 普萊賽德 契特夫度拉
(英) CHATURVEDULA, PRASAD

國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.美國	； 2004/12/03	； 11/004,706	☒ 有主張優先權
2.美國	； 2003/12/05	； 60/527,438	☒ 有主張優先權

(1)

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於抑鈣素相關肽受體（“CGRP-受體”）之新穎小分子拮抗體、包含彼等之醫藥組成物，證實彼等的方法，使用彼等治療的方法及彼等治療神經性血管舒張、神經性發炎、偏頭痛、叢集性頭痛和其它頭痛、熱傷害、循環性休克、與更年期有關的潮紅、氣道發炎性疾病（如氣喘病和慢性阻塞性肺病（COPD））及其它症狀的醫療法用途，可以 CGRP-受體之拮抗作用達成該治療。

【先前技術】

抑鈣素相關肽（CGRP）係在 1982 年首次證實為自然發生的 37-胺基酸肽（Amara, S. G.等人之 Science 1982, 298, 240-244）。表現兩種形式的肽（ α CGRP 及 β CGRP），彼等在老鼠及人類中分別有 1 及 3 種胺基酸的差異。肽廣泛地分布在末梢（PNS）及中樞神經系統（CNS）兩者，主要位於感覺傳入及中樞神經元，並展現數種生物效應，包括血管舒張。

當自細胞釋放時，則 CGRP 與以特異性細胞表面 G 蛋白偶合之受體結合及以優勢的細胞內腺苷酸環化酶之活化作用致力於其生物作用（Poyner, D. R.等人之 Br J Pharmacol 1992, 105, 441-7；Van Valen, F.等人之 Neurosci Lett 1990, 119, 195-8）。已以肽片段 CGRP（8-37）之拮抗劑特性及 CGRP 之線型類似物活化 CGRP₂ 受

體的能力為基準提出兩種 CGRP 受體類別，CGRP₁ 及 CGRP₂ (Juaneda, C.等人之 TiPS 2000, 21, 432-438)。但是，缺乏 CGRP₂ 受體的分子證據 (Brain, S. D.等人之 TiPS 2002, 23, 51-53)。CGRP₁ 受體具有三種組份：(i) 似 7 透膜抑鈣素受體之受體 (CRLR)；(ii) 單透膜受體活性改良蛋白型 1 (RAMP1)；及 (iii) 細胞內受體組份蛋白 (RCP) (Evans B. N.等人之 J. Biol Chem. 2000, 275, 31438-43)。需要以 RAMP1 使 CRLR 輸送至血漿膜及使配體與 CGRP-受體結合 (McLatchie, L. M.等人之 Nature 1998, 393, 333-339)。需要以 RCP 為信號傳導 (Evans B. N.等人之 J Biol Chem. 2000, 275, 31438-43)。小分子拮抗體與 CGRP-受體的結合有已知的物種特性差異，對人類受體的拮抗作用所觀察到的親和性典型大於對其它物種的親和性 (Brain, S. D.等人之 TiPS 2002, 23, 51-53)。以 RAMP1 之胺基酸序列測定物種選擇性，特別係胺基酸殘基 Trp74 成為人類受體副型的原因 (Mallee 等人之 J. Biol Chem 2002, 277, 14294-8)。

主張 CGRP 之受體值抑制劑有用於其中發生過量 CGRP 受體活化作用之病理學症狀。一些這樣的症狀包括神經性血管舒張、神經性發炎、偏頭痛、叢集性頭痛和其它頭痛、熱傷害、循環性休克、更年期潮紅及氣喘病。CGRP 受體活化作用與偏頭痛的致病原有牽連 (Edvinsson L. CNS Drugs 2001; 15(10):745-53；Williamson, D. J. Microsc. Res. Tech. 2001, 53, 167-178；Grant, A. D.

Brit. J. Pharmacol. 2002, 135, 356-362)。CGRP 之血漿值會在偏頭痛期間上升 (Goadsby PJ 等人之 Ann Neurol 1990; 28:183-7) 及以抗偏頭痛藥物的治療使 CGRP 值恢復正常，同時減輕頭痛 (Gallai V. 等人之 Cephalalgia 1995; 15:384-90)。與控制者比較，偏頭痛患者出現上升的基礎 CGRP 值 (Ashina M. 等人之 Pain. 2000; 86(1-2):133-8. 2000)。靜脈內的 CGRP 灌入在偏頭痛患者中造成延續性頭痛 (Lassen LH 等人之 Cephalalgia. 2000 Feb; 22(1):54-61)。在狗及老鼠中的臨床前研究報導以肽拮抗體 CGRP (8-37) 的全身性 CGRP 封鎖既不會改變原狀的全身性血流動力學，也不會改變區域性血流 (Shen, Y-T. 等人之 J Pharmacol Exp Ther 2001, 298, 551-8)。因此，CGRP-受體拮抗劑可以提供新的偏頭痛治療，避免與非選擇性 5-HT_{1B/1D} 促動劑，退普坦 (triptans)，(例如，蘇馬退普坦 (sumatriptan)) 有關連的激活血管收縮的心血管負擔。參考 Olesen 等人之 New England Journal of Medicine, 2004, 350(11), 1104-1110。

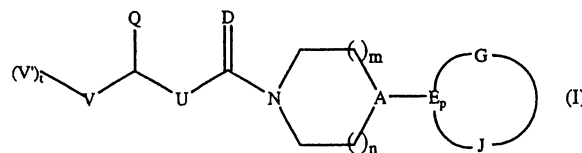
已於最近報導數種非肽的小分子 CGRP-受體拮抗劑。WO 97/09046 及同等文件特別揭示奎寧及奎寧丁 (quinidine) 相關化合物，其係 CGRP-受體之配體，特別係拮抗劑。WO 98/09630 和 WO 98/56779 及同等文件特別揭示作為 CGRP-受體拮抗劑的各種經取代硝基苯醯胺化合物。WO 01/32649、WO 01/49676 和 WO 01/32648 及同等文件特別揭示作為 CGRP-受體拮抗劑的一系列 4-氧基丁醯

(4)

胺及相關的環丙烷衍生物。WO 00/18764、WO 98/11128 和 WO 00/55154 及同等文件特別揭示作為 CGRP-受體拮抗劑的苯並咪唑啉基六氫吡啶。WO 99/52875 和 WO 01/25228 及同等文件揭示與 CGRP 無關的一系列生長激素釋放抑制因子拮抗體。也參考 U.S. 6,344,449、U.S. 6,313,097、U.S. 6,521,609、U.S. 6,552,043、US 20030181462、US 20030191068 和 WO 03/076432 及相關的申請案。還有其它的 CGRP-受體拮抗劑及相關的申請案包括 US20030138417A1、US20030181462、US20030191068A1、US20030212057A1、US20030236282A1、US20040014679A1、US20040076587A1、US20040132716A1、US20040192729A1、WO2004082602A2、WO2004082605A2、WO2004082678A1、WO2004083187A1、WO2004092168A1、WO2004092166A2 及 WO2004091514A2。對發展有效治療神經性發炎、偏頭痛及其它異常的新穎 CGRP-受體拮抗劑有廣大的需求存在。

【發明內容】

因此，根據本發明的第一個觀點的第一個具體實施例，其係提供式 (I) 化合物



(5)

或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，

其中

V 係

5-員環，其係選自咪唑基、吡唑基、噻唑基、異噻唑基、嘮唑基、呋喃基、異嘮唑基、嘮二唑基、三唑基、噻二唑基及四唑基；或

6-員環，其係選自吡啶基、嘧啶基、三吡基、吡吡基、噻吡基及四吡基；或

稠合雙環系統，其係選自吡啶基、異吡啶基、吡唑基、苯並咪唑基、苯並噻唑基、三唑並吡啶基、咪唑並吡啶基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、酞吡基、喹啉基、喹嘮基及苯並呋喃基；

其中可將 V 視需要以 1 至 3 個選自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 羥烷基、C(O)OC₂₋₃ 烷基、C₁₋₄ 烷羰基、羧基、C₁₋₄ 烷羧基、三氟甲基、鹵基、氰基、胺基、醯胺基、硝基、胺甲醯基、脲基、C₁₋₄ 烷胺基、C₁₋₄ 二烷胺基、C₁₋₄ 二烷胺基 C₁₋₂ 烷基、磺醯胺基及磺基之相同或不相同的取代基取代；及

V 可視需要包括 1 或 2 個羰基；

其先決條件係如果 t 係 1 時，則可將 V 視需要以任一選自鹵基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 亞烷基、₄ 亞烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 羥烷基、C₁₋₄ 烷羰基、三氟甲基、鹵基及氰基之取代基取代；及

V 可視需要包括 1 或 2 個羰基；

(6)

$(V')_t$ ，其中 t 係 0 或 1；及

V' 係選自 C_{3-7} 環烷基、苯基、金剛烷基、奎寧環基、氮雜雙環〔2.2.1〕庚基、吡啶基、四氫呋喃基、呋喃基、二氧戊環基、噻吩基、四氫噻吩基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡喃基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、三嗪基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉代、硫代嗎啉代及二氧戊環基；及其中

可將 V' 視需要以 1 或 2 個選自鹵基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羥基、胺基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-4} 烷胺基、 C_{1-4} 二烷胺基、(C_{1-3} 烷基) $_{0-2}$ 脲基、 $C(O)OC_{2-3}$ 烷基、羧基、醯胺基、硝基、苯基及苯甲基之相同或不相同的取代基取代；及其中

V' 可視需要包括 1 或 2 個羰基；及

可將 V 及 V' 視需要以 C_{1-3} 伸烷基、 O 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)-(CH_2)_{0-2}$ 或 $-N-C_{1-4}$ 烷基插入，該 C_{1-3} 伸烷基可視需要以 O 、 N 或 S 插入或與其附接；

U 係 CH_2 、 O 或 NH ；

O 係 $(S^y)_sR^3$ ，

S^y 係 C_{1-3} 伸烷基或 C_{1-3} 亞烷基，及 n 係 0 或 1；

R^3 係 R^{3a} 或 R^{3b}

其中

R^{3a} 係

(7)

(i) 具有兩個稠合環的雜環，每一個該環具有 5 至 7 員，該雜環包括 1 至 5 個選自 O、N 及 S 之相同或不相同的雜原子，該雜環可視需要包括 1 或 2 個羰基，其中該羰基的碳原子係該稠合環的成員；

(ii) 4 至 6 員雜環，其包括 1 至 3 個選自 O、N 及 S 之相同或不相同的雜原子，可視需要包括 1 或 2 個羰基，其中該羰基的碳原子係該 4 至 6 員雜環的成員；

(iii) C₃₋₇ 環烷基；

(iv) 呋唑基、苄基、苯基、-O-苯基、-O-C₁₋₄ 伸烷基-苯基或萘基；或

(v) C₁₋₈ 烷基、C₂₋₇ 烯基、-C(O)R^{3'}、CHC(O)O-R^{3'}、CH(CH₃)C(O)O-R^{3'}、-C(O)O-R^{3'}或 C₂₋₇ 炔基；及

其中可將 R^{3a} 視需要以 1 至 3 個選自苯甲基、苯基、-O-苯基、-O-C₁₋₃ 伸烷基苯基、C₁₋₃ 伸烷基-OC(O)-苯基、氰基、胺基、硝基、鹵基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₃ 單-二-三鹵烷基、C₁₋₃ 單-二-三鹵烷氧基、(C₁₋₃ 烷基)₁₋₂ 胺、-OR^{3'}、-C(O)R^{3'}、-C(O)O-R^{3'}、-O-C(O)R^{3'}、-N(R^{3'})₂、-C(O)N(R^{3'})₂、-N(R^{3'})C(O)(R^{3'})₂、-N(R^{3'})C(O)N(R^{3'})₂、-N(R^{3'})C(O)OR^{3'}、-O-C(O)N(R^{3'})₂、-N(R^{3'})SO₂R^{3'}、-SO₂N(R^{3'})₂ 及 -SO₂R^{3'} 之相同或不不同的取代基取代；

R^{3'} 係 H 或 -C₁₋₆ 烷基；

R^{3b} 係 R^{3a}，但不是該苯基或該經取代苯基；

其先決條件係如果 V 及 V' 一起形成經取代或未經取代咪唑-2-基或包括咪唑-2-基之經取代或未經取代稠合雙

(8)

環系統時，則 R^3 係 R^{3b} ；

D 係 O、NCN 或 NSO_2C_{1-3} 烷基；

A 係 C、N 或 CH；

m 及 n 係獨立為 0、1 或 2；

其先決條件係

如果 m 及 n 係 0 時，則 A 不是 N；

如果 m 係 2 時，則 n 不是 2；或

如果 n 係 2 時，則 m 不是 2；

E 係 N、CH 或 C；

p 係 0 或 1；

如果 p 係 1 時，則 G、J 與 E 一起形成 A^x 或 A^y ；

A^x 係具有兩個稠合環的稠合雜環，每一個該環具有 5 至 7 員，該雜環包括 1 至 4 個選自 O、N 及 S 之相同或不相同的雜原子；及

可視需要包括 1 或 2 個羰基，其中該羰基的碳原子係該稠合環的成員；

A^y 係 4 至 6 員雜環，其包括 1 至 3 個選自 O、N 及 S 之雜原子；及

可視需要包括 1 或 2 個羰基，其中該羰基的碳原子係該 4 至 6 員雜環的成員；

其中可將 A^x 及 A^y 視需要以 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、鹵苯基、鹵基、呋喃基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、吡啶基、

(9)

嘧啶基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基或嗎啉代取代，或

如果 p 係 0，使得 G 及 J 各自附接於 A 時，則 A 係 C ，以及 G 、 J 與 A 一起形成螺旋環系統，該系統的該環包括 A 及其中 GJA 係 A^x 或 A^y 。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 m 係 1 及 n 係 1 之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 p 係 1 之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 p 係 1 及 E 係 N 之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 p 係 1 及 E 係 C 之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 p 係 1 及 E 係 CH 之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 p 係 1 及 G 、 J 與 A 形成 A^x 之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 p 係 1 及 G 、 J 與 A 形成 A^x 之式 (I) 化合物或其在

(10)

醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 A^x 係具有兩個各自具有 6 員之稠合環的稠合雜環。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 p 係 1 及 G 、 J 與 A 形成 A^x 之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 A^x 係 3,4-二氫-1H-喹唑啉-2-酮。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 p 係 1 及 G 、 J 與 A 形成 A^x 之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 A^x 係可視需要鹵化之 3,4-二氫-1H-喹唑啉-2-酮。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 p 係 1 及 G 、 J 與 A 形成 A^x 之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 A^x 係 8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹唑啉-3(4H)-基。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 p 係 0 之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 p 係 0 及 G 、 J 與 A 形成 A^x 之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 p 係 0 及 G 、 J 與 A 形成 A^x 之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 A^x 係具有兩個各自具有 6 員之稠合環的稠合雜環，以及該稠合雜環形成包括

(11)

A 之螺旋環系環系統。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 p 係 0 及 G 、 J 與 A 形成 A^x 之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 A^x 係具有兩個各自具有 6 員之稠合環的稠合雜環，其中任一個包括 A 之該 6-員環進一步包括以羰基插入的氮及氧，該氧附接於 A ，以及該稠合雜環形成包括 A 之螺旋環系環系統。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 s 係 1 及 S^y 係亞甲基之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 s 係 1， S^y 係亞甲基及 R^3 係 R^{3a} 之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 s 係 1， S^y 係亞甲基及 R^3 係 R^{3a} 之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R^{3a} 係具有兩個稠合環的雜環，任一個該稠合環具有 6 員及附接於 S^y ，以及另一個該環具有 5 員及包括兩個氮。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 s 係 1， S^y 係亞甲基及 R^3 係 R^{3a} 之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R^{3a} 係 7-甲基-1H-吲唑-5-基。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 s 係 1， S^y 係亞甲基及 R^3 係 R^{3a} 之式 (I) 化合物或

(12)

其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R^{3a} 係 7-乙基-3-甲基-1H-吡啶-5-基。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 D 係 O 及 U 係 O 之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 D 係 O 及 U 係 CH_2 之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 D 係 O 及 U 係 NH 之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 t 係 0 之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 t 係 1 之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 t 係 1 及 V' 係選自 C_{3-7} 環烷基、苯基、四氫呋喃基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡喃基、吡啶基、嘧啶基、三吡基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉代、硫代嗎啉代和二氧戊環

(13)

基之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 t 係 1 及 V' 係選自苯基、吡啶基和六氫吡啶基之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 t 係 1 及 V' 係選自苯基、吡啶基和六氫吡啶基，以及將 V' 以 1 或 2 個選自鹵基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羥基、胺基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-4} 烷胺基、 C_{1-4} 二烷胺基、(C_{1-3} 烷基) $_{0-2}$ 脲基、 $C(O)OC_{2-3}$ 烷基、羧基、醯胺基、硝基、苯基和苯甲基之相同或不相同的取代基取代之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 t 係 1 及 V' 係選自苯基、吡啶基和六氫吡啶基，以及將 V' 以 1 或 2 個選自 C_{1-4} 二烷胺基、 $C(O)OC_{2-3}$ 烷基、羧基、醯胺基、硝基和苯基之相同或不相同的取代基取代之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 V 係該 5-員環之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 V 係該 6-員環之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

(14)

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 V 係該稠合雙環系環系統之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 V 係呋喃基、咪唑基、噁二唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶、喹啉基、C₁₋₄ 烷羰基、羧基、吲唑基、三唑並吡啶基或咪唑並吡啶基之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 V 包括羰基之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 V 係呋喃基、咪唑基、噁二唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶、喹啉基、C₁₋₄ 烷羰基、羧基、吲唑基或 [1,2,4] 三唑並 [4,3-a] 吡啶-3-基或 H-咪唑並 [1,5-a] 吡啶-3-基之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中將 V 及 V' 以亞甲基、伸乙基和 -(CH₂)₀₋₂C(O)-(CH₂)₀₋₂ 插入之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中將 V 及 V' 以亞甲基、伸乙基和 -(CH₂)₀₋₂C(O)-(CH₂)₀₋₂ 插入之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶

(15)

劑化物，其中該插入取代基未經取代。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中 s 係 1， S^y 係亞甲基及 R^3 係 R^{3a} 之式 (I) 化合物或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R^{3a} 係可視需要以 C_{1-3} 烷基取代之吡啶基；

U 係 CH_2 、 O 或 NH ；

D 係 O ；

A 係 CH ；

m 及 n 係各自為 1；

E 係 N ；

p 係 1；及 G 、 J 與 E 一起形成 A^x ，其中 A^x 係可視需要鹵化之二氫喹啉酮。

根據本發明的第一個觀點的另一個具體實施例，其係其中

V 係呋喃基、咪唑基、噁二唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶、喹啉基、 C_{1-4} 烷羰基、羧基、吡啶基、三唑並吡啶基或咪唑並吡啶基；

t 係 0 或 1；

V' 係選自苯基、吡啶基和六氫吡啶基及將 V' 以 1 或 2 個選自 C_{1-4} 二烷基胺基、 $C(O)OC_{2-3}$ 烷基、羧基、醯胺基、硝基和苯基之相同或不相同的取代基取代；

其中將 V 及 V' 以亞甲基、伸乙基和 $-(CH_2)_{0-2}C(O)-(CH_2)_{0-2}-$ 插入，其中該插入取代基未經取代；

s 係 1， S^y 係亞甲基及 R^3 係 R^{3a} 之式 (I) 化合物或

(16)

其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，其中 R^{3a} 係可視需要以 C_{1-3} 烷基取代之吡啶基；

U 係 CH_2 、O 或 NH；

D 係 O；

A 係 CH；

m 及 n 係各自為 1；

E 係 N；

p 係 1；及

G、J 與 E 一起形成 A^x ，其中 A^x 係可視需要鹵化之二氫喹啉酮。

根據本發明的第二個觀點的各種具體實施例，其係提供包含如本文定義之式 (I) 化合物的醫藥組成物。

根據本發明的第三個觀點的各種具體實施例，其係提供治療發炎（特別係神經性發炎）、頭痛（緊張性頭痛（參考 WO20040097562A1）及特別係偏頭痛）、疼痛、熱傷害、牛皮癬（參考 WO2004014351A2）、循環性休克、糖尿病、雷諾氏（Reynaud's）徵候群、末梢動脈不足、蜘蛛網膜/頭部出血、腫瘤生長、與更年期有關的潮紅及其它症狀的方法，可以 CGRP 受體之拮抗作用達成該治療，其係以包含如本文定義之式 (I) 化合物的醫藥組成物投藥。

根據本發明的第四個觀點的各種具體實施例係本發明化合物的用途，該用途係選自 (a) 在內臟黏膜中的免疫調節作用，(b) 對抗心臟過敏性傷害的保護效應，(c)

刺激或預防骨喪失的介白素-1b (IL-1b) -刺激作用，(d) 調節在脊髓神經元中的 NK1 受體表現及 (e) 氣道發炎疾病及慢性阻塞性肺病，包括氣喘病。參考 (a) 表現在胃腸免疫細胞上的似抑鈣素受體之受體。Hagner, Stefanie; Knauer, Jens; Haberberger, Rainer; Goeke, Burkhard; Voigt, Karlheinz; McGregor, Gerard Patrick. Institute of Physiology, Philipps University, Marburg, Germany. *Digestion* (2002), 66(4), 197-203; (b) 以抑鈣素基因相關肽介入之吳茱萸鹼 (evodiamine) 對天竺鼠心臟過敏的保護效應。Rang, Wei-Qing; Du, Yan-Hua; Hu, Chang-Ping; Ye, Feng; Tan, Gui-Shan; Deng, Han-Wu; Li, Yuan-Jian. School of Pharmaceutical Sciences, Department of Pharmacology, Central South University, Xiang-Ya Road 88, Changsha, Hunan, Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology (2003), 367(3), 306-311; (c) 以抑鈣素基因相關肽對以介白素-1 介入之骨喪失之效應的實驗研究。Lian, Kai; Du, Jingyuan; Rao, Zhenyu; Luo, Huaican. Department of Orthopedics, Xiehe Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Peop. Rep. China. *Journal of Tongji Medical University* (2001), 21(4), 304-307; (d) 抑鈣素基因相關肽調節老鼠脊髓神經元的神經激肽的表現。Seybold VS, McCarson KE, Mermelstein PG, Groth RD, Abrahams LG. *J. Neurosci.* 2003 23(5): 1816-

1824. Department of Neuroscience, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota 55455, and Department of Pharmacology, Toxicology, and Therapeutics, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas 66160 ; (e) 減弱在缺乏 CGRP 鼯鼠中以抗原誘發之氣道過度反應 。 Aoki-Nagase, Tomoko; Nagase, Takahide; Oh-Hashi, Yoshio; Shindo, Takayuki; Kurihara, Yukiko; Yamaguchi, Yasuhiro; Yamamoto, Hiroshi; Tomita, Tetsuji; Ohga, Eijiro; Nagai, Ryozo; Kurihara, Hiroki; Ouchi, Yasuyoshi. Departement of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan. American Journal of Physiology (2002), 283(5,Pt. 1), L963-L970 ; (f) 作為發炎調節劑之抑鈣素基因相關肽 。 Springer, Jochen; Geppetti, Pierangelo; Fischer, Axel; Groneberg, David A. Charite Campus-Virchow, Department of Pediatric Pneumology and Immunology, Division of Allergy Research, Humboldt-University Berlin, Berlin, Germany. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics (2003), 16(3), 121-130 ; 及 (g) 抑制神經性發炎之藥理標的 。 Helyes, Zsuzsanna; Pinter, Erika; Nemeth, Jozsef; Szolcsanyi, Janos. Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Faculty of Medicine, Universtiy of Pecs, Pecs, Hung. Current Medicinal Chemistry: Anti-Inflammatory & Anti-

(19)

Allergy Agents (2003), 2(2), 191-218, 將全部併入本文以供參考。

根據本發明的第五個觀點的各種具體實施例，其係提供本發明化合物與一或多種選自用於治療偏頭痛之 COX-2 抑制劑、NSAIDS、阿司匹靈 (aspirin)、乙醯胺苯酚、退普坦、麥角胺及咖啡鹼之試劑的組合物。

本發明其它的具體實施例可以包含本文所揭示的二或多種具體實施例及/或觀點的適當組合。

本發明還有的其它具體實施例可以包含本文所揭示的具體實施例及/或觀點的適當副組合。

根據以下所提供的說明使本發明還有的其它具體實施例顯而易見。

【實施方式】

在本文應該以符合化學鍵的法規及原理解釋本發明的說明。例如，可能必須移除氫原子，以便於順應在既定位置上的取代基。

如本文所使用的“雜環系”或“雜環”包括含有一或多個雜原子（例如，O、N 或 S）之環系部份，該雜環包括那些係芳族及那些不是芳族（例如，“脂環系”）之雜環，除非有其它另外的指示。

在說明例如包括 1 至 4 個氮原子之 5.6-稠合雙環系統時，則如本文所使用的“稠合雙環系統”一辭包括芳族及脂環系統，例如，吲哚啉、吲哚、異吲哚、3H-吲哚、吲哚

滿、吡啶或苯並咪唑。

如果將取代基以通稱方式命名時，則任何及所有類型的種類包含本發明的觀點。例如，通稱為“吡咯酮基”（“吡咯酮”基，具有羰基之吡咯）包括吡咯-2-酮基，其中使羰基與氮鄰接，以及吡咯-3-酮基，其中羰基及氮具有介入其間的亞甲基。

本發明同樣包含可將取代基附接在該取代基上任何及所有適合的附接點上，除非有其它的指定。

但是，也了解以本發明所包含的化合物係那些具有化學安定性的化合物，即不應該以在該雜脂環系取代基中的雜原子係附接點的 α 位置的這種方式附接本發明的雜脂環系取代基，其中該附接點也係雜原子。

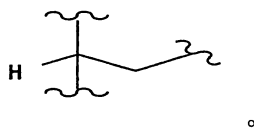
從屬於另一個具體實施例或觀點的具體實施例或觀點只說明具有不同於其從屬之具體實施例或觀點的值或條件的變化。如果例如從屬之具體實施例只提出 R^2 時，則與 R^2 無關的變化及條件應該反映其從屬之具體實施例。

如果以 0 值表示份量變化時，則不應該再出現附屬於該變化的鍵。

如本文所使用的“伸烷基”意指二價鏈烷，即具有兩個自該鏈烷移除的氫之鏈烷（當該鏈烷包括一個以上的碳原子時，則將氫自兩個不同的碳原子移除），例如， $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

如本文所使用的“亞烷”意指具有兩個自該鏈烷中的一個碳原子移除的氫之鏈烷，例如

(21)



應了解在以式 (I) 代表的 5,6-員稠合結構中的 6-員環中的交替雙鍵的號碼有相對的關係及代表該環的非定域化 π 軌域電子。

如本文所使用的“芳基 (aryl) ”或“芳基 (ar-) ”包括苯基或萘基。

如本文所使用的“雜環系”或“雜環基”包括雜芳基及雜脂環系兩種。

如本文所使用的“鹵基”或“鹵素”包括氟基、氯基、溴基及碘基，並進一步意指可將一或多個相同或不相同的鹵素在各個部位上取代。

除非有其它另外的指示，無環烴可以係直鏈或支鏈，如烷基、烷氧基、烯基及炔基。

當然本發明可以包括任何及所有可能的立體異構物、幾何異構物、非對映異構物、對映異構物、首旋異構物及旋光異構物，除非有其它另外特殊的說明。

本發明的化合物可以在醫藥上可接受之鹽類形式存在。這些鹽類可以包括具有無機酸（如例如氫氯酸和硫酸）及有機酸（如例如醋酸、檸檬酸、甲烷磺酸、甲苯磺酸、酒石酸及馬來酸）的加成鹽類。進一步在包括酸性基之本發明化合物的情況中，酸性基可以鹼金屬鹽（如例如鉀鹽和鈉鹽）、鹼土金屬鹽（如例如鎂鹽和鈣鹽）及具有機鹼之鹽類（如例如三乙基銨鹽和精胺酸鹽）形式存在。在舌

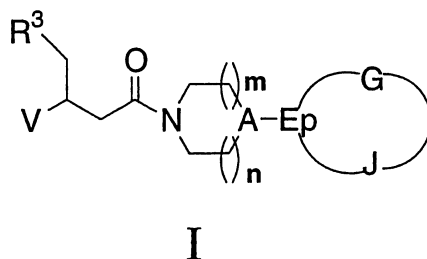
下調配物的情況中，以糖精鹽或馬來酸鹽可能特別有利。
可將本發明的化合物水合化或非水合化。

可將本發明的化合物以如藥片、膠囊（每一種包括持續釋放或定時釋放型調配物）、藥丸、藥粉、藥粒、酏劑、酏劑、懸浮液、糖漿及乳液之類的口服劑型投藥。也可將本發明的化合物經靜脈內、腹膜內、皮下或肌肉內投藥，所有投藥係使用那些醫藥技藝的人熟知的劑型。可將化合物單獨投藥，但是通常與以所選擇的投藥路徑及標準的醫藥實際應用為基準所選擇的醫藥載體投藥。也可將本發明的化合物以局部使用適合的鼻內媒介的鼻內形式投藥或使用皮膚貼片的皮膚路徑投藥。當本發明的化合物以皮膚投藥時，則在整個劑量攝取期間持續釋放出劑量。

在面臨服用從 0.01 毫克/公斤至 30 毫克/公斤之本發明化合物時，則在每一種情況中必須利用嚴格的專業判斷及考慮接受者的年齡、體重和症狀、投藥路徑及疾病症狀的性質和程度小心地調整本發明化合物的劑量和劑量攝取及時間排定。根據熟練的臨床實際應用，最好將本發明化合物以產生有效的利益效應的濃度值投藥，不會造成任何有害或不希望的副作用。

(23)

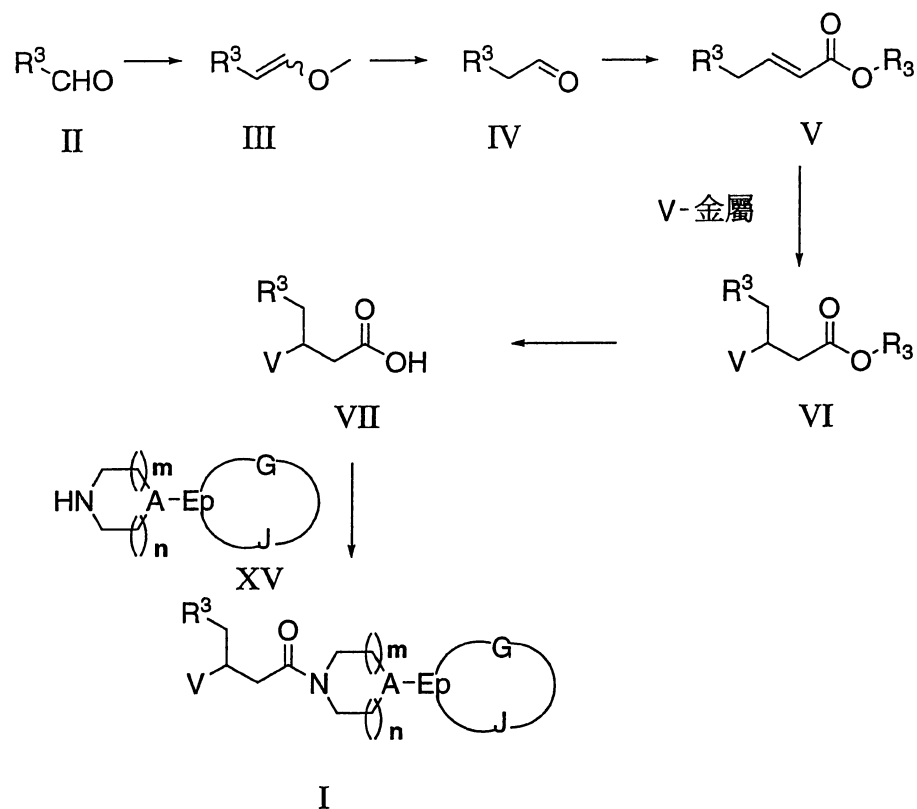
合 成 作 用



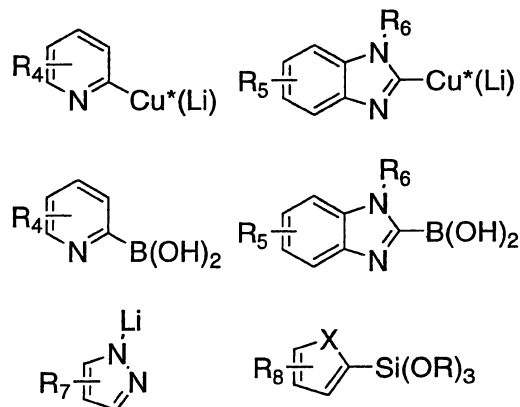
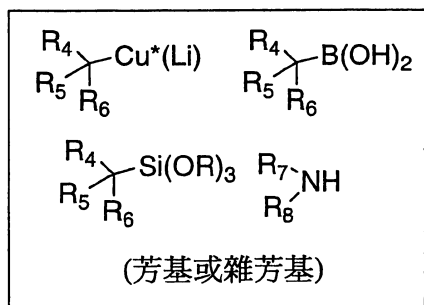
可以根據以下所提供的通用流程合成本發明的化合物。根據本發明的第一個觀點說明的式 (I) 化合物定義在流程中所提供的變化，除非有其它另外的指示。也有可能使用該流程的變化製備本發明的化合物，該變化可為那些熟悉本技藝的人辨別。

可以根據流程 1 製備本發明的化合物。

流成 1. 式 I 化合物的合成作用



代表的V-金屬:



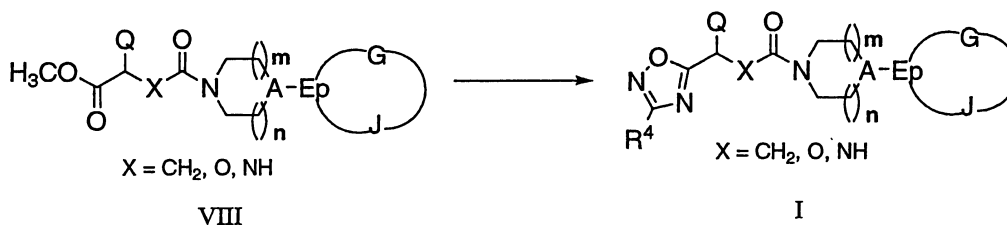
以市售取得或合成的醛開始在流程 1 中所述之合成作用。在得到式 V 化合物的文獻中熟知以兩次連續的威提格 (Wittig) 反應的 3-碳同系化作用及共軛雙鍵形成作用。一些式 V 化合物也係市售取得及可以其它的文獻方法製備。基 V 可以任何以碳 (C) 或氮 (N) 為主之親和基，在已知為 1,4-麥可 (Michael) 加成作用的方法中，可

(25)

將其加入雙鍵中，得到式 VI 化合物。以氮為主之親和基經常進行希望的 1,4-加成作用。關於以碳為主之親和基，已知使用銅鹽的修改作用經常有利於希望的 1,4-加成作用。可將芳基 酮酸或有機矽氧烷經由銻觸媒加在希望的 β -位置，並也已知經由對掌性配體的不對稱合成作用（JOC, 2000, 65, 5951-5955; Tetrahedron Asymmetry 1999, 10, 4047-4056; JACS 1998, 120, 5579-5580; Org. Lett. 2002, 4, 667-669）。以式 VI 化合物的水解作用得到式 VII 之自由羧酸，將其與胺反應，供給式 I 化合物。

可以根據流程 2 製備包括嘮二唑之式 I 化合物。

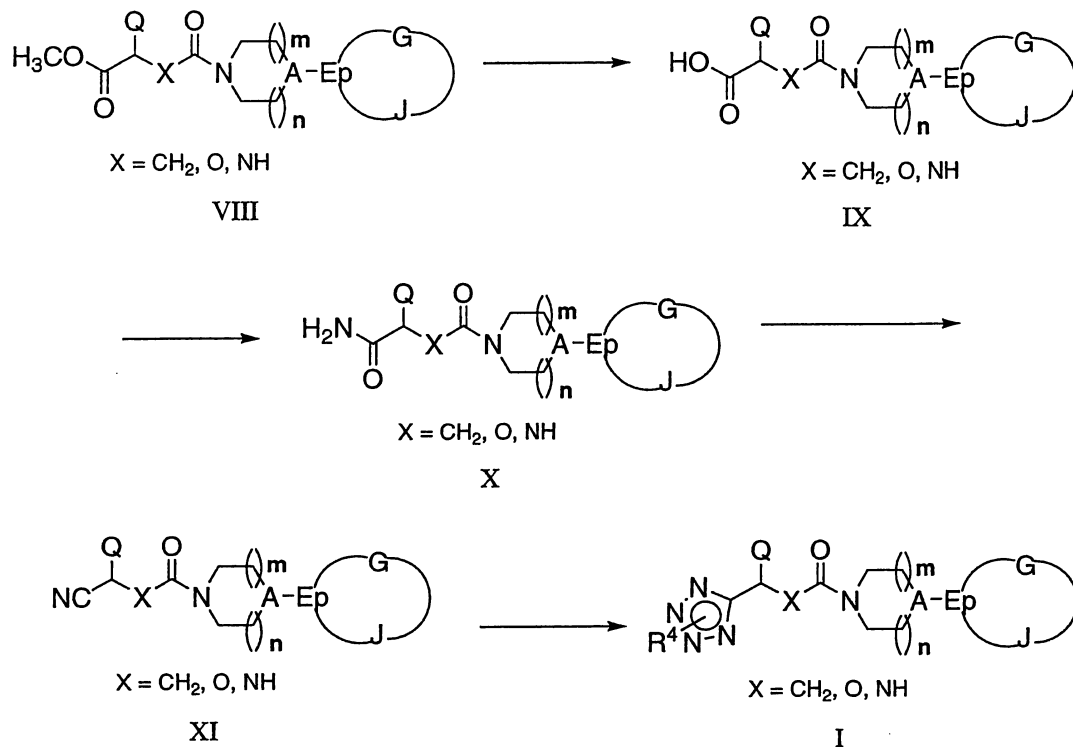
流程 2. 式 I 化合物之合成作用



以鹼（如氫化鈉）處理 N-羥基脒，接著加入式 VIII 之酯及加熱，在加熱之後得到式 I 之〔1,2,4〕嘮二唑。

可以根據流程 3 製備包括四唑之式 I 化合物。

流程 3. 式 I 化合物之合成作用

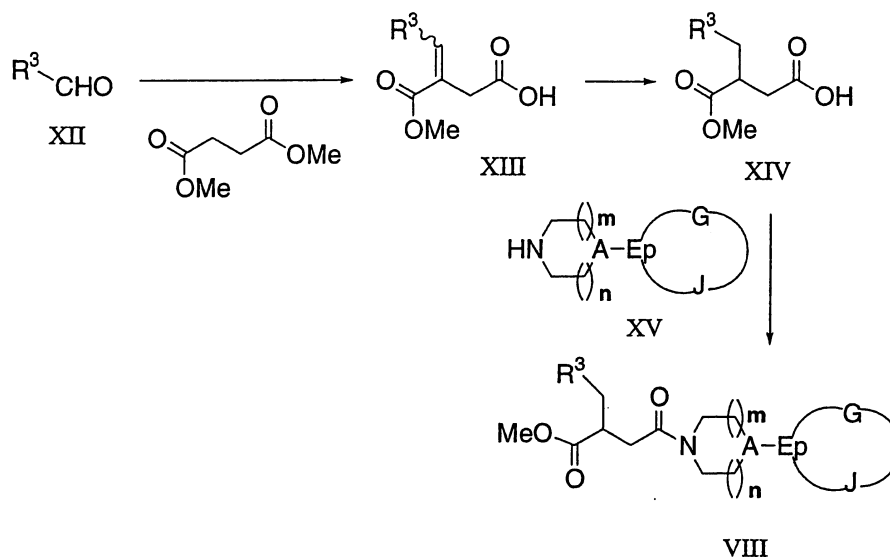


可將式 VIII 之酯使用或酸或鹼水解成對應的羧酸，其係藉由控制反應條件使其它的官能度免於反應。可將式 IX 之酸轉化成式 X 之一級醯胺，其係藉由使用本技藝熟知的各種醯胺偶合劑以氨簡單偶合。式 XI 之腈係取自醯胺，其係藉由使用如三氟醋酸酐之類的試劑的脫水作用。將這些轉化成對應的式 I 之四唑（其中 $\text{R}^4 = \text{H}$ ），其係藉由以疊氮三甲錫的處理。將這些化合物以鹼（如氫化鈉）去質子化，接著以各種試劑（如烷基鹵和磺酸烷基酯）的烷基化作用得到更多在四唑環上經取代的式 I 化合物。

可以根據流程 4 製備其中 $\text{X} = \text{CH}_2$ 之式 VIII 化合物。

(27)

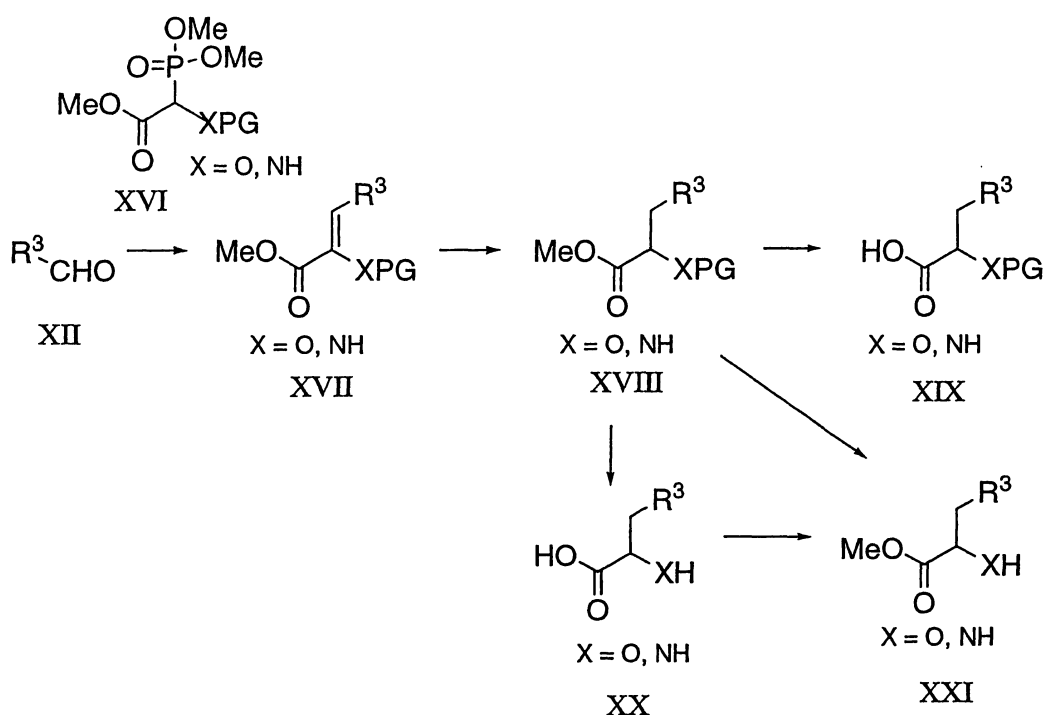
流程 4. 式 VIII 化合物之合成作用



以市售取得或合成的醛開始流程 4。將這些與琥珀酸二甲酯在鹼的存在下反應，得到式 XIII 化合物。將式 XIII 化合物之雙鍵還原，得到式 XIV 化合物。可以進行還原作用得到任一外消旋物，或使用立體選擇性觸媒，得到任一式 XIV 之對映異構物。這些還原作用可源自於氫給予體（如甲酸或環己二烯）的轉移氫化作用，或使用氣態氫的氫化作用，兩者係在適合的觸媒存在下。與式 XV 之胺的醯胺偶合得到式 VIII 化合物，其係藉由使用熟知的醯胺合成模式。

可以根據流程 5 製備其中 $X=O$ 或 NH 之式 XX 及 XXI 化合物。

流程 5. 式 XX 及 XXI 化合物之合成作用

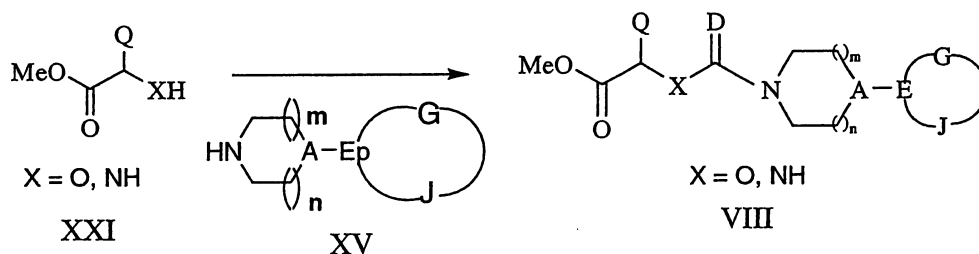


以市售取得或合成的式 XII 之醛開始流程 5。將這些與式 XVI 之磷酸鹽在鹼的存在下反應，其中 PG 係保護基，如乙醯基、苯醯基、苯甲氧基羰基、三級丁氧基羰基、經三取代甲矽烷基或另一種適當的保護基。化合物 XVI 不需要為亞磷羧基醋酸三甲酯。可將 XVI 之甲基與其它烷基交換，如乙基、三級丁基、苯甲基或其組合物。這些修改作用係那些一般熟悉本技藝的人所熟知的。在一些情況中，在 R^3 上存在需要以適當的保護基保護的官能度，以至於可以進行如所述之後續的化學作用。那些熟悉本技藝的人也熟知這些保護基的用途。將式 XVII 化合物之雙鍵還原，得到式 XVIII 化合物。可以進行還原作用得到任一外消旋物，或使用立體選擇性觸媒，得到任一式 XVIII 之對映異構物。這些還原作用可源自於氫給予體（如甲酸

或環己二烯)的轉移氫化作用，或使用氣態氫的氫化作用，兩者係在適合的觸媒存在下。以在標準的去保護模式下的去保護基(PG)之去保護作用供給式XXI化合物。在一些情況中，保護基的移除引起伴隨的甲基酯水解作用，得到式XX化合物。可將羧酸保護，得到式XXI化合物，其係藉由以重氮甲烷或另一種適合的烷基化試劑的處理。另一選擇係可將式XVIII之酯使用或酸或鹼水解成對應的式XIX之羧酸，其係藉由控制反應條件使其它的官能基免除反應。

可以根據流程6製備式VIII化合物。

流程6.式VIII化合物之合成作用



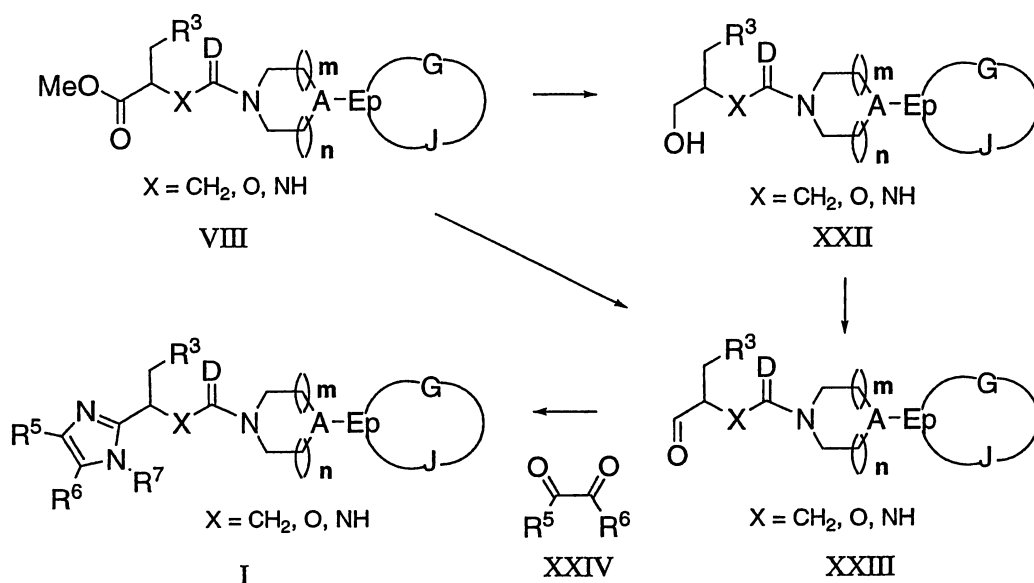
以式XXI化合物開始以流程6所述之合成作用，該化合物係具有經保護之羧酸酯末端的胺基酸(其中X=NH)或羧酸(其中X=O)。保護基通常係甲基酯，但是也可以使用其它的保護基，如乙基、三級丁基及苯甲基酯。將式XXI化合物與式XV之胺在混合尿素或尿素等溫反應中耦合，如以上所述，產生式VIII化合物。該反應可以包含或化合物XXI或XV與試劑(如羰基二咪唑或氨基甲酸對-硝苯酯)之活化作用，得到中間物，將其以趨向親和

(30)

性加成作用活化，若必要時，將該中間物在鹼的存在下以化合物 XXI 或 XV 處理。

可以根據流程 7 製備包括咪唑之式 I 化合物。

流程 7. 式 I 化合物之合成作用



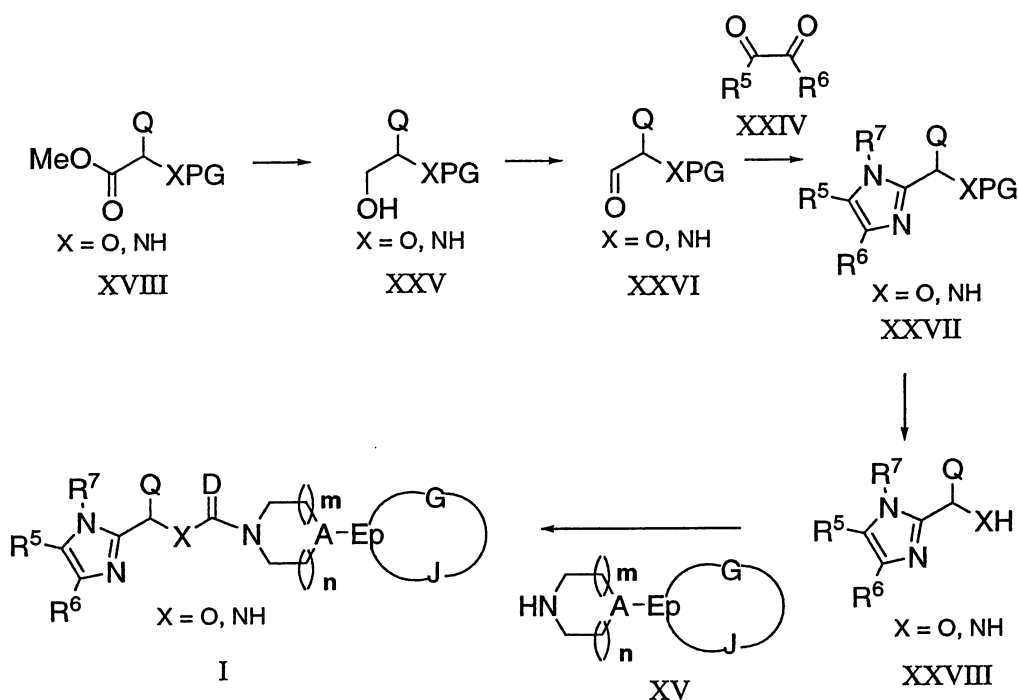
以式 VIII 之酯開始以流程 7 所述之合成作用。可將酯使用二異丁基氫化鋁或其它適當的還原劑直接還原成式 XXIII 之醛。另一選擇係可將式 VIII 化合物使用硼氫化鈉或另一種適當的還原劑還原成式 XXII 之醇。將式 XXII 之醇以適當的氧化劑處理，氧化成式 XXIII 之醛。那些熟悉本技藝的人熟知這些氧化作用及還原作用。將式 XXIII 之醛與式 XXIV 之二羰基化合物在氨的存在下濃縮，供給式 I 之未經 N 取代之咪唑 ($R^7 = H$)。可將這些式 I 化合物進一步衍化，其係藉由以適當的親電子劑（如烷基鹵或磺酸烷基酯）在鹼或芳基鹵的存在下及在鹼和適當的觸媒存在下的烷基化作用，得到其中 R^7 不是 H 之式 I 化合物。

(31)

在基 R^3 上使用保護基用的情況中，可以使用適合於保護基及與其餘分子相容的去保護條件移除保護基。那些熟悉本技藝的人熟知這些保護基處理。

也可以根據流程 8 製備包括咪唑之式 I 化合物。

流程 8. 式 I 化合物之合成作用



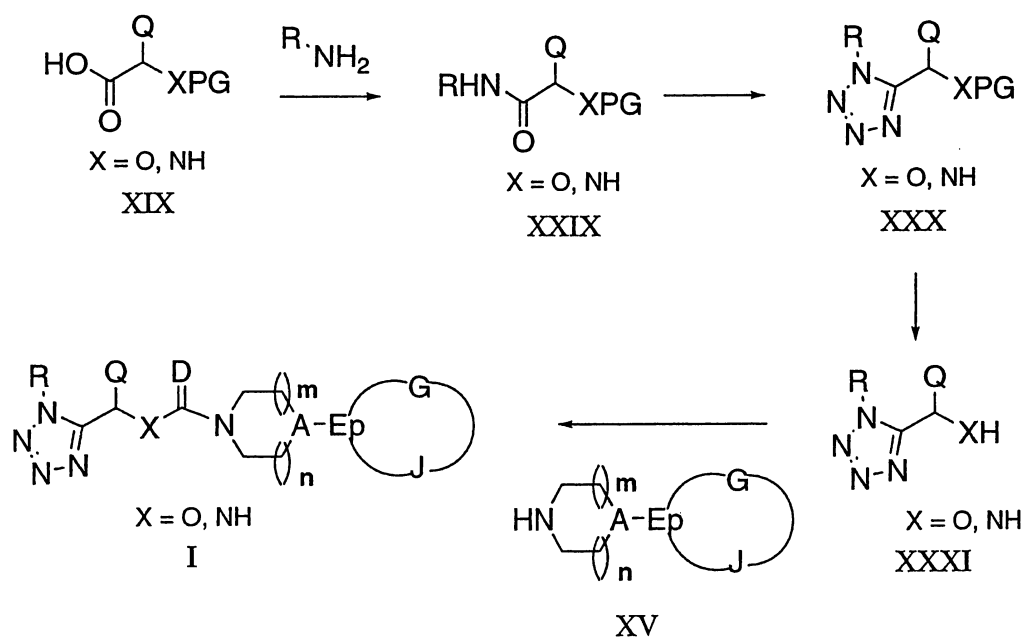
以式 XVIII 之甲基酯成為式 XXV 之醇之還原作用開始流程 8，其係藉由使用適當的還原劑，如硼氫化鋰。接著將所得醇以適當的氧化劑處理，氧化成式 XXVI 之醛。在一些情況中，有可能將式 XVIII 化合物使用二異丁基氫化鋁或另一種適當的還原劑直接還原成式 XXVI 化合物。那些熟悉本技藝的人熟知這些氧化作用及還原作用。可將式 XXVI 之醛與式 XXIV 之二羰基化合物濃縮，供給式 XXVII 之未經 N-取代之咪唑 ($R^7=H$)。在一些情況中，

(32)

希望將咪唑以適當的親電子劑（如烷基鹵或磺酸烷基酯）在鹼的存在下或芳基鹵在鹼及適當的觸媒存在下烷基化，供給其中 R^7 不是 H 之式 XXVII 之經取代咪唑。接著可以移除保護基（PG），產生羥基（當 $X=O$ 時）或一級胺（當 $X=NH$ 時），其係藉由使用適合於保護基的去保護條件。在本技藝中熟知這些去保護作用。可將式 XXVIII 化合物與式 XV 之胺在光氣或光氣同等物的存在下偶合，產生式 I 之胺基甲酸酯（當 $X=O$ 時）或混合尿素（當 $X=NH$ 時）。也可將式 XXVIII 化合物用於尿素等溫反應，如以上所述，產生式 I 化合物。在基 Q 上使用保護基時，則可將彼等以適合於保護基及與其餘分子相容的條件移除。

也可以根據流程 9 製備包括四唑之式 I 化合物。

流程 9. 式 I 化合物之合成作用



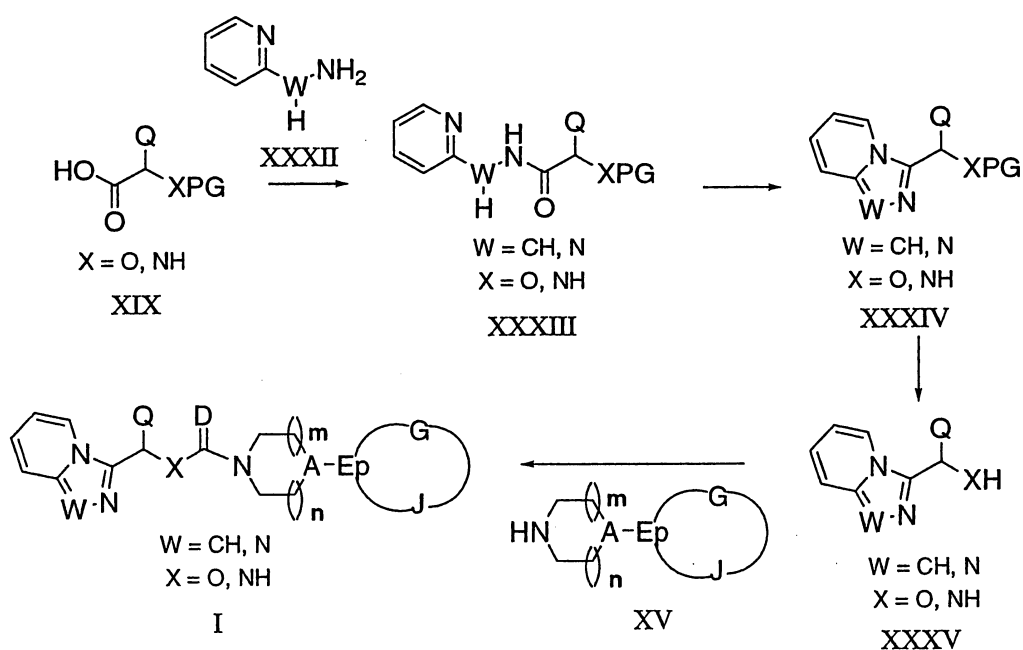
以式 XIX 之羧酸與一級胺的偶合開始流程 9，得到式

(33)

XXIX 之二級醯胺，其係藉由使用本技藝熟知的各種醯胺偶合劑。以脫水劑處理，如五氯化磷或磷醯氯，接著以疊氮化物來源處理，如三丁基疊氮錫，可以完成使式 XXIX 之醯胺成為式 XXX 之四唑的轉化作用。接著可將保護基 (PG) 移除，產生羥基 (當 $X=O$ 時) 或一級胺 (當 $X=NH$ 時)，其係藉由使用適合於保護基的去保護條件。在本技藝中熟知這些去保護作用。可將所得式 XXXI 化合物與式 XV 之胺在光氣或光氣同等物的存在下偶合，產生式 I 之胺基甲酸酯 (當 $X=O$ 時) 或混合尿素 (當 $X=NH$ 時)。也可將式 XXVIII 化合物用於尿素等溫反應，如以上所述，產生式 I 化合物。在 Q 上使用保護基時，則可將彼等以適合於保護基的條件移除。

也可以根據流程 10 製備式 I 化合物。

流程 10. 式 I 化合物之合成作用

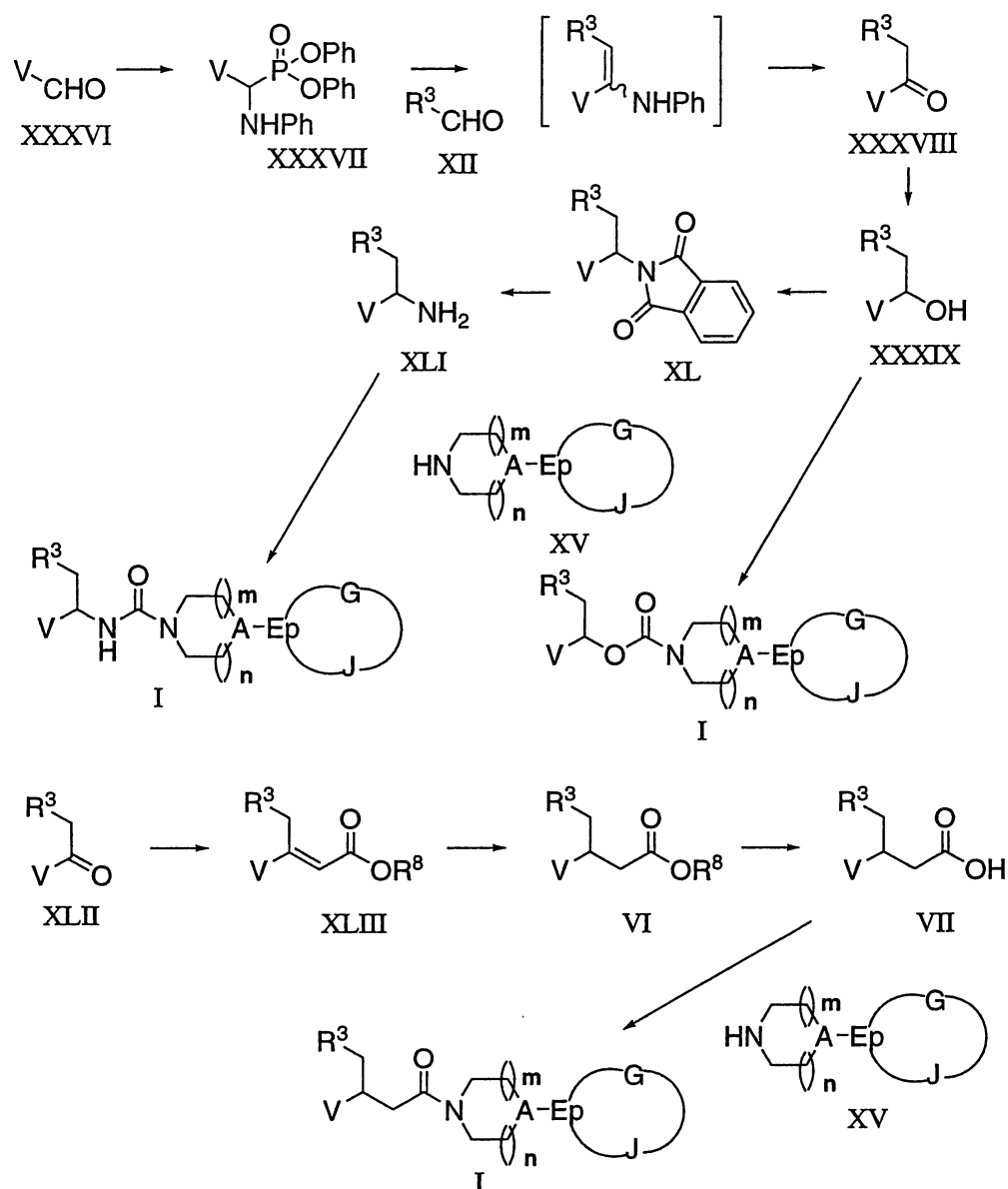


(34)

以式 XIX 之羧酸與式 XXXII 化合物的偶合開始流程 10，得到式 XXXIII 之二級醯胺，其係藉由使用本技藝熟知的各種醯胺偶合劑。可以式 XXXIII 之吡啶基-醯胺進行環化作用，得到式 XXXIV 之雜環，其係藉由使用脫水劑，如或單獨或在胺鹼（如吡啶或喹啉）存在下的五氯化磷或磷醯氯。接著可將保護基（PG）移除，產生羥基（當 $X=O$ 時）或一級胺（當 $X=NH$ 時），其係藉由使用適合於保護基的去保護條件。在本技藝中熟知這些去保護作用。可將所得式 XXXV 化合物與式 XV 之胺在光氣或光氣同等物的存在下偶合，產生式 I 之胺基甲酸酯（當 $X=O$ 時）或混合尿素（當 $X=NH$ 時）。可將式 XXXV 化合物用於尿素等溫反應，如以上所述，產生式 I 化合物。在 Q 上使用保護基時，則可將彼等以適合於保護基及與其餘分子相容的條件移除。

也可以根據流程 11 製備式 I 化合物。

流程 11. 式 I 化合物之合成作用



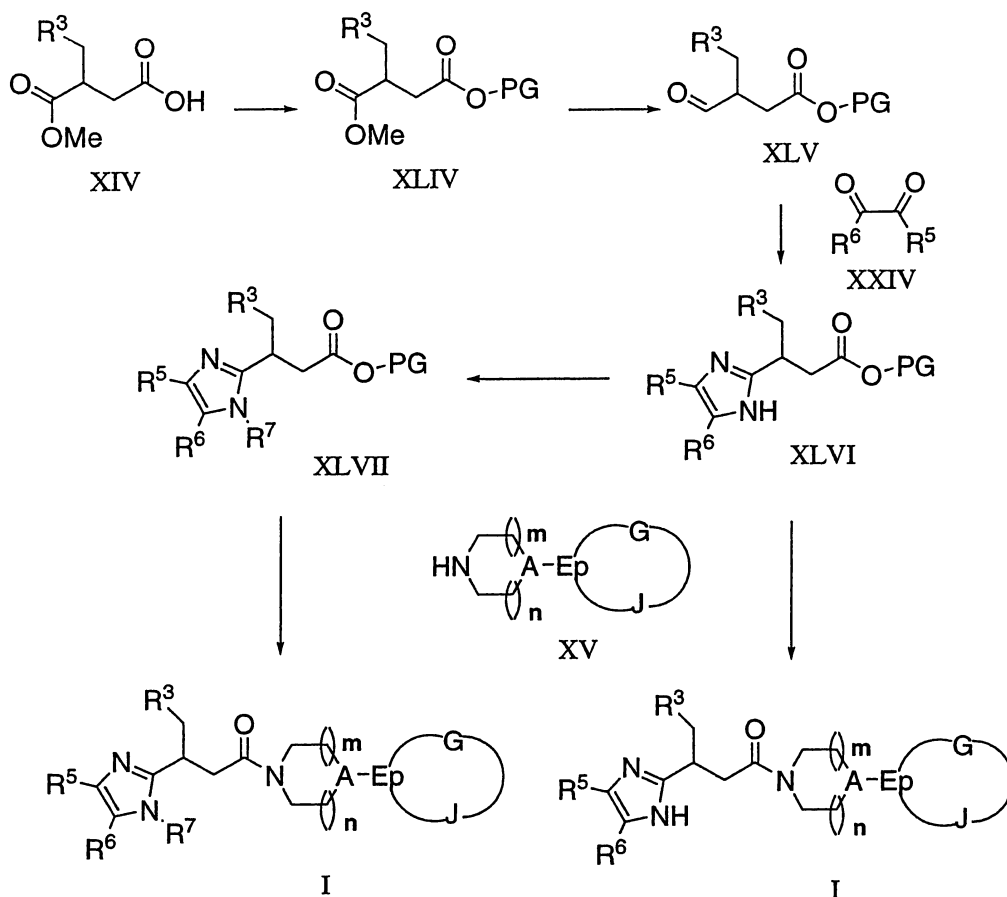
以市售取得或合成的式 XXXVI 之醛開始在流程 11 所述之通用合成作用。以式 XXXVI 之醛成為 α -胺基膦酸酯 XXXVII 之轉化作用及接著與其它市售取得或合成的式 XII 之醛的威提格反應，接著以酸性水解作用供給式 XXXVIII 之酮（Tetrahedron Lett. 1998, 39, 1717-1720）。可將式 XXXVIII 之酮方便還原成對應的醇 XXXIX。經由活化之中間物的形成作用，如碳酸對-硝苯酯或 N-琥珀

(36)

醯亞胺酯，接著與式 XV 之胺偶合，可以達到完成具有 $X=O$ 之式 I 化合物的合成作用。另一方面，也可將式 XXXIX 之醇轉化成酞醯亞胺 XL，其係藉由使用本技藝熟知的光信（Mitsunobu）條件。以肼處理式 XL 化合物，供給胺 XLI，可將其進一步經由以羰基二咪唑或類似的活化劑的活化作用轉化成具有 $X=NH$ 之式 I 化合物。而且，可將式 XXXVIII 之酮使用威提格條件轉化成式 XLII 之酯。以雙鍵的還原作用供給式 VI 化合物。式 VI 之酯的水解作用得到式 VII 之羧酸，可將其與式 XV 之胺使用本技藝熟知的醯胺偶合劑偶合，供給具有 $X=CH_2$ 之式 I 化合物。而且，如果式 XXXVI 之醛包括可以使用本技藝已知的通用合成方法修改的適合的官能基時，則可將式 I 化合物進一步擴展成其它的式 I 化合物。

也可以製備包括咪唑之式 I 化合物，如流程 12 所示。

流程 12. 式 I 化合物之合成作用



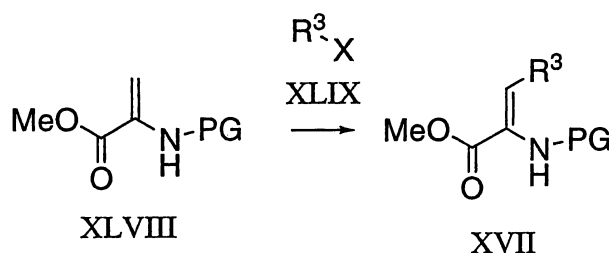
以來自流程 4 之琥珀基單酯 XIV 開始合成作用。使用本技藝熟知的方法，可將自由羧基以各種保護基 (PG) 保護，如三級丁基，得到二酯 XLIV。可將甲基酯使用溫和的鹼性條件選擇性水解，並將所得羧基還原成對應的醛 XLV。這可以或以酯的直接還原作用，其係藉由使用選擇性氫化物來源 (如二異丁基氫化鋁)，或先經由活化之酯使羧基還原成對應的醇，接著使用例如狄斯-馬丁 (Dess-Martin) 模式氧化成醛來完成。那些熟悉本技藝的人熟知許多這些轉變作用的替換方法。可將醛 XLV 轉化成式 XLVI 之經取代或未經取代咪唑，其係藉由在氨的存在下以在極性，非親核性溶劑中 (如二噁烷) 的乙二醛或

(38)

其它適合的式 XXIV 之二羰基化合物（如丙酮酸醛）加熱。可將咪唑環進一步官能化，其係藉由在鹼的存在下以在非親核性溶劑中適合的親電子劑使其中一個氮原子烷基化，得到經 N-取代之衍生物 XLVII。酯保護基（PG）的移除及以醯胺偶合得到包括咪唑之式 I 化合物。

也可以製備其中 $X=NH$ 及其中 R^3 係芳族環之式 XVII 化合物，如流程 13 所示。

流程 13. 其中 $X=NH$ 之式 XVII 化合物之合成作用



以式 XLVIII 之經 N-保護之胺基丙烯酸酯開始流程 13，可將其存在過渡金屬觸媒的存在下（如醋酸鈣（II））及在非反應性溶劑中以或不以加熱偶合成式 XLIX 化合物，其包含附接離棄基（如碘或溴）之芳族環。

中間物及實例的製備作用

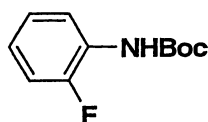
通例

在 Bruker 500 或 300 MHz 儀器上操作 ^1H -及 ^{13}C -NMR 光譜法，並參考四甲基甲矽烷（ $\delta = 0.0$ ）以 ppm（ δ ）報告化學漂移。在減壓下完成所有的蒸發作用。除非有其它另外的說明，在使用 YMC C18 管柱（3x50 毫米）之

(39)

Shimadzu 儀器上完成 LC/MS 分析，其係在 3 分鐘的操作內使用在 A 中的 0%至 100%溶劑 B 的 2 分鐘直線梯度。關於 LC/MS 及 Shimadzu Preparation HPLC 系統，溶劑 A 係 10%甲醇/90%水/0.1%三氟醋酸，以及溶劑 B 係 90%甲醇/10%水/0.1%三氟醋酸，以設定在 220 奈米下的 UV 偵測器。

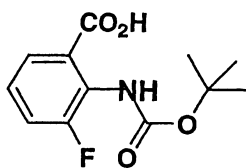
2-氟苯基胺基甲酸三級丁酯



將 2-氟基苯胺（20.0 毫升，207 毫莫耳）加入在室溫下在四氫呋喃（210 毫升）中的二碳酸二三級丁酯（45.2 公克，207 毫莫耳，1.0 當量）之溶液中。將反應加熱至回流及在此維持 6 小時。將其冷卻，濃縮，溶解在戊烷中，以 5%檸檬酸、接著以 1M 硫酸氫鉀（2X）、接著以水、接著以 20%氫氧化鉀及接著以食鹽水清洗，經硫酸鎂乾燥及濃縮，得到成為琥珀色油的 48.0 公克（定量），使用未進一步純化之該油。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.52 (s, 9H), 6.68 (bs, 1H), 6.85-7.20 (m, 3H), 8.07 (dd, J=8.1, 8.1, 1H)。質譜值：234.18 (MNa)⁺。

(40)

2- (三級丁氧基羰基胺基) -3-氟基苯甲酸

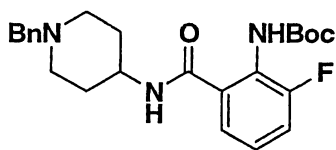


將在戊烷中的三級丁基鋰 (1.7M, 306 毫升, 2.5 當量) 逐滴加入在 -78°C 下在四氫呋喃 (660 毫升) 中的 2-氟苯基胺基甲酸三級丁酯 (44.0 公克, 208 毫莫耳) 之溶液中。在加完之後, 將反應在 -78°C 下攪拌 30 分鐘。允許溶液逐漸達到 -20°C , 然後再冷卻至 -78°C , 並經導管轉移至二氧化碳 (過量) 與四氫呋喃 (500 毫升) 之泥漿中。允許溶液緩慢溫熱至室溫。將反應混合物濃縮, 移除大部份的四氫呋喃, 並倒入包括水及二乙醚之分液漏斗中。將層分開, 並將水層以二乙醚萃取兩次以上。將醚化物棄置。將水層以 5% 檸檬酸酸化, 以二乙醚萃取 (3x)。將醚化物經硫酸鎂乾燥及濃縮, 得到淺黃色固體, 將其自熱甲苯再結晶, 得到成為微黃色固體的 37.1 公克 (70%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.50 (s, 9H), 6.25 (bs, 1H), 7.18 (ddd, $J=7.9, 7.9, 4.9$, 1H), 7.33 (dd, $J=9.5, 9.2$, 1H), 7.79 (d, $J=7.9$, 1H), 7.94 (s, 1H)。質譜值: 278.21 (MNa^+)。

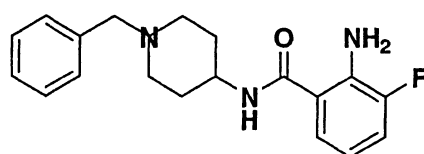
2- (1-苯甲基六氫吡啶-4-基胺甲醯基) -6-氟苯基胺基甲酸三級丁酯

(41)



將 1- (3-二 甲 基 胺 基 丙 基) -3-乙 基 碳 化 二 醯 亞 胺 鹽 酸 鹽 (30.7 公 克 , 1.1 當 量) 以 一 份 加 入 在 醋 酸 乙 酯 (450 毫 升) 中 的 2- (三 級 丁 氧 基 羰 基 胺 基) -3-氟 基 苯 甲 酸 (37.1 公 克 , 145 毫 莫 耳) 、 4-胺 基 -1-苯 甲 基 六 氫 吡 啶 (35.6 毫 升 , 1.20 當 量) 、 1-羥 基 苯 並 三 唑 (21.6 公 克 , 1.1 當 量) 與 三 乙 胺 (44.1 公 克 , 3.0 當 量) 之 溶 液 中 。 最 初 全 部 進 入 溶 液 中 , 但 是 非 常 快 速 形 成 沉 澱 物 。 將 反 應 配 備 回 流 濃 縮 器 及 在 回 流 下 加 熱 5 小 時 。 將 反 應 以 醋 酸 乙 酯 稀 釋 , 以 水 (2x) 、 接 著 以 1N 氫 氧 化 鈉 (2x) 及 接 著 以 食 鹽 水 清 洗 , 經 硫 酸 鎂 乾 燥 及 濃 縮 , 得 到 成 為 白 色 固 體 的 67.0 公 克 (定 量) , 使 用 未 進 一 步 純 化 之 該 固 體 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.48 (s , 9H) , 1.55 (m , 2H) , 1.99 (bd , $J=11.0$, 2H) , 2.17 (dd , $J=11.0$, 11.0 , 2H) , 2.84 (bd , $J=11.3$, 2H) , 3.51 (s , 2H) , 3.94 (m , 1H) , 6.13 (bd , $J=7.6$, 1H) , 7.10-7.28 (m , 4H) , 7.31 (m , 4H) , 7.59 (s , 1H) 。 質 譜 值 : 428.41 (MH) $^+$ 。

2-胺 基 -N- (1-苯 甲 基 六 氫 吡 啶 -4-基) -3-氟 基 苯 醯 胺

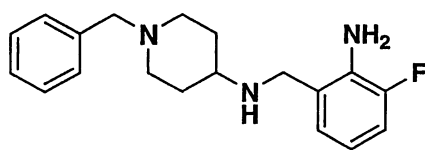


將 三 氟 醋 酸 (100 毫 升) 加 入 在 0℃ 下 在 二 氯 甲 烷 (

(42)

700 毫升) 中的 2-(1-苯甲基六氫吡啶-4-基胺甲醯基)-6-氟苯基胺基甲酸三級丁酯(67.0 公克, 157 毫莫耳) 之溶液中。移除冰浴及將反應在室溫下攪拌隔夜。將反應濃縮, 並分溶在醋酸乙酯與飽和碳酸氫鈉之間。將水部份以醋酸乙酯萃取(2x), 將其以水(3x)及接著以食鹽水清洗, 經硫酸鎂乾燥及濃縮, 得到成為白色固體的 47.6 公克(93%), 使用未進一步純化之該固體。質譜值: 328.33 (MH)⁺。

N-(2-胺基-3-氟基苯甲基)-1-苯甲基六氫吡啶-4-胺

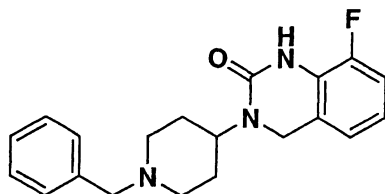


將在二噁烷(250 毫升)中的 2-胺基-N-(1-苯甲基六氫吡啶-4-基)-3-氟基苯醯胺(39.7 公克, 121 毫莫耳)之溶液以限制放出的氣體為安全流動的這種速度加入在二噁烷(800 毫升)中的氫化鋰鋁(16.1 公克, 424 毫莫耳, 3.50 當量)之回流懸浮液中。在一經加完時, 將所得懸浮液在回流下加熱 4 小時。將反應冷卻至 0℃ 及以加入 20% 氫氧化鉀小心中止。在一經形成白色的可過濾沉澱物時, 將固體經由粗玻璃燒結漏斗過濾, 並將洗提液濃縮, 得到成為淺黃色油的 36.3 公克(96%), 使用未進一步純化之該油。質譜值: 314.29 (MH)⁺。

3-(1-苯甲基六氫吡啶-4-基)-8-氟基-3,4-二氫喹啉-2

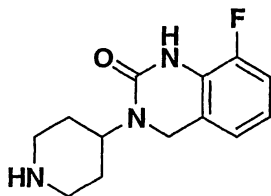
(43)

(1H) - 酮



將羰基二咪唑（20.7 公克，1.10 當量）以一份加入在室溫下在四氫呋喃（600 毫升）中的 N-（2-胺基-3-氟基苯甲基）-1-苯甲基六氫吡啶-4-胺（36.3 公克，116 毫莫耳）之溶液中。將反應在室溫下攪拌 3 小時，在回流下加熱 30 分鐘及濃縮。將所得固體溶解在 1:1 之二乙醚/醋酸乙酯中，以水（3x）及接著以食鹽水清洗，經硫酸鎂乾燥及濃縮，得到成為黃色濕固體的粗產物。將固體以二乙醚濕磨及過濾，得到成為白色粉末的 30.0 公克（76%）。¹H-NMR（CDCl₃，500 MHz） δ 1.68（m，2H），1.86（dddd，J=11.9，11.9，11.9，3.4，2H），2.14（dd，J=11.6，10.1，2H），2.98（d，J=11.6，2H），3.51（s，2H），4.34-4.44（m，3H），6.71（bs，1H），6.79-6.89（m，2H），6.94（dd，J=9.2，9.2，1H），7.21-7.34（m，5H）。質譜值：340.30 (MH)⁺。

8-氟基-3,4-二氫-3-（六氫吡啶-4-基）喹啉-2（1H）-酮

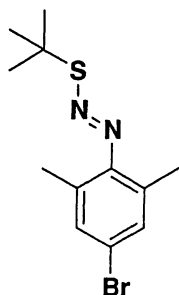


將 3-（1-苯甲基六氫吡啶-4-基）-8-氟基-3,4-二氫喹

(44)

唑啉-2 (1H)-酮 (1.40 公克, 4.12 毫莫耳) 及甲醇 (25.0 毫升) 裝入 250 毫升燒瓶中。將懸浮液以輔助溶解的加熱槍加熱。將燒瓶以氮沖洗, 以鈹-木炭 (141 毫克, 0.032 當量) 處理, 以氮及接著以氫沖洗, 並在氫氣下劇烈攪拌隔夜。將反應以氮沖洗, 經 C 鹽過濾及濃縮, 得到成為白色固體的 0.99 公克 (97%), 使用未進一步純化之該固體。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.71 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 6.77 (bs, 1H), 6.81-6.89 (m, 2H), 6.95 (m, 1H)。質譜值: 250.22 (MH)⁺。

4-溴基-2,6-二甲基苯基重氮三級丁硫

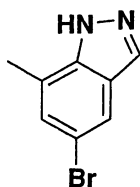


將 4-溴基-2,6-二甲基苯胺 (20.00 公克, 100 毫莫耳) 以馬達及搗鎚研磨, 並接著懸浮在 24% 氫氯酸 (41 毫升) 中。將攪拌的混合物冷卻至 -20°C, 並以在水 (16 毫升) 中的亞硝酸鈉 (7.24 公克, 1.05 當量) 逐滴處理 40 分鐘, 同時將溫度維持在 -5°C 以下。在 -5°C 至 -20°C 下再 30 分鐘之後, 將混合物以固體醋酸鈉緩衝至約 pH5。將該混合物 (維持在約 -10°C) 經約 10 分鐘分批加入在 0°C 下在乙醇 (100 毫升) 中的三級丁硫醇 (11.3 毫升, 1 當

(45)

量) 之攪拌溶液中。在加完之後，將混合物在 0℃ 下攪拌 30 分鐘及接著加入碎冰 (約 150 毫升)。將混合物貯存在冰箱內隔夜。以過濾收集所得淺棕色固體，以水清洗及在高真空下經數小時乾燥。(26.90 公克，89%)。化合物呈現安定的固體，但是在嘗試自乙醇再結晶時，則發生明顯的分解作用。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.58 (9H, s), 1.99 (6H, s), 7.21 (2H, s)。質譜值：303.05 (MH)⁺。

5-溴基-7-甲基吡啶

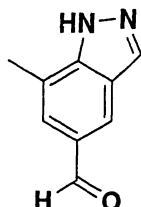


將 4-溴基-2,6-二甲基苯基重氮三級丁硫 (12.50 公克，41.5 毫莫耳) 與三級丁醇鉀 (46.56 公克，10 當量) 在以火燄乾燥之圓底燒瓶中組合。加入攪拌棒及將混合物放置在氮氣下。將無水二甲基肼 (120 毫升) 加入其中。將混合物在至室溫下劇烈攪拌隔夜。接著將反應混合物小心倒入碎冰 (400 毫升) 與 10% 氫氯酸 (200 毫升) 之混合物中。將所得懸浮液在 4℃ 下放置隔夜，以過濾收集固體及以水清洗。將粗固體溶解在 5:1 之二氯甲烷/甲醇中，並將溶液經硫酸鎂乾燥及蒸發，得到成為灰白色固體的產物 (7.60 公克，87%)。¹H-NMR (CDCl₃/CD₃OD, 500 MHz) δ 2.51 (3H, s), 7.22 (1H, s), 7.69 (1H, s),

(46)

7.94 (1H, s) 。質譜值：211.03 (MH)⁺。

7-甲基吡啶-5-甲醛

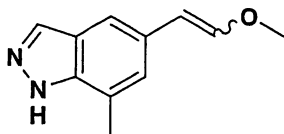


將 5-溴基-7-甲基吡啶 (6.10 公克, 28.9 毫莫耳) 及氫化鈉 (在礦物油中 60%, 1.27 公克, 1.1 當量) 稱重裝入包括磁攪拌的以火燄乾燥之圓底燒瓶中。在氮氣及室溫下加入無水四氫呋喃 (30 毫升)。將混合物在室溫下攪拌 15 分鐘, 在該攪拌期間變均勻。將攪拌的混合物冷卻至 -70°C, 並經數分鐘加入在環己烷中的第二丁基鋰溶液 (1.4M, 45 毫升, 2.2 當量)。在 -70°C 下 1 小時之後, 經數分鐘加入二甲基甲醯胺 (10 毫升)。允許混合物溫熱至室溫及攪拌隔夜。接著將其冷卻至 0°C 及以 1 當量氫氨酸 (60 毫升) 小心處理。在幾分鐘之後, 加入固體碳酸氫鈉, 將混合物鹼化成 pH 9-10。將層分開及將水相以醋酸乙酯清洗兩次。將組合的有機相以 0.8M 硫酸氫鈉萃取 (3x125 毫升)。將組合的水相以醋酸乙酯 (100 毫升) 清洗及接著將 pH 以固體氫氧化鈉調整成約 10。將所得懸浮液以醋酸乙酯萃取 (3x150 毫升)。將組合的有機相以食鹽水清洗, 乾燥 (硫酸鎂) 及蒸發, 得到成為淺黃褐色固體的產物 (3.01 公克, 65%)。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 2.63 (3H, s), 7.73 (1H, s), 8.12 (1H, s),

(47)

8.25 (1H, s), 10.03 (1H, s)。質譜值：161.06 (MH)⁺。

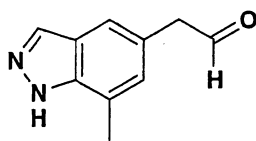
5-(2-甲氧基乙烯基)-7-甲基-1H-吡啶



將甲氧基甲基三苯基氯化磷（2.74 公克，8 毫莫耳，2.0 當量）及三級丁醇鉀（1.35 公克，12 毫莫耳，3.0 當量）稱重裝入 250 毫升以烘箱乾燥之燒瓶中。在氮氣下經由注射器緩慢引入四氫呋喃（15 毫升）。在將所得紅色溶液在室溫下攪拌 10 分鐘之後，加入一份 7-甲基吡啶醛（641 毫克，1.0 當量）。LCMS 顯示反應在 1 小時之內完成。將反應以水中止及接著將混合物以醋酸乙酯稀釋。將層分開，並將有機層以食鹽水清洗，經硫酸鈉乾燥及在真空中濃縮，得到黃褐色油。將粗產物在矽膠上以閃蒸管柱色層分離法（1:1 之己烷/醋酸乙酯）純化，供給成為灰白色固體的希望產物（710 毫克，94%）。MS(ESI) [M+H]⁺ = 189；¹H NMR 顯示異構物之混合物（反式/順式 ~3:1）。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.3 (br., 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.12 (d, J=7.0Hz, 1H), 5.31 (d, J=7.0Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。

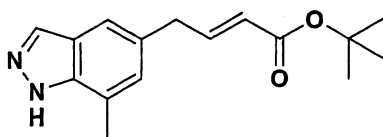
(7-甲基-1H-吡啶-5-基)-乙醛

(48)



將 60% 高氯酸（0.63 毫升，3 當量）在氮氣下以一份加入在四氫呋喃（8 毫升）中的 5-（2-甲氧基乙烯基）-7-甲基-1H-吡啶（365 毫克，1.94 毫莫耳，1.0 當量）之溶液中。在 2 小時之後，加入更多高氯酸（0.63 毫升）。在 4 小時之後，LCMS 顯示不再有任何原料的存在。將反應混合物以水及醋酸乙酯稀釋。將層分開及將有機層以水清洗（3x）。將有機層分開，經硫酸鈉乾燥及在真空中濃縮，得到灰白色固體。粗產物未進行進一步的純化。MS(ESI) $[M+H]^+ = 175$ 。

4-（7-甲基-1H-吡啶-5-基）-丁-2-烯酸三級丁酯

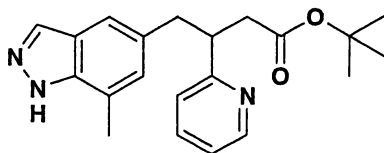


將四氫呋喃（8 毫升）加入在室溫及氮氣下包括（7-甲基-1H-吡啶-5-基）-乙醛（1.94 毫莫耳，1.0 當量）及（三級丁氧基羰基亞甲基）三苯基 phosphorane（1.46 公克，3.88 毫莫耳，2.0 當量）之燒瓶中。將所得黃色溶液攪拌隔夜（15 小時）。LCMS 顯示反應完成。將混合物分溶在水與醋酸乙酯之間。將有機層分開及以食鹽水清洗，經硫酸鈉乾燥及在真空中濃縮。將殘餘物以閃蒸管柱色層分離法純化，供給成為黃色油的希望產物（兩個步驟合計

(49)

272 毫克，51.5%）。MS(ESI) $[M+H]^+=273$ ； $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 12.3 (br., 1H), 8.06 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.74 (dd, $J=15.6$ 及 1.6Hz , 1H), 3.54 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。

($\pm$) -4-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-吡啶-2-基丁酸三級丁酯



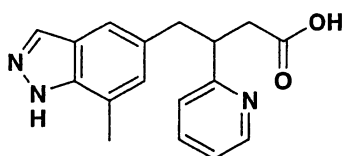
將正丁基鋰 (2.5M, 0.713 毫升, 1.781 毫莫耳, 6.4 當量) 在氮氣下逐滴加入在 -70°C 下在以烘箱乾燥之燒瓶中的無水醚 (1 毫升) 中的 2-溴基吡啶 (281.4 毫克, 1.781 毫莫耳, 6.4 當量) 之溶液中。在用於下一個步驟之前，先將所得深紅色溶液攪拌 5 分鐘。

將二正丁硫 (261 毫克, 1.781 毫莫耳, 6.4 當量) 及碘化亞銅 (170 毫克, 0.891 毫莫耳, 3.2 當量) 在氮氣下加入 50 毫升以烘箱乾燥之燒瓶中。加入無水醚 (1 毫升)，並將懸浮液冷卻至 0°C ，然後經由導管加入 2-吡啶鋰溶液。形成黃棕色沉澱物。在 0°C 下攪拌 15 分鐘之後，移除冷卻浴，並經由注射器加入在無水醚 (1 毫升) 中的 4-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)-丁-2-烯酸三級丁酯 (75.8 毫克, 0.278 毫莫耳, 1.0 當量)。將深色溶液在室溫下攪拌 40 分鐘。LCMS 顯示形成希望的產物。接著將反應混

(50)

合物分溶在水性氫氧化銨/氯化銨溶液與醋酸乙酯之間（在一經搖動時，固體逐漸溶解成藍色水溶液）。將層分開，並將有機層以水及食鹽水清洗，經硫酸鈉乾燥及在真空中濃縮成油。以小心的閃蒸管柱色層分離法（在二氯甲烷中的 5% 甲醇）供給希望的產物（10.4 毫克，11%），未進行進一步的純化。MS (ESI) 352 (MH)⁺, 296 (M-^tBu)⁺。

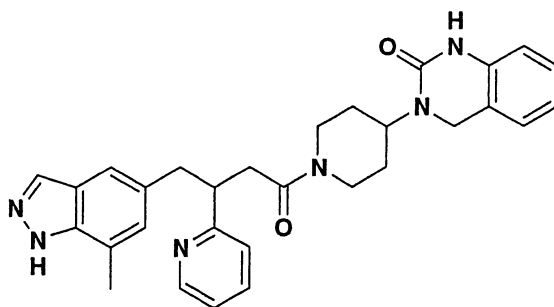
(±) -4- (7-甲基-1H-吲唑-5-基) -3-吡啶-2-基丁酸



將在二噁烷中的氯化氫（4M，0.8 毫升）加入包括 4- (7-甲基-1H-吲唑-5-基) -3-吡啶-2-基丁酸三級丁酯（10 毫克，0.028 毫莫耳）之燒瓶中。將懸浮液在室溫下攪拌隔夜（LCMS 顯示在 2 小時 之後完成 2/3）。將反應混合物在真空中濃縮至乾燥。加入二噁烷（1 毫升）及將混合物再濃縮至乾燥。殘餘物未進行進一步的特徵化作用。MS (ESI) 296 (MH)⁺。

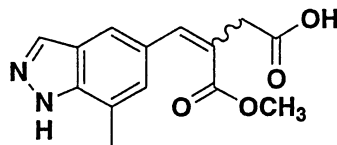
實例 1

(±) -3- { 1- [4- (7-甲基-1H-吲唑-5-基) -3-吡啶-2-基丁醯基] -六氫吡啶-4-基 } -3,4-二氫-1H-喹唑啉-2-酮



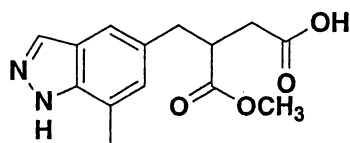
將 3,4-二氫-3-(4-六氫吡啶基-2(1H)-喹啉啉酮 (7.2 毫克, 0.031 毫莫耳, 1.1 當量) 加入在二氯甲烷 (2 毫升) 中的 4-(7-甲基-1H-吲唑-5-基)-3-吡啶-2-基丁酸 (白色固體, 0.028 毫莫耳) 之溶液中。加入三乙胺 (30 微升), 接著加入 3-(二氧基磷醯氧基)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one (DEPBT, 9.4 毫克, 0.031 毫莫耳, 1.1 當量)。將所得黃色溶液在室溫下攪拌 1 小時及 LCMS。再加入 1 當量胺及 DEPBT。在再攪拌 4 小時之後, LCMS 顯示完全轉化。將反應混合物以醋酸乙酯稀釋及以 0.5 當量氫氧化鈉中止。將層分開, 並將有機層以食鹽水清洗, 經硫酸鈉乾燥及在真空中濃縮。將殘餘物以閃蒸管柱色層分離法 (在二氯甲烷中的 10% 甲醇) 純化, 供給成為玻璃狀固體的希望產物 (兩個步驟合計 9.0 毫克, 62%)。MS(ESI) $[M+H]^+=509$, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.5 (br., 1H), 8.61-8.52 (m, 1H), 7.93 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.38 (m, 1H), 6.90 (m, 8H), 6.66 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.59-4.48 (m, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.07-3.94 (m, 1H), 3.80-3.66 (m, 1H), 3.20-2.80 (m, 4H), 2.72-2.46 (m, 2H), 2.45 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 1.85-1.48 (m, 4H)。

2- (7-甲 基 -1H-吲 唑 -5-基 亞 甲 基) -琥 珀 酸 1-甲 酯



將三級丁醇鉀（0.4036 公克，3.60 毫莫耳）加入在三級丁醇（20 毫升）中的 7-甲基吲唑醛（0.2619 公克，1.64 毫莫耳）與 DBE-4 二元酯（琥珀酸二甲酯）（0.32 毫升，2.45 毫莫耳）之混合物中。將反應混合物在 50℃ 之氮氣下加熱 2 小時。在室溫下再 16 小時之後，在真空中移除溶劑，並將殘餘物溶解在水（100 毫升）中及以醋酸乙酯萃取（3x50 毫升）。將水層以 1N 氫氯酸酸化成 pH3~4 及以醋酸乙酯萃取（3x50 毫升）。將組合的醋酸乙酯溶液乾燥及在真空中濃縮，得到成為黃色固體的粗產物（99%，約 40:60 之順式/反式異構物）。以未進一步純化之粗混合物進行下一個步驟。質譜值：275 (MH)⁺。

(±) -2- (7-甲 基 -1H-吲 唑 -5-基 甲 基) -琥 珀 酸 1-甲 酯

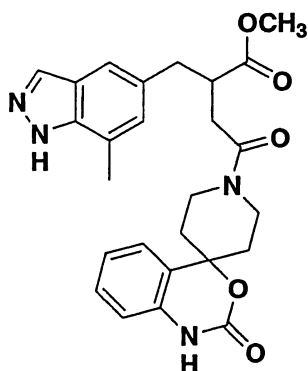


將在醋酸乙酯（15 毫升）及甲醇（5 毫升）中的 2-(7-甲基-1H-吲唑-5-基亞甲基)-琥珀酸 1-甲酯（0.4440 公克，1.62 毫莫耳）與 10% 鈹化木炭（0.04 公克）之懸浮液在帕爾（Parr）裝置中在 50psi 下經隔夜氫化。將反

(53)

應混合物經由 C 鹽墊過濾及將過濾物蒸發，得到成為黃色固體的希望產物（100%）。質譜值： 277 (MH)^+ 。

(±) -2- (7-甲基-1H-吲唑-5-基甲基) -4-氧基-4-〔1',2'-二氫-2'-氧基螺旋-〔4H-3',1-苯並嘔咩-4,4'-六氫吡啶基〕-丁酸甲酯

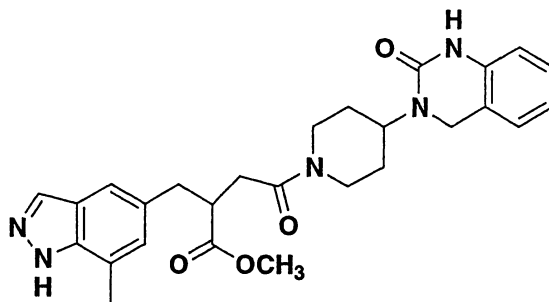


將在二氯甲烷（15 毫升）中的 2- (7-甲基-1H-吲唑-5-基甲基) -琥珀酸 1-甲酯（0.2253 公克，0.82 毫莫耳）、1,2-二氫-2-氧基螺旋-4H-3,1-二氫苯並嘔咩-4',4-六氫吡啶（0.1938 公克，0.89 毫莫耳）與三乙胺（0.099 公克，0.98 毫莫耳）之溶液以 3- (二氧基磷酸氧基) -1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one (DEPBT, 0.2685 公克，0.90 毫莫耳) 處理。將混合物攪拌隔夜及接著以水清洗（3x5 毫升）。將有機層乾燥及在真空中濃縮。將殘餘物在在甲醇/二氯甲烷中的 0-10% 之 2M 氨洗提之矽膠上以閃蒸色層分離法純化，供給希望產物（53%）。LC/MS： $t_R=1.40$ 分鐘， 477.28 (MH)^+ 。

以同樣方式製備：

(54)

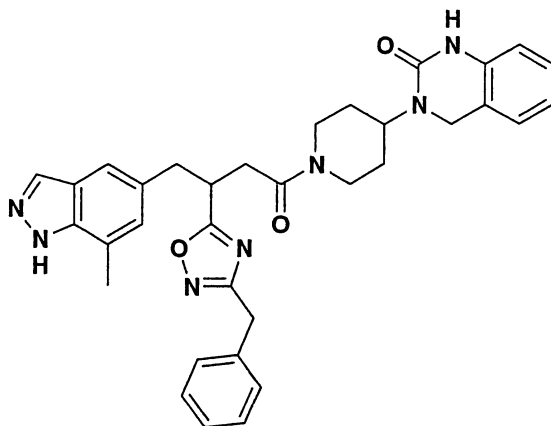
(±)-2-(7-甲基-1H-吡唑-5-基甲基)-4-氧基-4-[4-(2-氧基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁酸甲酯



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (1H, s), 7.98 (1H, m), 7.90 (1H, m), 7.35-6.89 (4H, m), 6.72 (1H, m), 4.71 (1H, m), 4.57 (1H, m), 4.27 (1H, s), 4.22 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.65 (3H, m), 3.30 (1H, m), 3.11 (2H, m), 2.83 (2H, m), 2.81-2.54 (4H, m), 2.35 (1H, m), 1.73-1.67 (4H, m)。質譜值：490.32 (MH) $^+$ 。

實例 2

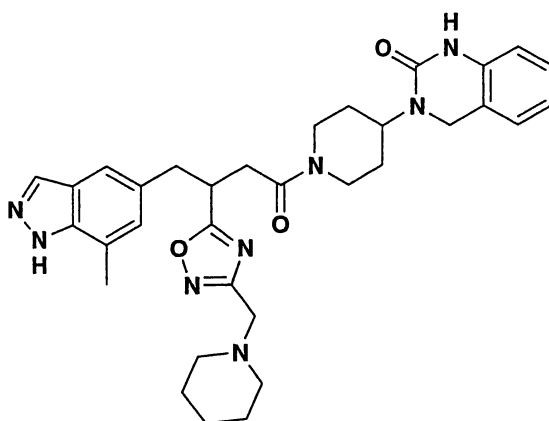
(±)-3-{1-[3-(3-苯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-4-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-丁醯基]-六氫吡啶-4-基}-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮



將氫化鈉（0.27 毫莫耳，3 當量）在氮氣下加入在無水四氫呋喃（4 毫升）中的 N-羥基-2-苯基乙脛（0.27 毫莫耳，3 當量，如 J. Med. Chem. 1993, 1529-1538 所述製備本發明的該乙脛及其它的脛中間物）之溶液中。將混合物在 65℃ 下加熱 30 分鐘，然後加入在四氫呋喃（3 毫升）中的（±）-2-（7-甲基-1H-吡啶-5-基甲基）-4-氧基-4-〔4-（2-氧基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基）-六氫吡啶-1-基〕-丁酸甲酯（0.09 毫莫耳，1 當量）之溶液。將反應混合物在 65℃ 下加熱隔夜。在真空中移除四氫呋喃，並將反應混合物溶解在二氯甲烷中，以水清洗（3x4 毫升），經硫酸鈉乾燥及濃縮。在使用從 0 至 10% 之甲醇/二氯甲烷之矽膠上以閃蒸色層分離法得到不純產物。以製備性 HPLC 獲得 27% 產量的最終產物。LC/MS： t_R =1.60 分鐘，590 (MH)⁺。¹H-NMR（400 MHz, CD₃OD） δ 7.92（1H, s），6.90-7.25（10H, m），6.74（1H, d, J=8.00 Hz），4.32-4.57（2H, m），4.24-4.29（2H, m），3.79-4.06（5H, m），2.79-3.31（5H, m），2.57（1H, m），2.44（3H, s），1.50-1.82（4H, m）。

實例 3

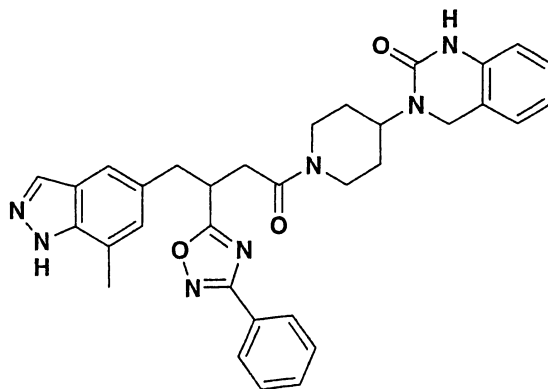
(±) -3- { 1- [4- (7-甲基-1H-吡唑-5-基) -3- (3-六氫吡啶-1-基甲基- [1,2,4] 噁二唑-5-基) -丁醯基] -六氫吡啶-4-基 } -3,4-二氫-1H-喹唑啉-2-酮



其係如上述實例 2 所製得的。LC/MS： $t_R=1.23$ 分鐘， 597.48 (MH)⁺。

實例 4

(±) -3- { 1- [4- (7-甲基-1H-吡唑-5-基) -3- (3-苯基- [1,2,4] 噁二唑-5-基) -丁醯基] -六氫吡啶-4-基 } -3,4-二氫-1H-喹唑啉-2-酮

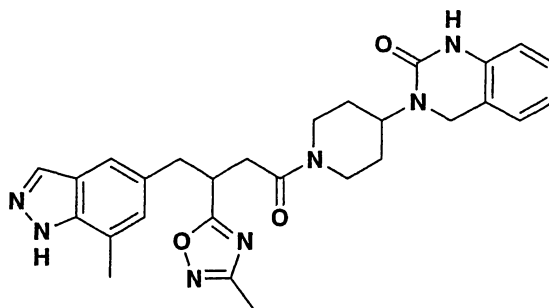


(57)

其係如上述實例 2 所製得的。LC/MS: $t_R=1.69$ 分鐘, 576.37 (MH)⁺。 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (3H, m), 6.70-7.47 (10H, m), 4.55-4.73 (2H, m), 3.94-4.26 (4H, m), 3.11-3.30 (4H, m), 2.54-2.82 (2H, m), 2.53 (3H, s), 1.65-1.77 (4H, m)。

實例 5

(±)-3-{1-[4-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-丁酰基]-六氫吡啶-4-基}-3,4-二氫-1H-喹唑啉-2-酮



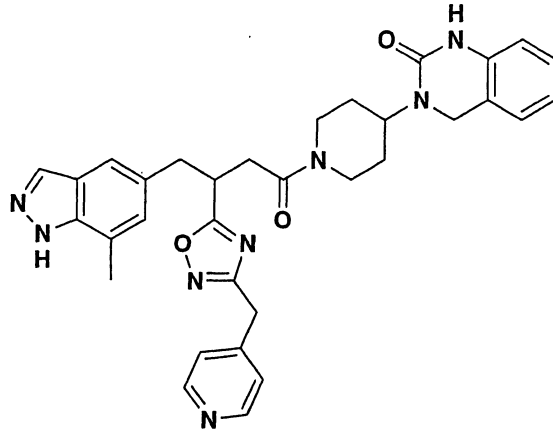
其係如上述實例 2 所製得的。LC/MS: $t_R=1.40$ 分鐘, 514.41 (MH)⁺。 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (1H, d, J=5.20 Hz), 7.45 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.32 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.14 (1H, m), 6.90-7.05 (3H, m), 6.72 (1H, m), 4.45-4.72 (2H, m), 3.85-4.28 (3H, m), 2.60-3.21 (7H, m), 2.55 (3H, s), 2.36 (3H, m), 1.61-1.82 (5H, m)。

實例 6

(±)-3-{1-[4-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-(3-吡啶-

(58)

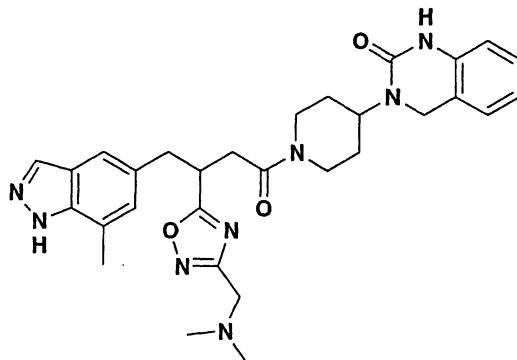
4-基甲基-[1,2,4]嘔二唑-5-基)-丁醯基]-六氫吡啶-4-基}-3,4-二氫-1H-喹唑啉-2-酮



其係如上述實例 2 所製得的。LC/MS: t_R =1.24 分鐘, 577.33 (MH)⁺。 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (2H, m), 7.95 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.86-7.25 (6H, m), 6.85 (1H, s), 6.66-6.68 (2H, d, J=8.0 Hz), 4.44-4.78 (2H, m), 3.82-4.28 (6H, m), 2.58-3.14 (6H, m), 2.43 (3H, s), 1.55-1.79 (4H, m)。

實例 7

(±)-3-{1-[3-(3-二甲基胺基甲基-[1,2,4]嘔二唑-5-基)-4-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)-丁醯基]-六氫吡啶-4-基}-3,4-二氫-1H-喹唑啉-2-酮

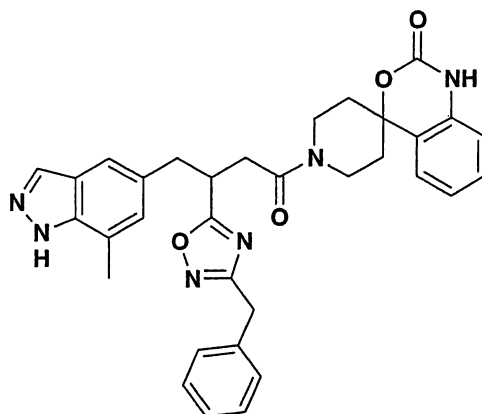


(59)

其係如上述實例 2 所製得的。LC/MS： $t_R=1.19$ 分鐘， 557.55 (MH)^+ 。

實例 8

(±)-3-{1-[3-(3-苯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-4-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)-丁醯基]-4,4'-六氫吡啶基}-1',2'-二氫-2'-氧基螺旋-[4H-3',1]-苯並噁吡

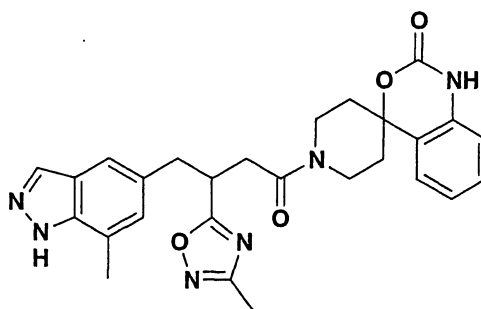


其係如上述實例 2 所製得的。LC/MS： $t_R=1.57$ 分鐘， 577.29 (MH)^+ 。

實例 9

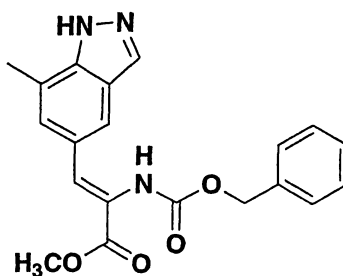
(±)-3-{1-[3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-4-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)-丁醯基]-4,4'-六氫吡啶基}-1',2'-二氫-2'-氧基螺旋-[4H-3',1]-苯並噁吡

(60)



其係如上述實例 2 所製得的。LC/MS: t_R =1.35 分鐘, 501.31 (MH)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.01 (1H, m), 6.84-7.38 (7H, m), 4.45 (1H, m), 3.89 (2H, m), 3.40-3.64 (2H, m), 2.71-3.18 (4H, m), 2.51 (3H, m), 2.26 (3H, s), 1.85-2.14 (4H, m)。

2-苯甲氧基羰基胺基-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-丙烯酸甲酯

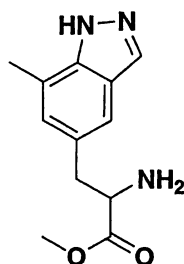


將在四氫呋喃 (30 毫升) 中的 N-苯甲氧基羰基- α -亞磷羧基甘胺酸三甲酯 (5.51 公克, 1.2 當量) 之攪拌溶液在室溫下以四甲基胍 (1.91 毫升, 1.1 當量) 處理。在 10 分鐘之後, 加入在四氫呋喃 (20 毫升) 中的 7-甲基吡唑-5-甲醛 (2.22 公克, 13.86 毫莫耳)。以 TLC 及 LC/MS 監控原料的消失。在室溫下 5 天之後, 將溶劑蒸發及將殘餘物溶解在醋酸乙酯中。將溶液以 2% 磷酸及食鹽水清洗

(61)

，經硫酸鎂乾燥及蒸發。將殘餘物在以 1) 1:1 及 2) 2:1 之醋酸乙酯/己烷洗提之矽膠上以閃蒸色層分離法純化，得到成為無色泡沫的產物（4.93 公克，97%）。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 2.43 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.12 (2H, s), 6.66 (1H, s), 7.28 (5H, brs), 7.33 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.96 (1H, s)。質譜值：366.16 (MH)⁺。

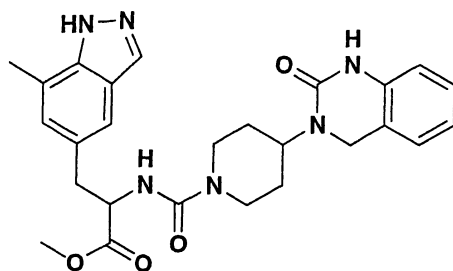
(±)-2-胺基-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-丙酸甲酯



將在甲醇（125 毫升）中的 2-苯甲氧基羰基胺基-3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-丙烯酸甲酯（4.93 公克，13.49 毫莫耳）之溶液以經過其之起泡氮氣經 30 分鐘脫氣，並接著小心加入 10% 鈀-木炭（0.6 公克）。將混合物在帕爾搖動器裝置中在 40psi 下經隔夜氫化。經由 C 鹽墊的過濾作用移除觸媒及將過濾物在真空中濃縮，得到成為無色泡沫的產物（3.62 公克，定量）。¹H-NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 2.45 (3H, s), 2.99 (1H, Abq), 3.22 (1H, Abq), 3.74 (3H, s), 3.89 (1H, m), 6.91 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.73 (1H, s)。質譜值：234.11 (MH)⁺。

(62)

(±) -3-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-{[4-(2-氧基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基羰基]-胺基}-丙酸甲酯



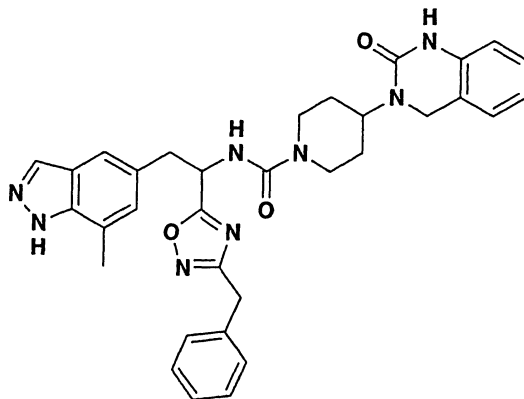
將在二氯甲烷（3 毫升）中的（±）-2-胺基-3-（7-甲基-1H-吡唑-5-基）-丙酸甲酯（162.9 毫克，0.698 毫莫耳）之攪拌溶液在室溫下以羰基二咪唑（113.2 毫克，1 當量）處理。在室溫下 1.5 小時之後，加入 3-六氫吡啶-4-基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮（161.5 毫克，1 當量）。將混合物在室溫下攪拌隔夜。形成白色沉澱物，經證明為希望產物。將溶劑蒸發及將殘餘物以二氯甲烷濕磨。以過濾收集產物，以二氯甲烷清洗及在真空中乾燥，得到白色固體（241.5 毫克，71%）。一些產物保留在母液中。¹H-NMR（二甲基甲醯胺-d₇，500 MHz）δ 1.75（4H，m），2.78（3H，s），2.7-3.1（4H，m），3.35（2H，m），3.86（3H，s），4.44（2H，s），4.57（1H，m），4.72（1H，m），7.11（3H，m），7.31（1H，s），7.34（2H，m），7.72（1H，s），9.34（1H，s）。質譜值：491.13 (MH)⁺。

實例 10

(±) -4-(2-氧基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-

(63)

1-羧酸 [1- (3-苯甲基 - [1,2,4] 噁二唑 -5-基) -2- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) -乙基] -醯胺



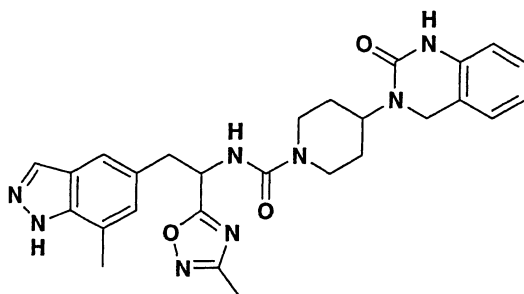
將氫化鈉 (8 毫克 , 0.366 毫莫耳) 加入在四氫呋喃 (15 毫升) 中的 N-羥基 -2-苯基乙脒 (50 毫克 , 0.366 毫莫耳) 之溶液中。將溶液在 60℃ 下攪拌 15 分鐘。加入在四氫呋喃 (5 毫升) 中的 (±) -3- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) -2- { [4- (2-氧基 -1,4-二氫 -2H-喹啉啉 -3-基) -六氫吡啶 -1-羰基] -胺基 } -丙酸甲酯 (60 毫克 , 0.122 毫莫耳) 之溶液。將反應混合物在 60℃ 下攪拌 18 小時。接著將反應冷卻至室溫及在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解在二氯甲烷中 , 並分溶在水之間及以二氯甲烷萃取 (3x50 毫升) 。將有機層經硫酸鎂乾燥 , 過濾及在減壓下濃縮。以製備性 HPLC 進行純化作用。LC/MS : t_R = 1.79 分鐘 , 591 (MH)⁺。

實例 11

(±) -4- (2-氧基 -1,4-二氫 -2H-喹啉啉 -3-基) -六氫吡啶 -1-羧酸 [2- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) -1- (3-甲基 - [1,2,4

(64)

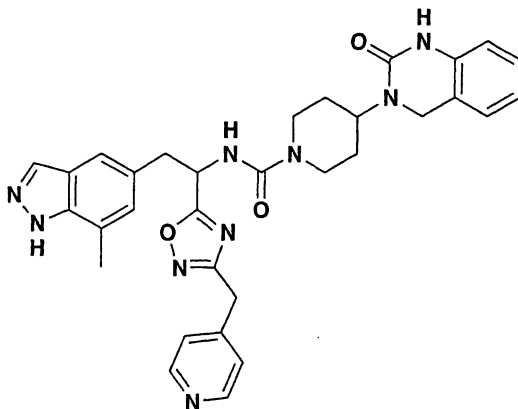
〕 喹 二 唑 -5-基) -乙 基 〕 -醯 胺



其係如上述實例 10 所製得的。¹H-NMR (DMSO-d₆)
 : 9.21 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.11-
 7.03 (m, 3H), 6.91-6.86 (m, 2H), 6.76-6.74 (m, 2H),
 4.29-4.25 (m, 2H), 4.11 (s, 1H), 4.06-4.03 (m, 3H),
 3.59 (s, 3H), 3.05-3.00 (m, 2H), 2.67 (m, 2H),
 1.46-1.43 (m, 4H)。LC/MS: t_R=1.83 分鐘, 515 (MH)⁺
 。

實例 12

(±) -4- (2-氧基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基) -六氫吡啶-
 1-羧酸〔2- (7-甲基-1H-吡唑-5-基) -1- (3-吡啶基-4-甲
 基-〔1,2,4〕喹二唑-5-基) -乙基〕-醯胺



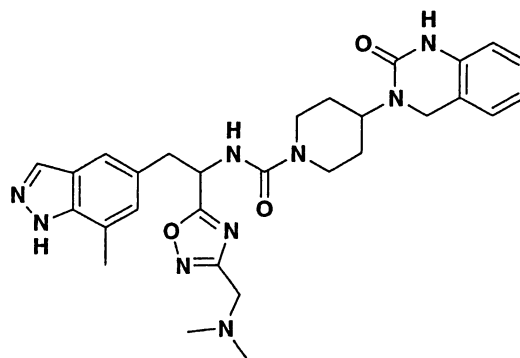
其係如上述實例 10 所製得的。LC/MS: t_R=1.30 分鐘

(65)

, 592 (MH)⁺。

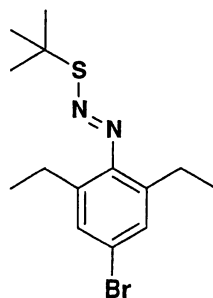
實例 13

(±)-4-(2-氧基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 [1-(3-二甲基胺基甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-2-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-乙基]-醯胺



其係如上述實例 10 所製得的。LC/MS: $t_R=1.16$ 分鐘, 557 (MH)⁺。

4-溴基-2,6-二乙基苯基重氮三級丁硫

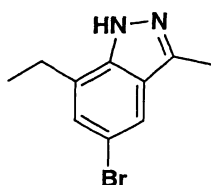


將 4-溴基-2,6-二乙基苯胺 (6.3 公克, 27.6 毫莫耳) 懸浮在 24% 氫氯酸 (15 毫升) 中。將攪拌的混合物冷卻至 -20℃, 並以在水 (5 毫升) 中的亞硝酸鈉 (2.0 公克, 1.05 當量) 經逐滴處理 30 分鐘, 同時將溫度維持在 -5℃

(66)

以下。在 -5°C 至 -20°C 下再 30 分鐘之後，將混合物以固體醋酸鈉緩衝至約 pH5。將該混合物（維持在約 -10°C ）經約 30 分鐘分批加入在 0°C 下在乙醇（25 毫升）中的三級丁硫醇（3.15 毫升，1.0 當量）之攪拌溶液中。在加完之後，將混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘及接著加入碎冰（約 50 毫升）。以過濾收集所得淺棕色固體，以水清洗及在高真空下經數小時乾燥，供給 6.0 公克（66%）希望產物。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.15 (t, $J=7.6$, 6H), 1.50 (s, 9H), 2.27 (m, 4H), 7.21 (s, 2H)。質譜值：331.08 (MH) $^{+}$ 。

5-溴基-7-乙基-3-甲基吡啶

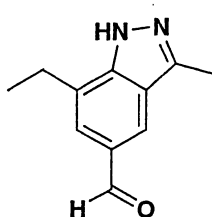


將 4-溴基-2,6-二乙基苯基重氮三級丁硫（4.0 公克，12.1 毫莫耳）及三級丁醇鉀（13.2 公克，121 毫莫耳）裝入以火燄乾燥之圓底燒瓶中。加入攪拌棒及將混合物放置在氮氣下。將無水二甲基肼（35 毫升）加入其中。將混合物在至室溫下劇烈攪拌隔夜。接著將反應混合物小心倒入碎冰（130 毫升）與 10% 氫氯酸（60 毫升）之混合物中。以過濾收集所得懸浮液及以水清洗數次。收集固體及在真空中乾燥，得到成為米黃色固體的 2.85 公克（98%）。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.32 (t, $J=7.6$, 3H), 2.50 (s, 3H)

(67)

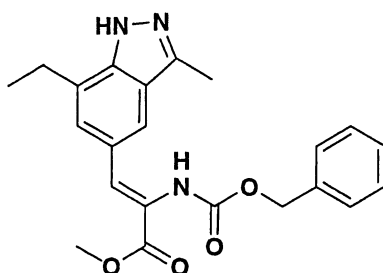
, 2.88 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.68 (s, 1H)。質譜值： 239.26 (MH)^+ 。

7-乙基-3-甲基吡啶-5-甲醛



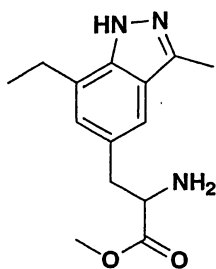
將 5-溴基-7-乙基-3-甲基吡啶 (2.85 公克, 11.9 毫莫耳) 及氫化鈉 (0.31 公克, 1.1 當量) 稱重裝入包括磁攪拌的以火燄乾燥之圓底燒瓶中。在氮氣及室溫下加入無水四氫呋喃 (15 毫升)。將混合物在室溫下攪拌 15 分鐘, 在該攪拌期間變均勻。將攪拌的混合物冷卻至 -78°C , 並經數分鐘加入在戊烷中的三級丁基鋰溶液 (1.4M, 18.7 毫升, 2.0 當量)。在 -78°C 下 1 小時之後, 緩慢加入二甲基甲醯胺 (2.8 毫升), 並允許混合物溫熱至室溫隔夜。將溶液冷卻至 0°C 及以 1N 氫氯酸 (30 毫升) 小心處理。在幾分鐘之後, 加入固體碳酸氫鈉, 直到達成 pH 9-10 為止。將兩層分開及將水相以醋酸乙酯清洗兩次。將組合的有機層以水 (2X) 及食鹽水 (2X) 清洗, 經硫酸鈉乾燥及濃縮。以管柱色層分離法得到 1.5 公克 (67%) 純物質。LC/MS: $t_R=1.15$ 分鐘, 189.12 (MH)^+ 。

2-苯甲氧基羰基胺基-3-(7-乙基-3-甲基-1H-吡啶-5-基)-丙烯酸甲酯



將在四氫呋喃（15 毫升）中的 N-苯甲氧基羧基- α -亞
 磷羧基甘胺酸三甲酯（3.17 公克，9.57 毫莫耳，1.2 當量
 ）之攪拌溶液在室溫下以四甲基胍（1.1 毫升，1.1 當量
 ）處理。在 10 分鐘之後，加入 7-乙基-3-甲基吡啶-5-甲
 醛（1.5 公克，7.98 毫莫耳）。在室溫下攪拌 3 天之後，
 將溶劑蒸發及將殘餘物在矽膠上以閃蒸色層分離法純化，
 得到 2.5 公克（80%）產物。LC/MS： t_R =1.61 分鐘，
 394.16 (MH)⁺。

（±）-2-胺基-3-（7-乙基-3-甲基-1H-吡啶-5-基）-丙酸
 甲酯

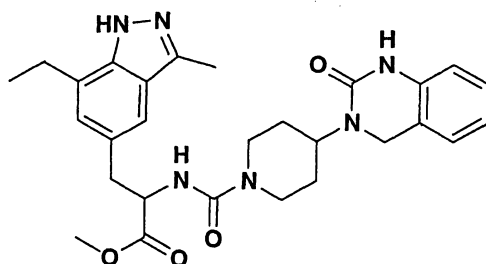


將在甲醇（15 毫升）中的 2-苯甲氧基羧基胺基-3-（
 7-乙基-3-甲基-1H-吡啶-5-基）-丙烯酸甲酯（1.0 公克，
 2.54 毫莫耳）以氮氣沖洗，並以鈹-木炭（10%，100 毫克
 ）處理。將燒瓶以氫沖洗及允許在氫氣下攪拌隔夜。將反

(69)

應以氮沖洗，經由 C 鹽過濾及濃縮。以管柱色層分離法得到 0.6 公克 (91%) 的希望產物。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.32 (m, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.88 (dd, $J=7.3, 7.6$, 1H), 2.89 (dd, $J=7.6, 7.6$, 1H), 3.02 (dd, $J=6.4, 7.0$, 1H), 3.11 (dd, $J=7.6, 5.8$, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.65 (m, 3H), 7.0 (s, 1H), 7.33 (s, 1H)。質譜值: 262.24 (MH) $^+$ 。

($\pm$)-3-(7-乙基-3-甲基-1H-吡啶-5-基)-2-{[4-(2-氧基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-基羰基]-胺基}-丙酸甲酯

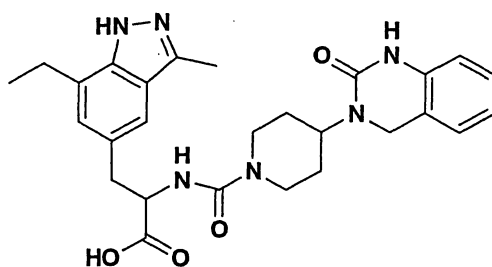


將在四氫呋喃 (6 毫升) 中的 ($\pm$)-2-胺基-3-(7-乙基-3-甲基-1H-吡啶-5-基)-丙酸甲酯 (0.55 公克, 2.1 毫莫耳) 之攪拌溶液在 0°C 下以羰基二咪唑 (0.37 公克, 1.1 當量) 處理。將反應在 0°C 下攪拌 5 分鐘，溫熱至室溫，攪拌 10 分鐘，並以 3-六氫吡啶-4-基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (0.53 公克, 1.1 當量) 處理。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將溶劑蒸發及將殘餘物以管柱色層分離法純化，得到成為白色粉末的 0.94 公克 (86%)。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.26 (t, $J=7.5$, 3H), 1.49 (m, 1H), 2.44

(70)

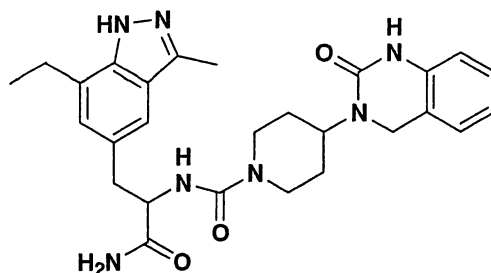
(s, 3H) , 2.83 (dd, J=7.3, 7.6, 1H) , 2.84 (dd, J=15.0, 7.6, 1H) , 2.88-3.10 (m, 1.5H) , 3.18 (d, J=5.5, 0.5H) , 3.61 (s, 3H) , 4.04-4.16 (m, 3H) , 4.28 (m, 2H) , 6.76 (d, J=7.9, 1H) , 6.86 (m, 2H) , 7.04-7.25 (m, 3H) , 7.36 (s, 1H) , 7.40 (s, 1H) , 9.18 (s, 1H) , 12.59 (s, 1H) 。質譜值：519.37 (MH)⁺。

(±) -3- (7-乙基-3-甲基-1H-吡啶-5-基) -2- { [4- (2-氧基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基) -六氫吡啶-1-羰基] -胺基 } -丙酸



將在 1:1 之四氫呋喃/甲醇 (30 毫升) 中的 (±) -3- (7-乙基-3-甲基-1H-吡啶-5-基) -2- { [4- (2-氧基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基) -六氫吡啶-1-基羰基] -胺基 } -丙酸甲酯 (0.94 公克, 1.81 毫莫耳) 之懸浮液在室溫下以在水中的氫氧化鋰水合物溶液 (10 毫升) 處理。將溶液在室溫下攪拌 1 小時及將溶劑蒸發。將所得殘餘物以水 (10 毫升) 稀釋及將 pH 以 1N 氫氯酸調整至約 1。將所得白色懸浮液在 4℃ 下貯存隔夜, 並以過濾收集產物, 以少量水清洗及在真空中經數小時乾燥, 得到 0.82 公克 (90%) 的希望產物。LC/MS: t_R=1.57 分鐘, 505.29 (MH)⁺。

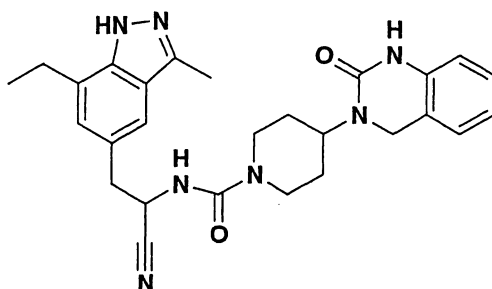
(±) -4-(2-氧基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸〔1-胺甲醯基-2-(7-乙基-3-甲基-1H-吡啶-5-基)-乙基〕-醯胺



將在三甲基甲醯胺（10 毫升）中的（±）-3-(7-甲基-3-甲基-1H-吡啶-5-基)-2-{〔4-(2-氧基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧基〕-胺基}-丙酸（0.35 公克，0.7 毫莫耳）之攪拌溶液冷卻至 0℃，並依序以二氯甲烷（5 毫升）、在甲醇中的 7N 氨（0.2 毫升，2 當量）、N,N-二異丙基乙胺（0.3 毫升，2.5 當量）及 PyBop（0.38 毫克，0.73 毫莫耳）處理。將溶液攪拌 1.5 小時及濃縮。將產物以管柱色層分離法純化，得到 0.28 公克（80%）的希望產物。¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.35 (m, 4H), 1.46-1.65 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.70-3.05 (m, 5H), 3.95-4.15 (m, 4H), 4.33 (bs, 1H), 4.55 (bs, 1H), 6.75 (m, 2H), 6.94 (bs, 1H), 7.00-7.10 (m, 3H)。質譜值：504.35 (MH)⁺。

(±) -4-(2-氧基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸〔1-氰基-2-(7-乙基-3-甲基-1H-吡啶-5-基)-乙基

] - 醯胺



將在吡啶（8 毫升）中的 4-（2-氧基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基）-六氫吡啶-1-羧酸〔1-胺甲醯基-2-（7-乙基-3-甲基-1H-吡啶-5-基）-乙基〕-醯胺（0.25 公克，0.5 毫莫耳）之攪拌溶液在 0℃ 下以三氟醋酸酐（0.35 毫升，5.0 當量）處理。將混合物攪拌 30 分鐘，並以加入過量的甲醇中止。將溶劑蒸發，並將粗混合物溶解在醋酸乙酯中，並以 5% 醋酸（2X）、水（2X）及食鹽水（2X）清洗，經硫酸鈉乾燥及濃縮。將殘餘物以管柱色層分離法純化，得到 0.24 公克（99%）的希望脞。¹H-NMR（CD₃OD） δ 1.35（t, J=7.6, 3H），1.53-1.69（m, 4H），2.54（s, 3H），2.84（m, 2H），2.92（dd, J=7.6, 7.6, 1H），3.19-3.28（m, 2H），4.10（m, 2H），4.18（s, 1H），4.19（s, 1H），4.38（m, 1H），4.93（dd, J=7.9, 7.9, 1H），6.77（d, J=7.9, 1H），6.93（dd, J=7.3, 7.6, 1H），7.0（d, J=7.3, 1H），7.15（m, 2H），7.46（s, 1H）。質譜值：486.22（MH）⁺。

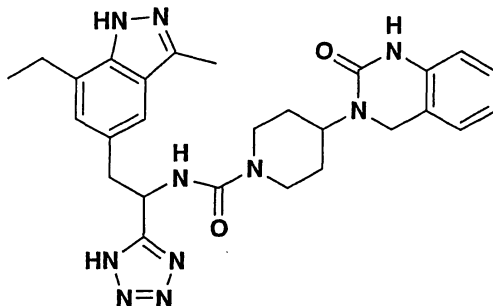
實例 14

（±）-4-（2-氧基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基）-六氫吡啶-

- 76 -

(73)

1-羧酸 [2- (7-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基) -1- (1H-四唑-5-基) -乙基] -醯胺



將在四氫呋喃 (6 毫升) 中的 4- (2-氧基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基) -六氫吡啶-1-羧酸 [1-氰基-2- (7-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基) -乙基] -醯胺 (0.25 公克 , 0.5 毫莫耳) 之攪拌溶液以疊氮基三甲基錫 (0.16 公克 , 0.77 毫莫耳) 處理。將所得懸浮液在回流下加熱隔夜。將溶劑蒸發, 溶解在醋酸乙酯中, 並以水 (2X) 及食鹽水 (2X) 清洗, 經硫酸鈉乾燥及濃縮。以管柱色層分離法提供希望的四唑。¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.3 (t, J=7.6, 3H), 1.45-1.70 (m, 4H), 1.87 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 2.75-2.90 (m, 4H), 3.42 (m, 1H), 3.72 (d, J=6.6, 1H), 4.12 (m, 4H), 4.88 (m, 1H), 5.48 (dd, J=7.0, 7.9, 1H), 6.77 (d, J=7.9, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.09 (d, J=7.3, 1H), 7.14 (dd, J=7.9, 7.6, 1H), 7.30 (s, 1H)。質譜值: 529.26 (MH)⁺。

實例 15

(±) -4- (2-氧基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基) -六氫吡啶-

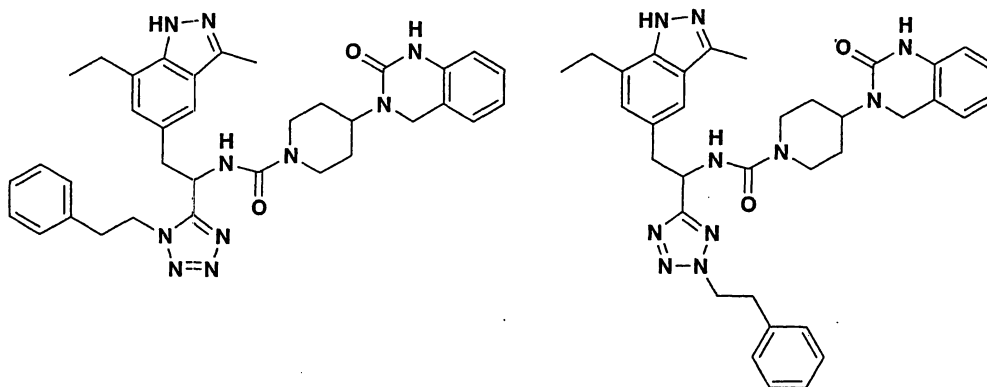
(74)

1-羧酸〔2-(7-乙基-3-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(2-苯乙基-1H-四唑-5-基)-乙基〕-醯胺

及

實例 16

(±)-4-(2-氧基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸〔2-(7-乙基-3-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(2-苯乙基-2H-四唑-5-基)-乙基〕-醯胺



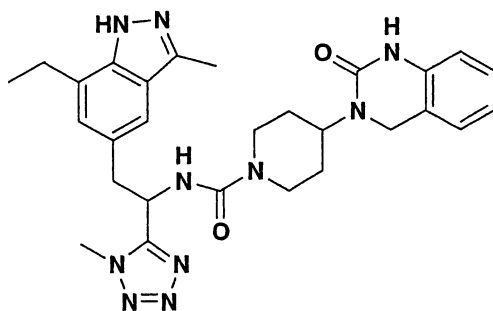
將 4-(2-氧基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸〔2-(7-乙基-3-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(1H-四唑-5-基)-乙基〕-醯胺 (30 毫克, 0.05 毫莫耳, 1.0 當量)、碳酸鈉 (18.0 毫克, 3.0 當量) 與 2-溴乙基苯 (11 毫克, 1.1 當量) 之混合物在二甲基肼中組合, 並將混合物在室溫下攪拌隔夜。接著將混合物以水稀釋及以醋酸乙酯 (3X) 萃取。將組合的有機萃取物以水 (3X) 及食鹽水 (3X) 清洗, 經硫酸鈉乾燥及濃縮。以製備性 HPLC 的純化作用供給標題區域異構物。¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.24-1.35 (m, 6H), 1.43-1.72 (m, 5H), 2.5 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 4.14 (m, 3H), 4.38 (m, 1H), 4.84 (m, 1H)

(75)

) , 4.85 (dd, $J=7.0, 7.0, 1\text{H}$) , 5.45 (m, 1H) , 6.75 (d, $J=7.6, 1\text{H}$) , 6.93 (dd, $J=7.3, 8.5, 1\text{H}$) , 7.04 (m, 3H) , 7.10 (s, 1H) , 7.15 (m, 4H) 。質譜值 : 633.89 (MH)⁺及 4- (2-氧基 -1,4-二氫 -2H-喹啉 -3-基) -六氫吡啶 -1-羧酸 [2- (7-乙基 -3-甲基 -1H-吡啶 -5-基) -1- (2-苯乙基 -2H-四唑 -5-基) -乙基] -醯胺 。¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.15 (m, 7H) , 1.29 (m, 3H) , 2.5 (m, 3H) , 2.82 (m, 1H) , 2.85 (dd, $J=7.3, 8.2, 1\text{H}$) , 3.4-3.6 (m, 2H) , 14.3, 3H) , 3.75-4.0 (m, 3H) , 4.85 (m, 1H) , 6.90-7.12 (m, 3H) , 7.40 (s, 1H) , 7.57 (dd, $J=7.9, 6.4, 1\text{H}$) , 8.02 (s, 1H) , 8.03 (s, 1H) 。質譜值 : 633.89 (MH)⁺。

實例 17

(±) -4- (2-氧基 -1,4-二氫 -2H-喹啉 -3-基) -六氫吡啶 -1-羧酸 [2- (7-乙基 -3-甲基 -1H-吡啶 -5-基) -1- (1-甲基 -1H-四唑 -5-基) -乙基] -醯胺



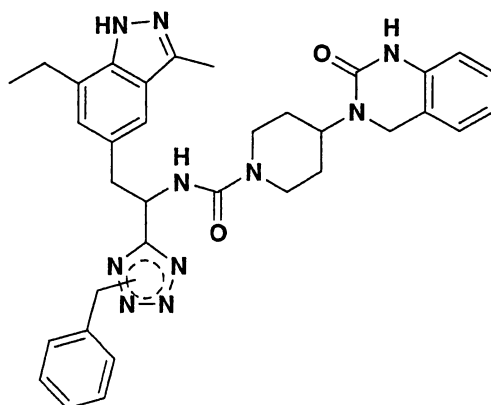
將 4- (2-氧基 -1,4-二氫 -2H-喹啉 -3-基) -六氫吡啶 -1-羧酸 [2- (7-乙基 -3-甲基 -1H-吡啶 -5-基) -1- (1H-四唑 -5-基) -乙基] -醯胺 (50 毫克 , 0.1 毫莫耳 , 1.0 當量

(76)

)、碳酸鈉 (40.0 毫克, 3.0 當量) 與碘基甲烷 (24 微升, 3.0 當量) 之混合物在二甲基肼中組合, 並將混合物在室溫下攪拌隔夜。接著將混合物以水稀釋及以醋酸乙酯 (3X) 萃取。將組合的有機萃取物以水 (3X) 及食鹽水 (3X) 清洗, 經硫酸鈉乾燥及濃縮。以製備性 HPLC 的純化作用供給標題化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.30 (m, 4H), 1.57 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.75-2.95 (m, 5H), 3.40 (m, 2H), 3.68 (m, 3H), 4.05-4.40 (m, 6H), 5.35 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.95 (dd, $J=7.3, 7.6$, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.35 (s, 1H)。質譜值: 543.42 (MH) $^+$ 。

實例 18

($\pm$)-4-(2-氧基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 [1-(1-苯甲基-1H-四唑-5-基)-2-(7-乙基-3-甲基-1H-吡啶-5-基)-乙基]-醯胺



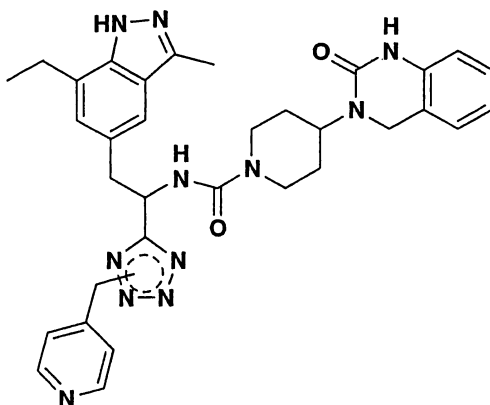
將 4-(2-氧基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸 [2-(7-乙基-3-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(1H-四

(77)

唑-5-基)-乙基]-醯胺(30毫克, 0.05毫莫耳, 1.0當量)、碳酸鈉(18.0毫克, 3.0當量)與苯甲基溴(8微升, 1.1當量)之混合物在二甲基肼中組合, 並將混合物在室溫下攪拌隔夜。接著將混合物以水稀釋及以醋酸乙酯(3X)萃取。將組合的有機萃取物以水(3X)及食鹽水(3X)清洗, 經硫酸鈉乾燥及濃縮。以製備性HPLC的純化作用供給兩種未分開的兩個烷基化區域異構物之混合物。
LC/MS: $t_R=1.68$ 分鐘, 619.44 (MH)⁺。

實例 19

(±)-4-(2-氧基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸〔2-(7-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-吡啶-4-基甲基-1H-四唑-5-基)乙基]-醯胺



將 4-(2-氧基-1,4-二氫-2H-喹唑啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸〔2-(7-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(1H-四唑-5-基)-乙基]-醯胺(30毫克, 0.05毫莫耳, 1.0當量)、碳酸鈉(18.0毫克, 3.0當量)與苯甲基溴(17毫克, 1.1當量)之混合物在二甲基肼中組合, 並將混合物在

(78)

室溫下攪拌隔夜。接著將混合物以水稀釋及以醋酸乙酯（3X）萃取。將組合的有機萃取物以水（3X）及食鹽水（3X）清洗，經硫酸鈉乾燥及濃縮。以製備性 HPLC 的純化作用供給兩種未分開的兩個烷基化區域異構物之混合物。

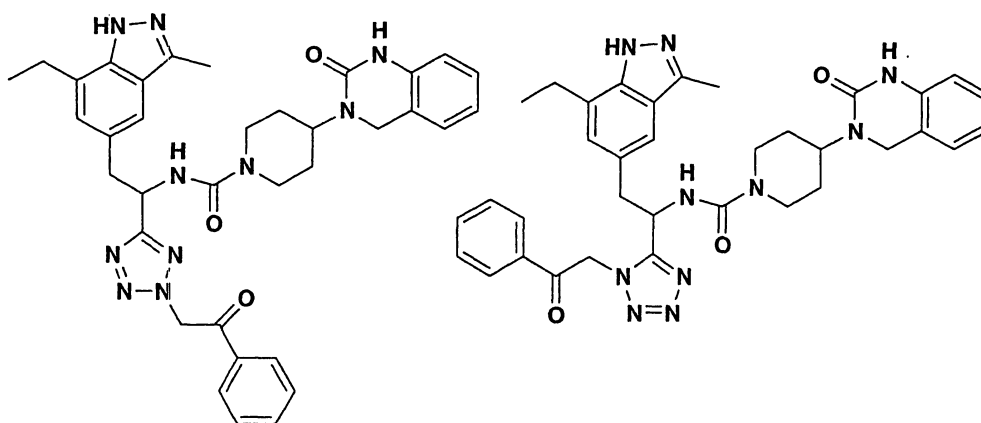
LC/MS： $t_R=1.68$ 分鐘， 619.44 (MH)⁺。

實例 20

(±)-4-(2-氧基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸〔2-(7-乙基-3-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(2-氧基-2-苯乙基-2H-四唑-5-基)-乙基〕-醯胺及

實例 21

(±)-4-(2-氧基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸〔2-(7-乙基-3-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-〔1-(2-氧基-2-苯乙基)-1H-四唑-5-基〕-乙基〕-醯胺



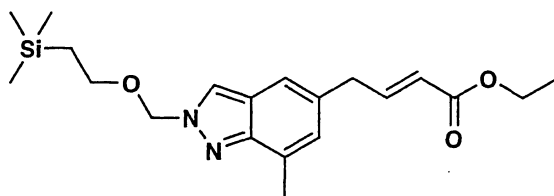
將 4-(2-氧基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸〔2-(7-乙基-3-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(1H-四唑-5-基)-乙基〕-醯胺（30 毫克，0.05 毫莫耳，1.0 當量

)、碳酸鈉 (18.0 毫克, 3.0 當量) 與 2-溴乙基苯 (8 微升, 1.1 當量) 之混合物在二甲基肼中組合, 並將混合物在室溫下攪拌隔夜。接著將混合物以水稀釋及以醋酸乙酯 (3X) 萃取。將組合的有機萃取物以水 (3X) 及食鹽水 (3X) 清洗, 經硫酸鈉乾燥及濃縮。以製備性 HPLC 的純化作用供給標題區域異構物。¹H-NMR (CD₃OD) δ 0.88 (m, 3H), 1.10-1.40 (m, 8H), 1.46-1.78 (m, 6H), 1.94 (s, 1H), 2.5 (m, 2H), 2.78-2.93 (m, 2H), 3.33-3.68 (m, 3H), 4.06-4.43 (m, 3H), 5.50 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.65-7.80 (m, 3H), 8.07 (d, J=8.6, 1H)。質譜值: 647.83 (MH)⁺及 4- (2-氧基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基) -六氫吡啶-1-羧酸 [2- (7-乙基-3-甲基-1H-吡啶-5-基) -1- [1- (2-氧基-2-苯乙基) -1H-四唑-5-基] -乙基] -醯胺。¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.25-1.40 (m, 6H), 1.58 (d, J=15.87, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.50-2.60 (m, 2H), 2.77-2.93 (m, 2H), 3.30-3.60 (m, 6H), 3.80 (dd, J=11.9, 13.1, 1H), 3.92 (d, J=14.0, 14.0, 1H), 3.96 (d, J=14.0, 1H), 4.07-4.22 (m, 2.5H), 5.40-5.55 (m, 1H), 6.10-6.30 (m, 2H), 6.75 (dd, J=7.3, 7.3, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.03-7.16 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.70 (m, 1H)。質譜值: 647.85 (MH)⁺。

4- (7-甲基-2- ((2- (三甲基甲矽烷基) 乙氧基) 甲基

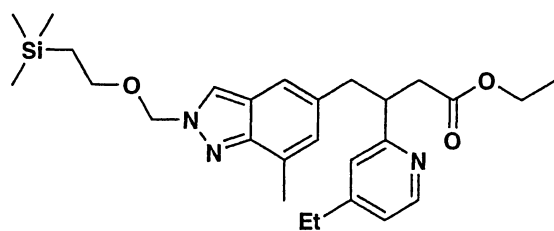
(80)

) -2H-吡啶-5-基) 丁-2-烯酸乙酯



將二環己基甲胺（2.6 毫升，6.2 毫莫耳，2.0 當量）加入在四氫呋喃（10 毫升）中的 4-（7-甲基-1H-吡啶-5-基）丁-2-烯酸乙酯之澄清溶液中，接著加入 2-（三甲基甲矽烷基）乙氧基甲基氯（0.66 毫升，3.73 毫莫耳，1.2 當量）。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。將混合物分溶在 0.5N 氫氧化鈉與醋酸乙酯之間。將有機層分開，並以食鹽水清洗，經硫酸鈉乾燥及在真空中濃縮。將殘餘的無色油以閃蒸管柱色層分離法（在己烷中的 20%醋酸乙酯）純化，供給成為無色油的希望產物（1.08 公克，93%）。MS(ESI) $[M+H]^+ = 375$ 。

（±）-3-（4-乙基吡啶-2-基）-4-（7-甲基-2-（（2-（三甲基甲矽烷基）乙氧基）甲基）-2H-吡啶-5-基）丁酸乙酯



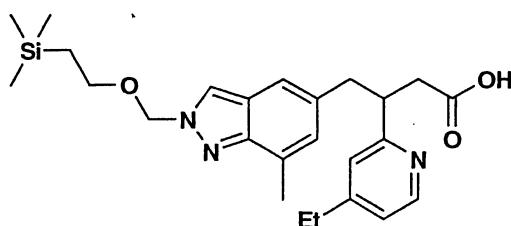
將正丁基鋰（2.5M，0.67 毫升，1.66 毫莫耳，4.4 當量）在氮氣下經由注射器逐滴加入在 -70℃ 下在以烘箱乾

(81)

燥之燒瓶中的無水醚（1.2 毫升）中的 2-溴基-4-乙基吡啶（310 毫克，1.665 毫莫耳，4.4 當量）之溶液中。在用於下一個步驟之前，先將所得深紅色溶液攪拌 5 分鐘。

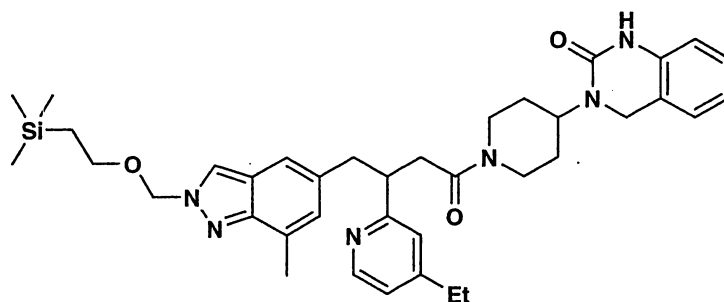
將二正丁硫（244 毫克，1.665 毫莫耳，4.4 當量）及碘化亞銅（159 毫克，0.832 毫莫耳，2.2 當量）在氮氣下加入以烘箱乾燥之 50 毫升燒瓶中。加入無水醚（1.2 毫升），並將懸浮液冷卻至 0℃，然後經由導管加入 2-吡啶鎂溶液。形成黃棕色沉澱物。在 0℃ 下攪拌 20 分鐘之後，移除冷卻浴，並經由注射器加入在無水醚（1.2 毫升）中的 4-（7-甲基-2-（（2-（三甲基甲矽烷基）乙氧基）甲基）-2H-吡啶-5-基）丁-2-烯酸乙酯（141.7 毫克，0.378 毫莫耳，1.0 當量）。將溶液在室溫下攪拌 1 小時。接著將反應混合物分溶在水性氫氧化銨/氯化銨溶液與醋酸乙酯之間（在一經搖動時，固體逐漸溶解，得到藍色水溶液）。將層分開，並將有機層以水及食鹽水清洗，經硫酸鈉乾燥及在真空中濃縮。以閃蒸管柱色層分離法（在二氯甲烷中的 5% 甲醇）供給希望產物（80 毫克，44%），未進行進一步的純化作用。MS (ESI) 482 (MH)⁺。

（±）-3-（4-乙基吡啶-2-基）-4-（7-甲基-2-（（2-（三甲基甲矽烷基）乙氧基）甲基）-2H-吡啶-5-基）丁酸



將氫氧化鋰（2.0M，0.34 毫升，4.0 當量）加入包括在四氫呋喃（4 毫升）中的（±）-3-（4-乙基吡啶-2-基）-4-（7-甲基-2-（（2-（三甲基甲矽烷基）乙氧基）甲基）-2H-吡啶-5-基）丁酸乙酯（80 毫克，0.166 毫莫耳，1.0 當量）之燒瓶中。將懸浮液在 60℃ 之氮氣下加熱隔夜。將反應混合物在真空中濃縮。加入氫氯酸（1N，0.6 毫升），並將溶液以醋酸乙酯萃取。將水溶液以氫氧化鈉（1N）調整成 pH7，並以醋酸乙酯再萃取。將組合的醋酸乙酯層以食鹽水清洗，經硫酸鈉乾燥及在真空中濃縮，得到淺黃色油。MS（ESI）454 (MH)⁺。

（±）-3-（1-（3-（4-乙基吡啶-2-基）-4-（7-甲基-2-（（2-（三甲基甲矽烷基）乙氧基）甲基）-2H-吡啶-5-基）丁酰基）六氫吡啶-4-基）-3,4-二氫喹啉-2（1H）-酮



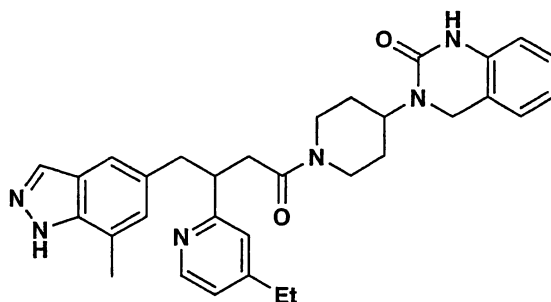
將 3,4-二氫-3-（4-六氫吡啶基-2（1H）-喹啉酮（46 毫克，0.199 毫莫耳，1.2 當量）加入在二氯甲烷（3 毫升）中的（±）-3-（4-乙基吡啶-2-基）-4-（7-甲基-2-（（2-（三甲基甲矽烷基）乙氧基）甲基）-2H-吡啶-5-基）丁酸（0.166 毫莫耳，1.0 當量）之溶液中。接著加入三乙胺（70 微升），接著在氮氣下加入 3-（二氧基磷醯

(83)

氧基) -1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one (DEPBT, 60 毫克, 0.199 毫莫耳, 1.2 當量)。將所得霧狀黃色溶液在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物以醋酸乙酯稀釋及以 0.5N 氫氧化鈉溶液中止。將層分開, 並將有機層以食鹽水清洗, 經硫酸鈉乾燥及在真空中濃縮。將殘餘物以閃蒸管柱色層分離法 (在二氯甲烷中的 10% 甲醇) 純化, 供給希望產物 (兩個步驟合計 72 毫克, 65%)。 (ESI) 667 (MH)⁺。

實例 22

(±) -3-(1-(3-(4-乙基吡啶-2-基)-4-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)丁醯基)六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉啉-2(1H)-酮



將在四氫呋喃中的 1M 四丁基氟化銨 (0.21 毫升, 0.207 毫莫耳, 2 當量) 加入在四氫呋喃 (2 毫升) 中的 (±) -3-(1-(3-(4-乙基吡啶-2-基)-4-(7-甲基-2-(2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)丁醯基)六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉啉-2(1H)-酮 (69 毫克, 0.103 毫莫耳) 之溶液中。將混合物在 60℃ 之氮氣下攪拌 4 小時。在真空中移除四氫呋喃, 並將殘餘物分溶在水與醋酸乙酯之間。將層分開, 並將有機層以食鹽水清

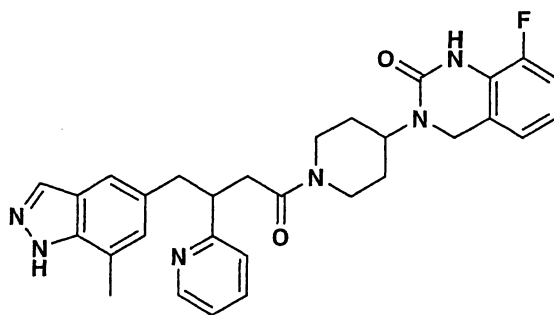
(84)

洗，經硫酸鈉乾燥及在真空中濃縮。將殘餘物以閃蒸管柱色層分離法（在二氯甲烷中的 10% 甲醇）純化，供給成為白色粉末的希望產物（50.3 毫克，91%）。MS(ESI) $[M+H]^+=537$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48-8.42 (m, 1H), 7.95-7.91 (m, 2H), 7.22-7.10 (m, 2H), 7.06-6.60 (m, 6H), 4.70-4.64 (m, 1H), 4.60-4.42 (m, 1H), 4.24-3.90 (m, 3H), 3.78-3.60 (m, 1H), 3.26-2.92 (m, 3H), 2.92-2.38 (m, 8H), 1.78-1.50 (m, 3H), 1.50-1.12 (m, 2H), 1.12-0.94 (m, 3H)。

使用類似於那些用於製備實例 22 的方法製備以下的實例：

實例 23

($\pm$)-8-氟基-3-(1-(4-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(吡啶-2-基)丁醯基)六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮



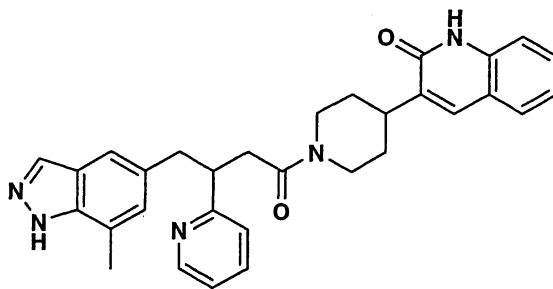
MS(ESI) $[M+H]^+=527$, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.68-8.50 (m, 1H), 7.92 (d, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H), 7.56-7.36 (m, 2H), 7.24-6.70 (m, 7H), 4.76-4.60 (m, 1H),

(85)

4.60-4.42 (m, 1H) , 4.26 (s, 1H) , 4.13 (s, 1H) , 4.01 (t, 1H) , 3.80-3.62 (m, 1H) , 3.20-2.76 (m, 4H) , 2.72-2.32 (m, 5H) , 1.78-1.46 (m, 3H) , 1.46-1.12 (m, 2H)
。

實例 24

(±) -3- (1- (4- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) -3- (吡啶 -2-基) 丁醯基) 六氫吡啶 -4-基) 喹啉 -2 (1H) -酮

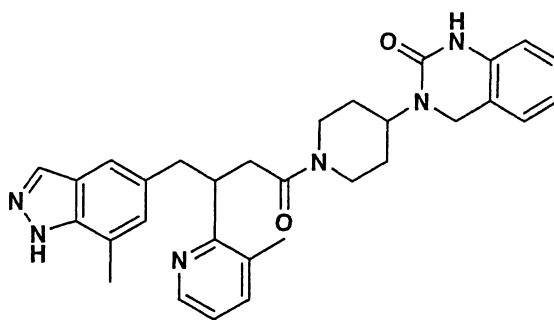


MS(ESI) $[M+H]^+=506$, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)
 δ 8.60-8.54 (m, 1H) , 7.92 (s, 1H) , 7.50-6.86 (m, 10H) , 4.72 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H) , 4.03 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H) , 3.78-3.70 (m, 1H) , 3.20-2.90 (m, 5H) , 2.80-2.50 (m, 2H) , 2.42 (s, 3H) , 2.42-2.10 (br, 1H) , 2.06-1.80 (m, 2H) , 1.58-0.96 (m, 3H) 。 HPLC $t_R=1.23$ 分鐘 。

實例 25

(±) -3- (1- (4- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) -3- (3-甲基吡啶 -2-基) 丁醯基) 六氫吡啶 -4-基) -3,4-二氫喹啉 -2 (1H) -酮

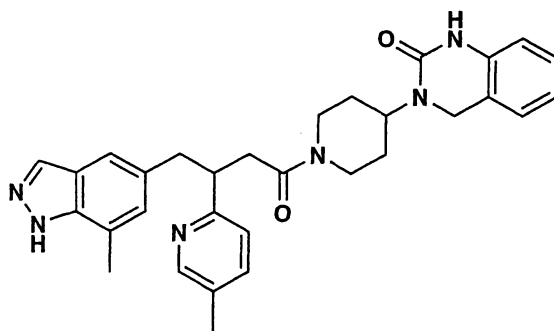
(86)



MS(ESI) $[M+H]^+ = 523$, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)
 δ 8.52-8.40 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.26-6.60 (m, 9H),
 4.72-4.36 (m, 2H), 4.24 (s, 1H), 4.20-3.90 (m, 2H),
 3.20-2.78 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30-1.96 (m, 2H),
 1.90-1.24 (m, 8H), 1.24 (s, 3H)。

實例 26

(±)-3-(1-(4-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(5-甲基吡啶-2-基)丁醯基)六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2
 (1H)-酮



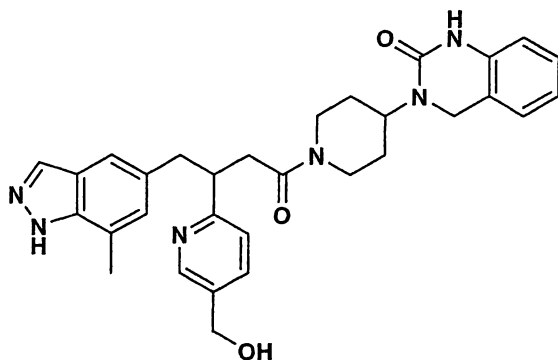
MS(ESI) $[M+H]^+ = 523$, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)
 δ 8.39 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H),
 7.93 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.05 (m, 3H), 7.05-6.78 (m, 4H),
 6.78-6.65 (m, 1H), 4.72-4.60 (m, 1H), 4.60-

(87)

4.42 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.08-3.90 (m, 1H), 3.78-3.60 (m, 1H), 3.20-2.78 (m, 4H), 2.70-2.56 (m, 1H), 2.44 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.80-1.52 (m, 4H), 1.52-1.10 (m, 2H)。

實例 27

(±)-3-(1-(3-(5-羥甲基)吡啶-2-基)-4-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)丁酰基)六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉啉-2(1H)-酮

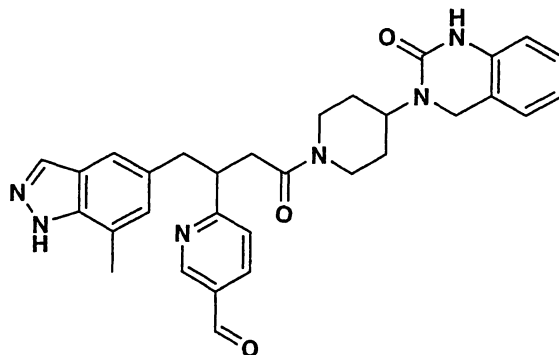


MS(ESI) $[M+H]^+ = 539$, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (d, J=26.0Hz, 1H), 7.89 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.23 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.20-7.07 (m, 4H), 6.98 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 6.78 (dd, J=8.0 及 2.0Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.60-4.48 (m, 2H), 4.45-4.32 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.06 (t, J=15.0Hz, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 3.28-2.94 (m, 5H), 2.82-2.50 (m, 2H), 1.90-1.20 (m, 6H)。

(88)

實例 28

(±) -6- (1- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) -4-氧基 -4- (4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3 (4H) -基) 六氫吡啶 -1-基) -六氫吡啶 -1-基) 丁 -2-基) 菸鹼醛



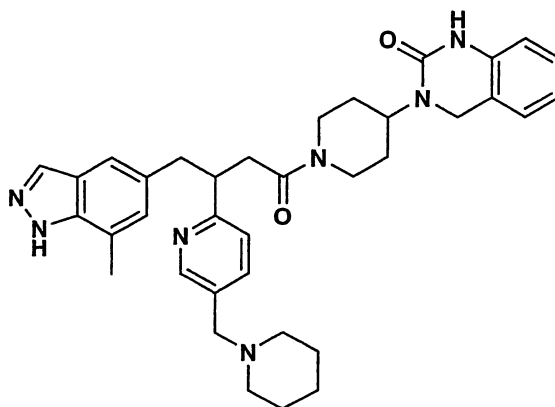
將固體 (±) -3- (1- (3- (5-羥甲基) 吡啶 -2-基) -4- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) 丁 醯基) 六氫吡啶 -4-基) -3,4-二氫喹啉 -2 (1H) -酮 (20.9 毫克 , 0.025 毫莫耳 , 1.0 當量) 及狄斯 -馬丁試劑 (21.8 毫克 , 2.0 當量) 溶解在無水二氯甲烷 (2 毫升) 中。將霧狀溶液在室溫下攪拌 1 小時。將反應以 0.5N 氫氧化鈉中止。將層分開,並將有機層以食鹽水清洗,經硫酸鈉乾燥及濃縮,得到灰白色固體。以閃蒸管柱色層分離法 (在二氯甲烷中的 10% MeOH) 純化,供給成為無色油狀固體的希望產物 (9.5 毫克 , 69%) 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.02 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 9.06 (d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H), 7.94-7.82 (m, 2H), 7.18-7.08 (m, 4H), 7.08-6.84 (m, 3H), 6.65 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.68-4.44 (m, 2H), 4.24, 4.16 (2s, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.88-3.76 (br., 1H), 3.30-2.92 (m, 4H), 2.72-2.47 (m, 2H), 2.47 (s, 3H),

(89)

1.84-1.35 (m, 6H)。

實例 29

(±)-3-(1-(4-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(5-(六氫吡啶-1-基甲基)吡啶-2-基)丁醯基)六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

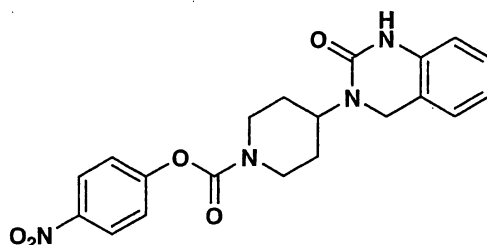


將在二氯乙烷（1毫升）中的（±）-6-（1-（7-甲基-1H-吡唑-5-基）-4-氧基-4-（4-（2-氧基-1,2-二氫喹啉-3（4H）-基）六氫吡啶-1-基）丁-2-基）菸鹼醛（先前實例，8毫克，0.015毫莫耳，1.0當量）之溶液以2滴六氫吡啶處理。加入過量Na(OAc)₃BH，並將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物以閃蒸管柱色層分離法（在甲醇中的10%之2M氨）直接純化，供給希望產物（兩個步驟合計10.1毫克，72%）。MS(ESI) [M+H]⁺=606，¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.47（d, J=16.0 Hz, 1H），7.89（d, J=8.0 Hz, 1H），7.42-7.33（m, 1H），7.16-7.10（m, 2H），7.04-6.97（m, 2H），6.94-6.85（m, 3H），6.64（d, J=8.0 Hz, 1H），4.67（d, J=14.0 Hz, 1H），4.60-4.45（m,

(90)

1H), 4.24, 4.14 (2s, 1H), 4.10-3.90 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.18-2.80 (m, 5H), 2.72-2.10 (m, 12H), 1.75-1.28 (m, 8H)。HPLC t_R = 1.22 分鐘。

4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-羧酸 4-硝苯酯



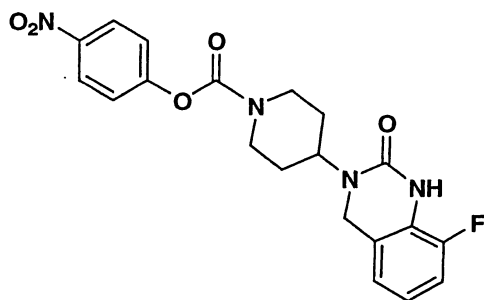
將氨基甲酸硝苯酯 (1.3863 公克, 1.2 當量) 在室溫及氮氣下加入在二氯甲烷 (100 毫升) 中的 3-(六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮鹽酸鹽 (1.5347 公克, 5.73 毫莫耳) 與三乙胺 (2.39 毫升, 3.0 當量) 之溶液中。將反應在室溫下攪拌隔夜。在真空中移除溶劑, 得到黃色固體。將該固體溶解在二氯甲烷 (60 毫升) 中及以 1N 氫氧化鈉 (30 毫升) 清洗。將二氯甲烷層經硫酸鈉乾燥, 過濾及濃縮, 得到固體。將固體以二氯甲烷 (20 毫升) 進一步濕磨, 得到希望產物 (1.41 公克, 62%)。HPLC t_R = 1.85 分鐘, MS(ESI) $[M+H]^+ = 397.07$ 。

以同樣方式製備：

4-(8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡

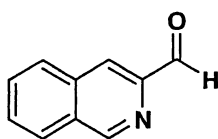
(91)

啖-1-羧酸 4-硝苯酯



產率：60%。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 8.30 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.47 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.98 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 4.46-4.40 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.32-4.26 (m, 1H), 4.18-4.13 (m, 1H), 3.19-3.14 (m, 1H), 3.05-2.99 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.68-1.66 (m, 2H)。質譜值：415 (MH) $^+$ 。

異喹啉-3-甲醛

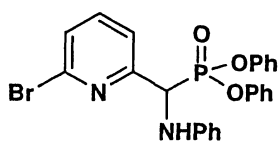


將在甲苯中的 3-異喹啉羧酸甲酯 (2.0 公克, 10.7 毫莫耳) 之溶液冷卻至 -78°C 。將二異丁基氫化鉍 (在甲苯中的 1M, 21.4 毫升, 21.4 毫莫耳) 經由注射器以 15 分鐘緩慢加入該溶液中。同時仍維持在 -78°C ，將反應以醚 (80 毫升)、醋酸 (20 毫升) 與水 (8 毫升) 之溶液中止，並接著允許混合物緩慢溫熱至室溫隔夜。將有機物傾析及將溶劑蒸發。以閃蒸管柱色層分離法 (梯度：1:4 之

(92)

醋酸乙酯/己烷至 1:3 之醋酸乙酯/己烷) 提供 1.1 公克標題化合物 (65% 產率)。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 10.24 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.07-7.98 (m, 2H), 7.82-7.32 (m, 2H)。質譜值: 158 (MH)⁺。

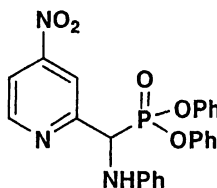
(6-溴基吡啶-2-基)(苯基胺基)甲基膦酸二苯酯



將苯胺 (1.1 毫升, 12 毫莫耳) 加入在室溫下溶解在異丙醇 (22 毫升) 中的 2-溴基吡啶基-6-甲醛 (1.92 公克, 10 毫莫耳) 中, 接著加入 (PhO)₂P(O)H (3.4 毫升, 16 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌 1 小時。將混合物在室溫下留置 2 小時及在冰箱中冷卻 20 分鐘, 然後將固體過濾及以異丙醇清洗 3 次。在高真空下乾燥, 供給成為白色固體的希望產物 (4.38 公克, 88%)。MS(ESI) [M+H]⁺=495。

以同樣的方式製備以下的中間物:

(4-硝基吡啶-2-基)(苯基胺基)甲基膦酸二苯酯

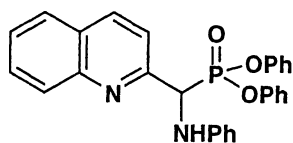


MS(ESI) [M+H]⁺=484。HPLC t_R=1.83 分鐘。

200524601

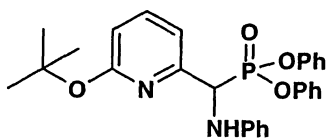
(93)

(苯基氨基) (喹啉 -2-基) 甲基膦酸二苯酯



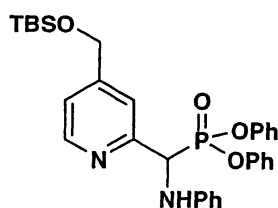
產率：83.2%。MS(ESI) $[M+H]^+ = 467$ 。HPLC $t_R = 1.93$ 分鐘。

(6-三級丁氧基吡啶 -2-基) (苯基氨基) 甲基膦酸二苯酯



產率：82.3%。MS(ESI) $[M+Na]^+ = 511$ 。HPLC $t_R = 2.03$ 分鐘。

(4- ((三級丁基二甲基甲矽烷氧基) 甲基) 吡啶 -2-基) (苯基氨基) 甲基膦酸二苯酯

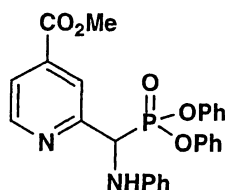


產率：78.2%。MS(ESI) $[M+H]^+ = 561$ 。HPLC $t_R = 2.36$ 分鐘。

(2- ((二苯氧基磷酰基) (苯基氨基) 甲基) 異菸鹼酸甲酯

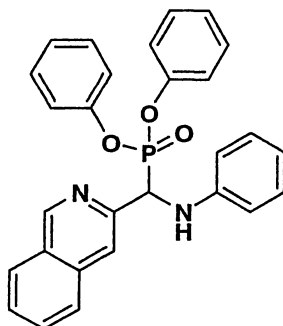
200524601

(94)



產率：74.6%。MS(ESI) $[M+Na]^+ = 496$ 。HPLC $t_R = 2.03$ 分鐘。

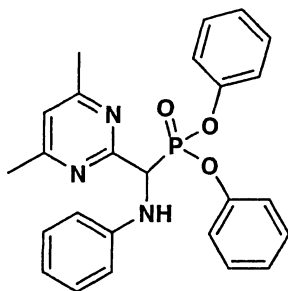
異喹啉-3-基(苯基胺基)甲基膦酸二苯酯



產率：84%。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.33 (s, 1H), 8.17-8.12 (m, 2H), 7.94 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H), 7.37-7.25 (m, 4H), 7.21-7.04 (m, 6H), 6.99-6.02 (m, 4H), 6.71 (dd, $J=10.2, 4.8\text{ Hz}$, 1H), 6.59 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 5.80 (d, $J=10.2\text{ Hz}$, 0.5H), 5.72 (d, $J=10.2\text{ Hz}$, 0.5H)。
質譜值：467 (MH) $^+$ 。

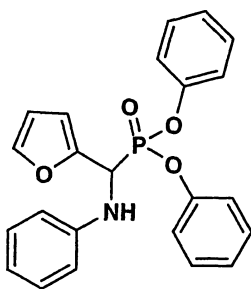
(4,6-二甲基嘧啶-2-基)(苯基胺基)甲基膦酸二苯酯

(95)



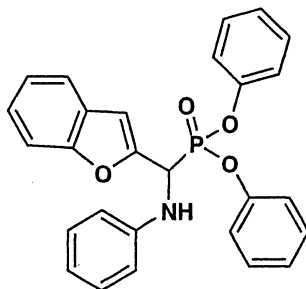
產率：92%。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-6.74 (14H, m), 5.53 (1H, d, $J=2.4$), 2.37 (6H, s)。
HPLC $t_R=2.05$ 分鐘。MS(ESI) $[\text{M}+\text{H}^+]=446.11$ 。

呋喃-2-基 (苯基胺基) 甲基磷酸二苯酯



產率：98%。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-6.31 (18H, m), 5.30 (1H, d, $J=24.4\text{ Hz}$)。HPLC $t_R=2.10$ 分鐘，MS(ESI) $[\text{M}+\text{Na}^+]=428.04$ 。

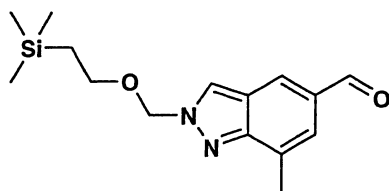
苯並呋喃-2-基 (苯基胺基) 甲基磷酸二苯酯



產率：98%。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-6.31 (20H, m), 5.41 (1H, d, $J=24.8\text{ Hz}$)。HPLC $t_R=2.23$

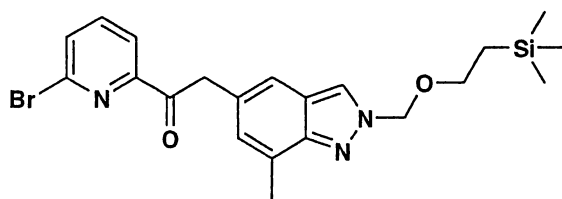
分鐘，MS(ESI) $[M+H^+]=456.01$ 。

7-甲基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-甲醛



將 2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基氯 (6.65 毫升，39.5 毫莫耳) 加入在 0℃ 下在無水四氫呋喃 (120 毫升) 中的 7-甲基-1H-吡啶-5-甲醛 (5.0 公克，31.25 毫莫耳) 與 N-甲基二環己胺 (13.5 毫升，62.35 毫莫耳) 之溶液中。移除冰浴，並持續攪拌 5 小時。將反應混合物以醋酸乙酯稀釋，以水 (2X) 及食鹽水 (2X) 清洗，經硫酸鈉乾燥及在真空中濃縮。以管柱色層分離法供給 8.5 公克 (93%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.3 (br., 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.12 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.31 (d, J=7.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。

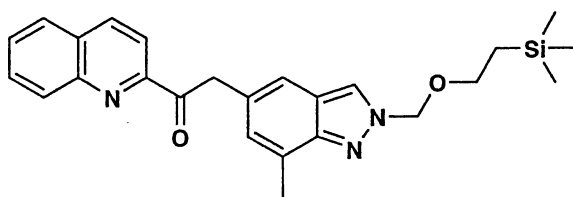
1-(6-溴基吡啶-2-基)-2-(7-甲基-2-((2-三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)乙酮



將碳酸鉀（1.98 公克，6.09 毫莫耳，1.3 當量，在 150℃ 之高真空下乾燥 16 小時）裝入在氬氣下以烘箱乾燥之燒瓶中，接著加入（6-溴基吡啶-2-基）（苯基胺基）甲基膦酸二苯酯（2.32 公克，4.68 毫莫耳）及 7-甲基-2-（（2-（三甲基甲矽烷基）乙氧基）甲基）-2H-吡啶-5-甲醛（1.36 公克，4.68 毫莫耳）。在氮氣下經由注射器引入無水四氫呋喃（9.6 毫升），接著引入無水異丙醇（2.4 毫升）。將黃色懸浮液在室溫及氮氣下攪拌隔夜（16.5 小時）。將 1N 氫氨酸（16 毫升）加入所得懸浮液中，並將所得紅色溶液在室溫下攪拌 2 小時，直到 LCMS 顯示完全水解成希望產物為止。將反應混合物以 1N 氫氧化鈉（12 毫升）中和，並接著以醋酸乙酯萃取（3X）。將組合的有機層以食鹽水清洗，經硫酸鈉乾燥及在真空中濃縮。將殘餘物以閃蒸管柱色層分離法純化，供給成為黃色油的希望產物（2.013 公克，93.6%）。MS(ESI) $[M+H]^+ = 461$ 。HPLC $t_R = 2.09$ 分鐘。

以同樣的方式製備以下的中間物：

2-（7-甲基-2-（（2-（三甲基甲矽烷基）乙氧基）甲基）-2H-吡啶-5-基）-1-（喹啉-2-基）乙酮



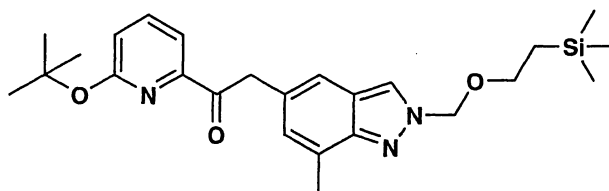
產率：75.4%（2 個步驟）。MS(ESI) $[M+H]^+ = 432$ 。

200524601

(98)

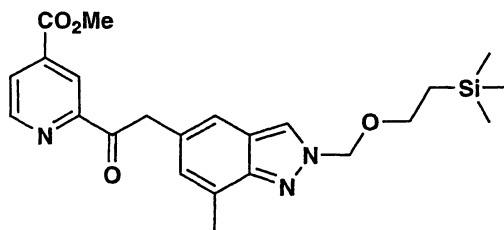
HPLC t_R = 2.11 分鐘。

1- (6-三級丁氧基吡啶-2-基) -2- (7-甲基-2- ((2- (三
甲基甲矽烷基) 乙氧基) 甲基) -2H-吡唑-5-基) 乙酮



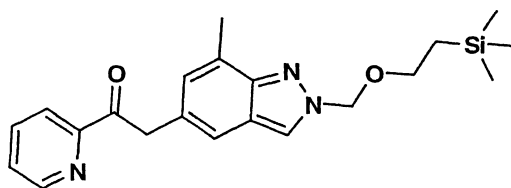
產率：100%。MS(ESI) $[M+H]^+$ = 454。HPLC t_R = 2.16
分鐘。

2- (2- (7-甲基-2- ((2- (三甲基甲矽烷基) 乙氧基) 甲
基) -2H-吡唑-5-基) 乙醯基) 異菸鹼酸甲酯



MS(ESI) $[M+H]^+$ = 440。HPLC t_R = 2.20 分鐘。與異丙
酯混合 (來自溶劑交換)：MS(ESI) $[M+H]^+$ = 461。HPLC
 t_R = 2.31 分鐘。

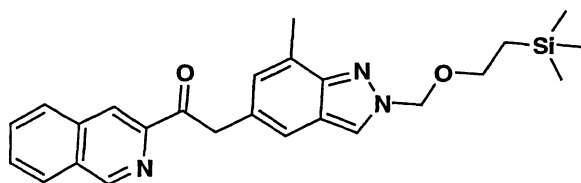
2- (7-甲基-2- ((2- (三甲基甲矽烷基) 乙氧基) 甲基
) -2H-吡唑-5-基) -1- (吡啶-2-基) 乙酮



(99)

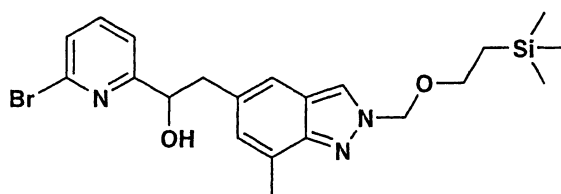
產率：80%。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.71 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.60-3.55 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 0.93-0.87 (m, 2H), -0.06 (s, 9H)。質譜值：382 (MH)⁺。

1-(喹啉-3-基)-2-(7-甲基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑-5-基)乙酮



產率：53%。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.31 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.05-8.02 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.77-7.68 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.60-3.54 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 0.92-0.85 (m, 2H), -0.07 (s, 9H)。質譜值：432 (MH)⁺。

(±)-1-(6-溴基吡啶-2-基)-2-(7-甲基-2-((2-三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑-5-基)乙醇

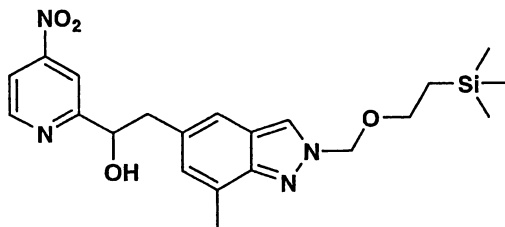


(100)

將硼氫化鈉（97 毫克，2.55 毫莫耳，1.2 當量）以一份加入在室溫及氮氣下在甲醇（10 毫升）中的（±）-1-（6-溴基吡啶-2-基）-2-（7-甲基-2-（（2-三甲基甲矽烷基）乙氧基）甲基）-2H-吡啶-5-基）乙酮（977 毫克，2.12 毫莫耳）之溶液中。將溶液在室溫下攪拌 1 小時。接著在真空下移除甲醇，並將殘餘物分溶在水與醋酸乙酯之間。將有機層分開，以食鹽水清洗，乾燥及濃縮，得到淺黃色油（1 公克，100%）。MS(ESI) $[M+H]^+=463$ 。HPLC $t_R=1.93$ 分鐘。

以同樣的方式製備以下的中間物：

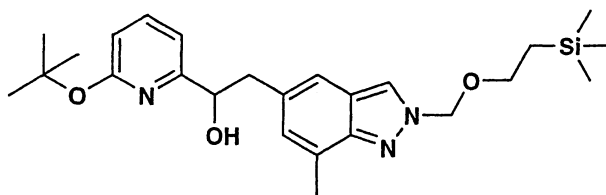
（±）-2-（7-甲基-2-（（2-（三甲基甲矽烷基）乙氧基）甲基）-2H-吡啶-5-基）-1-（4-硝基吡啶-2-基）乙醇



產率：11.3%（2 個步驟）。MS(ESI) $[M+H]^+=429$ 。HPLC $t_R=1.81$ 分鐘。

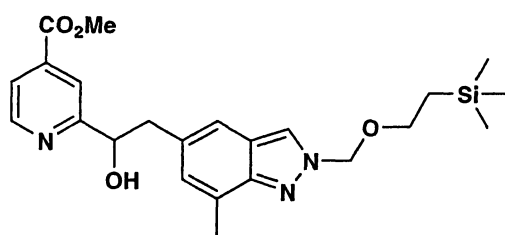
（±）-1-（6-三級丁氧基吡啶-2-基）-2-（7-甲基-2-（（2-（三甲基甲矽烷基）乙氧基）甲基）-2H-吡啶-5-基）乙醇

(101)



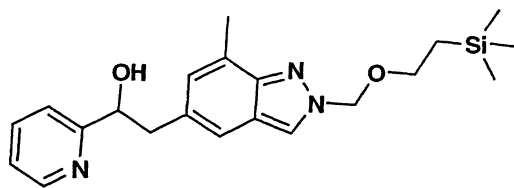
產率：51.8%。MS(ESI) $[M+Na]^+=478$ 。HPLC $t_R=1.97$ 分鐘。

(±)-2-(1-羥基-2-(7-甲基-2-(2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)乙基)異菸鹼酸甲酯



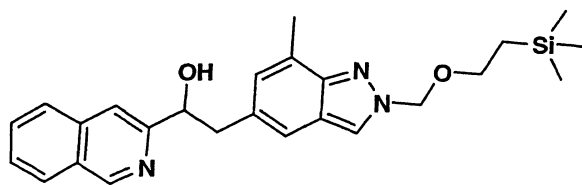
產率：30% (連同 28% 異丙酯)。MS(ESI) $[M+Na]^+=464$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (d, $J=5.2\text{ Hz}$, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.02-4.95 (m, 1H), 4.30 (br., 1H), 3.77 (s, 3H), 3.50 (t, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 3.12 (dd, $J=13.8$ 和 3.8 Hz , 1H), 2.83 (dd, $J=13.6$ 和 8.8 Hz , 1H), 2.42 (s, 3H), 0.81 (t, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), -0.14 (s, 9H)。HPLC $t_R=1.98$ 分鐘。

2-(7-甲基-2-(2-(2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)-1-(吡啶-2-基)乙醇



產率：68%。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.53 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.60 (td, $J=7.7$, 1.8Hz, 1H), 7.25 (bs, 1H), 7.17 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 5.68 (s, 2H), 5.01-4.97 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.16-3.09 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 0.93-0.88 (m, 2H), -0.06 (s, 9H)。質譜值：384 (MH) $^+$ 。

1-(喹啉-3-基)-2-((7-甲基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-咪唑-5-基)乙基)乙醇

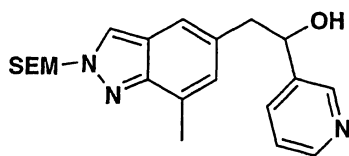


產率：68%。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.22 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.95 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.65 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.16-5.11 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.30 (dd, $J=13.5$, 4.8Hz, 1H), 3.04 (dd, $J=13.9$, 8.4Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 0.94-0.88 (m, 2H), -0.06 (s, 9H)。質譜值：434 (MH) $^+$ 。

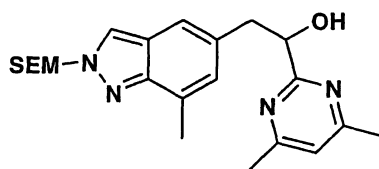
2-((7-甲基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-咪唑-5-基)乙基)乙醇

(103)

) -2H-吡啶-5-基)-1-(吡啶-3-基)乙醇

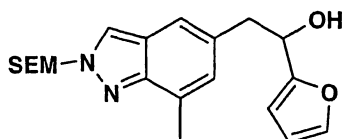
產率：14% (3 個步驟)。HPLC $t_R=1.71$ 分鐘。MS(ESI) $[M+H]^+=384.19$ 。

1-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-2-(7-甲基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)乙醇



產率：14% (3 個步驟)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (1H, s), 7.36 (1H, s), 6.93 (1H, s), 6.92 (1H, s), 5.69 (2H, s), 5.50 (1H, m), 3.59 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.36 (1H, m), 2.94 (1H, m), 2.56 (3H, s), 2.48 (6H, s), 0.92 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), -0.04 (9H, s)。
HPLC $t_R=1.94$ 分鐘。MS(ESI) $[M+H]^+=413.21$ 。

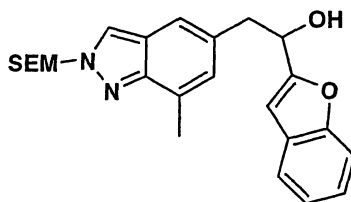
1-(呋喃-2-基)-2-(7-甲基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)乙醇

產率：27% (3 個步驟)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

(104)

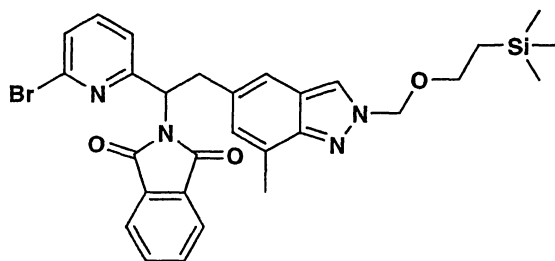
) δ 8.21 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.32 (1H, s), 6.89 (1H, s), 6.23 (1H, m), 5.68 (2H, s), 4.96 (1H, m), 3.64 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.23 (1H, m), 3.18 (1H, m), 2.56 (3H, s), 0.92 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), -0.06 (9H, s)。
HPLC $t_R=2.06$ 分鐘。MS(ESI) $[M+H]^+=373.12$ 。

1-(苯並呋喃-2-基)-2-(7-甲基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)乙醇



產率：35% (3 個步驟)。HPLC $t_R=2.15$ 分鐘。
MS(ESI) $[M+H]^+=423.06$ 。

(±)-2-(1-(6-溴基吡啶-2-基)-2-(7-甲基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)乙基)異吲哚滿-1,3-二酮



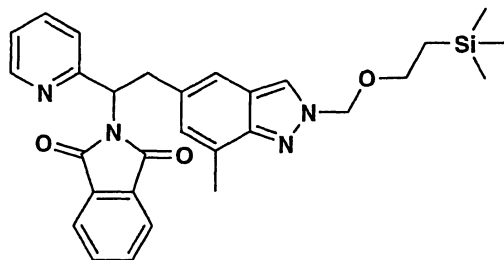
將在無水二氯甲烷 (10 毫升) 中的酞醯亞胺 (294 毫克, 2 毫莫耳) 與三苯膦 (525 毫克, 2 毫莫耳) 之溶液經由注射器加入 (±)-1-(6-溴基吡啶-2-基)-2-(7-甲

(105)

基-2-(2-(2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)乙醇(460毫克,1毫莫耳)中。接著將疊氮基二羧酸二異丙酯(0.3毫升,1.5毫莫耳)在氮氣及室溫下經由注射器加入所得懸浮液中。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜(17小時)。將混合物以己烷稀釋及以閃終管柱色層分離法純化,得到淺黃色油(700毫克,100%)。MS(ESI) $[M+H]^+=592$ 。HPLC $t_R=2.05$ 分鐘。

以同樣的方式製備以下的中間物：

(±)-2-(7-甲基-2-(2-(2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)-1-(吡啶-2-基)乙基)異吲哚滿-1,3-二酮

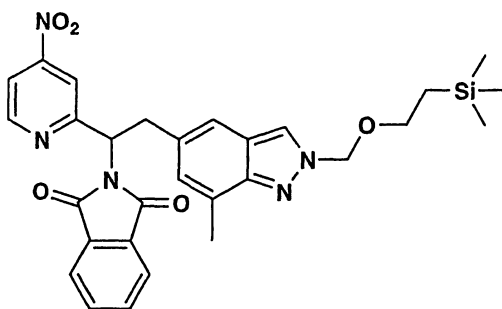


產率：79%。MS(ESI) $[M+H]^+=513$ 。HPLC $t_R=1.87$ 分鐘。

(±)-2-(2-(7-甲基-2-(2-(2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)-1-(4-硝基吡啶-2-基)乙基)異吲哚滿-1,3-二酮

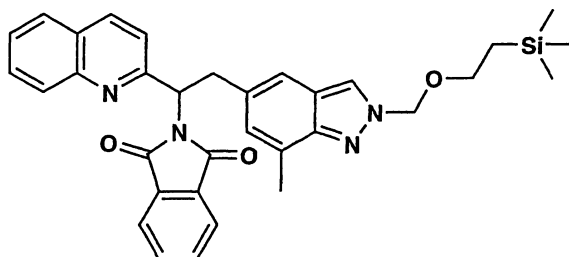
200524601

(106)



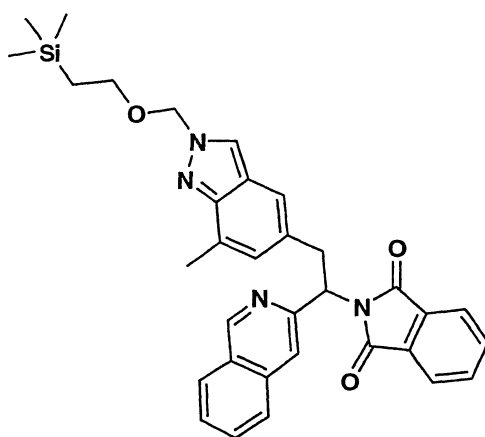
產率：83%。MS(ESI) $[M+H]^+=558$ 。HPLC $t_R=1.99$ 分鐘。

(±)-2-(2-(7-甲基-2-(2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-5-基)-1-(喹啉-2-基)乙基)異吲哚滿-1,3-二酮



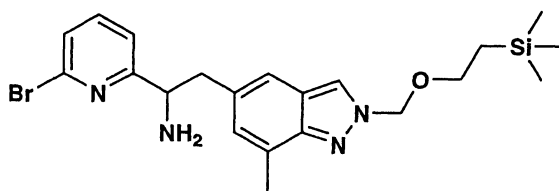
產率：89.4%。MS(ESI) $[M+H]^+=563$ 。HPLC $t_R=2.03$ 分鐘。

2-(1-(異喹啉-3-基)-2-(7-甲基-2-(2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-5-基)乙基)異吲哚滿-1,3-二酮



產率：44%。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 9.24 (s, 1H), 7.95 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.68 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.58 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.09-6.06 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 0.92-0.88 (m, 2H), -0.07 (s, 9H)。
質譜值：563 (MH) $^+$ 。

($\pm$)-1-(6-溴基吡啶-2-基)-2-(7-甲基-2-((2-三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-5-基)乙胺



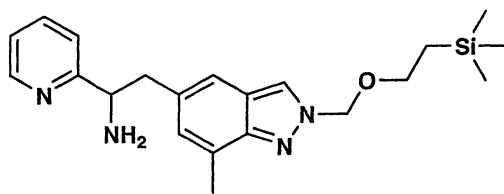
將在甲醇 (10 毫升) 中的 ($\pm$)-2-(1-(6-溴基吡啶-2-基)-2-(7-甲基-2-((2-三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-5-基)乙基)異吲哚滿-1,3-二酮 (1 毫莫耳) 之溶液在室溫下以胼 (0.16 毫升, 5 毫莫耳) 處理

(108)

30 分鐘及在 70℃ 下處理 5 小時。將混合物在真空中濃縮，並將殘餘物分溶在 1N 氫氧化鈉與醋酸乙酯之間。將有機層以水及食鹽水清洗，乾燥及濃縮。淡黃色油（100%）具有足夠使用的純度。MS(ESI) $[M+H]^+=461$ 。HPLC $t_R=1.62$ 分鐘。

以同樣的方式製備以下的中間物：

(±)-2-(7-甲基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)-1-(吡啶-2-基)乙胺

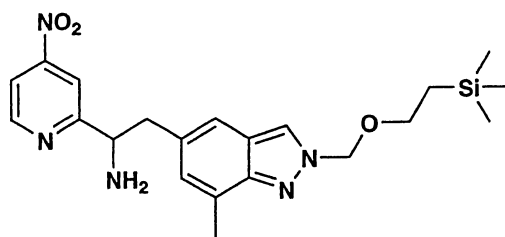


產率：100%。MS(ESI) $[M+H]^+=383$ 。 ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.30-4.24 (m, 1H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.15 (dd, $J=13.4$ 或 5.0 Hz, 1H), 2.85 (dd, $J=13.2$ 或 8.8 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.15-1.85 (br., 2H), 0.95-0.86 (m, 2H), -0.051 (s, 9H)。HPLC $t_R=1.54$ 分鐘。

(±)-2-(7-甲基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)-1-(4-硝基吡啶-2-基)乙胺

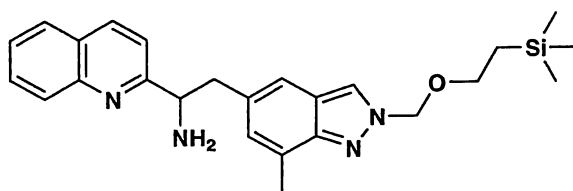
200524601

(109)



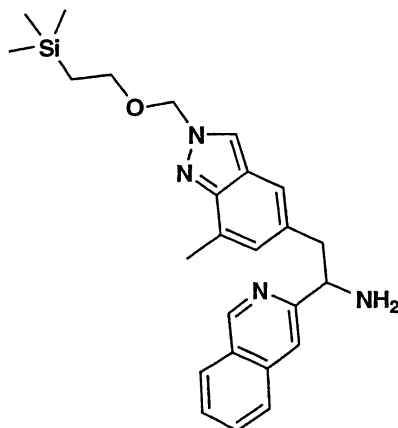
產率：100%。MS(ESI) $[M+H]^+=428$ 。HPLC $t_R=1.51$ 分鐘。

(±)-2-(7-甲基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)-1-(喹啉-2-基)乙胺



產率：96.4%。MS(ESI) $[M+H]^+=433$ 。HPLC $t_R=1.67$ 分鐘。

2-(1-(異喹啉-3-基)-2-(7-甲基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)乙胺

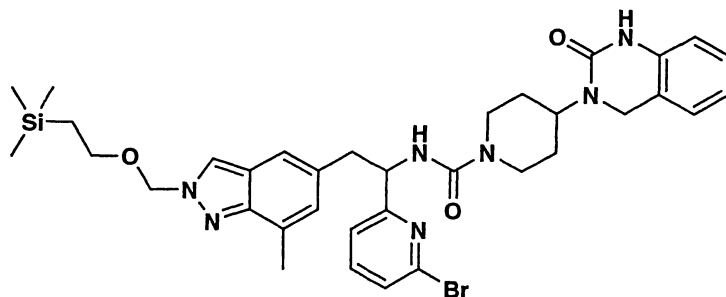


產率：88%。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 9.26 (s,

(110)

1H), 7.98 (s, 1H), 7.97 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.66 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (t, J=7.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.52-4.49 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 0.95-0.92 (m, 2H), -0.03 (s, 9H)。質譜值：433 (MH)⁺。

(±)-N-(1-(6-溴基吡啶-2-基)-2-(7-甲基-2-((2-三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-甲醯胺



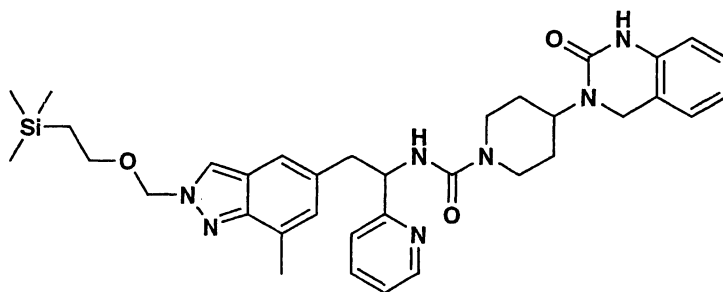
將在無水二氯甲烷（6 毫升）中的 (±)-1-(6-溴基吡啶-2-基)-2-(7-甲基-2-((2-三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)乙胺（389 毫克，0.843 毫莫耳）與羰基二咪唑（144 毫克，0.885 毫莫耳，1.05 當量）之溶液在室溫下攪拌 1 小時。接著加入一份固體 3,4-二氫-3-(4-六氫吡啶基-2(1H)-喹啉啉酮（HCl 鹽，248 毫克，0.927 毫莫耳，1.1 當量），接著加入二異丙基乙胺（0.22 毫升，1.26 毫莫耳，1.5 當量）。將所得反應混

(111)

合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物以閃蒸管柱色層分離法（在二氯甲烷中的 10% 甲醇）純化，供給成為淺黃色油的希望產物（548 毫克，90.4%）：（ESI）718 (MH)⁺。 ¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 8.10（br., 1H），7.91（s, 2H），7.28-7.26（m, 1H），7.17-6.75（m, 7H），6.71（d, J=7.6 Hz, 1H），5.73（d, J=8.0 Hz, 1H），5.62（s, 2H），5.20-5.10（m, 1H），5.00-4.84（m, 2H），4.58-4.45（m, 1H），4.06（d, J=14.0 Hz, 2H），3.57（t, J=8.2 Hz, 2H），3.25-3.18（dd, 1H），3.02-2.92（dd, 1H），2.90-2.78（m, 2H），2.52（s, 3H），1.78-1.46（m, 4H），0.88（t, J=8.2 Hz, 2H），-0.083（s, 9H）。HPLC t_R=1.96 分鐘。

以同樣的方式製備以下的中間物：

（±）-N-（2-（7-甲基-2-（（2-（三甲基甲矽烷基）乙氧基）甲基）-2H-吡啶-5-基）-1-（吡啶-2-基）乙基）-4-（2-氧基-1,2-二氫喹啉-3（4H）-基）六氫吡啶-1-甲醯胺



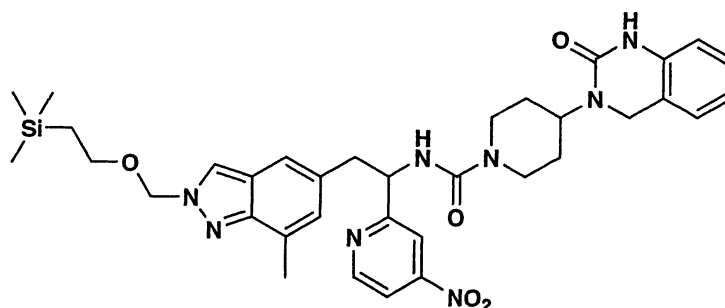
產率：62%。（ESI）640 (MH)⁺。HPLC t_R=1.61 分鐘

。

200524601

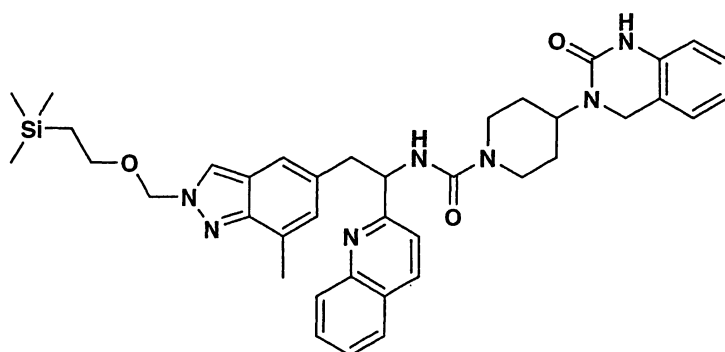
(112)

(±)-N-(2-(7-甲基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑-5-基)-1-(4-硝基吡啶-2-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-甲醯胺



產率：79.5%。(ESI) 684 (MH)⁺。HPLC t_R=1.89 分鐘。

(±)-N-(2-(7-甲基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑-5-基)-1-(喹啉-2-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-甲醯胺



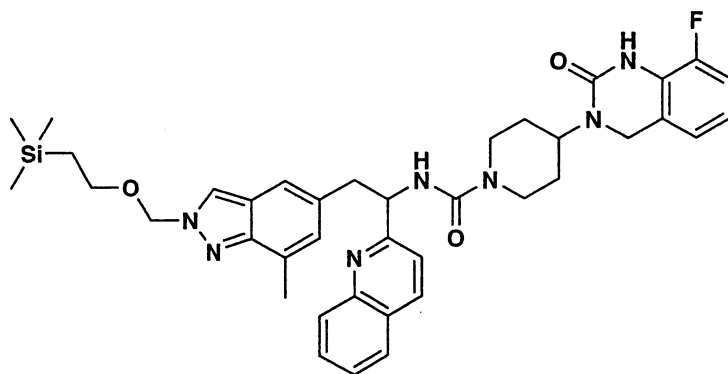
產率：16%。(ESI) 690 (MH)⁺。HPLC t_R=1.71 分鐘。

(±)-4-(8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)

200524601

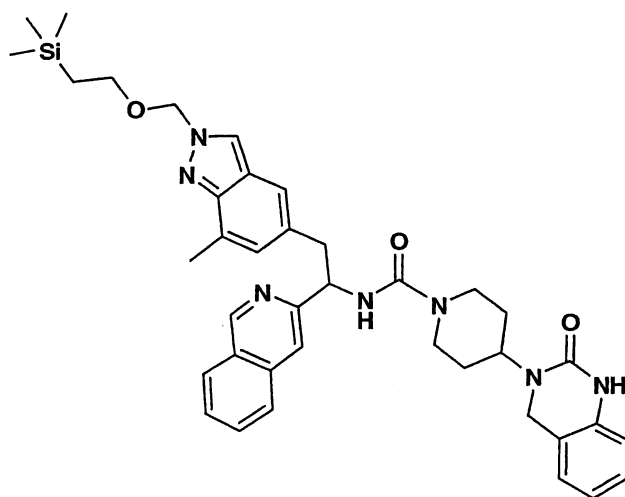
(113)

) -N- (2- (7-甲基-2- ((2- (三甲基甲矽烷基) 乙氧基) 甲基) -2H-呔唑-5-基) -1- (喹啉-2-基) 乙基) 六氫吡啶-1-甲醯胺



產率：28.4%。(ESI) 708 (MH)⁺。HPLC t_R=1.74 分鐘。

N- (1-異喹啉-3-基) -2- (7-甲基-2- ((2- (三甲基甲矽烷基) 乙氧基) 甲基) -2H-呔唑-5-基) 乙基) -4- (2-氧基-1,2-二氫喹啉-3 (4H) -基) 六氫吡啶-1-甲醯胺



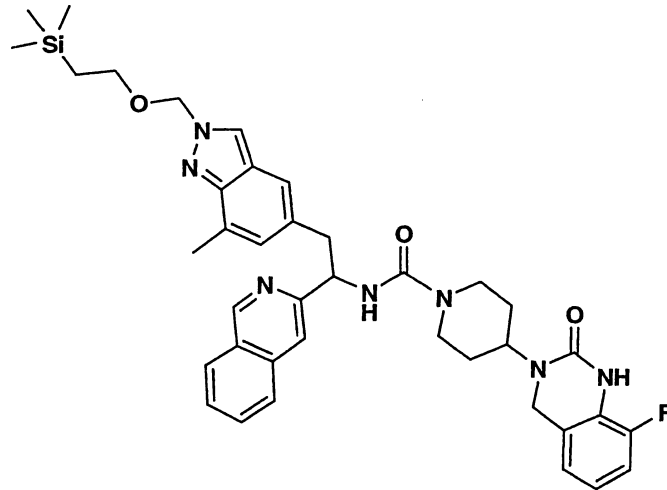
產率：61%。質譜質：690 (MH)⁺。

4- (8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3 (4H) -基) -N- (1-

200524601

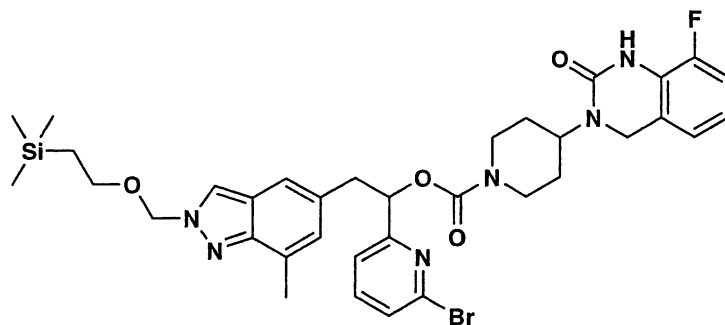
(114)

異喹啉-3-基)-2-(7-甲基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)乙基)六氫吡啶-1-甲醯胺



產率：85%。質譜質：708 (MH)⁺。

(±)-4-(8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-羧酸 1-(6-溴基吡啶-2-基)-2-(7-甲基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)乙酯

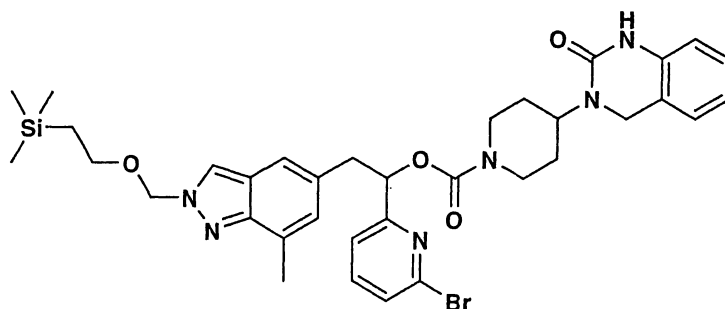


將 (±)-1-(6-溴基吡啶-2-基)-2-(7-甲基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)乙醇 (102.6 毫克, 0.222 毫莫耳) 及 氯基甲酸對-硝苯酯 (89.4 毫克, 0.444 毫莫耳, 2.0 當量) 加入以烘箱乾燥之

燒瓶中，接著在氮氣下加入二氯甲烷（2 毫升）及二異丙基乙胺（0.1 毫升，0.555 毫莫耳，2.5 當量）。將混合物在室溫下攪拌 2 天。加入固體 8-氟基-3,4-二氫-3-（4-六氫吡啶基-2（1H）-喹啉酮（105 毫克，0.44 毫莫耳，2.0 當量），接著加入二異丙基乙胺（0.2 毫升）。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。接著將其以醋酸乙酯稀釋，並以 0.5N 氫氧化鈉、水及食鹽水清洗，乾燥及濃縮。將殘餘物以閃蒸管柱色層分離法（在己烷中的 70%醋酸乙酯）純化，供給希望產物（91 毫克，55.6%）。（ESI）737 (MH)⁺。¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.92（s, 2H），7.50-6.70（m, 9H），6.02-5.80（m, 7H），5.80-5.45（m, 2H），4.60-3.78（m, 4H），3.70-3.48（m, 2H），3.48-3.02（m, 2H），3.00-2.62（m, 2H），2.57（s, 3H），1.90-0.70（m, 7H），-0.08（s, 9H）。HPLC t_R=2.04 分鐘。

以同樣的方式製備以下的中間物：

（±）-4-（2-氧基-1,2-二氫喹啉-3（4H）-基）六氫吡啶-1-羧酸 1-（6-溴基吡啶-2-基）-2-（7-甲基-2-（（2-三甲基甲矽烷基）乙氧基）甲基）-2H-吡啶-5-基）乙酯

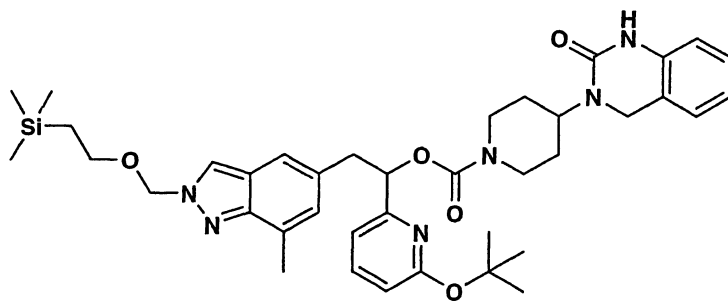


200524601

(116)

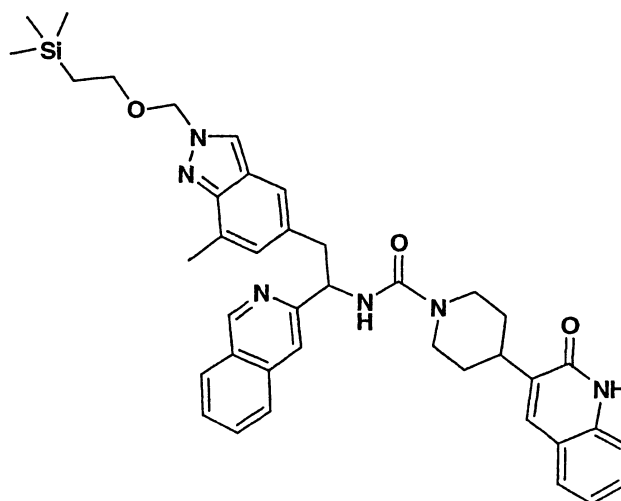
產率：45.9%。(ESI) 719 (MH)⁺。HPLC t_R=2.07 分鐘。

(±)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-羧酸 11-(6-三級丁氧基吡啶-2-基)-2-(7-甲基-2-((2-三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)乙酯



產率：67%。(ESI) 735 (M+Na)⁺。HPLC t_R=2.69 分鐘。

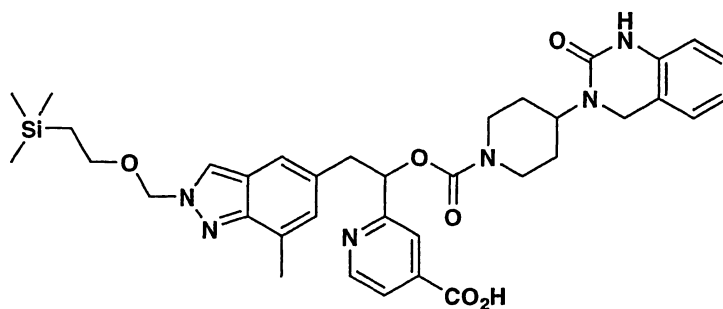
N-(1-(異喹啉-3-基)-2-(7-甲基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3-基)六氫吡啶-1-甲醯胺



(117)

產率：定量。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 9.52 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.97 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.53 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.19 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.85 (bs, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.41-5.37 (m, 1H), 4.22-4.13 (m, 2H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 1H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 3.00-2.91 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.58-1.43 (m, 3H), 0.99-0.93 (m, 1H), 0.91-0.88 (m, 2H), -0.06 (s, 9H)。質譜值：687 (MH) $^+$ 。

($\pm$)-2-(2-(7-甲基-2-(2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)-1-(4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-羧基)乙基)異菸鹼酸

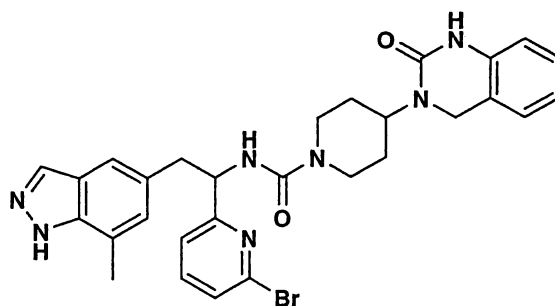


將氫化鈉 (91 毫克, 7 當量) 以一份加入在四氫呋喃 (6 毫升) 中的 ($\pm$)-2-(1-羥基-2-(7-甲基-2-(2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)乙基)異菸鹼酸甲酯 (233 毫克, 0.527 毫莫耳, 1.0 當量) 與 4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-羧

酸 4-硝 苯 酯（ 251 毫 克， 0.632 毫 莫 耳， 1.2 當 量） 之 懸 浮 液 中。 將 所 得 混 合 物 在 室 溫 及 氮 氣 下 攪 拌 隔 夜。 將 混 合 物 分 溶 在 水 與 醋 酸 乙 酯 之 間。 將 層 分 開， 並 將 水 層 以 醋 酸 酸 化 成 pH5。 將 水 部 份 以 醋 酸 乙 酯 萃 取 兩 次。 將 組 合 的 有 機 層 以 食 鹽 水 清 洗， 乾 燥 及 濃 縮。 將 殘 餘 物 以 閃 蒸 管 柱 色 層 分 離 法（ 在 二 氯 甲 烷 中 的 20% 甲 醇） 純 化， 供 給 成 為 黃 褐 色 固 體 的 希 望 酸（ 227 毫 克， 62.8%）。 （ ESI） 685 (MH)⁺。 HPLC t_R=2.19 分 鐘。

實 例 30

（ ± ） -N-（ 1-溴 基 吡 啶 -2-基 ） -2-（ 7-甲 基 -1H-吲 唑 -5-基 ） 乙 基 ） -4-（ 2-氧 基 -1,2-二 氫 喹 啉 -3（ 4H） -基 ） 六 氫 吡 啶 -1-甲 醯 胺



將 在 四 氫 呋 喃 中 的 1M 四 丁 基 氟 化 銨（ 0.55 毫 升， 0.549 毫 莫 耳， 2 當 量） 加 入 在 四 氫 呋 喃（ 8 毫 升） 中 的（ ± ） -N-（ 1-溴 基 吡 啶 -2-基 ） -2-（ 7-甲 基 -2-（ （ 2-（ 三 甲 基 甲 矽 烷 基 ） 乙 氧 基 ） 甲 基 ） -2H-吲 唑 -5-基 ） -4-（ 2-氧 基 -1,2-二 氫 喹 啉 -3（ 4H） -基 ） 六 氫 吡 啶 -1-甲 醯 胺（ 197.4 毫 克， 0.274 毫 莫 耳） 之 溶 液 中。 將 混 合 物 在 氮 氣 及 60℃ 下 攪 拌 4 小 時。 再 加 入 0.5 毫 升 TBAF 及 將 混 合 物

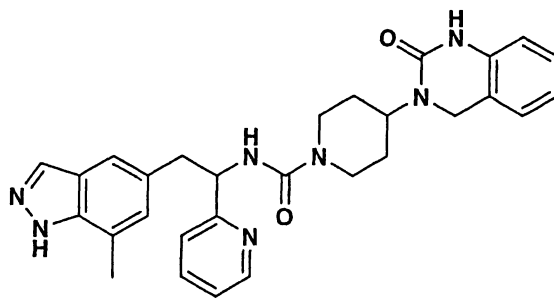
(119)

攪拌隔夜。在真空中移除四氫呋喃，並將殘餘物分溶在水與醋酸乙酯之間。將層分開，並將有機層以食鹽水清洗，經硫酸鈉乾燥及在真空中濃縮。將固體殘餘物以閃蒸管柱色層分離法（在二氯甲烷中的 10% 甲醇）純化，供給成為白色固體的希望產物（98 毫克，61%）。MS(ESI) $[M+H]^+=588$ ， $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (s, 1H)，7.32-6.78 (m, 9H)，6.69 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H)，5.79 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H)，5.17 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 1H)，4.60-4.48 (m, 1H)，4.25-4.00 (m, 4H)，3.27 (dd, $J=13.2$ 和 6.4Hz , 1H)，3.06 (dd, $J=13.6$ 和 8.0Hz , 1H)，2.85 (t, $J=11.4\text{Hz}$, 2H)，2.45 (s, 3H)，1.80-1.50 (m, 5H)。HPLC $t_R=1.62$ 分鐘。

以同樣的方式製備以下的中間物：

實例 31

(±)-N-(2-(7-甲基-1H-吲唑-5-基)-1-(吡啶-2-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-甲醯胺



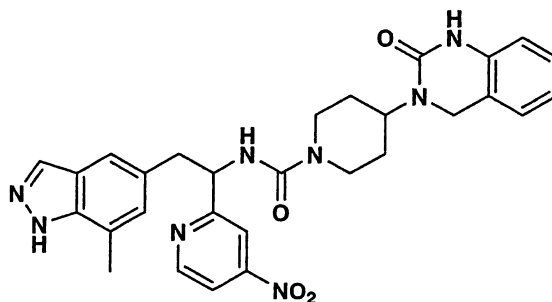
產率：95%。MS(ESI) $[M+H]^+=510$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (m, 1H)，7.90 (s, 1H)，7.58-7.40

(120)

(m, 2H) , 7.20-6.77 (m, 7H) , 6.67 (d, J=8.0Hz, 1H) , 6.18 (d, J=7.2Hz, 1H) , 5.20 (q, J=7.6Hz, 1H) , 4.58-4.48 (m, 1H) , 4.21 (s, 2H) , 4.21-4.05 (m, 1H) , 3.33 (dd, J=13.2 或 5.6Hz, 1H) , 3.08 (dd, J=13.4 或 8.2Hz, 1H) , 3.00-2.77 (m, 2H) , 2.45 (s, 3H) , 1.80-1.50 (m, 6H) 。 HPLC t_R =1.07 分鐘。

實例 32

(±) -N- (2- (7-甲基-1H-吲唑-5-基) -1- (4-硝基吡啶-2-基) 乙基) -4- (2-氧基-1,2-二氫喹啉-3 (4H) -基) 六氫吡啶-1-甲醯胺

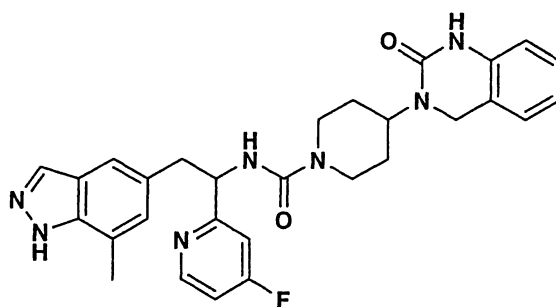


產率：6.2%。MS(ESI) $[M+H]^+=555$ 。HPLC t_R =1.46 分鐘。

實例 33

(±) -N- (1- (4-氟基吡啶-2-基) -2- (7-甲基-1H-吲唑-5-基) 乙基) -4- (2-氧基-1,2-二氫喹啉-3 (4H) -基) 六氫吡啶-1-甲醯胺

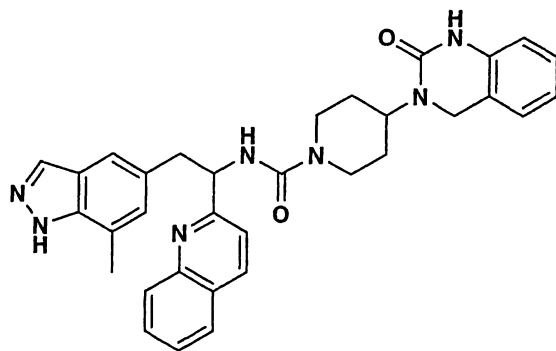
(121)



產率：8.7%（其與（±）-N-（2-（7-甲基-1H-吡啶-5-基）-1-（4-硝基吡啶-2-基）乙基）-4-（2-氧基-1,2-二氫喹啉-3（4H）-基）六氫吡啶-1-甲醯胺一起形成共同產物）。MS(ESI) $[M+H]^+ = 528$ 。HPLC $t_R = 1.23$ 分鐘。

實例 34

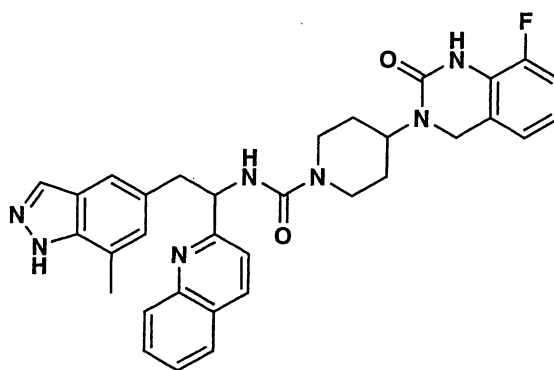
（±）-N-（2-（7-甲基-1H-吡啶-5-基）-1-（喹啉-2-基）乙基）-4-（2-氧基-1,2-二氫喹啉-3（4H）-基）六氫吡啶-1-甲醯胺



產率：80%。MS(ESI) $[M+H]^+ = 560$ 。 $^1\text{H-NMR}$ （500 MHz, CDCl_3 ） δ 8.20-7.42（m, 5H），7.20-6.78（m, 8H），6.65（d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H），5.48-5.30（m, 1H），4.65-4.48（m, 1H），4.23-4.12（m, 4H），3.58-3.40（m, 1H），3.28-3.08（m, 1H），3.02-2.82（m, 2H），2.42（s, 3H），1.90-1.48（m, 6H）。HPLC $t_R = 1.22$ 分鐘。

實例 35

(±) -4- (8-氟基 -2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3 (4H) -基) -N- (2- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) -1- (喹啉 -2-基) 乙基) 六氫吡啶 -1-甲醯胺

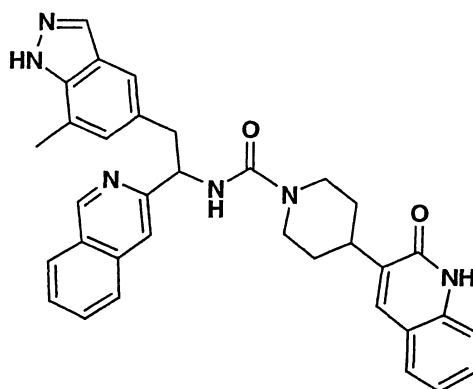


產率：56%。MS(ESI) $[M+H]^+ = 578$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20-7.42 (m, 5H), 7.20-6.40 (m, 8H), 5.50-5.35 (m, 1H), 4.67-4.50 (m, 1H), 4.31-4.12 (m, 4H), 3.54-3.40 (m, 1H), 3.24-3.08 (m, 1H), 3.02-2.84 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.90-1.45 (m, 6H)。HPLC $t_R = 1.23$ 分鐘。

實例 36

N- (1- (異喹啉 -3-基) -2- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) 乙基) -4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3-基) 六氫吡啶 -1-甲醯胺

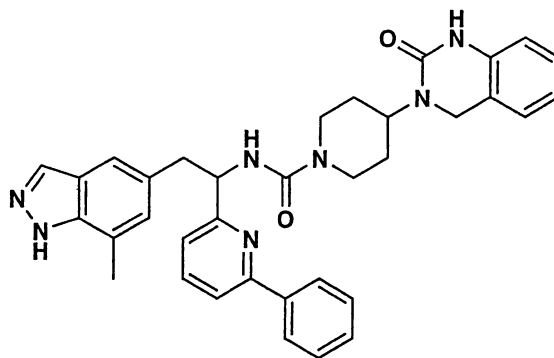
(123)



產率：75%。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 10.80 (bs, 1H), 9.23 (s, 1H), 7.93 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.86 (s, 0.7H), 7.78 (s, 0.3H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.51 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.33 (s, 0.3H), 7.30 (s, 0.7H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 6.93-6.92 (m, 1H), 5.96-5.90 (m, 1H), 5.40-5.35 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 2H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.14-3.09 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.41 (s, 2H), 1.52-1.43 (m, 3H)。質譜值：557 (MH)⁺。

實例 37

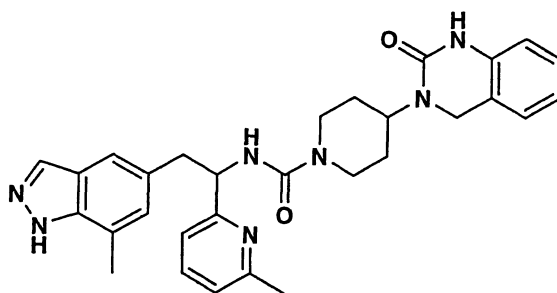
(±)-N-(2-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(6-苯基吡啶-2-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-甲醯胺



將苯基 酞酸（7.1 毫克，0.0585 毫莫耳，1.4 當量）、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ （4.8 毫克，0.1 當量）、甲苯（1 毫升）、乙醇（0.2 毫升）及碳酸鉀溶液（2M，0.085 毫升）加入已裝入（±）-N-（1-（6-溴基吡啶-2-基）-2-（7-甲基-1H-吡啶-5-基）乙基-4-（2-氧基-1,2-二氫喹啉-3（4H）-基）六氫吡啶-1-甲醯胺（24.6 毫克，0.0418 毫莫耳，1.0 當量）之微波管中。將小瓶密封及以 140℃ 之微波加熱 30 分鐘。將混合物以醋酸乙酯萃取。將有機層以食鹽水清洗，乾燥及濃縮。以閃蒸管柱色層分離法（10%之甲醇/二氯甲烷）供給成為灰白色固體的希望產物（20 毫克，81.6%）： $\text{MS(ESI)} [\text{M}+\text{H}]^+=586$ 。 $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ 8.00-7.86（m, 3H），7.65-6.82（m, 12H），6.74（d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H），5.66（d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H），6.32（br., 1H），5.35-5.20（m, 1H），4.62-4.48（m, 1H），4.30-4.08（m, 4H），3.40（dd, $J=13.2$ 和 4.2Hz , 1H），3.13（dd, $J=13.2$ 和 8.4Hz , 1H），3.02-2.83（m, 2H），2.42（s, 3H），1.80-1.55（m, 4H）。HPLC $t_R=1.51$ 分鐘。

(125)

(±) -N-(2-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-甲醯胺



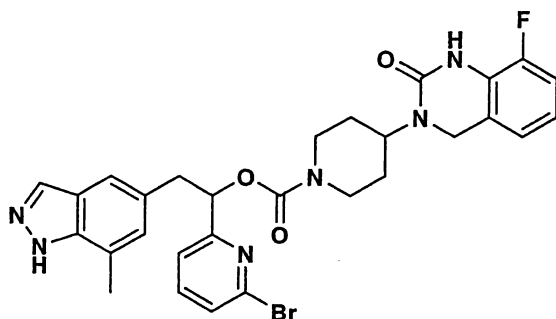
將 (±) -N-(1-(6-溴基吡啶-2-基)-2-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-甲醯胺 (11 毫克, 0.0187 毫莫耳, 1.0 當量)、Pd(PPh₃)₄ (2 毫克, 0.1 當量) 及無水四氫呋喃 (0.5 毫升) 在氮氣下裝入微波管中。經由注射器加入 ZnMeCl (在四氫呋喃中的 2.0M, 0.12 毫升, 0.24 毫莫耳), 引起氣體放出。將小瓶密封及以 110℃ 之微波加熱 4 小時。在真空中移除四氫呋喃, 並將殘餘物分溶在醋酸乙酯與濃縮氫氧化銨溶液之間。將有機層分開, 並以食鹽水清洗, 乾燥及濃縮。以閃蒸管柱色層分離法 (10%之甲醇/二氯甲烷) 供給成為白色粉末的希望產物 (9.2 毫克, 94%) : MS(ESI) [M+H]⁺=524。 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.33 (br., 1H), 7.22-6.80 (m, 7H), 6.65 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.59 (br., 1H), 6.20 (br., 1H), 5.20-5.08 (m, 1H), 4.62-4.48 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.20-4.03 (m, 1H), 3.40-3.28 (m, 1H), 3.10-2.97 (m, 1H), 2.97-2.78 (m, 2H), 2.54 (s, 3H),

(126)

2.45 (s, 3H), 1.95-1.50 (m, 5H)。HPLC t_R = 1.11 分鐘。

實例 39

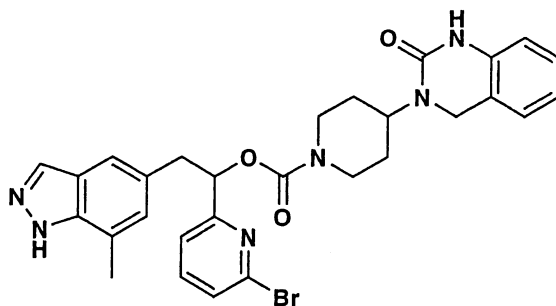
(±)-4-(8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-羧酸 1-(6-溴基吡啶-2-基)-2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)乙酯



產率：74.2%。MS(ESI) $[M+H]^+ = 607$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (s, 1H), 7.60-6.60 (m, 8H), 5.92 (br., 1H), 4.65-3.80 (m, 5H), 3.55-3.07 (m, 2H), 3.02-2.60 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.90-1.00 (m, 6H)。HPLC t_R = 1.77 分鐘。

實例 40

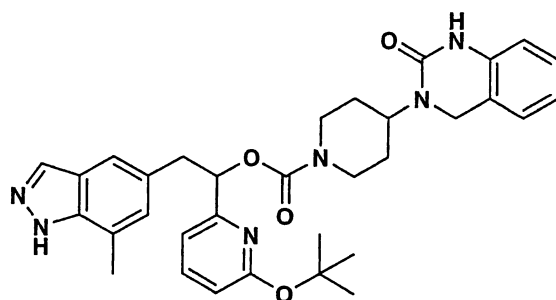
(±)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-羧酸 1-(6-溴基吡啶-2-基)-2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)乙酯



產率：26.7%。MS(ESI) $[M+H]^+ = 589$ 。HPLC $t_R = 1.76$ 分鐘。

實例 41

(±)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-羧酸 1-(6-三級丁氧基吡啶-2-基)-2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)乙酯



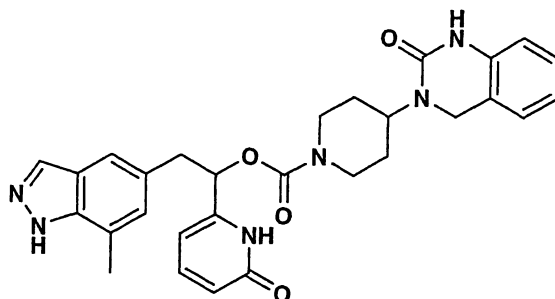
產率：43%。MS(ESI) $[M+Na]^+ = 605$ 。 ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (s, 2H), 7.45-6.59 (m, 7H), 6.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.90-5.80 (m, 1H), 4.60-3.90 (m, 4H), 3.42-3.18 (m, 2H), 3.05-2.60 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.59 (s, 9H), 1.45-1.28 (m, 4H)。HPLC $t_R = 2.42$ 分鐘。

實例 42

(±)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡

(128)

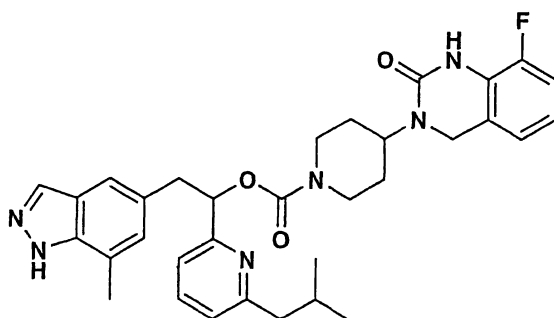
啖 -1-羧酸 2- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) -1- (6-氧基 -1,6-二
氫吡啶 -2-基) 乙酯



將固體 (±) -4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3 (4H) -
基) 六氫吡啶 -1-羧酸 1- (6-三級丁氧基吡啶 -2-基) -2- (7-
甲基 -1H-吡啶 -5-基) 乙酯 (先前實例) (20.6 毫克)
以 1 毫升甲酸 (90%) 處理。在 2 小時之後，將混合物以
水稀釋及以醋酸乙酯萃取 3 次。將組合的有機層以水及碳
酸氫鈉飽和溶液清洗，乾燥及濃縮。在高真空下進一步乾
燥，供給成為灰白色粉末的產物 (11.8 毫克， 63.4%)。
MS(ESI) $[M+H]^+ = 527$ 。HPLC $t_R = 1.68$ 分鐘。

實例 43

(±) -4- (8-氟基 -2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3 (4H) -基)
六氫吡啶 -1-羧酸 1- (6-異丁基吡啶 -2-基) -2- (7-甲基 -
1H-吡啶 -5-基) 乙酯



(129)

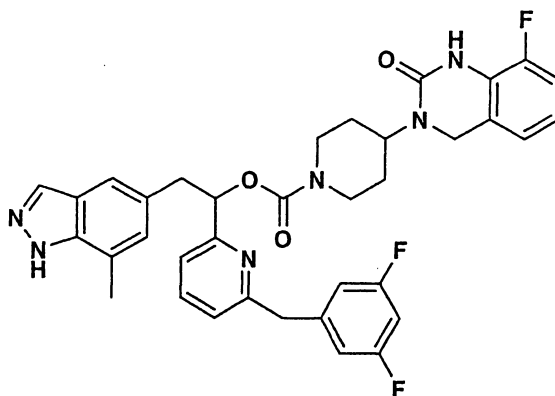
將 (±) -4- (8-氟基 -2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3 (4H) -基) 六氫吡啶 -1-羧酸 1- (6-溴基吡啶 -2-基) -2- (7-甲基 -1H-吲唑 -5-基) 乙酯 (13.9 毫克 , 0.0229 毫莫耳 , 1.0 當量) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (約 2 毫克) 裝入微波管中。接著在氮氣下經由注射器加入異丁基溴化鋅 (在四氫呋喃中的 0.5M , 0.46 毫升 , 0.23 毫莫耳 , 10 當量) 。將小瓶密封及以 110℃ 之微波加熱 4 小時。在真空中移除四氫呋喃 , 並將殘餘物分溶在醋酸乙酯與 0.5N 氫氧化鈉溶液之間。將有機層分開 , 並以食鹽水清洗 , 乾燥及濃縮。以閃蒸管柱色層分離法 (10% 之甲醇 / 二氯甲烷) 供給成為玻璃狀固體的希望產物 (9.8 毫克 , 73.3%) 。 $\text{MS}(\text{ESI}) [\text{M}+\text{H}]^+ = 585$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ 7.94 (s , 1H) , 7.60-7.28 (m , 2H) , 7.15-6.68 (m , 7H) , 6.01 (br. , 1H) , 4.60-4.40 (m , 1H) , 4.40-4.15 (m , 2H) , 4.15-3.90 (m , 1H) , 3.85-3.15 (m , 2H) , 3.03-2.60 (m , 4H) , 2.70 (s , 3H) , 2.20-2.02 (m , 1H) , 1.82-1.40 (m , 4H) , 1.40-1.12 (m , 2H) , 1.00-0.90 (m , 6H) 。 $\text{HPLC } t_{\text{R}} = 1.44$ 分鐘。

以同樣的方式製備以下的中間物：

實例 44

(±) -4- (8-氟基 -2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3 (4H) -基) 六氫吡啶 -1-羧酸 1- (6- (3,5-二氟基苯甲基) 吡啶 -2-基) -2- (7-甲基 -1H-吲唑 -5-基) 乙酯

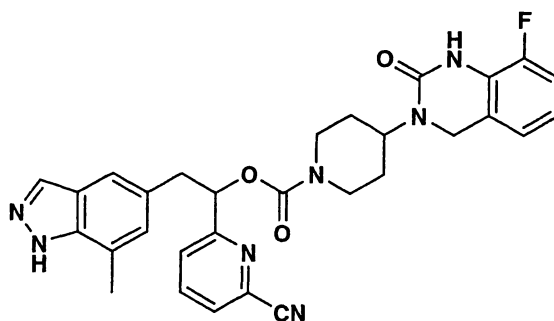
(130)



產率：43%。MS(ESI) $[M+H]^+ = 655$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05-7.85 (m, 1H), 7.60-7.40 (m, 1H), 7.15-6.52 (m, 9H), 5.98 (t, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 4.65-3.88 (m, 8H), 3.52-3.18 (m, 2H), 3.05-2.60 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.82-1.38 (m, 4H)。HPLC $t_R=2.32$ 分鐘。

實例 45

(±)-4-(8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-羧酸 1-(6-氟基吡啶-2-基)-2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)乙酯



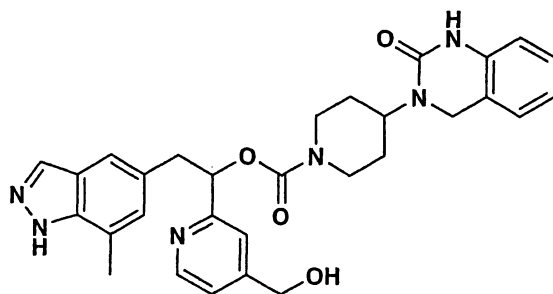
將 (±)-4-(8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-羧酸 1-(6-溴基吡啶-2-基)-2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)乙酯 (18 毫克, 0.0296 毫莫耳, 1.0 當量)、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (約 4 毫克) 及 Zn(CN)_2 (14 毫克, 0.12

(131)

毫莫耳，4 當量）裝入微波管中。經由注射器加入 DMF（0.5 毫升）。將小瓶密封及以 200℃ 之微波加熱 20 分鐘。在真空中移除四氫呋喃，並將殘餘物分溶在醋酸乙酯與氫氧化銨溶液之間。將有機層分開，並以水及食鹽水清洗，乾燥及濃縮。以閃蒸管柱色層分離法（10%之甲醇/二氯甲烷）供給成為白色固體的希望產物（15.9 毫克，97%）。MS(ESI) $[M+H]^+=554$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 7.72 (br., 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.37 (br., 1H), 7.18-6.70 (m, 6H), 6.08-5.83 (m, 1H), 4.65-3.80 (m, 6H), 3.55-3.10 (m, 2H), 3.10-2.64 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.90-1.40 (m, 4H)。HPLC t_R = 1.90 分鐘。

實例 46

(±)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-羧酸 1-(4-(羥甲基)吡啶-2-基)-2-(7-甲基-1H-吲唑-5-基)乙酯



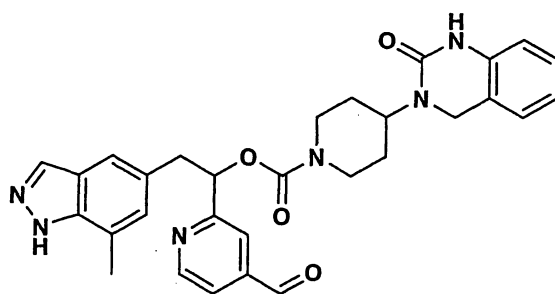
產率：64%（2 個步驟）。MS(ESI) $[M+H]^+=541$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (d, 1H), 8.04-7.85 (m, 1H), 7.55-7.20 (m, 4H), 7.20-6.80 (m, 4H), 6.73 (d,

(132)

$J=8.0\text{ Hz}$, 1 H) , $5.98-5.78$ (m , 1 H) , 4.65 (s , 2 H) , $4.52-3.70$ (m , 4 H) , $3.40-3.03$ (m , 4 H) , $3.03-2.62$ (m , 2 H) , 2.52 (s , 3 H) , $2.05-1.10$ (m , 5 H) 。 HPLC $t_{\text{R}}=1.43$ 分鐘。

實例 47

($\pm$) -4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3 (4H) -基) 六氫吡啶 -1-羧酸 1- (4-甲醯基吡啶 -2-基) -2- (7-甲基 -1H-吲唑 -5-基) 乙酯



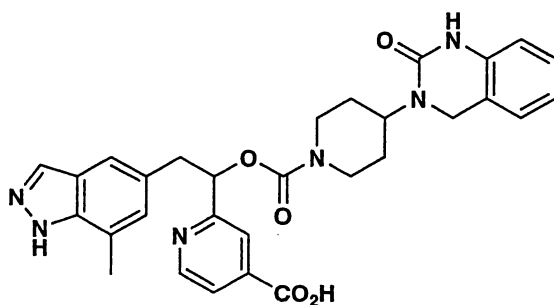
將狄斯-馬丁試劑 (44 毫克 , 0.104 毫莫耳 , 2.0 當量) 及無水二氯甲烷 (4 毫升) 加入固體 ($\pm$) -4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3 (4H) -基) 六氫吡啶 -1-羧酸 1- (4- (羥甲基) 吡啶 -2-基) -2- (7-甲基 -1H-吲唑 -5-基) 乙酯 (28 毫克 , 0.0518 毫莫耳 , 1.0 當量) 中。將霧狀溶液在室溫下攪拌 2 小時。將反應以 0.5N 氫氧化鈉中止。將層分開, 並將有機層以食鹽水清洗, 乾燥及濃縮, 得到灰白色固體。以閃蒸管柱色層分離法 (10% 之甲醇 / 二氯甲烷) 純化, 供給成為灰白色粉末的希望產物 (23 毫克 , 82.4%) 。 MS(ESI) $[M+Na]^+=559$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.02 (s , 1 H) , 8.88 (d , $J=3.2\text{ Hz}$, 1 H) , 7.97 (s ,

(133)

1H), 7.70-7.40 (m, 3H), 7.26-6.75 (m, 5H), 6.67 (br., 1H), 6.13-5.90 (m, 1H), 4.65-3.75 (m, 4H), 3.50-3.10 (m, 3H), 3.10-2.68 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.95-1.38 (m, 5H)。HPLC t_R = 1.59 分鐘。

實例 48

(±)-2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-羰氧基)乙基)異菸鹼酸



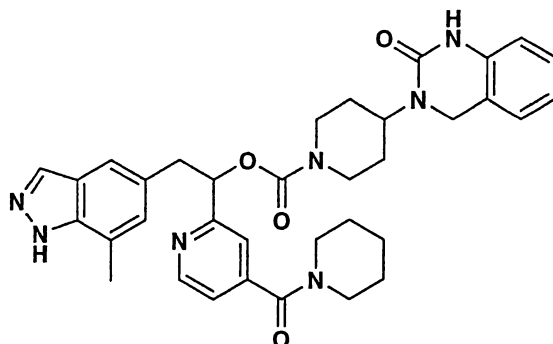
將在二氯甲烷 (0.8 毫升) 中的 (±)-2-(2-(7-甲基-2-(2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)-1-(4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-羰氧基)乙基)異菸鹼酸 (約 14.5 毫克) 之溶液在氮氣下以 0.4 毫升三氟醋酸經隔夜處理。在 LCMS 顯示完全轉化之後，將粗產物以製備性 HPLC 純化，供給成為淺黃色油的希望酸 (4.5 毫克, 38.5%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 555$ 。HPLC t_R = 1.75 分鐘。

實例 49

(±)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡

(134)

啖-1-羧酸 2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(4-(六氫吡啶-1-羰基)吡啶-2-基)乙酯

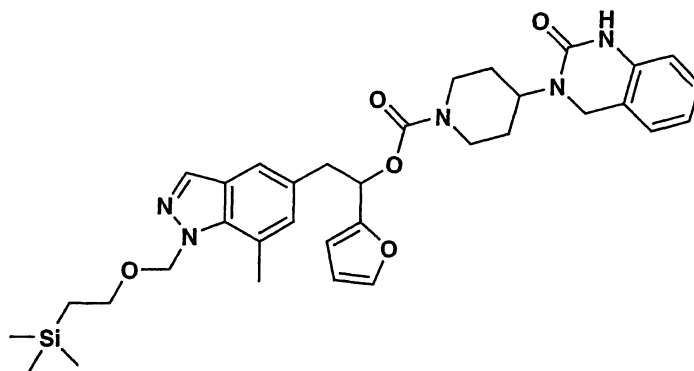


將 1 滴二甲基甲醯胺（催化）加入在二氯甲烷（0.7 毫升）中的（±）-2-(7-甲基-2-(2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)-1-(4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-羰氧基)乙基)異菸鹼酸（39.2 毫克，0.057 毫莫耳，1.0 當量）之溶液中，接著在室溫及氮氣下逐滴加入草醯氯（在二氯甲烷中的 2M，0.15 毫升，0.3 毫莫耳，5 當量）。在 2 小時之後，逐滴加入過量六氫吡啶及將混合物再攪拌 1 小時。將混合物濃縮成凝膠及懸浮在二氯甲烷（2 毫升）中。加入三氟醋酸（1 毫升），並將所得澄清的黃褐色溶液在室溫下攪拌 6 小時。在真空中移除溶劑，並將殘餘物分溶在 1N 氫氧化鈉與醋酸乙酯之間。將層分開。將有機層以食鹽水清洗，乾燥及濃縮。以閃蒸管柱色層分離法（6%之甲醇/二氯甲烷）純化，供給成為灰白色粉末的希望產物（30.4 毫克，85.4%）。MS(ESI) $[M+H]^+ = 622$ 。 $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ 8.69（d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H），7.95（br., 1H），7.70（br., 1H），7.50-6.80（m, 6H），6.68（

(135)

br., 1H), 6.05-5.94 (m, 1H), 4.65-3.80 (m, 4H), 3.64 (br., 2H), 3.50-3.18 (m, 2H), 3.18-2.60 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.85-1.44 (m, 9H), 1.44-1.10 (m, 4H)。
 HPLC t_R = 1.79 分鐘。

4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-羧酸 1-(呋喃-2-基)-2-(7-甲基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)乙酯



將氫化鈉 (95%, 0.33 毫莫耳) 在室溫及氮氣下加入在四氫呋喃 (3 毫升) 中的 1-(呋喃-2-基)-2-(7-甲基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)乙醇 (0.11 毫莫耳) 之溶液中。將反應攪拌隔夜。加入二氯甲烷 (15 毫升)，並將混合物以水清洗 (4x5 毫升)。將有機層乾燥，過濾及濃縮，得到粗產物，使用未進一步純化之該產物。

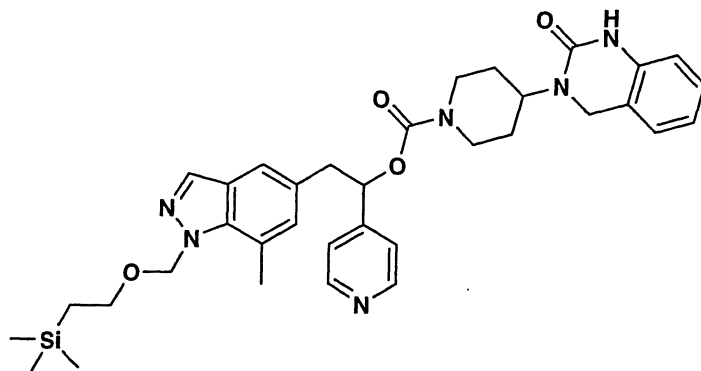
以同樣的方式製備以下的中間物：

4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-羧酸 2-(7-甲基-1-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲

200524601

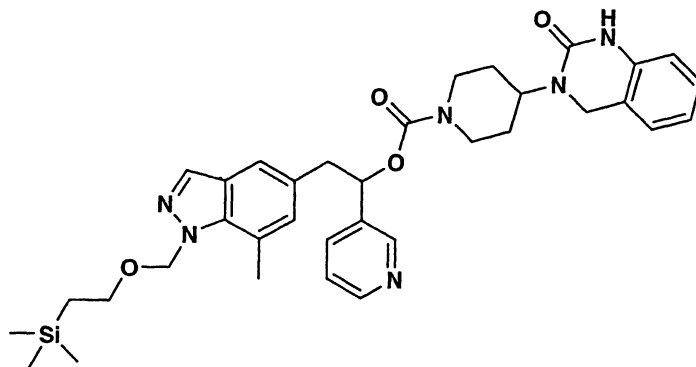
(136)

基) -1H-吡啶-5-基) -1-(吡啶-4-基) 乙酯



未分離。

4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基) 六氫吡啶-1-羧
酸 2-(7-甲基-1-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲
基)-1H-吡啶-5-基)-1-(吡啶-3-基) 乙酯

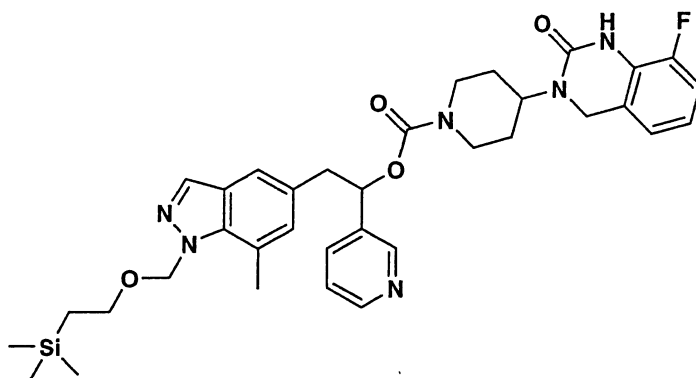


未分離。

4-(8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基) 六氫吡
啶-1-羧酸 2-(7-甲基-1-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧
基)甲基)-1H-吡啶-5-基)-1-(吡啶-3-基) 乙酯

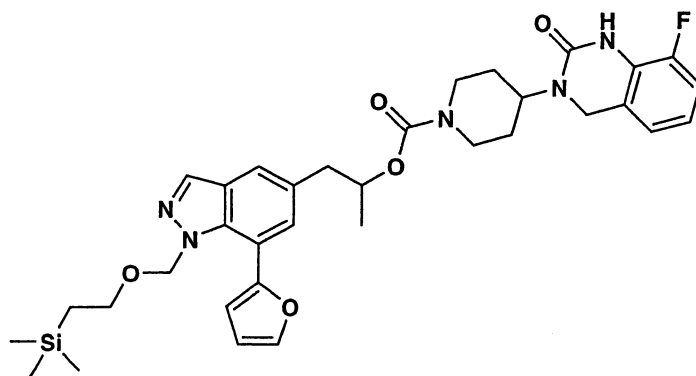
200524601

(137)



未分離。

4- (8-氟基 -2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3 (4H) -基) 六氫吡啶 -1-羧酸 1- (7- (呋喃 -2-基) -1- ((2- (三甲基甲矽烷基) 乙氧基) 甲基) -1H-吡啶 -5-基) 丙 -2-酯

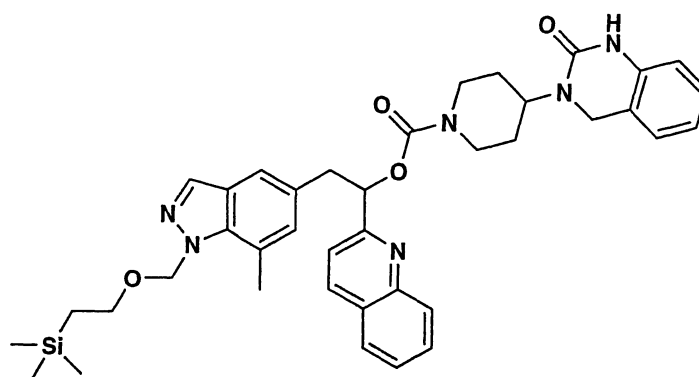


未分離。

4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3 (4H) -基) 六氫吡啶 -1-羧酸 2- (7-甲基 -1- ((2- (三甲基甲矽烷基) 乙氧基) 甲基) -1H-吡啶 -5-基) -1- (喹啉 -2-基) 乙酯

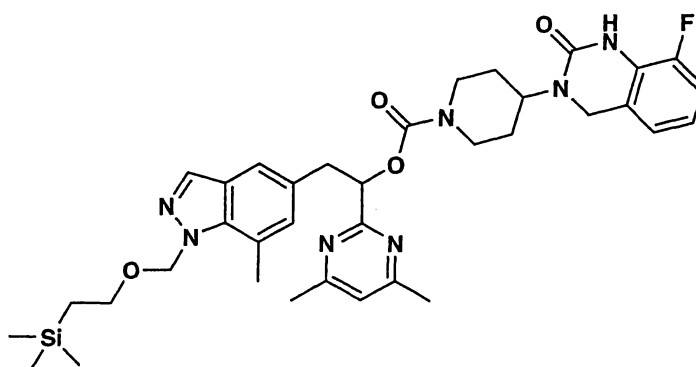
200524601

(138)



未分離。

4- (8-氟基 -2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3 (4H) -基) 六氫吡
啶 -1-羧酸 1- (4,6-二甲基嘧啶 -2-基) -2- (7-甲基 -1- ((2- (三
甲基甲矽烷基) 乙氧基) 甲基) -1H-吡啶 -5-基) 乙
酯

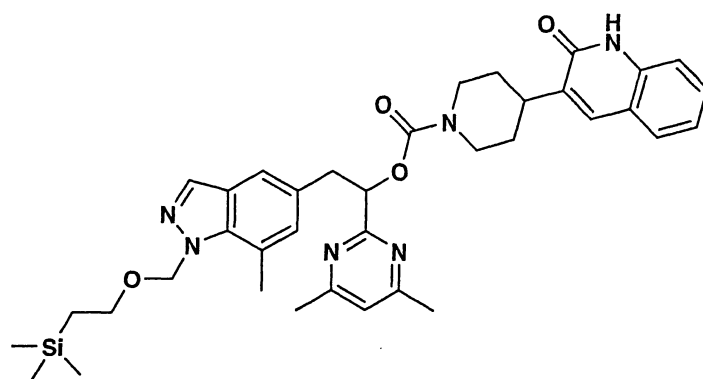


未分離。

4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3-基) 六氫吡啶 -1-羧酸 1- (4,6-二
甲基嘧啶 -2-基) -2- (7-甲基 -1- ((2- (三甲基甲
矽烷基) 乙氧基) 甲基) -1H-吡啶 -5-基) 乙酯

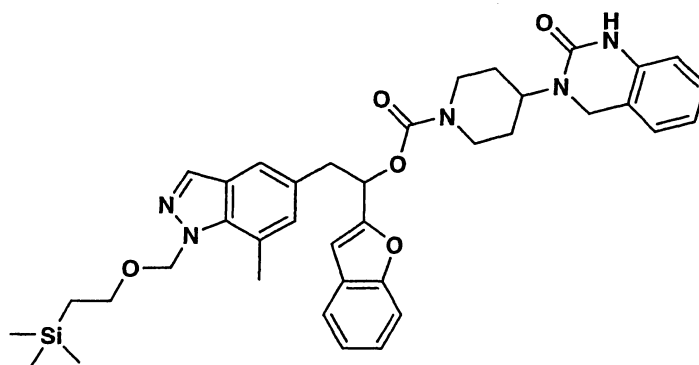
200524601

(139)



未分離。

4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3 (4H) -基) 六氫吡啶 -1-羧
酸 1- (苯並呋喃 -2-基) -2- (7-甲基 -1- ((2- (三甲基甲
矽烷基) 乙氧基) 甲基) -1H-吡啶 -5-基) 乙酯

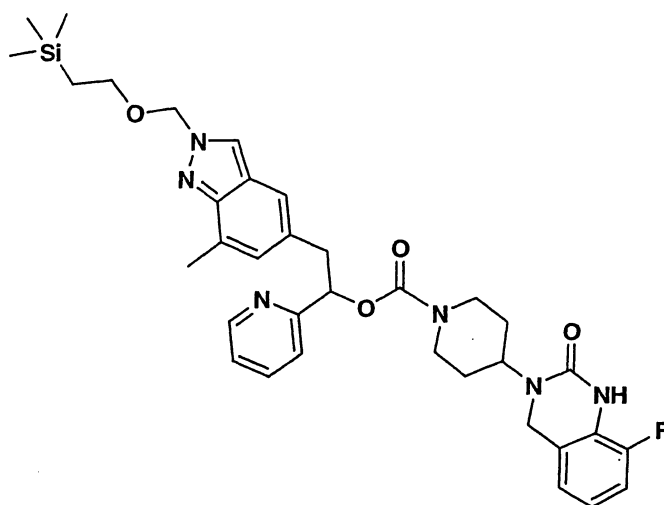


未分離。

4- (8-氟基 -2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3 (4H) -基) 六氫吡
啶 -1-羧酸 2- (7-甲基 -2- ((2- (三甲基甲矽烷基) 乙氧
基) 甲基) -2H-吡啶 -5-基) -1- (吡啶 -2-基) 乙酯

200524601

(140)

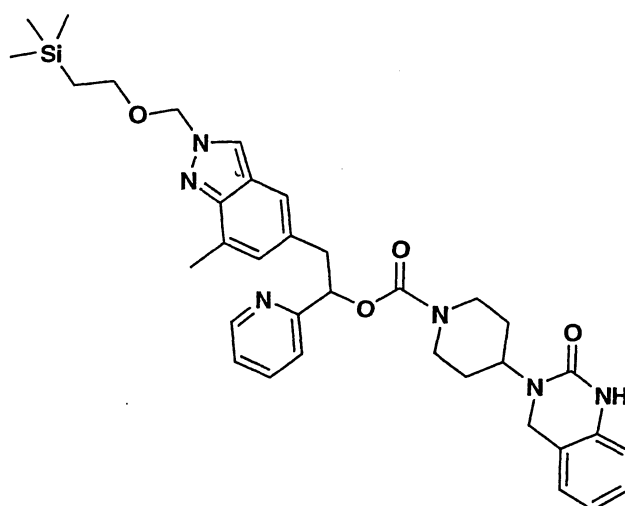


產率：82%。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.98-6.96 (m, 2H), 6.94-6.91 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.04-5.95 (m, 1H), 5.71-5.57 (m, 2H), 4.54-4.45 (m, 1H), 4.35-4.16 (m, 3H), 3.97-3.90 (m, 0.6H), 3.65-3.52 (m, 2H), 3.40-3.25 (m, 2H), 2.94-2.74 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.63-1.55 (m, 3H), 1.40-1.35 (m, 0.4H), 0.94-0.91 (m, 3H), -0.04 (s, 9H)。質譜值：659 (MH) $^+$ 。

4- (2-氧基-1,2-二氫喹啉-3 (4H)-基) 六氫吡啶-1-羧酸 2- (7-甲基-2- ((2- (三甲基甲矽烷基) 乙氧基) 甲基) -2H-吲唑-5-基) -1- (吡啶-2-基) 乙酯

200524601

(141)

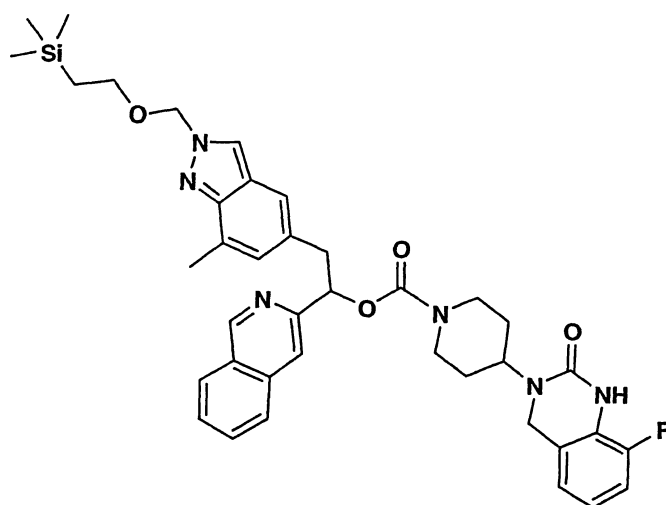


產率：54%。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.63 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.68-7.57 (m, 1H), 7.20-6.86 (m, 5H), 6.60 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.02-5.91 (m, 1H), 5.70-5.55 (m, 2H), 4.52-3.83 (m, 5H), 3.64-3.50 (m, 2H), 3.39-3.20 (m, 2H), 2.94-2.68 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.77-1.58 (m, 2H), 1.28-1.17 (m, 2H), 0.93-0.82 (m, 3H), -0.07 (s, 9H)。質譜值：641 (MH)⁺。

4- (8-氟基 -2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3 (4H) -基) 六氫吡啶 -1-羧酸 1- (異喹啉 -3-基) -2- (7-甲基 -2- ((2- (三甲基甲矽烷基) 乙氧基) 甲基) -2H-呔啉 -5-基) 乙酯

200524601

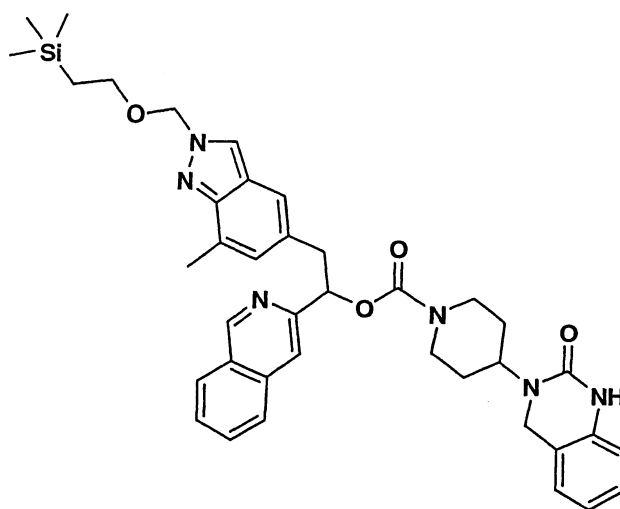
(142)



產率：74%。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 9.34 (bs, 1H), 8.05-7.99 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82-7.64 (m, 4H), 7.06-6.86 (m, 4H), 6.64 (s, 1H), 6.21-6.14 (m, 1H), 5.70-5.59 (m, 2H), 4.50-4.04 (m, 5H), 3.63-3.54 (m, 2H), 3.48-3.39 (m, 2H), 2.94-2.74 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.72-1.56 (m, 4H), 0.93-0.87 (m, 2H), -0.05 (s, 9H)。質譜值：709 (MH) $^+$ 。

4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-羧酸 1-(異喹啉-3-基)-2-(7-甲基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吲唑-5-基)乙酯

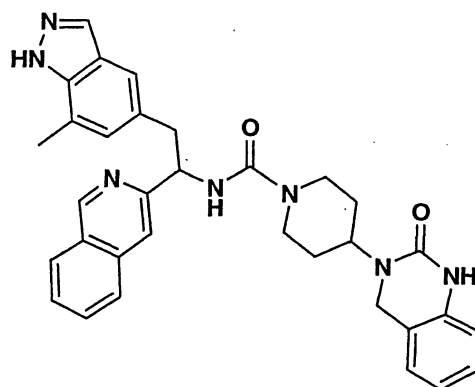
(143)



產率：48%。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.31 (s, 1H), 7.97 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77-7.59 (m, 4H), 7.15-6.88 (m, 4H), 6.62-6.57 (m, 2H), 6.16-6.10 (m, 1H), 5.68-5.53 (m, 2H), 4.46-3.87 (m, 5H), 3.61-3.33 (m, 4H), 2.95-2.67 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.38-1.20 (m, 2H), 0.93-0.84 (m, 2H), -0.08 (s, 9H)。質譜值：691 (MH) $^+$ 。

實例 50

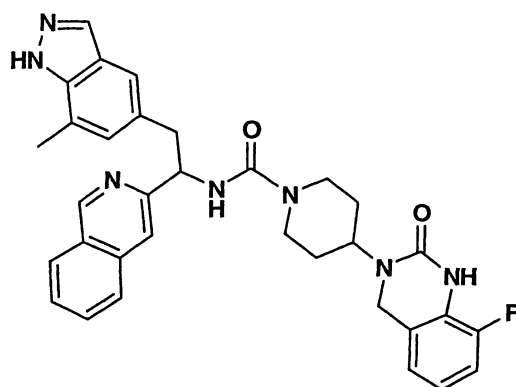
N- (1- (異喹啉-3-基) -2- (7-甲基-1H-吡啶-5-基) 乙基) -4- (2-氧基-1,2-二氫喹啉-3 (4H) -基) 六氫吡啶-1-甲醯胺



如以上的實例 36 所述，自 N-（1-（異喹啉-3-基）-2-（7-甲基-2-（（2-（三甲基甲矽烷基）乙氧基）甲基）-2H-吲唑-5-基）乙基）-4-（2-氧基-1,2-二氫喹啉-3（4H）-基）六氫吡啶-1-羧醯胺製得定量產率之該產物。
 $^1\text{H-NMR}$ （ DMSO-d_6 , 500 MHz） δ 13.00（bs, 1H），9.36（s, 1H），9.18（s, 1H），8.14（d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H），7.98（s, 1H），7.95（d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H），7.79-7.74（m, 2H），7.68-7.65（m, 1H），7.44（s, 1H），7.12（t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H），7.11（s, 1H），7.02（t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H），6.87（t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H），6.76（d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H），5.19-5.14（m, 1H），4.80-4.25（m, 1H），4.13-4.11（m, 2H），3.19-3.11（m, 4H），3.05-3.01（m, 1H），2.76-2.62（m, 1H），2.50（s, 3H），1.60-1.54（m, 4H）。質譜值：560（MH） $^+$ 。

實例 51

4-（8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3（4H）-基）-N-（1-（異喹啉-3-基）-2-（7-甲基-1H-吲唑-5-基）乙基）六氫吡啶-1-甲醯胺

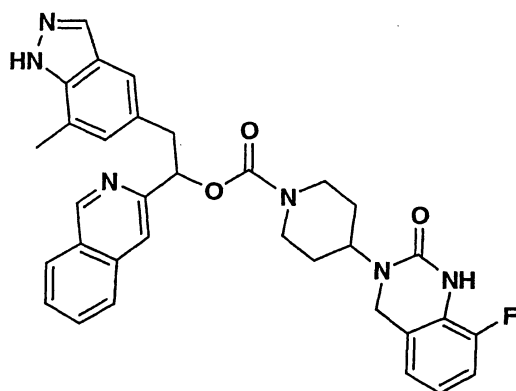


如以上的實例 36 所述，自 4-（8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3（4H）-基）-N-（1-（異喹啉-3-基）-2-（7-甲基-2-（（2-（三甲基甲矽烷基）乙氧基）甲基）-2H-吡啶-5-基）乙基）六氫吡啶-1-羧醯胺製得定量產率之該產物。¹H-NMR（CDCl₃, 500 MHz） δ 10.34（s, 1H），9.24（s, 1H），7.95（d, J=7.9 Hz, 1H），7.87（s, 0.8H），7.80（s, 0.2H），7.85-7.63（m, 2H），7.57-7.54（m, 1H），7.26-7.24（m, 1H），7.13-7.11（m, 1H），6.96-6.93（m, 2H），6.88-6.77（m, 3H），5.98-5.94（m, 1H），5.25-5.31（m, 1H），4.56-4.51（m, 1H），4.22（s, 2H），4.14-4.11（m, 2H），3.42-3.36（m, 1H），3.22-3.17（m, 1H），2.92-2.82（m, 3H），2.63（s, 0.6H），2.42（s, 2.4H），1.64-1.60（m, 3H）。質譜值：578 (MH)⁺。

實例 52

4-（8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3（4H）-基）六氫吡啶-1-羧酸 1-（異喹啉-3-基）-2-（7-甲基-1H-吡啶-5-基）乙酯

(146)

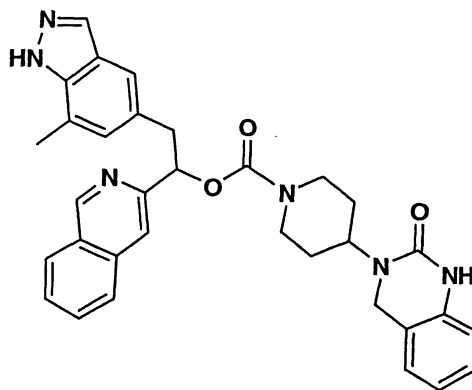


如以上的實例 36 所述，自 4-（8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3（4H）-基）六氫吡啶-1-羧酸 1-（異喹啉-3-基）-2-（7-甲基-2-（（2-（三甲基甲矽烷基）乙氧基）甲基）-2H-吡啶-5-基）乙酯製得 59%產率之該產物。¹H-NMR（CDCl₃，500 MHz）δ 9.29（s，1H），7.97（d，J=8.2 Hz，1H），7.94-7.85（m，1H），7.76（d，J=8.2 Hz，1H），7.67-7.64（m，1H），7.60-7.57（m，2H），7.46-7.35（m，1H），7.15-7.03（m，2H），6.93-6.87（m，1H），6.85-6.82（m，1H），6.15-6.10（m，1H），4.51-3.98（m，5H），3.49-3.33（m，2H），2.90-2.69（m，3H），2.48（s，3H），1.66-1.52（m，3H）。質譜值：579（MH）⁺。

實例 53

4- (2-氧基-1,2-二氫喹啉-3 (4H) -基) 六氫吡啶-1-羧
酸 1- (異喹啉-3-基) -2- (7-甲基-1H-吲唑-5-基) 乙酯

(147)

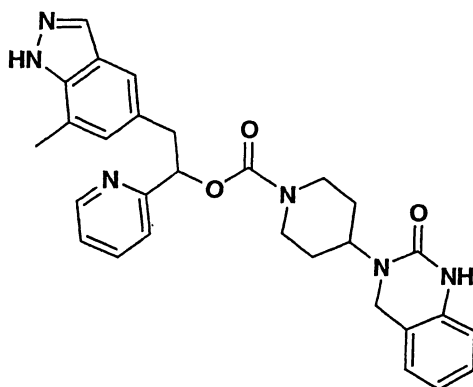


如以上的實例 36 所述，自 4-（2-氧基-1,2-二氫喹啉-3（4H）-基）六氫吡啶-1-羧酸 1-（異喹啉-3-基）-2-（7-甲基-2-（（2-（三甲基甲矽烷基）乙氧基）甲基）-2H-呔啉-5-基）乙酯製得 82%產率之該產物。¹H-NMR（CDCl₃，300 MHz） δ 9.31（s，1H），7.99-7.87（m，2H），7.77-7.57（m，4H），7.40-7.35（m，0.5H），7.15-6.88（m，5H），6.62（d，J=8.1Hz，1H），6.12-6.08（m，1H），6.90-6.85（m，0.5H），4.46-3.93（m，5H），3.49-3.33（m，2H），3.02-2.72（m，3H），2.67（s，0.5H），2.46（s，2.5H），1.80-1.64（m，2H），1.26-1.17（m，1H）。質譜值：561（MH）⁺。

實例 54

4-（2-氧基-1,2-二氫喹啉-3（4H）-基）六氫吡啶-1-羧酸 2-（7-甲基-1H-呔啉-5-基）-1-（吡啶-2-基）乙酯

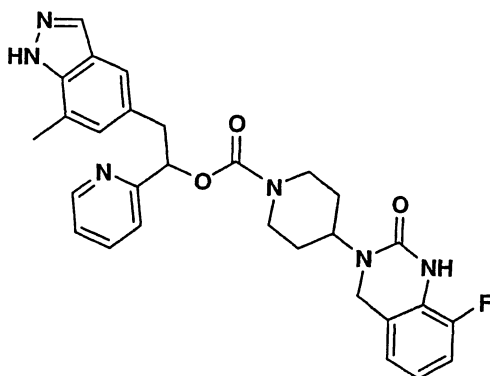
(148)



如以上的實例 36 所述，自 4-（2-氧基-1,2-二氫喹啉-3（4H）-基）六氫吡啶-1-羧酸 2-（7-甲基-2-（（2-（三甲基甲矽烷基）乙氧基）甲基）-2H-吡啶-5-基）-1-（吡啶-2-基）乙酯製得 40% 產率之該產物。¹H-NMR（CDCl₃, 300 MHz） δ 8.66（s, 1H），7.95（s, 0.7H），7.88（s, 0.3H），7.68-7.63（m, 1H），7.40-6.90（m, 6H），6.71（s, 0.3H），6.67（s, 0.7H），6.62（d, J=7.7Hz, 1H），5.99-5.84（m, 2H），4.52-3.87（m, 5H），3.44-3.12（m, 2H），3.03-2.71（m, 2H），2.68（s, 1H），2.47（s, 2H），1.78-1.66（m, 2H），1.25-1.20（m, 1H）。質譜值：511（MH）⁺。

實例 55

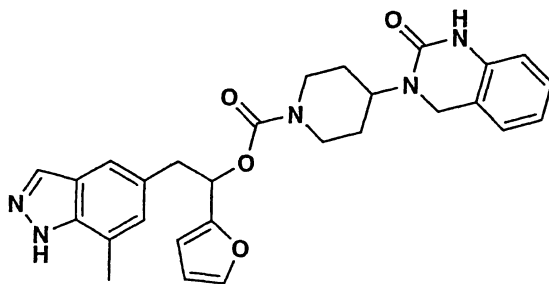
4-（8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3（4H）-基）六氫吡啶-1-羧酸 2-（7-甲基-1H-吡啶-5-基）-1-（吡啶-2-基）乙酯



如以上的實例 36 所述，自 4-（8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3（4H）-基）六氫吡啶-1-羧酸 2-（7-甲基-2-（（2-（三甲基甲矽烷基）乙氧基）甲基）-2H-吲唑-5-基）-1-（吡啶-2-基）乙酯製得 64%產率之該產物。¹H-NMR（CDCl₃, 500 MHz） δ 8.67（s, 1H），7.97（s, 0.6H），7.90（s, 0.4H），7.68-7.64（m, 1H），7.46-7.29（m, 1H），7.24-7.21（m, 1H），7.08-6.78（m, 5H），5.97-5.91（m, 2H），4.54-3.96（m, 5H），3.47-3.26（m, 2H），2.95-2.73（m, 2H），2.71（s, 1H），2.50（s, 2H），1.79-1.49（m, 2H），1.42-1.36（m, 1H）。質譜值：529（MH）⁺。

實例 56

4-（2-氧基-1,2-二氫喹啉-3（4H）-基）六氫吡啶-1-羧酸 1-（呋喃-2-基）-2-（7-甲基-1H-吲唑-5-基）乙酯



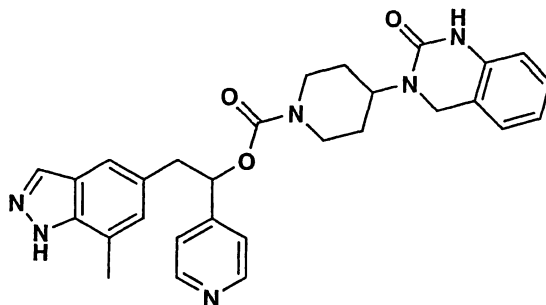
如以上的實例 30 所述製得 77%產率之該產物。¹H-

(150)

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (1H, s) , 7.66 (1H, s) , 7.41 (1H, s) , 7.34 (1H, broad) , 7.11 (1H, m) , 7.09 (1H, m) , 6.89 (1H, m) , 6.69 (1H, s) , 6.29 (1H, m) , 6.25 (1H, m) , 5.97 (1H, m) , 4.47 (1H, broad) , 4.24 (2H, m) , 4.05 (1H, broad) , 3.33 (2H, m) , 2.98 (1H, m) , 2.80 (2H, broad) , 2.51 (3H, s) , 1.78 (1H, m) , 1.62 (2H, broad) , 1.32 (2H, m) 。 HPLC $t_R=1.96$ 分鐘 , MS(ESI) $[\text{M}+\text{Na}]^+=522.07$ 。

實例 57

4- (2-氧基-1,2-二氫喹啉-3 (4H) -基) 六氫吡啶-1-羧酸 2- (7-甲基-1H-吲唑-5-基) -1- (吡啶-4-基) 乙酯

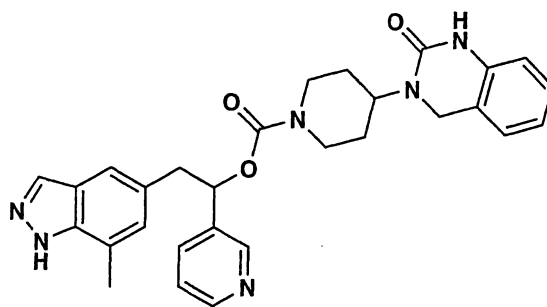


如以上的實例 30 所述製得 6%產率之該產物 (3 個步驟) 。 HPLC $t_R=1.48$ 分鐘 , MS(ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+=511.21$ 。

實例 58

4- (2-氧基-1,2-二氫喹啉-3 (4H) -基) 六氫吡啶-1-羧酸 2- (7-甲基-1H-吲唑-5-基) -1- (吡啶-3-基) 乙酯

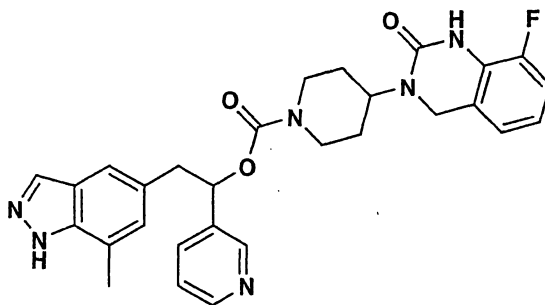
(151)



如以上的實例 30 所述製得 29%產率之該產物。 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (2H, m), 7.95 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.27 (2H, m), 7.16 (1H, m), 7.13-6.91 (4H, m), 6.66 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 5.94 (1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.50 (1H, br), 4.34-4.06 (4H, br), 3.31 (1H, br), 3.16 (1H, br), 2.90-2.68 (3H, br), 2.48 (3H, s), 1.80-1.49 (3H, br)。HPLC $t_R=1.48$ 分鐘。MS(ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+=511.26$ 。

實例 59

4-(8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-羧酸 2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(吡啶-3-基)乙酯



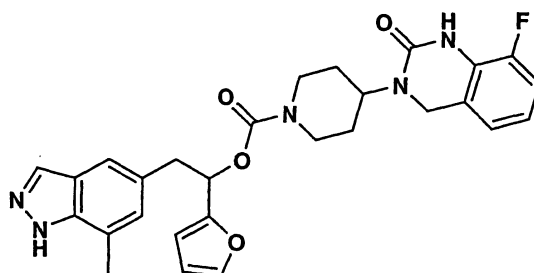
如以上的實例 30 所述製得 64%產率之該產物。 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (2H, m), 7.95 (1H, s)

(152)

, 7.56 (1H, s), 7.27 (2H, m), 6.90-6.71 (5H, m), 5.95 (1H, t, J=6.8Hz), 4.50 (1H, br), 4.34-4.06 (4H, br), 3.31 (1H, br), 3.16 (1H, br), 2.90-2.68 (3H, br), 2.48 (3H, s), 1.80-1.49 (3H, br)。HPLC t_R =1.50 分鐘, MS(ESI) $[M+H]^+=529.24$ 。

實例 60

4-(8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-羧酸 1-(呋喃-2-基)-2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)乙酯



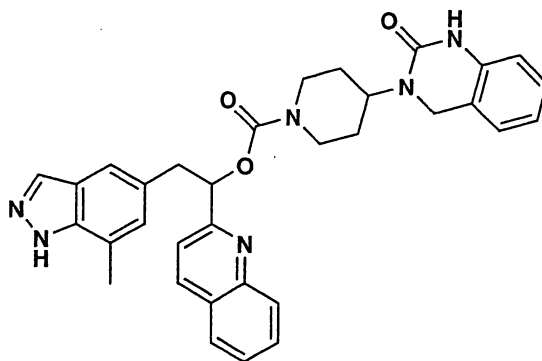
如以上的實例 30 所述製得 22%產率之該產物。 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.03-6.82 (6H, m), 6.29 (2H, m), 5.97 (1H, m), 4.48 (1H, broad), 4.30-4.04 (5H, m), 3.33 (2H, m), 2.51 (3H, s), 1.78 (1H, m), 1.62 (3H, broad)。HPLC t_R =1.96 分鐘, MS(ESI) $[M+Na]^+=540.12$ 。

實例 61

4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-羧

(153)

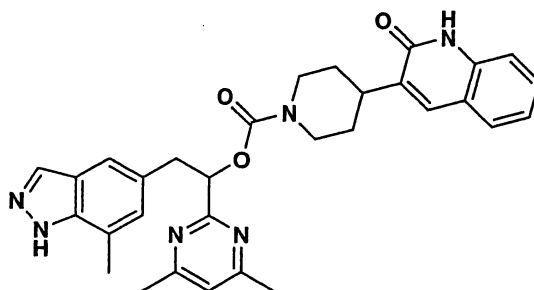
酸 2- (7-甲 基 -1H-吡 啶 -5-基) -1- (喹 啉 -2-基) 乙 酯



如以上的實例 30 所述製得 8%產率之該產物。HPLC $t_R=1.77$ 分鐘，MS(ESI) $[M+H]^+=561.14$ 。

實例 62

4- (2-氧 基 -1,2-二 氫 喹 啉 -3-基) 六 氫 吡 啶 -1-羧 酸 1- (4,6-二 甲 基 嘧 啶 -2-基) -2- (7-甲 基 -1H-吡 啶 -5-基) 乙 酯



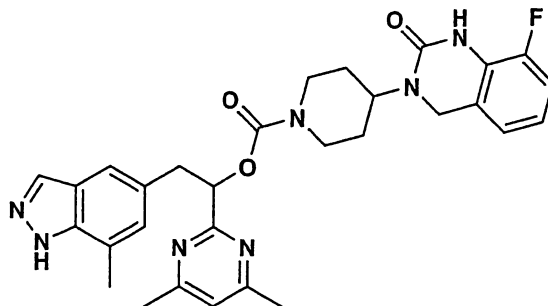
如以上的實例 30 所述製得 45%產率之該產物。 ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (1H, s) , 7.49-7.10 (7H, m) , 6.88 (1H, s) , 5.84 (1H, m) , 4.48-4.09 (2H, m) , 3.45-2.70 (5H, m) , 2.46 (9H, s) , 2.00-1.35 (4H, m) 。
HPLC $t_R=1.90$ 分鐘，MS(ESI) $[M+H]^+=537.18$ 。

實例 63

4- (8-氟 基 -2-氧 基 -1,2-二 氫 喹 啉 -3 (4H) -基) 六 氫 吡

(154)

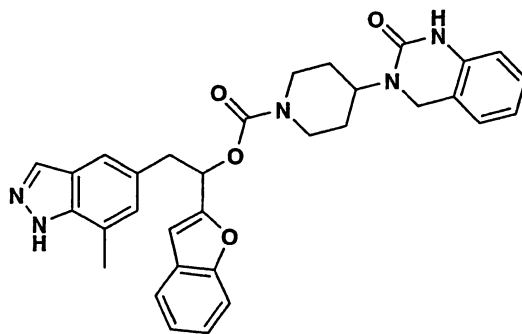
啉-1-羧酸 1-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)乙酯



如以上的實例 30 所述製得 2%產率之該產物。HPLC $t_R=1.84$ 分鐘，MS(ESI) $[M+H]^+=558$ 。

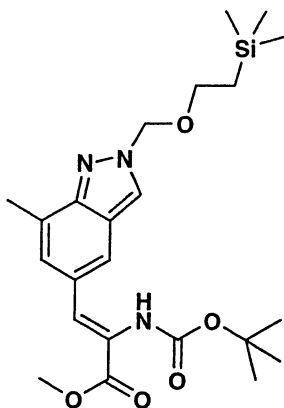
實例 64

4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-羧酸 1-(苯並呋喃-2-基)-2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)乙酯



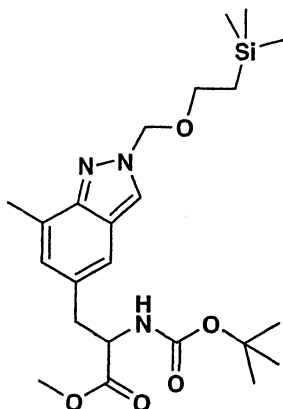
如以上的實例 30 所述製得 41%產率之該產物。HPLC $t_R=2.14$ 分鐘，MS(ESI) $[M+H]^+=550.09$ 。

2-(三級丁氧基羰基)-3-(7-甲基-2-[(2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基]-2H-吡啶-5-基)丙烯酸甲酯



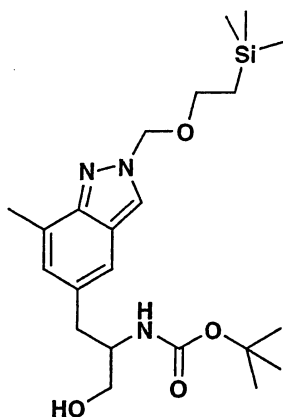
將四甲基胍（5.9 毫升，49.8 毫莫耳，1.7 當量）加入在 0℃ 下在四氫呋喃（30 毫升）中的 7-甲基-2-（（2-（三甲基甲矽烷基）乙氧基）甲基）-2H-吡唑-5-甲醛（8.5 公克，29.3 毫莫耳）與 2-（三級丁氧基羰基）-2-（二甲氧基磷醯基）醋酸甲酯（10 公克，32.3 毫莫耳，1.1 當量）之攪拌溶液中。在 10 分鐘之後，移除冰浴，並將反應在室溫下攪拌隔夜。將溶劑蒸發及將殘餘物在矽膠上以閃蒸色層分離法純化，供給 11.2 公克（83%）。¹H-NMR（CD₃OD, 300 MHz）δ -0.05（s, 9H），0.84-0.96（m, 2H），1.14（bs, 9H），2.56（s, 3H），3.58-3.70（m, 2H），3.82（s, 3H），5.73（s, 2H），7.41（s, 1H），7.45（s, 1H），7.84（s, 1H），8.41（s, 1H）。質譜值：462.5 (MH)⁺。

（±）-2-（三級丁氧基羰基）-3-（7-甲基-2-〔〔2-〔三甲基甲矽烷基〕乙氧基〕甲基〕-2H-吡唑-5-基）丙酸甲酯



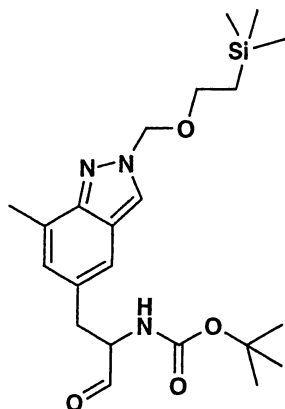
將在甲醇（20 毫升）中的 2-（三級丁氧基羰基）-3-（7-甲基-2-〔〔2-〔三甲基甲矽烷基〕乙氧基〕甲基〕-2H-吡啶-5-基）丙烯酸甲酯（3.7 公克，8.0 毫莫耳）之溶液以氮沖洗（2X），並以鈀（10%鈀-木炭，0.37 公克）處理。將燒瓶以氮沖洗及在帕爾裝置中在 60℃ 下搖動隔夜。將反應以氮沖洗，經由 C 鹽過濾及濃縮。以管柱色層分離法得到 2.3 公克（63%）。¹H-NMR（CDCl₃, 500 MHz） δ -0.03（s, 9H），0.92-0.97（m, 2H），1.41（s, 9H），2.59（s, 3H），3.00-3.17（m, 2H），3.59-3.67（m, 2H），3.71（s, 1H），4.54-4.64（m, 1H），4.92-5.01（m, 1H），5.71（s, 2H），6.82（s, 1H），7.12-7.19（m, 2H），8.01（s, 1H）。質譜值：464.29 (MH)⁺。

（±）-1-羥基-3-（7-甲基-2-〔〔2-〔三甲基甲矽烷基〕乙氧基〕甲基〕-2H-吡啶-5-基）丙-2-基胺基甲酸三級丁酯



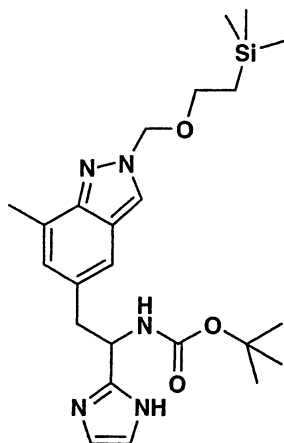
將 (±)-2-(三級丁氧基羰基)-3-(7-甲基-2-〔{2-〔三甲基甲矽烷基〕乙氧基〕甲基〕-2H-吡啶-5-基) 丙酸甲酯 (2.35 公克, 5.06 毫莫耳) 溶解在四氫呋喃 (15 毫升) 中及冷卻至 0℃。將硼氫化鈉 (0.45 公克, 4.0 當量) 加入該溶液中。在 30 分鐘之後, 移除冰浴, 並將混合物在室溫下攪拌 3 小時。將反應混合物以醋酸乙酯稀釋, 並以 10% 檸檬酸小心中止。將有機層分開, 並以水 (2X) 及食鹽水 (2X) 清洗, 經硫酸鈉乾燥及濃縮, 供給 2.12 公克 (定量) 標題化合物, 以未純化之該化合物用於下一個反應。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ -0.03 (s, 9H), 0.90-0.96 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 2.60 (s, 3H), 2.80-2.89 (m, 2H), 3.54-3.98 (m, 5H), 4.76 (d, J=7.6, 1H), 5.71 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 8.00 (s, 1H)。質譜值: 436.4 (MH)⁺。

(±)-3-(7-甲基-2-〔{2-〔三甲基甲矽烷基〕乙氧基〕甲基〕-2H-吡啶-5-基)-1-氧基丙-2-基胺基甲酸三級丁酯



將 1-羥基-3-(7-甲基-2-〔〔2-〔三甲基甲矽烷基〕乙氧基〕甲基〕-2H-吡唑-5-基)丙-2-基胺基甲酸三級丁酯 (0.3 公克, 0.69 毫莫耳) 溶解在無水二甲基肼 (2.5 毫升) 中。接著加入三乙胺 (0.29 毫升, 2.07 毫莫耳), 並將反應混合物使用冰浴冷卻至約 5℃。加入一份在二甲基肼 (2 毫升) 中的三氧化硫吡啶複合物 (0.33 公克, 2.07 毫莫耳) 之溶液。在 1 分鐘之後, 移除冰浴及將反應混合物在室溫下攪拌 20 分鐘。將反應混合物倒入冰漿中及以醋酸乙酯 (3X) 萃取。將組合的有機萃取物以 10% 檸檬酸 (2X)、水 (2X)、5% 碳酸氫鈉 (2X) 及食鹽水 (2X) 清洗, 經硫酸鈉乾燥及濃縮。以管柱色層分離法供給 0.2 公克 (74%)。質譜值 (在甲醇中): 466.25 ($M + MeOH + H$)⁺。

(±)-1-(1H-咪唑-2-基)-2-(7-甲基-2-〔〔2-〔三甲基甲矽烷基〕乙氧基〕甲基〕-2H-吡唑-5-基)乙基胺基甲酸三級丁酯

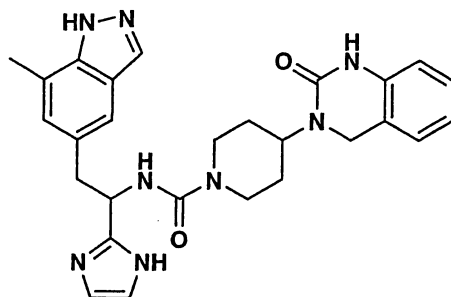


將 3- (7-甲基 -2- [{ 2- [三 甲 基 甲 矽 烷 基] 乙 氧 基 } 甲 基] -2H-吡 啶 -5-基) -1-氧 基 丙 -2-基 胺 基 甲 酸 三 級 丁 酯 (0.57 公 克 , 1.3 毫 莫 耳) 與 乙 二 醛 三 聚 物 (0.14 公 克 , 2.0 毫 莫 耳) 在 1,4-二 噁 烷 /水 之 混 合 物 (6:1 , 8 毫 升) 中 組 合 。 將 在 水 中 的 28% 氨 (0.35 毫 升 , 5.2 毫 莫 耳) 加 入 該 混 合 物 中 , 並 允 許 反 應 混 合 物 在 80℃ 下 攪 拌 。 在 16 小 時 之 後 , 加 入 另 外 的 乙 二 醛 (50 毫 克) 及 在 水 中 的 28% 氨 (0.12 毫 升) , 並 將 反 應 在 80℃ 下 攪 拌 5 小 時 。 在 冷 卻 至 室 溫 之 後 , 移 除 溶 劑 , 並 將 粗 混 合 物 溶 解 在 二 氯 甲 烷 中 , 將 其 水 (2X) 及 食 鹽 水 (2X) 清 洗 , 經 硫 酸 鎂 乾 燥 及 濃 縮 。 以 管 柱 色 層 分 離 法 供 給 0.33 公 克 (54%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ -0.04 (s , 9H) , 0.88-0.96 (m , 2H) , 1.33 (s , 9H) , 2.51 (s , 3H) , 3.18-3.31 (m , 2H) , 3.58-3.65 (m , 2H) , 5.02-5.10 (m , 1H) , 5.68 (s , 1H) , 6.78 (s , 1H) , 6.88 (s , 2H) , 7.17 (s , 1H) , 7.25 (s , 1H) , 7.94 (s , 1H) 。 質 譜 值 : 472.16 (MH) $^+$ 。

(160)

(±) - N - (1 - (1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -1H-吲唑 -5-基) 乙基) -4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3 (4H) -基) 六氫吡啶 -1-甲醯胺



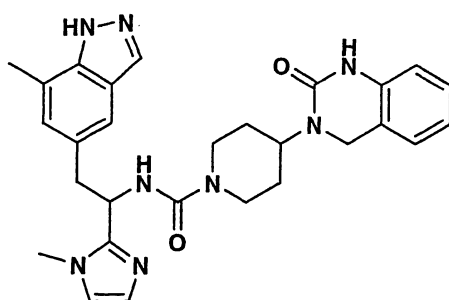
將 1 - (1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -2- [{ 2- [三甲基甲矽烷基] 乙氧基 } 甲基] -2H-吲唑 -5-基) 乙基胺基甲酸三級丁酯 (100 毫克 , 0.212 毫莫耳) 溶解在三氟醋酸 / 二氯甲烷之混合物 (1:1 , 2 毫升) 中 , 並在氮氣下攪拌 3 小時。在真空中移除溶劑 , 並將所得粗混合物通過強陽離子交換管柱。在以數體積甲醇清洗管柱之後 , 以在甲醇中的 2M 氨清洗管柱 , 獲得希望的胺。在濃縮之後 , 將胺在 0℃ 下溶解在二甲基甲醯胺 (1.5 毫升) 中及以羰基二咪唑 (34.0 毫克 , 1.1 當量) 處理。將反應在 0℃ 下攪拌 5 分鐘 , 溫熱至室溫 , 攪拌 10 分鐘 , 並以 3-六氫吡啶 -4-基 -3,4-二氫 -1H-喹啉 -2-酮 (48.0 毫克 , 1.1 當量) 處理。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將溶劑蒸發及將殘餘物以管柱色層分離法純化 , 供給 48 毫克 (50%) 。 ¹H-NMR (CD₃OD , 500 MHz) δ 1.50-1.70 (m , 4H) , 2.55 (s , 3H) , 2.70-2.95 (m , 3H) , 3.40 (m , 1H) , 4.00-4.50 (m , 6H) , 5.23 (dd , J=6.4 , 9.2 , 1H) , 6.79 (d , J=7.6 , 1H) , 6.93-7.05 (m , 5H) , 7.04-7.20 (m , 2H) , 7.40 (s , 1H) ,

(161)

7.40 (s, 1H)。質譜值：499.4 (MH)⁺。

實例 66

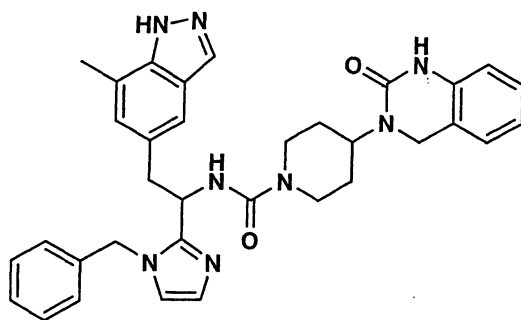
(±)-N-(1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-2-(7-甲基-1H-吲唑-5-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-甲醯胺



將在二甲基肼（0.6 毫升）中的 N-(1-(1H-咪唑-2-基)-2-(7-甲基-1H-吲唑-5-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-甲醯胺（13 毫克，0.026 毫莫耳）與碘基甲烷（4.0 微升，2 當量）之溶液以碳酸鉀（11 毫克，3.0 當量）處理，並將反應混合物在氮氣下攪拌 16 小時。將混合物倒入冰水中及以醋酸乙酯萃取（2X）。將有機層以食鹽水（2X）清洗，經硫酸鈉乾燥，濃縮及以管柱色層分離法純化，供給 2.0 毫克（15%）。¹H-NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 1.56-1.73 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.79-2.93 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 4.09-4.22 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.35-4.45 (m, 1H), 5.23 (dd, J=8.2, 7.4, 1H), 6.80 (d, J=7.9, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.09-7.20 (m, 2H), 7.80 (s, 1H)。質譜值：513.1 (MH)⁺。

實例 67

(±) -N- (1- (1- 苯 甲 基 -1H-咪 唑 -2-基) -2- (7- 甲 基 -1H-吡 唑 -5-基) 乙 基) -4- (2-氧 基 -1,2-二 氫 喹 啉 -3 (4H) -基) 六 氫 吡 啶 -1-甲 醯 胺

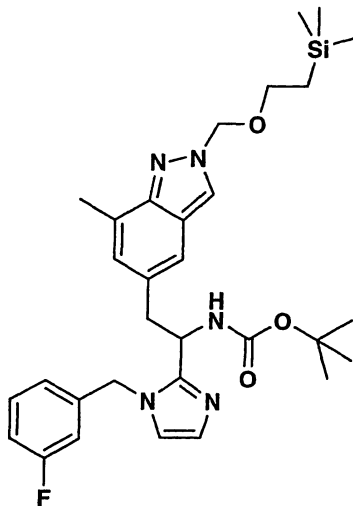


將 N- (1- (1H-咪 唑 -2-基) -2- (7- 甲 基 -1H-吡 唑 -5-基) 乙 基) -4- (2-氧 基 -1,2-二 氫 喹 啉 -3 (4H) -基) 六 氫 吡 啶 -1-甲 醯 胺 (100 毫 克 , 0.2 毫 莫 耳) 及 苯 甲 基 溴 (25.0 微 升 , 1.1 當 量) 在 二 甲 基 肼 (0.6 毫 升) 中 組 合 。 在 室 溫 下 攪 拌 16 小 時 之 後 , 將 反 應 混 合 物 倒 入 冰 水 中 及 以 醋 酸 乙 酯 萃 取 (2X) 。 將 有 機 層 以 食 鹽 水 (2X) 清 洗 , 經 硫 酸 鈉 乾 燥 , 濃 縮 及 以 管 柱 色 層 分 離 法 純 化 , 供 給 14.0 毫 克 (12%) 。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ 1.58-1.70 (m, 4H) , 2.48 (s, 3H) , 2.75-2.84 (m, 2H) , 3.36-3.43 (m, 2H) , 4.02-4.14 (m, 3H) , 4.23 (s, 2H) , 4.86 (m, 1H) , 5.23 (s, 2H) , 5.29-5.28 (m, 1H) , 6.85-7.01 (m, 3H) , 7.10-7.84 (m, 10H) , 7.96 (s, 1H) 。 質 譜 值 : 589.16 (MH) $^+$ 。

(±) -1- (1- (3- 氟 基 苯 甲 基) -1H-咪 唑 -2-基) -2- (7-

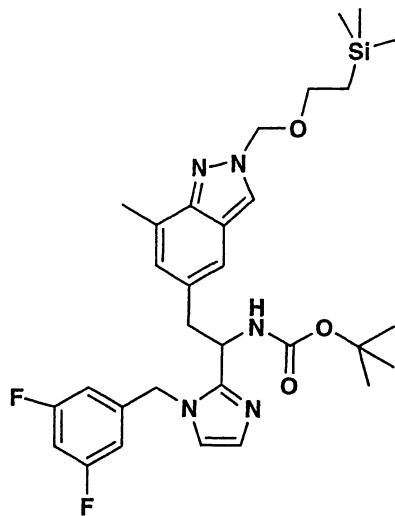
(163)

甲基-2-((2-三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基-2H-吡啶-5-基)乙基胺基甲酸三級丁酯



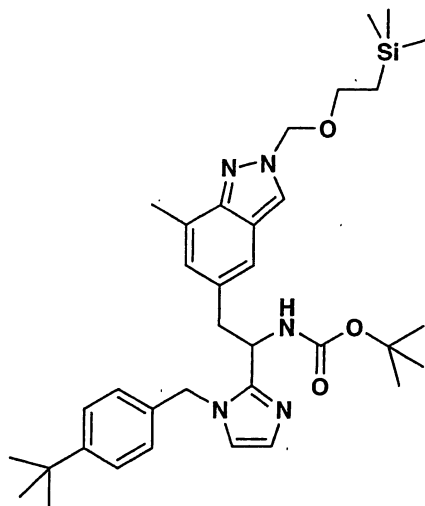
將在二甲基甲醯胺（0.6 毫升）中的 1-（1H-咪唑-2-基）-2-（7-甲基-2-〔{2-〔三甲基甲矽烷基〕乙氧基}甲基〕-2H-吡啶-5-基）乙基胺基甲酸三級丁酯（20 毫克，0.042 毫莫耳）、3-氟基苯甲基溴（5.5 微升，0.045 毫莫耳，1.1 當量）與碳酸鉀（11.7 毫克，0.09 毫莫耳）之混合物在室溫下攪拌 16 小時。在真空中移除溶劑，並將殘餘物以管柱色層分離法純化，供給 15.2 毫克（63%）。質譜值：580.04 (MH)⁺。

（±）-1-（1-（3,5-二氟基苯甲基）-1H-咪唑-2-基）-2-（7-甲基-2-（（2-三甲基甲矽烷基）乙氧基）甲基-2H-吡啶-5-基）乙基胺基甲酸三級丁酯



將在二甲基甲醯胺（1.0 毫升）中的 1-（1H-咪唑-2-基）-2-（7-甲基-2-〔{ 2-〔三甲基甲矽烷基〕乙氧基〕甲基〕-2H-吡唑-5-基）乙基胺基甲酸三級丁酯（40 毫克，0.085 毫莫耳）、3,5-二氟基苯甲基溴（11.5 微升，0.089 毫莫耳，1.05 當量）與碳酸鉀（23.5 毫克，0.17 毫莫耳）之混合物在室溫下攪拌 16 小時。移除溶劑，並將殘餘物以管柱色層分離法純化，供給 40.0 毫克（79%）。質譜值：598.4 (MH)⁺。

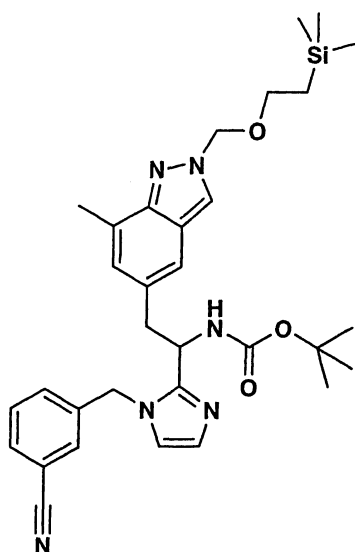
（±）-1-（1-（4-三級丁基苯甲基）-1H-咪唑-2-基）-2-（7-甲基-2-（（2-三甲基甲矽烷基）乙氧基）甲基-2H-吡唑-5-基）乙基胺基甲酸三級丁酯



將 1- (1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -2- [{ 2- [三甲基甲矽烷基] 乙氧基 } 甲基] -2H-吡唑 -5-基) 乙基胺基甲酸三級丁酯 (40 毫克 , 0.085 毫莫耳) 、 4- (三級丁基) 苯甲基溴 (16.3 微升 , 0.089 毫莫耳 , 1.05 當量) 與碳酸鉀 (23.5 毫克 , 0.17 毫莫耳) 在二甲基甲醯胺 (1.0 毫升) 中組合。在室溫下攪拌 16 小時之後 , 移除溶劑 , 並將殘餘物以管柱色層分離法純化 , 供給 36.0 毫克 (79%) 。質譜值 : 618.6 (MH)⁺。

(±) -1- (1- (3-氟基苯甲基) -1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -2- ((2-三甲基甲矽烷基) 乙氧基) 甲基 -2H-吡唑 -5-基) 乙基胺基甲酸三級丁酯

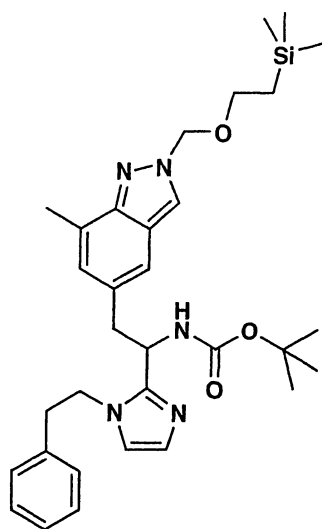
(166)



將 1- (1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -2- [{ 2- [三甲基甲矽烷基] 乙氧基 } 甲基] -2H-吡啶 -5-基) 乙基胺基甲酸三級丁酯 (80 毫克 , 0.17 毫莫耳) 、 3-氰基苯甲基溴 (35.0 毫克 , 0.18 毫莫耳 , 1.05 當量) 與碳酸鉀 (47.0 毫克 , 0.34 毫莫耳) 在二甲基甲醯胺 (1.5 毫升) 中組合。在室溫下攪拌 16 小時之後 , 移除溶劑 , 並將殘餘物以管柱色層分離法純化 , 供給 85.0 毫克 (85%) 。質譜值 : 587.72 (MH)⁺。

(±) -2- (7-甲 基 -2- ((2-三 甲 基 甲 矽 烷 基) 乙 氧 基) 甲 基) -2H-吡 啶 -5-基) -1- (1-苯 乙 基 -1H-咪 啶 -2-基) 乙 基 胺 基 甲 酸 三 級 丁 酯

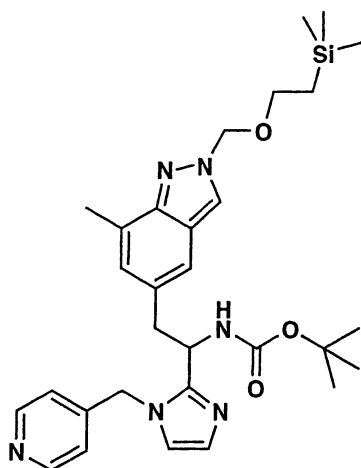
(167)



將 1- (1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -2- [{ 2- [三甲基甲矽烷基] 乙氧基 } 甲基] -2H-吡唑 -5-基) 乙基胺基甲酸三級丁酯 (25 毫克 , 0.53 毫莫耳) 、 2- (溴乙基) 苯 (7.5 微升 , 0.056 毫莫耳 , 1.05 當量) 與碳酸鉀 (14.7 毫克 , 0.106 毫莫耳) 在二甲基甲醯胺 (1.0 毫升) 中組合。在室溫下攪拌 16 小時之後 , 移除溶劑 , 並將殘餘物以管柱色層分離法純化 , 供給 9.0 毫克 (29%) 。質譜值 : 576.5 (MH)⁺。

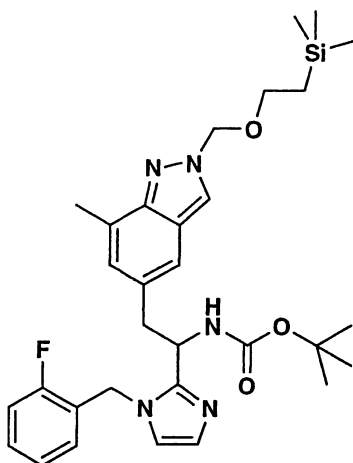
(±) -2- (7-甲基 -2- ((2-三甲基甲矽烷基) 乙氧基) 甲基) -2H-吡唑 -5-基) -1- (1- (吡啶 -4-基 甲基) -1H-咪唑 -2-基) 乙基胺基甲酸三級丁酯

(168)



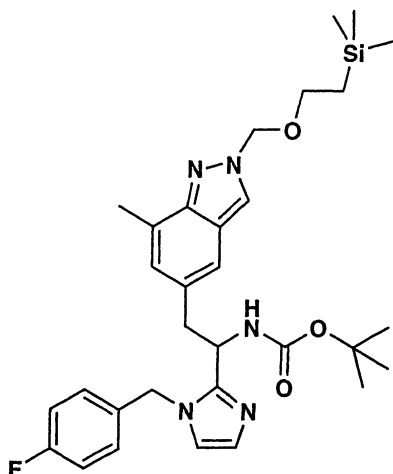
將 1- (1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -2- [{ 2- [三甲基甲矽烷基] 乙氧基 } 甲基] -2H-吡啶 -5-基) 乙基胺基甲酸三級丁酯 (25 毫克 , 0.53 毫莫耳) 、 4- (溴甲基) 吡啶 (14.1 毫克 , 0.055 毫莫耳 , 1.05 當量) 與碳酸鉀 (22.0 毫克 , 0.16 毫莫耳) 在二甲基甲醯胺 (1.0 毫升) 中組合。在室溫下攪拌 3 天之後 , 移除溶劑 , 並將殘餘物以管柱色層分離法純化 , 供給 23.0 毫克 (77%) 。質譜值 : 563.3 (MH)⁺。

(±) -1- (1- (2- 氟 基 苯 甲 基) -1H- 咪 唑 -2- 基) -2- (7- 甲 基 -2- ((2- 三 甲 基 甲 矽 烷 基) 乙 氧 基) 甲 基 -2H- 吡 啶 -5- 基) 乙 基 胺 基 甲 酸 三 級 丁 酯



將 1- (1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -2- [{ 2- [三甲基甲矽烷基] 乙氧基 } 甲基] -2H-吡唑 -5-基) 乙基胺基甲酸三級丁酯 (38.2 毫克 , 0.081 毫莫耳) 、 2-氟基苯甲基溴 (11.3 微升 , 0.09 毫莫耳 , 1.05 當量) 與碳酸鉀 (28.0 毫克 , 0.2 毫莫耳) 在二甲基甲醯胺 (1.0 毫升) 中組合。在室溫下攪拌 16 小時之後 , 移除溶劑 , 並將殘餘物以管柱色層分離法純化 , 供給 26.0 毫克 (56%) 。質譜值 : 580.38 (MH)⁺。

(±) -1- (1- (4-氟基苯甲基) -1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -2- ((2-三甲基甲矽烷基) 乙氧基) 甲基 -2H-吡唑 -5-基) 乙基胺基甲酸三級丁酯

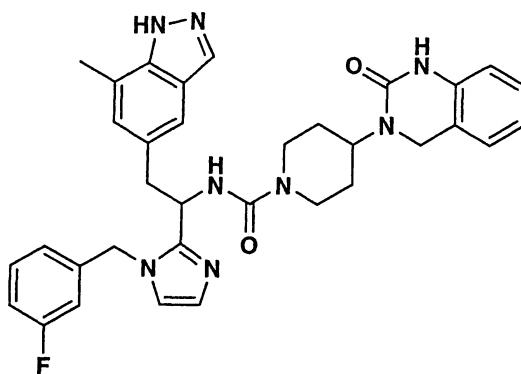


將 1- (1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -2- [{ 2- [三甲基甲矽烷基] 乙氧基 } 甲基] -2H-吡啶 -5-基) 乙基胺基甲酸三級丁酯 (34.4 毫克 , 0.073 毫莫耳) 、 4-氟基苯甲基溴 (10.5 微升 , 0.084 毫莫耳 , 1.05 當量) 與碳酸鉀 (25.0 毫克 , 0.18 毫莫耳) 在二甲基甲醯胺 (1.0 毫升) 中組合。在室溫下攪拌 16 小時之後 , 移除溶劑 , 並將殘餘物以管柱色層分離法純化 , 供給 28.8 毫克 (68%) 。質譜值 : 580.42 (MH)⁺ 。

實例 68

(±) -N- (1- (1- (3-氟基苯甲基) -1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) 乙基) -4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉啉 -3 (4H) -基) 六氫吡啶 -1-甲醯胺

(171)



將 1- (1- (3-氟基苯甲基) -1H-咪唑-2-基) -2- (7-甲基-2- ((2-三甲基甲矽烷基) 乙氧基) 甲基) -2H-咪唑-5-基) 乙基胺基甲酸三級丁酯 (14.4 毫克 , 0.025 毫莫耳) 溶解在最少量的醋酸乙酯中 , 接著加入氫氯酸 (在二噁烷中的 4N , 1.0 毫升) 。將混合物在氮氣下攪拌 3 天。在移除溶劑之後 , 將粗混合物以二乙醚處理 , 得到沉澱物 , 將其以過濾收集。將所得固體溶解在二甲基甲醯胺 (1.0 毫升) 中。將混合物冷卻至 0℃ , 並以羰基二咪唑 (4.7 毫克 , 1.1 當量) 及三乙胺 (7.5 微升 , 0.054 毫莫耳) 處理。將反應在 0℃ 下攪拌 5 分鐘 , 溫熱至室溫 , 攪拌 10 分鐘及以 3- (六氫吡啶-4-基) -3,4-二氫喹啉-2 (1H) -酮 (6.7 毫克 , 1.1 當量) 處理。將混合物在室溫下攪拌隔夜。移除溶劑及將殘餘物以管柱色層分離法純化 , 供給 7.2 毫克 (47% , 2 個步驟) 。¹H-NMR (CD₃OD , 500 MHz) δ 1.49-1.68 (m , 4H) , 2.44 (s , 3H) , 2.71-2.84 (m , 2H) , 3.20-3.27 (m , 4H) , 4.01-4.15 (m , 2H) , 4.19 (s , 2H) , 4.35 (m , 1H) , 5.12 (d , J=16.2 , 1H) , 5.21-5.30 (m , 2H) , 6.57-6.69 (m , 2H) , 6.80 (d , J=7.9 , 1H) , 6.82 (s , 1H) , 6.88-7.20 (m , 8H) , 7.91 (s , 1H) 。

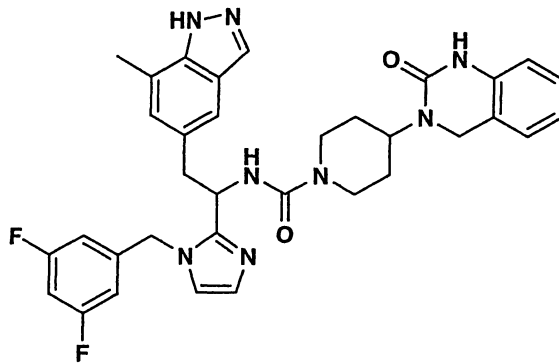
(172)

質譜值：607.71 (MH)⁺。

以同樣的方式製備以下的實例：

實例 69

(±)-N-(1-(1-(3,5-二氟基苯基)-1H-咪唑-2-基)-2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-甲醯胺



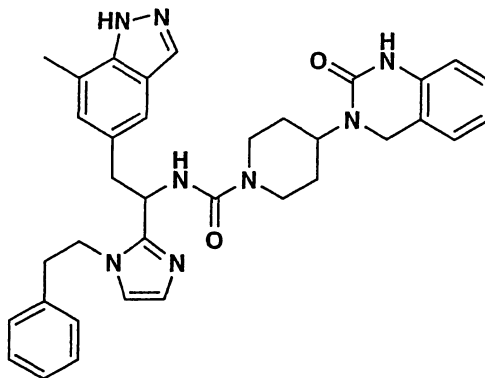
¹H-NMR (CD₃OD, 500 MHz, δ 1.50-1.67 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.71-2.82 (m, 2H), 3.06 (dd, J=7.0, 7.0, 1H), 3.21-3.31 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 4.06 (d, J=13.7, 1H), 4.13 (dd, J=13.1, 10.7, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.32-4.40 (m, 1H), 5.08-5.32 (m, 3H), 5.50 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.80 (d, J=7.9, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.94-6.99 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.89 (s, 1H)。質譜值：625.63 (MH)⁺。

實例 70

(±)-N-2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(1-苯乙基)-1H-

(173)

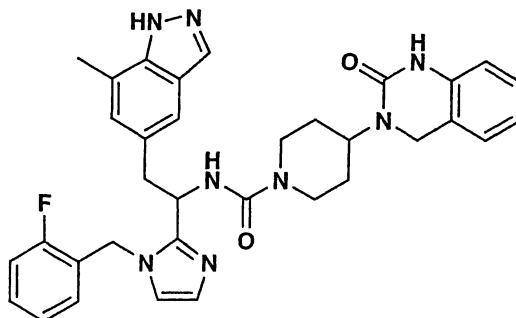
咪唑-2-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-甲醯胺



$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz,) δ 1.40-1.67 (m, 4H), 1.50-1.70 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.76-2.91 (m, 2H), 3.08-3.16 (m, 1H), 3.24 (dd, $J=7.6, 7.3$, 2H), 4.00-4.20 (m, 3H), 4.35 (m, 1H), 5.20 (m, 3H), 6.69-6.88 (m, 1H), 6.92-7.54 (m, 10H), 7.60-7.83 (m, 1H), 7.98 (s, 1H)。質譜值：603.30 (MH) $^+$ 。

實例 71

($\pm$)-N-(1-(1-(2-氟基苯基)-1H-咪唑-2-基)-2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-甲醯胺

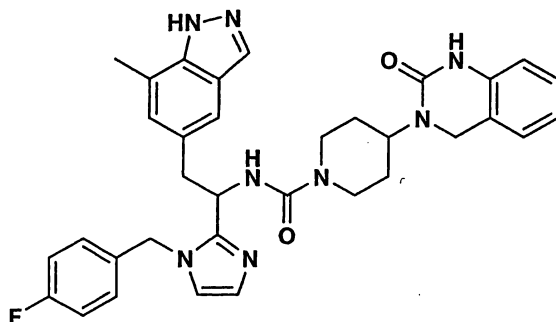


(174)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz,) δ 1.62-1.70 (m, 4H) , 2.50 (s, 3H) , 2.76-2.88 (m, 2H) , 3.37 (s, 1H) , 4.00 (s, 1H) , 4.04-4.13 (m, 2H) , 4.40-4.80 (m, 1H) , 4.27 (s, 2H) , 5.36-5.44 (m, 3H) , 6.79 (s, 1H) , 6.81 (s, 1H) , 6.91 (s, 1H) , 6.95-7.00 (m, 2H) , 7.08-7.20 (m, 4H) , 7.33 (s, 1H) , 7.58 (d, $J=1.9$, 1H) , 7.87 (d, $J=2.1$, 1H) , 7.98 (s, 1H) 。質譜值：607.71 (MH) $^+$ 。

實例 72

($\pm$) -N- (1- (1- (4-氟基苯甲基) -1H-咪唑-2-基) -2- (7-甲基-1H-吡啶-5-基) 乙基) -4- (2-氧基-1,2-二氫喹啉啉-3 (4H) -基) 六氫吡啶-1-甲醯胺



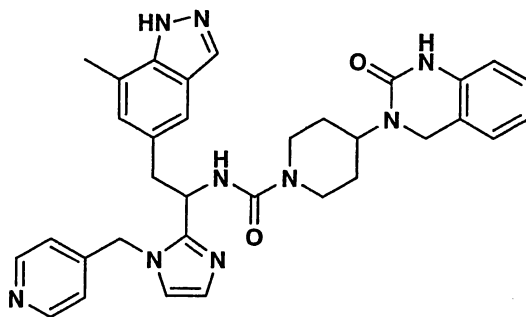
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz,) δ 1.60-1.72 (m, 4H) , 2.50 (s, 3H) , 2.78-2.90 (m, 2H) , 3.51-3.58 (m, 1H) , 4.00 (s, 1H) , 4.06-4.16 (m, 2H) , 4.28 (s, 2H) , 4.32-4.41 (m, 1H) , 5.28 (dd, $J=15.6$, 14.2, 2H) , 5.41 (m, 1H) , 6.80 (m, 1H) , 6.80 (d, $J=7.9$, 1H) , 6.91 (s, 1H) , 6.90-7.00 (m, 6H) , 7.14 (d, $J=7.3$, 1H) , 7.15-7.20 (m, 1H) , 7.31 (d, $J=2.1$, 1H) , 7.32 (s, 1H) , 7.58 (d,

(175)

$J=1.8, 1\text{H}$), 7.99 (s, 1H)。質譜值： 607.57 (MH)⁺。

實例 73

(±)-N-2-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(1-(吡啶-4-基甲基)-1H-咪唑-2-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-甲醯胺



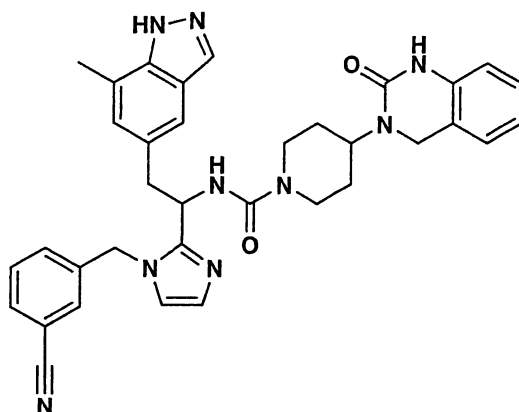
¹H-NMR (CD₃OD, 500 MHz,) δ 1.57-1.70 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.70-2.82 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.53-3.60 (m, 1H), 4.05 (bs, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.32-4.41 (m, 1H), 5.35-5.41 (m, 1H), 5.56-5.70 (m, 2H), 6.81 (d, $J=7.9$, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.97 (dd, $J=7.9, 7.9$, 1H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.56 (d, $J=2.1$, 1H), 7.75 (d, $J=1.8$, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.53 (s, 1H)。質譜值： 590.06 (MH)⁺。

實例 74

(±)-N-(1-(1-(3-氰基苯基)-1H-咪唑-2-基)-2-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-甲醯胺

200524601

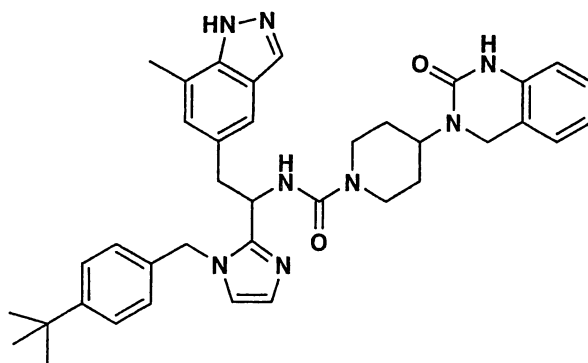
(176)



$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz,) δ 1.51-1.66 (m, 4H) , 2.46 (s, 3H) , 2.69-2.80 (m, 2H) , 3.20-3.30 (m, 2H) , 4.00-4.15 (m, 1H) , 5.14-5.35 (m, 3H) , 5.51 (s, 2H) , 6.80 (d, $J=7.6$, 1H) , 6.83 (s, 1H) , 6.97 (dd, $J=7.9$, 7.3, 1H) , 7.06 (m, 1H) , 7.08 (s, 1H) , 7.13 (s, 2H) , 7.16-7.20 (m, 3H) , 7.24 (s, 1H) , 7.30 (s, 1H) , 7.49 (d, $J=7.5$, 1H) , 7.91 (s, 1H) 。 質譜值 : 614.05 (MH) $^+$ 。

實例 75

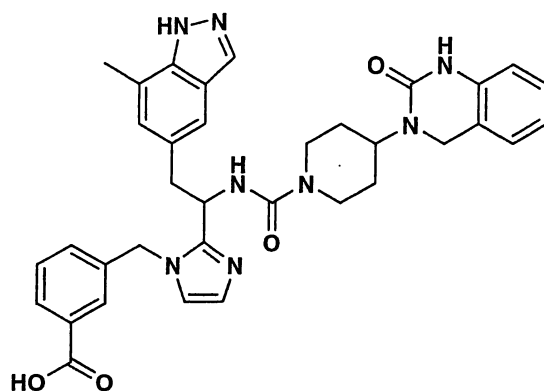
($\pm$) -N- (1- (1- (4-三級丁基苯甲基) -1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) 乙基) -4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3 (4H) -基) 六氫吡啶 -1-甲醯胺



MS : $t_R=2.46$ 分鐘 , 645.89 (MH) $^+$ 。

實例 76

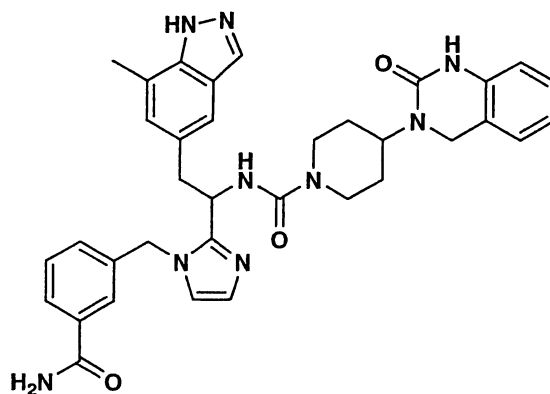
(±) -3- ((2-) 2- (7-甲基-1H-吡唑-5-基) -1- (4- (2-氧基-1,2-二氫喹啉-3 (4H) -基) 六氫吡啶-1-甲醯胺基) 乙基) -1H-咪唑-1-基) 甲基) 苯甲酸



及

實例 77

(±) -N- ((1- (1- (3-氨基甲醯基苯基) -1H-咪唑-2-基) -2- (7-甲基-1H-吡唑-5-基) 乙基) - (2-氧基-1,2-二氫喹啉-3 (4H) -基) 六氫吡啶-1-甲醯胺



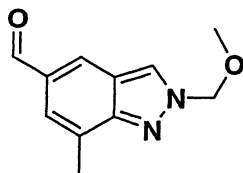
將 N- ((1- (1- (3-氨基甲醯基苯基) -1H-咪唑-2-基) -2- (7-甲基-1H-吡唑-5-基) 乙基) -4- (2-氧基-1,2-二氫喹

唑啉-3 (4H)-基) 六氫吡啶-1-甲醯胺 (33 毫克, 0.053 毫莫耳) 溶解在甲醇 (0.8 毫升) 中。將 1N 氫氧化鈉 (0.27 毫升, 0.27 毫莫耳) 加入該溶液中, 並將混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物以水稀釋及以氯仿/異丙醇之混合物萃取 (3X)。將組合的有機萃取物經硫酸鈉乾燥及濃縮。以製備性 HPLC 純化, 供給 6.1 毫克 (18%) 酸及 2.5 毫克 (8%) 甲醯胺。3-((2-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(4-(2-氧基-1,2-二氫噻唑啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-甲醯胺基)乙基)-1H-咪唑-1-基)甲基)苯甲酸: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ 1.49-1.73 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.67-2.89 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.46-3.59 (m, 1H), 3.98-4.13 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 5.31-5.53 (m, 4H), 6.80 (d, $J=8.2$, 1H), 6.88-7.01 (m, 1H), 7.09 (dd, $J=7.3, 7.0$, 1H), 7.12-7.22 (m, 2H), 7.29-7.36 (m, 3H), 7.39-7.64 (m, 3H), 7.97 (m, 2H)。質譜值: $633.40 (\text{MH})^+$ 。N-(1-(1-(3-胺甲醯基苯基)-1H-咪唑-2-基)-2-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)乙基)-(2-氧基-1,2-二氫噻唑啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-甲醯胺: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ 1.30-1.60 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.68-2.80 (m, 2H), 3.15-3.27 (m, 3H), 3.97-4.12 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 5.13-5.31 (m, 3H), 6.97 (d, $J=7.9$, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.93-6.99 (m, 2H), 7.01-7.24 (m, 7H), 7.26 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.76 (d, $J=7.9$, 1H), 7.93 (s, 1H)。質譜值: 632.91

(179)

(MH)⁺。

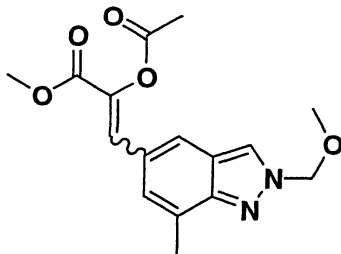
2-(甲氧基甲基)-7-甲基-2H-吲唑-5-甲醛



將氯甲基甲醚（7.50 毫升，1.8 當量）加入在 0℃ 下在四氫呋喃（200 毫升）中的 7-甲基吲唑-5-甲醛（8.80 公克，54.9 毫莫耳）與 N-甲基二環己胺（23.6 毫升，110 毫莫耳）之溶液中。允許反應逐漸溫熱至室溫隔夜。將反應濃縮，溶解在二乙醚中，以水、接著以 1M 氫氯酸、接著以水及接著以食鹽水清洗，經硫酸鎂乾燥及濃縮，得到油。將油溶解在醋酸乙酯中及以己烷處理，直到持續混濁為止。將懸浮液加熱，直到獲得澄清溶液為止，並將燒瓶放入冷凍器中。將所得結晶固體以刮勺壓碎，使其斷裂，將其再加熱，使一些固體溶解，並放入冷凍器中。將固體過濾，以非常冷的醚（-78℃）清洗及以空氣乾燥，得到 5.43 公克。將母液濃縮，再溶解在約 20 毫升醚中，冷卻至 -78℃ 及以接種的產物晶體處理。在 1 小時之後，將所得固體過濾，以冷醚（-78℃）清洗及以空氣乾燥，得到另外 1.05 公克（總產率 = 58%）。¹H-NMR（CDCl₃, 500 MHz）δ 2.66（s, 3H），3.44（s, 3H），5.73（s, 2H），7.59（s, 1H），8.09（s, 1H），8.32（s, 1H），9.97（s, 1H）。質譜值：205.19 (MH)⁺。

(180)

2-乙醯氧基-3-(2-(甲氧基甲基)-7-甲基-2H-吡啶-5-基)丙烯酸甲酯

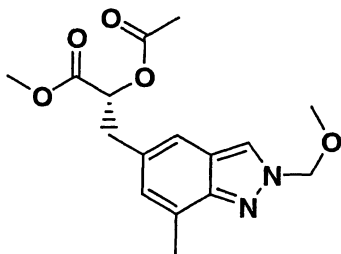


將氯化鋰（0.74 公克，17.5 毫莫耳）加入在四氫呋喃（25 毫升）中的 2-乙醯氧基-2-(二乙基磷醯基)醋酸甲酯（4.89 公克，18.2 毫莫耳）之溶液中。將反應攪拌，直到完全溶解為止。將反應冷卻至 -78°C ，並以四甲基胍（2.20 毫升，17.5 毫莫耳）處理，得到白色懸浮液，將其攪拌 10 分鐘。將 2-(甲氧基甲基)-7-甲基-2H-吡啶-5-甲醛（3.10 公克，15.2 毫莫耳）以一份加入其中。在 10 分鐘之後，將冰浴濃縮及將反應攪拌隔夜。將反應倒在水/二乙醚上，並將層分開。將醚化物以水及接著以食鹽水清洗，經硫酸鎂乾燥及濃縮。以管柱色層分離法得到回收的 2-(甲氧基甲基)-7-甲基-2H-吡啶-5-甲醛（0.57 公克，18%）及成為無色油的標題化合物（2.86 公克，59%）。NMR 顯示 3:2 之 Z 對 E 異構物之比，未將彼等分開。主要產物（Z 異構物）： ^1H -NMR（ CDCl_3 ，500 MHz） δ 2.25（s，3H），2.62（s，3H），3.40（s，3H），3.71（s，3H），5.69（s，2H），6.88（s，1H），7.09（s，1H），7.72（s，1H），8.10（s，1H）。質譜值：319.18（MH）⁺。少量產物（E 異構物）： ^1H -NMR（ CDCl_3 ，500

(181)

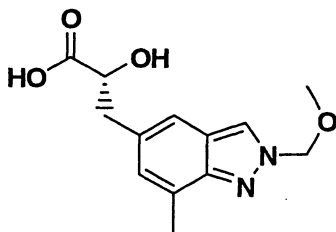
MHz) δ 2.35 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.69 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.14 (s, 1H)。質譜值：319.18 (MH)⁺。

(R)-2-乙醯氧基-3-(2-(甲氧基甲基)-7-甲基-2H-吡啶-5-基)丙酸甲酯



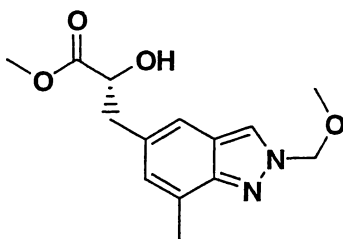
將在二氯甲烷 (20 毫升) 中的 2-乙醯氧基-3-(2-(甲氧基甲基)-7-甲基-2H-吡啶-5-基)丙烯酸甲酯 (2.80 公克, 8.8 毫莫耳) 之溶液以經由溶液的氮氣流脫氣。將成為固體的 (-)-1,2-雙(2R,5R)-2,5-二乙膦基)苯(環辛二烯)三氟甲基磺酸銻(I) (100 毫克, 0.016 當量) 快速加入該溶液中。將反應放置在氫氣 (55 psi) 下及搖動隔夜。將反應濃縮及以管柱色層分離法 (50% 醋酸乙酯/己烷) 純化, 得到成為無色油的 2.74 公克 (97%)。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 2.08 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.11 (dd, J=14.3, 8.9, 1H), 3.20 (dd, J=14.3, 4.6, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 5.26 (dd, J=8.9, 4.6, 1H), 5.68 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 8.02 (s, 1H)。

(R) -2-羥基 -3- (2- (甲氧基 甲基) -7-甲基 -2H-吡啶 -5-基) 丙酸



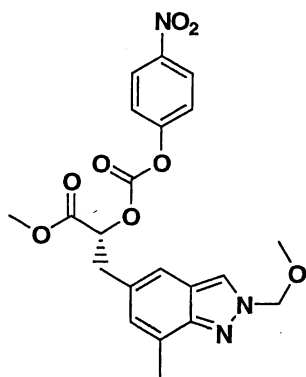
將在水 (20 毫升) 中的氫氧化鋰單水合物 (1.41 公克 , 4.0 當量) 之溶液加入在 0℃ 下在四氫呋喃 (20 毫升) 及甲醇 (20 毫升) 中的 (R) -2-乙醯氧基 -3- (2- (甲氧基 甲基) -7-甲基 -2H-吡啶 -5-基) 丙酸甲酯 (2.70 公克 , 8.4 毫莫耳) 之溶液中。將反應在 0℃ 下攪拌 1 小時。將反應濃縮 , 溶解在水 (5 毫升) 中 , 冷卻至 0℃ 及以 1M 氫氯酸處理 , 直到微酸性為止。將溶液以醋酸乙酯及接著以二氯甲烷極力萃取。將有機物組合 , 經硫酸鎂乾燥及濃縮 , 得到成為油的 1.40 公克 (63%) , 在一經放置時 , 則固化成結晶固體。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 2.40 (s , 3H) , 2.78 (dd , $J=14.0$, 7.9 , 1H) , 3.00 (dd , $J=14.0$, 4.0 , 1H) , 3.18 (s , 3H) , 4.24 (dd , $J=7.9$, 4.3 , 1H) , 5.47 (s , 2H) , 6.85 (s , 1H) , 7.22 (s , 1H) , 7.90 (s , 1H) 。質譜值 : 265.08 (MH) $^+$ 。

(R) -2-羥基 -3- (2- (甲氧基 甲基) -7-甲基 -2H-吡啶 -5-基) 丙酸甲酯



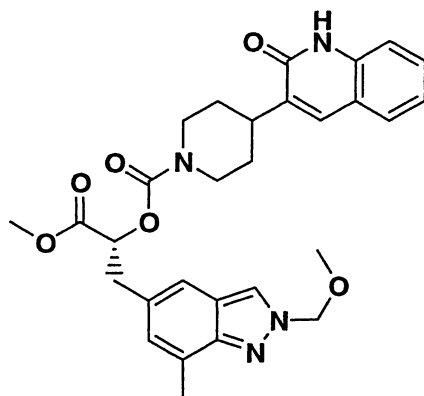
將 N-甲基-N'-硝基-N-亞硝基胍（1.17 公克，7.95 毫莫耳）以渦動分式（無攪拌棒）少量加入在 0℃ 下的 5M 氫氧化鈉（20 毫升）與二乙醚（60 毫升）之不均勻混合物中。在加完之後，允許混合物在 0℃ 下以偶爾渦動方式放置 15 分鐘。將醚化物部份轉移至在二氯甲烷（20 毫升）中的（R）-2-羥基-3-（2-（甲氧基甲基）-7-甲基-2H-吡啶-5-基）丙酸（1.40 公克，5.30 毫莫耳）之懸浮液中，直到固體全部溶解及維持黃色為止。允許反應在室溫下放置約 5 分鐘，然後以起泡的氮氣流經溶液，移除未反應的重氮甲烷。將反應濃縮及以管柱色層分離法（50%→75%醋酸乙酯/己烷）純化，得到成為無色油的 1.47 公克（100%）。¹H-NMR（CDCl₃, 500 MHz）δ 1.60（bs, 1H），2.58（s, 3H），2.95（dd, J=13.9, 7.0, 1H），3.14（dd, J=13.9, 4.0, 1H），3.36（s, 3H），3.76（s, 3H），4.46（bm, 1H），5.65（s, 2H），6.90（s, 1H），7.31（s, 1H），7.99（s, 1H）。質譜值：279.11 (MH)⁺。

（R）-3-（2-（甲氧基甲基）-7-甲基-2H-吡啶-5-基）-2-（（4-硝苯氧基）羰氧基）丙酸甲酯



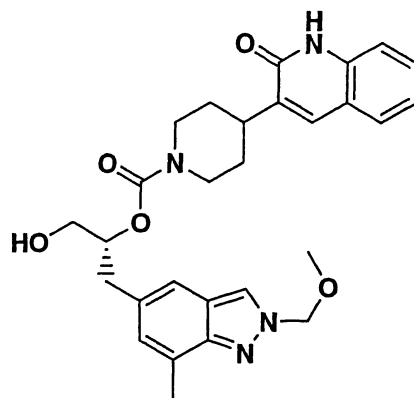
將氨基甲酸 4-硝苯酯（1.58 公克，1.5 當量）及 N,N-二甲基胺基吡啶（10 毫克）加入在 0℃ 下在二氯甲烷（27 毫升）中的（R）-2-羥基-3-（2-（甲氧基甲基）-7-甲基-2H-吡啶-5-基）丙酸甲酯（1.45 公克，5.21 毫莫耳）與二異丙基乙胺（2.73 毫升，3.0 當量）之溶液中。移除冰浴及持續攪拌 7 小時。將反應以另外一份二異丙基乙胺（1.5 毫升，1.65 當量）、氨基甲酸 4-硝苯酯（1.6 公克，1.5 當量）及 N,N-二甲基胺基吡啶（10 毫克）處理，並攪拌隔夜。將反應濃縮，溶解在醋酸乙酯中，以水、接著以 1M 硫酸氫鉀、接著以飽和碳酸氫鈉（5X）及接著以食鹽水清洗，經硫酸鎂乾燥及濃縮，得到成為淺棕色油的 6.00 公克（定量），立即使用未純化的該油。質譜值：444.10 (MH)⁺。

（R）-4-（2-氧基-1,2-二氫喹啉-3-基）六氫吡啶-1-羧酸 1-甲氧基-3-（2-（甲氧基甲基）-7-甲基-2H-吡啶-5-基）-1-氧基丙-2-酯



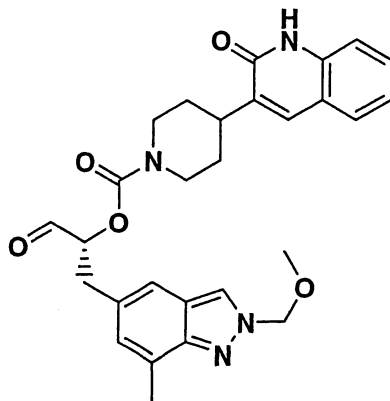
將粗 (R) -3-(2-(甲氧基甲基) -7-甲基 -2H-吡啶 -5-基) -2-((4-硝基氧基) 羧基) 丙酸甲酯 (2.31 公克 , 5.20 毫莫耳) 、 3-(六氫吡啶 -4-基) 喹啉 -2 (1H) -酮 (1.78 公克 , 1.5 當量) 、 二異丙基乙胺 (1.82 毫升 , 2.0 當量) 及二甲基甲醯胺 (20 毫升) 裝入燒瓶中。將反應在室溫下攪拌 8 小時及在真空下濃縮。將所得殘餘物溶解在醋酸乙酯中 , 並以水清洗 , 得到懸浮液 , 將以醋酸乙酯及接著以二氯甲烷徹底萃取。將有機物經硫酸鎂乾燥及濃縮。以管柱色層分離法 (25% 醋酸乙酯 / 己烷 → 10% 甲醇 / 醋酸乙酯) 純化 , 得到成為淺黃色粉末狀固體的 2.04 公克 (86%) 。質譜值 : 533.30 (MH)⁺。

(R) -4-(2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3-基) 六氫吡啶 -1-羧酸 1-羥基 -3-(2-(甲氧基甲基) -7-甲基 -2H-吡啶 -5-基) 丙 -2-酯



將 (R) -4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3-基) 六氫吡啶 -1-羧酸 1-甲氧基 -3- (2- (甲氧基甲基) -7-甲基 -2H-吲唑 -5-基) -1-氧基丙 -2-酯 (0.70 公克 , 1.32 毫莫耳) 溶解在四氫呋喃 (10 毫升) 中及冷卻至 0℃ 。將硼氫化鋰 (0.12 公克 , 4.0 當量) 加入該溶液中。在 30 分鐘之後 , 移除冰浴及將混合物在室溫下攪拌 3 小時。將反應混合物以醋酸乙酯稀釋及以 10% 檸檬酸小心中止 , 將有機層分開 , 並以水 (2X) 及食鹽水 (2X) 清洗 , 經硫酸鈉乾燥及濃縮 , 供給 0.68 公克 (99%) , 使用未純化之該產物。質譜值 : 505.3 (MH)⁺。

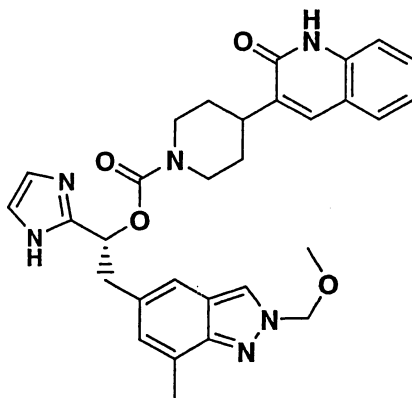
(R) -4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3-基) 六氫吡啶 -1-羧酸 3- (2- (甲氧基甲基) -7-甲基 -2H-吲唑 -5-基) -1-氧基丙 -2-酯



將 4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3-基) 六氫吡啶 -1-羧酸 1-羥基 -3- (2- (甲氧基甲基) -7-甲基 -2H-吡啶 -5-基) 丙 -2-酯 (0.65 公克 , 1.29 毫莫耳) 溶解在無水二甲基肼 (5.0 毫升) 中。加入三乙胺 (0.54 毫升 , 3.87 毫莫耳) , 並將反應混合物使用冰浴冷卻至約 5℃。加入一份在二甲基肼 (4.0 毫升) 中的三氧化硫吡啶複合物 (0.62 公克 , 3.87 毫莫耳) 之溶液。在 1 分鐘之後 , 移除冰浴及將反應混合物在室溫下攪拌 20 分鐘。將反應混合物倒入冰漿裝及以醋酸乙酯萃取 (3X)。將組合的有機萃取物以 10% 檸檬酸 (2X)、水 (2X)、5% 碳酸氫鈉 (2X) 及食鹽水 (2X) 清洗 , 經硫酸鈉乾燥及濃縮。以管柱色層分離法供給 0.55 公克 (85%)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 1.90 (s, 3H) , 2.48 (m, 2H) , 2.51 (m, 2H) , 2.71-2.95 (m, 4H) , 4.51 (m, 1H) , 4.72-4.84 (m, 1H) , 6.31-6.46 (m, 1H) , 6.91 (d, J=4.0, 1H) , 8.36 (s, 1H) , 11.74 (s, 1H)。質譜值 : 503.3 (MH)⁺。

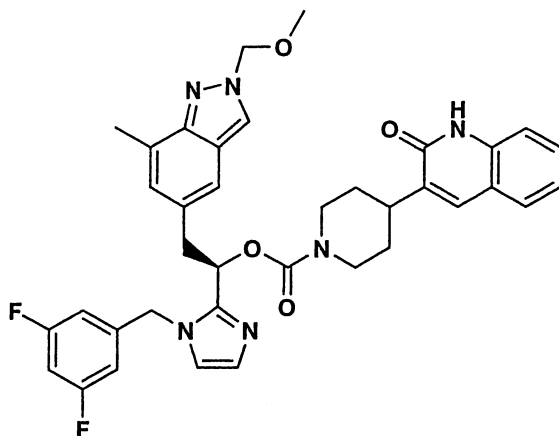
(R) -4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3-基) 六氫吡啶 -1-羧酸 1- (1H-咪唑 -2-基) -2- (2- (甲氧基甲基) -7-甲基 -2H-吡

唑-5-基)乙酯



將 4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3-基)六氫吡啶-1-羧酸 3-(2-(甲氧基甲基)-7-甲基-2H-咪唑-5-基)-1-氧基丙-2-酯(0.53 公克, 1.06 毫莫耳)與乙二醛三聚物(0.22 公克, 1.06 毫莫耳)在 1,4-二噁烷/水之混合物(6:1, 7.0 毫升)中組合。將在水中的 28%氨(0.12 毫升, 3.18 毫莫耳)加入該組合中, 並將反應在 80℃ 下攪拌 16 小時。在冷卻至室溫之後, 移除溶劑, 並將粗混合物溶解在二氯甲烷中, 將其水(2X)及食鹽水(2X)清洗, 經硫酸鎂乾燥及濃縮。以管柱色層分離法供給 0.22 公克(40%)。質譜值: 541.4 (MH)⁺。

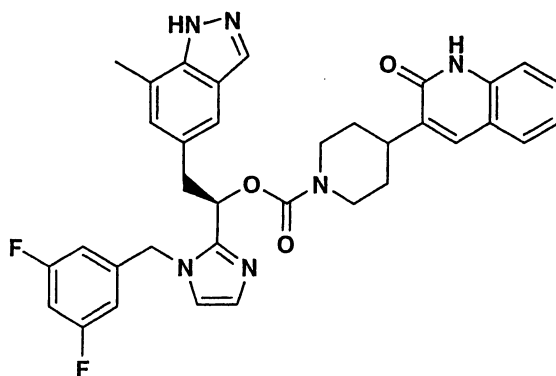
(R)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3-基)六氫吡啶-1-羧酸 1-(1-(3,5-二氟基苯基)-1H-咪唑-2-基)-2-(2-(甲氧基甲基)-7-甲基-2H-咪唑-5-基)乙酯



將 4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3-基) 六氫吡啶 -1-羧酸 1- (1H-咪唑 -2-基) -2- (2- (甲氧基甲基) -7-甲基 -2H-咪唑 -5-基) 乙酯 (102 毫克 , 0.19 毫莫耳) 、 3,5-二氟基苯甲基溴 (27.0 微升 , 0.21 毫莫耳 , 1.1 當量) 與碳酸鉀 (54 毫克 , 3.0 當量) 在二甲基甲醯胺 (2.0 毫升) 中組合。在室溫下攪拌 16 小時之後 , 在真空中移除反應混合物 , 並將殘餘物以管柱色層分離法純化 , 供給 72.0 毫克 (57%) 。質譜值 : 667.4 (MH)⁺。

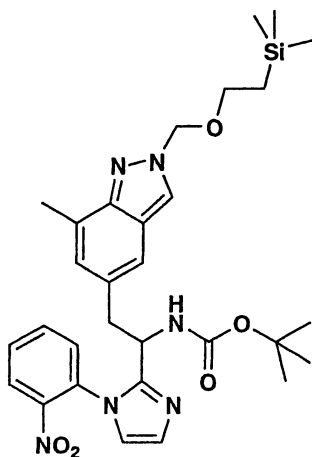
實例 78

(R) -4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3-基) 六氫吡啶 -1-羧酸 1- (1- (3,5-二氟基苯甲基) -1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -2H-咪唑 -5-基) 乙酯



將 4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3-基) 六氫吡啶 -1-羧酸 1- (1- (3,5-二氟基苯甲基) -1H-咪唑 -2-基) -2- (2- (甲氧基甲基) -7-甲基 -2H-吡啶 -5-基) 乙酯 (72.0 毫克 , 0.108 毫莫耳) 與乙醯氯 (0.18 毫升) 在甲醇 (2.0 毫升) 中組合 , 並在回流下加熱 1 小時。在冷卻至室溫之後 , 在真空中移除溶劑。以管柱色層分離法供給 47 毫克 (70%) 。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ 1.38-2.05 (m, 3H) , 2.45 (s, 3H) , 2.70-3.05 (m, 3H) , 3.24 (dd, $J=7.3$, 7.3, 1H) , 3.45-3.55 (m, 1H) , 4.05-4.40 (m, 2H) , 5.05-5.45 (m, 2H) , 5.50 (s, 1H) , 5.95 (bs, 1H) , 6.34-6.90 (m, 4H) , 7.17 (s, 1H) , 7.25 (m, 2H) , 7.34 (d, $J=8.2$, 1H) , 7.45-7.75 (m, 3H) , 7.90 (s, 1H) 。 質譜值 : 623.3 (MH) $^+$ 。

($\pm$) -2- (7-甲基 -2- ((2-三甲基甲矽烷基) 乙氧基) 甲基) -2H-吡啶 -5-基) -1- (1- (2-硝基苯基) -1H-咪唑 -2-基) 乙基胺基甲酸三級丁酯

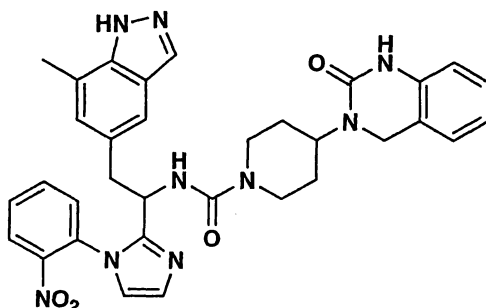


將 1- (1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -2- { { 2- { 三甲

基 甲 矽 烷 基 } 乙 氧 基 } 甲 基 } -2H-吡 啶 -5-基 } 乙 基 胺 基
甲 酸 三 級 丁 酯 (25 毫 克 , 0.53 毫 莫 耳) 、 1-氟 基 -2-硝 基
苯 (14 毫 克 , 0.13 毫 莫 耳) 與 碳 酸 鉀 (18.2 毫 克 , 0.13
毫 莫 耳) 在 乙 腈 (1.0 毫 升) 中 的 組 合 , 並 經 由 在 125℃
下 的 微 波 加 熱 30 小 時 。 將 反 應 濃 縮 , 溶 解 在 二 氯 甲 烷 中
 , 並 以 水 (2X) 及 食 鹽 水 (2X) 清 洗 , 經 硫 酸 鈉 乾 燥 及
濃 縮 。 以 管 柱 色 層 分 離 法 純 化 , 供 給 20.4 毫 克 (65%) 。

實 例 79

(±) -N- (2- (7-甲 基 -1H-吡 啶 -5-基) -1- (1- (2-硝 基
基) -1H-咪 啶 -2-基) 乙 基) -4- (2-氧 基 -1,2-二 氫 喹 啶 啉 -
3 (4H) -基) 六 氫 吡 啶 -1-甲 醯 胺

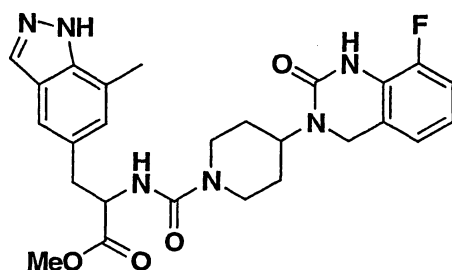


將 2- (7-甲 基 -2- ((2- (三 甲 基 甲 矽 烷 基) 乙 氧 基
) 甲 基) -2H-吡 啶 -5-基) -1- (1- (2-硝 基 苯 基) -1H-咪 啶 -
2-基) 乙 基) 胺 基 甲 酸 三 級 丁 酯 (20.4 毫 克 , 0.034 毫 莫
耳) 溶 解 在 三 氟 甲 酸 /二 氯 甲 烷 之 混 合 物 (1:1 , 2 毫 升)
中 , 並 在 氮 氣 下 攪 拌 3 小 時 。 在 真 空 中 移 除 溶 劑 , 並 將 所
得 粗 混 合 物 通 過 強 陽 離 子 交 換 管 柱 。 在 以 數 體 積 甲 醇 清 洗
管 柱 之 後 , 以 在 甲 醇 中 的 2M 氫 清 洗 管 柱 , 獲 得 希 望 的 胺
 , 在 濃 縮 之 後 立 即 溶 解 在 二 甲 基 甲 醯 胺 (1.0 毫 升) 中 。

(192)

將混合物冷卻至 0℃ 及以羰基二咪唑（6.0 毫克，0.036 毫莫耳，1.1 當量）處理。將反應在 0℃ 下攪拌 5 分鐘，溫熱至室溫，攪拌 10 分鐘，以 3-（六氫吡啶-4-基）-3,4-二氫喹啉-2（1H）-酮（8.3 毫克，0.036 毫莫耳，1.1 當量）處理，並在室溫下攪拌隔夜。將溶劑蒸發及將殘餘物以管柱色層分離法純化，供給 4.0 毫克（13%，2 個步驟）。¹H-NMR（CD₃OD, 500 MHz） δ 1.50-1.78（m, 5H），2.50（s, 3H），2.70-2.95（m, 2H），3.90-4.35（m, 4H），4.40-4.60（m, 1H），5.50（s, 1H），6.71-7.88（m, 11H），7.70（m, 1H），7.95（s, 1H），8.26（d, J=8.6, 1H）。質譜值：620.48 (MH)⁺。

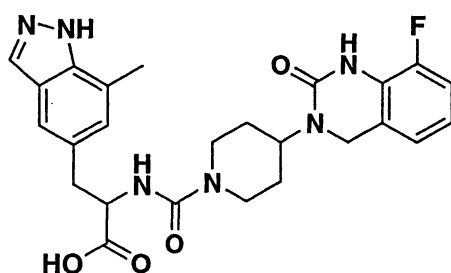
（±）-2-（4-（8-氟基-1,2-二氫-2-氧基喹啉-3（4H）-基）六氫吡啶-1-甲醯胺基）-3-（7-甲基-1H-吡啶-5-基）丙酸甲酯



將在四氫呋喃（15 毫升）中的 2-胺基-3-（7-甲基-1H-吡啶-5-基）丙酸甲酯（0.36 公克，1.54 毫莫耳）之攪拌溶液在 0℃ 下以羰基二咪唑（0.20，1.1 當量）處理。將反應在 0℃ 下攪拌 5 分鐘，溫熱至室溫，攪拌 10 分鐘及以 8-氟基-3,4-二氫-3-（六氫吡啶-4-基）喹啉-2（1H

) - 酮 (0.38 公克 , 1.1 當量) 處理。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將溶劑蒸發及將殘餘物以管柱色層分離法純化 , 得到成為白色粉末的 0.41 公克 (53%) 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.53-1.68 (m, 4H) , 2.48 (s, 3H) , 2.82 (m, 2H) , 3.05 (m, 6H) , 3.09 (dd, $J_{AB}=13.7$, 6.1, 1H) , 3.14 (dd, $J_{AB}=14.0$, 6.1, 1H) , 3.35 (bs, 1H) , 3.68 (s, 1H) , 3.88-4.02 (m, 2H) , 4.22 (d, $J_{AB}=15.6$, 1H) , 4.25 (d, $J_{AB}=15.3$, 1H) , 4.44 (m, 1H) , 4.71 (dd, $J=6.1$, 6.1, 1H) , 6.78 (d, $J=7.3$, 1H) , 6.84 (ddd, $J=7.6$, 7.6, 4.9, 1H) , 6.88-6.95 (m, 2H) , 7.28 (s, 1H) , 7.91 (s, 1H) 。質譜值 : 590.25 (MH) $^+$ 。

($\pm$) -2- (4- (8-氟基 -2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3 (4H) -基) 六氫吡啶 -1-甲醯胺基) -3- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) 丙酸



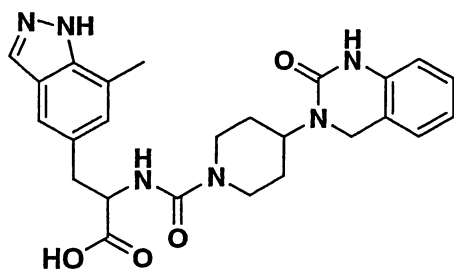
將在 1:1 之四氫呋喃 / 甲醇 (30 毫升) 中的 ($\pm$) -2- (4- (8-氟基 -2-氧基 -1,2-二氫 -2-氧基喹啉 -3 (4H) -基) 六氫吡啶 -1-甲醯胺基) -3- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) 丙酸甲酯 (0.4 公克 , 0.79 毫莫耳) 之懸浮液在室溫下以在水 (4 毫升) 中的氫氧化鋰 (83 毫克 , 2.5 當量) 之溶液

(194)

處理，並在室溫下攪拌隔夜。將溶劑蒸發，並將 pH 以 1N 氫氯酸調整成約 1。將所得白色懸浮液在 4℃ 下貯存隔夜，並以過濾收集產物，以少量水清洗及在真空中乾燥，供給成為白色粉末的 0.21 公克（74%）。質譜值：495.06 (MH)⁺。

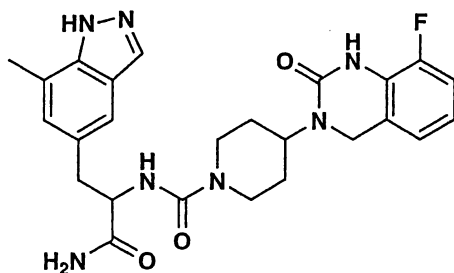
以同樣的方式製備：

(±) -2-(4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)-六
氫吡啶-1-甲醯胺基)-3-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)丙酸



質譜值：477.12 (MH)⁺。

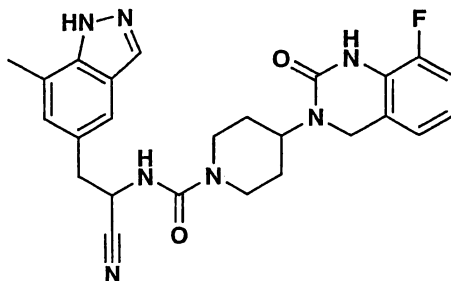
(±) -N-(1-胺基-3-{7-甲基-1H-吡啶-5-基}-1-氧基
丙-2-基)-3-(8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3〔4H〕-
基)六氫吡啶-1-甲醯胺



將在二甲基甲醯胺（10 毫升）中的 2-(4-{8-氟基-

2-氧基-1,2-二氫喹啉-3〔4H〕-基} 六氫吡啶-1-甲醯胺基)-3-(7-甲基-1H-吡啶-5-基) 丙酸 (0.30 公克, 0.61 毫莫耳) 之攪拌溶液冷卻至 0℃, 並依序以二氯甲烷 (5 毫升)、在甲醇中的 7N 氨 (0.18 毫升, 2 當量)、N,N-二異丙基乙胺 (0.27 毫升, 2.5 當量) 及 PyBop® (0.34 公克, 0.73 毫莫耳) 處理。將溶液攪拌 1.5 小時及濃縮。將產物以管柱色層分離法純化, 得到 0.25 公克 (82%)。質譜值: 494.08 (MH)⁺。

(±)-N-(1-氰基-2-{7-甲基-1H-吡啶-5-基} 乙基)-4-(8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3〔4H〕-基) 六氫吡啶-1-甲醯胺



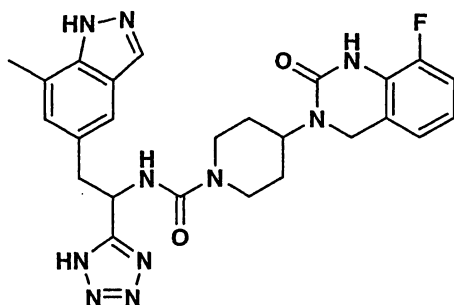
將在吡啶 (8 毫升) 中的 N-(1-胺基-3-{7-甲基-1H-吡啶-5-基}-1-氧基丙-2-基)-3-(8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3〔4H〕-基) 六氫吡啶-1-甲醯胺 (0.25 公克, 0.5 毫莫耳) 之攪拌溶液在 0℃ 下以三氟醋酸酐 (0.35 毫升, 5.0 當量) 處理。將混合物攪拌 30 分鐘及以加入過量的甲醇終止。將溶劑蒸發, 並將粗混合物溶解在醋酸乙酯中, 將其以 5% 檸檬酸 (2X)、水 (2X) 及食鹽水 (2X) 清洗, 經硫酸鈉乾燥及濃縮。將殘餘物以管柱色層分離法

(196)

純化，供給 0.25 公克（100%）。質譜值：477.04 (MH)⁺。

實例 80

(±)-4-(8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3〔4H〕-基)-N-(2-{7-甲基-1H-吡啶-5-基}-1-{1H-吡啶-5-基}乙基)六氫吡啶-1-甲醯胺



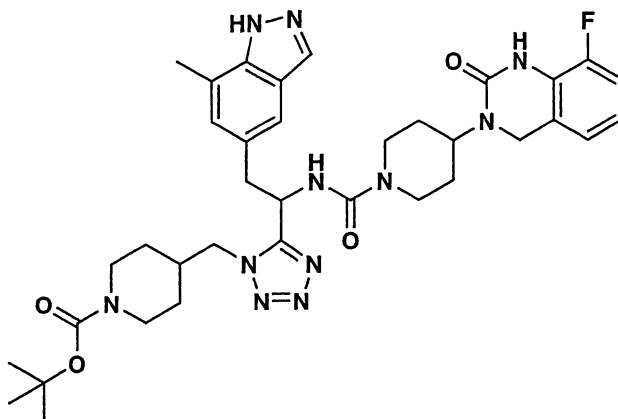
將在四氫呋喃（6 毫升）中的 4-N-(1-氟基-2-{7-甲基-1H-吡啶-5-基}乙基)-4-(8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3〔4H〕-基)六氫吡啶-1-甲醯胺（0.25 公克，0.5 毫莫耳）之攪拌溶液以疊氮基三甲基錫（0.16 公克，0.77 毫莫耳）處理。將所得懸浮液在回流下加熱隔夜。移除溶劑。將粗產物溶解在醋酸乙酯中，以水（2X）及食鹽水（2X）清洗，經硫酸鈉乾燥及濃縮。將殘餘物以管柱色層分離法純化，供給 0.19 公克（73%）。MS: t_R=1.44 分鐘，519.10 (MH)⁺。

(±)-4-(5-(1-(4-(8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3〔4H〕-基)六氫吡啶-1-甲醯胺基)-2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)乙基)-1H-四唑-1-基)甲基)六氫吡啶-1-羧

200524601

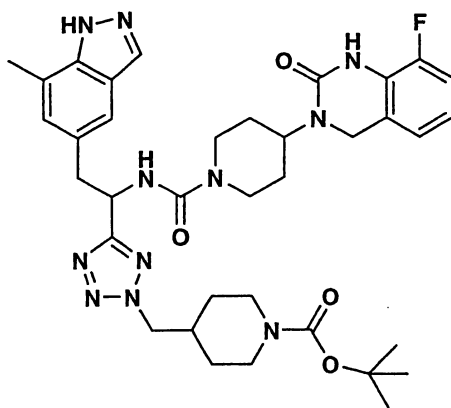
(197)

酸三級丁酯



及

(±)-4-({ 5-(1-[4-(8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3〔4H〕-基)六氫吡啶-1-甲醯胺基]-2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)乙基)-2H-四唑-1-基} 甲基)六氫吡啶-1-羧酸三級丁酯

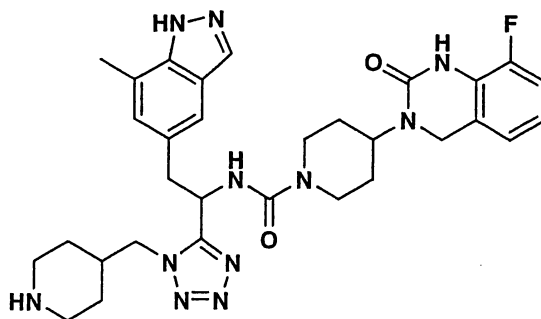


將三苯膦 (27.5 毫克， 0.11 毫莫耳) 以一份加入在 0℃ 下在無水四氫呋喃 (3.0 毫升) 中的 4-(8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3〔4H〕-基) -N-(2 { 7-甲基-1H-吡啶-5-基 } -1- { 1H-四唑-5-基 } 乙基) 六氫吡啶-1-甲醯胺 (50 毫克， 0.1 毫莫耳) 與 4-(羥甲基) 六氫吡啶-1-羧

酸三級丁酯（22 毫克，0.1 毫莫耳）之攪拌溶液中，接著逐滴加入偶氮二羧酸二乙酯（10 微升，0.105 毫莫耳）。將所得混合物在 0℃ 下短暫攪拌，並接著允許溫熱至室溫。在 16 小時之後，移除溶劑，並將殘餘物以管柱色層分離法純化，供給 4-（{ 5-（1-〔 4-（8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3〔4H〕-基）六氫吡啶-1-甲醯胺基〕-2-（7-甲基-1H-吡啶-5-基）乙基）-1H-四唑-1-基} 甲基）六氫吡啶-1-羧酸三級丁酯。MS: $t_R=1.44$ 分鐘，716.17 (MH)⁺；及 4-（{ 5-（1-〔 4-（8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3〔4H〕-基）六氫吡啶-1-甲醯胺基〕-2-（7-甲基-1H-吡啶-5-基）乙基）-2H-四唑-1-基} 甲基）六氫吡啶-1-羧酸三級丁酯。MS: $t_R=1.45$ 分鐘，716.16 (MH)⁺。

實例 81

（±）-4-（8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3〔4H〕-基）-N-（2-〔7-甲基-1H-吡啶-5-基〕-1-〔1-（六氫吡啶-4-基甲基）-1H-四唑-5-基〕乙基）六氫吡啶-1-甲醯胺



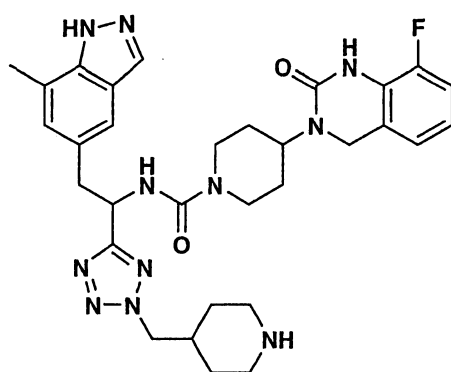
將 4-（{ 5-（1-〔 4-（8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3〔4H〕-基）六氫吡啶-1-甲醯胺基〕-2-（7-甲基-1H-吡啶-5-基）乙基）-1H-四唑-1-基} 甲基）六氫吡啶-1-羧

(199)

酸三級丁酯（10 毫克，0.014 毫莫耳）溶解在 1:1 之三氟甲酸與二氯甲烷之混合物（1.0 毫升）中，並在室溫下攪拌 30 分鐘。在減壓下移除溶劑，並將化合物在真空中經 2 小時乾燥，供給 5.9 毫克（68%）。¹H-NMR（CD₃OD, 500 MHz） δ 1.20-1.48（m, 4H），1.50-1.79（m, 5H），2.24（dd, J=12.5, 8.6, 1H），2.50（s, 3H），2.57（dd, J=11.6, 11.3, 1H），3.18（bs, 2H），3.47（s, 1H），4.01-4.40（m, 7H），5.29（dd, J=8.2, 7.9, 1H），6.90-7.15（m, 4H），7.37（s, 1H），7.98（s, 1H），8.00（s, 1H）。質譜值：616.20 (MH)⁺。

實例 82

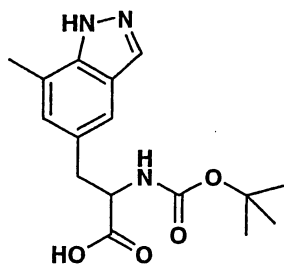
（±）-4-（8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3〔4H〕-基）-N-（2-〔7-甲基-1H-吡啶-5-基〕-1-〔2-（六氫吡啶-4-基甲基）-1H-四唑-5-基〕乙基）六氫吡啶-1-甲醯胺



將 4-（〔5-（1-〔4-（8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3〔4H〕-基）六氫吡啶-1-甲醯胺基〕-2-（7-甲基-1H-吡啶-5-基）乙基〕-2H-四唑-1-基〕甲基）六氫吡啶-1-羧酸三級丁酯（5.5 毫克，0.008 毫莫耳）溶解在三氟甲酸 /

二氯甲烷之混合物（1:1，1.0 毫升）中，並在室溫下攪拌 30 分鐘。在減壓下移除溶劑，並將化合物在真空中經 2 小時乾燥，供給 2.6 毫克（53%）。 $^1\text{H-NMR}$ （ CD_3OD ，500 MHz） δ 1.27-1.77（m，9H），2.27（bs，1H），2.54（s，3H），2.65（s，1H），2.74-2.95（m，4H），4.06-4.25（m，4H），4.87（m，1H），4.52-4.62（m，2H），5.42（dd， $J=8.5$ ，7.3，1H），6.90-7.03（m，3H），7.12（s，1H），7.36（s，1H），7.96（s，1H）。質譜值：616.20 (MH) $^+$ 。

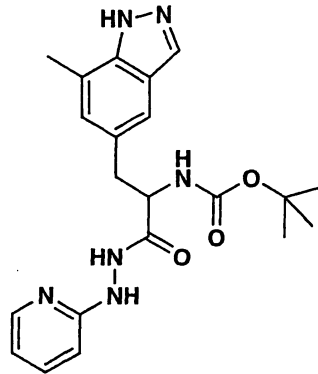
（±）-2-（三級丁氧基羰基）-3-（7-甲基-1H-吡啶-5-基）丙酸



將 2-胺基-3-（7-甲基-1H-吡啶-5-基）丙酸甲酯（4.8 公克，20.6 毫莫耳）與二碳酸二三級丁酯（11.2 公克，51.5 毫莫耳）在 1,4-二噁烷/水之混合物（3:1，108 毫升）中組合。將 10N 氫氧化鈉（35 毫升）加入該溶液中，並將混合物在室溫下攪拌隔夜。在移除溶劑之後，將粗混合物以水稀釋及以二乙醚萃取（2X）。將水相以加入的濃縮氫氯酸小心酸化成約 pH2.0 及以醋酸乙酯萃取（3X）。將有機物匯聚在一起，以食鹽水（2X）清洗，經硫酸鈉乾燥及濃縮，供給 15.6 公克（76%）。質譜值：320.10 (MH) $^+$ 。

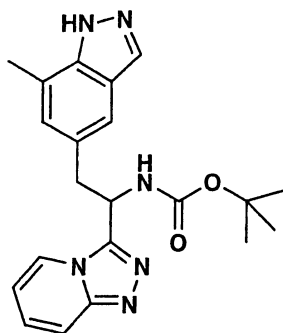
(201)

(±) -1- { 2- (吡啶 -2-基) 肼基 } -3- (7-甲基 -1H-吲唑 -5-基) -1-氧基丙 -2-基胺基甲酸三級丁酯



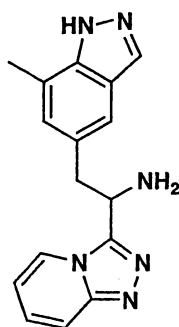
將 2- (三級丁氧基羰基) -3- (7-甲基 -1H-吲唑 -5-基) 丙酸 (0.1 公克 , 0.31 毫莫耳) 與 氨基甲酸異丁酯 (49 微升 , 0.37 毫莫耳) 在 0℃ 下在無水四氫呋喃 (4.0 毫升) 中組合。將三乙胺 (0.13 毫升 , 0.93 毫莫耳) 加入反應混合物中 , 將其短暫攪拌 , 然後加入 2-肼基吡啶二鹽酸鹽 (58 毫克 , 0.31 毫莫耳) 。允許反應混合物溫熱至室溫隔夜。將反應濃縮 , 再溶解在二氯甲烷中 , 以水 (2X) 及食鹽水 (2X) 清洗 , 經硫酸鈉乾燥及濃縮。以管柱色層分離法供給 70.0 毫克 (55%) 。質譜值 : 411.07 (MH)⁺。

(±) -1- ([1,2,4] 三唑並 [4,3-a] 吡啶 -3-基) -2- (7-甲基 -1H-吲唑 -5-基) 乙基胺基甲酸三級丁酯



將 1- { 2- (吡啶 -2-基) 胥基 } -3- (7-甲基 -1H-吲唑 -5-基) -1-氧基丙 -2-基胺基甲酸三級丁酯 (70 毫克 , 0.17 毫莫耳) 、 三苯膦 (54 毫克 , 0.2 毫莫耳) 與三甲基甲矽烷基疊氮化物 (25 微升 , 0.19 毫莫耳) 在 0℃ 下在無水四氫呋喃 (2.0 毫升) 中組合。將偶氮二羧酸二乙酯 (33 微升 , 0.2 毫莫耳) 加入反應混合物中 , 供給棕色溶液 , 將其在室溫下攪拌 2 小時。在真空中移除溶劑 , 並將粗混合物以管柱色層分離法純化 , 供給 45.2 毫克 (71%) 。質譜值 : 393.04 (MH)⁺。

(±) -1- ([1,2,4] 三唑並 [4,3-a] 吡啶 -3-基) -2- (7-甲基 -1H-吲唑 -5-基) 乙胺

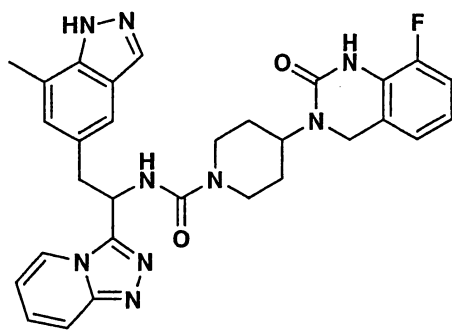


將 1- ([1,2,4] 三唑並 [4,3-a] 吡啶 -3-基) -2- (7-甲基 -1H-吲唑 -5-基) 乙基胺基甲酸三級丁酯 (43.2 毫克 , 0.11 毫莫耳) 溶解在三氟醋酸 / 二氯甲烷之混合物 (1:1

，2 毫升）中，並在氮氣下攪拌 1 小時。在真空中移除溶劑，並將所得粗混合物通過強陽離子交換管柱。在以數體積甲醇清洗管柱之後，以在甲醇中的 2M 氨清洗管柱，獲得希望的胺。以濃縮供給 33 毫克（93%）粗產物，使用未純化之該產物。¹H-NMR（CD₃OD，300 MHz） δ 2.41（s，3H），3.50-3.66（m，2H），5.50（bs，2H），6.63（dd，J=6.6，6.2，1H），6.95（s，1H），7.11-7.20（s，1H），7.38（s，1H），7.71（d，J=9.2，1H），7.88（d，J=7.0，1H），7.91（s，1H）。質譜值：293.02（MH）⁺。

實例 83

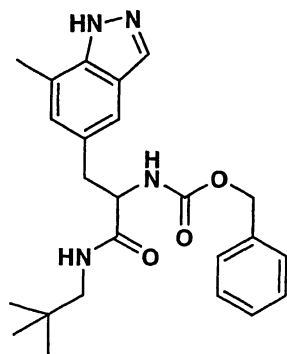
（±）-N-（1-（〔1,2,4〕三唑並〔4,3-a〕吡啶-3-基）-2-（7-甲基-1H-吡啶-5-基）乙基）-4-（8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3（4H）-基）六氫吡啶-1-甲醯胺



將在二甲基甲醯胺（1.0 毫升）中的 1-（〔1,2,4〕三唑並〔4,3-a〕吡啶-3-基）-2-（7-甲基-1H-吡啶-5-基）乙胺（30 毫克，0.1 毫莫耳）之攪拌溶液在 0℃ 下以羰基二咪唑（17.5 毫克，1.1 當量）處理。將反應在 0℃ 下攪拌 5 分鐘，溫熱至室溫，攪拌 10 分鐘及以 8-氟基-3-（六氫吡啶-4-基）-3,4-二氫喹啉-2（1H）-酮（26.0 毫克，

1.1 當量) 處理。接著將混合物在室溫下攪拌隔夜。將溶劑蒸發及將殘餘物以管柱色層分離法純化，供給 30 毫克 (53%)。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.25-1.60 (m, 5H), 2.50 (s, 3H), 2.67-2.81 (m, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.12-4.18 (m, 4H), 4.25-4.45 (m, 1H), 5.80 (dd, J=8.1, 8.1, 1H), 6.08-7.04 (m, 4H), 7.10 (s, 1H), 7.35-7.44 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.41 (d, J=7.0, 1H)。質譜值：568.10 (MH)⁺。

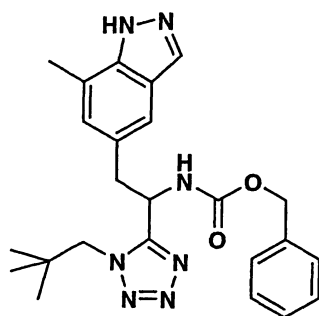
(±) -3-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(新戊基胺基)-1-氧基丙-2-基胺基甲酸苯甲酯



將 2-(苯甲氧基羰基)-3-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)丙酸 (0.2 公克, 0.57 毫莫耳)、羥基苯並三唑 (84 毫克, 0.62 毫莫耳)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽 (0.12 公克, 0.62 毫莫耳) 與 2,2-二甲基丙烷-1-胺 (74 微升, 0.62 毫莫耳) 在醋酸乙酯 (6.0 毫升) 中組合。將三乙胺 (0.24 毫升, 1.7 毫莫耳) 加入該溶液中，並將反應混合物在 40℃ 下攪拌 2 小時。在冷卻至

室溫之後，將混合物以醋酸乙酯稀釋，以 5% 檸檬酸（2X）及食鹽水（2X）清洗，經硫酸鈉乾燥及濃縮，供給 0.21 公克（88%）。質譜值：423.06 (MH)⁺。

（±）-2-（7-甲基-1H-吡啶-5-基）-1-（1-新戊基-1H-四唑-5-基）乙基胺基甲酸苯甲酯

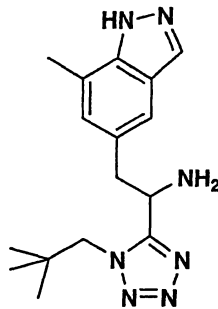


將在氯仿（0.5 毫升）中的 3-（7-甲基-1H-吡啶-5-基）-1-（新戊基胺基）-1-氧基丙-2-基胺基甲酸苯甲酯（0.17 公克，0.402 毫莫耳）之溶液加入在氯仿（1.0 毫升）中的五氯化磷（0.17 公克，0.802 毫莫耳）與喹啉（0.2 毫升）之混合物中。在室溫下攪拌 2 小時之後，在真空中移除溶劑。將粗混合物溶解在乙腈（2.0 毫升）中及以疊氮鈉（78 毫克，3.0 當量）處理。在將混合物在 40℃ 下攪拌隔夜之後，移除溶劑及將粗混合物溶解在二氯甲烷中，將其以水（2X）及食鹽水（2X）清洗，經硫酸鈉乾燥及濃縮。以管柱色層分離法供給 73 毫克（40%，2 個步驟）。¹H-NMR（CD₃OD, 500 MHz）δ 0.82（s, 9H），2.46（s, 3H），2.30-3.46（m, 2H），3.69（d, J=14.3, 1H），3.93（d, J=14.3, 1H），4.98-5.13（m, 2H），5.30（m, 1H），6.02（d, J=8.9, 1H），6.86（s, 1H），7.25-7.35（m, 5H）

(206)

, 7.94 (s, 1H)。質譜值：448.19 (MH)⁺。

(±)-2-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(1-新戊基-1H-四唑-5-基)乙胺

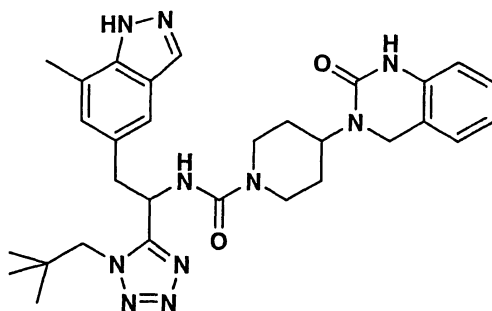


將在甲醇（2.0 毫升）中的 2-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(1-新戊基-1H-四唑-5-基)乙基胺基甲酸苯甲酯（70.0 毫克，0.156 毫莫耳）之溶液以氮沖洗，並以鈀（10%鈀-木炭，7.0 毫克）處理。將燒瓶以氫沖洗及允許在氫氣球下攪拌隔夜。將反應以氮沖洗，經 C 鹽過濾及濃縮。以管柱色層分離法得到 48.0 毫克（定量）。質譜值：314.17 (MH)⁺。

實例 84

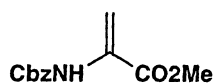
(±)-N-(2-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(1-新戊基-1H-四唑-5-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-甲醯胺

(207)



將在二甲基甲醯胺（1.0 毫升）中的 2-（7-甲基-1H-吲唑-5-基）-1-（1-新戊基-1H-四唑-5-基）乙胺（20.0 毫克，0.06 毫莫耳）之攪拌溶液在 0℃ 下以羰基二咪唑（11.0 毫克，1.1 當量）處理。將反應在 0℃ 下攪拌 5 分鐘，溫熱至室溫，攪拌 10 分鐘及以 3-（六氫吡啶-4-基）-3,4-二氫喹啉-2（1H）-酮（15.0 毫克，1.1 當量）處理。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將溶劑蒸發及將殘餘物以管柱色層分離法純化，供給 22.0 毫克（64%）。¹H-NMR（CD₃OD, 500 MHz）δ 0.90（s, 9H），1.35-1.60（m, 4H），2.53（s, 3H），2.71-2.85（m, 2H），3.41-3.52（m, 2H），3.98-4.14（m, 5H），4.24（d, J=14.3, 1H），4.34（m, 1H），6.77（d, J=7.9, 1H），6.94（dd, J=7.6, 7.3, 1H），7.06-7.17（m, 3H），7.45（s, 1H），7.88（s, 1H），7.98（s, 1H）。質譜值：571.28 (MH)⁺。

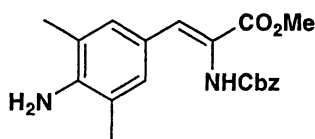
2-（苯甲氧基羰基）丙烯酸甲酯



將 2-（苯甲氧基羰基）-3-羥基丙酸甲酯（129 公克，509 毫莫耳）、無水二氯甲烷（2 公升）及甲烷磺醯氯

(49.3 毫升， 636 毫莫耳) 加入以火燄乾燥之三頸圓底燒瓶中。將混合物冷卻至 $-15^{\circ}\text{C} \rightarrow 20^{\circ}\text{C}$ 經 20 分鐘，同時以機械攪拌器攪拌。逐滴加入三乙胺 (213 毫升， 1527 毫莫耳)，確保反應混合物的內溫不超過 0°C (第 1 當量三乙胺的加入係放熱現象)。在加完三乙胺之後，將混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘，接著移除冷卻浴及將混合物在室溫下攪拌 1.5 小時。加入甲醇 (21 毫升)，以中止過量甲烷磺醯氯。將混合物以成為 pH5 之 0.5% 水性硫酸氫鈉、接著以飽和碳酸氫鈉 / 食鹽水 (1:2 體積比) 及食鹽水分批清洗。將二氯甲烷溶液經無水硫酸鈉乾燥。在過濾之後，移除溶劑，並將殘餘物在使用 1:9 之醋酸乙酯 / 己烷作為洗提劑之矽膠上進行管柱色層分離法，供給成為非常黏的無色油的標題化合物，在一經放置在室溫、 0°C 及 -15°C 時會再結晶 (111 公克， 92% 產率)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8.96 (s, 1H)， 7.39-7.35 (m, 5H)， 5.76 (s, 1H)， 5.60 (s, 1H)， 5.10 (s, 2H)， 3.71 (s, 3H)； $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 163.7, 153.5, 136.3, 133.3, 128.8, 128.3, 128.1, 127.8, 65.9, 52.3。

(Z) -3- (4-胺基 -3,5-二甲基苯基) -2- (苯甲氧基羰基) 丙烯酸甲酯

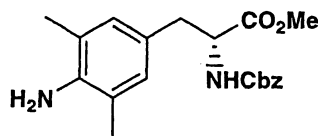


將 4-碘基 -2,6-二甲基苯胺鹽酸鹽 (55 公克， 194 毫

莫耳)、2-(苯甲氧基羰基)丙烯酸甲酯(59.2公克, 252毫莫耳)、四丁基氯化銨(59.2公克, 213毫莫耳)、醋酸鈹(4.34公克, 19.4毫莫耳)及四氫呋喃(1.2公升, 以氮氣流經30分鐘脫氣)裝入2公升圓底燒瓶中。將混合物攪拌, 形成懸浮液, 並以氮氣流經30分鐘脫氣。接著加入三乙胺(110毫升, 789毫莫耳), 並將所得混合物在回流下加熱3小時。在冷卻至室溫之後, 將反應混合物經由C鹽墊過濾及以四氫呋喃清洗兩次(2x100毫升)。移除溶劑, 並將殘餘物溶解在二氯甲烷中, 將其以水(3X)及食鹽水(2X)萃取, 經硫酸鈉乾燥及濃縮。在使用1:9之醋酸乙酯/二氯甲烷作為洗提劑之矽膠上以管柱色層分離法供給黃褐色固體, 將其自甲醇(210毫升)及水(100毫升)再結晶。在過濾之後, 將固體以冰冷的1:1之甲醇/水之混合物清洗, 並接著在高真空及室溫下經隔夜乾燥, 供給成為淺黃褐色固體的標題化合物(58.0公克, 65%產率)。NMR顯示2.7:1之Z對E異構物之比, 未將彼等分開。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 8.79(s, 0.73H), 8.51(s, 0.27H), 7.40-7.21(m, 8H), 5.24(s, 2H), 5.13(s, 1.46H), 5.00(s, 0.54H), 3.68(s, 2.2H), 3.61(s, 0.8H), 2.05(s, 6H); ¹³C-NMR(DMSO-d₆) δ 166.0, 154.7, 146.9, 137.2, 135.8, 130.9, 128.3, 127.7, 127.3, 120.3, 120.0, 119.4, 65.3, 51.7, 17.8。

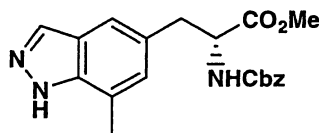
(R)-3-(4-胺基-3,5-二甲基苯基)-2-(苯甲氧基羰基

) 丙酸甲酯



將 (Z) -3- (4-胺基 -3,5-二甲基苯基) -2- (苯甲氧基羰基) 丙烯酸甲酯 (84.5 公克 , 239 毫莫耳) 稱重裝入以火燄乾燥之 2 公升帕爾搖動器中 , 接著加入二氯甲烷 (300 毫升) 及甲醇 (300 毫升) 。將瓶渦動 , 形成淺棕色懸浮液 , 並將該懸浮液以氮氣流經 30 分鐘脫氣。接著加入 (-) -1,2-雙 ((2R,5R) -2,5-二乙基 phospholano) 苯 (環辛二烯) 四氟硼酸銻 (I) ([(2R,5R) -Et-DuPhosRh] BF₄) (2.11 公克 , 3.20 毫莫耳) , 將瓶放在帕爾氫化器上。在以氫 (60psi) 及在真空下沖洗循環 5 次之後 , 將最終的氫壓力設定在 65psi 及將懸浮液在室溫下攪動 16 小時 (在 3 小時之後 , 懸浮液變成澄清溶液) , 並完成反應。移除溶劑 , 並將殘餘物在使用醋酸乙酯 / 二氯甲烷 (1:9) 作為洗提劑之矽膠上進行閃蒸色層分離法 , 供給成為非常淺的黃褐色固體的標題化合物 (82.9 公克 , 98% 產率) 。 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.70 (d, J=7.9Hz, 1H) , 7.37-7.28 (m, 5H) , 6.68 (s, 2H) , 5.00 (s, 2H) , 4.41 (s, 2H) , 4.15-4.10 (m, 1H) , 3.62 (s, 3H) , 2.82 (dd, J=13.7, 5.2Hz, 1H) , 2.65 (dd, J=13.4, 9.8Hz, 1H) , 2.04 (s, 6H) ; ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ 172.5, 155.9, 142.6, 136.9, 128.3, 128.2, 127.7, 127.5, 124.0, 120.4, 65.3, 56.1, 51.7, 35.9, 17.7。

(R) - 2 - (苯 甲 氧 基 羰 基) - 3 - (7 - 甲 基 - 1H - 吡 啶 - 5 - 基)
丙 酸 甲 酯

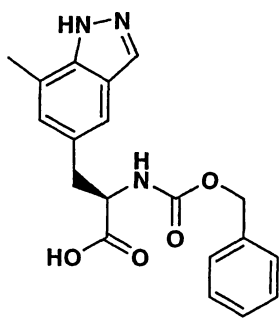


將 (R) - 3 - (4 - 胺 基 - 3,5 - 二 甲 基 苯 基) - 2 - (苯 甲 氧 基 羰 基) 丙 酸 甲 酯 2 (50.0 公 克 , 140 毫 莫 耳) 稱 重 裝 入 以 火 燄 乾 燥 之 5 公 升 三 頸 圓 底 燒 瓶 中 , 接 著 加 入 另 外 的 甲 苯 (2.40 公 升) 及 冰 醋 酸 (120 毫 升 , 2.1 莫 耳) 。 將 混 合 物 在 室 溫 下 以 機 械 方 式 攪 拌 10 分 鐘 , 形 成 澄 清 溶 液 , 並 加 入 醋 酸 鉀 (103 公 克 , 1.05 莫 耳) 。 將 異 戊 腈 (20.7 毫 升 , 154 毫 莫 耳) 在 室 溫 下 逐 滴 加 入 該 白 色 懸 浮 液 中 , 並 將 所 得 混 合 物 在 室 溫 下 攪 拌 16 小 時 。 加 入 飽 和 碳 酸 氫 鈉 (1 公 升) , 接 著 小 心 加 入 固 體 碳 酸 氫 鈉 , 以 中 和 醋 酸 。 將 混 合 物 以 二 氯 甲 烷 (2 公 升) 與 食 鹽 水 (1.5 公 升) 之 混 合 物 萃 取 。 在 分 開 之 後 , 將 水 層 以 二 氯 甲 烷 (500 毫 升) 萃 取 。 將 組 合 的 有 機 層 經 硫 酸 鈉 乾 燥 及 過 濾 。 移 除 溶 劑 , 供 給 黃 褐 色 固 體 , 將 其 以 己 烷 (2.0 公 升) 及 甲 苯 (150 毫 升) 清 洗 。 將 固 體 自 丙 酮 (260 毫 升) 及 己 烷 (700 毫 升) 再 結 晶 。 將 所 得 微 霧 狀 混 合 物 緩 慢 冷 卻 至 室 溫 , 接 著 在 0℃ 下 經 1.5 小 時 及 在 -15℃ 下 經 1.5 小 時 。 將 固 體 過 濾 及 以 冰 冷 的 丙 酮 / 己 烷 (1:1 , 200 毫 升) 清 洗 , 在 高 真 空 下 經 隔 夜 乾 燥 之 後 , 供 給 成 為 乳 脂 狀 晶 體 的 標 題 化 合 物 (39.1 公 克 , 76% 產 率) , 具 有 >98% 純 度 (以 分 析 性

(212)

HPLC 測試 20 分鐘所檢查的)。測得 ee 係 99.8% (條件: Chiralpak AD 管柱, 4.6x250 毫米, 10 微米; A=EtOH; B=0.05%DEA/庚烷; 85%B@1.0 毫升/分鐘經 55 分鐘。R 的逗留時間係 44.6 分鐘及 S 的逗留時間係 28.8 分鐘)。
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 13.1 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.29-7.27 (m, 3H), 7.24-7.22 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.10 (dd, $J=13.7$, 4.9Hz, 1H), 2.93 (dd, $J=13.4$, 10.7Hz, 1H), 2.48 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 172.4, 155.9, 139.2, 136.8, 133.4, 129.3, 128.2, 127.6, 127.4, 127.2, 122.7, 119.6, 117.6, 65.3, 56.0, 51.8, 36.5, 16.7。

(R) -2- (苯 甲 氧 基 羧 基) - (7-甲 基 -1H-吡 啶 -5-基) 丙 酸

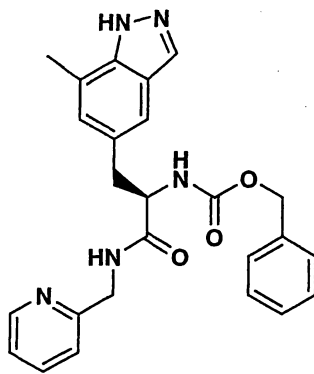


將在 1:1 之四氫呋喃/甲醇 (60 毫升) 中的 (R) -2- (苯 甲 氧 基 羧 基) - (7-甲 基 -1H-吡 啶 -5-基) 丙 酸 甲 酯 (0.66 公 克 , 1.71 毫 莫 耳) 之 懸 浮 液 在 室 溫 下 以 在 水 (10 毫 升) 中 的 氫 氧 化 鋰 單 水 合 物 (189 毫 克 , 2.5 當 量) 之 溶 液 處 理 。 將 溶 液 在 室 溫 下 攪 拌 1 小 時 及 將 溶 劑 蒸 發 。 將

(213)

所得殘餘物以水（10 毫升）稀釋及以 1N 氫氨酸調整成約 pH1.0。將所得白色懸浮液在 4℃ 下貯存隔夜。以過濾收集產物，以少量水清洗及在真空中經數小時乾燥，得到 0.58 公克（96%）。質譜值：354.30 (MH)⁺。

(R) -3-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-氧基-1-(吡啶-2-基甲基氨基)丙-2-基氨基甲酸苯甲酯

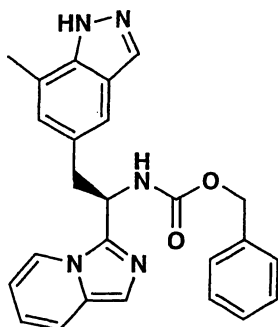


將 2-(苯甲氧基羰基)-3-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)丙酸（0.47 公克，1.32 毫莫耳）、羥基苯並三唑（0.2 公克，1.46 毫莫耳）、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽（0.28 公克，1.46 毫莫耳）與吡啶甲基胺（0.56 毫升，1.46 毫莫耳）在醋酸乙酯（10.0 毫升）中組合。將三乙胺（0.56 毫升，4.0 毫莫耳）加入該溶液中，並將反應混合物在 40℃ 下攪拌 2 小時。在冷卻至室溫之後，將殘餘物以醋酸乙酯稀釋，以 5% 檸檬酸（2X）及食鹽水（2X）清洗，經硫酸鈉乾燥及濃縮，供給 0.42 公克（72%）。質譜值：444.4 (MH)⁺。

(R) -1-(H-咪唑並[1,5-a]吡啶-3-基)-2-(7-甲基-

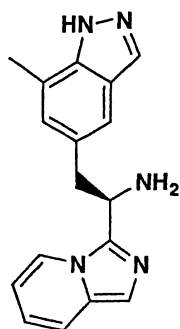
(214)

1H-吡啶-5-基)乙基胺基甲酸苯甲酯



將磷醯氯（78 微升，0.85 毫莫耳）及吡啶（0.25 毫升，0.85 毫莫耳）加入在 1,2-二氯乙烷（1.5 毫升）中的 3-（7-甲基-1H-吡啶-5-基）-1-氧基-1-（吡啶-2-基甲基胺基）丙-2-基胺基甲酸苯甲酯（75 毫克，0.17 毫莫耳）之溶液中。將反應混合物在回流下加熱 1 小時，冷卻至室溫及濃縮。將所得殘餘物分溶在醋酸乙酯與飽和碳酸氫鈉之間。將有機層分開，以水（2X）及食鹽水（2X）清洗，經硫酸鈉乾燥及濃縮，供給 22 毫克（30%）。¹H-NMR（CD₃OD, 300 MHz） δ 2.42（s, 3H），3.44（s, 1H），3.46（s, 1H），4.82-5.08（m, 2H），5.46（m, 1H），6.50（m, 1H），7.99（d, J=6.2, 1H）。質譜值：426.20 (MH)⁺。

（R）-1-（H-咪唑並〔1,5-a〕吡啶-3-基）-2-（7-甲基-1H-吡啶-5-基）乙胺

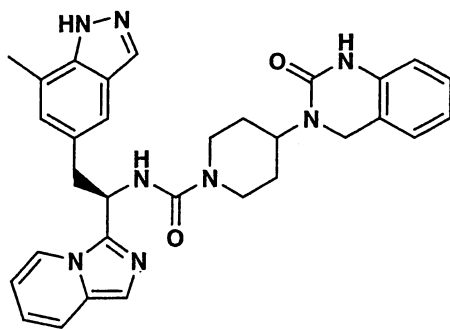


(215)

將 1- (H-咪唑並 [1,5-a] 吡啶 -3-基) -2- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) 乙基胺基甲酸苯甲酯 (50 毫克 , 0.11 毫莫耳) 溶解在二氯甲烷 (1.0 毫升) 中及冷卻至 0℃ 。加入碘基三甲基甲矽烷 (67 微升 , 4.0 當量) , 並允許反應混合物溫熱至室溫。在攪拌 1 小時之後 , 將三乙胺 (57 微升 , 3.0 毫莫耳) 加入反應混合物中及持續攪拌 30 分鐘。將反應以二氯甲烷稀釋 , 以水 (2X) 及食鹽水 (2X) 清洗 , 經硫酸鈉乾燥及濃縮 , 供給 26.0 毫克 (66%) , 使用未純化之該產物。質譜值 : 292.3 (MH)⁺。

實例 85

(R) -N- (1- (H-咪唑並 [1,5-a] 吡啶 -3-基) -2- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) 乙基) -4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3 (4H) -基) 六氫吡啶 -1-甲醯胺



將在二甲基甲醯胺 (1.0 毫升) 中 1- (H-咪唑並 [1,5-a] 吡啶 -3-基) -2- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) 乙胺 (38.0 毫克 , 0.12 毫莫耳) 之攪拌溶液在 0℃ 下以羰基二咪唑 (21.0 毫克 , 1.1 當量) 處理。將反應在 0℃ 下攪拌 5 分鐘 , 溫熱至室溫 , 攪拌 10 分鐘 , 並以 3- (六氫吡啶 -4-

(216)

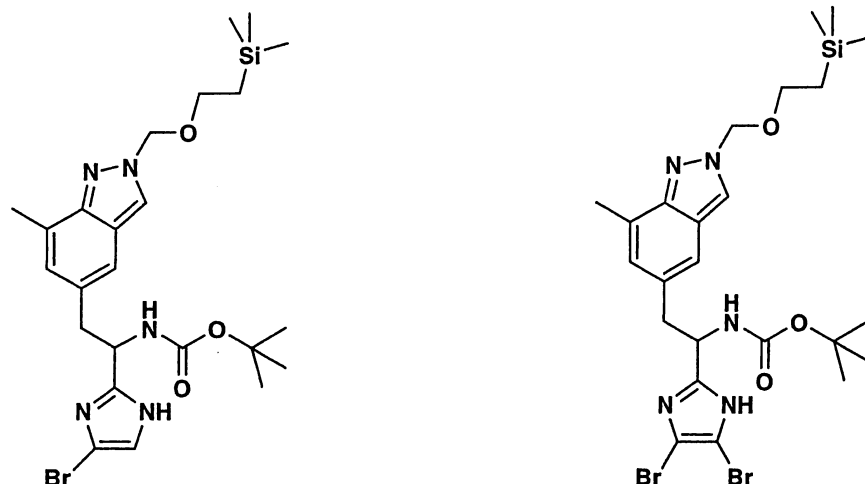
基) -3,4-二氫喹啉-2-(1H)-酮 (29.8 毫克, 1.1 當量) 處理。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將溶劑蒸發及將殘餘物以管柱色層分離法純化, 供給 29.4 毫克 (45%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ 1.35-1.60 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.72-2.86 (m, 2H), 3.44-3.56 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.17 (dd, $J=15.0, 13.1$, 1H), 4.30-4.42 (m, 1H), 5.72 (dd, $J=7.6, 7.3$, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.50 (d, $J=9.5$, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.13 (d, $J=7.3$, 1H)。質譜值: 549.68 (MH) $^+$ 。

($\pm$)-1-(4-溴基-1H-咪唑-2-基)-2-(7-甲基-2-((三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)乙基胺基甲酸三級丁酯

及

($\pm$)-1-(4,5-二溴基-1H-咪唑-2-基)-2-(7-甲基-2-((三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)乙基胺基甲酸三級丁酯



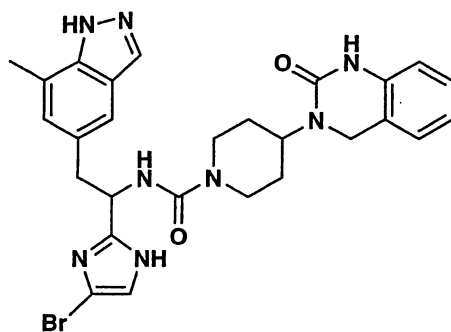
將 1- (1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -2- [{ 2- [三甲基甲矽烷基] 乙氧基 } 甲基] -2H-咪唑 -5-基) 乙基胺基甲酸三級丁酯 (73 毫克 , 0.16 毫莫耳) 溶解在二氯甲烷中及冷卻至 -78°C 。將 N-溴基琥珀醯亞胺 (24.8 毫克 , 0.14 毫莫耳) 加入該溶液中 , 並允許混合物在 -78°C 下攪拌 30 分鐘。在溫熱至室溫之後 , 移除溶劑 , 並將殘餘物以管柱色層分離法純化 , 供給 19 毫克 (22%) 單溴化產物及 25 毫克 (26%) 雙溴化產物。1- (4-溴基 -1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -2- ((三甲基甲矽烷基) 乙氧基) 甲基) -2H-咪唑 -5-基) 乙基胺基甲酸三級丁酯 : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ -0.10 (s, 9H) , 0.86-0.95 (m, 2H) , 1.33 (s, 9H) , 2.51 (s, 3H) , 3.26 (m, 2H) , 4.79-4.93 (m, 1H) , 5.67 (s, 2H) , 6.80 (m, 2H) , 7.18 (s, 1H) , 7.94 (s, 1H) 。質譜值 : 551.99 (MH) $^{+}$ 。1- (4,5-二溴基 -1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -2- ((三甲基甲矽烷基) 乙氧基) 甲基) -2H-咪唑 -5-基) 乙基胺基甲酸三級丁酯 : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.00 (s, 9H) , 0.90 (m,

(218)

2H), 1.33 (s, 9H), 2.50 (s, 3H), 3.06-3.27 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 4.86 (m, 1H), 5.89 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.92 (s, 1H)。
質譜值：630.59 (MH)⁺。

實例 86

(±)-N-(1-(4-溴基-1H-咪唑-2-基)-2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-甲醯胺



將 1-(4-溴基-1H-咪唑-2-基)-2-(7-甲基-2-((2-三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-咪唑-2-基)乙基胺基甲酸三級丁酯 (19.0 毫克, 0.035 毫莫耳) 溶解在最少量的醋酸乙酯中, 並以氫氯酸 (在二噁烷中的 4N, 1.0 毫升) (1.0 毫升) 處理。將混合物在氮氣下攪拌 3 天。在移除溶劑之後, 將粗混合物以二乙醚處理, 得到沉澱物, 將其過濾。將所得固體溶解在二甲基甲醯胺 (1.0 毫升) 中, 冷卻至 0°C, 並以羰基二咪唑 (6.2 毫克, 0.038 毫莫耳, 1.1 當量) 及 N',N'-二異丙基乙胺 (25.0 微升, 4.0 當量) 處理。將反應在 0°C 下攪拌 5 分鐘, 溫熱至室溫, 攪拌 10 分鐘及以 3-(六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-

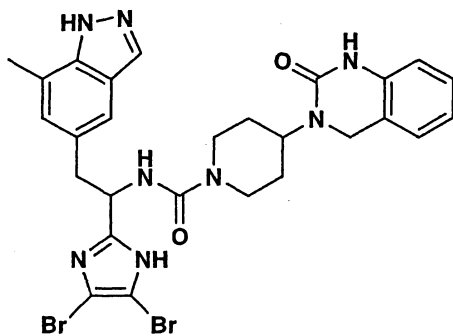
(219)

(1H)-酮 (10.1 毫克, 0.038, 1.1 當量) 處理。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將溶劑蒸發及將殘餘物以管柱色層分離法純化, 供給 7.3 毫克 (36%, 2 個步驟)。¹H-NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 1.50-1.71 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.74-2.93 (m, 2H), 3.16-3.25 (m, 2H), 4.03-4.20 (m, 4H), 4.78 (m, 1H), 5.12-5.19 (m, 1H), 6.63 (d, J=7.9, 1H), 6.94 (d, J=7.9, 1H), 6.94-7.00 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.12 (d, J=7.3, 1H), 7.16 (dd, J=7.6, 7.6, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.99 (s, 1H)。質譜值: 577.67 (MH)⁺。

以同樣的方式製備:

實例 87

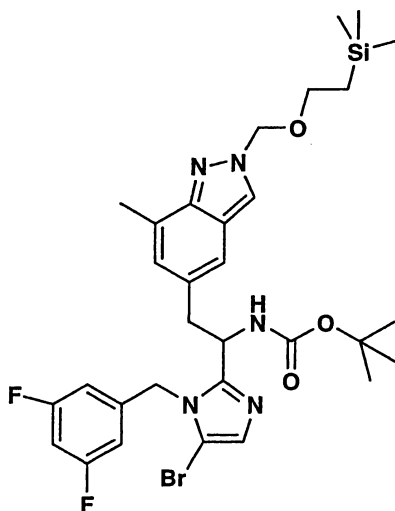
(±)-N-(1-(4,5-二溴基-1H-咪唑-2-基)-2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-甲醯胺



¹H-NMR (CD₃OD, 500 MHz,) δ 1.29-1.70 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.73-2.93 (m, 3H), 4.02-4.21 (m, 4H), 4.88 (m, 1H), 5.10-5.19 (m, 1H), 6.79 (d, J=7.9, 1H), 6.97 (dd, J=7.6, 7.6, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.12 (d,

$J=7.3$, 1H), 7.16 (dd, $J=7.9$, 7.3, 1H), 7.42 (s, 1H), 8.00 (s, 1H)。質譜值: 657.68 (MH)⁺。

(±)-1-(1-(3,5-二氟基苯基)-5-溴基-1H-咪唑-2-基)-2-(7-甲基-2-((三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)乙基胺基甲酸三級丁酯



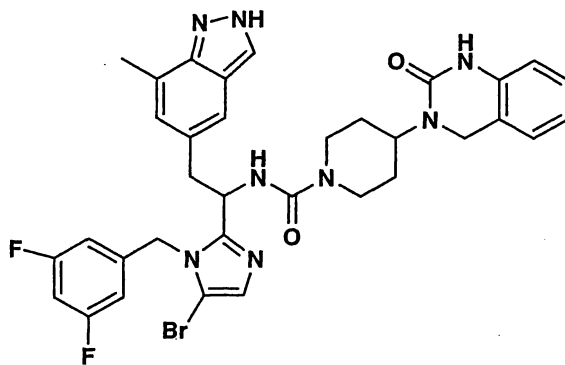
將 1-(1-(3,5-二氟基苯基)-1H-咪唑-2-基)-2-(7-甲基-2-((2-三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)乙基胺基甲酸三級丁酯 (72.0 毫克, 0.12 毫莫耳) 溶解在二氯甲烷 (3.0 毫升) 中及冷卻至 -78°C。將 N-溴基琥珀醯亞胺 (18.3 毫克, 0.1 毫莫耳) 加入該溶液中, 並允許混合物在 -78°C 下攪拌 30 分鐘。在溫熱至室溫之後, 移除溶劑, 並將殘餘物以管柱色層分離法純化, 供給 30 毫克 (40%)。¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ - 0.06 (s, 9H), 0.89 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 2.44 (s, 3H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.57-3.66 (m, 2H), 4.80-5.09 (m, 2H), 6.26 (m, 2H), 6.47-6.66 (m, 2H), 7.12

(221)

(s, 1H) , 7.20 (s, 1H) , 7.91 (s, 1H) 。質譜值 : 678.3 (MH)⁺ 。

實例 88

(±) -N- (1- (1- (3,5-二氟基苯甲基) -5-溴基 -1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -2H-吡啶 -5-基) 乙基) -4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3 (4H) -基) 六氫吡啶 -1-甲醯胺

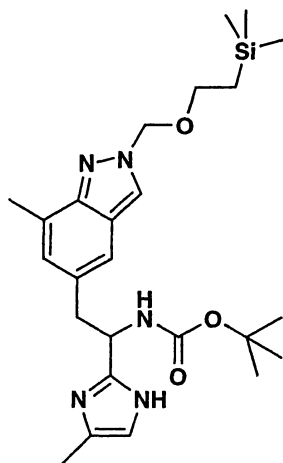


將 1- (1- (3,5-二氟基苯甲基) -5-溴基 -1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -2- ((2-三甲基甲矽烷基) 乙氧基) 甲基) -2H-吡啶 -5-基) 乙基胺基甲酸三級丁酯 (16.0 毫克 , 0.024 毫莫耳) 溶解在最少量的醋酸乙酯中 , 並以氫氨酸 (在二噁烷中的 4N , 1.0 毫升) 處理。將混合物在氮氣下攪拌 3 天。在移除溶劑之後 , 將粗混合物以二乙醚處理 , 得到沉澱物 , 將其過濾。將所得固體溶解在二甲基甲醯胺 (1.0 毫升) 中 , 冷卻至 0℃ , 並以羧基二咪唑 (4.0 毫克 , 0.025 毫莫耳 , 1.1 當量) 及 N',N-二異丙基乙胺 (16.7 微升 , 3 當量) 處理。將反應在 0℃ 下攪拌 5 分鐘 , 溫熱至室溫 , 攪拌 10 分鐘及以 3- (六氫吡啶 -4-基) -3,4-二氫喹啉 -2 (1H) -酮 (5.8 毫克 , 0.025 , 1.1 當量) 處

(222)

理。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將溶劑蒸發及將殘餘物以管柱色層分離法純化，供給 7.5 毫克（52%，2 個步驟）。¹H-NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 1.40-1.58 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.61-2.72 (m, 2H), 3.14-3.24 (m, 2H), 3.92-4.06 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.25-4.38 (m, 1H), 4.10-5.24 (m, 2H), 5.42 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.61-6.78 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.90-6.99 (m, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.86 (s, 1H)。質譜值：705.2 (MH)⁺。

($\pm$)-1-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)-2-(7-甲基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)乙基胺基甲酸三級丁酯

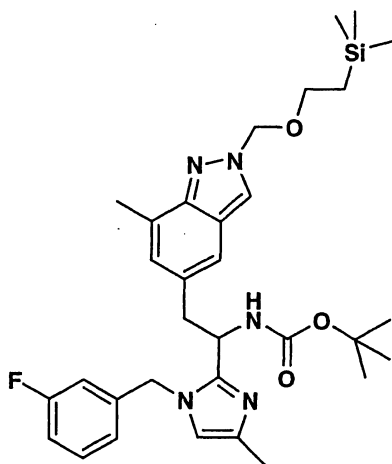


將 3-(7-甲基-2-[[2-[[三甲基甲矽烷基]乙氧基]甲基]-2H-吡啶-5-基]-1-氧基丙-2-基胺基甲酸三級丁酯 (0.14 公克, 0.32 毫莫耳) 與丙酮酸醛 (40.0 微升, 0.64 毫莫耳, 2.0 當量) 在二噁烷/水之混合物 (6:1, 4 毫升) 中組合。將在水中的 28% 氨 (37.0 微升, 0.97 毫莫

(223)

耳) 加入其中，並允許反應在 80℃ 下攪拌 16 小時。在冷卻至室溫之後，移除溶劑，並將粗混合物溶解在二氯甲烷中，將其水 (2X) 及食鹽水 (2X) 清洗，經硫酸鎂乾燥及濃縮。以管柱色層分離法供給 65.0 毫克 (42%)。質譜值：486.30 (MH)⁺。

(±) -1- (1- (3-氟基苯甲基) -4-甲基-1H-咪唑-2-基) -2- (7-甲基-2- ((2-三甲基甲矽烷基) 乙氧基) 甲基-2H-吡啶-5-基) 乙基胺基甲酸三級丁酯



將 1- (4-甲基-1H-咪唑-2-基) -2- (7-甲基-2- ((2- (三甲基甲矽烷基) 乙氧基) 甲基) -2H-吡啶-5-基) 乙基胺基甲酸三級丁酯 (38.4 毫克, 0.079 毫莫耳)、3-氟基苯甲基溴 (10.8 微升, 0.083 毫莫耳, 1.05 當量) 與碳酸鉀 (22.0 毫克, 0.16 毫莫耳) 在二甲基甲醯胺 (1.0 毫升) 中組合。在室溫下攪拌 16 小時之後，移除溶劑，並將殘餘物以管柱色層分離法純化，供給 31.0 毫克 (64%)

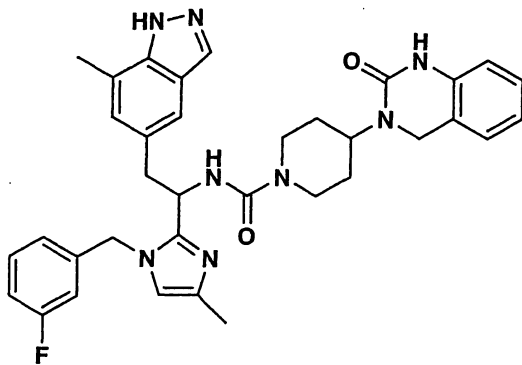
。 ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ -0.02 (s, 9H), 0.87-0.98 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 2.47 (s,

(224)

3H), 3.08-3.18 (m, 2H), 3.56-3.71 (m, 2H), 4.89-5.13 (m, 3H), 5.72 (s, 1H), 6.83-7.14 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 8.20 (s, 1H)。質譜值: 594.47 (MH)⁺。

實例 89

(±)-N-(1-(1-(3-氟基苯甲基)-4-甲基-1H-咪唑-2-基)-2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-甲醯胺

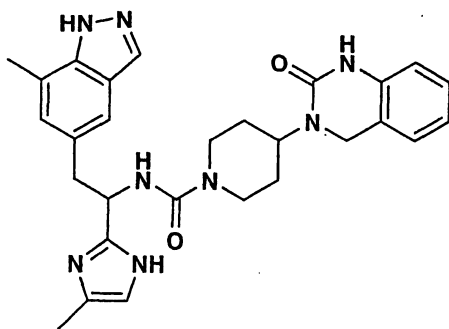


將 1-(1-(1-(3-氟基苯甲基)-4-甲基-1H-咪唑-2-基)-2-(7-甲基-2-(2-三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)乙基胺基甲酸三級丁酯 (20.0 毫克, 0.034 毫莫耳) 溶解在最少量的醋酸乙酯中, 並以氫氯酸 (在二噁烷中的 4N, 1.0 毫升) 處理。將混合物在氮氣下攪拌 3 天。在移除溶劑之後, 將粗混合物以二乙醚處理, 得到沉澱物, 將其過濾。將所得固體溶解在二甲基甲醯胺 (1.0 毫升) 中, 冷卻至 0°C, 並以羧基二咪唑 (6.0 毫克, 0.037 毫莫耳, 1.1 當量) 及 N',N-二異丙基乙胺 (24.3 微升, 3 當量) 處理。將反應在 0°C 下攪拌 5 分鐘, 溫熱至室溫, 攪拌 10 分鐘及以 3-(六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫

喹啉-2 (1H)-酮 (8.5 毫克, 0.037 毫莫耳, 1.1 當量) 處理。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將溶劑蒸發及將殘餘物以管柱色層分離法純化, 供給 16.1 毫克 (74%, 2 個步驟)。¹H-NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 1.50-1.68 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.77 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 4.01-4.16 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.32-4.43 (m, 1H), 5.13-5.22 (m, 2H), 6.60-6.67 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.76-6.86 (m, 2H), 6.87-6.94 (m, 1H), 6.96 (dd, J=8.3, 6.7, 1H), 7.07-7.14 (m, 2H), 7.16 (dd, J=7.9, 7.6, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.92 (s, 1H)。質譜值: 621.4 (MH)⁺。

實例 90

(±)-N-(1-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)-2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-甲醯胺

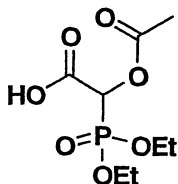


將 1-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)-2-(7-甲基-2-((2-三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)乙基胺基甲酸三級丁酯 (25.2 毫克, 0.052 毫莫耳) 溶解在最少量的醋酸乙酯中, 並以氫氯酸 (在二噁烷中的 4N, 1.5

(226)

毫升)處理。將混合物在氮氣下攪拌 3 天。在移除溶劑之後，將粗混合物以二乙醚處理，得到沉澱物，將其過濾。將所得固體溶解在二甲基甲醯胺 (1.0 毫升) 中，冷卻至 0°C，並以羰基二咪唑 (10.0 毫克，0.055 毫莫耳，1.1 當量) 及二異丙基乙胺 (36.2 微升，4.0 當量) 處理。將反應在 0°C 下攪拌 5 分鐘，溫熱至室溫，攪拌 10 分鐘及以 3-(六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (13.0 毫克，0.055，1.1 當量) 處理。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將溶劑蒸發及將殘餘物以管柱色層分離法純化，供給 10.1 毫克 (38%，2 個步驟)。¹H-NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 1.39-1.66 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.73-2.95 (m, 2H), 3.14-3.22 (m, 1H), 4.01-4.20 (m, 4H), 4.32-4.43 (m, 1H), 5.13-5.19 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.79 (d, J=7.6, 1H), 6.97 (dd, J=7.6, 7.3, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.12 (d, J=7.3, 1H), 7.17 (dd, J=7.9, 7.3, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.99 (s, 1H)。質譜值：513.3 (MH)⁺。

2-乙醯氧基-2-(二乙氧基磷醯基)醋酸

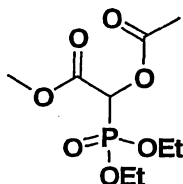


將二羥醋酸單水合物 (4.00 公克，43.45 毫莫耳) 懸浮在亞磷酸二乙酯 (5.59 毫升，1.0 當量) 中及溫熱至 60

(227)

℃ 經 5 小時。將反應冷卻，以二氯甲烷（40 毫升）稀釋，並以吡啶（3.51 毫升，1.0 當量）及乙醯氯（3.09 毫升，1.0 當量）處理。注意大量的放熱。將反應在室溫下攪拌 2 小時。將反應以 1M 氫氯酸（2x20 毫升）及接著以飽和碳酸氫鈉清洗。將有機物經硫酸鎂乾燥及濃縮，得到 <2 公克，成為油。將水清洗液組合及以二氯甲烷萃取（4X）。將有機物經硫酸鎂乾燥及濃縮，得到成為油的 5.85 公克（53%），在一經放置時會固化。¹H-NMR（CDCl₃, 500 MHz）δ 1.36（t, J=7.0, 6H），2.21（s, 3H），4.28（m, 4H），5.54（d, J=17.7, 1H），8.90（bs, 1H）。質譜值：255.10 (MH)⁺。

2-乙醯氧基-2-(二乙基磷醯基)醋酸甲酯

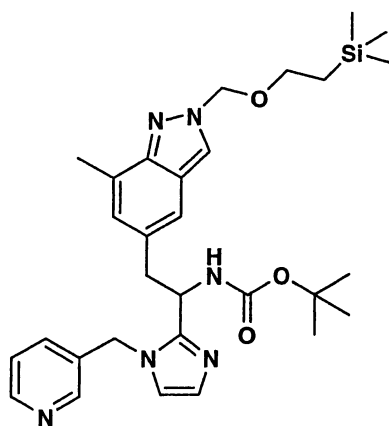


將 N-甲基-N'-硝基-N-亞硝基胍（6.37 公克，43.3 毫莫耳）以渦動分式少量加入在 0℃ 下的 5M 氫氧化鈉（50 毫升）與二乙醚（100 毫升）之混合物中。在加完之後，允許混合物在 0℃ 下以偶爾渦動方式放置 15 分鐘。將醚化物層部份轉移至在醚（約 50 毫升）中的 2-乙醯氧基-2-(二乙氧基磷醯基)醋酸（5.50 公克，21.6 毫莫耳）之懸浮液中，直到固體完全溶解及維持黃色為止。允許反應在 0℃ 下放置 15 分鐘，然後以起泡的氮氣流經溶液，移

(228)

除未反應的重氮甲烷。將反應濃縮，得到成為微黃色油的 5.90 公克（定量）。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.36 (td, $J=7.0$, 2.4, 6H), 2.21 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.23 (m, 4H), 5.43 (d, $J=16.8$, 1H)。質譜值：269.17 (MH) $^+$ 。

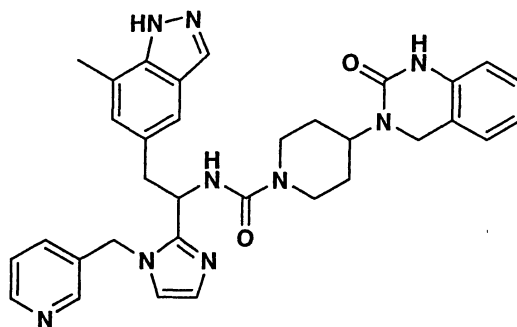
($\pm$) -2-(7-甲基-2-((2-三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)-1-(1-(吡啶-3-基甲基)-1H-咪唑-2-基)乙基胺基甲酸三級丁酯



將 1-(1H-咪唑-2-基)-2-(7-甲基-2-[(2-[(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基)-2H-吡啶-5-基]乙基胺基甲酸三級丁酯 (48 毫克, 0.101 毫莫耳)、3-(氯甲基)吡啶 (18.3 毫克, 0.11 毫莫耳, 1.05 當量) 與碳酸鉀 (99.0 毫克, 0.303 毫莫耳) 在二甲基甲醯胺 (1.5 毫升) 中組合。在室溫下攪拌 16 小時之後，移除溶劑及將殘餘物以管柱色層分離法純化，供給 51.0 毫克 (92%)。質譜值：563.3 (MH) $^+$ 。

實例 91

(±)-N-(2-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(1-吡啶-3-基甲基)-1H-咪唑-2-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-甲醯胺

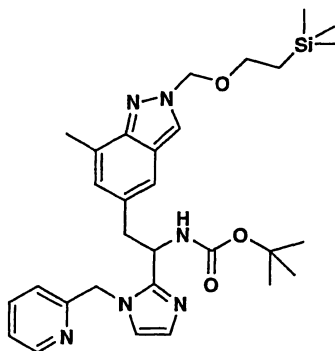


將 2-(7-甲基-2-((2-三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑-5-基)-1-(1-吡啶-3-基甲基)-1H-咪唑-2-基)乙基胺基甲酸三級丁酯 (51.0 毫克, 0.091 毫莫耳) 溶解在最少量的醋酸乙酯中, 並以氫氯酸 (在二噁烷中的 4N, 1.5 毫升) 處理。將混合物在氮氣下攪拌 3 天。在移除溶劑之後, 將粗混合物以二乙醚處理, 得到沉澱物, 將其過濾。將所得固體溶解在二甲基甲醯胺 (1.0 毫升) 中, 冷卻至 0°C, 並以羰基二咪唑 (17.2 毫克, 0.106 毫莫耳, 1.05 當量) 及 N',N-二異丙基乙胺 (53.0 微升, 3 當量) 處理。將反應在 0°C 下攪拌 5 分鐘, 溫熱至室溫, 攪拌 10 分鐘及以 3-(六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉啉-2(1H)-酮 (28.3 毫克, 0.106 毫莫耳, 1.05 當量) 處理。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將溶劑蒸發及將殘餘物以管柱色層分離法純化, 供給 23.2 毫克 (43%, 2 個步驟)。¹H-NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 1.50-1.67 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.68-2.72 (m, 2H), 3.71-3.79 (m, 3H),

(230)

4.01-4.15 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.31-4.43 (m, 1H), 5.16-5.35 (m, 3H), 6.80 (d, J=7.9, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.93-7.21 (m, 8H), 7.26 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.32 (s, 1H)。質譜值：590.3 (MH)⁺。

(±)-2-(7-甲基-2-((2-三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)-1-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-咪唑-2-基)乙基胺基甲酸三級丁酯



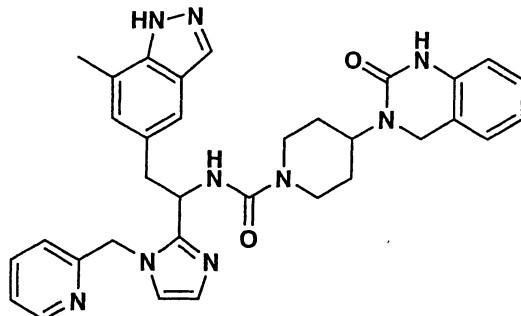
將 1-(1H-咪唑-2-基)-2-(7-甲基-2-[(2-[(三甲基甲矽烷基)乙氧基]甲基)-2H-吡啶-5-基)乙基胺基甲酸三級丁酯 (35.0 毫克, 0.074 毫莫耳)、2-(氯甲基)吡啶 (13.3 毫克, 0.082 毫莫耳, 1.05 當量) 與碳酸鉍 (72.3 毫克, 0.22 毫莫耳) 在二甲基甲醯胺 (1.5 毫升) 中組合。在室溫下攪拌 16 小時之後, 移除溶劑及將殘餘物以管柱色層分離法純化, 供給 35.2 毫克 (77%)。質譜值：563.3 (MH)⁺。

實例 92

(±)-N-(2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(1-吡啶-2-基

(231)

甲基)-1H-咪唑-2-基)-乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)-六氫吡啶-1-甲醯胺



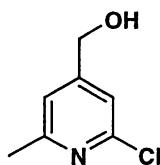
將 2-(7-甲基-2-((2-三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-咪唑-5-基)-1-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-咪唑-2-基)乙基胺基甲酸三級丁酯 (35.2 毫克, 0.063 毫莫耳) 溶解在最少量的醋酸乙酯中, 並以氫氯酸 (在二噁烷中的 4N, 1.0 毫升) 處理。將混合物在氮氣下攪拌 3 天。在移除溶劑之後, 將粗混合物以二乙醚處理, 得到沉澱物, 將其過濾。將所得固體溶解在二甲基甲醯胺 (1.0 毫升) 中, 冷卻至 0℃, 並以羰基二咪唑 (11.0 毫克, 0.066 毫莫耳, 1.05 當量) 及二異丙基乙胺 (44.0 微升, 4.0 當量) 處理。將反應在 0℃ 下攪拌 5 分鐘, 溫熱至室溫, 攪拌 10 分鐘及以 3-(六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (17.6 毫克, 0.066 毫莫耳, 1.05 當量) 處理。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將溶劑蒸發及將殘餘物以管柱色層分離法純化, 供給 4.6 毫克 (12%, 2 個步驟)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ 1.48-1.65 (m, 4H), 2.03 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.69-2.82 (m, 2H), 3.99-4.16 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 5.24 (d, $J=16.5$, 1H), 6.67 (d, $J=7.6$, 1H), 6.80 (d, $J=7.9$, 1H), 6.89 (s, 1H),

(232)

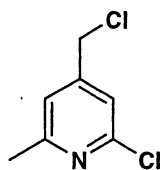
6.97 (dd, $J=8.2, 7.6$, 1H), 7.10-7.23 (m, 5H), 7.30 (s, 1H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.94 (s, 1H) 。質譜值 : 590.3 (MH)⁺ 。

(2-氯基 -6-甲基吡啶 -4-基) 甲醇



將 2-氯基 -6-甲基吡啶 -4-羧酸 (0.52 公克 , 3.04 毫莫耳) 與 甲硼烷 -四氫呋喃複合物 (6.08 毫升 , 6.08 毫莫耳) 在 0℃ 下在四氫呋喃 (10.0 毫升) 中組合。在 15 分鐘之後, 移除冰浴及將混合物在室溫下攪拌 4 小時。將混合物冷卻至 0℃, 並以甲醇處理, 直到未觀察到任何氣泡為止。移除溶劑, 並將粗混合物溶解在醋酸乙酯中, 將其水 (2X) 及食鹽水 (2X) 清洗, 經硫酸鈉乾燥及濃縮, 供給 0.25 公克 (53%), 使用未純化之該產物。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 2.53 (s, 3H), 4.7 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.15 (s, 1H) 。質譜值 : 158.0 (MH)⁺ 。

2-氯基 -4- (氯甲基) -6-甲基吡啶

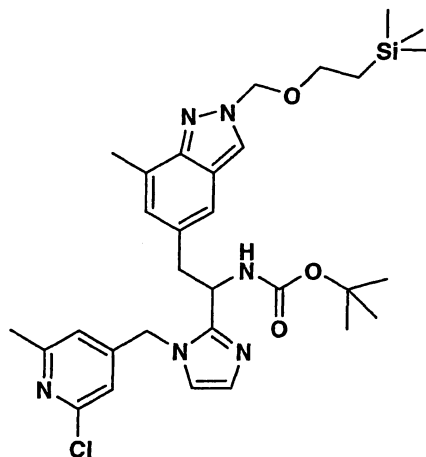


將 (2-氯基 -6-甲基吡啶 -4-基) 甲醇 (0.212 公克 , 1.35 毫莫耳) 與亞硫醯氯 (0.12 毫升 , 1.62 毫莫耳) 在

(233)

二氯甲烷（4 毫升）中組合及在室溫下攪拌 4 小時。移除溶劑，並將產物在真空下經數小時乾燥，供給成爲澄清油的 0.24 公克（定量），使用未純化之該產物。質譜值： 176.0 (MH)^+ 。

（±）-1-（1-（（2-氯基-6-甲基吡啶-4-基）甲基）-1H-咪唑-2-基）-2-（7-甲基-2-（（2-三甲基甲矽烷基）乙氧基）甲基）-2H-吡啶-5-基）乙基胺基甲酸三級丁酯

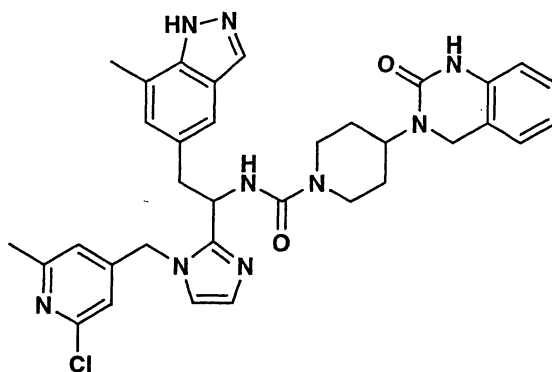


將 1-（1H-咪唑-2-基）-2-（7-甲基-2-〔〔2-〔三甲基甲矽烷基〕乙氧基〕甲基〕-2H-吡啶-5-基）乙基胺基甲酸三級丁酯（0.1 公克，0.212 毫莫耳）、2-氯基-4-（氯甲基）-6-甲基吡啶（39.0 毫克，0.222 毫莫耳，1.05 當量）與碳酸鉀（0.21 公克，0.64 毫莫耳）在二甲基甲醯胺（2.0 毫升）中組合。在室溫下攪拌 16 小時之後，移除溶劑及將殘餘物以管柱色層分離法純化，供給 0.1 公克（77%）。質譜值： 611.21 (MH)^+ 。

實例 93

(234)

(±) -N- (1- (1- ((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基) 甲基) -1H-咪唑-2-基) -2- (7-甲基-1H-吡啶-5-基) 乙基) -4- (2-氧基-1,2-二氫喹啉-3 (4H) -基) 六氫吡啶-1-甲醯胺



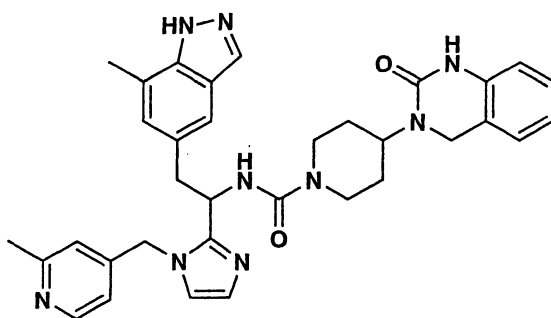
將 1- (1- ((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基) 甲基) -1H-咪唑-2-基) -2- (7-甲基-2- ((2-三甲基甲矽烷基) 乙氧基) 甲基) -2H-吡啶-5-基) 乙基胺基甲酸三級丁酯 (100 毫克, 0.16 毫莫耳) 溶解在最少量的醋酸乙酯中, 並以氫氯酸 (在二噁烷中的 4N, 2.0 毫升) 處理。將混合物在氮氣下攪拌 3 天。在移除溶劑之後, 將粗混合物以二乙醚處理, 得到沉澱物, 將其過濾。將所得固體溶解在二甲基甲醯胺 (1.0 毫升) 中, 冷卻至 0℃, 並以羰基二咪唑 (27.0 毫克, 0.165 毫莫耳, 1.05 當量) 及 N',N-二異丙基乙胺 (66.0 微升, 3.0 當量) 處理。將反應在 0℃ 下攪拌 5 分鐘, 溫熱至室溫, 攪拌 10 分鐘及以 3- (六氫吡啶-4-基) -3,4-二氫喹啉-2 (1H) -酮 (44.0 毫克, 0.165 毫莫耳, 1.05 當量) 處理。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將溶劑蒸發及將殘餘物以管柱色層分離法純化, 供給 67.1 毫克 (65%, 2 個步驟)。¹H-NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 1.43-1.62 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.46 (s, 3H),

(235)

2.65-2.77 (m, 3H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.95-4.07 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.30-4.38 (m, 1H), 5.14-5.37 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.80 (d, J=7.9, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.96 (dd, J=7.6, 7.3, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.28 (s, 1H)。
質譜值：638.1 (MH)⁺。

實例 94

(±)-N-(2-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(1-(2-甲基吡啶-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)乙基-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-甲醯胺

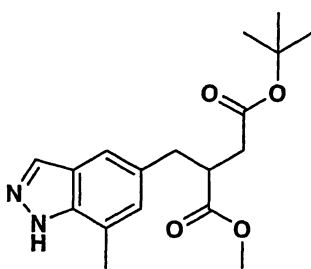


將在甲醇 (1.0 毫升) 中的 N-(1-(1-(2-氧基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-2-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-甲醯胺 (15.0 毫克, 0.024 毫莫耳) 以氮沖洗, 並以鈹 (10%鈹-木炭, 1.5 毫克) 處理。將燒瓶以氫沖洗, 並允許在氫氣下攪拌隔夜。在 24 小時之後。以另外的鈹 (10%鈹-木炭, 1.5 毫克) 裝入反應中。將燒瓶以氫沖洗, 並允許在氫氣下攪拌隔夜。將反應以氮沖洗, 經由 C 鹽過濾及在真空中濃縮。以管柱色層分離法得到

(236)

2.4 公克 (17%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ 1.49-1.63 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.69-2.78 (m, 2H), 3.98-4.12 (m, 2H), 5.11-5.24 (m, 3H), 5.39 (d, $J=17.1$, 1H), 6.55 (d, $J=4.9$, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.80 (d, $J=7.9$, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.97 (dd, $J=7.6$, 7.3, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.10-7.76 (m, 6H), 8.03 (d, $J=5.2$, 1H)。質譜值: $604.96 (\text{MH})^+$ 。

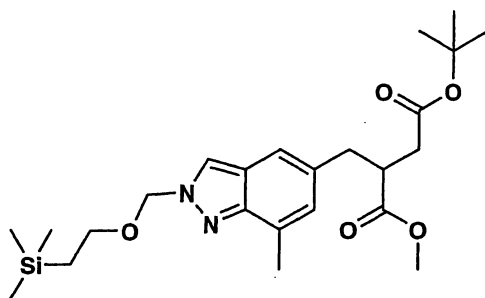
1-甲基-2-((7-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)琥珀酸 4-三級丁酯



將 1M 三氟化硼醚化物 (0.2 毫升) 在室溫下加入在四氫呋喃 (25 毫升) 中的 4-甲氧基-3-((7-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)-4-氧基丁酸 (0.9764 公克, 3.54 毫莫耳) 與 2,2,2-三氯基乙醯亞胺酸三級丁酯 (3.78 毫升, 21.22 毫莫耳) 之溶液中。觀察到熱的產生, 並將反應攪拌 3.5 小時, 然後將其通過矽膠墊。以過濾物的蒸發作用得到白色固體。加入二氯甲烷 (20 毫升), 並以過濾移除所得白色固體。將過濾物濃縮, 並經由以 0% 至 50% 醋酸乙酯/己烷洗提之矽膠色層分離法獲得最終產物 (0.605 公克, 52%)。HPLC $t_R=1.51$ 分鐘, $\text{MS(ESI)}[\text{M}+\text{H}]^+=$

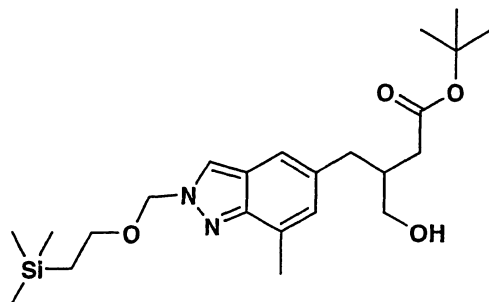
332.77。

1-甲基-2-((7-甲基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)甲基)琥珀酸 4-三級丁酯



將三甲基甲矽烷基乙氧基甲基氯（0.3859 毫升，2.19 毫莫耳）在室溫及氮氣下加入在四氫呋喃（10 毫升）中的 1-甲基-2-((7-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)琥珀酸 4-三級丁酯（0.6053 公克，1.82 毫莫耳）與 N-環己基-N-甲基環己胺（0.4686 毫升，2.19 毫莫耳）之溶液中。將反應攪拌隔夜及在真空中移除溶劑。將粗產物溶解在醋酸乙酯（10 毫升）中及以水清洗（3x5 毫升）。將醋酸乙酯層乾燥，過濾及濃縮。以 0%至 20%醋酸乙酯/己烷洗提之閃蒸色層分離法獲得最終產物（0.5873 公克，70%）。HPLC t_R =1.89 分鐘，MS(ESI) $[M+H]^+=462.94$ 。

3-(羥甲基)-4-(7-甲基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)丁酸三級丁酯



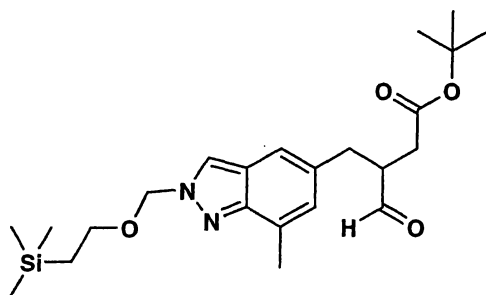
將 1-甲基-2-((7-甲基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-咪唑-5-基)甲基)琥珀酸 4-三級丁酯 (0.5873 公克, 1.27 毫莫耳) 溶解在四氫呋喃 (4 毫升) 及水 (1 毫升) 中。加入氫氧化鋰 (0.1750 公克, 5.08 毫莫耳), 並將反應在室溫下攪拌隔夜。將四氫呋喃蒸發及加入 1N HCl (2 毫升)。將酸以醋酸乙酯萃取 (3x10 毫升), 並將醋酸乙酯層乾燥, 過濾及濃縮, 得到對應的酸 (0.5214 公克, 92%)。

將氨基甲酸異丁酯 (0.1810 毫升, 1.40 毫莫耳) 加入在 0℃ 之氮氣下在四氫呋喃 (10 毫升) 中的以上酸 (0.5214 公克, 1.16 毫莫耳) 與三乙胺 (0.1942 毫升, 1.40 毫莫耳) 之溶液中。在 1 小時之後, 允許反應溫熱至室溫及攪拌 4 小時。將硼氫化鈉溶液 (在 5 毫升水中的 14 毫莫耳) 緩慢加入在室溫下的反應混合物中及再持續攪拌 2 小時。在真空中濃縮之後, 將殘餘物溶解在醋酸乙酯 (35 毫升) 中及以水清洗 (3x10 毫升)。將醋酸乙酯層乾燥, 過濾及濃縮。以 0% 至 50% 醋酸乙酯/己烷洗提之閃蒸色層分離法獲得最終產物 (95%)。HPLC t_R = 1.89 分鐘, MS(ESI) $[M+H]^+$ = 434.93。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (1H, s), 7.23 (1H, s), 6.89 (1H, s), 5.66 (

(239)

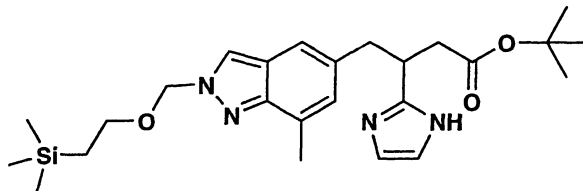
2H, s), 3.59 (2H, t, J=8.0Hz), 3.52 (1H, m), 2.69 (1H, m), 2.58 (1H, m), 2.57 (1H, m), 2.56 (3H, s), 2.33-2.23 (3H, m), 1.39 (9H, s), 0.90 (2H, t, J=8.0Hz), 0.07 (9H, s)。

3-甲醯基-4-(7-甲基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)丁酸三級丁酯



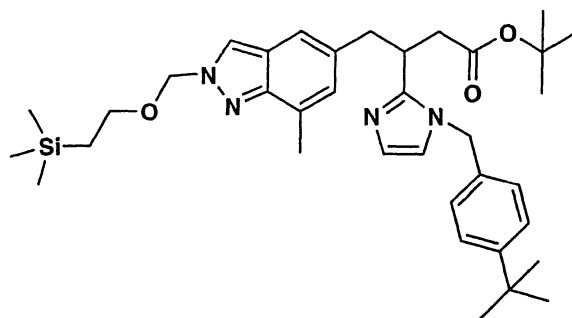
將狄斯-馬丁試劑 (0.6449 公克, 1.52 毫莫耳) 在室溫下加入在二氯甲烷 (25 毫升) 中的 3-(羥甲基)-4-(7-甲基-2-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)丁酸三級丁酯 (0.5500 公克, 1.27 毫莫耳) 之溶液中。將反應攪拌隔夜, 然後以 1N 氫氧化鈉 (10 毫升) 及水 (2x10 毫升) 清洗。將有機層乾燥, 過濾及濃縮。使用 0%至 50%醋酸乙酯/己烷之閃蒸色層分離法獲得最終產物 (0.2773 公克, 51%)。HPLC t_R =2.02 分鐘, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.42 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.19 (1H, s), 6.82 (1H, s), 5.64 (2H, s), 3.57 (2H, t, J=8.40Hz), 3.02 (2H, m), 2.58 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.49 (1H, m), 2.30 (1H, m), 1.33 (9H, s), 0.87 (2H, t, J=8.40Hz), -0.01 (9H, s)。

3- (1H-咪唑 -2-基) -4- (7-甲基 -2- ((2- (三甲基甲矽烷基) 乙氧基) 甲基) -2H-吡啶 -5-基) 丁酸三級丁酯



將在二噁烷 (10 毫升) 中 3-甲酰基 -4- (7-甲基 -2- ((2- (三甲基甲矽烷基) 乙氧基) 甲基) -2H-吡啶 -5-基) 丁酸三級丁酯 (0.64 毫莫耳) 、 乙二醛 (1.3 毫莫耳) 與氫氧化鉍 (1.3 毫莫耳) 之溶液在 70℃ 下加熱 4 小時。將粗產物以醋酸乙酯萃取 (3x20 毫升) 。將醋酸乙酯部份組合，乾燥及過濾。使用 0% 至 100% 醋酸乙酯 / 己烷之閃蒸色層分離法得到希望產物 (65%) 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (1H, s) , 7.15 (1H, s) , 6.89 (2H, s) , 6.79 (1H, s) , 5.66 (2H, s) , 3.60 (2H, t, $J=8.40\text{Hz}$) , 3.55 (1H, m) , 3.16 (1H, dd) , 2.97 (1H, dd) , 2.70 (1H, dd) , 2.60 (1H, dd) , 2.52 (3H, s) , 1.34 (9H, s) , 0.91 (2H, t, $J=8.40\text{Hz}$) , 0.05 (9H, s) 。 MS(ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+=471$ 。

3- (1- (4-三級丁基苯甲基) -1H-咪唑 -2-基) -4- (7-甲基 -2- ((2- (三甲基甲矽烷基) 乙氧基) 甲基) -2H-吡啶 -5-基) 丁酸三級丁酯



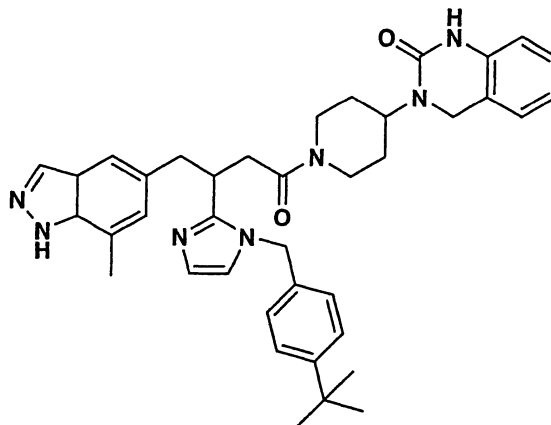
將在二甲基甲醯胺（2 毫升）中 3-（1H-咪唑-2-基）-4-（7-甲基-2-（（2-（三甲基甲矽烷基）乙氧基）甲基）-2H-吡啶-5-基）丁酸三級丁酯（0.16 毫莫耳）、4-三級丁基苯甲基溴（1.0 當量）與碳酸鉀（1.0 當量）之混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物以醋酸乙酯（20 毫升）稀釋及以水清洗（3x5 毫升）。將醋酸乙酯層乾燥，過濾及在真空中濃縮。使用 0%至 50%醋酸乙酯/己烷之閃蒸色層分離法獲得產物（65%）。¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.93（1H, s），7.23（2H, m），7.03（2H, m），6.82（2H, m），6.63（1H, s），6.49（1H, s），5.68（2H, s），4.82（2H, d, J=4.0Hz），3.60（2H, t, 8.0Hz），3.41（1H, m），2.86（2H, d, J=8.0Hz），2.79（1H, dd, J1=8.0Hz, J2=16Hz），2.61（1H, dd, J1=8.0Hz, J2=16Hz），2.49（3H, s），1.31（9H, s），1.25（9H, s），0.91（2H, t, J=8.0Hz），-0.06（9H, s）。MS(ESI) [M+H]⁺=671。

實例 95

3-（1-（3-（1-（4-三級丁基苯甲基）-1H-咪唑-2-基）-4-（7-甲基-3a,7a-二氫-1H-吡啶-5-基）丁醯基）六氫吡啶-

(242)

4-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮



將在二氯甲烷（1 毫升）及三氟醋酸（1 毫升）中 3-（1-（4-三級丁基苯甲基）-1H-咪唑-2-基）-4-（7-甲基-2-（（2-（三甲基甲矽烷基）乙氧基）甲基）-2H-吡啶-5-基）丁酸三級丁酯（0.10 毫莫耳）之溶液在室溫下攪拌隔夜。在真空中移除溶劑。將粗羧酸立即與 3-（六氫吡啶-4-基）-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮偶合，如以上的實例 89 所述（51%）。¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.93（1H, d, J=2.8Hz），7.31-6.61（13H, m），4.90（2H, m），4.64（1H, m），4.50（1H, m），4.22-3.89（3H, m），3.65（1H, m），3.26（1H, m），2.98（3H, m），2.70-2.30（6H, m），1.74-1.32（3H, m），1.23（9H, s）。MS(ESI) [M+H]⁺=644.36。

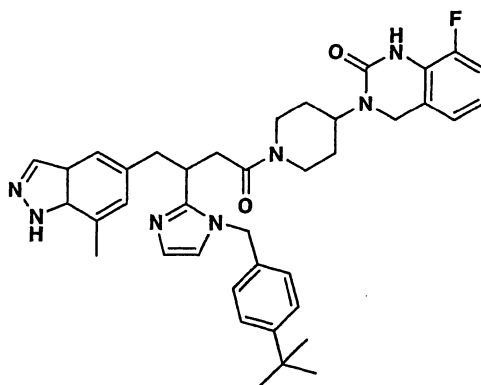
以同樣的方式製備：

實例 96

3-（1-（3-（1-（4-三級丁基苯甲基）-1H-咪唑-2-基）-4-（7-甲基-3a,7a-二氫-1H-吡啶-5-基）丁酰基）六氫吡啶-

(243)

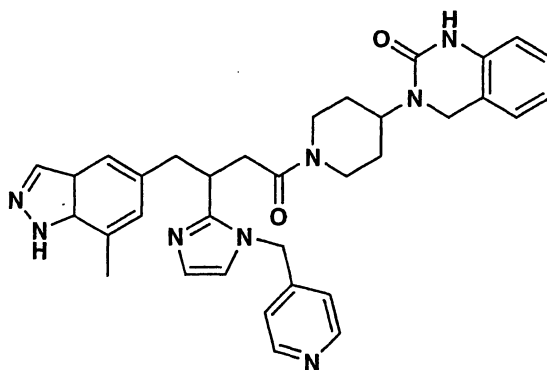
4-基)-8-氟基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮



產率：71%。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.31-6.61 (12H, m), 4.90 (2H, m), 4.64 (1H, m); 4.50 (1H, m); 4.22-3.89 (3H, m), 3.65 (1H, m), 3.26 (1H, m), 2.98 (3H, m), 2.70-2.30 (6H, m), 1.74-1.32 (3H, m), 1.23 (9H, s)。MS(ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+=662.34$ 。

實例 97

3-(1-(4-(7-甲基-3a,7a-二氫-1H-吲唑-5-基)-3-(1-(吡啶-4-基甲基)-1H-咪唑-2-基)丁醯基)六氫吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

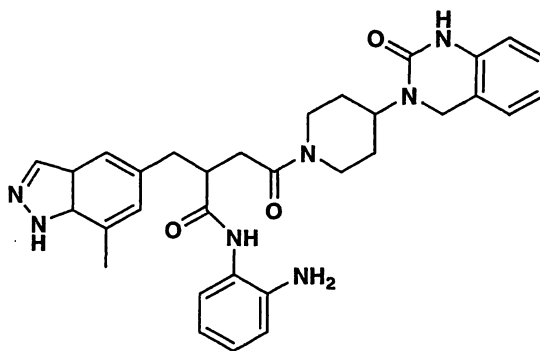


產率：81%。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (1H, m), 7.93 (1H, s), 7.38-6.90 (6H, m), 6.67-6.49 (

(244)

5H, m), 5.27 (1H, m), 4.82 (1H, m), 4.66-4.52 (2H, m), 4.27-3.99 (3H, m); 3.61-2.51 (7H, m), 2.26 (3H, s), 1.78-1.23 (4H, m)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 589.16$ 。

N-(2-胺苯基)-2-((7-甲基-3a,7a-二氫-1H-吲唑-5-基)甲基)-4-氧基-4-(4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-基)丁醯胺

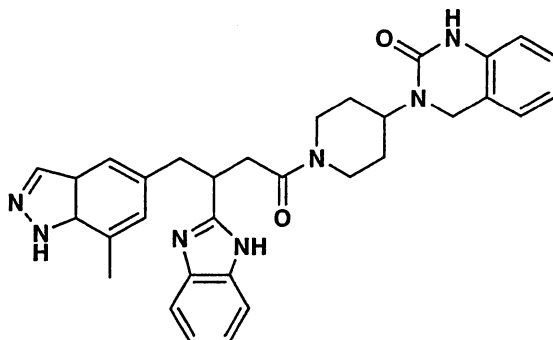


將在 1:1 之二氯甲烷/二甲基甲醯胺 (4 毫升) 中的 (±)-2-(4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-基)甲醯胺基)-3-(7-甲基-1H-吲唑-5-基)丙酸 (98.9 毫克, 0.21 毫莫耳)、苯-1,2-二胺 (46.7 毫克, 0.43 毫莫耳) 與三乙胺 (0.1 毫升, 0.72 毫莫耳) 之溶液在室溫下攪拌 4 小時。在真空中移除溶劑, 並將殘餘物使用 20 公克 SCX 匣純化。將匣以甲醇及二氯甲烷清洗, 並將產物使用在甲醇中的 2M 氨洗提 (68%)。

實例 98

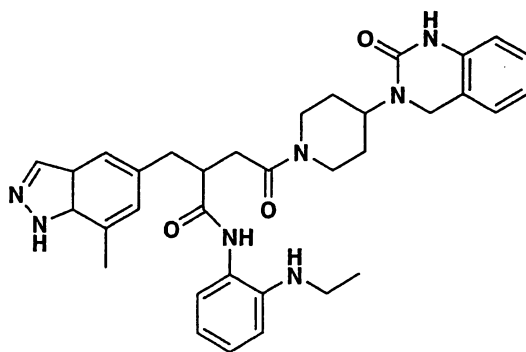
3-(1-(3-(1H-苯並[d]咪唑-2-基)-4-(7-甲基-3a,7a-二氫-1H-吲唑-5-基)丁醯基)六氫吡啶-4-基)-

3,4-二氫喹啉-2-(1H)-酮



將在 1,2-二氯乙烷 (8 毫升) 及醋酸 (1 毫升) 中的 N-(2-胺苯基)-2-((7-甲基-3a,7a-二氫-1H-吲唑-5-基)甲基)-4-氧基-4-(4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-基)丁醯胺之溶液在氮氣及 65℃ 下加熱 5 小時。將溶劑蒸發及將殘餘物溶解在醋酸乙酯 (20 毫升) 中。將醋酸乙酯層以 1M 氫氧化鈉 (5 毫升) 及水 (2x5 毫升) 清洗, 乾燥, 過濾及濃縮。使用 0% 至 10% 在甲醇/二氯甲烷中的 2M 氨之閃蒸色層分離法獲得最終產物。MS(ESI) $[M+H]^+ = 550$ 。

N-(2-(乙胺基)苯基)-2-((7-甲基-3a,7a-二氫-1H-吲唑-5-基)甲基)-4-氧基-4-(4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-基)丁醯胺



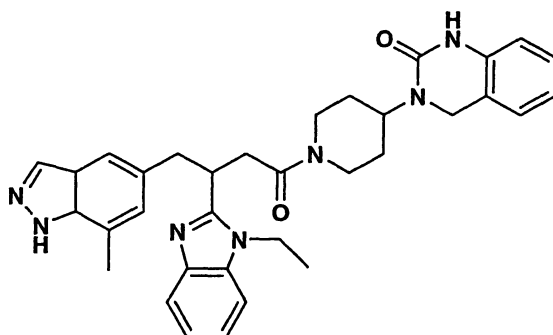
將在甲醇 (5 毫升) 中的 N-(2-胺苯基)-2-((7-甲

(246)

基 -3a,7a-二氫 -1H-吡啶 -5-基) 甲基) -4-氧基 -4- (4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3 (4H) -基) 六氫吡啶 -1-基) 丁醯胺 (0.24 毫莫耳) 之溶液在室溫下以乙醛 (1 毫升) 處理。將混合物在室溫下攪拌 2 小時，然後在真空中移除溶劑。將殘餘物溶解在甲醇 (5 毫升) 中，並接著加入硼氫化鈉 (0.48 毫莫耳)。在 30 分鐘之後，在真空中移除甲醇，並將殘餘物溶解在二氯甲烷 (15 毫升) 中。經由 C 鹽墊過濾及濃縮過濾物，獲得最終產物 (95%)。MS(ESI) $[M+H]^+ = 594$ 。

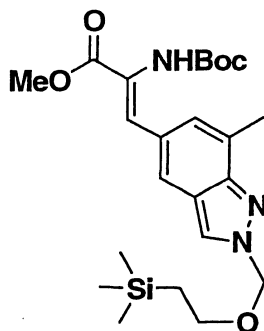
實例 99

3- (1- (3- (1-乙基 -1H-苯並 [d] 咪唑 -2-基) -4- (7-甲基 -3a,7a-二氫 -1H-吡啶 -5-基) 丁醯基) 六氫吡啶 -4-基) -3,4-二氫喹啉 -2 (1H) -酮



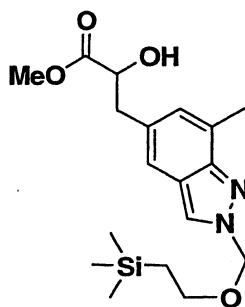
其係如上述實例 92 所製得的。HPLC $t_R = 1.18$ 分鐘，MS(ESI) $[M+H]^+ = 576.16$ 。

(Z) -1- (甲氧基羰基) -2- (2- ((2-三甲基甲矽烷基) 乙氧基) 甲基) -7-甲基 -2H-吡啶 -5-基) 乙烯基胺基甲酸三級丁酯



將 N,N,N',N'-四甲基胍（3.29 毫升，1.7 當量）加入在室溫下在四氫呋喃（40 毫升）中的 2-（（2-三甲基甲矽烷基）乙氧基）甲基）-7-甲基-2H-吲唑-5-甲醛（4.46 公克，15.4 毫莫耳）與 2-（二甲基亞磷羧基）甘胺酸 N-（三級丁氧基羰基）甲酯（4.80 公克，1.0 當量）之溶液中。允許反應在室溫下攪拌 3 天。將反應以醋酸乙酯及水稀釋，並接著倒入二乙醚中。將有機相以水（2X）及接著以食鹽水清洗，經硫酸鎂乾燥及濃縮。以管柱色層分離法（30%醋酸乙酯/己烷→40%醋酸乙酯/己烷）得到成為泡沫的 5.90 公克（83%）。質譜值：462.40 (MH)⁺。

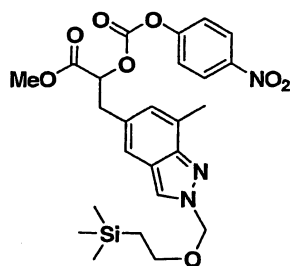
3-（2-（（2-三甲基甲矽烷基）乙氧基）甲基）-7-甲基-2H-吲唑-5-基）-2-羥基丙酸甲酯



將三氟醋酸（1 毫升）加入在 0℃ 下在二氯甲烷（2 毫升）中的（Z）-1-（甲氧基羰基）-2-（2-（（2-三甲基

甲矽烷基)乙氧基)甲基)-7-甲基-2H-吡啶-5-基)乙炔基氨基甲酸三級丁酯(200毫克, 0.43毫莫耳)之溶液中。移除冰浴。在30分鐘之後, 將反應倒入包括醋酸乙酯及水的分液漏斗中, 以固體碳酸氫鈉中和及將層分開。將有機相以飽和碳酸氫鈉及接著以食鹽水清洗, 經硫酸鎂乾燥及濃縮。將黃色殘餘物以氰基硼氫化鈉(200毫克, 7.4當量)及四氫呋喃(2毫升)處理。將反應在室溫下攪拌隔夜, 以醋酸乙酯稀釋, 以水(2X)及接著以食鹽水清洗, 經硫酸鎂乾燥及濃縮。以在矽膠上的管柱色層分離法(25%醋酸乙酯/己烷)得到成為淺黃色油的20.4毫克(13%)。質譜值: 365.40 (MH)⁺。

4-硝苯基碳酸 1-(甲氧基羰基)-2-(2-(2-三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-7-甲基-2H-吡啶-5-基)乙酯

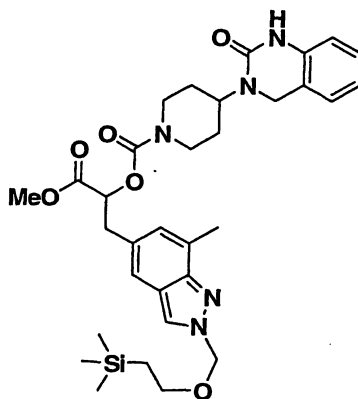


將氨基甲酸 4-硝苯酯(55毫克, 5當量)加入在吡啶(1毫升)中的 3-(2-(2-(2-三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-7-甲基-2H-吡啶-5-基)-2-羥基丙酸甲酯(20毫克, 55微莫耳)之溶液中。將反應在室溫下攪拌隔夜。將反應以另外部份的氨基甲酸 4-硝苯酯(30毫克, 2.7當量)處理, 並在室溫下攪拌8小時。將反應倒入二乙醚中

(249)

，以 1M 硫酸氫鉀、飽和碳酸鹽及 1M 氫氧化鈉清洗，直到已移除大部份的對-硝基酚為止。接著將溶液以食鹽水清洗，經硫酸鈉乾燥及濃縮，得到 50 毫克（定量）淡黃色固體，立即用於下一個步驟。質譜值：530.30 (MH)⁺。

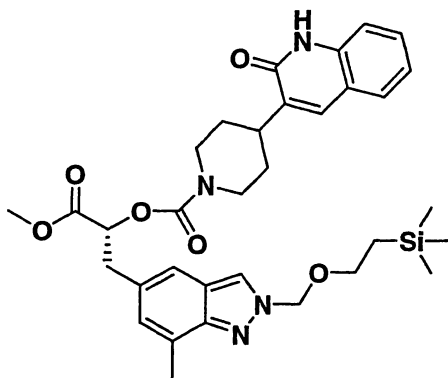
4-（1,2-二氫-2-氧基喹啉-3（4H）-基）六氫吡啶-1-羧酸 1-（甲氧基羰基）-2-（2-（（2-三甲基甲矽烷基）乙氧基）甲基）-7-甲基-2H-吡啶-5-基）乙酯



以 4-硝基苯基碳酸 1-（甲氧基羰基）-2-（2-（（2-三甲基甲矽烷基）乙氧基）甲基）-7-甲基-2H-吡啶-5-基）乙酯（27 毫克，51 微莫耳）及 3,4-二氫-3-（六氫吡啶-4-基）喹啉-2（1H）-酮（34 毫克，2.8 當量）裝入燒瓶中。將固體溶解二甲基甲醯胺（1 毫升）中，並以二異丙基乙胺（0.1 毫升，11 當量）處理。將反應在室溫下攪拌 2 天。將反應濃縮，溶解在醋酸乙酯中，以 20%氫氧化鉀（3X）及接著以食鹽水清洗，經硫酸鎂乾燥及濃縮。以管柱色層分離法（100%醋酸乙酯）移除基準物質，得到 50 毫克（定量）。質譜值：622.50 (MH)⁺。

(250)

(R) -4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3-基) 六氫吡啶 -1-羧酸
1-甲氧基 -3- (7-甲基 -2- ((2-三甲基甲矽烷基) 乙氧基) 甲基)
) 甲基) -2H-吡啶 -5-基) -1-氧基丙 -2-酯

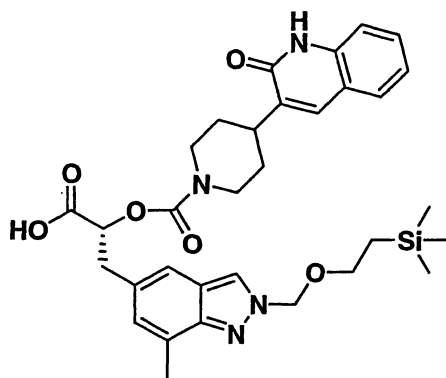


將 3- (六氫吡啶 -4-基) 喹啉 -2 (1H) -酮鹽酸鹽 (682 毫克 , 2.58 毫莫耳) 以一份加入 4-硝苯基碳酸 1- (甲氧基羰基) -2- (2- ((2-三甲基甲矽烷基) 乙氧基) 甲基) -7-甲基 -2H-吡啶 -5-基) 乙酯 (0.859 毫莫耳) 之溶液中 , 接著在室溫下逐滴加入二異丙基乙胺 (0.37 毫升 , 2.15 毫莫耳) 。 將所得黃色懸浮液在室溫下攪拌隔夜。 將混合物以醋酸乙酯萃取 (2x2 毫升) , 並將有機相以食鹽水清洗及經硫酸鈉乾燥。 將粗產物使用製備性 HPLC 純化 , 供給 (R) -4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3-基) 六氫吡啶 -1-羧酸 1-甲氧基 -3- (7-甲基 -2- ((2-三甲基甲矽烷基) 乙氧基) 甲基) -2H-吡啶 -5-基) -1-氧基丙 -2-酯 (157 毫克 , 30%) 。 質譜值 : 619.24 (MH)⁺ 。 ¹H-NMR (CDCl₃ , 400 MHz) δ 8.0 (s , 1H) , 7.53 (br s , 2H) , 7.47-7.43 (m , 2H) , 7.34-7.31 (m , 1H) , 7.21-7.18 (m , 1H) , 6.96 (s , 1H) , 5.7 (s , 2H) , 5.23 (dd , J=8.6 , 4.6Hz , 1H) , 4.28 (br s , 2H) , 3.74 (s , 3H) , 3.61 (m , 2H) , 3.13 (m ,

(251)

3H), 2.93 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), -0.064 (s, 9H)。

(R)-3-(7-甲基-2-((2-三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)-2-(4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3-基)六氫吡啶-1-羧基)丙酸



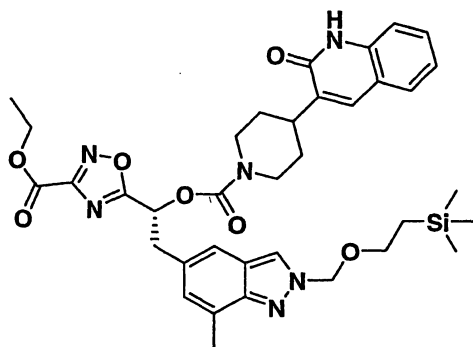
將水性氫氧化鋰 (1M, 130 毫升, 0.13 毫莫耳) 逐滴加入在 0°C 下在二噁烷 (2 毫升) 中的 (R)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3-基)六氫吡啶-1-羧酸 1-甲氧基-3-(7-甲基-2-((2-三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶-5-基)-1-氧基丙-2-酯 (40 毫克, 0.0646 毫莫耳) 之攪拌溶液中, 並將混合物攪拌 2 小時。將反應以 1N 氫氯酸中止, 倒入醋酸乙酯 (30 毫升) 中, 以食鹽水 (10 毫升) 清洗, 經硫酸鎂乾燥及在真空中濃縮, 供給黃褐色泡沫狀固體 (32 毫克, 82%), 使用未進一步純化的該產物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.02 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52-7.32 (m, 3H), 7.29-7.13 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.29 (dd, $J=9.0, 3.8\text{Hz}$, 1H), 4.28 (br, 2H), 3.34 (br, 2H), 3.34 (dd, $J=14.1, 3.9\text{Hz}$, 2H)

(252)

) , 3.21 (dd, $J=14.4, 9.2\text{Hz}$, 2H) , 3.13-2.75 (m, 4H) , 2.60 (s, 3H) , 1.95-1.72 (m, 4H) , 0.95-1.85 (m, 2H) , 0.051 (s, 9H) 。質譜值 : 605.34 (MH)⁺ 。

(R) -4- (2-氧基-1,2-二氫喹啉-3-基) 六氫吡啶-1-羧酸
1- (3- (乙氧基羰基) -1,2,4-嘓二唑-5-基) -2- (7-甲基-
2- ((2-三甲基甲矽烷基) 乙氧基) 甲基) -2H-吡啶-5-基
) 乙酯

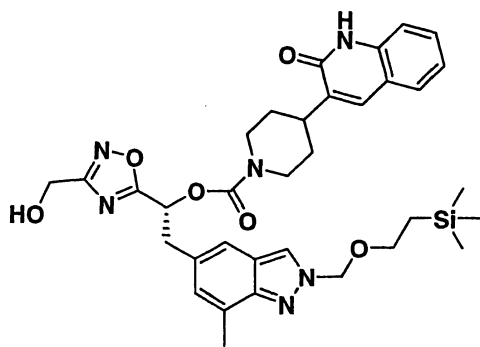


將在無水乙二醇二甲醚 (2.5 毫升) 中的 (R) -3- (7-甲基-2- ((2-三甲基甲矽烷基) 乙氧基) 甲基) -2H-吡啶-5-基) -2- (4- (2-氧基-1,2-二氫喹啉-3-基) 六氫吡啶-1-羧基) 丙酸 (28.5 毫克 , 0.0471 毫莫耳) 之攪拌溶液在室溫下以 2-胺基-2- (羥基亞胺基) 醋酸乙酯 (6.54 毫克 , 0.0495 毫莫耳) 及 1- [3- (二甲基胺基) 丙基] 3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽 (.49 毫克 , 0.0495 毫莫耳) 處理。將混合物在室溫下攪拌隔夜及接著在 110℃ 下攪拌隔夜。在冷卻至室溫及在真空中移除溶劑之後 , 將粗化合物使用製備性 HPLC 純化 , 供給黃褐色膠 (11.2 毫克 , 34%) 。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.0 (s, 1H) , 7.58 (s,

(253)

1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.17-6.15 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.50-4.48 (m, 2H), 4.29-4.20 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.40-3.38 (m, 2H), 3.20-2.81 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.03-1.72 (m, 4H), 1.44-1.38 (m, 3H), 0.95-0.86 (m, 2H), -0.045 (s, 9H)。質譜值：701.22 (MH)⁺。

(R)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3-基)六氫吡啶-1-羧酸 1-(3-(羥甲基)-2,3-二氫-1,2,4-嘓二唑-5-基)-2-(7-甲基-2-((2-三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑-5-基)乙酯

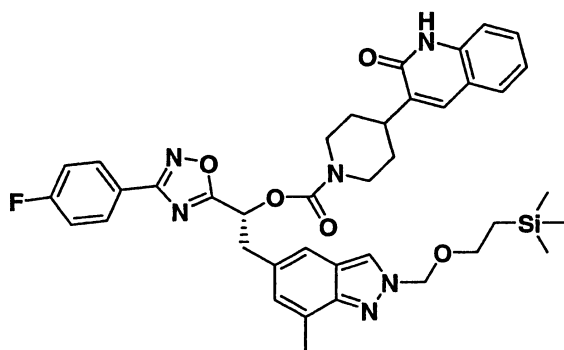


將固體硼氫化鋰（1.5 毫克，0.0689 毫莫耳）加入在室溫下在乙醇（2 毫升）中的 (R)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3-基)六氫吡啶-1-羧酸 1-(3-(乙氧基羰基)-1,2,4-嘓二唑-5-基)-2-(7-甲基-2-((2-三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-2H-吡唑-5-基)乙酯（2.3 毫克，0.00328 毫莫耳）之攪拌溶液中。將混合物攪拌 3 小時，並接著以飽和氯化銨中止及以二氯甲烷（15 毫升）萃取

(254)

。將有機層以食鹽水（5 毫升）清洗，經硫酸鎂乾燥及在真空中濃縮，供給預期產物（2.02 毫克，94%）。質譜值： 661.45 (MH)^+ 。

（R）-4-（2-氧基-1,2-二氫喹啉-3-基）六氫吡啶-1-羧酸 1-（3-（4-氟苯基）-1,2,4-噁二唑-5-基）-2-（7-甲基-2-（（2-三甲基甲矽烷基）乙氧基）甲基）-2H-吡啶-5-基）乙酯



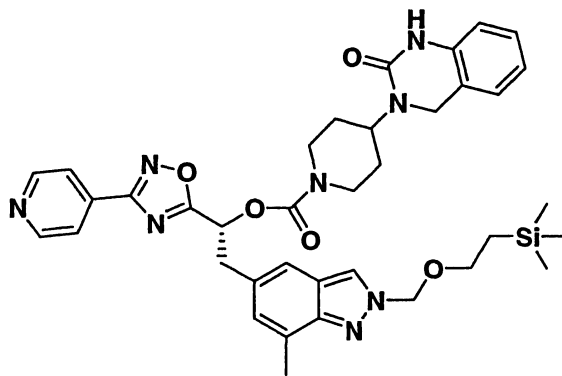
將在無水乙二醇二甲醚（2 毫升）中的（R）-3-（7-甲基-2-（（2-三甲基甲矽烷基）乙氧基）甲基）-2H-吡啶-5-基）-2-（4-（2-氧基-1,2-二氫喹啉-3-基）六氫吡啶-1-羧基）丙酸（22.4 毫克，0.0370 毫莫耳）之攪拌溶液在室溫下以 4-氟基苯胺肼（5.3 毫克，0.0389 毫莫耳）及 1-〔3-（二甲基胺基）丙基〕3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽（7.5 毫克，0.0389 毫莫耳）處理。將混合物攪拌隔夜。接著將攪拌的混合物加熱至 110°C 隔夜。在冷卻至室溫之後，在真空中移除溶劑及將粗產物使用製備性 HPLC 純化，供給黃褐色膠（16.2 毫克，61%）。 $^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 , 400 MHz） δ 8.8.06（bs, 2H），7.88（s, 1H），

(255)

7.69-7.46 (m, 2H) , 7.40 (s, 1H) , 7.35-7.20 (m, 2H) ,
 7.18-7.07 (m, 2H) , 7.07 (s, 1H) , 6.19-6.15 (m, 1H) ,
 5.79 (s, 2H) , 4.40-4.20 (m, 2H) , 3.55-3.40 (m, 4H) ,
 3.20-2.83 (m, 4H) , 2.70 (s, 3H) , 2.72-2.35 (m, 2H) ,
 2.08-1.9 (m, 2H) , 0.90-0.77 (m, 2H) , -0.11 (s, 9H)
 。質譜值：723.3 (MH)⁺。

以同樣的方式製備以下的中間物：

(R) -4- (2-氧基-1,2-二氫喹啉-3 (4H) -基) 六氫吡
 啶-1-羧酸 2- (7-甲基-2- ((2-三甲基甲矽烷基) 乙氧基
) 甲基) -2H-呔啉-5-基) -1- (3-吡啶-4-基) -1,2,4-噁二
 唑-5-基) 乙酯



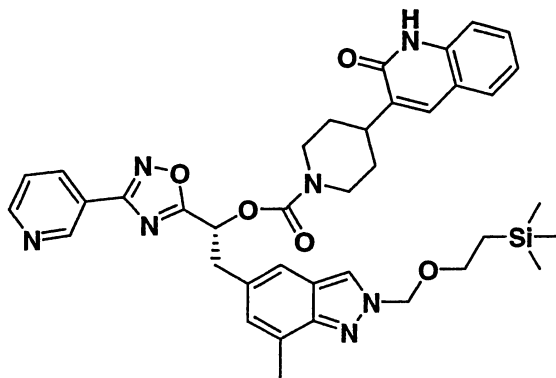
產率：58%。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.95 (d,
 J=3.2Hz, 2H) , 8.48 (s, 1H) , 8.38 (d, J=5.6Hz, 2H) ,
 7.92 (s, 1H) , 7.39 (d, J=6.8Hz, 1H) , 7.22-7.18 (m, 1H
) , 7.10-6.96 (m, 2H) , 6.76 (d, J=7.6Hz, 1H) , 6.16 (
 overlapping dd, J=6.8, 6.8Hz, 1H) , 5.79 (s, 2H) , 4.50-
 4.20 (m, 5H) , 3.65-3.55 (m, 2H) , 3.40-3.38 (m, 2H) ,
 3.20-2.81 (m, 4H) , 2.59 (s, 3H) , 2.03-1.72 (m, 4H) ,

200524601

(256)

0.90-0.82 (m, 2H) , 0.112 (s, 9H) 。 質 譜 值 : 709.34 (MH)⁺ 。

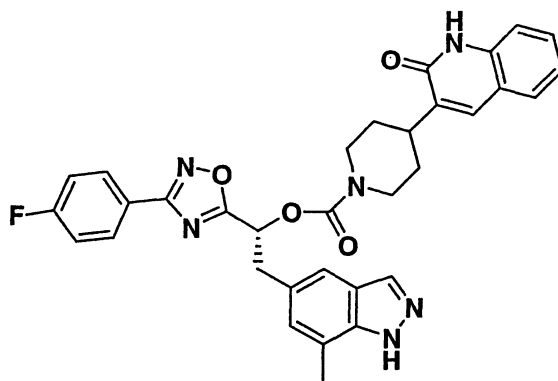
(R) -4- (2-氧 基 -1,2-二 氫 喹 啉 -3-基) 六 氫 吡 啶 -1-羧 酸
2- (7-甲 基 -2- ((2-三 甲 基 甲 矽 烷 基) 乙 氧 基) 甲 基) -
2H-呋 啉 -5-基) -1- (3-吡 啶 -3-基) -1,2,4-噁 二 唑 -5-基)
乙 酯



產 率 : 43% 。 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.65 (s, 1H) , 9.42 (s, 1H) , 9.02 (s, 1H) , 8.85-8.70 (m, 2H) , 7.93 (s, 1H) , 7.88-7.70 (m, 2H) , 7.65-7.50 (m, 2H) , 7.40 (s, 1H) , 7.09 (s, 1H) , 6.22-6.15 (m, 1H) , 5.81 (s, 2H) , 4.40-4.22 (m, 2H) , 3.56-3.42 (m, 4H) , 3.17-2.85 (m, 4H) , 2.72 (s, 3H) , 2.05-1.75 (m, 4H) , 0.88-0.76 (m, 2H) , -0.12 (s, 9H) 。 質 譜 值 : 706.33 (MH)⁺ 。

實 例 100

(R) -4- (2-氧 基 -1,2-二 氫 喹 啉 -3-基) 六 氫 吡 啶 -1-羧 酸
1- (3- (4-氟 苯 基) -1,2,4-噁 二 唑 -5-基) -2- (7-甲 基 -1H-
呋 啉 -5-基) 乙 酯



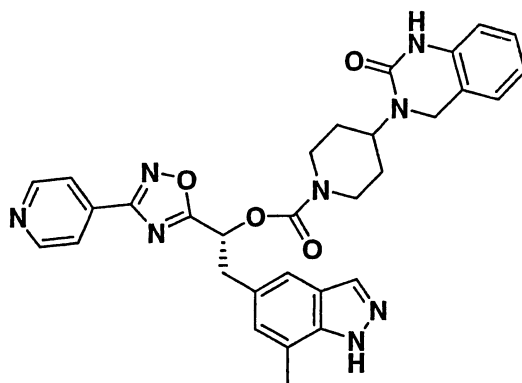
將在 1:1 之三氟醋酸/二氯甲烷 (1 毫升) 中的 (R) - 4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3-基) 六氫吡啶 -1-羧酸 1- (3- (4-氟苯基) -1,2,4-噁二唑 -5-基) -2- (7-甲基 -2- ((2-三甲基甲矽烷基) 乙氧基) 甲基) -2H-吲唑 -5-基) 乙酯 (16.2 毫克, 0.0224 毫莫耳) 之攪拌溶液在室溫下攪拌 2 小時。在真空中移除溶劑, 接著使用製備性 HPLC 純化, 供給黃褐色膠 (8.6 毫克, 65%)。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.22 (s, 1H), 8.12-8.01 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.76-7.45 (m, 5H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.20-7.07 (m, 2H), 6.28-6.15 (m, 1H), 4.42-4.25 (m, 2H), 3.57-3.45 (m, 2H), 3.31-2.85 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.09-1.88 (m, 2H), 1.70-1.53 (m, 2H)。質譜值: 593.28 (MH)⁺。

以同樣的方式製備以下的實例:

實例 101

(R) -4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3 (4H) -基) 六氫吡啶 -1-羧酸 2- (7-甲基 -1H-吲唑 -5-基) -1- (3-吡啶 -4-基) -1,2,4-噁二唑 -5-基) 乙酯

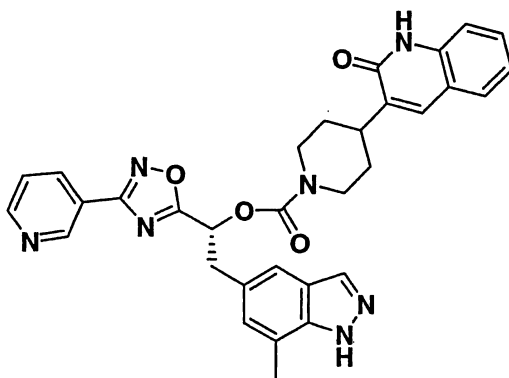
(258)



產率：56%。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.97 (bs, 2H), 8.61 (bs, 2H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.35-7.15 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.06-6.97 (m, 2H), 6.80-6.73 (m, 1H), 6.32-6.12 (m, 1H), 4.42-4.17 (m, 5H), 3.57-3.40 (m, 2H), 3.15-2.85 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.95-1.68 (m, 2H)。質譜值：579.13 (MH)⁺。

實例 102

(R)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3-基)六氫吡啶-1-羧酸 2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(3-吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙酯



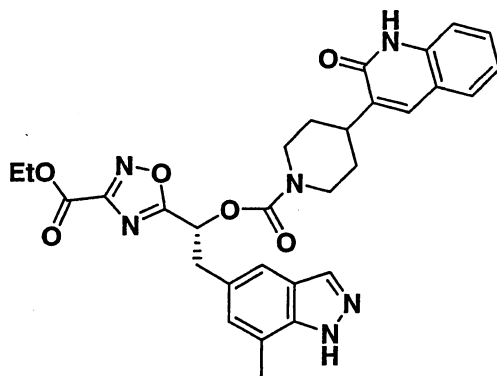
產率：56%。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.45 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.96 (d, J=9.6 Hz, 1H), 8.81 (d,

(259)

$J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (dd, $J=7.6, 5.6\text{ Hz}$, 1H), 7.72-7.42 (m, 5H), 7.37 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 6.20 (m, 1H), 4.42-4.18 (m, 2H), 3.53-3.42 (m, 2H), 3.15-2.82 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.08-1.90 (m, 2H), 1.85-1.35 (m, 2H)。質譜值：576.29 (MH)⁺。

實例 103

(R)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-羧酸 1-(3-(乙氧基羰基)-1,2,4-嘓二唑-5-基)-2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)乙酯



產率：100%。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.22 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72-7.59 (m, 2H), 7.54-7.38 (m, 4H), 6.27-6.13 (m, 1H), 4.56-4.45 (m, 2H), 4.26 (q, $J=12.4\text{ Hz}$, 2H), 3.56-3.42 (m, 2H), 3.20-2.83 (m, 3H), 2.74 (s, 1H), 2.68-2.54 (m, 3H), 2.03-1.88 (m, 2H), 1.75-1.52 (m, 2H), 1.44 (t, $J=11.6\text{ Hz}$)。質譜值：571.19 (MH)⁺。

CGRP 結合檢定法

組織培養物。將 SK-N-MC 細胞在 37℃ 及 5%CO₂ 中在由具有 Earle's 鹽之 MEM 及以 10%胎牛血清 (Gibco) 補充之 L-谷胺醯胺 (Gibco) 所組成的培養基中生長成單層。

細胞粒。將細胞以磷酸鹽緩衝之食鹽水 (155mM NaCl, 33mM Na₂HPO₄, 1.1mM KH₂PO₄, pH7.4) 沖洗兩次, 並在 4℃ 下在由 10mM Tris (pH7.4) 及 5mM EDTA 所組成的低滲性溶胞緩衝液中培育 5-10 分鐘。將細胞自平盤轉移至聚丙烯管 (16x100 毫米) 中及使用 polytron 均化。將均化液以 32,000xg 下離心 30 分鐘。將細胞粒懸浮在具有 0.1%哺乳類蛋白酶抑制劑雞尾酒 (Sigma) 之低滲性冷溶胞緩衝液中, 並檢定蛋白質濃度。接著將 SK-N-MC 均化液分成等份量及貯存在 -80℃, 直到需要時。放射配體檢定法。將本發明化合物溶解及使用 100%DMSO 製成一系列的稀釋液。將來自一系列稀釋液的等份量進一步以檢定緩衝液 (50mM Tris-Cl pH7.5, 5mM MgCl₂, 0.005%Triton X-100) 稀釋 25 倍, 並轉移 (50 微升體積) 至 96 井檢定平盤中。將 [¹²⁵I]-CGRP (Amersham Bioscience) 在檢定緩衝液中稀釋成 60pM, 並以 50 微升體積加入每一個井中。將 SK-N-MC 細胞粒解凍, 在具有新鮮的 0.1%哺乳類蛋白酶抑制劑雞尾酒 (Sigma) 之檢定緩衝液中稀釋及再均化。加入 100 微升體積之 SK-N-MC 均化液 (5 微克/井)。接著將檢定平盤在室溫下培育 2 小時。以加入過量的冷清洗緩衝液 (20mM Tris-Cl pH7.5,

(261)

0.1%BSA) 停止檢定法，接著立即經由事先以 0.5%PEI 浸泡的玻璃纖維過濾器 (Whatman GF/B) 過濾。以 $1 \mu\text{M}$ β -CGRP 定義非特異性結合。使用 γ 或閃爍計數器測定以蛋白質結合之放射活性。將置換 50%之放射配體結合所需要的本發明化合物濃度定義 IC_{50} 。

表 1

A < 10 nM, B 10 nM, C 100nM < 1,000 nM

實例編號	人類受體 CGRP1
	IC_{50} , nM
1	A
2	A
3	B
4	B
5	B
6	B
7	B
8	B
9	C
10	A
11	B
12	B
13	C
14	C

表 1 續

A < 10 nM, B 10 nM, C 100 nM < 1,000 nM

實 例 編 號	人 類 受 體 CGRP1
	IC ₅₀ , nM
15	A
16	B
17	B
18	A
19	A
20	B
21	B
22	B
23	B
24	B
25	A
26	B
27	A
28	A
29	A
30	A
31	A
32	A
33	A
34	A

表 1 續

A < 10 nM, B 10 nM, C 100 nM < 1,000 nM

實 例 編 號	人 類 受 體 CGRP1
	IC ₅₀ , nM
35	A
36	A
37	B
38	A
39	A
40	A
41	C
42	C
43	B
44	A
45	A
46	A
47	A
48	B
49	A
50	A
51	A
52	A
53	A
54	A

表 1 續

A < 10 nM, B 10 nM, C 100 nM < 1,000 nM

實 例 編 號	人 類 受 體 CGRP1
	IC ₅₀ , nM
55	A
56	B
57	C
58	C
59	C
60	B
61	A
62	C
63	C
64	B
65	B
66	A
67	A
68	A
69	A
70	A
71	A
72	A
73	A
74	A

表 1 續

A < 10 nM, B 10 nM, C 100 nM < 1,000 nM

實 例 編 號	人 類 受 體 CGRP1
	IC ₅₀ , nM
75	A
76	A
77	A
78	A
79	A
80	C
81	A
82	B
83	A
84	A
85	A
86	A
87	A
88	A
89	A
90	C
91	A
92	A
93	A
94	A

表 1 續

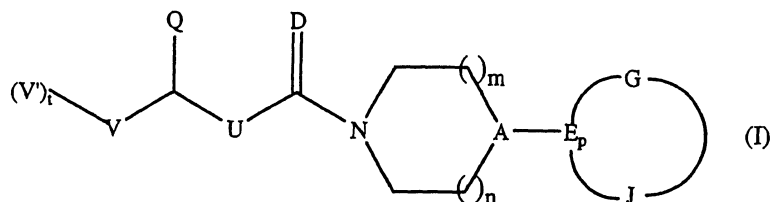
A < 10 nM, B 10 nM, C 100 nM < 1,000 nM

實 例 編 號	人 類 受 體 CGRP1
	IC ₅₀ , nM
95	A
96	A
97	A
98	A
99	A
100	C
101	B
102	B
103	B

五、中文發明摘要

發明之名稱：抗偏頭痛劑雜環化合物

本發明係關於作為抑鈣素相關肽受體 (“CGRP-受體”) 之拮抗體的式 (I) 化合物，

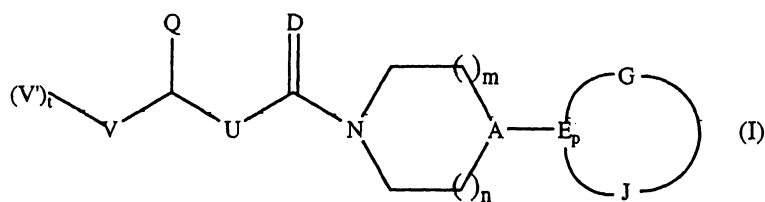


包含彼等之醫藥組成物，證實彼等的方法，使用彼等治療的方法及彼等治療神經性血管舒張、神經性發炎、偏頭痛和其它頭痛、熱傷害、循環性休克、與更年期有關的潮紅、氣道發炎性疾病（如氣喘病和慢性阻塞性肺病 (COPD)）及其它症狀的醫療法用途，可以 CGRP-受體之拮抗作用達成該治療。

六、英文發明摘要

發明之名稱： Heterocyclic anti-migraine agents

The present invention relates to compounds of Formula (I)

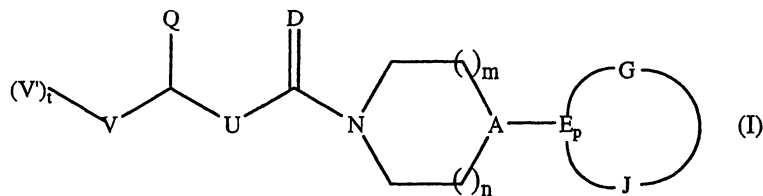


as antagonists of calcitonin gene-related peptide receptors (“CGRP-receptor”), pharmaceutical compositions comprising them, methods for identifying them, methods of treatment using them and their use in therapy for treatment of neurogenic vasodilation, neurogenic inflammation, migraine and other headaches, thermal injury, circulatory shock, flushing associated with menopause, airway inflammatory diseases, such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and other conditions the treatment of which can be effected by the antagonism of CGRP-receptors.

(1)

十、申請專利範圍

1. 一種式 (I) 化合物



或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，

其中

V 係

5-員環，其係選自咪唑基、吡唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、呋喃基、異噁唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基及四唑基；或

6-員環，其係選自吡啶基、嘧啶基、三吡基、吡吡基、噻吡基及四吡基；或

稠合雙環系統，其係選自吲哚基、異吲哚基、吡啶基、苯並咪唑基、苯並噻唑基、三唑並吡啶基、咪唑並吡啶基、喹啉基、異喹啉基、噻啉基、酞吡基、喹啉基、噻噁啉基及苯並呋喃基；

其中可將 V 視需要以 1 至 3 個選自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 羥烷基、C(O)OC₂₋₃ 烷基、C₁₋₄ 烷羰基、羧基、C₁₋₄ 烷羧基、三氟甲基、鹵基、氰基、胺基、醯胺基、硝基、胺甲醯基、脲基、C₁₋₄ 烷胺基、C₁₋₄ 二烷胺基、C₁₋₄ 二烷胺基 C₁₋₂ 烷基、磺醯胺基及磺醯基之相同或不不同的取代基取代；及

V 可視需要包括 1 或 2 個羰基；

(2)

其先決條件係如果 t 係 1 時，則可將 V 視需要以任一選自鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 亞烷基、 C_{1-4} 亞烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羥烷基、 C_{1-4} 烷羰基、三氟甲基、鹵基及氰基之取代基取代；

及 V 可視需要包括 1 或 2 個羰基；

$(V')_t$ ，其中 t 係 0 或 1；及

V' 係選自 C_{3-7} 環烷基、苯基、金剛烷基、奎寧環基 (quinuclidyl)、氮雜雙環 [2.2.1] 庚基、吡啶基、四氫呋喃基、呋喃基、二氧戊環基、噻吩基、四氫噻吩基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡喃基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、三嗪基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉代、硫代嗎啉代及二氧戊環基；及其中

可將 V' 視需要以 1 或 2 個選自鹵基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羥基、胺基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-4} 烷胺基、 C_{1-4} 二烷胺基、 $(C_{1-3}$ 烷基) $_{0-2}$ 脲基、 $C(O)OC_{2-3}$ 烷基、羧基、醯胺基、硝基、苯基及苯甲基之相同或不相同的取代基取代；及其中

V' 可視需要包括 1 或 2 個羰基；及

可將 V 及 V' 視需要以 C_{1-3} 伸烷基、 O 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)-(CH_2)_{0-2}$ 或 $-N-C_{1-4}$ 烷基插入，該 C_{1-3} 伸烷基可視需要以 O 、 N 或 S 插入或與其附接；

(3)

U 係 CH_2 、O 或 NH；

O 係 $(\text{S}^y)_s \text{R}^3$ ，

其中 S^y 係 C_{1-3} 伸烷基或 C_{1-3} 亞烷基，及 s 係 0 或 1；

R^3 係 R^{3a} 或 R^{3b}

其中

R^{3a} 係

(i) 具有兩個稠合環的雜環，每一個該環具有 5 至 7 員，該雜環包括 1 至 5 個選自 O、N 及 S 之相同或不不同的雜原子，該雜環可視需要包括 1 或 2 個羰基，其中該羰基的碳原子係該稠合環的成員；

(ii) 4 至 6 員雜環，其包括 1 至 3 個選自 O、N 及 S 之相同或不不同的雜原子，可視需要包括 1 或 2 個羰基，其中該羰基的碳原子係該 4 至 6 員雜環的成員；

(iii) C_{3-7} 環烷基；

(iv) 呋唑基、苄基、苯基、-O-苯基、-O- C_{1-4} 伸烷基-苯基或萘基；或

(v) C_{1-8} 烷基、 C_{2-7} 烯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3'}$ 、 $\text{CHC}(\text{O})\text{O}-\text{R}^{3'}$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^{3'}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^{3'}$ 或 C_{2-7} 炔基；及

其中可將 R^{3a} 視需要以 1 至 3 個選自苯甲基、苯基、-O-苯基、-O- C_{1-3} 伸烷基苯基、 $-\text{C}_{1-3}$ 伸烷基-OC(O)-苯基、氰基、胺基、硝基、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 單-二-三鹵烷基、 C_{1-3} 單-二-三鹵烷氧基、 $(\text{C}_{1-3} \text{ 烷基})_{1-2}$ 胺、 $-\text{OR}^{3'}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3'}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^{3'}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3'}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{3'})_2$ 、-

(4)

$C(O)N(R^{3'})_2$ 、 $-N(R^{3'})C(O)(R^{3'})_2$ 、 $-N(R^{3'})C(O)N(R^{3'})_2$ 、 $-N(R^{3'})C(O)OR^{3'}$ 、 $-O-C(O)N(R^{3'})_2$ 、 $-N(R^{3'})SO_2R^{3'}$ 、 $-SO_2N(R^{3'})_2$ 及 $-SO_2R^{3'}$ 之相同或不不同的取代基取代；

$R^{3'}$ 係 H 或 $-C_{1-6}$ 烷基；

R^{3b} 係 R^{3a} ，但不是該苯基或該經取代苯基；

其先決條件係如果 V 及 V' 一起形成經取代或未經取代咪唑 -2-基或包括咪唑 -2-基之經取代或未經取代稠合雙環系統時，則 R^3 係 R^{3b} ；

D 係 O、NCN 或 NSO_2C_{1-3} 烷基；

A 係 C、N 或 CH；

m 及 n 係獨立為 0、1 或 2；

其先決條件係

如果 m 及 n 係 0 時，則 A 不是 N；

如果 m 係 2 時，則 n 不是 2；或

如果 n 係 2 時，則 m 不是 2；

E 係 N、CH 或 C；

p 係 0 或 1；

如果 p 係 1 時，則 G、J 及 E 一起形成 A^x 或 A^y ；

A^x 係具有兩個稠合環的稠合雜環，每一個該環具有 5 至 7 員，該雜環包括 1 至 4 個選自 O、N 及 S 之相同或不不同的雜原子；及

可視需要包括 1 或 2 個羰基，其中該羰基的碳原子係該稠合雜環的成員；

A^y 係 4 至 6 員雜環，其包括 1 至 3 個選自 O、N 及 S

(5)

之雜原子；及

可視需要包括 1 或 2 個羰基，其中該羰基的碳原子係該 4 至 6 員雜環的成員；

其中可將 A^x 及 A^y 視需要以 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 鹵烷基、氰基、 C_{3-7} 環烷基、苯基、鹵苯基、鹵基、呋喃基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、吡啶基、嘧啶基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基或嗎啉代取代，或

如果 p 係 0，使得 G 及 J 各自附接於 A 時，則 A 係 C ，以及 G 、 J 與 A 一起形成螺旋環系環系統，該系統的該環包括 A 及其中 GJA 係 A^x 或 A^y 。

2.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 m 係 1 而 n 係 1。

3.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 p 係 1。

4.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 p 係 1 而 E 係 N 。

5.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 p 係 1 而 E 係 C 。

6.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 p 係 1 而 E 係 CH 。

7.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 p 係 1 而 G 、 J 與 A 形成 A^x 。

8.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 p 係 1 而 G 、 J 與 A 形成 A^x ，以及其中 A^x 係具有兩個稠合環的稠

(6)

合雜環，每一個環具有 6 員。

9.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 p 係 1 而 G 、 J 與 A 形成 A^x ，以及其中 A^x 係 3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮。

10.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 p 係 1 而 G 、 J 與 A 形成 A^x ，以及其中 A^x 係可視需要鹵化之 3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮。

11.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 p 係 1 而 G 、 J 與 A 形成 A^x ，以及其中 A^x 係 8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基。

12.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 p 係 0。

13.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 p 係 0 而 G 、 J 與 A 形成 A^x 。

14.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 p 係 0 而 G 、 J 與 A 形成 A^x ，以及其中 A^x 係具有兩個稠合環的稠合雜環，每一個環具有 6 員，以及該稠合雜環形成包括 A 之螺旋環系統。

15.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 p 係 0 而 G 、 J 與 A 形成 A^x ，以及其中 A^x 係具有兩個稠合環的稠合雜環，每一個環具有 6 員，其中包括 A 的其中一個 6-員環進一步包括以羰基插入的氮及氧，將該氧附接於 A ，以及該稠合雜環形成包括 A 之螺旋環系統。

16.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 s 係 1 而 S^y 係亞甲基。

(7)

17. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 s 係 1， S^y 係亞甲基而 R^3 係 R^{3a} 。

18. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 s 係 1， S^y 係亞甲基而 R^3 係 R^{3a} ，其中 R^{3a} 係具有兩個稠合環的雜環，其中一個稠合環具有 6 員且附接於 S^y ，而另一個稠合環具有 5 員及包括兩個氮。

19. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 s 係 1， S^y 係亞甲基而 R^3 係 R^{3a} ，其中 R^{3a} 係 7-甲基-1H-吡啶-5-基。

20. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 s 係 1， S^y 係亞甲基而 R^3 係 R^{3a} ，其中 R^{3a} 係 7-乙基-3-甲基-1H-吡啶-5-基。

21. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 D 係 O 而 U 係 O 。

22. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 D 係 O 而 U 係 CH_2 。

23. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 D 係 O 而 U 係 NH 。

24. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 t 係 0。

25. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 t 係 1。

26. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 t 係 1 而 V' 係選自 C_{3-7} 環烷基、苯基、四氫呋喃基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、噁唑基、

(8)

異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡喃基、吡啶基、嘧啶基、三吡基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉代和硫代嗎啉代及二氧戊環基。

27.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 t 係 1 而 V' 係選自苯基、吡啶基及六氫吡啶基。

28.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 t 係 1 而 V' 係選自苯基、吡啶基及六氫吡啶基，以及 V' 係以 1 或 2 個選自鹵基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羥基、胺基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-4} 烷胺基、 C_{1-4} 二烷胺基、(C_{1-3} 烷基) $_{0-2}$ 脲基、 $C(O)OC_{2-3}$ 烷基、羧基、醯胺基、硝基、苯基及苯甲基之相同或不相同的取代基取代。

29.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 t 係 1 而 V' 係選自苯基、吡啶基及六氫吡啶基，以及 V' 係以 1 或 2 個選自 C_{1-4} 二烷胺基、 $C(O)OC_{2-3}$ 烷基、羧基、醯胺基、硝基及苯基之相同或不相同的取代基取代。

30.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 V 係該 5-員環。

31.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 V 係該 6-員環。

32.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 V 係該稠合雙環系統。

33.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 V 係呋喃基、咪唑基、噁二唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶、喹啉

(9)

基、C₁₋₄ 烷羰基、羧基、吲唑基、三唑並吡啶基或咪唑並吡啶基。

34. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 V 包括羰基。

35. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 V 係呋喃基、咪唑基、嘧二唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶、喹啉基、C₁₋₄ 烷羰基、羧基、吲唑基或 [1,2,4] 三唑並 [4,3-a] 吡啶-3-基或 H-咪唑並 [1,5-a] 吡啶-3-基。

36. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 V 及 V' 以亞甲基、伸乙基和 $-(CH_2)_{0-2}C(O)-(CH_2)_{0-2}-$ 插入。

37. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 V 及 V' 以亞甲基、伸乙基和 $-(CH_2)_{0-2}C(O)-(CH_2)_{0-2}-$ 插入，其中該插入取代基係未經取代。

38. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

s 係 1，S^y 係亞甲基及 R³ 係 R^{3a}，其中 R^{3a} 係可視需要以 C₁₋₃ 烷基取代之吲唑基；

U 係 CH₂、O 或 NH；

D 係 O；

A 係 CH；

m 及 n 係各自為 1；

E 係 N；

p 係 1；及

G、J 與 E 一起形成 A^x，其中 A^x 係可視需要鹵化之二氫喹啉酮。

(10)

39. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

V 係呋喃基、咪唑基、噁二唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶、喹啉基、C₁₋₄ 烷羰基、羧基、吲唑基、三唑並吡啶基或咪唑並吡啶基；

t 係 0 或 1；

V' 係選自苯基、吡啶基及六氫吡啶基，以及 V' 係以 1 或 2 個選自 C₁₋₄ 二烷基基、C(O)OC₂₋₃ 烷基、羧基、醯胺基、硝基及苯基之相同或不相同的取代基取代；

其中 V 及 V' 以亞甲基、伸乙基和 -(CH₂)₀₋₂C(O)-(CH₂)₀₋₂-插入，其中該插入取代基係未經取代；

s 係 1，S^y 係亞甲基而 R³ 係 R^{3a}，其中 R^{3a} 係可視需要以 C₁₋₃ 烷基取代之吲唑基；

U 係 CH₂、O 或 NH；

D 係 O；

A 係 CH；

m 及 n 係各自為 1；

E 係 N；

p 係 1；及

G、J 與 E 一起形成 A^x，其中 A^x 係可視需要鹵化之二氫喹唑啉酮。

40. (±) -3- { 1- [4- (7-甲基-1H-吲唑-5-基) -3-吡啶-2-基-丁醯基] -六氫吡啶-4-基 } -3,4-二氫-1H-喹唑啉-2-酮；

(±) -3- { 1- [3- (3-苯甲基- [1,2,4] 噁二唑-5-基

(11)

) -4- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) -丁 醯 基 } -六 氫 吡 啶 -4-基
 } -3,4-二 氫 -1H-喹 啉 -2-酮 ;

(±) -3- { 1- [4- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) -3- (3-
 六 氫 吡 啶 -1-基 甲 基 - [1,2,4] 嘧 二 唑 -5-基) -丁 醯 基 } -六
 氫 吡 啶 -4-基 } -3,4-二 氫 -1H-喹 啉 -2-酮 ;

(±) -3- { 1- [4- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) -3- (3-
 苯 基 - [1,2,4] 嘧 二 唑 -5-基) -丁 醯 基 } -六 氫 吡 啶 -4-基
 } -3,4-二 氫 -1H-喹 啉 -2-酮 ;

(±) -3- { 1- [4- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) -3- (3-
 甲 基 - [1,2,4] 嘧 二 唑 -5-基) -丁 醯 基 } -六 氫 吡 啶 -4-基
 } -3,4-二 氫 -1H-喹 啉 -2-酮 ;

(±) -3- { 1- [4- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) -3- (3-
 吡 啶 -4-基 甲 基 - [1,2,4] 嘧 二 唑 -5-基) -丁 醯 基 } -六 氫 吡
 啶 -4-基 } -3,4-二 氫 -1H-喹 啉 -2-酮 ;

(±) -3- { 1- [3- (3-二 甲 基 胺 基 甲 基 - [1,2,4] 嘧
 二 唑 -5-基) -4- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) -丁 醯 基 } -六 氫
 吡 啶 -4-基 } -3,4-二 氫 -1H-喹 啉 -2-酮 ;

(±) -3- { 1- [3- (3-苯 甲 基 - [1,2,4] 嘧 二 唑 -5-基
) -4- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) -丁 醯 基 } -4,4'-六 氫 吡 啶
 基 } -1',2'-二 氫 -2'-氧 基 螺 旋 - [4H-3',1] -苯 並 嘧 啶 ;

(±) -3- { 1- [3- (3-甲 基 - [1,2,4] 嘧 二 唑 -5-基) -
 4- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) -丁 醯 基 } -4,4'-六 氫 吡 啶 基
 } -1',2'-二 氫 -2'-氧 基 螺 旋 - [4H-3',1] -苯 並 嘧 啶 ;

(±) -4- (2-氧 基 -1,4-二 氫 -2H-喹 啉 -3-基) -六 氫

(12)

吡啶-1-羧酸〔1-(3-苯甲基-[1,2,4]喹二唑-5-基)-2-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-乙基〕-醯胺；

(±)-4-(2-氧基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-六氢吡啶-1-羧酸〔2-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(3-甲基-[1,2,4]喹二唑-5-基)-乙基〕-醯胺；

(±)-4-(2-氧基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-六氢吡啶-1-羧酸〔2-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(3-吡啶-4-基甲基-[1,2,4]喹二唑-5-基)-乙基〕-醯胺；

(±)-4-(2-氧基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-六氢吡啶-1-羧酸〔1-(3-二甲基胺基甲基-[1,2,4]喹二唑-5-基)-2-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-乙基〕-醯胺；

(±)-4-(2-氧基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-六氢吡啶-1-羧酸〔2-(7-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(1H-四唑-5-基)-乙基〕-醯胺；

(±)-4-(2-氧基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-六氢吡啶-1-羧酸〔2-(7-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(苯乙基-1H-四唑-5-基)-乙基〕-醯胺；

(±)-4-(2-氧基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-六氢吡啶-1-羧酸〔2-(7-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(2-苯乙基-2H-四唑-5-基)-乙基〕-醯胺；

(±)-4-(2-氧基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-六氢吡啶-1-羧酸〔2-(7-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-乙基〕-醯胺；

(±)-4-(2-氧基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-六氢

(13)

吡啶-1-羧酸〔1-(1-苯甲基-1H-四唑-5-基)-2-(7-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-乙基〕-醯胺；

(±)-4-(2-氧基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-六氢吡啶-1-羧酸〔2-(7-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-吡啶-4-基甲基-1H-四唑-5-基〕乙基〕-醯胺；

(±)-4-(2-氧基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-六氢吡啶-1-羧酸〔2-(7-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(2-氧基-2-苯乙基-2H-四唑-5-基)-乙基〕-醯胺；

(±)-4-(2-氧基-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基)-六氢吡啶-1-羧酸〔2-(7-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-〔1-(2-氧基-2-苯乙基)-1H-四唑-5-基〕-乙基〕-醯胺；

(±)-3-(1-(3-(4-乙基吡啶-2-基)-4-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)丁醯基)六氢吡啶-4-基)-3,4-二氢喹唑啉-2(1H)-酮；

(±)-8-氟基-3-(1-(4-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(吡啶-2-基)丁醯基)六氢吡啶-4-基)-3,4-二氢喹唑啉-2(1H)-酮；

(±)-3-(1-(4-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(吡啶-2-基)丁醯基)六氢吡啶-4-基)喹啉-2(1H)-酮；

(±)-3-(1-(4-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(3-甲基吡啶-2-基)丁醯基)六氢吡啶-4-基)-3,4-二氢喹唑啉-2(1H)-酮；

(±)-3-(1-(4-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(5-甲基吡啶-2-基)丁醯基)六氢吡啶-4-基)-3,4-二氢喹唑啉

(14)

啉 -2 (1H) - 酮 ;

(±) -3- (1- (3- (5- 羟 甲 基) 吡 啶 -2-基) -4- (7- 甲 基 -1H- 吡 啶 -5-基) 丁 醯 基) 六 氢 吡 啶 -4-基) -3,4- 二 氢 喹 啉 -2 (1H) - 酮 ;

(±) -6- (1- (7- 甲 基 -1H- 吡 啶 -5-基) -4- 氧 基 -4- (4- (2- 氧 基 -1,2- 二 氢 喹 啉 -3 (4H) -基) 六 氢 吡 啶 -1-基) 丁 -2-基) 菸 鹼 醛 ;

(±) -3- (1- (4- (7- 甲 基 -1H- 吡 啶 -5-基) -3- (5- (六 氢 吡 啶 -1-基 甲 基) 吡 啶 -2-基) 丁 醯 基) 六 氢 吡 啶 -4- 基) -3,4- 二 氢 喹 啉 -2 (1H) - 酮 ;

(±) -N- (1- (6- 溴 基 吡 啶 -2-基) -2- (7- 甲 基 -1H- 吡 啶 -5-基) 乙 基) -4- (2- 氧 基 -1,2- 二 氢 喹 啉 -3 (4H) - 基) 六 氢 吡 啶 -1- 甲 醯 胺 ;

(±) -N- (2- (7- 甲 基 -1H- 吡 啶 -5-基) -1- (吡 啶 -2- 基) 乙 基) -4- (2- 氧 基 -1,2- 二 氢 喹 啉 -3 (4H) -基) 六 氢 吡 啶 -1- 甲 醯 胺 ;

(±) -N- (2- (7- 甲 基 -1H- 吡 啶 -5-基) -1- (4- 硝 基 吡 啶 -2-基) 乙 基) -4- (2- 氧 基 -1,2- 二 氢 喹 啉 -3 (4H) - 基) 六 氢 吡 啶 -1- 甲 醯 胺 ;

(±) -N- (1- (4- 氟 基 吡 啶 -2-基) -2- (7- 甲 基 -1H- 吡 啶 -5-基) 乙 基) -4- (2- 氧 基 -1,2- 二 氢 喹 啉 -3 (4H) - 基) 六 氢 吡 啶 -1- 甲 醯 胺 ;

(±) -N- (2- (7- 甲 基 -1H- 吡 啶 -5-基) -1- (喹 啉 -2- 基) 乙 基) -4- (2- 氧 基 -1,2- 二 氢 喹 啉 -3 (4H) -基) 六

氫吡啶-1-甲醯胺；

(±)-4-(8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)-N-(2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(喹啉-2-基)乙基)六氫吡啶-1-甲醯胺；

N-(1-(異喹啉-3-基)-2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3-基)六氫吡啶-1-甲醯胺；

(±)-N-(2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(6-苯基吡啶-2-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-甲醯胺；

(±)-N-(2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-甲醯胺；

(±)-4-(8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-羧酸 1-(6-溴基吡啶-2-基)-2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)乙酯；

(±)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-羧酸 1-(6-溴基吡啶-2-基)-2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)乙酯；

(±)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-羧酸 1-(6-三級丁氧基吡啶-2-基)-2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)乙酯；

(±)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-羧酸 2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(6-氧基-

(16)

1,6-二氫吡啶-2-基) 乙酯;

(±)-4-(8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基) 六氫吡啶-1-羧酸 1-(6-異丁基吡啶-2-基)-2-(7-甲基-1H-吲唑-5-基) 乙酯;

(±)-4-(8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基) 六氫吡啶-1-羧酸 1-(6-(3,5-二氟基苯甲基) 吡啶-2-基)-2-(7-甲基-1H-吲唑-5-基) 乙酯;

(±)-4-(8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基) 六氫吡啶-1-羧酸 1-(6-氰基吡啶-2-基)-2-(7-甲基-1H-吲唑-5-基) 乙酯;

(±)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基) 六氫吡啶-1-羧酸 1-(4-(羥甲基) 吡啶-2-基)-2-(7-甲基-1H-吲唑-5-基) 乙酯;

(±)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基) 六氫吡啶-1-羧酸 1-(4-甲醯基吡啶-2-基)-2-(7-甲基-1H-吲唑-5-基) 乙酯;

(±)-2-(2-(7-甲基-1H-吲唑-5-基)-1-(4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基) 六氫吡啶-1-羧基) 乙基) 異菸鹼酸;

(±)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基) 六氫吡啶-1-羧酸 2-(7-甲基-1H-吲唑-5-基)-1-(4-(六氫吡啶-1-羧基) 吡啶-2-基) 乙酯;

N-(1-(異喹啉-3-基)-2-(7-甲基-1H-吲唑-5-基) 乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基) 六氫吡

(17)

啖 -1-甲 醯 胺 ；

4- (8-氟 基 -2-氧 基 -1,2-二 氢 喹 啉 -3 (4H) -基) -N-
(1- (异 喹 啉 -3-基) -2- (7-甲 基 -1H-吲 唑 -5-基) 乙 基)

六 氢 吡 啖 -1-甲 醯 胺 ；

4- (8-氟 基 -2-氧 基 -1,2-二 氢 喹 啉 -3 (4H) -基) 六
氢 吡 啖 -1-羧 酸 1- (异 喹 啉 -3-基) -2- (7-甲 基 -1H-吲 唑 -5-
基) 乙 酯 ；

4- (2-氧 基 -1,2-二 氢 喹 啉 -3 (4H) -基) 六 氢 吡 啖 -
1-羧 酸 1- (异 喹 啉 -3-基) -2- (7-甲 基 -1H-吲 唑 -5-基) 乙
酯 ；

4- (2-氧 基 -1,2-二 氢 喹 啉 -3 (4H) -基) 六 氢 吡 啖 -
1-羧 酸 2- (7-甲 基 -1H-吲 唑 -5-基) -1- (吡 啖 -2-基) 乙 酯
；

4- (8-氟 基 -2-氧 基 -1,2-二 氢 喹 啉 -3 (4H) -基) 六
氢 吡 啖 -1-羧 酸 2- (7-甲 基 -1H-吲 唑 -5-基) -1- (吡 啖 -2-基
) 乙 酯 ；

4- (2-氧 基 -1,2-二 氢 喹 啉 -3 (4H) -基) 六 氢 吡 啖 -
1-羧 酸 1- (呋 喃 -2-基) -2- (7-甲 基 -1H-吲 唑 -5-基) 乙 酯
；

4- (2-氧 基 -1,2-二 氢 喹 啉 -3 (4H) -基) 六 氢 吡 啖 -
1-羧 酸 2- (7-甲 基 -1H-吲 唑 -5-基) -1- (吡 啖 -4-基) 乙 酯
；

4- (2-氧 基 -1,2-二 氢 喹 啉 -3 (4H) -基) 六 氢 吡 啖 -
1-羧 酸 2- (7-甲 基 -1H-吲 唑 -5-基) -1- (吡 啖 -3-基) 乙 酯

(18)

;

4- (8-氟基 -2-氧基 -1,2-二氢喹啉 -3 (4H) -基) 六
氢吡啶 -1-羧酸 2- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) -1- (吡啶 -3-基
) 乙酯 ;

4- (8-氟基 -2-氧基 -1,2-二氢喹啉 -3 (4H) -基) 六
氢吡啶 -1-羧酸 1- (呋喃 -2-基) -2- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基
) 乙酯 ;

4- (2-氧基 -1,2-二氢喹啉 -3 (4H) -基) 六氢吡啶 -
1-羧酸 2- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) -1- (喹啉 -2-基) 乙酯
;

4- (2-氧基 -1,2-二氢喹啉 -3-基) 六氢吡啶 -1-羧酸 1-
(4,6-二甲基嘧啶 -2-基) -2- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) 乙
酯 ;

4- (8-氟基 -2-氧基 -1,2-二氢喹啉 -3 (4H) -基) 六
氢吡啶 -1-羧酸 1- (4,6-二甲基嘧啶 -2-基) -2- (7-甲基 -
1H-吡啶 -5-基) 乙酯 ;

4- (2-氧基 -1,2-二氢喹啉 -3 (4H) -基) 六氢吡啶 -
1-羧酸 1- (苯並呋喃 -2-基) -2- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基)
乙酯 ;

(±) -N- (1- (1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -1H-吡
啶 -5-基) 乙基) -4- (2-氧基 -1,2-二氢喹啉 -3 (4H) -基
) 六氢吡啶 -1-甲酰胺 ;

(±) -N- (1- (1-甲基 -1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -
1H-吡啶 -5-基) 乙基) -4- (2-氧基 -1,2-二氢喹啉 -3 (4H

(19)

) -基) 六氢吡啶-1-甲酰胺;

(±) -N-(1-(1-苯甲基-1H-咪唑-2-基)-2-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氢喹唑啉-3(4H)-基)六氢吡啶-1-甲酰胺;

(±) -N-(1-(1-(3-氟基苯甲基)-1H-咪唑-2-基)-2-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氢喹唑啉-3(4H)-基)六氢吡啶-1-甲酰胺;

(±) -N-(1-(1-(3,5-二氟基苯甲基)-1H-咪唑-2-基)-2-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氢喹唑啉-3(4H)-基)六氢吡啶-1-甲酰胺;

(±) -N-2-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(1-苯乙基-1H-咪唑-2-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氢喹唑啉-3(4H)-基)六氢吡啶-1-甲酰胺;

(±) -N-(1-(1-(2-氟基苯甲基)-1H-咪唑-2-基)-2-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氢喹唑啉-3(4H)-基)六氢吡啶-1-甲酰胺;

(±) -N-(1-(1-(4-氟基苯甲基)-1H-咪唑-2-基)-2-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氢喹唑啉-3(4H)-基)六氢吡啶-1-甲酰胺;

(±) -N-2-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(1-(吡啶-4-基甲基)-1H-咪唑-2-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氢喹唑啉-3(4H)-基)六氢吡啶-1-甲酰胺;

(±) -N-(1-(1-(3-氰基苯甲基)-1H-咪唑-2-基)-2-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二

(20)

氫喹啉啞啞-3 (4H) -基) 六氫吡啶-1-甲醯胺 ;

(±) -N- (1- (1- (4-三級丁基苯基) -1H-咪唑-2-基) -2- (7-甲基-1H-吡啶-5-基) 乙基) -4- (2-氧基-1,2-二氫喹啉啞啞-3 (4H) -基) 六氫吡啶-1-甲醯胺 ;

(±) -3- ((2- (2- (7-甲基-1H-吡啶-5-基) -1- (4- (2-氧基-1,2-二氫喹啉啞啞-3 (4H) -基) 六氫吡啶-1-甲醯胺基) 乙基) -1H-咪唑-1-基) 甲基) 苯甲酸 ;

(±) -N- (1- (1- (3-胺甲醯基苯基) -1H-咪唑-2-基) -2- (7-甲基-1H-吡啶-5-基) 乙基) - (2-氧基-1,2-二氫喹啉啞啞-3 (4H) -基) 六氫吡啶-1-甲醯胺 ;

(R) -4- (2-氧基-1,2-二氫喹啉啞啞-3-基) 六氫吡啶-1-羧酸 1- (1- (3,5-二氟基苯基) -1H-咪唑-2-基) -2- (7-甲基-1H-吡啶-5-基) 乙酯 ;

(±) -N- (2- (7-甲基-1H-吡啶-5-基) -1- (1- (2-硝基) -1H-咪唑-2-基) 乙基) -4- (2-氧基-1,2-二氫喹啉啞啞-3 (4H) -基) 六氫吡啶-1-甲醯胺 ;

(R) -4- (2-氧基-1,2-二氫喹啉啞啞-3-基) 六氫吡啶-1-羧酸 1- (1- (3,5-二氟基苯基) -1H-咪唑-2-基) -2- (7-甲基-1H-吡啶-5-基) 乙酯 ;

(±) -N- (2- (7-甲基-1H-吡啶-5-基) -1- (1- (2-硝基) -1H-咪唑-2-基) 乙基) -4- (2-氧基-1,2-二氫喹啉啞啞-3 (4H) -基) 六氫吡啶-1-甲醯胺 ;

(±) -4- (8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉啞啞-3 [4H] -基) -N- (2- { 7-甲基-1H-吡啶-5-基 } -1- { 1H-四唑-5-基

(21)

} 乙基) 六氫吡啶 -1-甲醯胺 ;

(±) -4- (8-氟基 -2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3 [4H] -基) -N- (2- [7-甲基 -1H-吡啶 -5-基] -1- [1- (六氫吡啶 -4-基 甲基) -1H-四唑 -5-基] 乙基) 六氫吡啶 -1-甲醯胺 ;

(±) -4- (8-氟基 -2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3 [4H] -基) -N- (2- [7-甲基 -1H-吡啶 -5-基] -1- [2- (六氫吡啶 -4-基 甲基) -1H-四唑 -5-基] 乙基) 六氫吡啶 -1-甲醯胺 ;

(±) -N- (1- ([1,2,4] 三唑 並 [4,3-a] 吡啶 -3-基) -2- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) 乙基) -4- (8-氟基 -2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3 (4H) -基) 六氫吡啶 -1-甲醯胺 ;

(±) -N- (2- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) -1- (1-新戊基 -1H-四唑 -5-基) 乙基) -4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3 (4H) -基) 六氫吡啶 -1-甲醯胺 ;

(R) -N- (1- (H-咪唑 並 [1,5-a] 吡啶 -3-基) -2- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) 乙基) -4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3 (4H) -基) 六氫吡啶 -1-甲醯胺 ;

(±) -N- (1- (4-溴基 -1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) 乙基) -4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3 (4H) -基) 六氫吡啶 -1-甲醯胺 ;

(±) -N- (1- (4,5-二溴基 -1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) 乙基) -4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉 -3 (4H) -基) 六氫吡啶 -1-甲醯胺 ;

(±) -N- (1- (1- (3,5-二氟基 苯 甲基) -5-溴基 -1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -2H-吡啶 -5-基) 乙基) -4- (2-氧

(22)

基 -1,2-二 氫 喹 啉 啉 -3 (4H) -基) 六 氫 吡 啶 -1-甲 醯 胺 ；

(±) -N- (1- (1- (3-氟 基 苯 甲 基) -4-甲 基 -1H-咪 啉 -2-基) -2- (7-甲 基 -1H-吡 啉 -5-基) 乙 基) -4- (2-氧 基 -1,2-二 氫 喹 啉 啉 -3 (4H) -基) 六 氫 吡 啶 -1-甲 醯 胺 ；

(±) -N- (1- (4-甲 基 -1H-咪 啉 -2-基) -2- (7-甲 基 -1H-吡 啉 -5-基) 乙 基) -4- (2-氧 基 -1,2-二 氫 喹 啉 啉 -3 (4H) -基) 六 氫 吡 啶 -1-甲 醯 胺 ；

(±) -N- (2- (7-甲 基 -1H-吡 啉 -5-基) -1- (1- (吡 啶 -3-基 甲 基) -1H-咪 啉 -2-基) 乙 基) -4- (2-氧 基 -1,2-二 氫 喹 啉 啉 -3 (4H) -基) 六 氫 吡 啶 -1-甲 醯 胺 ；

(±) -N- (2- (7-甲 基 -1H-吡 啉 -5-基) -1- (1- (吡 啶 -2-基 甲 基) -1H-咪 啉 -2-基) 乙 基) -4- (2-氧 基 -1,2-二 氫 喹 啉 啉 -3 (4H) -基) 六 氫 吡 啶 -1-甲 醯 胺 ；

(±) -N- (1- (1- ((2-氯 基 -6-甲 基 吡 啶 -4-基) 甲 基) -1H-咪 啉 -2-基) -2- (7-甲 基 -1H-吡 啉 -5-基) 乙 基) -4- (2-氧 基 -1,2-二 氫 喹 啉 啉 -3 (4H) -基) 六 氫 吡 啶 -1-甲 醯 胺 ；

(±) -N- (2- (7-甲 基 -1H-吡 啉 -5-基) -1- (1- ((2-甲 基 吡 啶 -4-基) 甲 基) -1H-咪 啉 -2-基) 乙 基) -4- (2-氧 基 -1,2-二 氫 喹 啉 啉 -3 (4H) -基) 六 氫 吡 啶 -1-甲 醯 胺 ；

3- (1- (3- (1- (4-三 級 丁 基 苯 甲 基) -1H-咪 啉 -2-基) -4- (7-甲 基 -3a,7a-二 氫 -1H-吡 啉 -5-基) 丁 醯 基) 六 氫 吡 啶 -4-基) -3,4-二 氫 喹 啉 啉 -2 (1H) -酮 ；

3- (1- (3- (1- (4-三 級 丁 基 苯 甲 基) -1H-咪 啉 -2-基

(23)

) -4- (7-甲基-3a,7a-二氫-1H-吡啶-5-基) 丁醯基) 六氫吡啶-4-基) -8-氟基-3,4-二氫喹啉-2 (1H) -酮 ;

3- (1- (4- (7-甲基-3a,7a-二氫-1H-吡啶-5-基) -3- (1- (吡啶-4-基甲基) -1H-咪唑-2-基) 丁醯基) 六氫吡啶-4-基) -3,4-二氫喹啉-2 (1H) -酮 ;

3- (1- (3- (1H-苯並 [d] 咪唑-2-基) -4- (7-甲基-3a,7a-二氫-1H-吡啶-5-基) 丁醯基) 六氫吡啶-4-基) -3,4-二氫喹啉-2 (1H) -酮 ;

3- (1- (3- (1-乙基-1H-苯並 [d] 咪唑-2-基) -4- (7-甲基-3a,7a-二氫-1H-吡啶-5-基) 丁醯基) 六氫吡啶-4-基) -3,4-二氫喹啉-2 (1H) -酮 ;

(R) -4- (2-氧基-1,2-二氫喹啉-3-基) 六氫吡啶-1-羧酸 1- (3- (4-氟苯基) -1,2,4-嘧啶-5-基) -2- (7-甲基-1H-吡啶-5-基) 乙酯 ;

(R) -4- (2-氧基-1,2-二氫喹啉-3 (4H) -基) 六氫吡啶-1-羧酸 2- (7-甲基-1H-吡啶-5-基) -1- (3- (吡啶-4-基) -1,2,4-嘧啶-5-基) 乙酯 ;

(R) -4- (2-氧基-1,2-二氫喹啉-3-基) 六氫吡啶-1-羧酸 2- (7-甲基-1H-吡啶-5-基) -1- (3- (吡啶-3-基) -1,2,4-嘧啶-5-基) 乙酯 ; 或

(R) -4- (2-氧基-1,2-二氫喹啉-3-基) 六氫吡啶-1-羧酸 1- (3- (乙氧基羰基) -1,2,4-嘧啶-5-基) -2- (7-甲基-1H-吡啶-5-基) 乙酯 ;

或其在醫藥上可接受之鹽或溶劑化物。

(24)

41. 一種選自以下之化合物：

(±) -3- { 1- [4- (7-甲基-1H-吡啶-5-基) -3-吡啶-2-基-丁醯基] -六氫吡啶-4-基 } -3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

(±) -3- { 1- [3- (3-苯甲基- [1,2,4] 嘔二唑-5-基) -4- (7-甲基-1H-吡啶-5-基) -丁醯基] -六氫吡啶-4-基 } -3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

(±) -4- (2-氧基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基) -六氫吡啶-1-羧酸 [1- (3-苯甲基- [1,2,4] 嘔二唑-5-基) -2- (7-甲基-1H-吡啶-5-基) -乙基] -醯胺；

(±) -4- (2-氧基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基) -六氫吡啶-1-羧酸 [2- (7-乙基-3-甲基-1H-吡啶-5-基) -1- (苯乙基-1H-四唑-5-基) -乙基] -醯胺；

(±) -4- (2-氧基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基) -六氫吡啶-1-羧酸 [1- (1-苯甲基-1H-四唑-5-基) -2- (7-乙基-3-甲基-1H-吡啶-5-基) -乙基] -醯胺；

(±) -4- (2-氧基-1,4-二氫-2H-喹啉-3-基) -六氫吡啶-1-羧酸 [2- (7-乙基-3-甲基-1H-吡啶-5-基) -1-吡啶-4-基-甲基-1H-四唑-5-基) -乙基] -醯胺；

(±) -3- (1- (4- (7-甲基-1H-吡啶-5-基) -3- (3-甲基吡啶-2-基) 丁醯基) 六氫吡啶-4-基) -3,4-二氫喹啉-2 (1H) -酮；

(±) -3- (1- (3- (5- (羥基甲基) 吡啶-2-基) -4- (7-甲基-1H-吡啶-5-基) 丁醯基) 六氫吡啶-4-基) -3,4-二

(25)

氮 喹 啉 -2 (1H) -酮 ;

(±) -6- (1- (7-甲 基 -1H-吡 啶 -5-基) -4-氧 基 -4- (4- (2-氧 基 -1,2-二 氮 喹 啉 -3 (4H) -基) 六 氮 吡 啶 -1-基) 丁 -2-基) 菸 鹼 醛 ;

(±) 3- (1- (4- (7-甲 基 -1H-吡 啶 -5-基) -3- (5- (六 氮 吡 啶 -1-基 甲 基) 吡 啶 -2-基) 丁 醯 基) 六 氮 吡 啶 -4-基) -3,4-二 氮 喹 啉 -2 (1H) -酮 ;

(±) -N- (1- (6-溴 基 吡 啶 -2-基) -2- (7-甲 基 -1H-吡 啶 -5-基) 乙 基) -4- (2-氧 基 -1,2-二 氮 喹 啉 -3 (4H) -基) 六 氮 吡 啶 -1-甲 醯 胺 ;

(±) -N- (2- (7-甲 基 -1H-吡 啶 -5-基) -1- (吡 啶 -2-基) 乙 基) -4- (2-氧 基 -1,2-二 氮 喹 啉 -3 (4H) -基) 六 氮 吡 啶 -1-甲 醯 胺 ;

(±) -N- (2- (7-甲 基 -1H-吡 啶 -5-基) -1- (4-硝 基 吡 啶 -2-基) 乙 基) -4- (2-氧 基 -1,2-二 氮 喹 啉 -3 (4H) -基) 六 氮 吡 啶 -1-甲 醯 胺 ;

(±) -N- (1- (4-氟 基 吡 啶 -2-基) -2- (7-甲 基 -1H-吡 啶 -5-基) 乙 基) -4- (2-氧 基 -1,2-二 氮 喹 啉 -3 (4H) -基) 六 氮 吡 啶 -1-甲 醯 胺 ;

(±) -N- (2- (7-甲 基 -1H-吡 啶 -5-基) -1- (喹 啉 -2-基) 乙 基) -4- (2-氧 基 -1,2-二 氮 喹 啉 -3 (4H) -基) 六 氮 吡 啶 -1-甲 醯 胺 ;

(±) -4- (8-氟 基 -2-氧 基 -1,2-二 氮 喹 啉 -3 (4H) -基) -N- (2- (7-甲 基 -1H-吡 啶 -5-基) -1- (喹 啉 -2-基) 乙

(26)

基) 六氢吡啶-1-甲酰胺;

N-(1-(异喹啉-3-基)-2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氢喹啉-3-基)六氢吡啶-1-甲酰胺;

(±)-N-(2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-(6-甲基吡啶-2-基)乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氢喹啉-3(4H)-基)六氢吡啶-1-甲酰胺;

(±)-4-(8-氟基-2-氧基-1,2-二氢喹啉-3(4H)-基)六氢吡啶-1-羧酸 1-(6-溴基吡啶-2-基)-2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)乙酯;

(±)-4-(2-氧基-1,2-二氢喹啉-3(4H)-基)六氢吡啶-1-羧酸 1-(6-溴基吡啶-2-基)-2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)乙酯;

(±)-4-(8-氟基-2-氧基-1,2-二氢喹啉-3(4H)-基)六氢吡啶-1-羧酸 1-(6-(3,5-二氟基苯基)吡啶-2-基)-2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)乙酯;

(±)-4-(8-氟基-2-氧基-1,2-二氢喹啉-3(4H)-基)六氢吡啶-1-羧酸 1-(6-氰基吡啶-2-基)-2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)乙酯;

(±)-4-(2-氧基-1,2-二氢喹啉-3(4H)-基)六氢吡啶-1-羧酸 1-(4-(羟基甲基)吡啶-2-基)-2-(7-甲基-1H-吡啶-5-基)乙酯;

(±)-4-(2-氧基-1,2-二氢喹啉-3(4H)-基)六氢吡啶-1-羧酸 1-(4-甲酰基吡啶-2-基)-2-(7-甲基-1H-

(27)

咧啞-5-基)乙酯;

(±)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六
氫吡啶-1-羧酸 2-(7-甲基-1H-咧啞-5-基)-1-(4-(六
氫吡啶-1-羰基)吡啶-2-基)乙酯;

N-(1-(異喹啉-3-基)-2-(7-甲基-1H-咧啞-5-基)
乙基)-4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫
吡啶-1-甲醯胺;

4-(8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)-N-
(1-(異喹啉-3-基)-2-(7-甲基-1H-咧啞-5-基)乙基)
六氫吡啶-1-甲醯胺;

4-(8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六
氫吡啶-1-羧酸 1-(異喹啉-3-基)-2-(7-甲基-1H-咧啞-
5-基)乙酯;

4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-
1-羧酸 1-(異喹啉-3-基)-2-(7-甲基-1H-咧啞-5-基)乙
酯;

4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-
1-羧酸 2-(7-甲基-1H-咧啞-5-基)-1-(吡啶-2-基)乙酯
;

4-(8-氟基-2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六
氫吡啶-1-羧酸 2-(7-甲基-1H-咧啞-5-基)-1-(吡啶-2-
基)乙酯;

4-(2-氧基-1,2-二氫喹啉-3(4H)-基)六氫吡啶-
1-羧酸 2-(7-甲基-1H-咧啞-5-基)-1-(喹啉-2-基)乙酯

(28)

;

(±) -N- (1- (1-甲基 -1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -1H-吡唑 -5-基) 乙基) -4- (2-氧基 -1,2-二氢喹唑啉 -3 (4H) -基) 六氢吡啶 -1-甲酰胺 ;

(±) -N- (1- (1-苯甲基 -1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -1H-吡唑 -5-基) 乙基) -4- (2-氧基 -1,2-二氢喹唑啉 -3 (4H) -基) 六氢吡啶 -1-甲酰胺 ;

(±) -N- (1- (1- (3-氟基苯甲基) -1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -1H-吡唑 -5-基) 乙基) -4- (2-氧基 -1,2-二氢喹唑啉 -3 (4H) -基) 六氢吡啶 -1-甲酰胺 ;

(±) -N- (1- (1- (3,5-二氟基苯甲基) -1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -1H-吡唑 -5-基) 乙基) -4- (2-氧基 -1,2-二氢喹唑啉 -3 (4H) -基) 六氢吡啶 -1-甲酰胺 ;

(±) -N- (2- (7-甲基 -1H-吡唑 -5-基) -1- (1-苯乙基 -1H-咪唑 -2-基) 乙基) -4- (2-氧基 -1,2-二氢喹唑啉 -3 (4H) -基) 六氢吡啶 -1-甲酰胺 ;

(±) -N- (1- (1- (2-氟基苯甲基) -1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -1H-吡唑 -5-基) 乙基) -4- (2-氧基 -1,2-二氢喹唑啉 -3 (4H) -基) 六氢吡啶 -1-甲酰胺 ;

(±) -N- (1- (1- (4-氟基苯甲基) -1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -1H-吡唑 -5-基) 乙基) -4- (2-氧基 -1,2-二氢喹唑啉 -3 (4H) -基) 六氢吡啶 -1-甲酰胺 ;

(±) -N- (2- (7-甲基 -1H-吡唑 -5-基) -1- (1- (吡啶 -4-基甲基) -1H-咪唑 -2-基) 乙基) -4- (2-氧基 -1,2-二

(29)

氫喹啉啞 -3 (4H) -基) 六氫吡啶 -1-甲醯胺 ;

(±) -N- (1- (1- (3-氟基苯甲基) -1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -1H-吡啉 -5-基) 乙基) -4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉啞 -3 (4H) -基) 六氫吡啶 -1-甲醯胺 ;

(±) -N- (1- (1- (4-三級丁基苯甲基) -1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -1H-吡啉 -5-基) 乙基) -4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉啞 -3 (4H) -基) 六氫吡啶 -1-甲醯胺 ;

(±) -3- ((2- (2- (7-甲基 -1H-吡啉 -5-基) -1- (4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉啞 -3 (4H) -基) 六氫吡啶 -1-甲醯胺基) 乙基) -1H-咪唑 -1-基) 甲基) 苯甲酸 ;

(±) -N- (1- (1- (3-胺甲醯基苯甲基) -1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -1H-吡啉 -5-基) 乙基) - (2-氧基 -1,2-二氫喹啉啞 -3 (4H) -基) 六氫吡啶 -1-甲醯胺 ;

(R) -4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉啞 -3-基) 六氫吡啶 -1-羧酸 1- (1- (3,5-二氟基苯甲基) -1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -1H-吡啉 -5-基) 乙酯 ;

(±) -N- (2- (7-甲基 -1H-吡啉 -5-基) -1- (1- (2-硝基苯基) -1H-咪唑 -2-基) 乙基) -4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉啞 -3 (4H) -基) 六氫吡啶 -1-甲醯胺 ;

(±) -4- (8-氟基 -2-氧基 -1,2-二氫喹啉啞 -3 (4H) -基) -N- (2- [7-甲基 -1H-吡啉 -5-基] -1- [1- (六氫吡啶 -4-基甲基) -1H-四唑 -5-基] 乙基) 六氫吡啶 -1-甲醯胺 ;

(±) -N- (1- ([1,2,4] 三唑並 [4,3-a] 吡啶 -3-基) -2- (7-甲基 -1H-吡啉 -5-基) 乙基) -4- (8-氟基 -2-氧

(30)

基 -1,2-二 氫 喹 啉 -3 (4H) -基) 六 氫 吡 啶 -1-甲 醯 胺 ；

(±) -N- (2- (7-甲 基 -1H-吡 啶 -5-基) -1- (1-新 戊 基 -1H-四 吡 啶 -5-基) 乙 基) -4- (2-氧 基 -1,2-二 氫 喹 啉 -3 (4H) -基) 六 氫 吡 啶 -1-甲 醯 胺 ；

(R) -N- (1- (H-咪 唑 並 [1,5-a] 吡 啶 -3-基) -2- (7-甲 基 -1H-吡 啶 -5-基) 乙 基) -4- (2-氧 基 -1,2-二 氫 喹 啉 -3 (4H) -基) 六 氫 吡 啶 -1-甲 醯 胺 ；

(±) -N- (1- (4-溴 基 -1H-咪 唑 -2-基) -2- (7-甲 基 -1H-吡 啶 -5-基) 乙 基) -4- (2-氧 基 -1,2-二 氫 喹 啉 -3 (4H) -基) 六 氫 吡 啶 -1-甲 醯 胺 ；

(±) -N- (1- (4,5-二 溴 基 -1H-咪 唑 -2-基) -2- (7-甲 基 -1H-吡 啶 -5-基) 乙 基) -4- (2-氧 基 -1,2-二 氫 喹 啉 -3 (4H) -基) 六 氫 吡 啶 -1-甲 醯 胺 ；

(±) -N- (1- (1- (3,5-二 氟 基 苯 甲 基) -5-溴 基 -1H-咪 唑 -2-基) -2- (7-甲 基 -2H-吡 啶 -5-基) 乙 基) -4- (2-氧 基 -1,2-二 氫 喹 啉 -3 (4H) -基) 六 氫 吡 啶 -1-甲 醯 胺 ；

(±) -N- (1- (1- (3-氟 基 苯 甲 基) -4-甲 基 -1H-咪 唑 -2-基) -2- (7-甲 基 -1H-吡 啶 -5-基) 乙 基) -4- (2-氧 基 -1,2-二 氫 喹 啉 -3 (4H) -基) 六 氫 吡 啶 -1-甲 醯 胺 ；

(±) -N- (2- (7-甲 基 -1H-吡 啶 -5-基) -1- (1- (吡 啶 -3-基 甲 基) -1H-咪 唑 -2-基) 乙 基) -4- (2-氧 基 -1,2-二 氫 喹 啉 -3 (4H) -基) 六 氫 吡 啶 -1-甲 醯 胺 ；

(±) -N- (2- (7-甲 基 -1H-吡 啶 -5-基) -1- (1- (吡 啶 -2-基 甲 基) -1H-咪 唑 -2-基) 乙 基) -4- (2-氧 基 -1,2-二

(31)

氫喹啉啞啞 -3 (4H) -基) 六氫吡啶 -1-甲醯胺 ;

(±) -N- (1- (1- ((2-氨基 -6-甲基吡啶 -4-基) 甲基) -1H-咪唑 -2-基) -2- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) 乙基) -4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉啞啞 -3 (4H) -基) 六氫吡啶 -1-甲醯胺 ;

(±) -N- (2- (7-甲基 -1H-吡啶 -5-基) -1- (1- ((2-甲基吡啶 -4-基) 甲基) -1H-咪唑 -2-基) 乙基) -4- (2-氧基 -1,2-二氫喹啉啞啞 -3 (4H) -基) 六氫吡啶 -1-甲醯胺 ;

3- (1- (3- (1- (4-三級丁基苯甲基) -1H-咪唑 -2-基) -4- (7-甲基 -3a,7a-二氫 -1H-吡啶 -5-基) 丁醯基) 六氫吡啶 -4-基) -3,4-二氫喹啉啞啞 -2 (1H) -酮 ;

3- (1- (3- (1- (4-三級丁基苯甲基) -1H-咪唑 -2-基) -4- (7-甲基 -3a,7a-二氫 -1H-吡啶 -5-基) 丁醯基) 六氫吡啶 -4-基) -8-氟基 -3,4-二氫喹啉啞啞 -2 (1H) -酮 ;

3- (1- (4- (7-甲基 -3a,7a-二氫 -1H-吡啶 -5-基) -3- (1- (吡啶 -4-基甲基) -1H-咪唑 -2-基) 丁醯基) 六氫吡啶 -4-基) -3,4-二氫喹啉啞啞 -2 (1H) -酮 ;

3- (1- (3- (1H-苯並 [d] 咪唑 -2-基) -4- (7-甲基 -3a,7a-二氫 -1H-吡啶 -5-基) 丁醯基) 六氫吡啶 -4-基) -3,4-二氫喹啉啞啞 -2 (1H) -酮 ; 及

3- (1- (3- (1-乙基 -1H-苯並 [d] 咪唑 -2-基) -4- (7-甲基 -3a,7a-二氫 -1H-吡啶 -5-基) 丁醯基) 六氫吡啶 -4-基) -3,4-二氫喹啉啞啞 -2 (1H) -酮。

42. 一種醫藥組成物，其包含根據申請專利範圍第 1

(32)

項之化合物。

43. 一種用於治療偏頭痛的醫藥組成物，其包含根據申請專利範圍第 1 項之化合物。

七、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：第 () 圖

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

