



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201408672 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：102119181

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 30 日

(51)Int. Cl.：

C07D498/10 (2006.01)

C07D498/20 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2012/05/30 美國

61/653,321

2013/03/14 美國

61/782,038

(71)申請人：安斯泰來製藥股份有限公司 (日本) ASTELLAS PHARMA INC. (JP)

日本

科門蒂斯公司 (美國) COMENTIS, INC. (US)

美國

(72)發明人：宗像亮介 MUNAKATA, RYOSUKE (JP)；井上誠 INOUE, MAKOTO (JP)；冨永博章 TOMINAGA, HIROAKI (JP)；山崎真五 YAMASAKI, SHINGO (JP)；椎名康裕 SHIINA, YASUHIRO (JP)；三水清寬 SAMIZU, KIYOHIO (JP)；濱口壽雄 HAMAGUCHI, HISAO (JP)；洪林 HONG, LIN (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：3 共 238 頁

(54)名稱

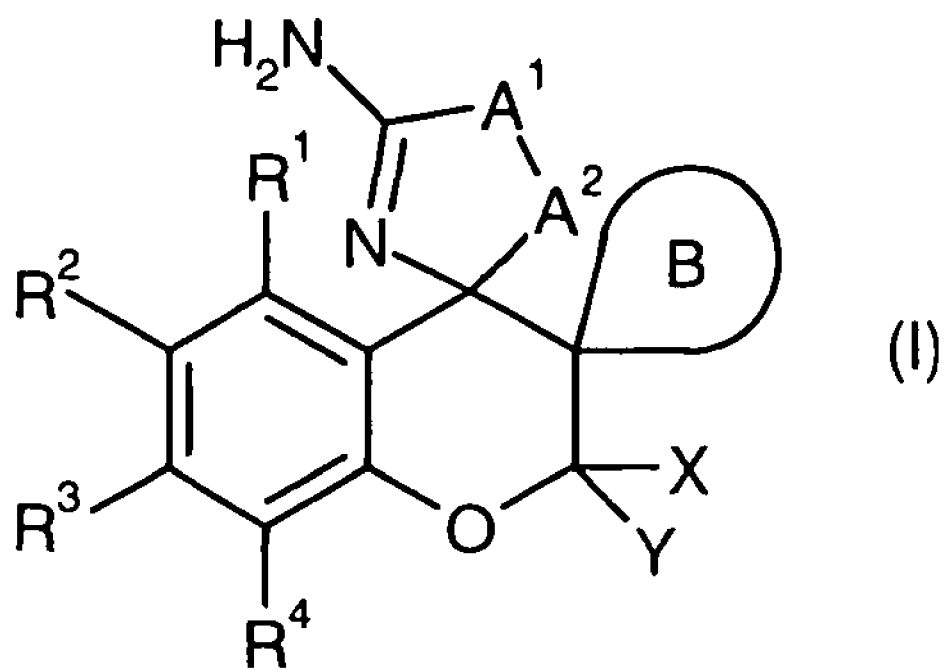
吡啶烷化合物

CHROMANE COMPOUNDS

(57)摘要

本發明提供一種可用作醫藥組成物之活性成分的化合物，特別地，一種用於預防或治療與 β -分泌酶活性、 β -澱粉樣蛋白前驅蛋白之 β -分泌酶位置的水解、及/或 β -澱粉樣蛋白累積有關及/或媒介的疾病或病況之醫藥組成物，包括一種用於預防或治療包括但不限制於青光眼、MCI(輕度認知障礙)或阿茲海默症，尤其是阿茲海默症，的疾病之醫藥組成物。

式(I)





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201408672 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：102119181

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 30 日

(51)Int. Cl.：

C07D498/10 (2006.01)

C07D498/20 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2012/05/30 美國

61/653,321

2013/03/14 美國

61/782,038

(71)申請人：安斯泰來製藥股份有限公司 (日本) ASTELLAS PHARMA INC. (JP)

日本

科門蒂斯公司 (美國) COMENTIS, INC. (US)

美國

(72)發明人：宗像亮介 MUNAKATA, RYOSUKE (JP)；井上誠 INOUE, MAKOTO (JP)；冨永博章 TOMINAGA, HIROAKI (JP)；山崎真五 YAMASAKI, SHINGO (JP)；椎名康裕 SHIINA, YASUHIRO (JP)；三水清寬 SAMIZU, KIYOHIRO (JP)；濱口壽雄 HAMAGUCHI, HISAO (JP)；洪林 HONG, LIN (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：3 共 238 頁

(54)名稱

吡啶烷化合物

CHROMANE COMPOUNDS

(57)摘要

本發明提供一種可用作醫藥組成物之活性成分的化合物，特別地，一種用於預防或治療與 β -分泌酶活性、 β -澱粉樣蛋白前驅蛋白之 β -分泌酶位置的水解、及/或 β -澱粉樣蛋白累積有關及/或媒介的疾病或病況之醫藥組成物，包括一種用於預防或治療包括但不限制於青光眼、MCI(輕度認知障礙)或阿茲海默症，尤其是阿茲海默症，的疾病之醫藥組成物。

式(I)

發明摘要

※申請案號：102119181

※申請日：102 年 05 月 30 日

【發明名稱】(中文/英文)

吡烷化合物

Chromane compounds

※IPC 分類：

C07D 498/10 (2006.01)

C07D 498/20 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/447 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 25/58 (2006.01)

【中文】

本發明提供一種可用作醫藥組成物之活性成分的化合物，特別地，一種用於預防或治療與 β -分泌酶活性、 β -澱粉樣蛋白前驅蛋白之 β -分泌酶位置的水解、及/或 β -澱粉樣蛋白累積有關及/或媒介的疾病或病況之醫藥組成物，包括一種用於預防或治療包括但不限制於青光眼、MCI（輕度認知障礙）或阿茲海默症，尤其是阿茲海默症，的疾病之醫藥組成物。

【英文】

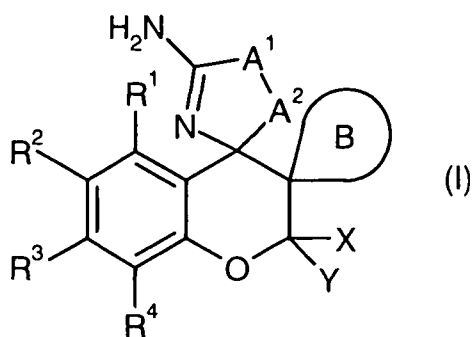
The present invention provides a compound which is useful as an active ingredient of a pharmaceutical composition, in particular, a pharmaceutical composition for preventing or treating diseases or conditions associated with and/or mediated by β -secretase activity, hydrolysis of a β -secretase site of a β -amyloid precursor protein, and/or β -amyloid protein accumulation, including a pharmaceutical composition for preventing or treating diseases including, but not limited to, Glaucoma, MCI (Mild cognitive impairment) or Alzheimer's disease, especially, Alzheimer's disease.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：式(I)



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

吡烷化合物

Chromane compounds

相關申請案的交互參照

[0001] 本申請案主張 2012 年 5 月 30 日申請之美國臨時專利申請案第 61/653,321 號和 2013 年 3 月 14 日申請之美國臨時專利申請案第 61/782,038 號之優先權利，該等申請案之揭示以其全文參照的方式併入本文中。

參照併入

[0002] 下列以 ASCII 文字檔(ST.25 文字格式)提交之內容以其全文參照的方式併入本文中：序列表之電腦可讀形式(CRF) (檔案名稱爲“322732001040_序列_Listing.txt”；記錄日期：2013 年 5 月 9 日；及該 ASCII 文字檔之大小以位元組表示爲 4,096 位元組)。

【技術領域】

[0003] 本發明關於一種可用作醫藥組成物之活性成分的吡烷化合物，特別地，一種用於預防或治療與 β -分泌酶活性、澱粉樣蛋白前驅蛋白之 β -分泌酶位置的水解、及/或 β -澱粉樣蛋白累積有關及/或媒介的疾病或病況之醫藥

組成物，包括一種用於預防或治療包括但不限制於青光眼、MCI（輕度認知障礙）或阿茲海默症，尤其是阿茲海默症，的疾病之醫藥組成物。

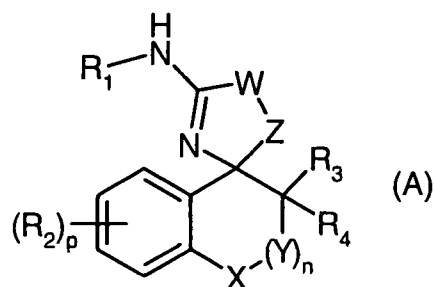
【先前技術】

[0004] 阿茲海默症為一種人類進行性精神衰退，尤其會導致記憶喪失、混淆及定向力障礙。阿茲海默症佔老年癡呆症中之大多數且為成人主要死亡原因(非專利文獻 1)。在組織學上，罹患阿茲海默症之人的腦部特徵為細胞內神經原纖維之變形且存在由具有澱粉樣蛋白核心之粒狀或絲狀嗜銀塊構成之老年斑，此主要是由於 β -澱粉樣蛋白 ($A\beta$) 在腦中累積。 $A\beta$ 累積在該疾病之發病機制及進展中發揮作用(非專利文獻 2)且為澱粉樣前驅蛋白 (APP) 之蛋白水解片段。APP 最初被 β -分泌酶裂解，隨後被 γ -分泌酶裂解而產生 $A\beta$ (非專利文獻 3 和 4)。

[0005] 已知 BACE 抑制預在防中風恢復後之癡呆方面可具有治療效果(非專利文獻 5)。據悉 BACE1 (貝他-分泌酶 1) 之抑制在唐氏症方面可具有治療效果(非專利文獻 6)。亦報導 BACE1 mRNA 含量和帕金森症 (PD) 及雷維體失智 (DLB) 之間的關係(非專利文獻 7 和 8)。

[0006] 在專利文獻 1 中，所描述者為：化合物 (A)，其為 BACE 抑制劑且在以患者的 β -澱粉樣蛋白沉積或 β -澱粉樣蛋白含量提高為特徵之疾病或病症的治療、預防及改善中可用作治療劑。

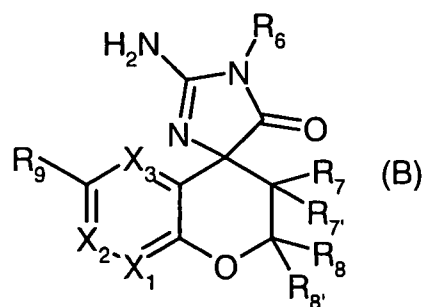
[式 1]



(關於式中的符號，請參考該專利公報)。

[0007] 在專利文獻 2 中，所描述者為：化合物(B)，其可用於抑制 β -分泌酶酶催化活性和用於治療及/或預防與其相關的神經退化性疾病，特別是阿茲海默症。

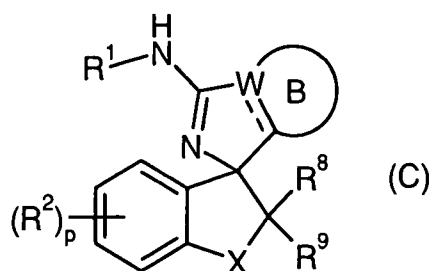
[式 2]



(關於式中的符號，請參考該專利公報)。

[0008] 在專利文獻 3 中，所描述者為：化合物(C)，其為 BACE 抑制劑且在以患者的 β -澱粉樣蛋白沉積或 β -澱粉樣蛋白含量提高為特徵之疾病或病症的治療、預防及改善中可用作治療劑。

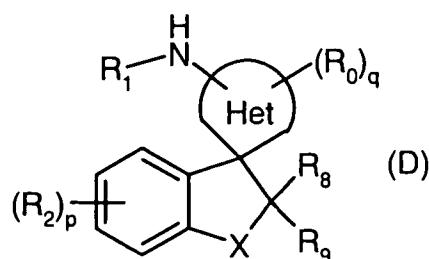
[式 3]



(關於式中的符號，請參考該專利公報)。

[0009] 在專利文獻 4 中，所描述者為：化合物(D)，其為 BACE 抑制劑且在以患者的 β -澱粉樣蛋白沉積或 β -澱粉樣蛋白含量提高為特徵之疾病或病症的治療、預防及改善中可用作治療劑。

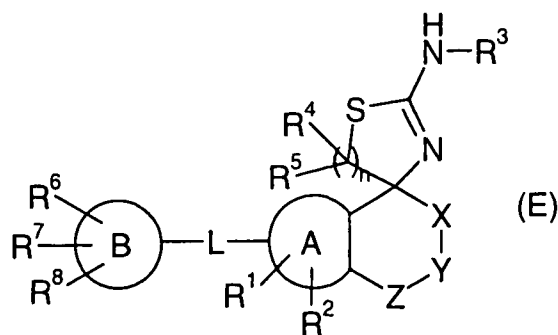
[式 4]



(關於式中的符號，請參考該專利公報)。

[0010] 在專利文獻 5 和 6 中，所描述者為：化合物(E)具有 BACE1 抑制活性且可用作由 A β 引起並以阿茲海默型癡呆為代表之神經退行性疾病的預防或治療劑，及其藥物用途。

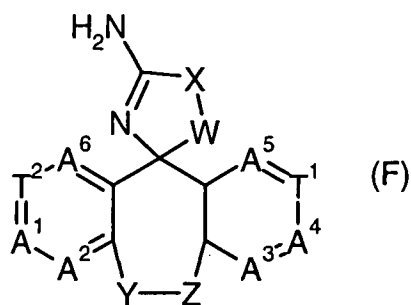
[式 5]



(關於式中的符號，請參考該專利公報)。

[0011] 在專利文獻 7 中，所描述者為：化合物(F)可用於調節貝他-分泌酶活性且可用於治療阿茲海默症和貝他-分泌酶及/或斑塊媒介之病症。

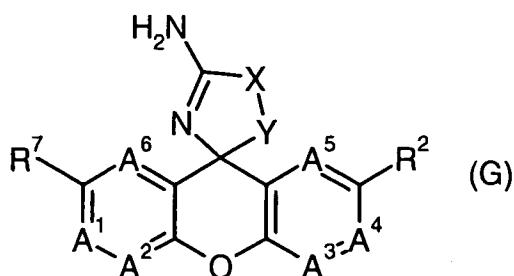
[式 6]



(關於式中的符號，請參考該專利公報)。

[0012] 在專利文獻 8 中，所描述者為：化合物(G)可用於調節貝他-分泌酶活性且可用於治療阿茲海默症和貝他-分泌酶及/或斑塊媒介之病症。

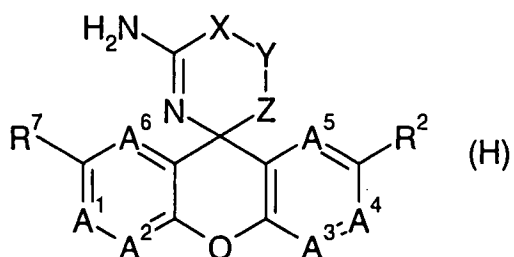
[式 7]



(關於式中的符號，請參考該專利公報)。

[0013] 在專利文獻 9 中，所描述者為：化合物(H)可用於調節貝他-分泌酶活性且可用於治療阿茲海默症和貝他-分泌酶及/或斑塊媒介之病症。

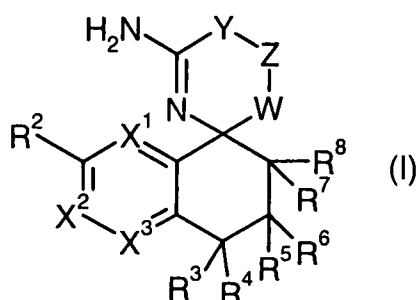
[式 8]



(關於式中的符號，請參考該專利公報)。

[0014] 在專利文獻 10 中，所描述者為：化合物(I)可用於抑制 β -分泌酶酶催化活性和治療及/或預防與其相關的神經退化性疾病，諸如阿茲海默症。

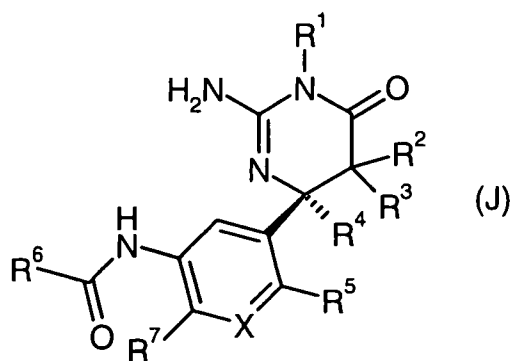
[式 9]



(關於式中的符號，請參考該專利公報)。

[0015] 在專利文獻 11 中，所描述者為：化合物(J)為貝他-分泌酶-2(BACE2)之抑制劑和該等化合物因此可用於治療第 2 型糖尿病和其他代謝病症。

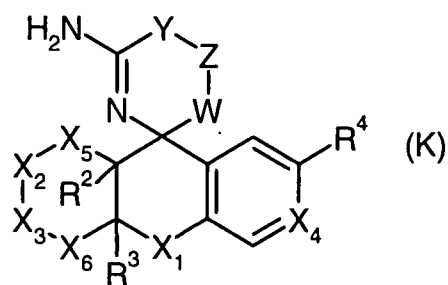
[式 10]



(關於式中的符號，請參考該專利公報)。

[0016] 在專利文獻 12 中，所描述者為：化合物(K)可用於抑制 β -分泌酶酶催化活性和治療及/或預防與其相關的神經退化性疾病，諸如阿茲海默症。

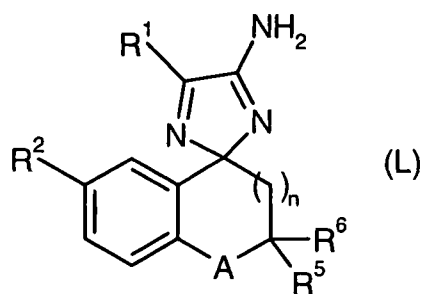
[式 11]



(關於式中的符號，請參考該專利公報)。

[0017] 在專利文獻 13 中，所描述者為：化合物(L)為 β -分泌酶之抑制劑且因此抑制澱粉樣蛋白 β ($A\beta$) 肽類之形成且可用於治療及/或預防 $A\beta$ -相關病理諸如阿茲海默症、等等。

[式 12]



(關於式中的符號，請參考該專利公報)。

[0018] 在此等專利文獻中任何一者中，沒有具體揭示本發明的化合物。

參考

專利文獻 1：國際公開第 WO 2010/021680 號之小冊子

專利文獻 2：國際公開第 WO 2011/072064 號之小冊子

專利文獻 3：國際公開第 WO 2011/106414 號之小冊子

專利文獻 4：國際公開第 WO 2010/105179 號之小冊子

專利文獻 5：國際公開第 WO 2010/013302 號之小冊子

專利文獻 6：國際公開第 WO 2010/013794 號之小冊子

專利文獻 7：國際公開第 WO 2010/030954 號之小冊子

專利文獻 8：國際公開第 WO 2011/115938 號之小冊子

專利文獻 9：國際公開第 WO 2011/115928 號之小冊子

專利文獻 10：國際公開第 WO2011/123674 號之小冊子

專利文獻 11：國際公開第 WO2010/128058 號之小冊子

專利文獻 12：國際公開第 WO2012/071458 號之小冊子

專利文獻 13：國際公開第 WO2012/087237 號之小冊子

非專利文獻 1：Anderson, R. N., 等人，Natl. Vital
Stat. Rep. 49：1-87 (2001)

非專利文獻 2：Selkoe, D.J., Nature 399：23-31
(1999)

非專利文獻 3：Lin, X., 等人，Proc. Natl. Acad. Sci.
USA 97：1456-1460 (2000)

非專利文獻 4：De Stropper, B., 等人，Nature 391：
387-390 (1998)

非專利文獻 5：Wen Y., 等人，*Brain Res. 1009* (1-
2):1-8 (2004)

非專利文獻 6：Miners J.S., 等人，J. Alzheimer's
Dis.23 (1)：101-108 (2011)

非專利文獻 7：Coulson DT., 等人，J. Alzheimer's
Dis.22 (4)：1111-1122 (2010)

非專利文獻 8：Halliday GM., 等人，J. Neural

Transm. 118 (5) : 713-719 (2011)

【發明內容】

發明概述

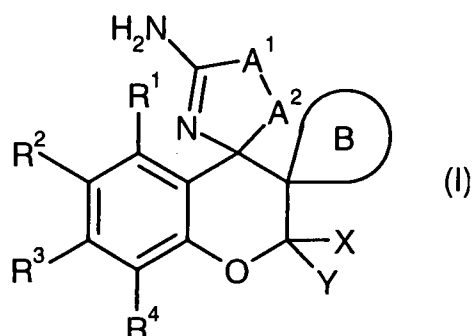
[0019] 本發明關於一種可用作醫藥組成物之活性成分的化合物，特別地，一種用於預防或治療與 β -分泌酶活性、 β -澱粉樣蛋白前驅蛋白之 β -分泌酶位置的水解、及/或 β -澱粉樣蛋白累積有關及/或媒介的疾病或病況之醫藥組成物，包括一種用於預防或治療包括但不限制於青光眼、MCI (輕度認知障礙)或阿茲海默症，尤其是阿茲海默症，的疾病之醫藥組成物。

解決問題的手段

[0020] 本發明人已廣泛地研究具有貝他-分泌酶抑制活性之化合物，且結果，彼等發現：本發明化合物之吡啶化合物具有極佳貝他-分泌酶抑制活性，且因此可用作用於預防或治療與 β -分泌酶活性、 β -澱粉樣蛋白前驅蛋白之 β -分泌酶位置的水解、及/或 β -澱粉樣蛋白累積有關及/或媒介的疾病或病況之藥劑，包括一種用於預防或治療包括但不限制於青光眼、MCI (輕度認知障礙)或阿茲海默症，尤其是阿茲海默症，的疾病之醫藥組成物。

[0021] 本發明關於式(I)之化合物或其鹽：

[式 13]



其中

A^1 為 O、S、 $-C(R^{A11}R^{A12})-T-$ 、或 $-T-C(R^{A11}R^{A12})-$ ；

A^2 為 $-C(R^{A21}R^{A22})-$ ；

T 為單鍵、O、或 S；

R^{A11} 、 R^{A12} 、 R^{A21} 和 R^{A22} 獨立地為 H 或鹵素；或

R^{A11} 、 R^{A12} 、 R^{A21} 和 R^{A22} 彼此結合而形成芳基基團，其係未經取代或經取代；

B 為未經取代或經取代之雜環基、或未經取代或經取代之環烷基；

X 和 Y 係獨立地選自由下列所組成之群組：

H、未經取代或經取代之低級烷基，及未經取代或經取代之環烷基；或

X 和 Y 彼此結合形成環烷基，其係未經取代或經取代；及

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係獨立地選自由下列所組成之群組：

H、鹵素、未經取代或經取代之低級烷基、未經取代或經取代之低級烯基、 $-N(H)-$ (雜環基)，其中該雜環基係未經取代或經取代、 $-N(H)-C(O)-$ (雜環基)，其中該雜環基

係未經取代或經取代、未經取代或經取代之環烯基、未經取代或經取代之芳基、及未經取代或經取代之雜環基。

[0022] 另外，除非另有具體描述，否則在本發明說明書中任一式中的符號也使用於其他式中之情形下，相同的符號表示相同的含義。

[0023] 再者，本發明關於醫藥組成物，其包含如本文中所述的式(I)化合物或其鹽，及醫藥上可接受的載體。而且，本發明關於用於預防或治療與 β -分泌酶活性、 β -澱粉樣蛋白前驅蛋白之 β -分泌酶位置的水解、及/或 β -澱粉樣蛋白累積有關及/或媒介的疾病或病況之醫藥組成物，其包括式(I)或其鹽，其為用於預防或治療與 β -分泌酶活性、 β -澱粉樣蛋白前驅蛋白之 β -分泌酶位置的水解、及/或 β -澱粉樣蛋白累積有關及/或媒介的疾病或病況之藥劑，其包括式(I)或其鹽。

[0024] 再者，本發明關於如本文中所述的式(I)化合物或其鹽供製備用於預防或治療與 β -分泌酶活性、 β -澱粉樣蛋白前驅蛋白之 β -分泌酶位置的水解、及/或 β -澱粉樣蛋白累積有關及/或媒介的疾病或病況的醫藥組成物(例如，藥物)之用途、式(I)化合物或其鹽用於預防或治療與 β -分泌酶活性、 β -澱粉樣蛋白前驅蛋白之 β -分泌酶位置的水解、及/或 β -澱粉樣蛋白累積有關及/或媒介的疾病或病況之用途、及用於預防或治療與 β -分泌酶活性、 β -澱粉樣蛋白前驅蛋白之 β -分泌酶位置的水解、及/或 β -澱粉樣蛋白累積有關及/或媒介的疾病或病況之方法，其包括將有效

量之式(I)化合物或其鹽投藥至需要其之個體。

[0025] 本發明亦關於於預防或治療與 β -分泌酶活性、 β -澱粉樣蛋白前驅蛋白之 β -分泌酶位置的水解、及/或 β -澱粉樣蛋白累積有關及/或媒介的疾病或病況之用途的如本文中所述的式(I)化合物或其鹽、用於預防或治療與 β -分泌酶活性、 β -澱粉樣蛋白前驅蛋白之 β -分泌酶位置的水解、及/或 β -澱粉樣蛋白累積有關及/或媒介的疾病或病況之式(I)化合物或其鹽。本發明亦關於一種預防或治療與 β -分泌酶活性、 β -澱粉樣蛋白前驅蛋白之 β -分泌酶位置的水解、及/或 β -澱粉樣蛋白累積有關及/或媒介的疾病或病況之方法，其包括將有效量之式(I)化合物或其鹽投藥至需要其之個體。

本發明的效果

[0026] 式(I)化合物或其鹽具有貝他-分泌酶抑制活性，且因此可用作一種預防或治療與 β -分泌酶活性、 β -澱粉樣蛋白前驅蛋白之 β -分泌酶位置的水解、及/或 β -澱粉樣蛋白累積有關及/或媒介的疾病或病況(包括但不限制於諸如青光眼、MCI (輕度認知障礙)或阿茲海默症，尤其是阿茲海默症，或類似者的疾病)之藥劑。在一些體系中，式(I)化合物或其鹽可用作一種用於預防或治療包括但不限制於中風、腦血管性癱瘓症、唐氏症、帕金森症(PD)及雷維體失智(DLB)的疾病或病況之藥劑。

詳細說明

[0027] 本發明將更詳細解釋於下文中。另外“式(I)化合物或其鹽”在下述一些情況下可指示為“本發明之化合物(I)”或“化合物(I)”。

[0028] 在本說明書中，術語“低級烷基”係指具有 1 至 6 個碳原子(以下簡稱為 C_{1-6})之直鏈(直線)或支鏈烷基，例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三-丁基、正戊基、正己基、等等。在另一體系中，其為 C_{1-4} 烷基，及在另外的體系中， C_{1-3} 烷基。

[0029] 術語“低級烯基”係指直鏈(直線)或支鏈 C_{2-6} 烯基，例如，乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、1-甲基乙烯基、1-甲基-2-丙烯基、1,3-丁二烯基、1,3-戊二烯基、或類似者。在另一體系中，其為 C_{2-4} 烯基，及在又另一體系中， C_{2-3} 烯基。

[0030] 術語“低級炔基”係指直鏈或支鏈 C_{2-6} 炔基，例如，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、1-甲基-2-丙炔基、1,3-丁二炔基、1,3-戊二炔基、或類似者。在另一體系中，其為 C_{2-4} 炔基。

[0031] 術語“環烷基”係指 C_{3-10} 飽和烴環基，其可具有一橋。其為(例如)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、金剛烷基、或類似者，在另一體系中，其為 C_{3-8} 環烷基，及在另外的體系中， C_{3-6} 環烷基。

[0032] 術語“環烯基”係指環中具有至少一個雙鍵之

C₄₋₁₅ 烴環基(但芳族烴環基除外)，其可具有一橋，且包括在雙鍵側與苯環稠合(例如，縮合)之環基團。其為(例如)環戊烯基、環戊二烯基、環己烯基、環己二烯基、1-四氫萘基、1-茛基、9-蒾基、或類似者。在另一體系中，其為C₅₋₁₀ 環烯基，在另外的體系中，C₅₋₈ 環烯基，及在另外的體系中，C₅₋₇ 環烯基。

[0033] 術語“芳基”係指 C₆₋₁₄ 單環至三環烴環基且包括在其雙鍵側與 C₅₋₈ 環烯稠合之環基團。其為(例如)苯基、萘基、5-四氫萘基、4-茛基、1-蒾基等、或類似者。且術語“芳基”不包括含有雜原子(諸如 S、N、O)之芳基環。

[0034] 術語“雜環”表示含有下列之環基團：i) 含有 1 至 4 個選自氧、硫和氮之雜原子的單環 3-至 8-員雜環，及在另一體系中，含有 1 至 4 個選自氧、硫和氮之雜原子的 5-至 7-員雜環，及 ii) 含有 1 至 5 個選自氧、硫和氮之雜原子的雙環或三環雜環(其中雙環或三環雜環可包括螺環)，由單環雜環與一或二個選自由單環雜環、苯環、C₅₋₈ 環烷，及 C₅₋₈ 環烯所組成群組之環的縮合或環稠合形成。

[0035] “雜環”基團的例子包括下列體系：

[0036] (1) 單環飽和雜環基，其表示含有 1 至 4 個選自氧、硫和氮之雜原子的單環 3-至 8-員飽和環，及在另一體系中，含有 1 至 4 個選自氧、硫和氮之雜原子的 5-至 7-員雜環。

(a) 彼等含有 1 至 4 個氮原子者，例如，氮吡基、二

氮呋基、氮呋基、氮呋基、吡咯啉基、咪唑啉基、哌啉基、哌啉基 (piperazolidinyl)、哌啉基、氮吡基 (azocanyl)、六亞甲基亞胺基、高哌啉基、等等；

(b) 彼等含有 1 至 3 個氮原子和 1 至 2 個硫原子及/或 1 至 2 個氧原子者，例如，硫代嗎啉基、噻唑啉基、異噻唑啉基、噁唑啉基、嗎啉基等；

(c) 彼等含有 1 至 2 個硫原子者，例如，四氫噻喃基、等等；

(d) 彼等含有 1 至 2 個硫原子和 1 至 2 個氧原子者，例如，氧硫噻基(oxathiolanyl)等等；及

(e) 彼等含有 1 至 2 個氧原子者，例如，氧呋基、氧呋基、二氧噻基(dioxolanyl)、四氫呋喃基、四氫哌喃基、1,4-二噁烷基、等等；

[0037] (2) 單環不飽和雜環基，其表示含有 1 至 4 個選自氧、硫和氮之雜原子的單環 3-至 8-員不飽和環，及在另一體系中，含有 1 至 4 個選自氧、硫和氮之雜原子的 5-至 7-員雜環。

(a) 彼等含有 1 至 4 個氮原子者，例如，吡咯基、2-吡咯啉基、咪唑基、2-咪唑啉基、吡啉基、2-吡啉基、吡啶基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基、三唑基、四唑基、三嗪基、二氫三嗪基、氮呋基、等等；

(b) 彼等含有 1 至 3 個氮原子和 1 至 2 個硫原子及/或 1 至 2 個氧原子者，例如，噻唑基、異噻唑基、噻二唑

基、二氫噻吡基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噁吡基、等等；

(c) 彼等含有 1 至 2 個硫原子者，例如，噻吩基、噻呋基、二氫二噻喃基、二氫二亞硫鹽基(dihydrodithionyl)、2H-噻喃基、等等；

(d) 彼等含有 1 至 2 個硫原子和 1 至 2 個氧原子者，例如，二羥噻喃基等等；及

(e) 彼等含有 1 至 2 個氧原子者，例如，呋喃基、二氫呋喃基、哌喃基、2H-哌喃基、氧呋基、二氧呋基、等等；

[0038] (3) 稠合多環飽和雜環基，其表示含有 1 至 5 個選自氧、硫和氮之雜原子的雙環或三環飽和雜環(其中雙環或三環雜環可包括螺環)，由單環飽和雜環與一或二個選自由單環飽和雜環及 C₅₋₈ 環烷所組成群組之環的縮合或環稠合形成。

(a) 彼等含有 1 至 5 個氮原子者，例如，吡啶基、7-氮雜雙環[2.2.1]庚基、3-氮雜雙環[3.2.2]壬基、2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基、2,3,6,8-四氮雜螺[4.5]癸-8-基、等等；

(b) 彼等含有 1 至 4 個氮原子和 1 至 3 個硫原子，及/或 1 至 3 個氧原子者，例如，三硫雜二氮雜茛基、二噁唑並咪唑啉基、6-氧雜-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基、6-硫雜-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-8-基、等等；及

(c) 彼等含有 1 至 3 個氮原子及/或 1 至 3 個氧原子者，例如，2,6-二氧雜雙[3.2.2]辛-7-基、2-氧雜-6-硫雜螺[4.5]癸-8-基、等等；

[0039] (4) 稠合多環不飽和雜環基，其表示含有 1 至 5 個選自氧、硫和氮之雜原子的雙環或三環不飽和雜環(其中雙環或三環雜環可包括螺環)，由單環雜環與一或二個選自由單環雜環、苯環、C₅₋₈ 環烷，及 C₅₋₈ 環烯所組成群組之環的縮合或環稠合形成。

(a) 彼等含有 1 至 5 個氮原子者，例如，吡啶基、異吡啶基、吡啶啉基、吡啶基、苯並咪唑基、二氫苯並咪唑基、四氫苯並咪唑基、喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、吡唑基、咪唑並吡啶基、苯並三唑基、四唑並噻吩基、呋唑基、吡啶基、喹啉基、二氫喹啉基、四氫喹啉基、酞嗪基、二氫吡啶基、苯並嘧啶基、噻啶基、喹啉基、噻吩基、吡啶並吡咯啶基、三唑並嘧啶基、9,10-二氫吡啶、2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-烯-8-基、2,3,6,8-四氮雜螺[4.5]癸-1-烯-8-基、等等；

(b) 彼等含有 1 至 4 個氮原子，及 1 至 3 個硫原子及/或 1 至 3 個氧原子者，例如苯並噻唑基、二氫苯並噻唑基、苯並噻二唑基、咪唑並噻唑基、咪唑並噻二唑基、苯並噻唑基、二氫苯並噻唑基、二氫苯並噻吩基、苯並噻二唑基、苯並異噻唑基、苯並異噻唑基、噻唑並嘧啶基、10H-啡噻吩基、6-氧雜-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-烯-8-基、6-硫雜-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-3-烯-8-基、等等；

(c) 彼等含有 1 至 3 個硫原子者，例如，苯並噻吩基、苯並二噻喃基、二苯並[b,d]噻吩基、等等；

(d) 彼等含有 1 至 3 個硫原子和 1 至 3 個氧原子者，

例如，苯並噁噻喃基、2-氧雜-6-硫雜螺[4.5] 癸-3-烯-8-基、等等；及

(e) 彼等含有 1 至 3 個氧原子者，例如，苯並二氧雜環戊烯(benzodioxol)、苯並呋喃基、二氫苯並呋喃基、異苯並呋喃基、吡烷基、吡啶基、異吡啶基、二苯並[b,d]呋喃基、亞甲基二氧基苯基、仲乙基二氧基苯基、咕噸基(xanthenyl)、等等；等等。

[0040] 另外，如上所述之術語“芳基”、“環烷基”及“雜環”基團表示單價基團，在一些情況中亦可為二價或更高基團。例如，當 R^2 中之芳基經取代時，此芳基以單價基團描述，但此芳基表示二價或更高基團。

[0041] 術語“含氮雜環”基團係指含有至少一個氮原子者，包括但不限制於諸如在上述“雜環”基團當中之(1)(a)、(1)(b)、(2)(a)、(2)(b)、(3)(a)、(3)(b)、(4)(a)及(4)(b)中的基團。

[0042] 術語“含氧單環飽和雜環”基團係指含有至少一個氧原子者，包括但不限制於諸如上述“(1)單環飽和雜環基”當中的在(1)(b)中之含有至少一個氧原子的基團或諸如在(1)(d)及(1)(e)中的基團。

[0043] 術語“環醚”基團係指只含有至少一個氧原子雜原子者，包括但不限制於諸如在上述“含氧單環飽和雜環”基團當中之(1)(e)中的基團。

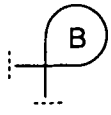
[0044] 術語“含氮單環雜環”基團係指含有至少一個氮原子者，包括但不限制於諸如“單環飽和雜環基”和“單

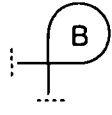
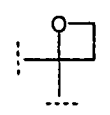
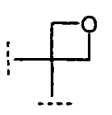
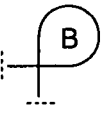
環不飽和雜環基”當中之在(1)(a)、(1)(b)、(2)(a)及(2)(b)中的基團。

[0045] 術語“鹵素”表示 F、Cl、Br、或 I。

[0046] 在本說明書中，術語“經取代”表示經 1 至 5 個取代基取代。在一些體系中，術語“經取代”表示經 1、2、3、4 或 5 個取代基取代。另外，若包括多個取代基，則取代基可彼此相同或不同。

[0047] 在一些體系中，術語“經一或多個取代基取代”表示經 1 至 5 個取代基取代。在一些體系中，術語“經一或多個取代基取代”表示經 1、2、3、4 或 5 個取代基取代。

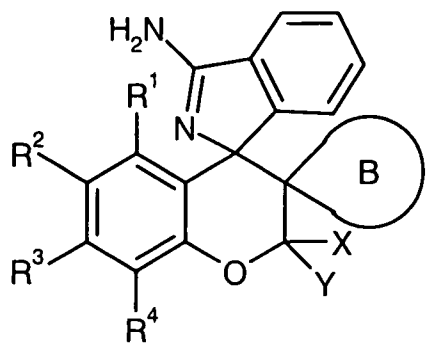
[0048] 在本說明書中，B 和  皆表示與其所連接之吡啶環共用碳原子之基團，如式(I)中所示。例如，當 B

為氧呔基時，此表示  為  或 ，及當 B 為環丙基時，此表示  為 。在一些體系中，該 B 基團可在一或多個可用位置經取代，如本文中所述。

[0049] “ R^{A11} 、 R^{A12} 、 R^{A21} 和 R^{A22} 彼此結合而形成芳基基團”指示： R^{A11} 、 R^{A12} 、 R^{A21} 和 R^{A22} 與彼等所鍵結之各碳原子結合而形成 C_{6-14} 單環至三環芳族烴環基，且包括於其雙鍵位置與 C_{5-8} 環烯稠合之環基團。其為(例如)苯基、萘基、5-四氫萘基、4-茚基、1-茚基，或類似者。

[0050] 例如，當 R^{A11} 、 R^{A12} 、 R^{A21} 和 R^{A22} 彼此結合而形成苯基時，式(I)化合物之結構如下。

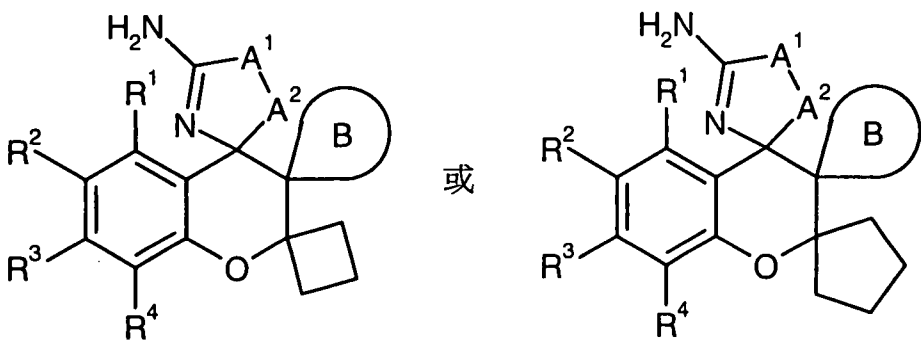
[式 14]



[0051] “X 和 Y 彼此結合形成環烷基基團”指示：X 和 Y 與彼等所鍵結之碳原子結合而形成 C₃₋₁₀ 飽和烴環基，其可具有一橋。其為例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、金剛烷基、或類似者，在另一體系中，C₃₋₈ 環烷基，及在另外的體系中，C₃₋₆ 環烷基。

[0052] 例如，當 X 和 Y 彼此結合而形成環丁基或環戊基時，式(I)化合物之結構如下。

[式 15]



[0053] “澱粉樣蛋白前驅蛋白，”或“APP”，如使用於本文中，係指一種包含 β -分泌酶裂解位置之澱粉樣蛋白前驅物多肽。

[0054] “ β -分泌酶裂解位置”為被活性 memapsin 2 (也稱為貝他-分泌酶 1 或 BACE-1)或其活性片段裂解之胺基酸序列，諸如在美國專利第 6,545,127 號中所述者)。特定

β -分泌酶裂解位置先前也已被描述且詳細討論於美國申請案第 20040121947 號及國際申請案第 PCT/US02/34324 號(公開第 WO 03/039454 號)中，該等申請案爲了所有目而以其全文引用的方式併入本文中，且包括瑞典突變序列，及原生澱粉樣蛋白前驅蛋白裂解序列。因此， β -分泌酶抑制劑可測試彼等減少受質(諸如澱粉樣蛋白前驅蛋白、澱粉樣蛋白前驅蛋白之化合物或澱粉樣蛋白前驅蛋白之片段)之 β -分泌酶的裂解位置之水解之能力。

[0055] “貝他-分泌酶抑制劑”(即 β -分泌酶抑制劑)係指：一種相對於沒有抑制劑存在下之活性，能夠降低 memapsin-2 的蛋白水解活性之化合物。

[0056] “Memapsin-2”，如使用於本文中，係指由國家生物技術資訊中心(National Center for Biotechnology Information(“NCBI”)寄存編號 NP_036236 識別之蛋白質(有時稱爲“ β -位置 APP 裂解酶 1”或“BACE1”或一般稱爲“ β -分泌酶”或“貝他-分泌酶”)，包括其保留蛋白水解活性之同源物、同功異型物及次域。活性 memapsin 2 蛋白質及其蛋白質片段(及其核酸編碼序列)之序列一致性先前已揭示且討論於美國申請公開案第 20040121947 號及國際申請案第 PCT/US02/34324 號(公開第 WO 03/039454 號、國際公開第 WO 01/00663 號、美國專利第 6,545,127 號)中，該等申請案爲了所有目而以其全文引用的方式併入本文中。

[0057] “澱粉樣蛋白貝他(A β 或 A 貝他)”係指 36-43 胺基酸之肽。雖然衆所周知與阿茲海默症有關之澱粉樣蛋白

斑塊的成分，但 $A\beta$ 同樣為患有阿茲海默症之患者的大腦中發現之某些沉積物的主要成分。不同 $A\beta$ 同功異型物(例如， $A\beta_{40}$ 、 $A\beta_{42}$ 、等等)係指經由 β -分泌酶路徑的跨膜 APP 之裂解產物。藉由 β -分泌酶(BACE1)之裂解釋放 $A\beta$ N 端，與 sAPP β 一起和 C 端片段 C99。C99 隨後被 γ -分泌酶裂解而產生 $A\beta$ 。

[0058] “與 β -分泌酶活性、澱粉樣蛋白前驅蛋白之 β -分泌酶位置的水解、及/或 β -澱粉樣蛋白累積有關及/或媒介的疾病或病況”如使用於本文中包括但不限制於諸如青光眼、MCI(輕度認知障礙)或阿茲海默症之疾病。在另一體系中，該術語包括但不限制於 MCI(輕度認知障礙)或阿茲海默症。在另一體系中，術語包括但不限制於阿茲海默症。在另一體系中，該術語包括但不限制於 MCI(輕度認知障礙)。在一些體系中，式(I)化合物或其鹽可用作用於預防或治療包括但不限制於中風、腦血管性癱瘓症、唐氏症、帕金森症(PD)及雷維體失智(DLB)的疾病或病況之藥劑。

[0059] 如使用於本文中和所附申請專利範圍中，除非於上下文中另有清楚地指示，否則該等單數形式“(a)”、“一(an)”、及“該(the)”包括複數的指示。

[0060] 術語“有效量”和此術語之同源字，如使用於本文中，係指對指定病況(例如，疾病、病症、等等)或其一或多種症狀產生所需藥理及/或生理作用及/或完全或部分預防該病況或其症狀發生及/或就部分或完全治癒該病況及/或可歸因於該病況之副作用而言可具有治療性之

量。關於由 memapsin 2 (β -分泌酶)媒介之病況或與 β -分泌酶活性、 β -澱粉樣蛋白前驅蛋白之 β -分泌酶位置的水解、及/或 β -澱粉樣蛋白累積有關及/或媒介的疾病或病況，醫藥或治療有效量包含足以引起(除其他外)memapsin 2 (β -分泌酶)之拮抗或抑制的量。關於青光眼，醫藥或治療有效量包含足以(除其他外)降低眼內壓；及/或停止、逆轉及/或減少視網膜神經節細胞(RGC)之損失的量。在某些實施例中，醫藥有效量足以預防病況，如預防性投與個體。在某體系中，醫藥有效量當預防性投與至個體時係足以預防病況。

[0061] “有效量”將視所投與之組成物、待治療/預防之病況、待治療/預防之病況的嚴重程度、個體之年齡及相對健康狀況、投藥途徑及形式、主治醫學或獸醫學執業醫師之判斷及由熟習此項技術者鑒於本文所提供之教示而瞭解的其他因素而變化。

[0062] “個體”表示需要其治療或預防之動物或需要其治療或預防之人類，在一些體系中，“個體”表示需要其預防或治療之人類。

[0063] 當關於治療/預防方法及本文中所述之化合物及其組成物的用途而使用時，“需要其之”個體可為已診斷患有待治療之病況或先前已治療該病況之個體。關於預防，需要其之個體亦可為處於患病風險(例如該病況之家族史、指示具有患該病況風險之生活方式因素等)中之個體。

[0064] 在一些變體中，個體已鑑別為患有本文中所

述的一或多種病況。在一些體系中，個體已鑑別為易患如本文中所述的一或多種病況。個體之易患病性可根據熟習此項技術者所瞭解之多種風險因素及/或診斷方法中的任一者或多者，包括但不限制於遺傳識別、家族史、病史(例如出現相關病況)、生活方式或習慣。

[0065] 在“ R^{A11} 、 R^{A12} 、 R^{A21} 和 R^{A22} 彼此結合而形成經取代之芳基”中可接受的取代基之體系的例子包括但不限制於例如鹵素。

[0066] 在 B 中的“經取代之雜環基”中可接受的取代基之體系的例子包括但不限制於例如鹵素。

[0067] 在 B 中的“經取代之雜環基”中可接受的取代基之體系的例子包括但不限制於例如鹵素。

[0068] 在 X 和 Y 中的“經取代之低級烷基”中可接受的取代基之體系的例子包括但不限制於下述 i)至 iii)中所示之基團。

- i) 鹵素，
- ii) 環烷基，或
- iii) 芳基。

[0069] 在 X 和 Y 中的“經取代之環烷基”中可接受的取代基之體系的例子包括但不限制於下述 i)至 iii)中所示之基團。

- i) 鹵素，
- ii) 環烷基，或
- iii) 芳基。

[0070] “X 和 Y 彼此結合形成經取代之環烷基”中可接受的取代基之體系的例子包括但不限制於下述 i)至 iii)中所示之基團。

- i) 鹵素，
- ii) 環烷基，或
- iii) 芳基。

[0071] 在 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的“經取代之雜環基”中可接受的取代基之體系的例子包括但不限制於下述 i)至 vi)中所示之基團。

- i) 鹵素，
- ii) 低級烷基，其係未經取代或經一或多個選自由下列所組成群組之取代基取代：鹵素和-O-(低級烷基)，
- iii) 低級炔基，其係未經取代或經一或多個選自由下列所組成群組之取代基取代：-O-(低級烷基)和環烷基，
- iv) -O-(低級烷基)，其中該低級烷基係未經取代或經鹵素取代，
- v) 環烷基，或
- vi) -CN。

[0072] 在 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的“經取代之低級烷基”中可接受的取代基之體系的例子包括但不限制於-O-(低級烷基)、或芳基，其中該芳基係未經取代或經低級烷基取代。

[0073] 在 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的“經取代之低級烯基”中可接受的取代基之體系的例子包括但不限制於-O-(低級烷基)。

[0074] 在 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的“N(H)-(雜環基)”，其中該雜環基係經取代”中可接受的取代基之體系的例子包括但不限制於鹵素或 -O-(低級烷基)。

[0075] 在 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的“-N(H)-C(O)-(雜環基)”，其中該雜環基係經取代”中可接受的取代基之體系的例子包括但不限制於下述中 i)至 vii)所示之基團。

i) 鹵素，

ii) 低級烷基，其係未經取代或經一或多個選自由下列所組成群組之取代基取代：鹵素、-O-(低級烷基)及雜環基，

iii) -CN，

iv) -O-(低級烷基)，其中該低級烷基係未經取代或經鹵素取代，

v) 環烷基，

vi) 芳基，或

vii) 雜環基。

[0076] 在 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的“-N(H)-C(O)-(雜環基)”，其中該雜環基係經取代”中可接受的取代基之其他體系的例子包括但不限制於下述 i)至 vii)中所示之基團。

i) 鹵素，

ii) 低級烷基，未經取代或經取代之一或多個選自由下列所組成群組之取代基：鹵素、-O-(低級烷基)，及含氮單環雜環基，

iii) -CN，

iv) -O-(低級烷基)，其中該低級烷基係未經取代或經

鹵素取代，

v) 環烷基，

vi) 芳基，或

vii) 含氮單環雜環基。

[0077] 在 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的“-N(H)-C(O)-(雜環基)”，其中該雜環基係經取代”中可接受的取代基之其他體系的例子包括但不限制於下述 i)至 iv)中所示之基團。

i) 鹵素，

ii) 低級烷基，

iii) -CN，或

iv) -O-(低級烷基)。

[0078] 在 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的“經取代之環烯基”中可接受的取代基之體系的例子包括但不限制於低級烷基。

[0079] 在 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的“經取代之芳基代”中可接受的取代基之體系的例子包括但不限制於下述 i)至 ix)中所示之基團。

i) -OH，

ii) 鹵素，

iii) 未經取代或經鹵素取代之低級烷基，

iv) -O-(低級烷基)，其中該低級烷基係未經取代或經鹵素取代，

v) -S-(低級烷基)，

vi) 環烷基、

vii) -CN，

viii) 低級烯基未經取代或經-CN取代，或

ix) -C(O)-N(H)- (低級烷基)。

[0080] 本發明之式(I)化合物的基團之體系的例子係顯示於下。

(1)

(1-1)

A^1 為 O 或 S；

A^2 為 $-C(R^{A21}R^{A22})-$ ；及

R^{A21} 和 R^{A22} 為 H。

(1-2)

(1-2-1)

A^1 為 O；

A^2 為 $-C(R^{A21}R^{A22})-$ ；及

R^{A21} 和 R^{A22} 為 H。

(2)

(2-1)

(2-1-1)

B 為雜環基，其中該雜環基係未經取代或經鹵素取代、或環烷基，其中該環烷基係未經取代或經鹵素取代。

(2-1-2)

B 為雜環基或環烷基，其中該環烷基係未經取代或經鹵素取代。

(2-1-3)

B 為含氧單環飽和雜環基或環烷基，其中該環烷基係

未經取代或經鹵素取代。

(2-1-4)

B 為含氧單環飽和雜環基或 C_{3-6} 環烷基，其中該 C_{3-6} 環烷基係未經取代或經鹵素取代。

(2-1-5)

B 為含氧單環飽和雜環基或 C_{3-6} 環烷基，其中該 C_{3-6} 環烷基係未經取代或經 F 取代。

(2-1-6)

B 為環狀醚基或環烷基，其中該環烷基係未經取代或經鹵素取代。

(2-1-7)

B 為環狀醚基或 C_{3-6} 環烷基，其中該 C_{3-6} 環烷基係未經取代或經鹵素取代。

(2-1-8)

B 為環狀醚基或 C_{3-6} 環烷基，其中該 C_{3-6} 環烷基係未經取代或經 F 取代。

(2-1-9)

B 為氧坦基、四氫呋喃基、環丙基、環丁基、或 3,3-二氟環丁-1-基。

(2-1-10)

B 為氧坦基、四氫呋喃基、環丙基、環丁基、或 3,3-二氟環丁-1-基。

(2-2)

(2-2-1)

B 為雜環基。

(2-2-2)

B 為含氧單環飽和雜環基。

(2-2-3)

B 為環狀醚基。

(2-2-4)

B 為氧呔基或四氫呋喃基。

(2-2-5)

B 為氧呔基。

(2-2-6)

B 為氧呔基或四氫呋喃基。

(2-3)

(2-3-1)

B 為環烷基，其中該環烷基係未經取代或經鹵素取代。

(2-3-2)

B 為 C_{3-6} 環烷基，其中該 C_{3-6} 環烷基係未經取代或經鹵素取代。

(2-3-3)

B 為 C_{3-6} 環烷基，其中該 C_{3-6} 環烷基係未經取代或經 F 取代。

(2-3-4)

B 為環丙基、環丁基、或 3,3-二氟環丁-1-基。

(2-3-5)

B 為環丙基。

(3)

(3-1)

X 為低級烷基；及

Y 為低級烷基。

(3-2)

X 為甲基；及

Y 為甲基。

(4)

(4-1)

(4-1-1)

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係獨立地選自由下列所組成之群組：

H，

鹵素，及

-N(H)-C(O)-(雜環基)，其中該雜環基係未經取代或經

一或多個選自由下列所組成群組之取代基取代：

鹵素，

未經取代或經鹵素取代之低級烷基，

-CN，及

-O-(低級烷基)。

(4-1-2)

R^1 和 R^4 為 H；

R^3 為 H 或鹵素；及

R^2 為 -N(H)-C(O)-(雜環基)，其中該雜環基係未經取代

或經一或多個選自由下列所組成群組之取代基取代：

鹵素，

未經取代或經鹵素取代之低級烷基，

-CN，及

-O-(低級烷基)。

(4-1-3)

R^1 和 R^4 為 H；

R^3 為 H 或鹵素；及

R^2 為 -N(H)-C(O)-(含氮單環雜環基)，其中該含氮單環雜環基係未經取代或經一或多個選自由下列所組成群組之取代基取代：

鹵素，

未經取代或經鹵素取代之低級烷基，

-CN，及

-O-(低級烷基)。

(4-1-4)

R^1 和 R^4 為 H；

R^3 為 H 或鹵素；及

R^2 係選自由下列所組成之群組：

-N(H)-C(O)-(吡啶基)，其中該吡啶基係未經取代或經一或多個選自由下列所組成群組之取代基取代：

鹵素，

未經取代或經鹵素取代之低級烷基，

-CN，及

-O-(低級烷基)，

-N(H)-C(O)-(吡咁基)，其中該吡咁基係未經取代或經一或多個選自由下列所組成群組之取代基取代：

鹵素，

未經取代或經鹵素取代之低級烷基、

-CN，及

-O-(低級烷基)，及

● -N(H)-C(O)-(嘧啶基)，其中該嘧啶基係未經取代或經一或多個選自由下列所組成群組之取代基取代：

鹵素，

未經取代或經鹵素取代之低級烷基，

-CN，及

-O-(低級烷基)。

(4-1-5)

R¹ 和 R⁴ 為 H；

● R³ 為 H 或鹵素；及

R² 係選自由下列所組成之群組：

-N(H)-C(O)-(吡啶基)，其中該吡啶基係未經取代或經一或多個選自由下列所組成群組之取代基取代：

鹵素，

低級烷基，及

-CN，

-N(H)-C(O)-(吡咁基)，其中該吡咁基係未經取代或經下列取代：

-O-(低級烷基)或

未經取代或經鹵素取代之低級烷基，及

-N(H)-C(O)-(嘓啖基)，其中該嘓啖基係未經取代或經鹵素取代。

(4-1-6)

R^1 和 R^4 爲 H；

R^3 爲 H 或鹵素；及

R^2 爲 -N(H)-C(O)-(吡啖基)，其中該吡啖基係未經取代或經一或多個選自由下列所組成群組之取代基取代：

鹵素，

低級烷基，及

-CN。

(4-1-6-1)

R^1 和 R^4 爲 H；

R^3 爲 H 或鹵素；及

R^2 爲 -N(H)-C(O)-(吡啖基)，其中該吡啖基係未經取代或經鹵素取代。

(4-1-7)

R^1 和 R^4 爲 H；

R^3 爲 H 或鹵素；及

R^2 爲 -N(H)-C(O)-(吡吶基)，其中該吡吶基係未經取代或經下列取代：

-O-(低級烷基)或

未經取代或經鹵素取代之低級烷基。

(4-1-8)

R^1 和 R^4 爲 H；

R^3 爲 H 或鹵素；及

R^2 爲 -N(H)-C(O)-(嘧啶基)，其中該嘧啶基係未經取代或經鹵素取代。

(4-2)

(4-1)中任一者之基團，

其中 R^3 爲 H。

[0081] 再者，本發明之式(I)化合物的又一其他體系包括該等包括上述(1)至(4)中所述之基團的二或多者之組合的化合物，特別是，下列化合物。

(5) 式(I)之化合物，其中 B 係如(2)中所述。

(6) 如(5)中所述之化合物，其中 X 和 Y 係如(3)中所述。

(7) 如(5)或(6)中所述之化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係如(4)中所述。

(8) 如所述(5)、(6)或(7)中之化合物，其中 A^1 和 A^2 係如(1)中所述。

[0082] 再者，本發明之式(I)化合物的又一其他體系包括該等包括上述(1)至(4)中所述之基團的二或多者之組合的化合物，特別是，下列化合物。

(9) 式(I)之化合物，其中 A^1 和 A^2 係如(1-2-1)中所述，B 係如(2-1-3)中所述，X 和 Y 係如(3-1)中所述和 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係如(4-1-2)中所述。

(10) 式(I)之化合物，其中 A^1 和 A^2 係如(1-2-1)中所述， B 係如(2-1-3)中所述， X 和 Y 係如(3-1)中所述和 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係如(4-1-5)中所述。

(11) 式(I)之化合物，其中 A^1 和 A^2 係如(1-2-1)中所述， B 係如(2-2-2)中所述， X 和 Y 係如(3-1)中所述和 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係如(4-1-5)中所述。

(12) 式(I)之化合物，其中 A^1 和 A^2 係如(1-2-1)中所述， B 係如(2-3-1)中所述， X 和 Y 係如(3-1)中所述和 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係如(4-1-5)中所述。

(13) 式(I)之化合物，其中 A^1 和 A^2 係如(1-2-1)中所述， B 係如(2-2-5)中所述， X 和 Y 係如(3-1)中所述和 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係如(4-1-5)中所述。

(14) 式(I)之化合物，其中 A^1 和 A^2 係如(1-2-1)中所述， B 係如(2-2-5)中所述， X 和 Y 係如(3-2)中所述和 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係如(4-1-5)中所述。

(15) 式(I)之化合物，其中 A^1 和 A^2 係如(1-2-1)中所述， B 係如(2-2-5)中所述， X 和 Y 係如(3-2)中所述和 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係如(4-1-6)中所述。

(16) 式(I)之化合物，其中 A^1 和 A^2 係如(1-2-1)中所述， B 係如(2-2-5)中所述， X 和 Y 係如(3-2)中所述和 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係如(4-1-6-1)中所述。

(17) 式(I)之化合物，其中 A^1 和 A^2 係如(1-2-1)中所述， B 係如(2-2-5)中所述， X 和 Y 係如(3-2)中所述和 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係如(4-1-7)中所述。

(18) 式(I)之化合物，其中 A^1 和 A^2 係如(1-2-1)中所述， B 係如(2-2-5)中所述， X 和 Y 係如(3-2)中所述和 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係如(4-1-8)中所述。

(19) 式(I)之化合物，其中 A^1 和 A^2 係如(1-2-1)中所述， B 係如(2-2-5)中所述， X 和 Y 係如(3-2)中所述和 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係如(4-1-6)中所述，其中 R^3 為 H 。

(20) 式(I)之化合物，其中 A^1 和 A^2 係如(1-2-1)中所述， B 係如(2-2-5)中所述， X 和 Y 係如(3-2)中所述和 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係如(4-1-6-1)中所述，其中 R^3 為 H 。

(21) 式(I)之化合物，其中 A^1 和 A^2 係如(1-2-1)中所述， B 係如(2-2-5)中所述， X 和 Y 係如(3-2)中所述和 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係如(4-1-7)中所述，其中 R^3 為 H 。

(22) 式(I)之化合物，其中 A^1 和 A^2 係如(1-2-1)中所述， B 係如(2-2-5)中所述， X 和 Y 係如(3-2)中所述和 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係如(4-1-8)中所述，其中 R^3 為 H 。

(23) 式(I)之化合物，其中 A^1 和 A^2 係如(1-2-1)中所述， B 係如(2-3-5)中所述， X 和 Y 係如(3-1)中所述和 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係如(4-1-5)中所述。

(24) 式(I)之化合物，其中 A^1 和 A^2 係如(1-2-1)中所述， B 係如(2-3-5)中所述， X 和 Y 係如(3-2)中所述和 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係如(4-1-5)中所述。

(25) 式(I)之化合物，其中 A^1 和 A^2 係如(1-2-1)中所述， B 係如(2-3-5)中所述， X 和 Y 係如(3-2)中所述和 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係如(4-1-6)中所述。

(26) 式(I)之化合物，其中 A^1 和 A^2 係如(1-2-1)中所述， B 係如(2-3-5)中所述， X 和 Y 係如(3-2)中所述和 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係如(4-1-6-1)中所述。

(27) 式(I)之化合物，其中 A^1 和 A^2 係如(1-2-1)中所述， B 係如(2-3-5)中所述， X 和 Y 係如(3-2)中所述和 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係如(4-1-7)中所述。

(28) 式(I)之化合物，其中 A^1 和 A^2 係如(1-2-1)中所述， B 係如(2-3-5)中所述， X 和 Y 係如(3-2)中所述和 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係如(4-1-8)中所述。

(29) 式(I)之化合物，其中 A^1 和 A^2 係如(1-2-1)中所述， B 係如(2-3-5)中所述， X 和 Y 係如(3-2)中所述和 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係如(4-1-6)中所述，其中 R^3 為 H 。

(30) 式(I)之化合物，其中 A^1 和 A^2 係如(1-2-1)中所述， B 係如(2-3-5)中所述， X 和 Y 係如(3-2)中所述和 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係如(4-1-6-1)中所述，其中 R^3 為 H 。

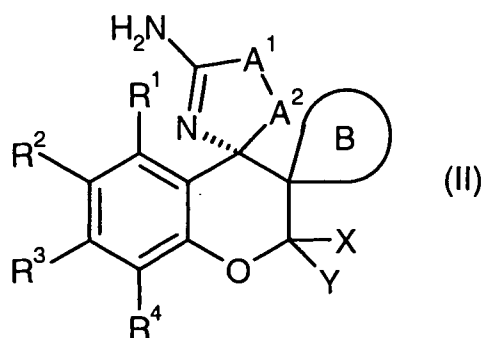
(31) 式(I)之化合物，其中 A^1 和 A^2 係如(1-2-1)中所述， B 係如(2-3-5)中所述， X 和 Y 係如(3-2)中所述和 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係如(4-1-7)中所述，其中 R^3 為 H 。

(32) 式(I)之化合物，其中 A^1 和 A^2 係如(1-2-1)中所述， B 係如(2-3-5)中所述， X 和 Y 係如(3-2)中所述和 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係如(4-1-8)中所述，其中 R^3 為 H 。

(33) 式(I)之化合物，其中 A^1 和 A^2 係如(1-2-1)中所述， B 係如(2-1-3)中所述， X 和 Y 係如(3-1)中所述和 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係如(4-1-3)中所述。

(34) 式(I)之化合物，其中 A^1 和 A^2 係如(1-2-1)中所述，B 係如(2-1-3)中所述，X 和 Y 係如(3-1)中所述和 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係如(4-1-4)中所述。

(35) 如(5)至(34)中所述之化合物，其中式(I)之化合物為如下所述之式(II)化合物。



[0083] 本發明所包含之特定化合物的例子包括下列化合物。此處所述之一些化合物的命名可使用 IUPAC 或其他命名慣例，包括可得自 Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Ontario, Canada. 之 ACD/Name ver. 12.02 確定。

N-(2-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧呔]-6'-基)-5-氯吡啶-2-甲醯胺、

N-(2-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧呔]-6'-基)-5-氟吡啶-2-甲醯胺、

N-(2-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧呔]-6'-基)-5-氯-3-氟吡啶-2-甲醯胺、

N-(2-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧呔]-6'-基)-5-溴吡啶-2-甲醯胺、

N-(2-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-

氧坦]-6'-基)-5-氯-3-甲基吡啶-2-甲醯胺、

N-(2-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-6'-基)-5-氟基吡啶-2-甲醯胺、

N-(2-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-6'-基)-5-甲氧基吡啶-2-甲醯胺、

N-[(4S)-2-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-6'-基]-5-氯吡啶-2-甲醯胺、

N-[(4'R)-2''-胺基-2',2'-二甲基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-6'-基]-5-甲氧基吡啶-2-甲醯胺、

N-[(4'R)-2''-胺基-2',2'-二甲基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-6'-基]-5-(二氟甲基)吡啶-2-甲醯胺、

N-[(4S)-2-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-6'-基]-5-甲氧基吡啶-2-甲醯胺、

N-[(4S)-2-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-6'-基]-5-溴吡啶-2-甲醯胺、

N-[(4'R)-2''-胺基-2',2'-二甲基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-6'-基]-5-氯吡啶-2-甲醯胺、及

N-[(4'R)-2''-胺基-2',2'-二甲基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-6'-基]-5-氟吡啶-2-甲醯胺。

[0084] 本發明所包含之其他特定化合物的例子包括下列化合物。此處所述之一些化合物的命名可使用 IUPAC 或其他命名慣例，包括可得自 Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Ontario, Canada. 之 ACD/Name ver. 12.02 確定。

N-[(4S)-2-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧呔]-6'-基]-5-氯吡啶-2-甲醯胺、

N-[(4'R)-2''-胺基-2',2'-二甲基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-6'-基]-5-甲氧基吡啶-2-甲醯胺、及

N-[(4'R)-2''-胺基-2',2'-二甲基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-6'-基]-5-(二氟甲基)吡啶-2-甲醯胺。

[0085] 本發明關於一種化合物之水合物或鹽，其中該化合物為

N-[(4S)-2-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧呔]-6'-基]-5-氯吡啶-2-甲醯胺。

[0086] 在一些體系中，

A¹ 為 O；

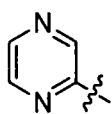
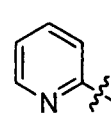
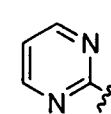
A² 為 CH₂；

B 為  或環丙基；

X 和 Y 皆為甲基、或 X 和 Y 皆為 H；

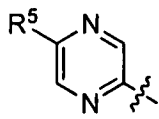
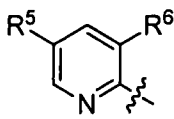
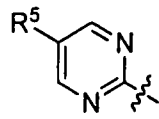
R¹、R³ 和 R⁴ 為 H；及

R² 為 -N(H)-C(O)-(雜環基)，其中 R² 之雜環基係選自

由下列所組成之群組 、、和 ，彼等各經 1 或 2 個獨立地選自由下列所組成群組之取代基取代：鹵素、氰基、未經取代之-O-低級烷基、未經取代之低級烷基、經一或多個鹵素取代之低級烷基、經一或多個鹵素取代之-O-低級烷基、經-OCH₃取代之低級烷基、未經取代之低級炔基，及未經取代之環烷基。在一些體系中，B 為

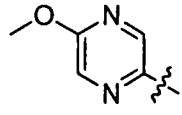


，及 X 和 Y 皆為甲基。在一些體系中，B 為環丙基，及 X 和 Y 皆為 H。在一些體系中，R² 係選自由下列

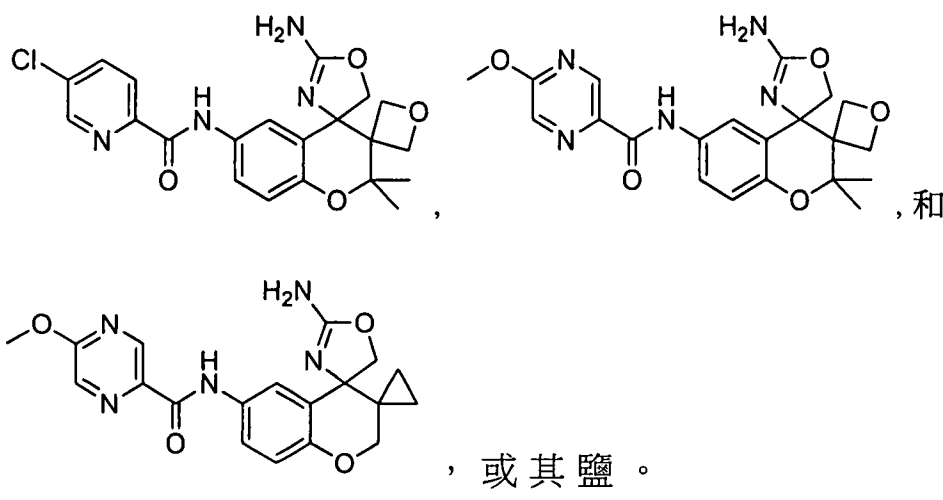
所組成之群組：、 和 ；及其中 R⁵ 和 R⁶ 係獨立地選自由下列所組成之群組：氫、氟基、氯基、溴基、氰基、-OCH₃、甲基、-CHF₂、-OCHF₂、-OCH₂CHF₂、-CH₂OCH₃、-C≡C-CH₃，及環丙基。在一些體系中，R⁵ 為氯基或 -OCH₃，和 R⁶ 為氫或氟基。在一些體系中，R⁵ 為 -CHF₂ 或 -OCHF₂，和 R⁶ 為氫。

[0087] 在一些體系中，

- A¹ 為 O；
- A² 為 CH₂；及

R² 為 -N(H)-C(O)-(雜環基)，其中該雜環基為 。

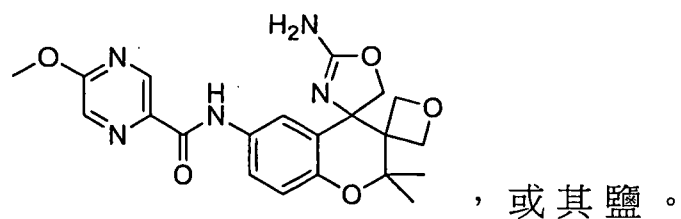
[0088] 在一些體系中，該化合物係選自由下列所組成之群組：



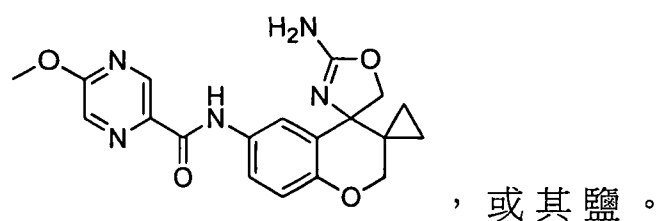
[0089] 在一些體系中，該化合物為



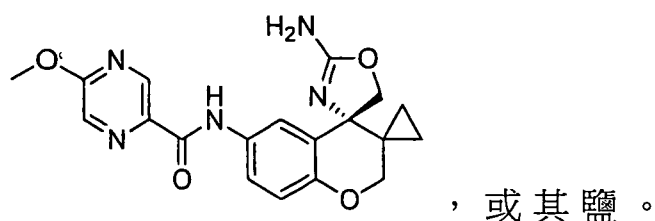
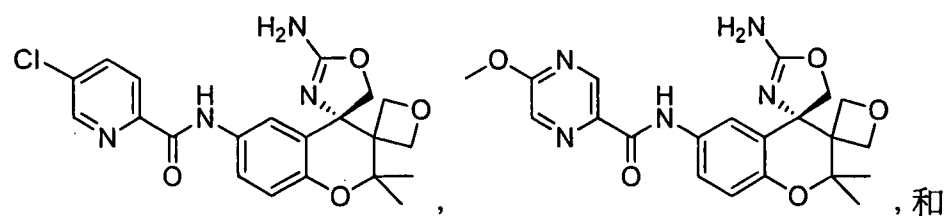
[0090] 在一些體系中，該化合物為



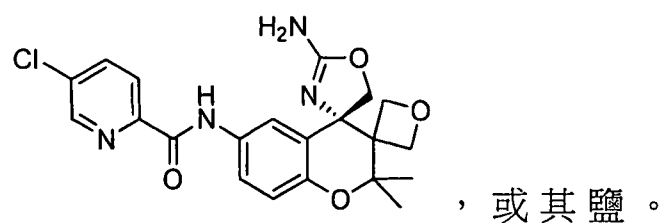
[0091] 在一些體系中，該化合物為



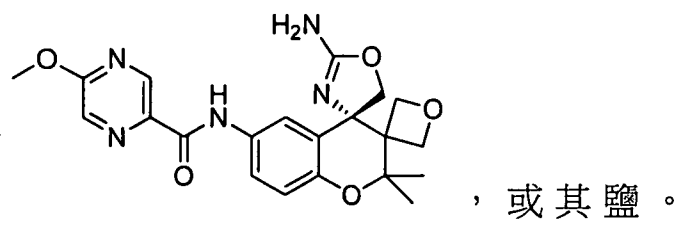
[0092] 在一些體系中，該化合物係選自由下列所組成之群組



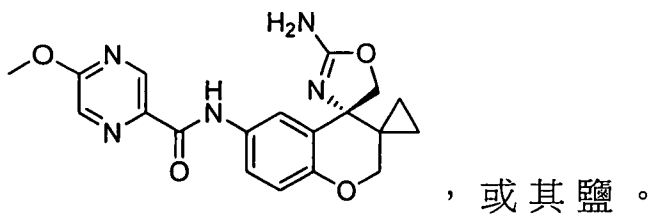
[0093] 在一些體系中，該化合物為



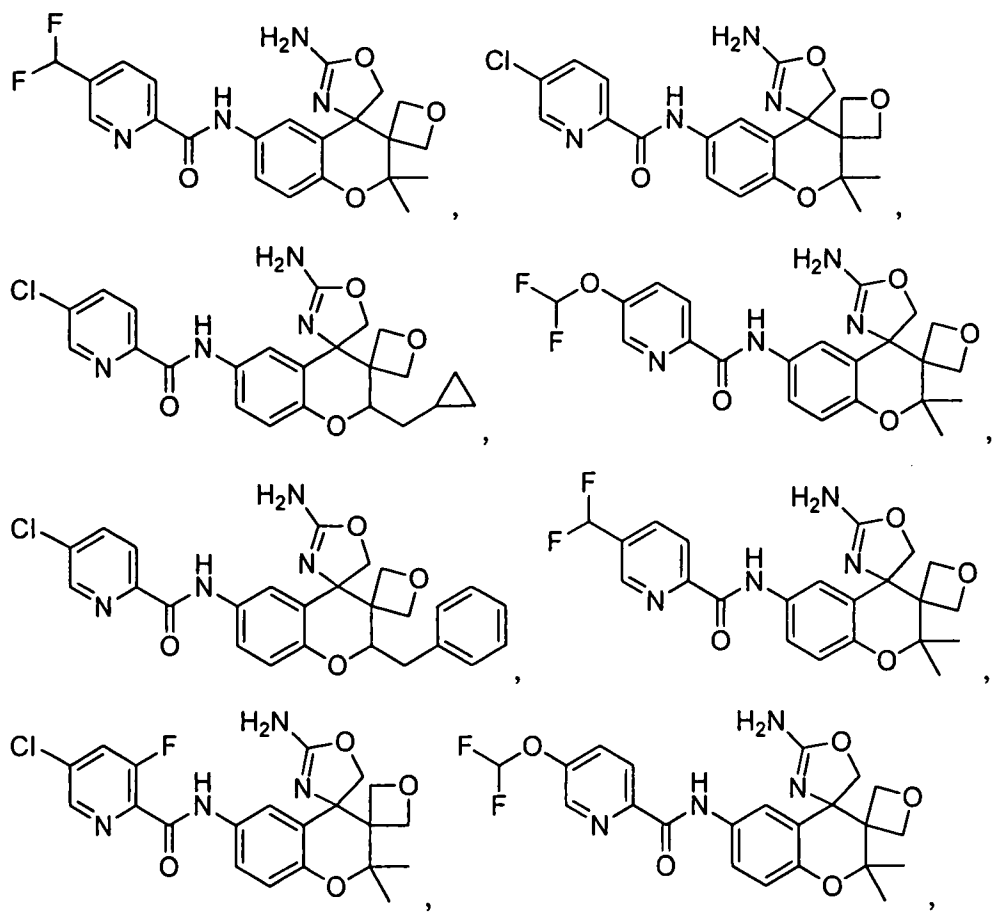
[0094] 在一些體系中，該化合物為

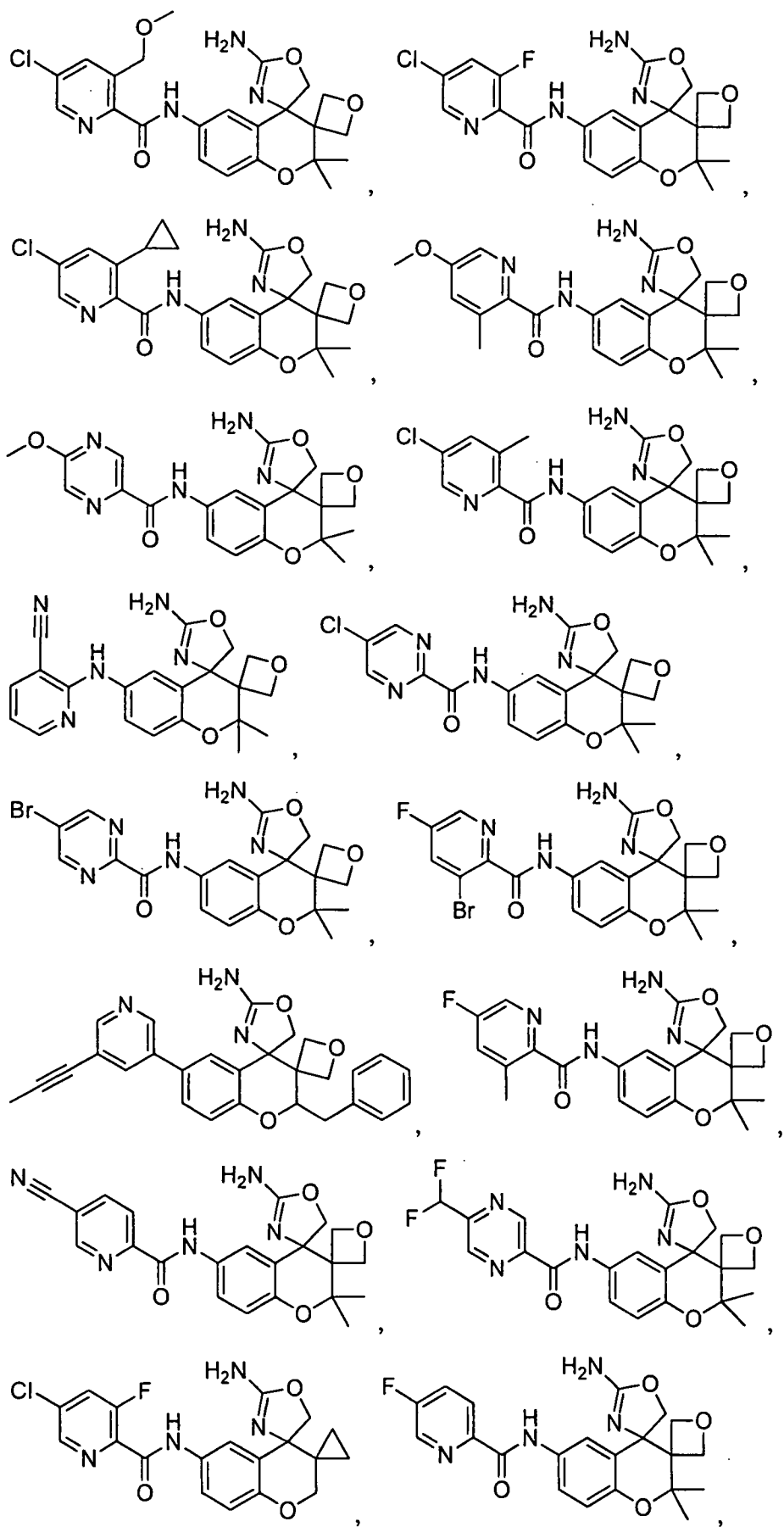


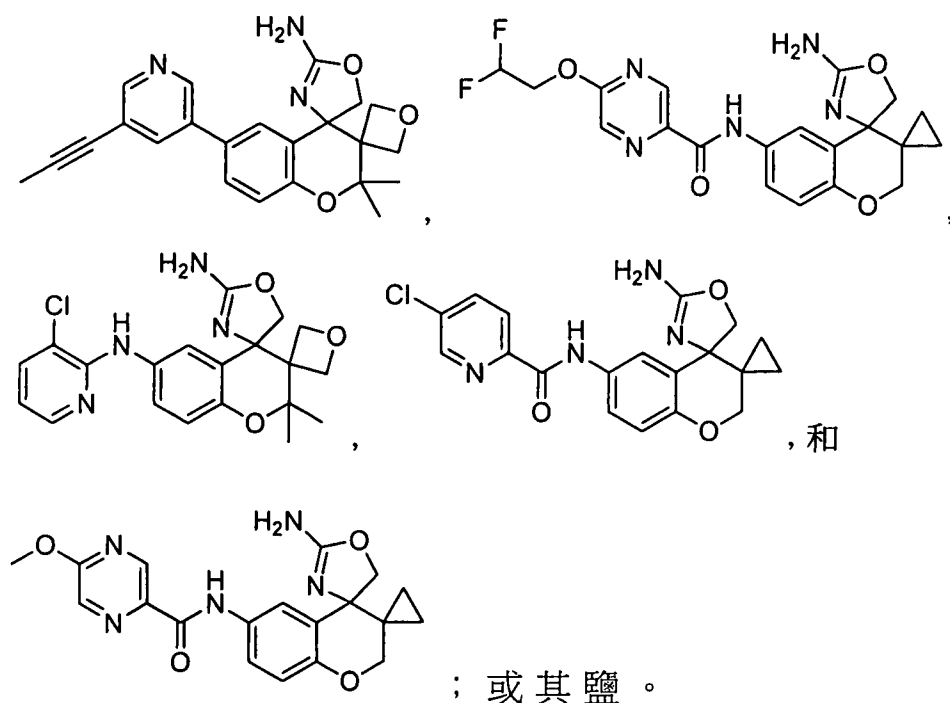
[0095] 在一些體系中，該化合物為



[0096] 在一些體系中，該化合物係選自由下列所組成之群組







[0097] 取決於取代基之類別，式(I)化合物可以互變異構物或幾何異構體之形式存在。於本說明書中，式(I)化合物將只以一種異構物的形式描述，但本發明包括該類異構物、該等異構物之分離形式、或其混合物。

[0098] 此外，在一些情況下，式(I)化合物可具有不對稱碳原子或軸不對稱性，且對應地，其可以光學異構物之形式存在。本發明包括式(I)化合物之分離光學異構物或其混合物二者。

[0099] 而且，本發明也包括式(I)化合物之醫藥上可接受之前藥。醫藥上可接受之前藥為一種具有透過溶劑分解或於生理狀況下可轉化成胺基、羥基、羧基或類似者之基團的化合物。形成前藥之基團的例子包括 Prog .Med., 5, 2157-2161(1985) 和 Pharmaceutical Research and Developmen”, Drug Design, Hirokawa Publishing Company, (1990), Vol.7., 163-198 (其以其全文引用方式併入本文中)

中所述之基團。

[0100] 再者，式(I)化合物之鹽為式(I)化合物之醫藥上可接受的鹽，且可取決於取代基之類別而形成酸加成鹽或與鹼形成之鹽。其特定例子包括與下列無機酸諸如氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸或磷酸、等等，或與有機酸諸如甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乳酸、蘋果酸、扁桃酸、酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二甲苯甲醯基酒石酸、檸檬酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、天冬酸或麩胺酸、等等之酸加成鹽；與無機鹼諸如鋰、鈉、鉀、鎂、鈣或鋁、等等或有機鹼諸如甲胺、乙胺、乙醇胺、離胺酸、鳥胺酸、等等之鹽，與各種胺基酸及胺基酸衍生物諸如乙醯基白胺酸、等等之鹽、銨鹽、等等。

[0101] 此外，本發明也包括式(I)化合物及其鹽之各種水合物或溶劑合物及多晶形物質。此外，本發明也包括以各種放射性同位素或非放射性同位素標記的化合物。
(製備方法)

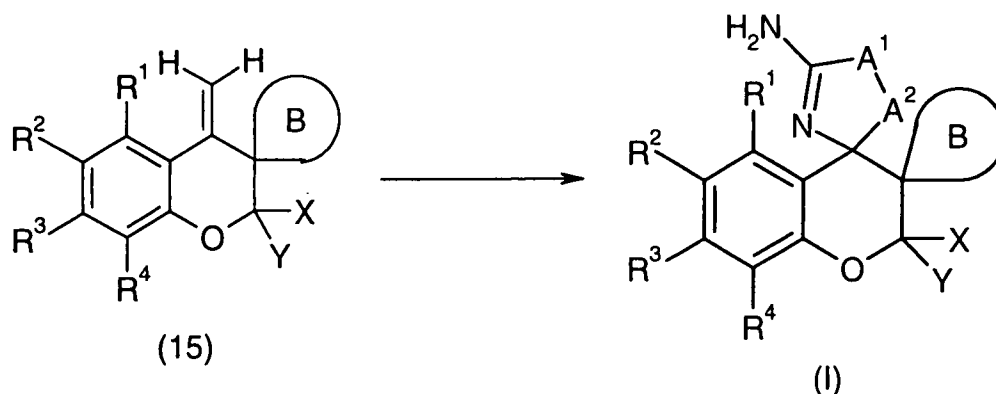
[0102] 式(I)化合物或其鹽可根據其基本結構或取代基之類型使用各種特性及藉由藉應用各種已知之合成方法製備。在製備期間，在一些情況下取決於製備技術中的官能基之類型在從起始材料至中間物之階段用適當保護基(可很容易地轉化成官能基之基團)置換相關官能基可為有效的。用於該官能基之保護基可包括例如在“Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis (第4版，2006)”(P.

G. M. Wuts 和 T. W. Greene)中所描述之保護基，且此等保護基之一必要時可依據反應條件選擇及使用。在此種方法中，所要化合物可藉由引入保護基、藉由進行該反應和必要時藉由脫去保護基而獲得。

[0103] 此外，式(I)化合物之前藥可藉由引入特定基團或藉由在從起始材料至中間物之階段使用所得式(I)化合物進行反應而製備，正如在上述保護基的情況下。反應可使用熟諳該項技術者已知的方法諸如一般酯化、醯胺化及脫水、等等進行。

[0104] 下文中，將描述式(I)化合物之代表性製備方法。各種製備方法也可參考本說明中所附參考資料進行。除非另有指明，否則在前述圖式任一者中， A^1 、 A^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、 Y 及 B 係如式(I)或其任何適用的變化中所述。另外，式(I)化合物之製備方法並不限於下示實例。(製備方法 1)

[式 16]



[0105] 化合物(I)可藉由使化合物(15)進行加成和環化反應而獲得。

[0106] 在加成反應中，使用化合物(15)和等量或過量

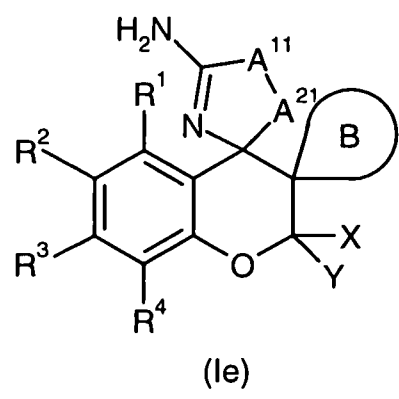
的碘和氰酸銀或硫氰酸銀，及將其混合物在對反應為惰性的溶劑中或無溶劑下，於從冷卻至加熱和回流之任何溫度條件下(較佳地在 0°C 至 200°C ，及又更佳在 20°C 至 120°C)攪拌，通常經 0.1 小時至 5 天。如本文中所使用之溶劑的例子沒有特別限制，但包括醇類(諸如甲醇、乙醇、第三丁醇、等等)、芳香烴類(諸如苯、甲苯、二甲苯、等等)、醚類(諸如乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、等等)、鹵化烴類(諸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、等等)、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砷、乙酸乙酯、乙腈及其混合物。

[0107] 在環化反應中，使用加成反應之後的粗製混合物和溶解在溶劑諸如 H_2O 或乙醇(EtOH)、等等中的等量或過量的 NH_3 ，及將其混合物在對反應為惰性的溶劑中或無溶劑下，於從冷卻至加熱到回流之任何溫度條件下(較佳地在 0°C 至 200°C ，及又更佳在 20°C 至 120°C)攪拌，通常經 0.1 小時至 5 天。如本文中所使用之溶劑的例子沒有特別地限定，但包括醇類(諸如甲醇、乙醇、第三丁醇、等等)、芳香烴類(諸如苯、甲苯、二甲苯、等等)、醚類(諸如乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、等等)、鹵化烴類(諸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、等等)、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砷、乙酸乙酯、乙腈、水和其混合物。在一些情況下為了反應之順利進行，在有機鹼(諸如三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、N-甲基嗎福林、等等)、或無機鹼(諸如第三丁醇鈉、碳酸鉀、雙(三甲矽)

醯胺化鈉、碳酸鈉、氫氧化鉀、等等)存在下進行反應可能是有利的。

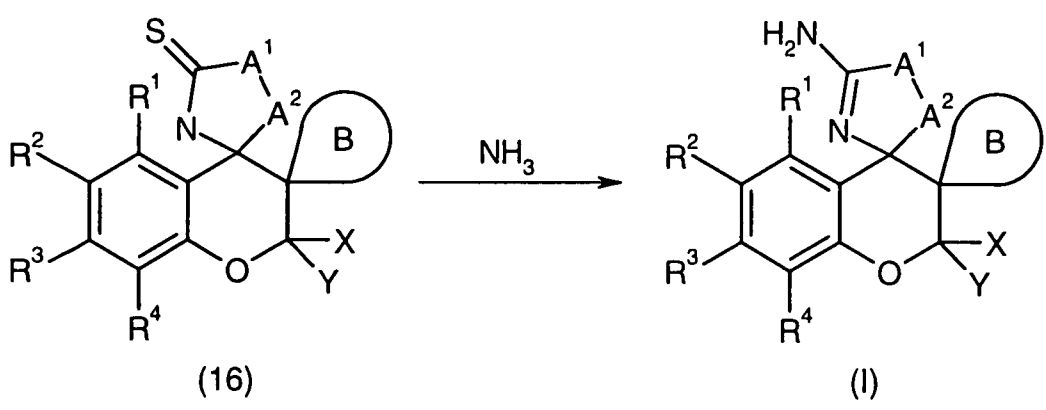
[0108] 在製備方法 1 之一些體系中，化合物(I)為式 (Ie)之化合物：

[式 17]



其中 A¹¹ 表示 O 或 S，及 A²¹ 表示 CH₂。
(製備方法 2)

[式 18]



[0109] 化合物(I)可藉由使化合物(16)和 NH₃ 進行取代反應而獲得。

[0110] 在此反應中，使用該化合物(16)和溶解在溶劑諸如 H₂O 或 EtOH、等等中的等量或過量的 NH₃，及將其混合物在對反應為惰性的溶劑中或無溶劑下，於從冷卻至

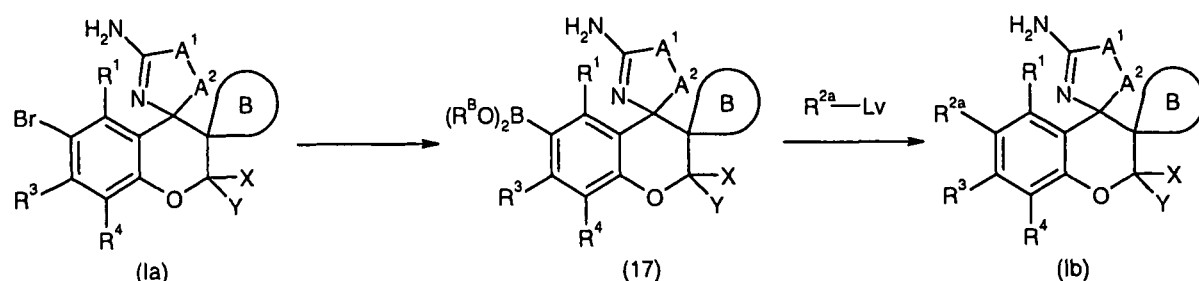
加熱和回流之任何溫度條件下(較佳地在 0°C 至 200°C , 及又更佳在 20°C 至 120°C)攪拌, 通常經 0.1 小時至 5 天。在一些情況下爲了反應之順利進行, 在微波輻射下進行反應可能是有利的。如本文中所使用之溶劑的例子沒有特別限制, 但包括醇類(諸如甲醇、乙醇、第三丁醇、等等)、芳香烴類(諸如苯、甲苯、二甲苯、等等)、醚類(諸如乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、等等)、鹵化烴類(諸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、等等)、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砷、乙酸乙酯、乙腈及其混合物。在一些情況下爲了反應之順利進行, 在氫過氧化第三-丁基、等等存在下進行反應可能是有利的。

(其他製備方法)

[0111] 再者, 在式(I)中之幾個取代基也可利用熟習該項技術者顯而易見的反應或其修改方法, 藉由使用本發明化合物(I)作爲起始材料而容易地轉化成其他官能基團。反應可藉由熟習該項技術者通常可使用之方法(諸如水解、烷化、鹵化、氫化、等等)的組合進行。其幾個例子出示於下。

(製備方法 3)

[式 19]



(其中 R^B 表示 H 或低級烷基、或二個 R^B 彼此結合而形成 C_{2-7} 伸烷基，Lv 表示脫離基，和 R^{2a} 表示在 R^2 中之基團，除了 R^{2a} 不可為 H 或鹵素之外。在一些體系中， R^{2a} 表示在 R^2 中具有芳香性之芳基或雜環基。而且，該芳基可經在 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 之“芳基”中可接受的取代基取代，及該雜環基可經在 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 之“雜環基”中可接受的取代基取代)。

[0112] 首先，化合物(17)可藉由使化合物(Ia)與氧硼基化試劑進行交叉-偶合反應而獲得。

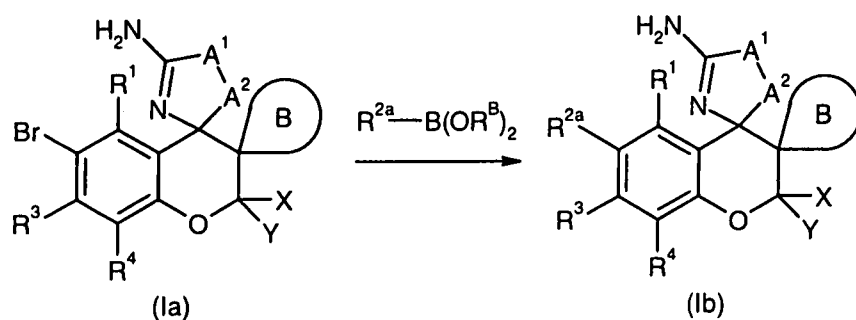
[0113] 在此反應中，化合物(Ia)和氧硼基化試劑的混合物於等量或於與其一過量在對反應為惰性的溶劑中，於從冷卻至加熱之任何溫度條件(及較佳 -20°C 至 60°C)，在有機金屬化合物存在下攪拌，通常經 0.1 小時至 5 天。如本文中所使用之溶劑的例子沒有特別限制，但其例子包括芳香烴類(諸如苯、甲苯或二甲苯、等等)、鹵化烴類(諸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、等等)、醚類(諸如乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、等等)、DMF、DMSO、EtOAc、乙腈、水及其混合物。氧硼基化試劑的例子包括雙(酯基)二硼、等等。在一些情況下為了反應之順利進行，在無機鹼(諸如乙酸鉀或苯酚鉀、等等)存在下進行反應可能是有利的。有機金屬化合物的例子包括鈹觸媒，諸如[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯化鈹(II)。在一些情況下為了反應之順利進行，在保護化合物(Ia)的 $-\text{NH}_2$ 之後進行反應可能是有利的。

[0114] 而且，化合物(Ib)可藉由使化合物(17)和 R^{2a} -Lv 進行偶合反應而獲得。在此，脫離基 Lv 的例子包括鹵素、三氟甲烷磺醯氧基基團、等等。

[0115] 在此反應中，藉由使用用於 Suzuki-Miyaura 交叉-偶合反應之觸媒，將化合物(17)和等量或過量的 R^{2a} -Lv 的混合物在對反應為惰性的溶劑中或無溶劑下，於從冷卻至加熱和回流之任何溫度條件下(及較佳地在 0°C 至 80°C)攪拌，通常經 0.1 小時至 5 天。如本文中所使用之溶劑的例子沒有特別限制，但其例子包括芳香烴類(諸如苯、甲苯、二甲苯、等等)、醚類(諸如甲醚、乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、等等)、鹵化烴類(諸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、等等)、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砜、乙酸乙酯、乙腈及其混合物。如本文中所使用之觸媒的例子沒有特別限制，但可使用肆(三苯膦)鈀(0)、乙酸鈀(II)、二氯[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]鈀(II)、雙(三苯膦)氯化鈀(II)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)-2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯或類似者。此外，金屬鈀(0)也可用以進行偶合反應。在一些情況下為了反應之順利進行，在保護化合物(17)的 $-\text{NH}_2$ 之後進行反應可能是有利的。

(製備方法 4)

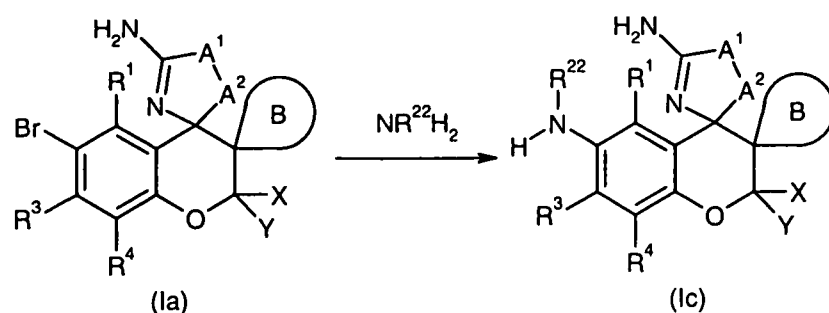
[式 20]



[0116] 化合物(Ib)可藉由使化合物(Ia)和 $R^{2a}-B(OR^B)_2$ 進行偶合反應而獲得。此反應可藉由(製備方法 3)之該反應的相同條件下進行。在一些情況下爲了反應之順利進行，在保護化合物(Ia)的 $-NH_2$ 之後進行反應可能是有利的。

(製備方法 5)

[式 21]



(其中 R^{22} 表示雜環基，其可經在 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 之“-N(H)- (雜環基)”中可接受的取代基取代)。

[0117] 本發明化合物(I)之中的化合物(Ic)可藉由使化合物(Ia)和 $R^{22}H_2$ 進行取代反應而獲得。

[0118] 在此反應中，使用化合物(Ia)和等量或過量的 $NR^{22}H_2$ ，及將其混合物在對反應爲惰性的溶劑中或無溶劑下，於從冷卻至加熱和回流之任何溫度條件下(較佳地在 0°C 至 200°C ，及又更佳在 20°C 至 120°C)攪拌，通常經 0.1

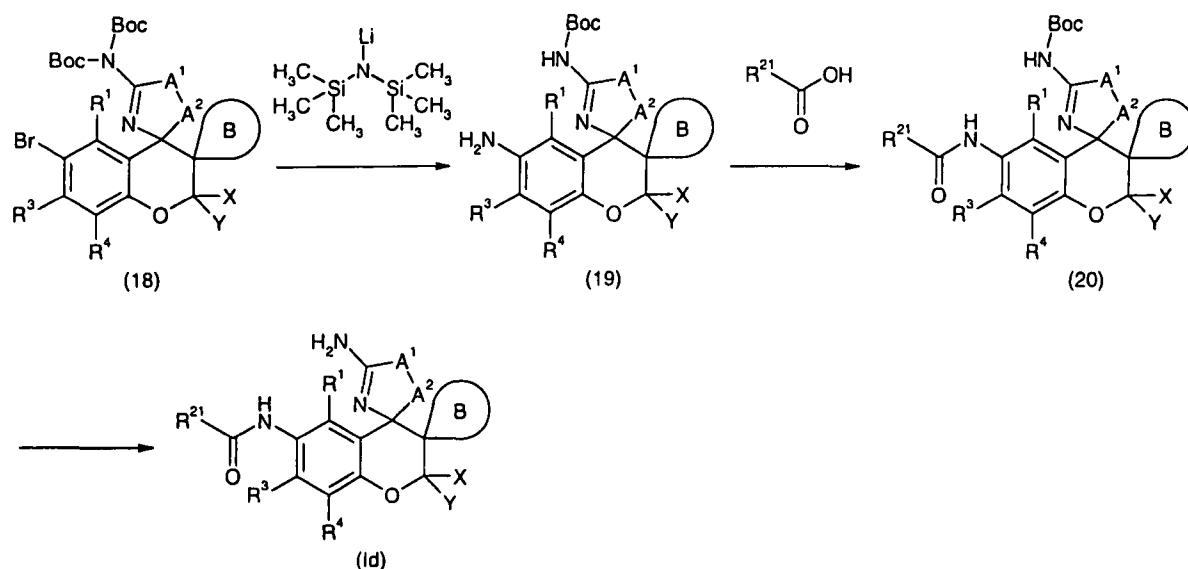
小時至 5 天。在一些情況下爲了反應之順利進行，反應在微波輻射下進行反應可能是有利的。如本文中所使用之溶劑的例子沒有特別限制，但包括醇類(諸如甲醇、乙醇、第三丁醇、等等)、芳香烴類(諸如苯、甲苯、二甲苯、等等)、醚類(諸如乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、等等)、鹵化烴類(諸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、等等)、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砷、乙酸乙酯、乙腈及其混合物。在一些情況下爲了反應之順利進行，在有機鹼(諸如三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、N-甲基嗎福林、等等)、或無機鹼(諸如第三丁醇鈉、碳酸鉀、碳酸鉍、雙(三甲矽)醯胺化鈉、碳酸鈉、氫氧化鉀、等等)存在下進行反應可能是有利的。在一些情況下爲了反應之順利進行，在保護化合物(Ia)的-NH₂之後進行反應可能是有利的。

[0119] 而且，反應可使用觸媒沒有特別限制，但包括用於 Ullmann 反應、Buchwald-Hartwig 反應、或類似者之觸媒)進行。用於 Buchwald-Hartwig 反應之觸媒如使用於本文中沒有特別限制，但可使用參(二苯亞甲基丙酮)鈀(0)、肆(三苯膦)鈀(0)、或類似者與 4,5-雙(二苯膦基)-9,9'-二甲基二苯并呋喃(Xantphos)、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯(SPhos)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(XPhos)、等等之適當組合。用於 Ullmann 反應之觸媒如使用於本文中沒有特別限制，但可使用碘化銅(I)、或類似者與(1R*, 2R*)-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二

胺、1,10-啡啉等等之適當組合。

(製備方法 6)

[式 22]



(其中 R^{21} 表示雜環基，其可經 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 之“-N(H)-C(O)-(雜環基)”中可接受的取代基取代，Boc 表示第三丁氧羰基基團)。

[0120] 化合物(19)可藉由使藉由(Ia)和雙(三甲矽)醯胺化鋰之製備反應獲得之化合物(18)進行胺化反應而獲得。

[0121] 在此反應中，使用化合物(18)和等量或過量的雙(三甲矽)醯胺化鋰，及將其混合物在對反應為惰性的溶劑中或無溶劑下，於從冷卻至加熱和回流之任何溫度條件下(較佳地在 0°C 至 200°C ，及又更佳在 20°C 至 120°C)，在鈀觸媒存在下攪拌，通常經 0.1 小時至 5 天。該鈀觸媒可就地從雙(二苯亞甲基丙酮)鈀(0)和三-第三-丁基磷四氟硼酸鹽製備。如本文中所使用之溶劑的例子沒有特別限制，但包括芳香烴(類諸如苯、甲苯、二甲苯、等等)、醚

類(諸如乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、等等)、鹵化烴類(諸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、等等)、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砷及其混合物。

[0122] 化合物(20)可藉由使化合物(19)進行胺化反應而獲得。關於該反應，使用化合物(19)和等量或過量的 $R^{21}-C(=O)-OH$ ，及將其混合物在對反應為惰性的溶劑中，於從冷卻至加熱之範圍(較佳地在從 $-20^{\circ}C$ 至 $60^{\circ}C$ 之溫度)，在縮合劑存在下攪拌，通常經約 0.1 小時至 5 天。如本文中所使用之溶劑的例子沒有特別限制，但其例子包括芳香烴類(諸如苯、甲苯、二甲苯、等等)、鹵化烴類(諸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、等等)、醚類(諸如乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、等等)、DMF、DMSO、EtOAc、乙腈、或水及其混合物。縮合劑的例子包括但不限制於 CDI、疊氮磷酸二苯酯、磷醯氯、WSC(水溶性碳二亞胺，商標，1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺、等等)，及 DCC(二環己基碳二亞胺)。在一些情況下對反應較佳者可為使用添加劑例如，1-羥苯并三唑。在一些情況下為了反應之順利進行，在有機鹼(諸如三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、N-甲基嗎福林、DBU、DMAP、等等)、或無機鹼(諸如碳酸鉀、碳酸鈉、氫氧化鉀、等等)存在下進行反應可能是有利的。

[0123] 再者，也可能藉使用一種方法，其中使用 $R^{21}-C(=O)-OH$ 之反應衍生物，並與化合物(19)反應。羧酸之反應衍生物的例子包括可藉由與鹵化劑(諸如磷醯氯、

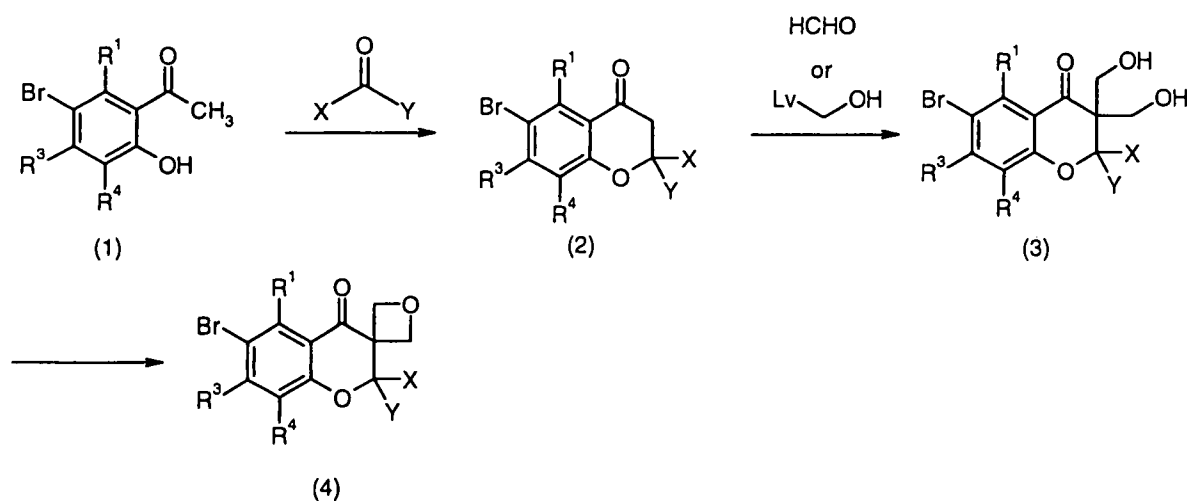
亞硫醯氯、等等)反應而獲得之醯鹵、可藉由與甲酸異丁酯或類似者反應而獲得之混合酸酐、可藉由與 1-羥苯并三唑或類似者縮合而獲得之活性酯、等等。反應衍生物與化合物(19)之反應可在對反應為惰性的溶劑(諸如鹵化烴類、芳香烴類、醚類、等等)中於從冷卻至加熱之範圍(及較佳從 -20°C 至 60°C)進行。

[0124] 化合物(Id)可藉由使化合物(20)進行去保護反應而獲得。去保護反應可參考例如 “Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis (第 4 版, 2006)” (P. G. M. Wuts 和 T. W. Greene)來進行。

[0125] 而且, (製備方法 6)中之各反應可使用以除了 Boc 基團以外的保護基保護之化合物進行, 且各反應可使用非保護化合物進行。

(起始材料合成 1)

[式 23]



[0126] 化合物(2)可藉由使化合物(1)和 $\text{X}-\text{C}(=\text{O})-\text{Y}$ 進行環化反應而獲得。

[0127] 在此反應中, 使用該化合物(1)和等量或過量

的 $X-(C=O)-Y$ 及其混合物在對反應為惰性的溶劑中或無溶劑下，於從冷卻至加熱和回流之任何溫度條件下(較佳地在 0°C 至 200°C ，及又更佳在 20°C 至 120°C)攪拌，通常經 0.1 小時至 5 天。如本文中所使用之溶劑的例子沒有特別限制，但包括醇類(諸如甲醇、乙醇、第三丁醇、等等)、芳香烴類(諸如苯、甲苯、二甲苯、等等)、醚類(諸如乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、等等)、鹵化烴類(諸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、等等)、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砷、乙酸乙酯、乙腈及其混合物。在一些情況下為了反應之順利進行，在有機酸或有機鹼存在下進行反應可能是有利的。如本文中所使用之有機酸的例子沒有特別限制，但包括乙酸、三氟乙酸等等，及如本文中所使用之有機鹼的例子沒有特別限制，但包括吡咯啉、三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、N-甲基嗎福林、等等，或無機鹼諸如第三丁醇鈉、碳酸鉀、雙(三甲矽)醯胺化鈉、碳酸鈉、氫氧化鉀、碳酸銨、等等。

[0128] 化合物(3)可藉由使化合物(2)和 HCHO 或 $\text{Lv-CH}_2\text{-OH}$ 在鹼存在下進行取代反應而獲得。在此，脫離基 Lv 的例子包括苯並三唑基基團、等等。

[0129] 在此反應中，使用化合物(2)和等量或過量的 HCHO 或 $\text{Lv-CH}_2\text{-OH}$ ，及將其混合物在對反應為惰性的溶劑中或無溶劑下，於從冷卻至加熱和回流之任何溫度條件下(較佳在 0°C 至 200°C ，及又更佳在 20°C 至 120°C)攪拌，通常經 0.1 小時至 5 天。如本文中所使用之溶劑的例

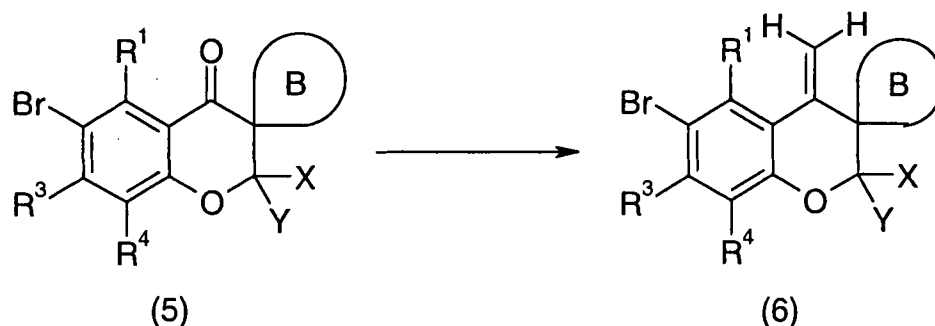
子沒有特別限制，但包括醇類(諸如甲醇、乙醇、第三丁醇、等等)、芳香烴類(諸如苯、甲苯、二甲苯、等等、醚類(諸如乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、等等))、鹵化烴類(諸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、等等)、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砷、乙酸乙酯、乙腈、水及其混合物。如本文中所使用之有機鹼的例子沒有特別限制，但包括吡咯啉、三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、N-甲基嗎福林、等等，或無機鹼諸如第三丁醇鈉、碳酸鉀、雙(三甲矽基)醯胺鋰、氫氧化鈣、碳酸鈉、氫氧化鉀、碳酸銨、等等。

[0130] 化合物(4)可藉由使化合物(3)至進行如 Warren 等人(J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **2001**, 2983 中)所述之修改 Mitsunobu 反應而獲得。

[0131] 在此反應中，將化合物(3)在對反應為惰性的溶劑中，於從冷卻至加熱之任何溫度條件下(且較佳在 -20℃ 至 80℃)，在雙(二甲基二硫代胺基甲酸酯)鋅、偶氮化合物和磷化合物存在下處理，通常經 0.1 小時至 3 天。如本文中所使用之溶劑的例子沒有特別限制，但包括醚類(諸如乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、等等)、鹵化烴(類諸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、等等)、芳香烴類(諸如苯、甲苯、二甲苯、等等)、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砷、及其混合物。作為偶氮化合物，可使用偶氮二羧酸之二酯類，諸如，偶氮二羧酸二乙酯或偶氮二羧酸二異丙酯，及作為磷化合物，例如，適合使用三苯膦。

(起始材料合成 2)

[式 24]

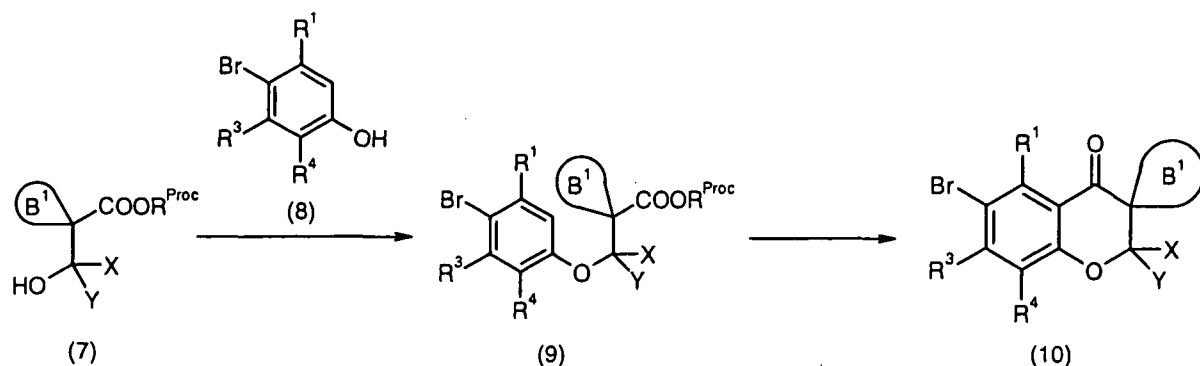


[0132] 化合物(6)可藉由使化合物(5)進行 Wittig 反應而獲得。

[0133] 在此反應中，將該化合物(5)在對反應為惰性的溶劑中，於從冷卻至加熱之任何溫度條件下(且較佳 -20℃ 至 80℃)，在等量或過量的鹵化甲基三苯基磷(諸如溴化甲基三苯基磷)存在下、在鹼存在下處理，通常經 0.1 小時至 3 天。如本文中所使用之溶劑的例子沒有特別限制，但包括醚類(諸如乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、等等)、芳香烴類(諸如苯、甲苯、二甲苯、等等)、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砷及其混合物。如本文中所使用之鹼的例子沒有特別限制，但包括雙(三甲矽)醯胺化鈉、正丁基鋰、第三-丁醇鉀、乙醇鈉、甲醇鈉、氫化鈉、等等。

(起始材料合成 3)

[式 25]



(其中 R^{Proc} 表示保護基， B^1 表示可經取代之環烷基)。

[0134] 化合物(9)可藉由使化合物(7)和化合物(8)進行取代反應而獲得。在此，該反應係在化合物(7)之 -OH 基團轉化成脫離基(諸如甲磺醯氧基基團(甲烷磺醯氧基基團))之後進行。

[0135] 在此反應中，使用化合物(7)之甲磺酸酯衍生物和等量或過量的化合物(8)，及將其混合物在對反應為惰性的溶劑中或無溶劑下，於從冷卻至加熱和回流之任何溫度條件下(較佳地在 0°C 至 200°C ，及又更佳在 20°C 至 120°C)攪拌，通常經 0.1 小時至 5 天。如本文中所使用之溶劑的例子沒有特別限制，但包括芳香烴類(諸如苯、甲苯、二甲苯、等等)、醚類(諸如乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、等等)、鹵化烴類(諸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、等等)、 N,N -二甲基甲醯胺、二甲亞砜、乙酸乙酯、乙腈及其混合物。在一些情況下為了反應之順利進行，在酸或鹼存在下進行反應可能是有利的。如本文中所使用之有機酸的例子沒有特別限制，但包括乙酸、三氟乙酸、對甲苯磺酸、甲烷磺酸、等等，如本文中

所使用之無機酸的例子沒有特別限制，但包括鹽酸、硫酸、硫酸氫鉀等等，及如本文中所使用之有機鹼的例子沒有特別限制，但包括吡啶、2,6-二甲吡啶(2,6-二甲基吡啶)、三乙胺、二異丙基乙胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯等等，如本文中所使用之無機鹼的例子沒有特別限制，但包括碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、磷酸鉀、碳酸鉀等等。

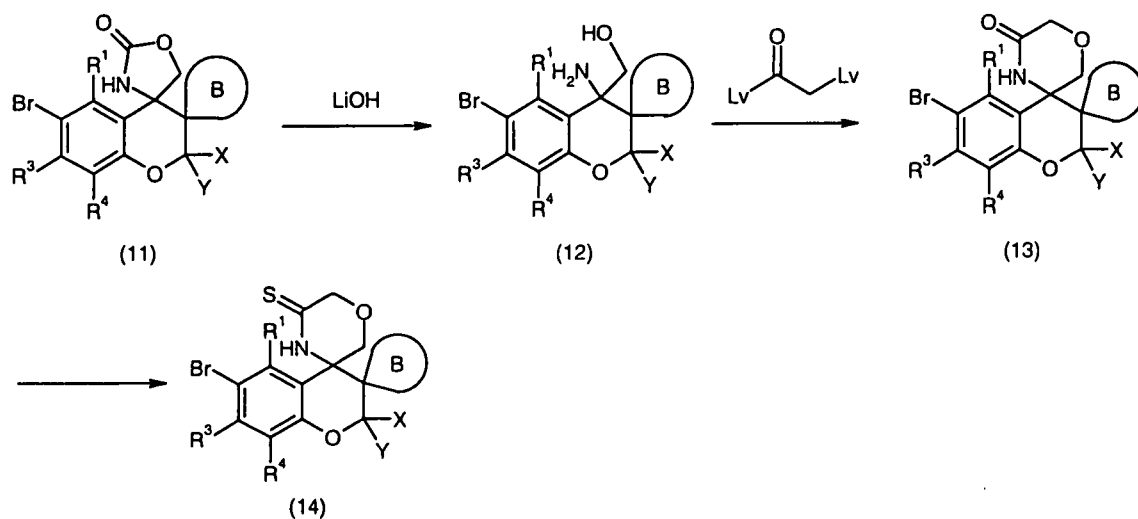
[0136] 化合物(10)可藉由水解反應將化合物(9)之酯基團轉化成甲酸基團，且然後進行環化反應而獲得。

[0137] 首先，水解反應可參考例如“Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis (第 4 版，2006)”，P. G. M. Wuts 和 T. W. Greene 來進行。

[0138] 其次，得自化合物(9)之水解產物在對反應為惰性的溶劑中或無溶劑下，於從冷卻至加熱和回流之任何溫度條件下(及較佳地在 0℃ 至 80℃)攪拌，通常經 0.1 小時至 5 天。如本文中所使用之溶劑的例子沒有特別限制，但包括芳香烴類(諸如苯、甲苯、二甲苯、等等)、醚類(諸如乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、等等)、鹵化烴類(諸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、等等)、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砷、乙酸乙酯、乙腈及其混合物。在一些情況下為了反應之順利進行，在酸條件進行該反應。酸如本文中所使用之的例子沒有特別限制，但包括有機酸類諸如對甲苯磺酸、乙酸、等等，及無機酸類諸如鹽酸、硫酸、等等。

(起始材料合成 4)

[式 26]



[0139] 化合物(12)可藉由水解反應獲得。

[0140] 在此反應中，該化合物(11)在對反應為惰性的溶劑中或無溶劑下，於從冷卻至加熱和回流之任何溫度條件下(及較佳地在 0℃ 至 80℃)，在鹼(諸如氫氧化鋰)存在下攪拌，通常經 0.1 小時至 5 天。如本文中所使用之溶劑的例子沒有特別限制，但包括芳香烴類(諸如苯、甲苯、二甲苯、等等)、醚類(諸如乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、等等)、醇類(諸如甲醇、乙醇、第三丁醇、等等)、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砢、乙腈、水和其混合物。

[0141] 化合物(13)可藉由使化合物(12)和 $\text{Lv-C(=O)-CH}_2\text{-Lv}$ 進行取代反應和環化反應而獲得。

[0142] 在取代反應中，使用化合物(12)和等量或過量的 $\text{Lv-C(=O)-CH}_2\text{-Lv}$ ，及將其混合物在對反應為惰性的溶劑中或無溶劑下，於從冷卻至加熱和回流之任何溫度條件

下(較佳地在 0°C 至 200°C , 及又更佳在 20°C 至 120°C)攪拌, 通常經 0.1 小時至 5 天。如本文中所使用之溶劑的例子沒有特別限制, 但包括芳香烴類(諸如苯、甲苯、二甲苯、等等)、醚類(諸如乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、等等)、鹵化烴類(諸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、等等)、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砷、乙酸乙酯、乙腈及其混合物。在一些情況下爲了反應之順利進行, 在酸或鹼存在下進行反應可能是有利的。如本文中所使用之有機酸的例子沒有特別限制, 但包括乙酸、三氟乙酸、對甲苯磺酸、甲烷磺酸等等, 如本文中所使用之無機酸的例子沒有特別限制, 但包括鹽酸、硫酸、硫酸氫鉀等等, 及如本文中所使用之有機鹼的例子沒有特別限制, 但包括吡啶、2,6-二甲吡啶(2,6-二甲基吡啶)、三乙胺、二異丙基乙胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯等等, 如本文中所使用之無機鹼的例子沒有特別限制, 但包括碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、磷酸鉀、碳酸銨等等。

[0143] 在環化反應中, 在化合物(12)的取代反應之後, 在對反應爲惰性的溶劑中或無溶劑下, 將化合物於從冷卻至加熱和回流之任何溫度條件下(較佳地在 0°C 至 200°C , 及又更佳在 20°C 至 120°C)攪拌, 通常經 0.1 小時至 5 天。如本文中所使用之溶劑的例子沒有特別限制, 但包括醇類(諸如甲醇、乙醇、第三丁醇、2-甲基丁-2-醇、等等)、芳香烴類(諸如苯、甲苯、二甲苯、等等)、醚類(諸如乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、等等)、鹵

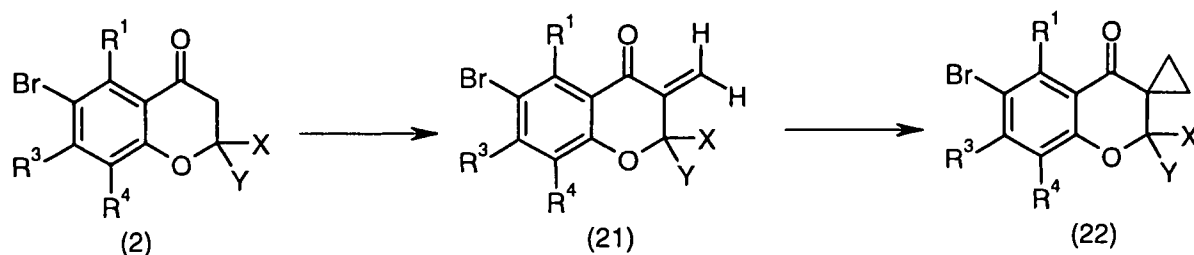
化烴類(諸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、等等)、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砷、乙酸乙酯、乙腈及其混合物。在一些情況下爲了反應之順利進行，在酸或鹼存在下進行反應可能是有利的。如本文中所使用之有機酸的例子沒有特別限制，但包括乙酸、三氟乙酸、對甲苯磺酸、甲烷磺酸等等，如本文中所使用之無機酸的例子沒有特別限制，但包括鹽酸、硫酸、硫酸氫鉀等等，及如本文中所使用之有機鹼的例子沒有特別限制，但包括吡啶、2,6-二甲吡啶(2,6-二甲基吡啶)、三乙胺、二異丙基乙胺、第三-丁醇鉀、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯等等，如本文中所使用之無機鹼的例子沒有特別限制，但包括碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、磷酸鉀、碳酸銨等等。

[0144] 化合物(14)可藉由化合物(13)和勞森試劑(Lawesson's reagent)之反應獲得。

[0145] 在此反應中，將化合物(13)在對反應爲惰性的溶劑中或無溶劑下，於從冷卻至加熱和回流之任何溫度條件下(及較佳地在 0℃ 至 80℃)攪拌，通常經 0.1 小時至 5 天，勞森試劑(2,4-雙(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二氮雜二磷雜環丁烷(dithiadiphosphetane)-2,4-二硫化物)。如本文中所使用之溶劑的例子沒有特別限制，但包括芳香烴類(諸如苯、甲苯、二甲苯、等等)、醚類(諸如乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、等等)、鹵化烴類(諸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、等等)、二甲亞砷、乙腈及其混合物。

(起始材料合成 5)

[式 27]



[0146] 化合物(21)可藉由化合物(2)之 Mannich 反應和脫去反應獲得。

[0147] 在此反應中，將化合物(2)、N,N,N',N'-四甲基甲烷二胺及乙酸的混合物在對反應為惰性的溶劑中或無溶劑下，於從冷卻至加熱和回流之任何溫度條件下(及較佳地在 0°C 至 80°C)攪拌，通常經 0.1 小時至 5 天。如本文中所使用之溶劑的例子沒有特別限制，但包括芳香烴類(諸如苯、甲苯、二甲苯、等等)、醚類(諸如乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、等等)、鹵化烴類(諸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、等等)、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砷、乙酸乙酯、乙腈及其混合物。隨後，將乙酸酐加至混合物且將混合物在對反應為惰性的溶劑中或無溶劑下，於從冷卻至加熱和回流之任何溫度條件下(及較佳地在 0°C 至 80°C)攪拌，通常經 0.1 小時至 5 天。如本文中所使用之溶劑的例子係如上所述。

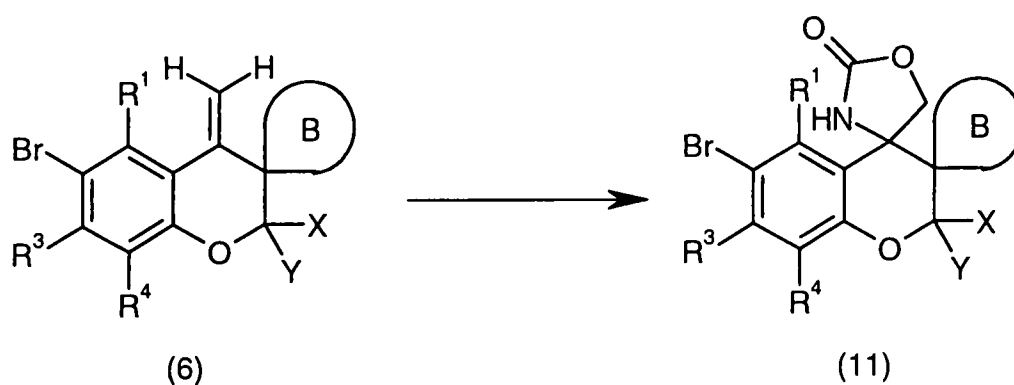
[0148] 化合物(22)可藉由使化合物(21)進行 Corey-Chaykovsky 型反應而獲得。

[0149] 在此反應中，使用該化合物(21)和等量或過量的碘化三甲基銻，及將其混合物在對反應為惰性的溶劑中

或無溶劑下，於從冷卻至加熱和回流之任何溫度條件下(較佳地在 0°C 至 200°C ，及又更佳在 20°C 至 120°C)，在鹼存在下攪拌，通常經 0.1 小時至 5 天。如本文中所使用之溶劑的例子沒有特別限制，但包括醇類(諸如甲醇、乙醇、第三丁醇、等等)、芳香烴類(諸如苯、甲苯、二甲苯、等等)、醚類(諸如乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、等等)、鹵化烴類(諸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、等等)、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砷、乙酸乙酯、乙腈及其混合物。在一些情況下爲了反應之順利進行，使用鹼和碘化三甲基銻的預形成混合物並將混合物加至化合物(21)可能是有利的。如本文中所使用之無機鹼的例子沒有特別限制，但包括氫化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、磷酸鉀、碳酸銨、等等。

(起始材料合成 6)

[式 28]

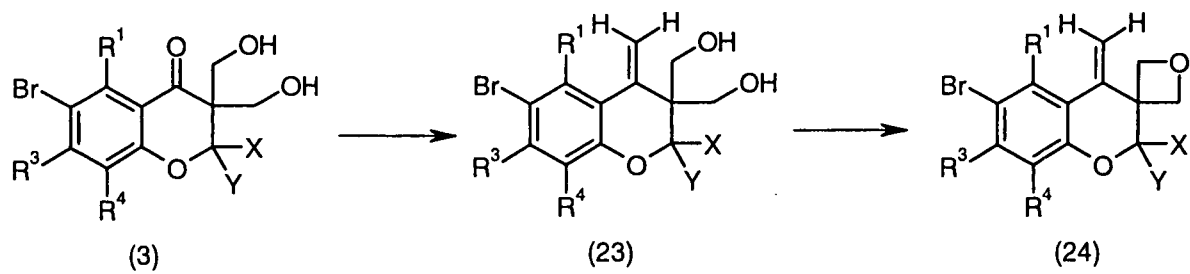


[0150] 化合物(11)可藉由使化合物(6)進行與氰酸銀之反應而獲得。此反應可使用與(製備方法 1)中化合物(15)與氰酸銀之反應相同的條件進行，除了在環化步驟中，在三乙胺存在下使用過量第三丁醇，替代過量 NH_3 之

外。

(起始材料合成 7)

[式 29]



[0151] 化合物(23)可藉由使化合物(3)進行與親核性甲基化試劑反應和脫水反應而獲得。

[0152] 在此反應中，將化合物(3)和親核性甲基化試劑的混合物在對反應為惰性的溶劑中或無溶劑下，於從冷卻至加熱和回流之任何溫度條件下(及較佳地於-78℃至 80℃)攪拌，通常經 0.1 小時至 5 天。如本文中所使用之溶劑的例子沒有特別限制，但包括芳香烴類(諸如苯、甲苯、二甲苯、等等)、醚類(諸如乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、等等)和其混合物。如本文中所使用之親核性甲基化試劑的例子沒有特別限制，但包括溴化甲鎂、氯化甲鎂、碘化甲鎂、甲基鋰、等等。

[0153] 甲基化步驟之後，將酸加至反應混合物。且，與反應混合物於從冷卻至加熱和回流之任何溫度條件下(及較佳地在 0℃至 80℃)攪拌，通常經 0.1 小時至 5 天。如本文中所使用之有機酸的例子沒有特別限制，但包括乙酸、三氟乙酸、對甲苯磺酸、甲烷磺酸等等，如本文中所使用之無機酸的例子沒有特別限制，但包括鹽酸、硫

酸、硫酸氫鉀等等。

[0154] 化合物(24)可藉由使化合物(23)進行環化反應而獲得。

[0155] 首先，化合物(23)和磺醯鹵的混合物在對反應為惰性的溶劑中或沒有溶劑在鹼存在下，於從冷卻至加熱和回流之任何溫度條件下(及較佳地在 -18°C 至 50°C)，在鹼存在下攪拌，通常經0.1小時至5天。如本文中所使用之磺醯鹵的例子沒有特別限制，但包括甲烷磺醯氯、甲苯磺醯氯、等等。如本文中所使用之溶劑的例子沒有特別限制，但包括芳香烴類(諸如苯、甲苯、二甲苯、等等)、醚類(諸如乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、等等)、鹵化烴類(諸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、等等)、乙酸乙酯、乙腈及其混合物。如本文中所使用之有機鹼的例子沒有特別限制，但包括吡啶、三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、N-甲基嗎福林、甲基鋰、正丁基鋰等等，或無機鹼諸如碳酸鉀、雙(三甲矽)醯胺化鈉、碳酸鈉、氫氧化鉀、碳酸鉍、氫氧化鈉、氫化鈉等等。在一些情況下為了反應之順利進行，化合物(23)可在添加磺醯鹵之前用鹼預處理。

[0156] 磺醯化步驟之後，將鹼加至反應混合物。且，將反應混合物於從冷卻至加熱和回流之任何溫度條件下(及較佳在 0°C 至 80°C)攪拌，通常經0.1小時至5天。如本文中所使用之有機鹼的例子沒有特別限制，但包括吡啶、三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、N-甲基嗎福林、甲基

鋰、正丁基鋰等等、或無機鹼諸如碳酸鉀、雙(三甲矽)醯胺化鉀、碳酸鈉、氫氧化鉀、碳酸鉍、氫氧化鈉、氫化鈉等等。

[0157] 可將式(I)之化合物分離和純化為彼等之游離化合物、鹽、水合物、溶劑合物、或其多晶形物質。式(I)化合物之鹽類可藉由進行習知鹽形成反應製備。

[0158] 分離和純化係藉由採用普通化學操作諸如萃取、分結晶、各種類型之分級層析法、等等進行。

[0159] 各種異構物可藉由選擇適當起始化合物而製備，或者利用異構物間之物理化學性質的差異而分離。例如，光學異構物可利用消旋產物的光學解析之一方般法(例如用於誘發與光學活性鹼或酸的非對映異構物鹽之分結晶、使用手性管柱等等之層析法，及其他)而獲得，及此外，異構物也可由適當光學活性起始化合物製備。

[0160] 式(I)化合物之藥理活性可以下示測試而確認。

測試例：貝他-分泌酶活性之抑制

測試例 1. 藉由螢光共振能量轉移(FRET)測量 BACE1 抑制

[0161] 藉由測量化合物對於螢光受質的 BACE1 活性之抑制來測定測試化合物之效力。參考如 Ermolieff 等人 (Biochemistry 39: 12450-12456(2000)，其教示以全文引用的方式併入本文中)所述之步驟進行實驗。簡單地說，

如 Lin 等人(Proc. Nat. Acad. Sci. 97 : 1456-1460 (2000))所述從呈包涵體之 E. coli 表現製備、重折疊及純化 BACE1 的重組蛋白酶單元。購買螢光受質，MCA-SEVNLDAEFK(DNP)-NH₂ (SEQ ID NO : 1)。(M-2485，Bachem Americas，Torrance，CA)。受質係衍生自人澱粉樣蛋白前驅蛋白(APP)之 10 個胺基酸，於貝他-分泌酶裂解位置具有瑞典變型胺基酸。末端胺基酸自精胺酸改質為離胺酸以有助於用於藉由自發螢光進行偵測之官能基衍生。受質之“核心”肽的胺基酸序列為 SEVNLDAEFK (SEQ ID NO : 2)。用(7-甲氧基香豆素-4-基)乙醯基(MCA)衍生胺基末端，且用 2,4-二硝基苯基(DNP)衍生末端殘基(序列 SEVNLDAEFK(SEQ ID NO : 2)中之 K)之離胺酸側鏈的 ϵ 胺。在 0.1 M 乙酸鈉、pH 4.4、0.08%3-[(3-胆醯胺基丙基)二甲胺基]-1-丙烷磺酸鹽(CHAPS)、0.005%Tween80 之緩衝液中進行分析。將 BACE1 酵素(最終濃縮 65 nM)用測試化合物在室溫下預培養 15 分鐘。添加受質(最終濃度 3 μ M)之後 60 分鐘以 Tecan Safire2TM 測量螢光強度。使用 328 nm 之激發波長和 393 nm 之發射波長。為了計算%抑制，沒有化合物之螢光強度定義為 0%抑制之值和沒有酵素之螢光強度定義為 100%抑制之值。藉由 GraphPad Prism 第 5 版計算 IC₅₀ 之值。

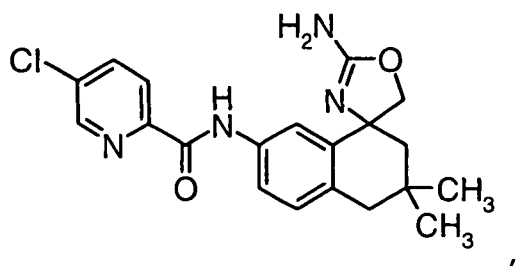
[0162] 而且，如 Ermolieff 等人(Biochemistry 39 : 12450-12456 (2000))中所述測定抑制常數(Ki)。簡單地說，具有固定酵素但增加抑制劑濃度之一系列混合物的螢

光受質之水解係以與測試例 1 之方法中所述相同的方式進行。酵素之定量係以使用緊結合抑制劑之活性位置滴定達成。抑制常數(K_i)係從根據在 Ermoloeff 等人中所述之方程式的活性對抑制劑濃度之作圖(Biochemistry 39 : 12450-12456 (2000))測定。

[0163] 代表性化合物結果係顯示於下[表. 1]中。

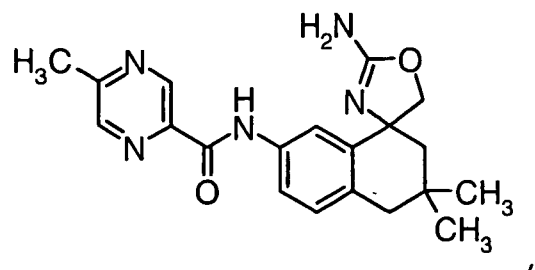
[0164] 測定國際公開 WO2011/123674 的小冊子中所描述之實例 89 和實例 98 化合物的抑制常數 K_i 。結果，實例 89 化合物之 K_i 值為 $0.241 \mu\text{M}$ ，及實例 98 化合物之 K_i 值為 $4.087 \mu\text{M}$ 。

[0165] 在此，國際公開 WO2011/123674 的小冊子中所述的實例 89 化合物之結構為



且此化合物為消旋混合物。

[0166] 國際公開 WO2011/123674 的小冊子中所述的實例 98 化合物之結構為



且此化合物為消旋混合物。

[0167] 代表性化合物之結果係顯示於下[表. 1]中。

測試例 2. 藉由時間解析螢光共振能量轉移(TR-FRET)測量 BACE1 之抑制

[0168] 化合物之效力也可使用另一螢光受質 (TruPoint BACE1 受質 Eu-CEVNLDAEFK-QSY 7 (SEQ ID NO: 3)(AD0258, PerkinElmer, Boston MA))測量。此受質於 β -分泌酶裂解位置亦具有瑞典變型胺基酸，且經由離胺酸將螢光鎔(Eu)螯合物連接到一端和鎔螢光(QSY7)之淬滅體連接到另一端。若樣品含有 BACE1 活性，則當受質被裂解時，螯合物和淬滅體將被分離。添加受質之後 30 分鐘，Eu-信號增加且其可藉由時間解析螢光測定法 (EnVision™)測量(終濃縮 300 nM)。

[0169] 實驗基本上以類似於上述測試例 1 之方式進行。

[0170] 代表性化合物之結果係顯示於下[表. 1]中。

測試例 3. 細胞中 $A\beta$ 產生抑制的測量

[0171] 在 $A\beta$ 產生之細胞分析中測定化合物針對 BACE1 活性之效力。將人 SK-N-BE(2)神經母細胞瘤細胞(ATCC 編號 CRL-2271)在 RPMI1640 介質/10%胎牛血清(FBS)/青黴素-鏈黴素中以 96,000 細胞/孔/100 μ L 塗於(plated)在 96-孔盤中，並在 37°C、5% CO₂ 下培養 24 小時。將測試化合物溶解在二甲亞砜中並用二甲亞砜稀釋並

放進 RPMI 1640/5% FBS/青黴素-鏈黴素介質(最終二甲亞砜濃度為 0.5%)中。以 125 μL /孔之含測試化合物的介質替換 96-孔盤中之培養介質，將 30 μL /孔之介質轉移至新鮮 96 孔盤中且用於根據製造商的方案藉由酵素結合免疫吸附分析 (ELISA) 套組 (#27718, Immuno-Biological Laboratories, 日本)進行 $\text{A}\beta_{40}$ 分析。移出 30 μL 介質供進行 $\text{A}\beta$ 分析後，藉由 CellTiter-Glo™ 發光細胞活力分析 (#7571, Promega)量測細胞活力。將 CellTiter-Glo 受質溶解於 CellTiter-Glo 緩衝液中且以 95 μL /孔添加至盤中。震盪培養盤 2 分鐘後，將整個樣品轉移至白色 96 孔盤中且量測發光以用於作為細胞活力之 ATP 定量。由對應細胞之活力正規化以 ELISA 測量之 $\text{A}\beta$ 濃度。藉由 GraphPad Prism 第 5 版計算 IC_{50} 之值。

[0172] 代表性化合物之結果係顯示於下[表. 1] 中。

測試例 4. 大鼠中大腦 $\text{A}\beta$ 減少

[0173] 參考 WO2012/054510 中所述之方法測定在大鼠中對大腦 $\text{A}\beta$ 減少之效果。可以確認：一些式(I)之化合物呈現大鼠中大腦 $\text{A}\beta$ 減少。具體而言，可以如下述方法進行測試。

調配

[0174] 以 35%HP β CD 在 H_2O 中之媒液製備測試化合物。在同一天將測試化合物調配成口服投藥。劑量(參見

[表. 1])係以游離鹼當量為基礎。需要時使用超音波處理，以促進調配。

測試物種

[0175] 雄性史-道二氏(Sprague-Dawley)大鼠(150-300克)係得自 Charles River 日本(Atsugi, 日本)並給予約 4 天的馴化。在整個研究過程中可自由採食食物和水。動物在納入該研究組之前目視檢查健康，並隨機分配到治療組和對照組，以達成類似的組別平均體重。使用嚙齒動物灌胃針將劑量溶液(劑量體積 5 mL/kg)直接投藥至胃內。對照組動物口服接受等體積媒液。

取樣方法

[0176] 在一段時間後劑量(例如，3 小時；參見[表. 1])，用異氟烷(isoflurane)處死動物。使用 EDTA2K 沖洗過的注射器從下腔靜脈收集血液樣品並置於冰上。使用在 4°C 以 15,000 rpm (20,400xg)離心 5 分鐘將血漿分離且隨後儲存在 -80°C。採血之後，在快速解剖而暴露寰枕膜後，使用 29 規格針小心地自大池(cisterna magna)取出 CSF。將 CSF 樣品以 15,000 rpm (20,400xg)離心 5 分鐘以證實無血液污染並儲存於 -80°C。斬首之後，立即在冰上分離海馬體，及迅速冷凍於液體氮中並儲存於 -80°C。

腦 A β 42 之萃取

[0177] 海馬體之片段進行稱重，同時冷凍。添加 10 倍體積(w : v)的 TBS(Tris 緩衝之鹽水)，輔以完整迷你蛋白酶抑制劑錠劑(目錄編號：11836153001，羅氏診斷，In，USA)。使用超音波在冰上將海馬體在離心管內進行均質化。將所得均質物在冷凍離心機中於 4℃ 以 100,000xg 下離心 1 小時。收集上清液作為可溶部分。

● Aβ42 之測定

[0178] 使用 ELISA (人/鼠 Aβ42 ELISA，目錄編號 292-64501，Wako Pure Chemical Industries，Ltd.日本)分析 Aβ42 在海馬體、血漿及 CSF 之萃取物中的濃度。將 Aβ42 之各濃度除以媒液治療之群組的 Aβ42 平均濃度，且將此等比例轉化成百分比。

[0179] 代表性化合物之結果係顯示於下[表. 1]中。

● 測試例 5. hERG (人類 Ether-a-go-go 相關基因)分析

hERG 抑制

[0180] 在 hERG-穩定表現之中國倉鼠卵巢 K1 (CHO) 細胞中測量 hERG 鉀電流。使用自動化平面膜片箝制系統 QPatch HTX (Sophion Bioscience A/S)進行實驗。使用 QPatch 檢測軟體建立用於形成千兆封口和全細胞膜片箝制(Whole cell patch clamp)配置之壓力的應用。以電壓箝制模式進行膜片箝制實驗並和記錄全細胞電流。應用下列刺激方案以研究化合物對 hERG 鉀通道的影響。

[0181] 將膜電位固定於 -80 mV 並在脈衝到 -50 mV 經 20 毫秒之後，重複地(每 15 秒)去極化到 +20 mV 經 4800 毫秒，以定義基線，接著至 -50 mV 之再極化步驟經 5000 毫秒以評估尾電流振幅。在室溫下進行實驗。

[0182] 從增加 6 種濃度之累計應用測定化合物之效果和計算為阻斷電流之百分比。數據點用 Hill 方程擬合以計算半最大抑制濃度(IC_{50})。對於一些化合物，在該分析中所測試之最大化合物濃度為 $10\mu M$ 。若於 $10\mu M$ 化合物濃度達成小於 50%抑制，則 IC_{50} 報告為 $>10\mu M$ 。

[0183] 測試溶液包括：

細胞外溶液：2 mM 的 $CaCl_2$ ，1 mM 的 $MgCl_2$ ，10 mM 的 HEPES，4 mM 的 KCl，145 mM 的 NaCl，及 10 mM 的葡萄糖；及 pH 用 NaOH 調整至 7.4，

細胞內溶液：5.374 mM 的 $CaCl_2$ ，1.75 mM 的 $MgCl_2$ ，10 mM 的 HEPES，10 mM 的 EGTA，120 mM 的 KCl，及 4mM 的 ATP，及 pH 用 KOH 調整至 7.2。

hERG 選擇性

[0184] BACE1 抑制之選擇性超過 hERG 抑制係藉由將 hERG IC_{50} 除以 BACE1 K_i 計算。代表性化合物之結果係顯示於下[表. 1]中。如上文所述，一些得自 hERG 分析的結果必須報導為 $>10\mu M$ 。使用這些選擇性計算中之值必然導致選擇性值被定性為“>”或“大於”計算比。

[0185] 測定國際公開 WO2011/123674 之小冊子中所

描述的實例 89 和實例 98 化合物之 hERG IC₅₀ 值。結果，實例 89 化合物之 IC₅₀ 值為 0.44 μM，及實例 98 化合物之 IC₅₀ 值為 9.46 μM。而且，計算此等化合物的 BACE1 抑制超過 hERG 抑制之選擇性值。結果實例 89 化合物之選擇性值 1.8，及實例 98 化合物之選擇性值為 2.3。

[0186] 被認為理想的是：化合物顯示彼等之具有選擇性超過 hERG 抑制的主要藥理作用 (Jamieson 等人 J. Med. Chem. **2006**, 49, 5029)。具有較低 hERG 選擇性之化合物被認為具有導致 QTc 延長的較高風險，其最終可導致藥因性心律不整和突然死亡。例如，hERG 選擇性超過 hERG 抑制約或小於 10-倍係確認為具有所認為之 QTc 延長的高風險 (Kongsamut 等人 Eur. J. Pharmacol. **2002**, 450, 37.和 Minotti, Cardiotoxicity of Non-Cardiovascular Drugs, Wiley, 2010. p. 65)，而具有選擇性約或大於 100-倍之化合物係確認為更有利的 (Pajouhesh 等人 Bioorg. Med. Chem. Lett. **2012**, 22, 4153.; Micheli 等人 J. Med. Chem. **2010**, 53, 374)。

[0187] 代表性化合物之結果係顯示於下[表. 1] 中。

[0188] 在[表. 1]中，Ex 表示實例編號，及“測試例 X”係指上述用於取得數據之科學實驗報告。而且，數字前的 RP 字首表示參考例化合物。

[表 . 1]

Ex.	測試 實例 1 IC ₅₀ (μM)	測試 實例 1 BACE1 MCA Ki (μM)	測試 實例 2 IC ₅₀ (μM)	測試 實例 3 IC ₅₀ (μM)	測試 實例 4 Aβ42 減少 (%)	測試 實例 5 hERG IC ₅₀ (μM)	測試 實例 5 hERG 選擇性
RP 1a	73.3						
RP 1b	138						
RP 2	59.6						
RP 3	33.8						
RP 4	12.6			7.2		>10	
RP 5	1.56			0.59		>10	
RP 6	11.7			3.9		>10	
RP 7a	39.0						
RP 7b	39.7						
RP 9a	17.3					>10	
RP 9b	24.4					>10	
RP 8	61.3						
RP 10	7.21					>10	
RP 11a	15.6						
RP 11b	17.4						
RP 12a	38.7						
RP 12b	81.3						
RP 13a	11.1						
RP 13b	19.3						
RP 14a	19.0						
RP 14b	44.2						
RP 15a	1.72			1.1		>10	
RP 15b	1.01			0.44		7.93	

Ex.	測試 實例 1 IC ₅₀ (μM)	測試 實例 1 BACE1 MCA Ki (μM)	測試 實例 2 IC ₅₀ (μM)	測試 實例 3 IC ₅₀ (μM)	測試 實例 4 Aβ42 減少 (%)	測試 實例 5 hERG IC ₅₀ (μM)	測試 實例 5 hERG 選擇性
RP 16a	9.54					>10	
RP 16b	4.57			4.8		>10	
RP 17	30.2					>10	
RP 18	41.3						
RP 19	2.31			0.43			
RP 20			2.71	0.58			
RP 21			1.35	0.41			
RP 22			2.60	2.9			
RP 23	0.519			0.90			
RP 24	37.9		32.9				
RP 25	36.9						
RP 26	3.75			0.069			
27	0.0822	0.0382		0.0094		>10	>262
28	0.154	0.117		0.019		>10	>86
RP 29	0.276	0.240		0.022		>10	>42
30	0.0975	0.0515		0.0023		>10	>194
RP 31	1.06	1.03		0.061		>10	>10
RP 32	0.418	0.378		0.022		2.17	6
RP 33	1.52			0.95			
RP 34	1.24			0.26		>10	
RP 35	26.0						
RP 36	2.90			0.81			
RP 37			55.4				
RP 38	17.3						
RP 40	46.9						
RP 41	24.8			>30			
RP 42	16.1			5.9		>10	

Ex.	測試 實例 1 IC ₅₀ (μM)	測試 實例 1 BACE1 MCA Ki (μM)	測試 實例 2 IC ₅₀ (μM)	測試 實例 3 IC ₅₀ (μM)	測試 實例 4 Aβ42 減少 (%)	測試 實例 5 hERG IC ₅₀ (μM)	測試 實例 5 hERG 選擇性
RP 43	1.96			1.4		>10	
RP 44	0.602			0.098			
RP 45	1.04			0.057		>10	
RP 46	8.94			1.4		>10	
RP 47	2.33			1.4			
RP 48	1.13			0.69			
RP 51a	48.6					>10	
RP 51b	0.172	0.137		0.072		>10	
RP 52a	0.161			0.075		4.83	
RP 53b	0.157	0.123		0.099		>10	
RP 54	0.406			0.079		>10	
RP 56				0.74		>10	
RP 57	3.69			0.61		3.48	
RP 58	1.48			0.18		5.81	
RP 59	1.11			0.076		6.9	
RP 60	1.48			0.16		2.78	
RP 61				0.35		9.22	
RP 62			1.33	1.0		4.43	
RP 63	7.90			3.3		4.48	
RP 64	6.12			2.3		1.67	
RP 65			0.388	0.049		9.77	
RP 66			135			>10	
RP 67			96.5			>10	
RP 68	0.345			0.50		6.05	
RP 69	0.397			0.040		>10	
RP 70	1.75			0.96		>10	

Ex.	測試 實例 1 IC ₅₀ (μM)	測試 實例 1 BACE1 MCA Ki (μM)	測試 實例 2 IC ₅₀ (μM)	測試 實例 3 IC ₅₀ (μM)	測試 實例 4 Aβ42 減少 (%)	測試 實例 5 hERG IC ₅₀ (μM)	測試 實例 5 hERG 選擇性
RP 71	1.08			0.11		>10	
RP 72	0.817			0.068		8.22	
RP 73	0.827			0.070			
RP 74	35.4						
RP 75	3.67			1.1		>10	
RP 76	13.4					>10	
RP 77	1.43			0.92		>10	
RP 78	2.05			1.3		>10	
RP 79	1.69			0.45		>10	
RP 80	1.91			0.71		>10	
RP 81	1.89			0.51		>10	
RP 82	0.348			0.036		>10	
RP 83	0.285	0.255		0.047		>10	
RP 84	0.735			0.41		>10	
RP 85	0.319			0.077		>10	
RP 86	0.143	0.107		0.058		7.94	
RP 87	1.55			0.43			
RP 88	2.51			1.4		>10	
RP 89	4.67					>10	
RP 90	0.901			0.50		>10	
RP 91	0.656			0.34		>10	
RP 92	0.124	0.0879		0.037		5.34	
RP 93	0.629			0.37		>10	
RP 94	0.862			0.38		>10	
RP 95	0.740			0.41		>10	
RP 96	0.126	0.868		0.022		>1	

Ex.	測試 實例 1 IC ₅₀ (μM)	測試 實例 1 BACE1 MCA Ki (μM)	測試 實例 2 IC ₅₀ (μM)	測試 實例 3 IC ₅₀ (μM)	測試 實例 4 Aβ42 減少 (%)	測試 實例 5 hERG IC ₅₀ (μM)	測試 實例 5 hERG 選擇性
RP 97	20.2			2.6		>10	
RP 98	64.1					>10	
RP 99	2.97			1.9		>10	
RP 100	2.62			0.25		>10	
RP 101	7.65					5.28	
RP 102	1.61			0.24		>10	
RP 103	2.19			0.45		>10	
RP 104			1.13	0.30		3.25	
RP 105	2.94			0.34		7.9	
RP 106	1.83			0.16		5.75	
RP 107	1.06			0.46		2.91	
RP 108	0.383	0.354	0.316	0.096		9.4	
RP 109	0.152	0.120		0.048		>1	
RP 110	0.137	0.0904		0.0092		>1	
RP 111	0.287	0.252		0.14		1.98	
RP 112	0.400			0.66		4.32	
RP 113	1.11			0.47			
RP 114	68.3						
RP 115	3.31			1.1		>10	
RP 116	1.27			0.70		>10	
RP 117	4.40			3.0		>10	
RP 118	1.81			0.99		>10	
RP 119	3.56						
RP 120	1.89			2.3			
RP 121	3.37						
RP 122	2.74			1.1			

Ex.	測試 實例 1 IC ₅₀ (μM)	測試 實例 1 BACE1 MCA Ki (μM)	測試 實例 2 IC ₅₀ (μM)	測試 實例 3 IC ₅₀ (μM)	測試 實例 4 Aβ42 減少 (%)	測試 實例 5 hERG IC ₅₀ (μM)	測試 實例 5 hERG 選擇性
RP 123	3.39						
RP 124	3.59						
RP 125	2.31			0.58			
RP 126	0.696			1.2			
RP 127	2.27			1.8			
RP 128	1.68			1.5			
RP 129	2.21			7.3			
RP 130	1.87			1.7			
RP 131	2.02			3.2			
RP 132	2.45			1.2			
RP 133	1.67			2.8			
RP 134	3.63						
RP 135	3.27			1.8			
RP 136	0.635			0.66			
RP 137	0.773			0.83			
RP 138	1.67			1.5			
RP 139	0.252	0.215		0.14			
RP 140	0.389			0.41			
RP 141	0.903			1.30			
RP 142	0.401			0.15		>1	
RP 143	1.26						
RP 144	0.879			0.46			
RP 145	0.933						
RP 146	0.226	0.188		0.21			
RP 147	0.621			0.17			
RP 148	0.614			0.48			

Ex.	測試 實例 1 IC ₅₀ (μM)	測試 實例 1 BACE1 MCA Ki (μM)	測試 實例 2 IC ₅₀ (μM)	測試 實例 3 IC ₅₀ (μM)	測試 實例 4 Aβ42 減少 (%)	測試 實例 5 hERG IC ₅₀ (μM)	測試 實例 5 hERG 選擇性
RP 149			1.593	1.1			
RP 150			0.759	0.45			
RP 151	1.36			0.28			
RP 152	0.688			0.11			
RP 153	1.13			0.13			
RP 154			0.313	0.032		>1	
RP 155			0.786	0.63			
RP 156	2.61			0.18			
RP 157	2.80			0.66			
RP 158	0.930			0.37			
RP 159	2.12						
RP 160	0.981						
RP 161	1.41						
RP 162	1.04						
RP 163			1.064				
RP 164			2.314				
RP 165	0.760						
RP 166	3.63						
RP 167	0.869						
RP 168			0.760	0.31			
RP 169	1.41		0.859	0.90			
RP 170	1.00		0.588	0.40			
RP 171	2.24		3.04	3.1			
RP 172	2.24		2.16				
RP 173	0.401		0.239	0.073			
RP 174	3.35		2.18	3.4			

Ex.	測試 實例 1 IC ₅₀ (μM)	測試 實例 1 BACE1 MCA Ki (μM)	測試 實例 2 IC ₅₀ (μM)	測試 實例 3 IC ₅₀ (μM)	測試 實例 4 Aβ42 減少 (%)	測試 實例 5 hERG IC ₅₀ (μM)	測試 實例 5 hERG 選擇性
RP 175	3.23		1.55				
RP 176			0.994	0.85			
RP 177			2.12	1.5			
RP 178	1.15		0.747	0.81			
RP 179	3.24		2.06	1.4			
RP 180	2.03		1.77	0.49			
RP 181	2.59		2.13	0.82			
RP 182			1.45	2.5			
RP 183	1.08		0.880				
RP 184	2.82		2.72				
RP 185	2.05		1.27	0.76			
RP 186			2.42				
RP 187	3.16		1.92				
RP 188	50.6					>10	
RP 189	0.661	0.623		0.043		>10	>16
190	0.125	0.0835		0.0041		>10	>120
RP 191	0.248	0.215		0.027		>10	>47
RP 192	0.318	0.280		0.030		>10	>36
RP 193	1.04			0.081		>10	>120
RP 194	0.349	0.313		0.028		4.91	16
195	0.109	0.0645		0.0032		>10	>155
RP 196	0.380	0.342		0.053		3.65	11
197	0.118	0.0720		0.0057		>10	>139
RP 198	14.9					>1	
RP 199	0.736			0.24		4.25	
RP 200	0.128	0.0921		0.026		>10	
RP 201	0.113	0.0711		0.0087			

Ex.	測試 實例 1 IC ₅₀ (μM)	測試 實例 1 BACE1 MCA Ki (μM)	測試 實例 2 IC ₅₀ (μM)	測試 實例 3 IC ₅₀ (μM)	測試 實例 4 Aβ42 減少 (%)	測試 實例 5 hERG IC ₅₀ (μM)	測試 實例 5 hERG 選擇性
RP 202	0.145	0.113		0.026		7.73	
RP 203	0.109	0.0676		0.0049			
RP 204	0.388			0.24		>10	
RP 205	0.126	0.0825		0.022		5.22	
RP 206	4.91			>30		>10	
RP 207	0.460			0.16		>10	
RP 208	7.76			6.1		>10	
RP 209	2.00			0.83		>10	
RP 210			4.95			3.7	
RP 211			19.4				
RP 212	17.6					>10	
RP 213			39.6	6.3		>10	
RP 214	40.3						
RP 215	1.21			0.24		>10	
RP 216	55.8						
218	0.0447	0.0103		0.00078	24% (3 mg/kg, 2.5 小時) 31% (10 mg/kg, 2.5 小時)	20.67	2007
219	0.0444	0.0102	0.0418	0.0022		>10	>980
220	0.0765	0.0429		0.0031	21% (3 mg/kg, 1.5 小時) 27% (10 mg/kg, 1.5 小時)	>10	>233
221	0.0818	0.0378		0.00016	24% (1 mg/kg, 3 小時) 42% (3 mg/kg, 3 小時)	3.25	86
222	0.138	0.0915		0.00062		>10	>109

Ex.	測試 實例 1 IC ₅₀ (μM)	測試 實例 1 BACE1 MCA Ki (μM)	測試 實例 2 IC ₅₀ (μM)	測試 實例 3 IC ₅₀ (μM)	測試 實例 4 Aβ42 減少 (%)	測試 實例 5 hERG IC ₅₀ (μM)	測試 實例 5 hERG 選擇性
223	0.0991	0.0612		0.0031	19% (1 mg/kg, 3 小時) 34% (3 mg/kg, 3 小時)	20.77	339
224	0.0914	0.0527		0.00063	21% (1 mg/kg, 3 小時) 35% (3 mg/kg, 3 小時)	15.1	287
227	0.107	0.0792		0.0080		>10	>126
228a	30.3	30.2				>10	>0.3
229a	47.6 % 抑制在下 30 微 M						

[0189] 如上所述，證實：式(I)之代表性化合物具有β-分泌酶抑制活性、Aβ產生抑制活性及Aβ減少活性且因此可用於與β-分泌酶活性、β-澱粉樣蛋白前驅蛋白之分泌酶位置的水解、及/或β-澱粉樣蛋白累積有關及/或媒介的疾病或病況，諸如青光眼、MCI(輕度認知障礙)或阿茲海默症，尤其是阿茲海默症或類似者。

藉由振動圓偏光二色性(VCD)光譜測定絕對立體化學測量

[0190] 紅外線和 VCD 光譜係記錄於 Bio tools ChiralIR-2X™振動圓偏光二色性(VCD)光譜儀。

[0191] 紅外線和 VCD 光譜係於放在具有 BaF₂ 窗之 100 m 路徑長度槽中的 CDCl₃ 溶液中於 4 cm⁻¹ 解析下測量和彼等之數據收集係進行 5 小時。

計算

[0192] 構形檢索係使用 CONFLEX™ 第 6 版程式執行。

[0193] 理論紅外線和 VCD 光譜之幾何優化和計算係使用密度泛函理論以 B3LYP 泛函和 6-31G(d)基礎組在高斯 09 上實施。

[0194] 藉由比較測量與計算光譜，指定 Ex. 228a 和 228b、Ex. 229a 和 229b、Ex. 225a 和 225b 化合物之絕對立體化學。根據 Ex. 228b 和 Ex. 229b 化合物之絕對立體化學，測定彼等的前驅物、參考例 226 化合物之絕對立體化學。

粉末 X-射線繞射圖

[0195] 粉末 X-射線繞射圖係使用 RIGAKU RINT-TTRII 繞射計在下列條件下測量：管：Cu，管電流：300 mA，管電壓，50 kV，取樣寬度：0.02°，掃描速率：4°/分鐘，波長：1.54056 埃，及測量繞射角(2 θ)：2.5 至 40°。

[0196] 再者，術語“約”在粉末 X-射線繞射圖之以於角 2 θ 顯示的特徵峰中表示 $\pm 0.2^\circ$ ，在另一體系中，表示 $\pm 0.1^\circ$ 。各晶體可以粉末 X-射線繞射圖光譜示性，且使用粉末 X-射線繞射圖，晶格間隔和整體模式對於利用數據之性質的晶體鑑定而言是重要的，及因為相對強度可視晶體成長方向、顆粒大小及測量條件略有改變，所以其不應該被嚴格

解釋。

調配物

[0197] 含有一或多種以式(I)表示之化合物或其鹽作為有效成分之醫藥組成物可使用該技藝中通常使用之賦形劑，亦即藥劑用賦形劑或藥劑用載體、等等製備。

[0198] “醫藥上可接受的載體”係指醫藥組成物中除活性成分之外的成分，其對個體無毒。醫藥上可接受的載體包括但不限制於緩衝劑、賦形劑、安定劑、或防腐劑。

[0199] 投與可藉由經由錠劑、丸劑、膠囊、粒劑、散劑、溶液、等等經口投與、或非經口投與(諸如關節內、靜脈內、或肌肉注射、等等)、栓劑、眼用溶液、眼膏、經皮液體製劑、軟膏、經皮貼片、經黏膜液體製劑、經黏膜貼片、或吸入劑、等等進行。

[0200] 根據本發明用於經口投與之固體組成物係以錠劑、散劑、粒劑或類似者之形式使用。在該類固體組成物中，一種或多種有效成分係與至少一種非活性賦形劑混合。根據習知方法，組成物可含有非活性添加劑，諸如潤滑劑諸如硬脂酸鎂、崩解劑諸如羧基甲基澱粉鈉、等等、安定化劑、或助溶劑。如果有必要，錠劑或丸劑以糖或胃溶性或腸溶性塗布物質之薄膜塗布。

[0201] 經口投與用之液體組成物含有醫藥上可接受的乳劑、溶液、懸浮液、糖漿或類似者，且也含有一般使用之惰性稀釋劑，例如純水或乙醇。除惰性稀釋劑之

外，液體組成物也可含有輔劑諸如助溶劑、濕潤劑及懸浮劑、甜味劑、矯味劑、芳香劑、及防腐劑。

[0202] 非經口投與用之注射劑包括無菌之水性或非水性的溶液製劑、懸浮液和乳液。水性溶劑包括例如注射用蒸餾水或生理食鹽水。非水性溶劑的例子包括醇類諸如乙醇。該類組成物可進一步含有張力劑、防腐劑、濕潤劑、乳化劑、分散劑、安定劑、或助溶劑。此等例如係藉通過細菌滯留過濾器過濾、經由混合殺菌劑，或輻射而滅菌。此外，此等也可藉由製備無菌固體組成物，且在使用前溶解或懸浮於注射用無菌水或無菌溶劑中而使用。

[0203] 外用藥劑包括軟膏、硬膏、乳霜、凝膠、膏藥、噴霧、乳劑、點眼劑、眼膏、等等。藥劑包含一般使用的軟膏基質、乳劑基質、水性或非水性的液體製劑、懸浮液、乳液、等等。

[0204] 作為黏膜劑諸如吸入劑、經鼻劑、等等，使用固體、液體或半固體狀態之形式，且可根據習知方法製備。例如，已知之賦形劑，以及 pH 調節劑、防腐劑、界面活性劑、潤滑劑、安定劑、增稠劑、或類似者可適當添加至其中。關於彼等之投與，可使用適當吸入或吹入用裝置。例如，使用習知裝置或噴霧器諸如計量投與吸入裝置、等等，化合物可單獨投予或呈與醫藥上可接受的載體的經調配之混合物粉末、或溶液或懸浮液組合投與。乾粉吸入器或類似者可單一使用或多重投與使用，且可使用含乾粉或含粉末之膠囊。或者，此可於使用適當射出劑之加

壓氣溶膠噴霧的形式，例如，適當氣體諸如氯氟烷、氫氟烷、二氧化碳、等等，或其他形式使用。

[0205] 在經口投與中，每日劑量通常為每體重從約 0.001 至 100 mg/kg，較佳從 0.1 至 30mg/kg，及更佳為 0.1 至 10mg/kg，以一整部分或 2 至 4 分開部分投與。在靜脈內投與之情況，每日劑量適當投與每體重約 0.0001 至 10 mg/kg，一日一次或一天二次或更多次。此外，黏膜劑係以每體重約 0.001 至 100 mg/kg 之劑量投與，一日一次或一天二次或更多次。劑量經由考量症狀、年齡及性別、等等，而因應各自情況適當地決定。

[0206] 式(I)化合物可與用於如上所述之各種其中式(I)化合物視為有效之疾病的治療劑或預防劑組合使用。組合製劑可同時投予或分開且連續地投予、或以所要時間間隔投予。同時投予之製劑可為摻合物或個別地製備。

【圖式簡單說明】

[0207] 圖 1 繪圖顯示 Ex. 228b 化合物的 VCD 光譜。

[0208] 圖 2 繪圖顯示 Ex. 229b 化合物的 VCD 光譜。

[0209] 圖 3 繪圖顯示參考例 225a 化合物的 VCD 光譜。

【實施方式】

實例

[0210] 後文中，將參考實例更詳細描述式(I)化合物

之製備方法。另外，本發明不限制於在如下所述之特定實例、參考例和製備例中所述之製備方法，而是該式(I)化合物可藉由該等製備方法或熟習該項技術者顯而易知的方法之任何組合製備，特別是鑑於本文中所提供之詳細教示。

[0211] 再者，下列符號係使用於如下所述之實例、參考例、製備例及表中。

Rf：製備例編號，

RP：參考例編號，

Ex：實例編號，

No.：化合物編號，

數據：物理化學數據，

ESI+：表示 ESI-MS (正離子)中之 m/z 值，且表示 $[M+H]^+$ 峰，除非另有指明，

APCI/ESI+：APCI/ESI-MS (正離子)中之 m/z 值，且表示 $[M+H]^+$ 峰，除非另有指明，

EI：表示 EI-MS (正離子)中之 m/z 值，且表示 $[M]^+$ 峰，除非另有指明，

CI+：表示在 CI-MS (正離子)中之 m/z 值，且表示 $[M+H]^+$ 峰，除非另有指明，

NMR-DMSO- d_6 ：在 1H -NMR 中之在 DMSO- d_6 中的 δ (ppm)，

NMR- $CDCl_3$ ：在 1H -NMR 中之在 $CDCl_3$ 中的 δ (ppm)，

結構：結構式(在 HCl 被描述於結構式中之情形，以

結構式表示之化合物與 HCl 形成鹽。具有以交叉線描述的雙鍵之化合物表示順-化合物和反-化合物)的混合物，

rel-：表示相對組態，

Syn：製備方法(其中數字前的 E 字首顯示該化合物係藉由與具有實例編號之化合物類似的方法製備，字前的 R 字首顯示該化合物係藉由與具有製備例編之化合物類似的方法製備，和字前的 RP 字首顯示該化合物係藉由與具有參考例編號之化合物類似的方法製備)，

Boc/BOC：第三-丁氧基羰基，

CHCl₃：氯仿，

CH₂Cl₂：二氯甲烷，

CO₂：二氧化碳，

Cs₂CO₃：碳酸銫，

CuBr：溴化銅(I)，

CuI：碘化銅(I)，

DAST：N,N-二乙胺基三氟化硫，

DBU：1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯，

DIBAL-H：氫化二異丁基鋁，

DMAP：N,N-二甲基-4-胺基吡啶，

DMF：N,N-二甲基甲醯胺，

DMSO：二甲亞砜，

Et₃N：三乙胺，

AcOEt/EtOAc：乙酸乙酯，

EtOH：乙醇，

Et₂O：乙醚，

HCOOH：甲酸，

HCl：氯化氫，

H₂O：氧化氫，

HPLC：高效液相層析法，

IPE，iPr₂O：二異丙醚，

K₂CO₃：碳酸鉀，

K₃PO₄：磷酸鉀，

LiBH₄：硼氫化鋰，

MeCN：乙腈，

MsCl：甲烷磺醯氯，

MeMgBr：溴化甲鎂，

MeOH：甲醇，

MgSO₄：無水硫酸鎂，

n-BuLi：正丁基鋰，

NMP：1-甲基-2-吡咯啉酮，

NaOH：氫氧化鈉，

NaHCO₃：碳酸氫鈉，

Na₂CO₃：碳酸鈉，

Na₂S₂O₃：硫代硫酸鈉，

Na₂SO₄：無水硫酸鈉，

Na₂SO₄·10H₂O：硫酸鈉十水合物，

NH₄Cl：氯化銨，

PdCl₂(dppf)：[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯化鈀

(II) ,

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$: 乙酸鈀(II) ,

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$: 肆(三苯膦)鈀(0) ,

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$: 雙(三苯膦)氯化鈀(II) ,

PPh_3 : 三苯膦 ,

PtO_2 : 氧化鉑(IV) ,

SiO_2 : 二氧化矽 ,

THF : 四氫呋喃 ,

$\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$: 對甲苯磺酸單水合物 ,

TMSOTf : 三氟甲烷磺酸三甲矽酯

製備例 1

[0212] 將碘(500 mg, 1.97 mmol)和 EtOAc(5.3 mL)在冰-水浴中的混合物加至 6-溴-4-亞甲基-4H-螺[吡啶-3,3'-氧呋][351 mg, 1.31 mmol)、氰酸銀(295 mg, 1.97 mmol)、EtOAc(1.7 mL)及 MeCN(3.5 mL)的混合物。在相同溫度下 1.5 小時攪拌之後, 將混合物在周圍溫度下攪拌 30 分鐘。將混合物通過矽藻土墊(用 EtOAc 洗滌)過濾, 並將濾液用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 飽和水溶液和鹽水洗滌, 經過 MgSO_4 乾燥和過濾。濾液在減壓下濃縮之後, 將第三-丁醇(4.4 mL)和三乙胺(0.183 mL, 1.31 mmol)加至殘餘物, 並將混合物在回流下攪拌過夜。將反應混合物冷卻至周圍溫度, 在減壓下濃縮以產生粗製 6'-溴-2H-二螺[1,3-噁唑啉-4,4'-吡啶-3',3''-氧呋]-2-酮。

製備例 2

[0213] 將 [6'-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-基]亞胺基二碳酸二-第三-丁酯 (34.7 mg, 0.067 mmol) 和 10% 鈀碳 (7 mg) 在 EtOH (1.4 mL) 中的混合物在氬氛圍下 (4.5 kgf/cm^2) 攪拌 13 小時。過濾出混合物，並將濾液蒸發以產生粗製 [6'-(3-甲氧基丙基)二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-基]亞胺基二碳酸二-第三-丁酯 (34.7 mg)。

製備例 8

[0214] 將 4-二甲胺基吡啶 (11 mg, 0.091 mmol) 和二碳酸二-第三-丁酯 (1.19 g, 5.46 mmol) 加至 6'-溴-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-胺基 (643 mg, 1.82 mmol) 在 THF (12.9 mL) 中的溶液。將混合物在周圍溫度下攪拌過夜。在減壓下蒸發掉反應混合物。用管柱層析法在矽凝膠上 (己烷-EtOAc, EtOAc 的線性梯度從 0 至 20%) 純化殘餘物以產生 (6'-溴-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-基)亞胺基二碳酸二-第三-丁酯 (890 mg)。

製備例 22

[0215] 將 6'-溴二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-胺 (1.1 g, 3.4 mmol)、二碳酸二-第三-丁酯 (2.2 g,

10 mmol)及 N,N-二甲基吡啶-4-胺(21 mg, 0.17 mmol)在 THF (21 ml)中的混合物在周圍溫度下攪拌 3 小時並在 50 °C 攪拌 5 小時。在真空中濃縮混合物。藉由矽凝膠層析法(己烷 : EtOAc=100 : 0-80 : 20)純化殘餘物以產生(6'-溴二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-基)亞胺基二碳酸二-第三-丁酯(1.5g)。

● 製備例 23

[0216] 將 6'-溴二螺[環丁烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-胺(185mg, 0.57mmol)、二碳酸二-第三-丁酯(374 mg, 1.7 mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(3.4 mg, 0.029mmol)及 N,N-二乙基乙胺(173 mg, 1.7 mmol)在 THF (20 mL)中的混合物在周圍溫度下攪拌過夜。在真空中濃縮混合物，及藉由矽凝膠層析法(己烷 : EtOAc=100 : 0-80 : 20)純化殘餘物以產生(6'-溴二螺[環丁烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-基)胺基甲酸第三-丁酯(223 mg)。

● 製備例 24

[0217] 將二碳酸二-第三-丁酯(411 mg, 1.88 mmol)和 4-二甲胺基吡啶(3.8 mg, 0.031 mmol)加至 6'-溴二螺[氧坦-3,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-胺(214 mg, 0.627 mmol)在 THF (2.1 mL)中的溶液。將混合物在周圍溫度下攪拌過夜，並將二碳酸二-第三-丁酯(68.4 mg, 0.314 mmol)加至反應混合物。在周圍溫度下攪拌 2 小時之後，

將混合物分溶在 EtOAc 和 10wt.%檸檬酸水溶液之間。將有機層用鹽水洗滌，經過 MgSO_4 和矽凝膠乾燥及過濾。蒸發掉濾液，及用管柱層析法在矽凝膠上(己烷-EtOAc，EtOAc 的線性梯度從 0 至 50%)純化殘餘物提供(6'-溴二螺[氧坦-3,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噻唑]-2''-基)亞胺基二碳酸二-第三-丁酯(279 mg)。

製備例 26

[0218] 將 4-溴-2-碘酚(3.30g，11.04mmol)、1-溴-5-氯戊-2-酮(75%純度，3.9g，14.66mmol)，及 K_2CO_3 (2.3g，16.64mmol)在丙酮(66mL)中的混合物在周圍溫度下攪拌 48 小時。將不溶物質以過濾移除並用 EtOAc 洗滌。在真空中蒸發濾液。藉由矽凝膠管柱層析法(EtOAc-己烷，EtOAc 的線性梯度從 0 至 25%)純化殘餘物提供 1-(4-溴-2-碘苯氧基)-5-氯戊-2-酮(2.12g)。

製備例 27

[0219] 經過 10 分鐘在乾冰-丙酮浴中在氬氛圍下將第三-丁醇鉀(441 mg，3.93 mmol)在 THF (5mL)中的溶液加至 6-溴螺[吡啶-2,1'-環丁]-4(3H)-酮(500 mg，1.87 mmol)和 1H-苯并三唑-1-甲醇(586 mg，3.93 mmol)在 THF (5 mL)中的懸浮液。將混合物在冰浴中攪拌 0.5 小時，且然後用 EtOAc(10 mL)稀釋。攪拌 0.5 小時之後，過濾出混合物。濾液用 0.2 M NaOH 水溶液(二次)、水和鹽水洗

滌，經過 MgSO_4 和矽凝膠乾燥，過濾。蒸發濾液以產生粗製 6-溴-3,3-雙(羥甲基)螺[吡啶-2,1'-環丁]-4(3H)-酮(641 mg)。

製備例 29

[0220] 將(6'-溴二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-基)亞胺基二碳酸二-第三-丁酯(300 mg, 0.571 mmol)、3-甲氧基吡啶-2-胺(354 mg, 2.86 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0)(105 mg, 0.114 mmol)、(9,9-二甲基-9H-二苯并呋喃-4,5-二基)雙(二苯膦)(198 mg, 0.343 mmol)、 Cs_2CO_3 (558 mg, 1.71 mmol)和二噁烷(15 mL)的混合物在 100°C 攪拌 48 小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度，並用 CHCl_3 和水分溶。將有機層經過 Na_2SO_4 乾燥，及過濾。在減壓下濃縮濾液，以產生粗製{6'-[(3-甲氧基吡啶-2-基)胺基]二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-基}亞胺基二碳酸二-第三-丁酯，其使用於下一個反應而無需進一步純化。

製備例 30

[0221] 將氯乙醯氯(0.083 mL, 1.02 mmol)和 CH_2Cl_2 (1 mL)的混合物在周圍溫度下加至 (4-胺基-6-溴-4H-螺[吡啶-3,3'-氧坦]-4-基)甲醇 (280 mg, 0.933 mmol)、 CH_2Cl_2 (10 mL)和飽和水溶液 NaHCO_3 (10 mL)的混合物。在周圍溫度下攪拌 30 分鐘之後，將氯乙醯氯(0.016

mL, 0.197 mmol)加至反應混合物。將混合物在周圍溫度下攪拌 10 分鐘, 用 CH_2Cl_2 稀釋並分離。將有機層用水洗滌, 經過乾燥 MgSO_4 和過濾。在減壓下濃縮濾液產生粗製 N-[6-溴-4-(羥甲基)-4H-螺[吡啶-3,3'-氧呔]-4-基]-2-氯乙醯胺, 其使用於下一個反應而無需進一步純化。

製備例 31

[0222] 在周圍溫度下將第三-丁醇鉀(356 mg, 3.17 mmol)加至粗製 N-[6-溴-4-(羥甲基)-4H-螺[吡啶-3,3'-氧呔]-4-基]-2-氯乙醯胺(351 mg, 0.933 mmol)和 2-甲基丁-2-醇(6.3 mL)的混合物, 並將混合物在相同溫度下攪拌 1 小時。將 MeOH(3.2 mL)加至反應混合物, 並在減壓下濃縮混合物。用管柱層析法在矽凝膠上(己烷-EtOAc, EtOAc 的線性梯度從 50 至 100%)純化殘餘物提供 6'-溴-5H-二螺[1,4-噁吡喃(oxazinane)-3,4'-吡啶-3',3''-氧呔]-5-酮(277 mg)。

製備例 36

[0223] 在氬氛圍下在乾冰-丙酮浴中將正丁基鋰(在正己烷中之 1.65M, 13.5 mL, 22.3 mmol)加至溴化甲基(三苯基)磷(8.13 g, 22.3 mmol)在 THF (44 mL)中的懸浮液。將混合物在冰浴中攪拌 60 分鐘。在冰浴中將 6-溴-2,2-二甲基-4H-螺[吡啶-3,3'-氧呔]-4-酮(2.21 g, 7.44 mmol)和 THF (11 mL)的混合物加至該混合物。將混合物在周圍溫

度下攪拌 1 小時。藉由在冰-水浴中加水停止反應。將混合物分溶在 EtOAc-己烷(1:2)和水之間。將有機層用鹽水洗滌，經過 MgSO_4 乾燥，過濾，及蒸發濾液。使用矽凝膠管柱層析法(EtOAc-己烷，EtOAc 的線性梯度從 0 至 20%)之純化提供 6-溴-2,2-二甲基-4-亞甲基-4H-螺[吡啶-3,3'-氧呔](2.02 g)。

● 製備例 48

[0224] 將甲醛(在水中之 37 wt.%, 2.95 mL, 39.2 mmol)和 Na_2CO_3 (831 mg, 7.84 mmol)在室溫下加至 6-溴-2,2-二甲基-2,3-二氫-4H-吡啶-4-酮(1.00 g, 3.92 mmol)和二噁烷(10 mL)的混合物。在相同溫度下攪拌過夜之後，過濾反應混合物。用 CHCl_3 稀釋濾液，用 1M HCl 水溶液和水洗滌，經過 MgSO_4 乾燥和過濾。在減壓下濃縮濾液，及用管柱層析法在矽凝膠上(己烷-EtOAc，EtOAc 的線性梯度從 0 至 50%)純化殘餘物以提供 6-溴-3,3-雙(羥甲基)-2,2-二甲基-2,3-二氫-4H-吡啶-4-酮(1.07 g)。

● 製備例 58

[0225] 將乙基溴化鎂(在 THF 中之 1M 溶液，4.3mL)在氬氛圍下於 -78°C 加至 1-(4-溴-2-碘苯氧基)-5-氯戊-2-酮(1.61g, 3.86mmol)在 THF (35mL)中的溶液。於 -78°C 攪拌 1 小時之後，將混合物逐漸升溫至 -30°C 經 1 小時。藉由添加 NH_4Cl 飽和水溶液停止反應並用 EtOAc 萃

取。將合併有機層用鹽水洗滌，經過 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及蒸發濾液。藉由矽凝膠管柱層析法(EtOAc-己烷，EtOAc 的線性梯度從 0 至 20%)純化殘餘物提供 3-[(4-溴-2-碘苯氧基)甲基]-6-氯己-1-烯-3-醇(1.35g)。

製備例 59

[0226] 將 3-[(4-溴-2-碘苯氧基)甲基]-6-氯己-1-烯-3-醇(1.53g, 3.43mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (77mg, 0.343mmol)、 PPh_3 (360mg, 1.37mmol)及 K_2CO_3 (2.84g, 20.55mmol)在 MeCN(45mL)中的混合物在氬氛圍下於 85°C 加熱 18 小時。添加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (23mg, 0.102mmol)和 PPh_3 (108mg, 0.412mmol)之後，將混合物在 85°C 加熱 30 小時。將反應混合物冷卻至室溫，及藉由過濾移除不溶物質和用 EtOAc 洗滌。在真空中蒸發濾液。藉由矽凝膠管柱層析法(EtOAc-己烷，EtOAc 的線性梯度從 0 至 15%)純化殘餘物以提供 6-溴-4-亞甲基-4',5'-二氫-3'H,4H-螺[吡啶-3,2'-呋喃]和反應中間物(598 mg)的混合物。將 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (23 mg, 0.102mmol)、 PPh_3 (108mg, 0.412mmol)及 K_2CO_3 (947 mg, 6.85 mmol)加至溶解在 MeCN (30 mL)中之混合物並將反應混合物在氬氛圍下於 85°C 加熱 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫，及藉由過濾移除不溶物質並用 AcOEt 洗滌。在真空中蒸發濾液。藉由矽凝膠管柱層析法(EtOAc-己烷，EtOAc 的線性梯度從 0 至 15%)純化殘餘物以提供 6-溴-4-亞甲基-4',5'-二氫-3'H,4H-螺[吡啶-3,2'-呋喃]

喃](460 mg)。

製備例 60

[0227] 在周圍溫度下將 2,4-雙(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二硫雜二磷坦(diphosphetane) 2,4-二硫化物 (236 mg, 0.566 mmol) 加至 6'-溴-5H-二螺[1,4-噁吡烷(oxazinane)-3,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-5-酮 (275 mg, 0.808 mmol)和二噁烷(11 mL)的混合物。在 80℃ 攪拌 2 小時之後，將反應混合物冷卻至周圍溫度並在減壓下濃縮。用管柱層析法在矽凝膠上(己烷-EtOAc, EtOAc 的線性梯度從 0 至 50%)純化殘餘物以提供 6'-溴-5H-二螺[1,4-噁吡烷(oxazinane)-3,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-5-硫酮(259 mg)。

製備例 62

[0228] 將甲磺醯氯(869mg, 7.6mmol)加至 1-(羥甲基)環丁烷甲酸乙酯(1.0 g, 6.3 mmol)和 N,N-二乙基乙胺(1.5g, 8.2mmol)在 CH₂Cl₂ (30ml)中的溶液。將混合物在周圍溫度下攪拌 6 小時。用 CHCl₃ 和 H₂O 稀釋之後，將有機層用 H₂O 洗滌，經過 MgSO₄ 乾燥，及在真空中濃縮以產生 1-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}環丁烷甲酸乙酯(1.2g)。

製備例 63

[0229] 將氫氧化鋰單水合物(2.68 g, 60.7 mmol)加至 6'-溴-2H-二螺[1,3-噁唑啉-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-酮(1.98

g, 6.07 mmol)、EtOH (9.9 mL)和水(50 mL)的混合物，並將混合物在 100℃攪拌過夜。將反應混合物冷卻至周圍溫度並用 CH₂Cl₂ 萃取。將有機層用水洗滌，經過 Na₂SO₄ 乾燥和過濾。在減壓下濃縮濾液之後，將殘餘物與己烷一起研磨，藉由過濾收集，用 EtOAc-己烷(1:3)洗滌並在減壓下乾燥以提供(4-胺基-6-溴-4H-螺[吡啶-3,3'-噁唑]-4-基)甲醇(1.40 g)。

製備例 64

[0230] 將乙酸鉀(112 mg, 1.14 mmol)加至(6'-溴二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-噁唑]-2-基)亞胺基二碳酸二-第三-丁酯(300 mg, 0.571 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯-1,3,2-二氧雜硼烷(174 mg, 0.685 mmol)及 PdCl₂(dppf)(21 mg, 0.029 mmol)在二噁烷(6 mL 中)的溶液。將混合物在 110℃攪拌 3 小時。藉由過濾移除所得沈澱物並蒸發濾液。矽凝膠管柱層析法(MeOH-CHCl₃, MeOH 的線性梯度從 3 至 10%)提供[6'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-噁唑]-2-基]亞胺基二碳酸二-第三-丁酯(305 mg)。

製備例 66

[0231] 將雙(三甲矽)醯胺化鋰(在甲苯中之 1M, 1.96 mL, 1.96 mmol)在周圍溫度下加至(6'-溴二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-基)亞胺基二碳酸二-第三-丁

酯(200 mg, 0.393 mmol)、雙(二苯亞甲基丙酮)鈹(0)(22.6 mg, 0.039 mmol)及三-第三-丁基磷四氟硼酸鹽(11.6 mg, 0.039 mmol)的混合物。在 100°C 攪拌 1 小時之後，將混合物冷卻至周圍溫度。將 1M HCl 水溶液(1.96 mL)和 MeOH(1.96 mL)在周圍溫度下加至混合物，並將混合物在相同溫度下攪拌 30 分鐘。用 CHCl_3 萃取混合物，及將有機層經過 Na_2SO_4 乾燥和過濾。在減壓下濃縮濾液並用管柱層析法在矽凝膠上(己烷-EtOAc, EtOAc 的線性梯度從 0 至 90%)純化以提供(6'-胺基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4'-[1,3]噁唑]-2''-基)胺基甲酸第三-丁酯(103 mg)。

製備例 67

[0232] 在氬氣氛圍下，將雙(三甲矽)醯胺化鋰(1.0 M 在甲苯中, 9.03 mL, 9.03 mmol)在周圍溫度下加至(6'-溴-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧呔]-2-基)亞胺基二碳酸二-第三-丁酯(1.00 g, 1.81 mmol)、雙(二苯亞甲基丙酮)鈹(0)(104 mg, 0.181 mmol)和三-第三-丁基磷四氟硼酸鹽(53.5 mg, 0.181 mmol)的混合物。在 100°C 攪拌 1 小時之後，將反應混合物冷卻至周圍溫度。將 1.0 M 鹽酸(9.0 mL)和 MeOH (9.0 mL)加至混合物並將混合物在周圍溫度下攪拌 30 分鐘。用 CHCl_3 萃取混合物之後，將有機層經過 Na_2SO_4 乾燥和過濾。在減壓下濃縮濾液並藉由管柱層析法在矽凝膠上(己烷-EtOAc, EtOAc 的線性梯度從 0 至 90%)純化殘餘物以產生(6'-胺基-2',2'-二甲基二螺

[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-基)胺基甲酸第三-丁酯 (616 mg)。

製備例 69

[0233] 在氬氣氛圍下，將 4,6-二氯嘧啶 (500 mg, 3.36 mmol)、1-(三甲矽基)-1-丙炔 (0.497 mL, 3.36 mmol)、氟化四丁銨 (在 THF 中之 1M, 3.36 mL, 3.36 mmol)、三乙胺 (1.54 mL, 11.1 mmol)、肆(三苯膦)鈀(0) (194 mg, 0.168 mmol)、碘化銅(I) (192 mg, 1.01 mmol) 和甲苯 (20 mL) 的混合物在 60°C 攪拌 9 小時。將混合物冷卻至周圍溫度，及將水加至混合物。用 CHCl_3 萃取混合物，及將有機層經過 MgSO_4 乾燥和過濾。在減壓下濃縮濾液，及用管柱層析法在矽凝膠上 (己烷-EtOAc, EtOAc 的線性梯度從 0 至 20%) 純化殘餘物提供 4-氯-6-(丙-1-炔-1-基)嘧啶 (207 mg)。

製備例 70

[0234] 將 (6'-胺基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-基)胺基甲酸第三-丁酯 (115 mg, 0.333 mmol)、5-氟吡啶-2-甲酸 (62.3 mg, 0.433 mmol)、N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (83.0 mg, 0.433 mmol)、1-羥苯并三唑 (58.5 mg, 0.433 mmol)、N,N-二異丙基乙胺 (0.074 mL, 0.433 mmol) 和 CH_2Cl_2 (1.2 mL) 的混合物在周圍溫度下攪拌 2.5 天。用管柱層析法在矽凝膠上 (己烷-

EtOAc，EtOAc 的線性梯度從 10 至 90%)純化反應混合物以提供(6'-{[(5-氟吡啶-2-基)羰基]胺基}二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-基)胺基甲酸第三-丁酯(136 mg)。

製備例 73

[0235] 將(6'-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧呔]-2-基)胺基甲酸第三-丁酯(878 mg, 2.25 mmol)、5-氯-2-吡啶甲酸(476 mg, 2.93 mmol)、N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(562 mg, 2.93 mmol)、1-羥苯并三唑(396 mg, 2.93 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(0.502 mL, 2.93 mmol)和 CH₂Cl₂ (8.78 mL)的混合物在周圍溫度下攪拌 1.5 小時。在減壓下濃縮反應混合物之後，用管柱層析法在矽凝膠上(己烷-EtOAc，EtOAc 的線性梯度從 0 至 90%)純化殘餘物以產生(6'-{[(5-氯吡啶-2-基)羰基]胺基}-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧呔]-2-基)胺基甲酸第三-丁酯(976 mg)。

製備例 76

[0236] 用氫沖洗(6'-溴二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧呔]-2-基)亞胺基二碳酸二-第三-丁酯(150 mg, 0.286 mmol)和 3-甲氧基丙-1-炔(0.072 mL, 0.86 mmol)在 Et₃N (1.5 mL)中的混合物。將 Pd(PPh₃)₄ (13 mg, 0.011 mmol)和 CuBr (4.9 mg, 0.034 mmol)加至混合物，並將混合物在

氬氛圍下回流 3 小時。將混合物分溶在 CHCl_3 和鹽水之間，及通過矽藻土過濾。將濾液之有機層經過 MgSO_4 乾燥，過濾，及蒸發濾液。矽凝膠管柱層析法 (EtOAc -己烷， EtOAc 的線性梯度從 0 至 25%) 提供 [6'-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-基]亞胺基二碳酸二-第三-丁酯 (34.7 mg)。

製備例 78

[0237] 將 6-溴-4H-螺[吡啶-3,1'-環丙烷]-4-酮 (8.0 g, 32 mmol)、2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (12 g, 99 mmol)，及四乙醇酸鈦(IV) (22 g, 95 mmol) 在 THF (160 ml) 中的混合物在 80°C 攪拌 48 小時。將 H_2O (20 ml) 加至混合物，通過矽藻土過濾和以 EtOAc (50 ml) 洗滌。在真空中濃縮濾液。藉由矽凝膠層析法 (己烷： EtOAc =100：0-0：100) 純化殘餘物以產生 N-(6-溴-4H-螺[吡啶-3,1'-環丙烷]-4-亞基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (6.5 g)。

製備例 83

[0238] 將 (6'-溴二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-基)亞胺基二碳酸二-第三-丁酯 (300 mg, 0.571 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3,6-二氫-2H-嘧啶 (360 mg, 1.71 mmol)、雙(三苯膦)二氯化鈹(II) (40.1 mg, 0.057 mmol) 和 Na_2CO_3 (182 mg, 1.71 mmol) 在二噁烷 (3.6 mL) 和水 (0.9 mL) 中的混合物在 100°C 攪拌 1 小時。

將混合物冷卻至周圍溫度並分溶在 EtOAc 和水之間。將有機層用鹽水洗滌，經過 MgSO_4 乾燥，用己烷稀釋，及通過矽凝膠墊過濾(用在己烷中之 50%EtOAc 溶析)。在減壓下濃縮濾液以產生粗製[6'-(3,6-二氫-2H-嘓喃-4-基)二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-基]亞胺基二碳酸二-第三-丁酯，其使用於下一個反應而無需進一步純化。

● 製備例 85

[0239] 在氬氣氛圍下，將 [6'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-基]亞胺基二碳酸二-第三-丁酯(213 mg, 0.372 mmol)、3-溴-5-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)吡啶(252 mg, 1.12 mmol)、 Na_2CO_3 (158 mg, 1.49 mmol)、肆(三苯膦)鈰(0)(21.5 mg, 0.019 mmol)、二噁烷(3.4 mL)和水(0.85 mL)的混合物在 110°C 攪拌 3 小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度，並將水加至混合物。用 MeOH- CHCl_3 (1:9)萃取混合物，並在過濾之前將有機層經過 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下濃縮濾液以產生粗製{6'-[5-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-基}亞胺基二碳酸二-第三-丁酯，其使用於下一個反應而無需進一步純化。

● 製備例 91

[0240] 將 [6'-(5-溴吡啶-3-基)二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-基]亞胺基二碳酸二-第三-丁酯(232 mg,

0.385 mmol)、乙炔基(三甲基)矽烷(0.160 mL, 1.16 mmol)、雙(三苯膦)二氯化鈦(II)(13.5 mg, 0.019 mmol)、碘化銅(I)(7.3 mg, 0.039 mmol)和三乙胺(3.2 mL)的混合物在周圍溫度下攪拌過夜並在 50°C 經 6 天。在周圍溫度下將乙炔基(三異丙基)矽烷(0.257 mL, 1.16 mmol)加至反應混合物, 並將混合物在 85°C 下攪拌過夜。將混合物冷卻至周圍溫度, 用 EtOAc 稀釋並用 NH₄Cl 飽和水溶液洗滌。將有機層經過 MgSO₄ 乾燥和過濾。在減壓下濃縮濾液。

[0241] 將氟化四丁銨(在 THF 中之 1M, 1.54 mL, 1.54 mmol)加至殘餘物和 THF(4.6 mL)的混合物, 並將混合物在周圍溫度下攪拌過夜。將混合物分溶在 EtOAc 和飽和 NH₄Cl 水溶液之間, 並將有機層用鹽水洗滌, 經過無水 MgSO₄ 乾燥和過濾。在減壓下濃縮濾液, 及用管柱層析法在矽凝膠上(己烷-EtOAc, EtOAc 的線性梯度從 0 至 50%)純化殘餘物提供[6'-(5-乙炔基吡啶-3-基)二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-基]亞胺基二碳酸二-第三-丁酯(59.9 mg)。

製備例 92

[0242] 將 TMSOTf (12.5mL, 69.18mmol)在周圍溫度下加至 6-溴-4H-吡啶-4-酮(12 g, 53 mmol)在 CH₂Cl₂ (24mL)中的溶液。在攪拌 1 小時後, 在周圍溫度下將 THF(210 mL)加至混合物並冷卻至 -78°C。將溴化正丙鎂

(在 THF 中之 1.05M 溶液，66mL，69mmol)加至混合物。於-78℃攪拌 1 小時之後，將 1M NH₄Cl 水溶液加至混合物。將混合物加熱至周圍溫度並攪拌過夜。分離有機和水層，及將有機層經過 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並在真空中濃縮濾液。藉由矽凝膠管柱層析法(EtOAc-己烷，EtOAc 的線性梯度從 0 至 10%)純化殘餘物以提供 6-溴-2-丙基-2,3-二氫-4H-吡啶-4-酮(11.42g)。

製備例 94

[0243] 用氫沖洗 4-(甲氧基甲基)-1H-吡啶(145 mg，1.29 mmol)、6'-溴-4'H-二螺[環丁烷-1,2'-吡啶-3',3''-氧坦]-4'-酮(200 mg，0.647 mmol)、反-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(74 mg，0.52 mmol)和 K₂CO₃ (268 mg，1.94 mmol)在 NMP (2 mL)中的混合物。將 CuI (49 mg，0.26 mmol)加至混合物，並將混合物密封和在 150℃攪拌 1 小時及在微波照射下在 170℃攪拌 0.5 小時。將混合物分溶在 EtOAc 和飽和 NH₄Cl 水溶液之間。將有機層用水(二次)和鹽水洗滌，經過 MgSO₄ 乾燥，過濾，及蒸發濾液。矽凝膠管柱層析法(EtOAc-己烷，EtOAc 的線性梯度從 0 至 45%)提供 6'-[4-(甲氧基甲基)-1H-吡啶-1-基]-4'H-二螺[環丁烷-1,2'-吡啶-3',3''-氧坦]-4'-酮(97 mg)。

製備例 96

[0244] 在冰-水浴中將偶氮二羧酸二異丙酯(在甲苯中

之 1.9 M 溶液，16.9 mL，32.2 mmol)加至 6-溴-3,3-雙(羥甲基)-2,2-二甲基-2,3-二氫-4H-吡啶-4-酮(6.76 g，21.4 mmol)、雙(二甲基二硫代胺基甲酸酯)鋅(26.2 g，85.8 mmol)和三苯膦(8.44 g，32.2 mmol)在 THF(0.20 L)中的混合物。將混合物在周圍溫度下攪拌過夜。用甲苯(0.20 L)稀釋混合物，並將混合物過濾出來。濾液用 1MNaOH 水溶液(三次)、水和鹽水洗滌，經過 MgSO_4 乾燥和過濾。蒸發濾液以產生粗製產物。用管柱層析法在矽凝膠上(己烷-EtOAc，EtOAc 的線性梯度從 0 至 20%)純化粗製產物以提供 6-溴-2,2-二甲基-4H-螺[吡啶-3,3'-氧呔]-4-酮(2.22 g)。

製備例 106

[0245] 將 1M NaOH 水溶液(11mL，11mmol)加至 1-[(4-溴苯氧基)甲基]環丁烷甲酸乙酯(1.1g，3.5 mmol)在 EtOH(11ml)中的溶液。將混合物在 60℃ 攪拌 7 小時。在真空中濃縮混合物，並將 1M 水溶液 HCl 加至溶液。

[0246] 藉由過濾收集所產生之沈澱物，用 H_2O 洗滌並在真空中乾燥以產生粗製 1-[(4-溴苯氧基)甲基]環丁烷甲酸(0.91g)。

製備例 108

[0247] 將 3-甲基丁醛(7.54 mL，69.8 mmol)和吡咯啉(5.77 mL，69.8 mmol)在周圍溫度下加至 1-(5-溴-2-羥苯基)乙酮(10.0 g，46.5 mmol)和 MeOH (0.20 L)的混合物，

並將混合物在相同溫度下攪拌 3 天。在減壓下濃縮反應混合物之後，將殘餘物用 EtOAc 稀釋，用 1M HCl 水溶液酸化至 pH 3-4，及用 EtOAc 萃取。將有機層用水和鹽水洗滌，經過 MgSO_4 乾燥，及過濾。在減壓下濃縮濾液之後，用管柱層析法在矽凝膠上(EtOAc-己烷，EtOAc 的線性梯度從 0 至 10%)純化殘餘物提供 6-溴-2-異丁基-2,3-二氫-4H-吡啶-4-酮(9.02 g)。

製備例 111

[0248] 將 1-(5-溴-2-羥苯基)乙酮(10g，46.50mmol)、丙醛(6.7mL，93mmol)、吡咯啉(3.9mL，47mmol)及乙酸(3.2mL，56mmol)在甲苯(20mL)中的混合物加熱至 60℃ 經 18 小時。冷卻至室溫之後，在真空中濃縮混合物。用乙醚和 1M HCl 水溶液稀釋混合物。分離該等相。用 1M NaOH 水溶液，然後鹽水洗滌有機相。將有機相經過 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及在真空中濃縮。用矽凝膠管柱層析法(EtOAc-己烷，EtOAc 的線性梯度從 1 至 10%)之純化提供 6-溴-2-乙基-2,3-二氫-4H-吡啶-4-酮(3.92g)。

製備例 112

[0249] 將 1-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}環丁烷甲酸乙酯(1.50g，6.3 mmol)、4-溴酚(1.2 g，7.0 mmol)及碳酸鉍(4.13g，7.0 mmol)在 DMF(15ml)中的混合物在 135℃ 攪拌 6 小時。用 EtOAc 和 H_2O 稀釋之後，將有機層用 H_2O 洗

滌，經過 MgSO_4 乾燥，及在真空中濃縮。藉由矽凝膠層析法(己烷： EtOAc =100：0-70：30)純化殘餘物以產生 1-[(4-溴苯氧基)甲基]環丁烷甲酸乙酯(919 mg)。

製備例 114

[0250] 將 1-[(4-溴苯氧基)甲基]環丁烷甲酸(1.9 g，6.6 mmol)於 0°C 下在冰浴中加至硫酸(5 mL)。在室溫下攪拌 1 小時之後，將冰分批加至混合物。將混合物用稀釋水，並用 EtOAc 萃取。將有機層用鹽水洗滌，經過 MgSO_4 乾燥，及在真空中濃縮。藉由矽凝膠層析法(己烷： EtOAc =100：0-70：30)純化殘餘物以產生 6-溴-4H-螺[吡啶-3,1'-環丁]-4-酮(649 mg)。

製備例 116

[0251] 將 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯-1,3,2-二氧雜硼烷(93 mg，0.364 mmol)、乙酸鉀(69 mg，0.707 mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (50 mg，0.071 mmol)在室溫下加至 3,5-二溴基吡啶(251 mg，1.061 mmol)和(6'-溴三螺[環丁烷-1,2'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑-3',3'''-氧坦]-2''-基)亞胺基二碳酸二-第三-丁酯(200 mg，0.354 mmol)在二噁烷(1.6 ml)中的攪拌溶液，並在起始分子被完全消耗之前，將混合物在 100°C 攪拌 8 小時以產生對應硼酸酯中間物。將 Na_2CO_3 (150 mg，1.42 mmol)和 H_2O (400 l)加至此混合物並在硼酸酯中間物被完全消耗之前，將混合物在 100°C 攪拌

6 小時。將混合物冷卻至室溫並蒸發以產生粗製品，其用管柱層析法(EtOAc 在己烷=0 至 50%)純化以產生[6'-(5-溴吡啶-3-基)三螺[環丁烷-1,2'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑-3',3'''-氧呔]-2''-基]亞胺基二碳酸二-第三-丁酯(48 mg)。

製備例 117

[0252] 將 4-溴-1-[(3,3-二甲氧基-1-乙基環丁基)甲氧基]-2-碘苯(3.16 g, 6.98 mmol)和 1M 水溶液 HCl (14 mL)在 THF (31 mL)中的混合物在周圍溫度下攪拌 1 小時。然後將混合物在 50°C 攪拌 4 小時。將混合物冷卻至室溫並添加飽和 NaHCO₃ 水溶液和用 EtOAc 萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經過 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，及在減壓下蒸發以產生 3-[(4-溴-2-碘苯氧基)甲基]-3-乙基環丁酮(2.91 g)。

製備例 119

[0253] 將 n-BuLi (2.69 M 在己烷中, 7.7 mL, 20.71 mmol)在氬下於 -78°C 加至二異丙胺(3.2 mL, 22.67 mmol)在 THF(45 mL)中的溶液。將混合物在 0°C 攪拌 10 分鐘，然後冷卻至 -78°C 並添加 3,3-二甲氧基環丁烷甲酸甲酯(3.0 g, 17.22 mmol)在 THF (10 mL)中的溶液。將混合物於 -78°C 攪拌 30 分鐘，然後添加乙醛(1.9 mL, 33.86 mmol)在 THF(10 mL)中的溶液。將混合物於 -78°C 攪拌 30 分鐘，及加水。層用 EtOAc 萃取水層。將合併之有機層

用鹽水洗滌，經過 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及在減壓下蒸發以產生 1-(1-羥乙基)-3,3-二甲氧基環丁烷甲酸甲酯 (3.33 g)。

製備例 128

[0254] 在冰冷卻下，將異硫氰酸苯甲醯酯 (1.16 g, 7.10 mmol) 加至 2-(4-胺基-6-溴-4H-螺[吡啶-3,1'-環丙烷]-4-基)-2,2-二氟乙醇 (2.24 g, 6.46 mmol) 在丙酮 (45 mL) 中的溶液，並將混合物在室溫下攪拌 2 小時和在 40°C 攪拌 13 小時。濃縮之後，藉由矽凝膠層析法 (EtOAc/己烷=1:99-30:70) 純化殘餘物接著使用矽凝膠層析法 (NH-矽凝膠, EtOH/ CHCl_3 =0:100 - 10:90) 純化以產生 N-{[6-溴-4-(1,1-二氟-2-羥乙基)-4H-螺[吡啶-3,1'-環丙烷]-4-基]硫代胺甲醯基(carbamothioyl)} 苯甲醯胺 (684 mg)。

製備例 131

[0255] 將 DAST (0.20 mL, 1.53 mmol) 加至 6-溴-4-亞甲基-3'H,4H-螺[吡啶-3,1'-環丁]-3'-酮 (148 mg, 0.53 mmol) 在 CH_2Cl_2 (4.4 mL) 中之冰冷卻溶液，並將混合物在室溫下攪拌 4.5 小時。將另一部分之 DAST (0.10 mL, 0.76 mmol) 加至該反應混合物並將混合物在室溫下攪拌 19.5 小時。將混合物在 0°C 下冷卻並加至飽和 NaHCO_3 水溶液且用 CHCl_3 萃取所得混合物。將合併之有機萃取物經過 Na_2SO_4 乾燥，過濾，及在真空中濃縮。藉由矽凝膠層析

法(己烷/EtOAc=100 : 0-90 : 10)純化殘餘物以產生 6-溴-3',3'-二氟-4-亞甲基-4H-螺[吡啶-3,1'-環丁烷] (65 mg)。

製備例 132

[0256] 將甲胺(9.8M MeOH 溶液, 698 L, 6.84 mmol)加至 N-{[6-溴-4-(1,1-二氟-2-羥乙基)-4H-螺[吡啶-3,1'-環丙烷]-4-基]硫代胺甲醯基(carbamothioyl)} 苯甲醯胺(340 mg, 0.684 mmol)在 MeOH(1.7 mL)中的溶液。將混合物在周圍溫度下攪拌 3 小時。將混合物與甲苯共沸濃縮 3 次以產生粗製 1-[6-溴-4-(1,1-二氟-2-羥乙基)-4H-螺[吡啶-3,1'-環丙烷]-4-基]硫脲(268mg)。

製備例 133

[0257] 在冰冷卻下, 將 4M HCl/二噁烷(13.1 mL, 52.5 mmol)加至 N-[6-溴-4-(1,1-二氟-2-羥乙基)-4H-螺[吡啶-3,1'-環丙烷]-4-基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(4.60 g, 10.5 mmol)在 THF-EtOH 中的溶液(50%v/v, 46 mL), 並將混合物在室溫下攪拌 3 小時。在冰冷卻下, 將飽和 NaHCO₃ 水溶液、H₂O 和鹽水加至混合物, 且然後用 EtOAc 萃取混合物。將有機層經過 MgSO₄ 乾燥和濃縮。藉由矽凝膠層析法(EtOAc/己烷=50 : 50 - 100 : 0)純化殘餘物以產生 2-(4-胺基-6-溴-4H-螺[吡啶-3,1'-環丙烷]-4-基)-2,2-二氟乙醇(2.28 g)。

製備例 134

[0258] 將 DIBAL-H (在甲苯中之 1.04M, 29 mL, 30.16 mmol) 在氬下於 0°C 加至 3,3-二甲氧基-1-乙基環丁烷甲酸甲酯 (2.02 g, 10.09 mmol) 在 THF (20 mL) 中的溶液, 並將混合物在 0°C 攪拌 30 分鐘。將 MeOH (29 mL) 和 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (29 g) 小心加至混合物, 並將混合物攪拌過夜。將混合物過濾和在減壓下蒸發。且殘餘物用己烷/EtOAc=1:1 稀釋並通過矽凝膠墊過濾及在真空中濃縮以產生 (3,3-二甲氧基-1-乙基環丁基) 甲醇 (1.42 g)。

製備例 137

[0259] 在冰冷卻下, 將 {6-溴-4-[(第三-丁基亞磺醯基)胺基]-4H-螺[吡啶-3,1'-環丙烷]-4-基}(二氟)乙酸乙酯 (5.05 g, 10.5 mmol) 在 THF (20 mL) 中的溶液加至 LiBH_4 (458 mg, 21.0 mmol) 在 THF (30 mL) 中的溶液, 並將混合物在相同溫度下攪拌 15 分鐘和在室溫下攪拌 2 小時。添加 H_2O 和鹽水之後, 用 EtOAc 萃取混合物。將有機層經過 MgSO_4 乾燥和濃縮以獲得粗製 N-[6-溴-4-(1,1-二氟-2-羥乙基)-4H-螺[吡啶-3,1'-環丙烷]-4-基]-2-甲基丙-2-亞磺醯胺。將所要化合物 (4.6 g) 應用於下一步驟而沒有進一步純化。

製備例 149

[0260] 經過 40 分鐘將溴二氟乙酸乙酯 (8.00g, 39.4

mmol)和 N-(6-溴-4H-螺[吡啶-3,1'-環丙烷]-4-亞基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(4.68g, 13.1 mmol)在 Et₂O-THF(50%v/v, 80ml)中的溶液慢慢加至在回流下之活性鋅(3.44g, 52.5 mmol)在 Et₂O-THF(50%v/v, 80ml)中的懸浮液，並將混合物在相同溫度下攪拌 4 小時。冷卻之後，將混合物通過矽藻土墊過濾和用 EtOAc 洗滌。將飽和 NH₄Cl 水溶液和 EtOAc 加至濾液。分離之後，用 EtOAc 萃取水層。將合併之有機層經過 MgSO₄ 乾燥和濃縮。藉由矽凝膠層析法(EtOAc：己烷=20：80 - 100：0)純化殘餘物以產生{6-溴-4-[(第三-丁基亞磺醯基)胺基]-4H-螺[吡啶-3,1'-環丙烷]-4-基}(二氟)乙酸乙酯(6.08g)。

製備例 151

[0261] 將三氟甲磺酸酐(3.0 mL, 17.86 mmol)於 -78 °C 下加至 1-(1-羥乙基)-3,3-二甲氧基環丁烷甲酸甲酯(3.28 g, 15.03 mmol)和吡啶(2.4 mL, 29.83 mmol)在 CH₂Cl₂ (65 mL)中的溶液。將混合物攪拌 10 分鐘且然後加熱至 0°C。在 0°C 攪拌 15 分鐘之後，將 DBU(9.0 mL, 60.18 mmol)加至反應混合物並將所得混合物在室溫下攪拌 1 小時。將混合物在減壓下部分蒸發並通過矽藻土墊過濾和用 CH₂Cl₂ 洗滌。濾液用飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌，經過 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，及蒸發。用己烷/EtOAc=4：1 稀釋殘餘物及添加小量 CHCl₃ 並通過矽藻土墊過濾以產生 3,3-二甲氧基-1-乙基環丁烷甲酸甲酯(2.21 g)。

製備例 152

[0262] 在冰冷卻下，將 1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(206 mg, 1.54 mmol)加至 N-{[6-溴-4-(1,1-二氟-2-羥乙基)-4H-螺[吡啶-3,1'-環丙烷]-4-基]硫代胺甲醯基(carbamothioyl)}苯甲醯胺(340 mg, 0.684 mmol)在 CH₂Cl₂ (9mL)中的溶液，並將混合物在室溫下攪拌 17 小時。加冰並將混合物以 10% K₂CO₃ 水溶液中中和且用 CH₂Cl₂ 萃取。將有機層用鹽水洗滌和經過 MgSO₄ 乾燥和濃縮。藉由矽凝膠層析法(EtOAc/己烷=1 : 99-40 : 60)純化殘餘物以提供 N-(6'-溴-5'',5''-二氟-5'',6''-二氫二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噻吡]-2''-基)苯甲醯胺(198 mg)。

製備例 154

[0263] 將二碳酸二-第三-丁酯(6.54 g, 30.0 mmol)和 4-二甲胺基吡啶(76 mg, 0.62 mmol)加至 (4S)-6'-溴-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧呔]-2-胺(4.41 g, 12.5 mmol)在 THF (44 mL)中的溶液。在周圍溫度下攪拌 16 小時之後，在減壓下濃縮混合物。藉由管柱層析法在矽凝膠上(己烷-EtOAc, EtOAc 的線性梯度從 10 至 30%)純化殘餘物以提供[(4S)-6'-溴-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧呔]-2-基]亞胺基二碳酸二-第三-丁酯(6.95 g)。

製備例 155

[0264] 將二碳酸二-第三-丁酯(2.49 g, 11.4 mmol)和 N,N-二甲基吡啶-4-胺(28 mg, 0.23 mmol)加至(4'R)-6'-溴-2',2'-二甲基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-胺(1.54 g, 4.57 mmol)在四氫呋喃(21 ml)中的溶液。將混合物在室溫下攪拌過夜並在真空中濃縮。藉由矽凝膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=3:1)純化殘餘物以提供[(4'R)-6'-溴-2',2'-二甲基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-基]亞胺基二碳酸二-第三-丁酯(1.99g)。

製備例 156

[0265] 將 3-頸燒瓶進料二甲亞碲(17 ml)和氫氧化鉀(0.84 g, 15 mmol)。然後添加碘化三甲基銻(3.3 g, 15 mmol)並將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。對此混合物，添加 6-溴-2,2-二甲基-3-亞甲基-2,3-二氫-4H-吡啶-4-酮(2.0 g, 7.5 mmol)和二甲亞碲(3 ml)。將混合物在室溫下攪拌 15 小時且然後加水(30 ml)。用己烷(70 ml)和乙酸乙酯(70 ml)的混合物萃取混合物。將有機層用水(50 ml)洗滌二次和然後用鹽水(30 ml)洗滌、經過無水硫酸鎂乾燥，及在真空中濃縮。藉由矽凝膠管柱層析法(NH-矽凝膠，己烷/乙酸乙酯=100:1-20:1)純化殘餘物以提供 6-溴-2,2-二甲基-4H-螺[吡啶-3,1'-環丙烷]-4-酮(1.2 g)。

製備例 157

[0266] 將雙(三甲矽)醯胺化鋰(在甲苯中之 1M 溶液, 31 mL, 31 mmol)在氬氛圍下於周圍溫度加至[(4S)-6'-溴-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-基]亞胺基二碳酸二-第三-丁酯(3.40 g, 6.14 mmol)、雙(二苯亞甲基丙酮)鈹(0)(353 mg, 0.614 mmol), 及三-第三-丁基磷四氟硼酸鹽(179 mg, 0.617 mmol)的混合物。在 60°C 攪拌 1.5 小時之後, 在冰-水浴中冷卻混合物和添加 1M HCl 水溶液 31 mL)。在周圍溫度下攪拌 10 分鐘之後, 將 CHCl₃ 加至混合物, 並通矽藻土墊過濾混合物。分離濾液並用 CHCl₃ 萃取水層。將合併之有機層經過 Na₂SO₄ 乾燥和過濾。在減壓下濃縮濾液。在周圍溫度下將 MeOH (34 mL)和矽凝膠(中性; 17 g)加至殘餘物。在 40°C 攪拌 1 小時之後, 在減壓下濃縮混合物。用管柱層析法在矽凝膠上(己烷-EtOAc, EtOAc 的線性梯度從 10 至 100%)純化殘餘物以提供[(4S)-6'-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-基]胺基甲酸第三-丁酯(2.38 g)。

製備例 158

[0267] 將雙(三甲矽)醯胺化鋰(在甲苯中之 1M 溶液, 18 mL, 18 mmol)在氬氛圍下於室溫加至[(4'R)-6'-溴-2',2'-二甲基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-基]亞胺基二碳酸二-第三-丁酯(1.98 g, 3.68 mmol)、雙(二苯亞甲基丙酮)鈹(0)(212 mg, 0.369 mmol), 及三-第三-丁基磷四氟硼酸鹽(108 mg, 0.371 mmol)的混合物。將混合物

在 60℃ 攪拌 2 小時且然後用飽和氯化銨水溶液停止反應。用氯仿萃取混合物。將有機層經過無水硫酸鎂乾燥，及在真空中濃縮。藉由矽凝膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=100:0-50:50-0:100)純化殘餘物以提供[(4'R)-6'-胺基-2',2'-二甲基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-基]胺基甲酸第三-丁酯(1.37 g)。

● 製備例 159

[0268] 將 N,N,N',N'-四甲基甲烷二胺(4.8 g, 47 mmol)加至 6-溴-2,2-二甲基-2,3-二氫-4H-吡啶-4-酮(3.0 g, 12 mmol)和乙酸(0.67 mL, 12 mmol)在四氫呋喃(43 mL)中的溶液，並將混合物在 70℃ 攪拌 24 小時。將乙酸酐(4.4 mL, 47 mmol)加至混合物，並將混合物在 70℃ 攪拌 4 小時並在真空中濃縮。藉由矽凝膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=20:1)直接純化殘餘物以提供 6-溴-2,2-二甲基-3-亞甲基-2,3-二氫-4H-吡啶-4-酮(2.8 g)。

● 製備例 160

[0269] 將正丁基鋰(在己烷中之 2.69 M 溶液, 21.6 mL, 58.2 mmol)在乾冰-丙酮浴中冷卻和氬氛圍下加至溴化甲基(二苯基)磷(20.8 g, 58.2 mmol)在四氫呋喃(168 mL)中的懸浮液。將混合物在 0℃ 攪拌 1 小時。將 6-溴-2,2-二甲基-4H-螺[吡啶-3,1'-環丙烷]-4-酮(8.18 g, 29 mmol)加至混合物。將混合物在 0℃ 攪拌 1 小時。藉由加水停止反應

並用乙酸乙酯萃取。將有機層用鹽水洗滌，經過無水硫酸鎂乾燥，及在真空中濃縮。藉由矽凝膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=20：1-10：1)純化殘餘物以提供 6-溴-2,2-二甲基-4-亞甲基-4H-螺[吡啶-3,1'-環丙烷](7.69g)。

製備例 161

[0270] 將 5-氯-2-吡啶甲酸(526mg, 3.34 mmol)、N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(640 mg, 3.34 mmol)、1-羥苯并三唑(451 mg, 3.34 mmol)和 N,N-二異丙基乙胺(0.571 mL, 3.34 mmol)在周圍溫度下加至 [(4S)-6'-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-基]胺基甲酸第三-丁酯(1.00 g, 2.57 mmol)和 CH₂Cl₂ (10 mL)的混合物。在相同溫度下攪拌過夜之後，用管柱層析法在矽凝膠上(己烷-EtOAc, EtOAc 的線性梯度從 0 至 90%)和然後在 NH-矽凝膠上(己烷-EtOAc, EtOAc 的線性梯度從 0 至 90%)純化反應混合物以產生 [(4S)-6'-{[(5-氯吡啶-2-基)羰基]胺基}-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-基]胺基甲酸第三-丁酯(1.02 g)。

製備例 165

[0271] 將 N-[3-(二甲胺基)丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(57 mg, 0.30 mmol)加至 [(4'R)-6'-胺基-2',2'-二甲基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-基]胺基甲酸第三-丁酯(100 mg, 0.268 mmol)、5-甲氧基吡啶-2-甲酸(45

mg, 0.30 mmol)和 1H-苯並三唑-1-醇(40 mg, 0.29 mmol)在氯甲烷(2 mL)中的混合物。將混合物在室溫下攪拌 3 小時和藉由矽凝膠管柱層析法(預管柱: NH-矽凝膠, 主管柱: 中性矽凝膠, 己烷/乙酸乙酯=2: 1-1: 1-0: 1)直接純化以提供[(4'R)-6'-{[(5-甲氧基吡啶-2-基)羰基]胺基}-2',2'-二甲基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-基]胺基甲酸第三-丁酯(108 mg)。

製備例 167

[0272] 將 N-[3-(二甲胺基)丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(244 mg, 1.28 mmol)加至冰-水冷卻之 [(4'R)-6'-胺基-2',2'-二甲基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-基]胺基甲酸第三-丁酯(430 mg, 1.15 mmol)、5-(二氟甲基)吡啶-2-甲酸(221 mg, 1.27 mmol)和 1H-苯並三唑-1-醇(170 mg, 1.26 mmol)在氯仿(8.6 mL)中的混合物。將混合物在室溫下攪拌過夜和藉由矽凝膠管柱層析法(預管柱: 鹼性矽凝膠, 主管柱: 中性矽凝膠, 己烷/乙酸乙酯=2: 1-1: 1-0: 100)直接純化以提供[(4'R)-6'-({[5-(二氟甲基)吡啶-2-基]羰基}胺基)-2',2'-二甲基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-基]胺基甲酸第三-丁酯(373 mg)。

製備例 169

[0273] 將 6-溴-2,3-二氫-4H-吡啶-4-酮(0.3 g, 1.3 mmol)、聚甲醛(0.48 g)、L-脯氨酸(61 mg, 0.53 mmol)及

0.2 M 氫氧化鈉水溶液 (6 mL) 的混合物在室溫下攪拌 16 小時。將混合物用 CHCl_3 萃取並在真空中濃縮。用矽凝膠管柱層析法 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=100:0$ 至 $90:10$) 純化殘餘物以產生 6-溴-3,3-雙(羥甲基)-2,3-二氫-4H-吡啶-4-酮 (0.33 g)。

製備例 171

[0274] 在冰 - 水浴冷卻下將 Tebbe 試劑 $((\text{C}_5\text{H}_5)_2\text{TiCH}_2\text{ClAl}(\text{CH}_3)_2, \mu\text{-氯[二(環戊-2,4-二烯-1-基)]二甲基}(\mu\text{-亞甲基})\text{鈦鋁合金})$ ，在甲苯中之 0.5 M，2 mL) 加至 6-溴-4H-螺[吡啶-3,3'-氧呔]-4-酮 (143 mg，0.531 mmol) 在 THF (2 mL) 中的溶液。將反應混合物在相同溫度下攪拌 2 小時且然後室溫經 4 小時之後，添加 1M NaOH (1 mL) 水溶液。用水稀釋和用矽藻土過濾之後，用 CHCl_3 洗滌不溶物質。用 CHCl_3 萃取水溶液相並在真空中濃縮合併之有機層。用矽凝膠管柱層析法純化殘餘物以產生 6-溴-4-亞甲基-4H-螺[吡啶-3,3'-氧呔] (0.10 g)。

製備例 173

[0275] 在氮氣下，藉由在 $0-5^\circ\text{C}$ 下加入 THF (8 L) 稀釋 MeMgBr 溶液 (在 2-甲基四氫呋喃溶液中 2.9 M，3.06 L，8.88 mol)。經由滴液漏斗將 6-溴-3,3-雙(羥甲基)-2,2-二甲基-2,3-二氫-4H-吡啶-4-酮 (700 g，2.22 mol) 在 THF (5 L) 中的溶液逐滴加至溫度保持低於 5°C 之稀 MeMgBr 溶

液。加完之後，使反應混合物加熱至室溫且攪拌 30 分鐘。然後將反應混合物在回流下加熱過夜。將混合物冷卻至室溫接著用冰-水浴冷卻和經過 30 分鐘經由滴液漏斗滴加 6 M 鹽酸(3.7 L, 22.2 mol)，溫度保持低於 10°C。加完之後，使混合物加熱至室溫並攪拌 20 分鐘。用甲苯(5 L x 2)萃取混合物和將合併之萃取物用鹽水洗滌，經過乾燥 Na_2SO_4 並在減壓下濃縮。用己烷/甲苯(5:1, 2 L)的混合物處理殘餘物並將所得懸浮液攪拌 30 分鐘。藉由過濾收集沈澱物，用己烷洗滌和在真空下乾燥以產生(6-溴-2,2-二甲基-4-亞甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-3,3-二基)二甲醇(500 g)。

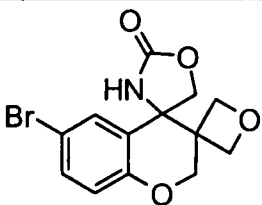
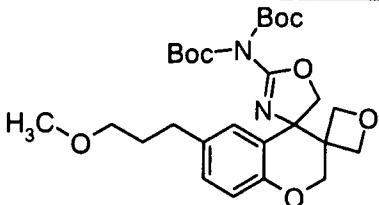
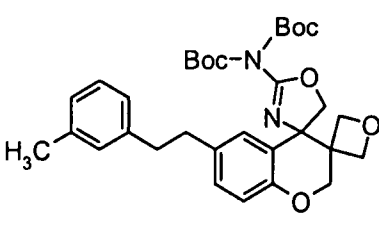
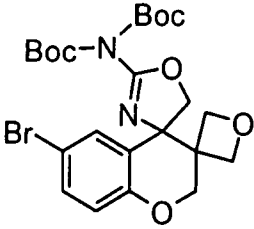
製備例 174

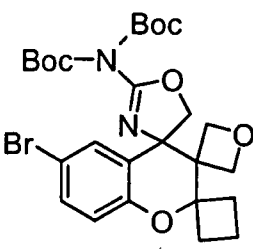
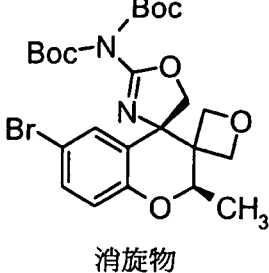
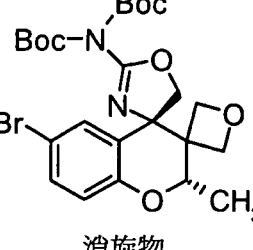
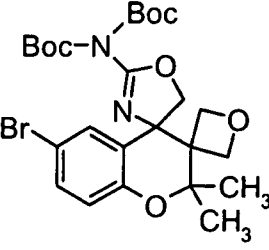
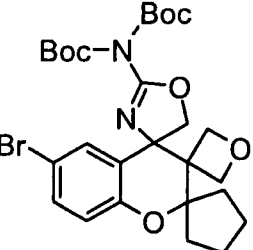
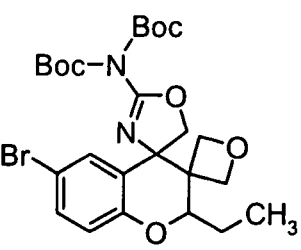
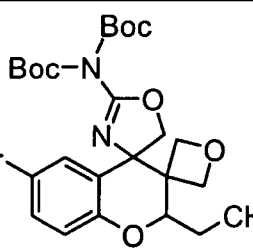
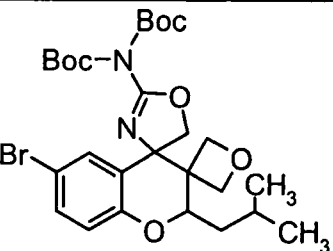
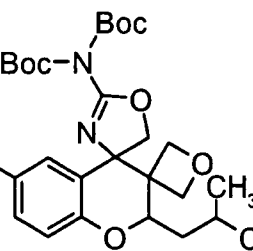
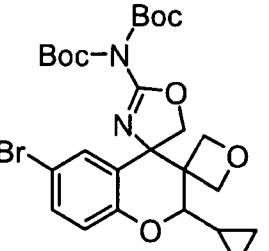
[0276] 在氮氣下，經過 45 分鐘將 Et_3N (851 g, 8.41 mol)加至(6-溴-2,2-二甲基-4-亞甲基-3,4-二氫-2H-吡啶-3,3-二基)二甲醇(800 g, 2.55 mol)和 MsCl (877.9 g, 7.66 mol)在 THF (4.0 L)中的溶液，溫度保持低於 0-10°C。使反應混合物加熱至室溫並攪拌 1 小時。添加 EtOH (8 L)和 NaOH (1021.8 g, 25.55 mol)並將反應混合物在回流下加熱 16 小時。加水(4 L)且獲得透明溶液。在減壓下移除大部分溶劑並用乙酸乙酯萃取所得殘餘物(1.5 L x 2)。將合併之萃取物用鹽水洗滌，經過 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。將殘餘物在 60°C 下溶解在 MeOH (640 mL)中並使所得溶液冷卻至室溫。過濾出所形成之沈澱。在減壓下濃縮濾

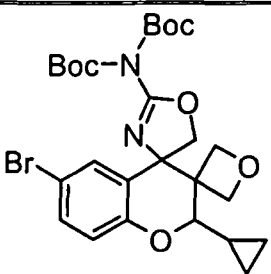
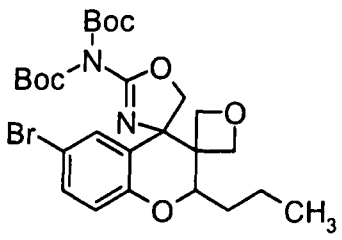
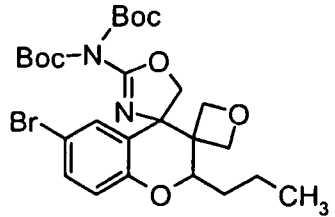
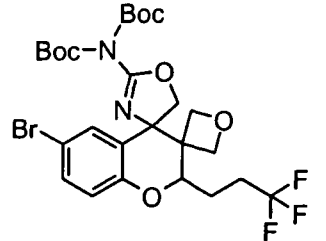
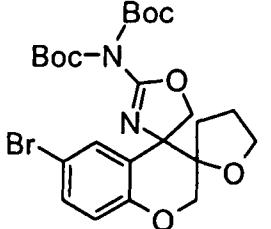
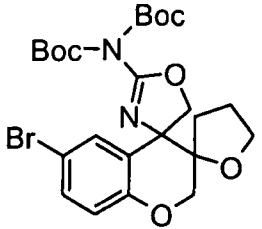
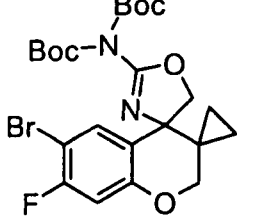
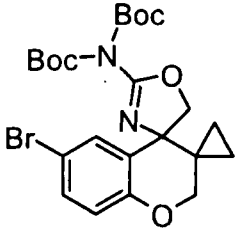
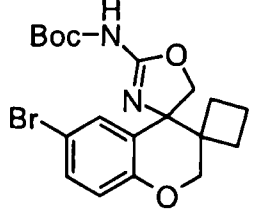
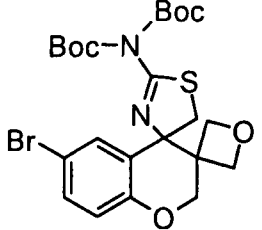
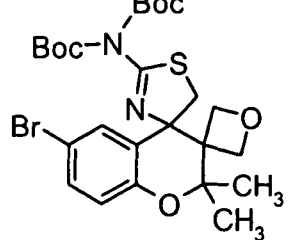
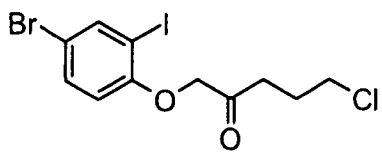
液並將殘餘物在 60℃ 下再溶解於 MeOH(500 mL)中。使所得溶液冷卻至室溫且然後進一步冷卻至 0-5℃。將混合物在 0-5℃ 攪拌過夜且藉由過濾收集沈澱之黃色固體以產生 6-溴 -2,2-二甲基 -4-亞甲基 -4H-螺[吡啶 -3,3'-氧呔](197.2 g)。在減壓下濃縮濾液並藉由管柱層析法在矽凝膠上(石油醚/乙酸乙酯=50：1)純化殘餘物以產生另一批 6-溴 -2,2-二甲基 -4-亞甲基 -4H-螺[吡啶 -3,3'-氧呔](143.6 g)。

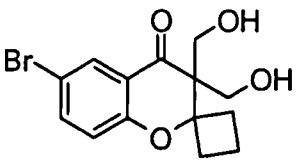
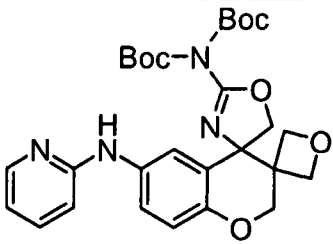
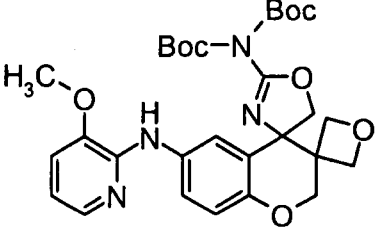
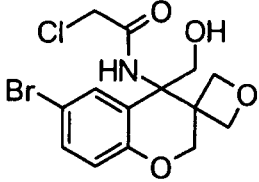
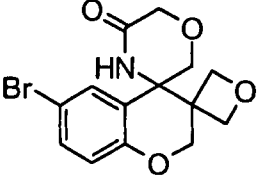
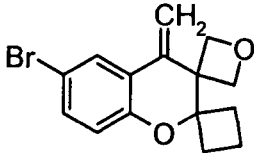
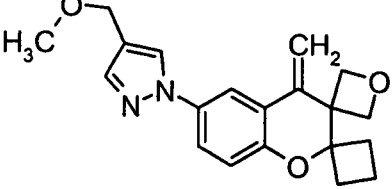
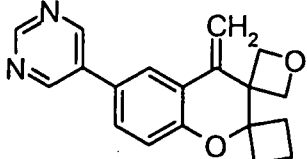
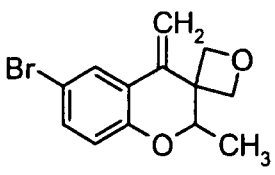
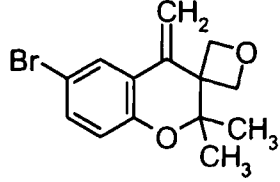
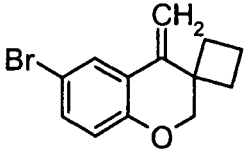
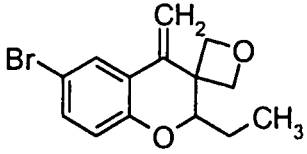
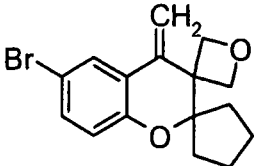
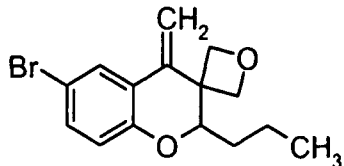
[0277] 下表中所示製備例之化合物係以與上述製備例之方法相同的方式使用代表性起始材料製備。結構和製備方法係顯示於[表. 2]中，及製備例之化合物的物理化學數據係顯示於下[表. 3]中。

[表. 2]

Rf	Syn	結構	Rf	Syn	結構
1	R1		2	R2	
3	R2		4	R22	

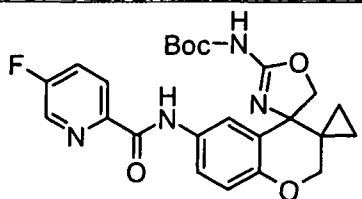
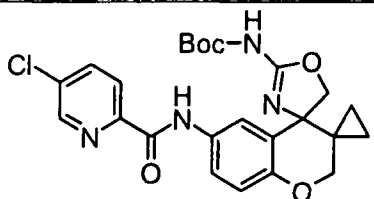
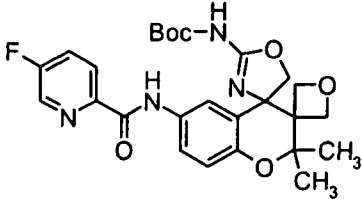
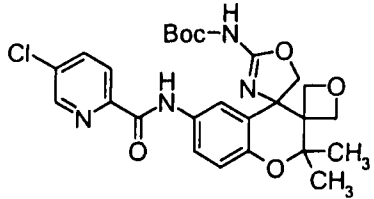
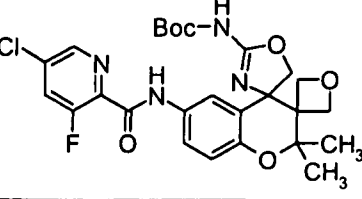
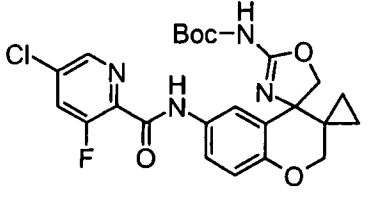
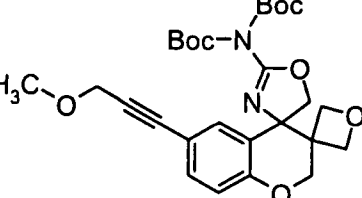
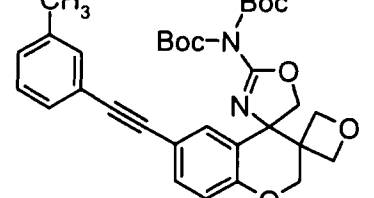
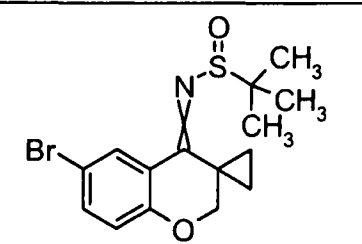
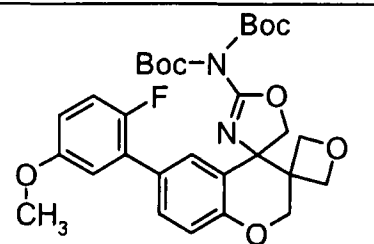
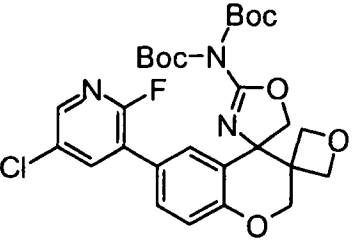
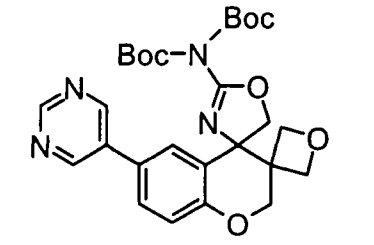
Rf	Syn	結構	Rf	Syn	結構
5	R22		6	R22	 消旋物
7	R22	 消旋物	8	R8 或 R22	
9	R22		10	R22	
11	R22		12	R22	
13	R22		14	R22	

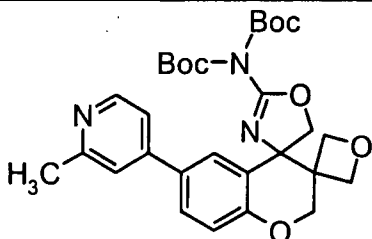
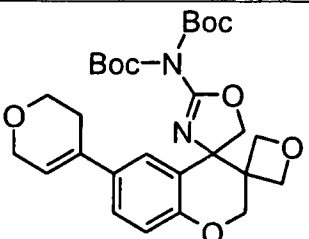
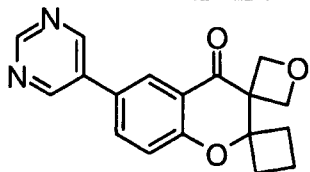
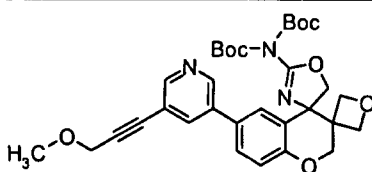
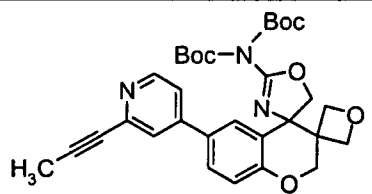
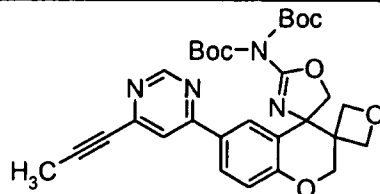
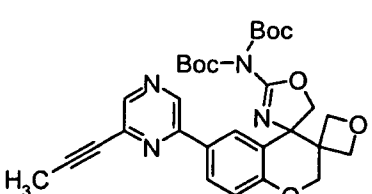
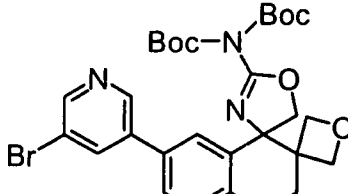
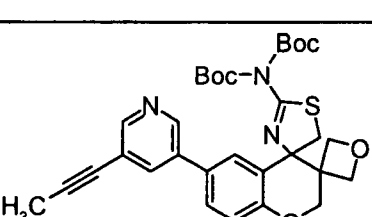
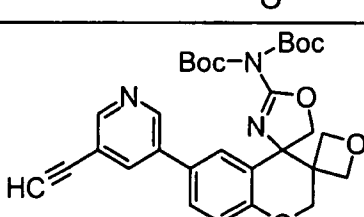
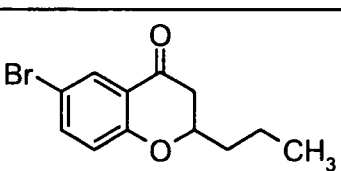
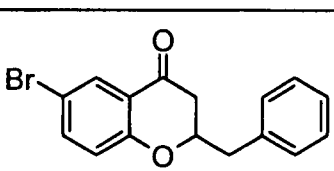
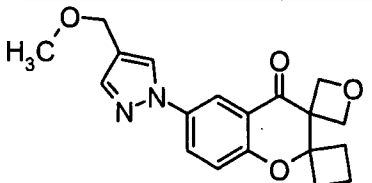
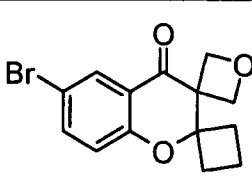
Rf	Syn	結構	Rf	Syn	結構
15	R22		16	R22	
17	R22		18	R22	
19	R22		20	R22	
21	R22		22	R22	
23	R23		24	R24	
25	R24		26	R26	

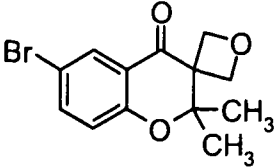
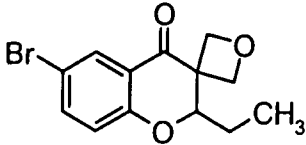
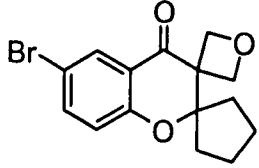
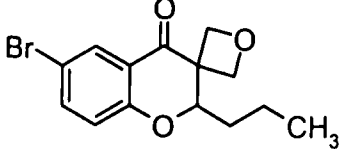
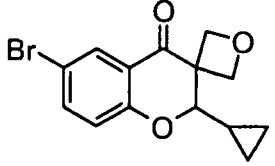
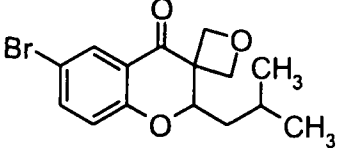
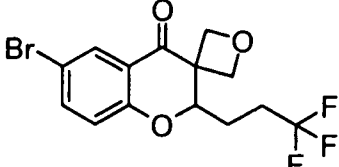
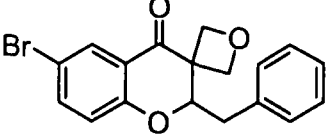
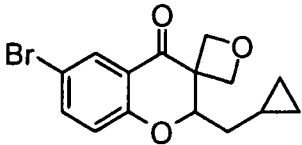
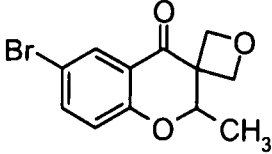
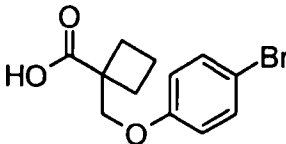
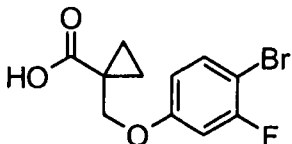
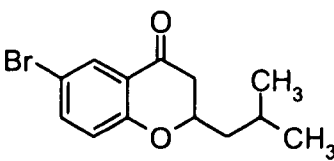
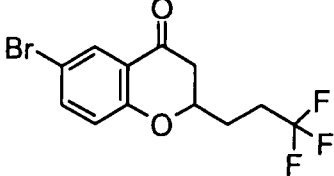
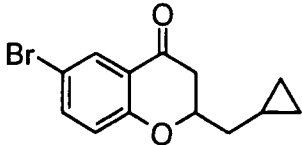
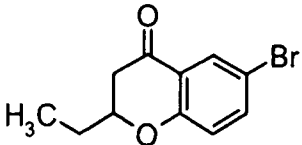
Rf	Syn	結構	Rf	Syn	結構
27	R27		28	R29	
29	R29		30	R30	
31	R31		32	R36	
33	R36		34	R36	
35	R36		36	R36	
37	R36		38	R36	
39	R36		40	R36	

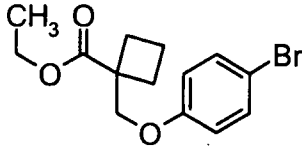
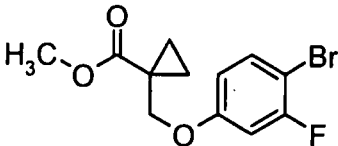
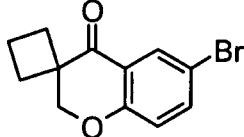
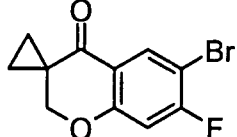
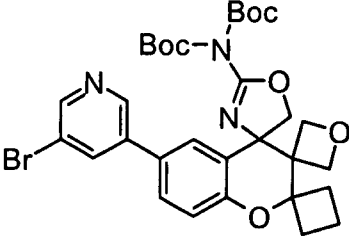
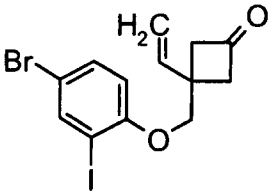
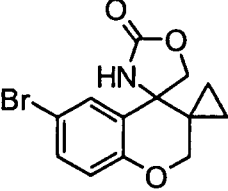
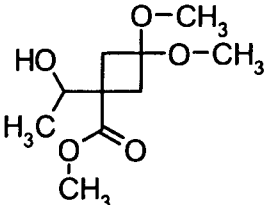
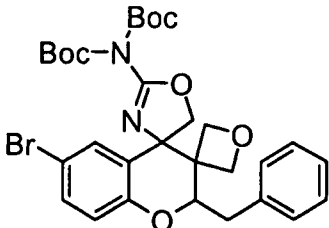
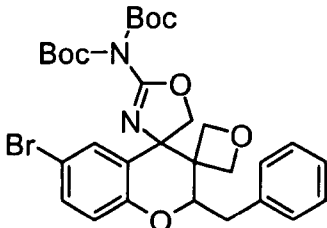
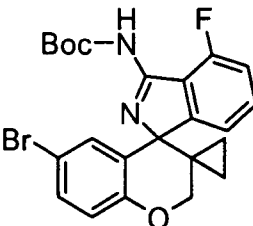
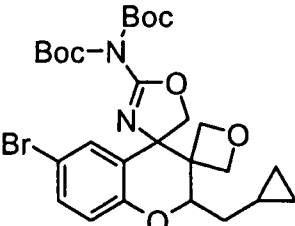
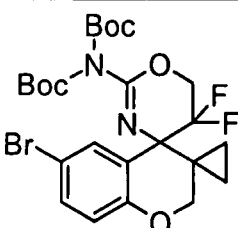
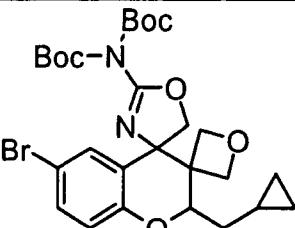
Rf	Syn	結構	Rf	Syn	結構
41	R36		42	R36	
43	R36		44	R36	
45	R36		46	R36	
47	R36		48	R48	
49	R48		50	R48	
51	R48		52	R48	
53	R48		54	R48	
55	R48		56	R48	

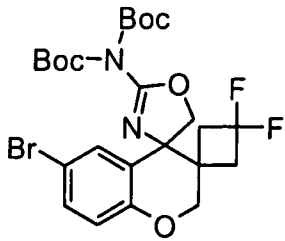
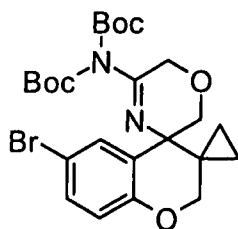
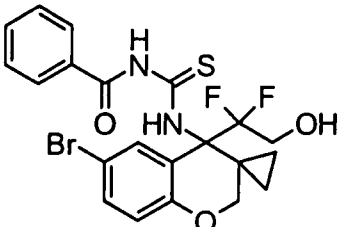
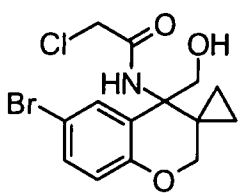
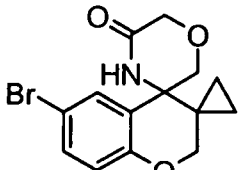
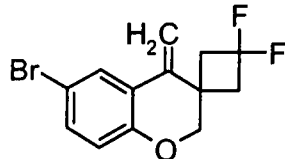
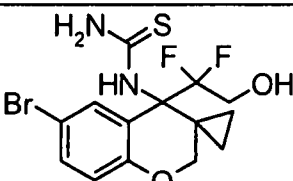
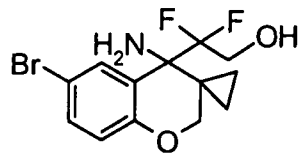
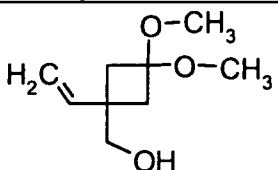
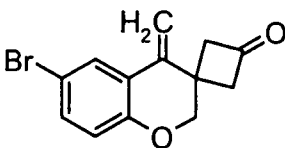
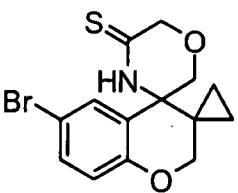
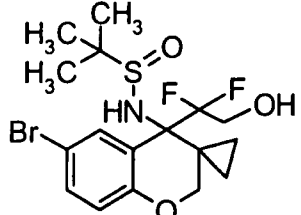
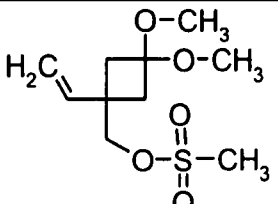
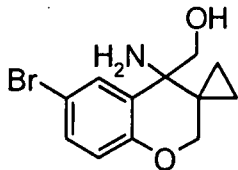
Rf	Syn	結構	Rf	Syn	結構
57	R48		58	R58	
59	R59		60	R60	
61	R62		62	R62	
63	R63		64	R64	
65	R64		66	R66	
67	R66 or R67		68a	R69	
68b	R69		69	R69	

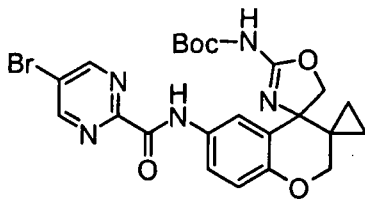
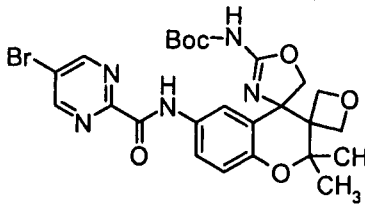
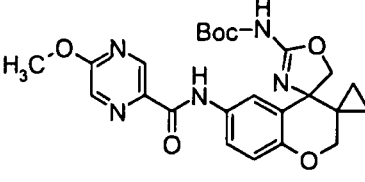
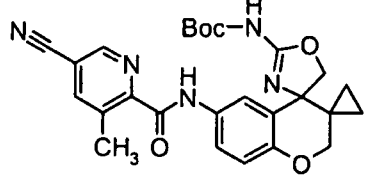
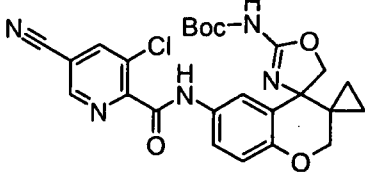
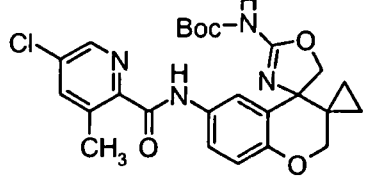
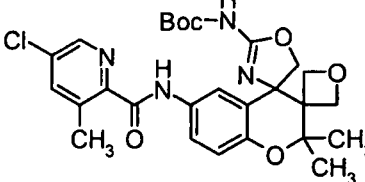
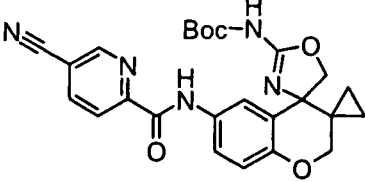
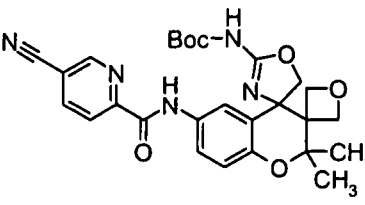
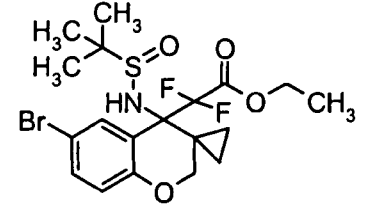
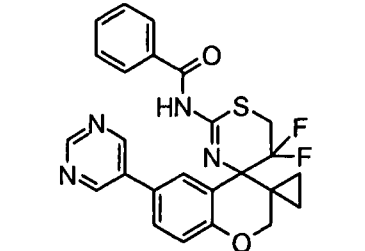
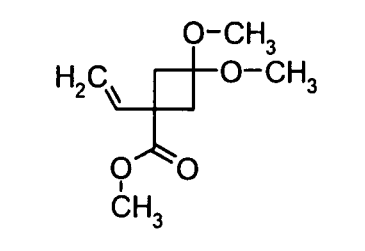
Rf	Syn	結構	Rf	Syn	結構
70	R70		71	R70	
72	R70		73	R70 or R73	
74	R70		75	R70	
76	R76		77	R76	
78	R78		79	R83	
80	R83		81	R83	

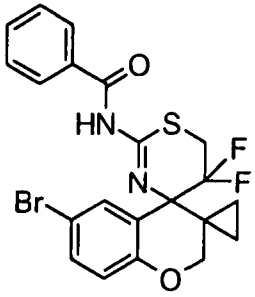
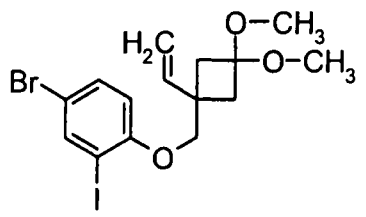
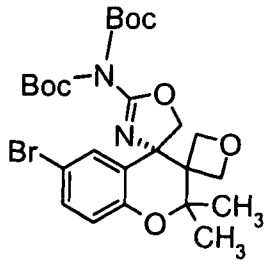
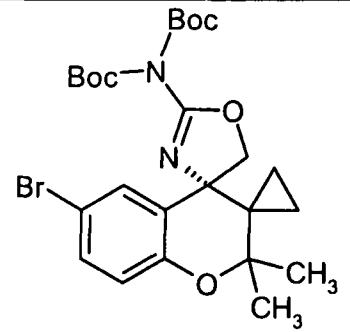
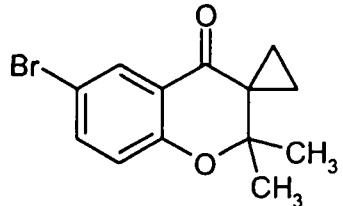
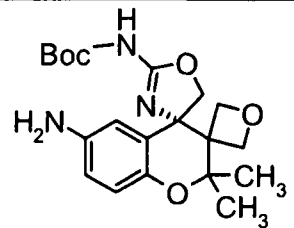
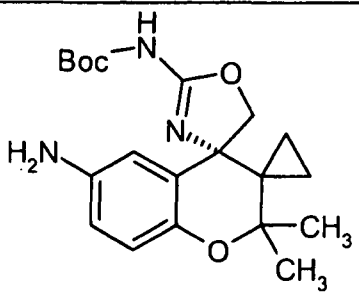
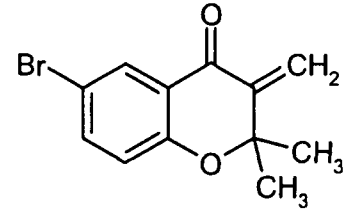
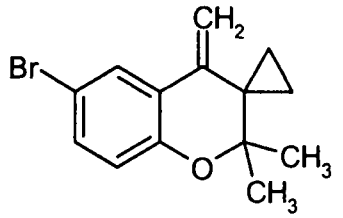
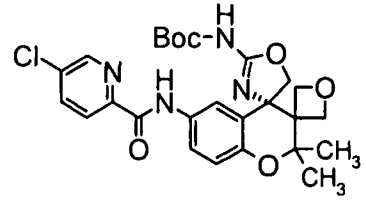
Rf	Syn	結構	Rf	Syn	結構
82	R83		83	R83	
84	R83		85	R85	
86	R85		87	R85	
88	R85		89	R85	
90	R83		91	R91	
92	R92		93	R92	
94	R94		95	R96	

Rf	Syn	結構	Rf	Syn	結構
96	R96		97	R96	
98	R96		99	R96	
100	R96		101	R96	
102	R96		103	R96	
104	R96		105	R96	
106	R106		107	R106	
108	R108		109	R108	
110	R108		111	R111	

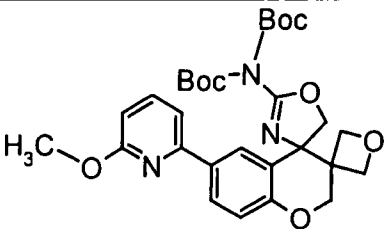
Rf	Syn	結構	Rf	Syn	結構
112	R112		113	R112	
114	R114		115	R114	
116	R116		117	R117	
118	R1		119	R119	
120	R22		121	R22	
122	R22		123	R22	
124	R22		125	R22	

Rf	Syn	結構	Rf	Syn	結構
126	R22		127	R22	
128	R128		129	R30	
130	R31		131	R131	
132	R132		133	R133	
134	R134		135	R59	
136	R60		137	R137	
138	R62		139	R63	

Rf	Syn	結構	Rf	Syn	結構
140	R70		141	R70	
142	R70		143	R70	
144	R70		145	R70	
146	R70		147	R70	
148	R70		149	R149	
150	R83		151	R151	

Rf	Syn	結構	Rf	Syn	結構
152	R152		153	R112	
154	R154		155	R155	
156	R156		157	R157	
158	R158		159	R159	
160	R160		161	R161	

Rf	Syn	結構	Rf	Syn	結構
162	R161		163	R161	
164	R165		165	R165	
166	R165		167	R167	
168	R161		169	R169	
170	R96		171	R171	
172	R64		173	R173	
174	R174		175	R64	

Rf	Syn	結構	Rf	Syn	結構
176	R85				

[表 . 3]

Rf	數據
1	ESI+: 326, 328
2	ESI+: 519
3	ESI+: 565
4	ESI+: 525, 527
5	ESI+: 565, 567
6	ESI+: 539, 541
7	ESI+: 539, 541
8	ESI+: 553, 555
9	ESI+: 579, 581
10	ESI+: 553, 555; 由參考例9a製備之化合物
11	ESI+: 553, 555; 由參考例9b製備之化合物
12	ESI+: 581, 583; 由參考例13a製備之化合物
13	ESI+: 581, 583; 由參考例13b製備之化合物
14	ESI+: 565, 567; 由參考例12a製備之化合物
15	ESI+: 565, 567; 由參考例12b製備之化合物
16	ESI+: 567, 569; 由參考例11a製備之化合物
17	ESI+: 567, 569; 由參考例11b製備之化合物
18	ESI+: 621, 623; 由參考例14a製備之化合物
19	ESI+: 539, 541; 由參考例1a製備之化合物
20	ESI+: 539, 541; 由參考例1b製備之化合物
21	ESI+: 527, 529
22	ESI+: 509, 511
23	ESI+: 423, 425
24	ESI+: 541, 543
25	ESI+: 569, 571
26	ESI+: 439, 441 [M+Na] ⁺
27	APCI/ESI+: 327
28	ESI+: 539
29	
30	ESI+: 376, 378
31	ESI+: 340, 342
32	EI: 306, 308

Rf	數據
33	APCI/ESI+: 339
34	APCI/ESI+: 307
35	EI: 280, 282
36	EI: 294, 296
37	EI: 264, 266
38	EI: 294, 296
39	ESI+: 321, 323
40	ESI+: 309, 311
41	ESI+: 307, 309
42	ESI+: 323, 325
43	EI: 362, 364
44	ESI+: 357, 359
45	EI: 268, 270
46	ESI+: 321, 323
47	EI: 250, 252
48	ESI+: 315, 317
49	ESI+: 301, 303
50	ESI+: 315, 317
51	ESI+: 341, 343
52	ESI+: 329, 331
53	ESI+: 327, 329
54	ESI+: 365, 367 [M+Na] ⁺
55	ESI+: 383, 385
56	ESI+: 377, 379
57	ESI+: 341, 343
58	EI: 444, 446
59	ESI+: 281, 283
60	APCI/ESI+: 356, 358
61	ESI+: 209
62	ESI+: 237
63	ESI+: 300, 302
64	
65	ESI+: 601
66	ESI+: 346
67	ESI+: 390
68a	ESI+: 196, 198
68b	ESI+: 196, 198
69	ESI+: 153, 155
70	ESI+: 469
71	ESI+: 485, 487
72	ESI+: 513
73	ESI+: 529, 531
74	ESI+: 547, 549
75	ESI+: 503, 505

Rf	數據
76	ESI+: 515
77	ESI+: 561
78	ESI+: 356, 358
79	ESI+: 571
80	ESI+: 576
81	ESI+: 525
82	ESI+: 538
83	
84	APCI/ESI+: 309
85	
86	
87	
88	
89	ESI+: 602, 604
90	
91	ESI+: 548
92	EI: 268, 270
93	EI: 316, 318
94	APCI/ESI+: 341
95	ESI+: 331, 333 [M+Na]+
96	EI: 296, 298
97	ESI+: 297, 299
98	ESI+: 345, 347 [M+Na]+
99	ESI+: 311, 313
100	ESI+: 331, 333 [M+Na]+
101	ESI+: 347, 349 [M+Na]+
102	ESI+: 365, 367
103	ESI+: 359, 361
104	ESI+: 323, 325
105	EI: 282, 284
106	EI: 284, 286
107	EI: 288, 290
108	ESI+: 283, 285
109	EI: 322, 324
110	ESI+: 281, 283
111	EI: 254, 256
112	EI: 312, 314
113	EI: 302, 304
114	EI: 266, 268
115	EI: 270, 272
116	
117	EI: 406, 408
118	
119	ESI+: 241 [M+Na]+

Rf	數據
120	ESI+: 615, 617; 由參考例15a製備之化合物
121	ESI+: 615, 617; 由參考例15b製備之化合物
122	ESI+: 473, 475
123	ESI+: 579, 581; 由參考例16a製備之化合物
124	ESI+: 559, 561
125	ESI+: 579, 581; 由參考例16b製備之化合物
126	ESI+: 559, 561
127	ESI+: 523, 525
128	ESI+: 497, 499
129	ESI+: 360, 362
130	ESI+: 324, 326
131	EI: 300, 302
132	
133	
134	ESI+: 195 [M+Na] ⁺
135	EI: 278, 280
136	ESI+: 340, 342
137	
138	ESI+: 273 [M+Na] ⁺
139	ESI+: 284, 286
140	ESI+: 530, 532
141	ESI+: 574, 576
142	ESI+: 482
143	ESI+: 490
144	ESI+: 510, 512
145	ESI+: 499, 501
146	ESI+: 543, 545
147	ESI+: 476
148	ESI+: 520
149	ESI+: 480, 482
150	APCI/ESI+: 479
151	ESI+: 223 [M+Na] ⁺
152	ESI+: 479, 481
153	EI: 452, 454
154	ESI+: 553, 555
155	ESI+: 559, 561 [M+Na] ⁺
156	ESI+: 281, 283
157	ESI+: 390
158	ESI+: 374
159	CI+: 267, 269
160	ESI+: 279, 281
161	ESI+: 529, 531
162	ESI+: 573, 575
163	ESI+: 526

Rf	數據
164	ESI+: 513
165	ESI+: 510
166	ESI+: 497
167	ESI+: 530
168	ESI+: 526
169	ESI+: 287, 289
170	EI: 268, 270
171	
172	ESI+: 613
173	NMR-CDCl ₃ : 1.33 (s, 6H), 2.32 (br s, 2H), 3.90 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 5.51 (s, 1H), 5.86 (s 1H), 6.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.68 (br s, 1H)
174	NMR-CDCl ₃ : 1.46 (s, 6H), 4.55 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H),
175	ESI+: 557
176	ESI+: 554

參考例 1a,b

[0278] 在氬氛圍下在冰浴中將氰酸銀 (397mg , 2.65mmol)加至 6-溴 -4-亞甲基 -4',5'-二氫 -3'H,4H-螺[吡啶 -3,2'- 呋喃] (497mg , 1.77mmol) 在 EtOAc (2.5ml) 和 MeCN(2.5ml)中的冰冷凍溶液。將碘(673mg , 2.65mmol)加至混合物。在冰浴中攪拌 30 分鐘和在周圍溫度下 30 分鐘之後。混合物經過矽藻土過濾。用 Na₂S₂O₃ 飽和水溶液洗滌濾液。將有機層用鹽水洗滌，經過 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，及蒸發濾液以產生油。將油溶解在 THF(5mL)中並在冰浴冷卻下添加 NH₃ (4.5mL , 9.0mmol)之 2M EtOH 溶液。將混合物在冰浴冷卻下攪拌過夜和在 70℃ 經 1 小時。在真空中濃縮之後，將殘餘物用 NaHCO₃ 飽和水溶液稀釋並用 CHCl₃ 萃取。將有機層用鹽水洗滌，經過 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，及蒸發掉濾液。藉由矽凝膠層析法 (CHCl₃/EtOH=100 : 0-90 : 10)純化殘餘物以產生 6'-溴 -

4,5-二氫-3H-二螺[呋喃-2,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-胺的極性較小的非鏡像異構物(178mg)和 6'-溴-4,5-二氫-3H-二螺[呋喃-2,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-胺之極性非鏡像異構物(367mg)。

參考例 6

[0279] 在氬氛圍下，經過 5 分鐘在冰-水浴中將碘(649 mg, 2.56 mmol)加至 6-溴-2,2-二甲基-4-亞甲基-4H-螺[吡啶-3,3'-氧呋喃](504 mg, 1.71 mmol)、氰酸銀(384 mg, 2.56 mmol)和 EtOAc-MeCN (1:1, 5.0 mL)的混合物。在相同溫度下攪拌 30 分鐘之後，混合物經過矽藻土墊過濾。將濾液用飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液和鹽水洗滌，經過 MgSO_4 乾燥和過濾。在減壓下濃縮濾液之後，將殘餘物溶解在 THF (5.0 mL)中。將溶液加至在冰-水浴中的氨之 2M EtOH 溶液(10.7 mL, 21.4 mmol)。將混合物在浴中攪拌 1 小時和在 70℃ 攪拌 3 小時。冷卻至周圍溫度之後，將 NH-矽凝膠加至反應混合物，及在減壓下濃縮混合物。用管柱層析法在矽凝膠上(CHCl_3 -EtOH, EtOH 的線性梯度從 0 至 20%)純化殘餘物以提供 6'-溴-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧呋喃]-2-胺(483 mg)。

參考例 19

[0280] 將 {6'-[5-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧呋喃]-2-基}亞胺基二碳酸二-

第三-丁酯(220 mg, 0.372 mmol)、矽凝膠(中性; 660 mg)和甲苯(2.2 mL)的混合物在 100°C 攪拌 3 小時。將混合物冷卻至周圍溫度, 及在減壓下濃縮。用管柱層析法在矽凝膠上(CHCl_3 -MeOH, MeOH 的線性梯度從 0 至 10%)純化殘餘物提供 6'-[5-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-胺(92.4 mg)。

實例 27

[0281] 將(6'-{[(5-氯吡啶-2-基)羰基]胺基}-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-基)胺基甲酸第三-丁酯(217 mg, 0.410 mmol)、矽凝膠(中性; 651 mg)及甲苯(4 mL)的混合物在 120°C 攪拌 80 分鐘。將反應混合物冷卻至周圍溫度並在減壓下濃縮。用管柱層析法在矽凝膠上(用 $\text{EtOH}/\text{CHCl}_3=0/100$ 至 20/80 溶析)純化殘餘物提供 N-(2-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-6'-基)-5-氯吡啶-2-甲醯胺(144 mg)。

參考例 31

[0282] 將三氟乙酸(1.30 mL, 17.0 mmol)在周圍溫度下加至(6'-{[(5-氟吡啶-2-基)羰基]胺基}二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-基)胺基甲酸第三-丁酯(135 mg, 0.288 mmol)和 CH_2Cl_2 (5.4 mL)的混合物。在相同溫度下攪拌 2 小時之後, 在減壓下濃縮混合物。將殘餘物分溶在 CHCl_3 和飽和 NaHCO_3 水溶液之間。將有機層用水洗滌,

經過 Na_2SO_4 乾燥和過濾。在減壓下濃縮濾液，及用管柱層析法在矽凝膠上(CHCl_3 -EtOH，EtOH 的線性梯度從 0 至 20%)純化殘餘物以提供 N-(2''-胺基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-6'-基)-5-氟吡啶-2-甲醯胺(43.6 mg)。

參考例 39

[0283] 將[6'-(6-甲氧基吡啶-2-基)二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-基]亞胺基二碳酸二-第三-丁酯(160mg，0.289 mmol)和 $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (275 mg，1.45 mmol)在 MeCN(3.2 mL)中的混合物於 40℃ 攪拌 4 小時。用 CHCl_3 稀釋之後，將有機層用飽和 NaHCO_3 水溶液和鹽水洗滌，經過 Na_2SO_4 乾燥，及在真空中濃縮。藉由矽凝膠層析法(CHCl_3 : MeOH=99 : 1-95 : 5)純化殘餘物且然後用 EtOAc 洗滌殘餘物以提供 6'-(6-甲氧基吡啶-2-基)二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-胺(40 mg)。

參考例 40

[0284] 將正丁基鋰(在正己烷中之 2.64M 溶液，2.39 mL，6.32 mmol)逐滴加至於 -78℃ 之 2-氟-6-碘苯腈(1560 mg，6.32 mmol)在 THF(16 mL)中的溶液。將混合物於 -78℃ 攪拌 0.5 小時並將 N-(6-溴-4H-螺[吡啶-3,1'-環丙烷]-4-亞基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1500mg，4.21 mmol)在 THF(5 mL)中的溶液加至該溶液。將混合物在 -78℃ 攪拌 1 小時和在室溫下過夜。將 NH_4Cl 飽和水溶液加至混合物。

用 EtOAc 萃取混合物並在真空中濃縮有機層。藉由矽凝膠層析法(己烷/AcOEt=100 : 0-0 : 100, 然後 CHCl₃ : MeOH=85 : 15)純化殘餘物以產生 6'-溴-4''-氟二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',1''-異吲哚]-3''-胺(469 mg)。

參考例 41

[0285] 將 6-溴-4-亞甲基-4H-螺[吡啶-3,3'-氧坦](1.50 g, 5.62 mmol)加至在冰-水浴中之硫氰酸銀(3.73 g, 22.5 mmol)、碘(2.85 g, 11.2 mmol)和甲苯(15 mL)的混合物。在周圍溫度下攪拌過夜之後, 混合物過濾經過矽藻土墊(用 EtOAc 洗滌)。將濾液用飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液和鹽水洗滌, 經過 MgSO₄ 乾燥和過濾。在減壓下濃縮濾液。將殘餘物和 THF (15 mL)的混合物加至在冰-水浴中的氨(2.0 M 在 EtOH 中, 30 mL)。在相同溫度下攪拌 1 小時之後, 將混合物在周圍溫度下攪拌 2.5 天。將混合物分溶在 MeOH-CHCl₃ (1 : 9)和水之間。將有機層經過 Na₂SO₄ 乾燥和過濾。在減壓下濃縮濾液, 及用管柱層析法在矽凝膠上(CHCl₃-EtOH, EtOH 的線性梯度從 0 至 5%)純化殘餘物提供 6'-溴二螺[氧坦-3,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噻唑]-2''-胺(1.26 g)。

參考例 43

[0286] 將(6'-溴二螺[1,3-噻唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-基)亞胺基二碳酸二-第三-丁酯(150mg, 0.286 mmol)、3-

氯吡啶-2-胺(184mg, 1.43 mmol)、(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮-鈹(3:2)(52mg, 0.057 mmol)、二-(第三-丁基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(97mg, 0.23 mmol)及Cs₂CO₃(279mg, 0.857 mmol)在1,4-二噁烷(7.5 ml)中的混合物在100℃攪拌48小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度，並分溶在CHCl₃和水之間。將有機層經過Na₂SO₄乾燥，及過濾。將殘餘物溶解在甲苯中，及添加矽凝膠(中性)，及在130℃攪拌3小時。將混合物在減壓下濃縮，及藉由矽凝膠管柱層析法(CHCl₃/MeOH=100:0-85:15)純化以產生非晶質，其用CHCl₃/己烷洗滌以產生6'-(3-氯吡啶-2-基)胺基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧呔]-2-胺(28mg)。

參考例 46

[0287] 將(6'-溴三螺[環丁烷-1,2'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑-3',3'''-氧呔]-2''-基)亞胺基二碳酸二-(第三-丁酯(100 mg, 0.177 mmol)，接著溴化異丁鋅(0.5 M THF 溶液，1.1 mL)加至在氬氛圍下之乙酸鈹(II)(7.9 mg, 0.035 mmol)和聯苯-2-基(二-(第三-丁基)膦(5.3 mg, 0.018 mmol)在THF(5 mL)中的攪拌混合物。將反應混合物在室溫下攪拌17小時，且然後用H₂O和鹽水停止反應。用氯仿將所得混合物萃取3次。將合併之有機層經過硫酸鎂乾燥並在減壓下濃縮。將粗製產物溶解在甲苯(6 mL)中。將矽凝膠(中性；600 mg)加至溶液，及將所得懸浮液在100℃攪拌1小

時。冷卻和濃縮之後，藉由矽凝膠管柱層析法 (EtOH/CHCl₃=0 : 100-20 : 80) 接著管柱層析法 (NH-矽凝膠，EtOAc/己烷=20 : 80 - 100 : 0) 純化殘餘物以提供 6'-異丁基三螺[環丁烷-1,2'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑-3',3'''-氧呔]-2''-胺 (20mg)。

參考例 48

[0288] 將乙炔基環丙烷 (0.063 mL, 0.75 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (10 mg, 0.015 mmol) 和 CuI (5.7 mg, 0.030 mmol) 在室溫下加至 [6'-(5-溴吡啶-3-基)三螺[環丁烷-1,2'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑-3',3'''-氧呔]-2''-基]亞胺基二碳酸二-第三-丁酯 (48 mg, 0.075 mmol) 在 Et₃N (0.67 ml) 中的攪拌溶液並將混合物密封並在 150°C 微波照射 1 小時。將活性炭 (約 100 mg) 加至此混合物並將混合物攪拌 1 小時以移除鈀殘餘物。將混合物通過矽藻土墊。蒸發濾液以產生殘餘物。將矽凝膠 (500 mg) 加至殘餘物在甲苯 (3 ml) 中的溶液並將混合物回流 2 小時。將混合物通過矽藻土墊並蒸發濾液以產生粗製產物，其用管柱層析法 (MeOH 在 CHCl₃ 中 =0 至 10%) 純化以產生 6'-[5-(環丙基乙炔基)吡啶-3-基]三螺[環丁烷-1,2'吡啶-4',4''-[1,3]噁唑-3',3'''-氧呔]-2''-胺 (5 mg)。

參考例 49

[0289] 將 6'-(2-甲基咪唑並[1,2-a]吡啶-6-基)三螺[環

丁烷-1,2'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑-3',3'''-氧坦]-2''-胺(66mg, 0.16mmol)、乙酸(27 μ l, 0.06mmol)和 PtO₂ (13mg)在 EtOH (3.3ml)中的懸浮液在氬氛圍下於 3 atm 在室溫下攪拌 8 小時。將乙酸(63 μ l)加至混合物,並將混合物在氬氛圍下於 3 atm 在室溫下攪拌 38 小時。將混合物經過矽藻土墊過濾。且然後將濾液在減壓下濃縮。藉由矽凝膠管柱層析法(28%NH₄OH/EtOH/CHCl₃=2:20:80)純化所得殘餘物,接著在 iPr₂O 中研磨和過濾以產生 6'-(2-甲基-5,6,7,8-四氫咪唑並[1,2-a]吡啶-6-基)三螺[環丁烷-1,2'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑-3',3'''-氧坦]-2''-胺(56mg)。

參考例 51a,b

[0290] 使用超臨界 CO₂/[MeOH 與 0.1%二乙胺](70:30)在 Chiralcel OD-H 管柱(Daicel, 10 $\times$ 250 mm)上以流速 10 mL/分鐘溶析(40 $^{\circ}$ C 管柱溫度)使 2',2'-二甲基-6'-(嘧啶-5-基)二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3'''-氧坦]-2-胺(489 mg, 1.39 mmol)進行層析法。第一個峰(滯留時間=3.44 分鐘)提供 2',2'-二甲基-6'-(嘧啶-5-基)二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3'''-氧坦]-2-胺之鏡像異構物(220 mg),及第二個峰(滯留時間=6.92 分鐘)提供 2',2'-二甲基-6'-(嘧啶-5-基)二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3'''-氧坦]-2-胺之另一鏡像異構物(215 mg)。

參考例 52a,b

[0291] 使用超臨界 CO₂/[MeOH 與 0.1%二乙胺] (65/35)在 Chiralcel OZ-H 管柱(10×250 mm)上以流速 10 mL/分鐘溶析(40℃管柱溫度)使 6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-胺(330 mg, 0.96 mmol)進行層析法。將第一個峰(滯留時間=3.62 分鐘)在真空中濃縮,並溶解在 EtOAc(3 mL)中且然後添加己烷(20 mL)。藉由過濾收集所產生之沈澱物,用己烷洗滌並在真空中乾燥以產生 6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-胺之鏡像異構物(108 mg)。將第二個峰(滯留時間=6.27 分鐘)在真空中濃縮,並溶解在 EtOAc (3 mL)中和添加己烷(20 mL)。藉由過濾收集所產生之沈澱物,用己烷洗滌並在真空中乾燥以產生 6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-胺之其他鏡像異構物(80 mg)。

參考例 53a,b

[0292] 使用超臨界 CO₂/[MeOH 與 0.1%二乙胺] (70 : 30)在 Chiralcel AD-H 管柱(10×250 mm)上以流速 10 mL/分鐘溶析(40℃管柱溫度)使 6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-胺(400 mg, 1.39 mmol)進行層析法。第一個峰(滯留時間=5.81 分鐘)提供 6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-胺之鏡像異構物(160 mg),及第二個峰(滯留時間=9.25 分鐘)提供 6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]二螺

[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧呔]-2-胺之其他鏡像異構物 (170 mg)。

參考例 54

[0293] 將(6'-溴-2',2'-二甲基二螺[氧呔-3,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-基)亞胺基二碳酸二-第三-丁酯(268 mg, 0.471 mmol)、嘧啶-5-基硼酸(175 mg, 1.41 mmol)、雙(三苯膦)二氯化鈀(II)(33.0 mg, 0.047 mmol)和 Na_2CO_3 (150 mg, 1.41 mmol)在二噁烷-水(4:1, 5.4 mL)中的混合物在 100°C 攪拌 1.5 小時。將肆(三苯膦)鈀(0)(272 mg, 0.235 mmol)加至混合物並將混合物在 100°C 攪拌 1.5 小時。將木炭加至混合物並將混合物在 50°C 攪拌 30 分鐘。將混合物經過矽藻土墊過濾(用 EtOAc 溶析)並用水和鹽水洗滌濾液。將有機層經過 MgSO_4 乾燥和過濾, 及在減壓下濃縮濾液。將甲苯(2.7 mL)和矽凝膠(中性; 804 mg)加至殘餘物, 並將混合物在 110°C 攪拌 1 小時。反應混合物在減壓下濃縮之後, 用管柱層析法在矽凝膠上(CHCl_3 -EtOH, EtOH 的線性梯度從 0 至 20%)純化殘餘物, 然後用管柱層析法在胺基矽凝膠上(己烷-EtOAc, EtOAc 的線性梯度從 0 至 90%)再純化。將純化之產物溶解在二噁烷(5.0 mL)中並添加 HCl(在二噁烷中之 4 M, 0.049 mL, 0.198 mmol)。將混合物在周圍溫度下攪拌 2 小時。在減壓下濃縮之後, 將殘餘物與 IPE 一起研磨, 藉由過濾收集並用 IPE 洗滌。在減壓下於 30°C 乾燥固體以提供 2',2'-二甲基-

6'-(嘧啶-5-基)二螺[氧呔-3,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噻唑]-2''-胺基鹽酸鹽(62.6 mg)。

參考例 55

[0294] 在氬氣氛圍下，將 1H-吡啶-4-基硼酸(185 mg, 1.14 mmol)、 K_2CO_3 (237 mg, 1.71 mmol)和雙(三苯膦)二氯化鈦(II)(40 mg, 0.057 mmol)加至 (6'-溴二螺[1,3-噻唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧呔]-2-基)亞胺基二碳酸二-第三-丁酯(300 mg, 0.571 mmol)、二噁烷(3.0 mL)和水(1.5 mL)的混合物，並將混合物在 100°C 攪拌 3 小時。將反應混合物冷卻至周圍溫度，分溶在 H_2O 和在 $CHCl_3$ 中的 10% MeOH 之間。將有機層經過 Na_2SO_4 乾燥和過濾，及在減壓下濃縮濾液。用二噁烷(3.0 mL)溶解殘餘物，及將矽凝膠(中性；900 mg)加至混合物。在 110°C 攪拌 2.5 小時之後，將反應混合物冷卻至周圍溫度，及在減壓下濃縮。用管柱層析法在矽凝膠上($CHCl_3$ -EtOH, EtOH 的線性梯度從 0 至 20%)之純化殘餘物提供 6'-(1H-吡啶-4-基)二螺[1,3-噻唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧呔]-2-胺(142 mg)。

參考例 61

[0295] 將[6'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噻唑]-2''-基]亞胺基二碳酸二-第三-丁酯(140mg, 0.25 mmol)、5-溴-1H-吡咯並[2,3-b]吡啶(87mg, 0.44 mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (58mg, 0.050

mmol)及 Na_2CO_3 (80mg, 0.76 mmol)在 1,4-二噁烷- H_2O (2.8 mL, 4 : 1)中的混合物在 100℃ 攪拌 7 小時。用 EtOAc 和 H_2O 稀釋之後，將有機層用 H_2O 洗滌，經過 MgSO_4 乾燥，及在真空中濃縮。藉由矽凝膠層析法 (CHCl_3 : MeOH =100 : 0-85 : 15)純化殘餘物以產生白色固體。以二異丙醚洗滌該固體以產生 6'-(1H-吡咯並[2,3-b]吡啶-5-基)二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-胺 (42mg)。

參考例 65

[0296] 將[2',2'-二甲基-6'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-基]亞胺基二碳酸二-第三-丁酯(282 mg, 0.470 mmol)、2-溴-4-甲氧基吡啶(221 mg, 1.17 mmol)、肆(三苯膦)鈰(0)(271 mg, 0.235 mmol)和 Na_2CO_3 (149 mg, 1.41 mmol)在二噁烷-水(4 : 1, 5.6 mL)中的混合物在 100℃ 攪拌 8 小時。將混合物用 $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$ (1 : 9)稀釋和用水洗滌，然後將有機層經過 MgSO_4 乾燥和過濾。在減壓下濃縮濾液。將甲苯(2.8 mL)和矽凝膠(中性; 846 mg)加至殘餘物，並將混合物攪拌在 120℃ 下 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物之後，用管柱層析法在矽凝膠上(CHCl_3 -EtOH, EtOH 的線性梯度從 0 至 20%)純化殘餘物提供 6'-(4-甲氧基吡啶-2-基)-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-胺(146 mg)。

參考例 75

[0297] 將(6'-溴三螺[環丁烷-1,2'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑-3',3'''-氧坦]-2''-基)亞胺基二碳酸二-第三-丁酯(300 mg, 0.531 mmol)、5-甲基吡啶-3-硼酸(145 mg, 1.06 mmol)、雙(三苯膦)二氯化鈹(II)(37 mg, 0.053 mmol)和 Na_2CO_3 (169 mg, 1.59 mmol)在二噁烷- H_2O (4:1, 6.0 mL)中的混合物在 100°C 攪拌 1 小時。將木炭加至混合物並將混合物在 50°C 攪拌 10 分鐘。經過矽藻土墊過濾混合物(用 EtOAc 溶析)並用 H_2O 和鹽水洗滌濾液。將有機層經過 MgSO_4 乾燥和過濾,並在減壓下濃縮濾液。將甲苯(3.0 mL)和矽凝膠(中性; 900 mg)加至殘餘物,並將混合物在 120°C 攪拌 3 小時。在減壓下濃縮反應混合物之後反應,用管柱層析法在矽凝膠上(CHCl_3 -EtOH, EtOH 的線性梯度從 0 至 20%)純化殘餘物以提供 6'-(5-甲基吡啶-3-基)三螺[環丁烷-1,2'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑-3',3'''-氧坦]-2''-胺(151 mg)。

參考例 108

[0298] 將 6'-溴二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3'''-氧坦]-2-胺(650mg, 2.00 mmol)、[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]硼酸(644 mg, 4.00 mmol)、(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮-鈹(3:2)(92 mg, 0.10 mmol)、二環己基(2',6'-二甲氧基聯苯-2-基)膦(164 mg, 0.400 mmol)及 K_3PO_4 (1.70 g,

8.00 mmol)在 DMF(13 mL)中的混合物在氬氛圍下於 110℃ 攪拌 16 小時。用矽藻土過濾移除所形成的沈澱物和用 CHCl_3 洗滌。在真空中濃縮濾液。藉由矽凝膠層析法 (CHCl_3 : MeOH =99 : 1-95 : 5)純化殘餘物以產生 6'-[5-(丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基]二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧呔]-2-胺(310 mg)。

● 參考例 114

[0299] 將 6'-溴-5H-二螺[1,4-噁吡啶(oxazinane)-3,4'-吡啶-3',3''-氧呔]-5-硫酮(200 mg, 0.561 mmol)和氨(在 EtOH 中之 2 M, 6.0 mL)的混合物在周圍溫度下攪拌 1 週。在減壓下濃縮反應混合物, 及用管柱層析法在胺基矽凝膠上(CHCl_3 -EtOAc, EtOAc 的線性梯度從 0 至 50%, 然後 CHCl_3 -EtOH, EtOH 的線性梯度從 0 至 20%)純化殘餘物以提供 6'-溴-6H-二螺[1,4-噁吡啶-3,4'-吡啶-3',3''-氧呔]-5-胺(123 mg)。

● 參考例 115

[0300] 將(6'-溴三螺[環丁烷-1,2'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑-3',3'''-氧呔]-2''-基)亞胺基二碳酸二-第三-丁酯(300 mg, 0.531 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯-1,3,2-二氧雜硼烷(150 mg, 0.584 mmol)、乙酸鉀(91.1 mg, 0.928 mmol)和雙(三苯膦)二氧化鈹(II)(37 mg, 0.053 mmol)在二噁烷(2.4 mL)中的混合物在 100℃ 攪拌 7 小時。

將 3-溴-2-氰基吡啶 (243 mg, 1.33 mmol)、 Na_2CO_3 (225 mg, 2.12 mmol) 和水 (0.60 mL) 加至混合物，並將混合物在 100°C 攪拌 2 小時。將混合物用木炭處理，及過濾。將濾液分溶在 EtOAc 和水之間。將有機層用鹽水洗滌，經過 MgSO_4 乾燥，過濾，及蒸發濾液以產淺棕色油。將該油溶解在甲苯 (3.0 mL) 中並將矽凝膠 (中性；900 mg) 加至混合物。將混合物回流 1 小時。蒸發掉溶劑。矽凝膠管柱層析法 (CHCl_3 -EtOH, EtOH 的線性梯度從 0 至 10%) 提供固體。在 Et_2O 中研磨固體，藉由過濾收集，用 Et_2O 洗滌並在減壓下於 70°C 乾燥以產生 3-(2''-胺基三螺[環丁烷-1,2'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑-3',3'''-氧坦]-6'-基)吡啶-2-甲腈 (141 mg)。

參考例 116

[0301] 將 3-溴-2-氟-5-甲基吡啶 (202 mg, 1.06 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯-1,3,2-二氧雜硼烷 (300 mg, 1.17 mmol)、乙酸鉀 (208 mg, 2.12 mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (37 mg, 0.053 mmol) 在二噁烷 (4 mL) 中的混合物在 100°C 攪拌 3 小時。將 (6'-溴三螺[環丁烷-1,2'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑-3',3'''-氧坦]-2''-基)亞胺基二碳酸二-第三-丁酯 (300 mg, 0.531 mmol)、碳酸鈉 (225 mg, 2.12 mmol) 和 H_2O (1 mL) 加至混合物，並將混合物在 100°C 攪拌 1.5 小時。將混合物用木炭處理，及過濾。將濾液分溶在 EtOAc 和水之間。將有機層用鹽水洗滌，經過 MgSO_4

乾燥，過濾，及蒸發濾液以產生淺棕色油。將該油溶解在甲苯(5 mL)中和將矽凝膠(中性；600 mg)加至混合物。將混合物回流 1 小時。蒸發掉溶劑。矽凝膠管柱層析法(CHCl_3 -EtOH，EtOH 的線性梯度從 0 至 20%)提供固體。將固體在 Et_2O 中研磨和藉由過濾收集，用 Et_2O 洗滌並在真空中於 70°C 乾燥以產生 6'-(2-氟-5-甲基吡啶-3-基)三螺[環丁烷-1,2'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑-3',3'''-氧坦]-2''-胺(130 mg)。

參考例 136

[0302] 將(6'-溴三螺[環丁烷-1,2'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑-3',3'''-氧坦]-2''-基)亞胺基二碳酸二-第三-丁酯(14.1 mg)、2-氟-5-甲氧基苯基硼酸(12.7 mg)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5.3 mg)和 1M Na_2CO_3 水溶液(0.1 mL)在二噁烷(0.4 mL)中的混合物在 100°C 攪拌 2 小時。藉由使用 Chem Elut 筒(Agilent Technologies)過濾混合物並用 CHCl_3 洗滌。蒸發濾液以產生棕色油狀物。將該油溶解在甲苯(0.5 mL)中並將矽凝膠(中性；50 mg)加至混合物。將混合物在 100°C 攪拌 1 小時。過濾混合物並用 CHCl_3 洗滌。蒸發濾液。用 HPLC(管柱：Waters SunFire™ Prep C_{18} OBD™ 5 微米， 19×100 mm；MeOH/0.1% HCOOH 水溶液 11/89 至 95/5(v/v))純化殘餘物和提供 6'-(2-氟-5-甲氧基苯基)三螺[環丁烷-1,2'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑-3',3'''-氧坦]-2''-胺(1.5 mg)。

參考例 146

[0303] 將(6'-溴-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-基)亞胺基二碳酸二-第三-丁酯(13.8 mg)、3-氯-5-氟苯基硼酸(8.7 mg)、Pd(PPh₃)₄(2.9 mg)和 1M 水溶液 Na₂CO₃ (0.063mL)在二噁烷(0.25 mL)中的混合物在 100 °C 攪拌 12 小時。藉由使用 Chem Elut 筒過濾混合物並用 CHCl₃ 洗滌。蒸發濾液。用 HPLC (管柱：Waters SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5 微米，19×100mm；MeOH/ 0.1%水溶液 HCOOH 11/89 至 95/5(v/v))純化殘餘物和提供 6'-(3-氯-5-氟苯基)-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-胺(4.6 mg)。

參考例 174

[0304] 將(6'-溴-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-基)亞胺基二碳酸二-第三-丁酯(13.8 mg)、吡啶-5-硼酸(8.1 mg)、PdCl₂(dppf)(2.0 mg)和 1M K₂CO₃ (0.063mL)水溶液在二噁烷(0.25 mL)中的混合物在 100°C 攪拌 12 小時。藉由使用 Chem Elut 筒過濾混合物並用 CHCl₃ 洗滌。蒸發濾液。用 HPLC (管柱：Waters SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5 微米，19×100mm；MeOH/ 0.1%水溶液 HCOOH 11/89 至 95/5(v/v))純化殘餘物和提供 6'-(1H-吡啶-5-基)-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-胺(4.5 mg)。

參考例 198

[0305] 將 N-羥甲胺鹽酸鹽(133 mg, 1.59 mmol)和吡啶(126 mg, 1.59 mmol)加至 N-[5'',5''-二氟-6'-(嘧啶-5-基)-5'',6''-二氫二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁吡]-2''-基]苯甲醯胺(76 mg, 0.16 mmol)在乙醇(4 mL)中的溶液，並將混合物在 70℃ 攪拌 27 小時。冷卻之後，添加 H₂O 和鹽水並用氯仿萃取混合物。將有機層經過 MgSO₄ 乾燥和濃縮。藉由矽凝膠層析法(EtOAc/己烷=50 : 50 - 100 : 0 且然後 EtOH/CHCl₃=5 : 95)純化殘餘物和用 iPr₂O 洗滌所得固體以產生 5'',5''-二氟-6'-(嘧啶-5-基)-5'',6''-二氫二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁吡]-2''-胺(36 mg)。

參考例 214

[0306] 將 6'-溴-5''H-二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',3''-[1,4]噁吡烷(oxazinane)]-5''-硫酮(391 mg, 1.15 mmol)在氨在乙醇中之 2M 溶液(60 mL, 120 mmol)中的懸浮液用氫過氧化第三-丁基(在癸烷中之 5.0-6.0 M 溶液, 4.60 mL)處理。將混合物在室溫下攪拌 1 小時，接著添加甲醇(10 mL)。在室溫下攪拌 5 小時之後，過濾出不溶物質。將濾液倒進碳酸氫鈉飽和水溶液並用氯仿萃取。將有機層用碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌三次，經過硫酸鈉乾燥，及蒸發。藉由矽凝膠層析法(NH-矽凝膠，己烷 : EtOAc=100 : 0-0 : 100)純化殘餘物以產生 6'-溴-6''H-二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',3''-[1,4]噁吡]-5''-胺(247 mg)。

參考例 215

[0307] 以與如製備例 83 和參考例 31 中所述之方法相同的方式，使用 (6'-溴-6''H-二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',3''-[1,4]噁吡]-5''-基)亞胺基二碳酸二-第三-丁酯作為起始材料製備 6'-(嘧啶-5-基)-6''H-二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',3''-[1,4]噁吡]-5''-胺基。

參考例 216

[0308] 將碘甲烷(967mg, 6.82 mmol)和 1M NaOH 水溶液(0.68 mL, 0.68 mmol)加至 1-[6-溴-4-(1,1-二氟-2-羥乙基)-4H-螺[吡啶-3,1'-環丙烷]-4-基]硫脲(268 mg, 0.682 mmol)在 MeOH (2.7 mL)中的溶液。將混合物在 60℃ 攪拌 3 小時。冷卻之後，將 H₂O 和鹽水加至混合物。用 CH₂Cl₂ 萃取混合物。將萃取物經過乾燥 MgSO₄ 和濃縮。

[0309] 使用矽凝膠管柱層析法(EtOAc-己烷，EtOAc 的線性梯度從 1 至 100%)之純化提供固體(177 mg)。將 1M NaOH 水溶液(0.68 mL, 0.68 mmol)加至固體在 MeOH (2.7 mL)中的溶液。將混合物在 60℃ 攪拌 5 小時。冷卻之後，將 H₂O 和鹽水加至混合物。用 EtOAc 萃取混合物。將萃取物經過 MgSO₄ 乾燥和濃縮。使用矽凝膠管柱層析法(EtOAc-己烷，EtOAc 的線性梯度從 1 至 100%)之純化提供 6'-溴-5'',5''-二氟-5'',6''-二氫二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁吡]-2''-胺(145 mg)。

參考例 217

[0310] 將氰酸銀(5.4 g, 36 mmol)在氬氛圍下、用冰浴冷卻下加至 6-溴-2,2-二甲基-4-亞甲基-4H-螺[吡啶-3,1'-環丙烷](6.72 g, 24 mmol)在乙酸乙酯(67.2 ml)和乙腈(67.2 ml)中的溶液。將碘(9.17 g, 36 mmol)加至混合物。將混合物在 0℃ 攪拌 2 小時和過濾。用乙酸乙酯洗滌濾餅和將濾液分溶在乙酸乙酯和飽和硫代硫酸鈉水溶液之間。將有機層用鹽水洗滌，經過無水硫酸鎂乾燥，及在真空中濃縮。

[0311] 將殘餘物溶解在四氫呋喃(69 mL)中和將溶液加至在用冰浴冷卻下之 2M 乙醇性氨(151mL, 302 mmol)。將混合物在室溫下攪拌過夜，及在真空中濃縮。

[0312] 將殘餘物溶解在 MeOH (30ml)中並添加碳酸氫鈉飽和水溶液。將混合物在室溫下攪拌 1 小時和收集所得沈澱物並在真空中乾燥。將殘餘物與乙酸乙酯/二異丙醚的混合物一起研磨及過濾以提供 6'-溴-2',2'-二甲基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-胺(8.12 g)。

實例 218

[0313] 將[(4S)-6'-{[(5-氯吡啶-2-基)羰基]胺基}-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-基]胺基甲酸第三-丁酯(1.02 g, 1.93 mmol)、矽凝膠(中性; 3.06 g)和甲苯(20.4mL)的混合物在 120℃ 攪拌 3 小時。將反應混合

物冷卻至周圍溫度並在減壓下濃縮。用管柱層析法在矽凝膠上(CHCl_3 -EtOH, EtOH 的線性梯度從 0 至 15%)和然後用 NH-矽凝膠(己烷-EtOAc, EtOAc 的線性梯度從 50 至 100%)純化殘餘物。將純化之產物從 EtOH/ H_2O (1 : 1)再結晶, 及藉由過濾收集該固體並在減壓下乾燥以產生呈晶體之 N-[(4S)-2-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-6'-基]-5-氯吡啶-2-甲醯胺的水合物(547mg)。

實例 223

[0314] 將三氟乙酸(1.8 ml)加至[(4'R)-6'-{[(5-甲氧基吡啶-2-基)羰基]胺基}-2',2'-二甲基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-基]胺基甲酸第三-丁酯(392 mg, 0.769 mmol)在氯仿(3 ml)中的溶液, 並將混合物在室溫下攪拌 2 小時。在真空中濃縮混合物, 及藉由矽凝膠管柱層析法(預管柱: NH-矽凝膠, 主管柱: 中性矽凝膠, 氯仿/甲醇=10 : 0 - 10 : 1)純化殘餘物。將己烷/乙酸乙酯(4 : 1)的混合物加至純化之產物並將混合物在室溫下攪拌過夜。收集沈澱物, 用己烷/乙酸乙酯(4 : 1)的混合物洗滌, 及在真空中乾燥以提供 N-[(4'R)-2''-胺基-2',2'-二甲基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-6'-基]-5-甲氧基吡啶-2-甲醯胺(246 mg)。

實例 224

[0315] 將三氟乙酸(2 ml)加至[(4'R)-6'-({[5-(二氟甲

基)吡啶-2-基]羰基}胺基)-2',2'-二甲基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-基]胺基甲酸第三-丁酯(373 mg, 0.704 mmol)在氯仿(6 ml)中的溶液。將混合物在室溫下攪拌 2 小時並在真空中濃縮。藉由矽凝膠管柱層析法(預管柱：NH-矽凝膠，主管柱：中性矽凝膠，氯仿/甲醇=100：0 - 10：1)純化殘餘物。將己烷和乙酸乙酯(4：1)的混合物加至純化之產物，並將混合物在室溫下攪拌過夜。收集所得沈澱物，用己烷和乙酸乙酯(4：1)的混合物洗滌，及在真空中乾燥以提供 N-[(4'R)-2''-胺基-2',2'-二甲基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-6'-基]-5-(二氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(253 mg)。

參考例 225a,b

[0316] 將(+)-二苯甲醯基-D-酒石酸單水合物(4.1 g, 11 mmol)加至 6'-溴-2',2'-二甲基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-胺(3.7 g, 11 mmol)在甲醇(50 ml)中的溶液。將混合物在室溫下攪拌 5 分鐘並在真空中濃縮，將二噁烷(25 ml)加至殘餘物。將混合物在回流下加熱 5 分鐘，冷卻至室溫並在室溫下攪拌過夜。收集所得沈澱物，用二噁烷洗滌，及在真空中乾燥。將所得粉末溶解在飽和碳酸氫鈉水溶液和氯仿中。用氯仿萃取混合物，並將有機層經過無水硫酸鎂乾燥，及在真空中濃縮以提供(4'R)-6'-溴-2',2'-二甲基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-胺(1.5 g)。將母液在真空中濃縮和以 NH-矽凝膠管柱層析

法 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=20:1$) 純化。以如上所述相同之方式將純化之材料與 (-)-二苯甲醯基-L-酒石酸單水合物 (2.0 g, 5.4 mmol) 一起研磨，其導致 (4'S)-6'-溴-2',2'-二甲基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-胺 (1.2 g) 之分離。

參考例 226

[0317] 將消旋 6'-溴-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-胺 (155 g, 0.44 mol) 和 L-樟腦磺酸 (102 g, 0.44 mol) 在乙醇 (2.7 L) 和水 (340 mL) 中的混合物在 50 °C 加熱直到形成透明溶液。使混合物冷卻至室溫並靜置 48 小時。藉由過濾收集沈澱物，用乙醇洗滌並在減壓下乾燥以提供與 L-樟腦磺酸之鹽 (65.0 g)。將該鹽溶解在水 (500 mL) 中並添加 10% Na_2CO_3 水溶液 (400 mL)。將混合物攪拌 1 小時和用二氯甲烷萃取二次。將合併之萃取物用鹽水 (40 mL) 洗滌，經過 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮以提供 (4S)-6'-溴-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-2-胺 (38.0 g)。

實例 228a,b

[0318] 使用超臨界 CO_2 (超臨界 CO_2 / [EtOH 與 0.1% 二乙胺] = 60 : 40) 在 Chiralcel OD-H 管柱 (10×250 mm) 上以流速 10 mL/分鐘溶析 (40 °C 管柱溫度) 使 N-(2-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-6'-基)-5-氯吡啶-2-甲醯胺 (352 mg, 0.821 mmol) 進行層析法。所收集之第一

個峰的部分(滯留時間=5.23 分鐘)在減壓下濃縮之後，用 EtOH/水(1 : 1)再結晶殘餘物提供呈晶體之 N-[(4R)-2-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-6'-基]-5-氯吡啶-2-甲醯胺的水合物(153 mg, 44%)。所收集之第二個峰(滯留時間=8.16 分鐘)的部分在減壓下濃縮之後，用 EtOH/水(1 : 1)再結晶殘餘物提供呈晶體之 N-[(4S)-2-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-6'-基]-5-氯吡啶-2-甲醯胺(152 mg)的水合物。

實例 229a,b

[0319] 使用超臨界 CO₂ (超臨界 CO₂/EtOH=60 : 40) 在 Chiralcel OD-H 管柱(10×250 mm)上以流速 10 mL/分鐘溶析(40℃管柱溫度)使 N-[2-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-6'-基]-5-甲氧基吡啶-2-甲醯胺(100 mg, 0.235 mmol)進行層析法。所收集之第一個峰(滯留時間=5.25 分鐘)的部分在減壓下濃縮之後，殘餘物與 EtOAc/己烷一起研磨提供 N-[(4S)-2-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-6'-基]-5-甲氧基吡啶-2-甲醯胺(35 mg)。所收集之第二個峰(滯留時間=8.08 分鐘)的部分在減壓下濃縮之後，殘餘物與 EtOAc/己烷一起研磨提供 N-[(4R)-2-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-6'-基]-5-甲氧基吡啶-2-甲醯胺(35 mg)。

實例 230

[0320] 在冰-水浴中將三氟乙酸(68 ml)加至[(4'R)-6'-{[(5-甲氧基吡啶-2-基)羰基]胺基}-2',2'-二甲基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-基]胺基甲酸第三-丁酯(13.75 g, 26.98 mmol)在氯仿(140 ml)中的溶液，並將混合物在室溫下攪拌 3 小時。在真空中濃縮混合物，及藉由矽凝膠管柱層析法(預管柱：NH-矽凝膠；主管柱：中性矽凝膠，氯仿/甲醇=100：0 - 10：1)純化殘餘物。將飽和碳酸氫鈉水溶液加至純化之產物並用氯仿萃取。用鹽水洗滌有機層，經過無水硫酸鈉乾燥，過濾，及在真空中蒸發濾液。藉由矽凝膠管柱層析法(預管柱：鹼性矽凝膠；主管柱：中性矽凝膠，氯仿/甲醇=100：0 - 10：1)純化殘餘物。將純化之產物與一起己烷/乙酸乙酯(4：1)(300 mL)的混合物研磨，並將混合物在 60℃ 攪拌 1 小時和室溫經 4 天。收集沈澱物，用己烷/乙酸乙酯(4：1)之混合物(200 mL)洗滌，及在真空中於 50℃ 下乾燥以提供呈晶體之 N-[(4'R)-2''-胺基-2',2'-二甲基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-6'-基]-5-甲氧基吡啶-2-甲醯胺(8.38 g)。

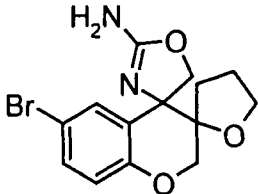
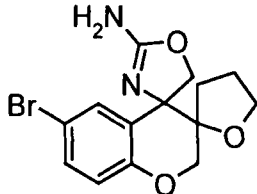
實例 231

[0321] 將氯化氫在乙酸乙酯中的 4M 溶液(0.5 mL, 2 mmol)加至 N-[(4'R)-2''-胺基-2',2'-二甲基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-6'-基]-5-(二氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(800 mg, 1.86 mmol)在 MeOH(10 mL)中的溶液並在真空中濃縮混合物。將殘餘物與 EtOH (10 mL)一起研磨，

並將混合物回流 30 分鐘並在室溫下攪拌過夜。收集沈澱物，用 EtOH(2 mL)洗滌，及在減壓下於 70℃ 乾燥過夜以提供呈晶體之 N-[(4'R)-2''-胺基-2',2'-二甲基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-6'-基]-5-(二氟甲基)吡嘧啶-2-甲醯胺鹽酸鹽(449 mg)。

[0322] 下表中所示之實例和參考例的化合物係以與上述實例或參考例之方法相同的方式使用個別對應起始材料製備。結構和製備方法係顯示於下[表. 4]中，及實例或參考例之化合物的物理化學數據係顯示於下[表. 5]中。

[表. 4]

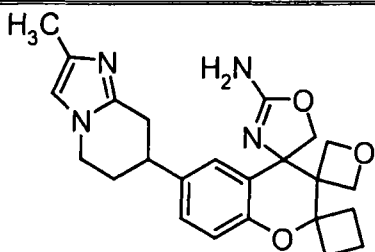
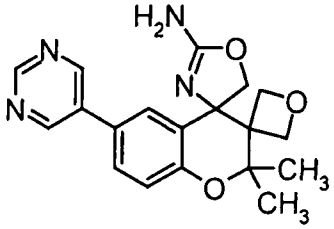
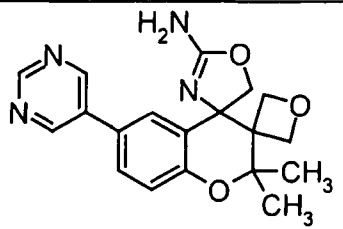
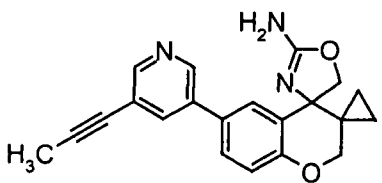
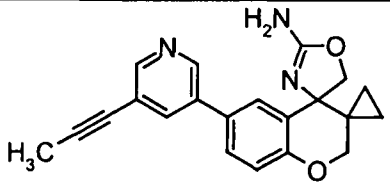
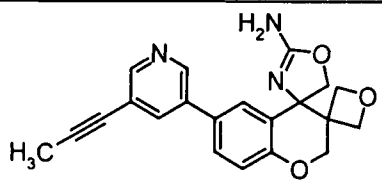
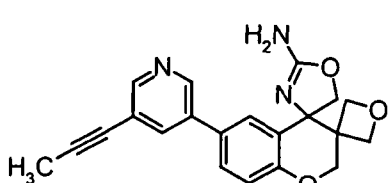
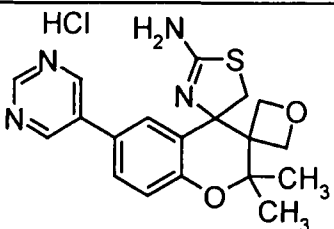
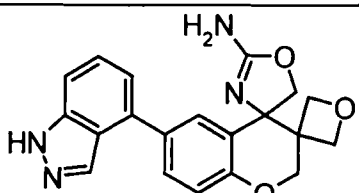
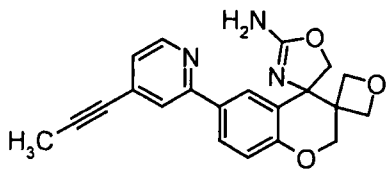
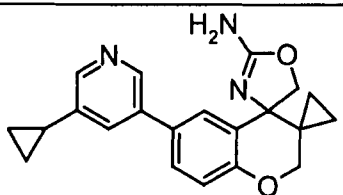
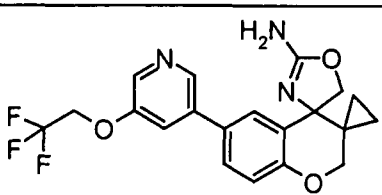
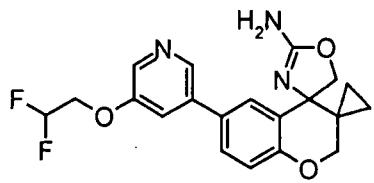
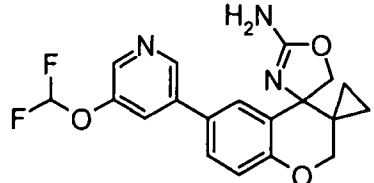
Ex	Syn	結構	Ex	Syn	結構
RP 1a	RP 1a,b		RP 1b	RP 1a,b	

Ex	Syn	結構	Ex	Syn	結構
RP 2	RP6		RP 3	RP6	
RP 4	RP6		RP 5	RP6	
RP 6	RP6		RP 7a	RP 1a,b	
RP 7b	RP 1a,b		RP 8	RP6	
RP 9a	RP 1a,b		RP 9b	RP 1a,b	
RP 10	RP6		RP 11a	RP 1a,b	
RP 11b	RP 1a,b		RP 12a	RP 1a,b	

Ex	Syn	結構	Ex	Syn	結構
RP 12b	RP 1a,b		RP 13a	RP 1a,b	
RP 13b	RP 1a,b		RP 14a	RP 1a,b	
RP 14b	RP 1a,b		RP 15a	RP 1a,b	
RP 15b	RP 1a,b		RP 16a	RP 1a,b	
RP 16b	RP 1a,b		RP 17	RP6	
RP 18	RP6		RP 19	RP19	
RP 20	RP19		RP 21	RP19	

Ex	Syn	結構	Ex	Syn	結構
RP 22	RP19		RP 23	RP19	
RP 24	RP19		RP 25	RP19	
RP 26	RP19		27	E27	
28	E27		RP 29	E27	
30	E27		RP 31	RP31	
RP 32	RP31		RP 33	RP39	
RP 34	RP39		RP 35	RP39	
RP 36	RP39		RP 37	RP39	

Ex	Syn	結構	Ex	Syn	結構
RP 38	RP39		RP 39	RP39	
RP 40	RP40		RP 41	RP41	
RP 42	RP41		RP 43	RP43	
RP 44	RP43		RP 45	RP43	
RP 46	RP46		RP 47	RP46	
RP 48	RP48		RP 49	RP49	

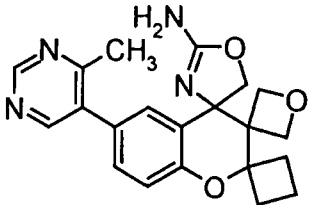
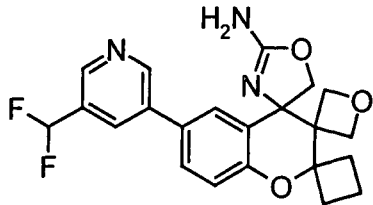
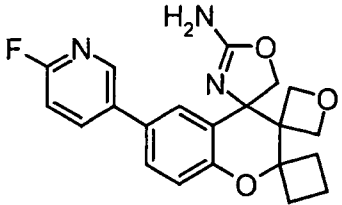
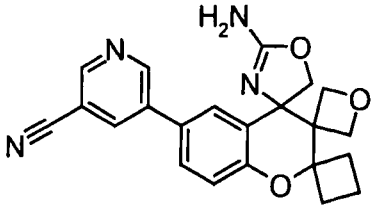
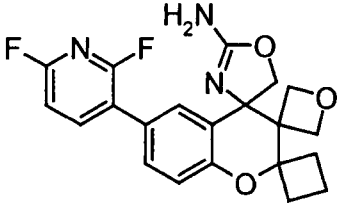
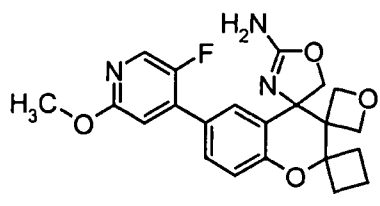
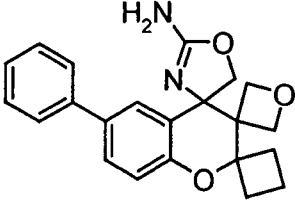
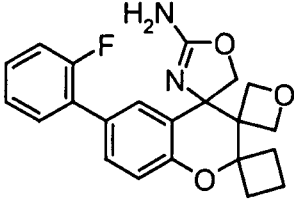
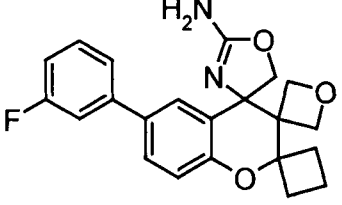
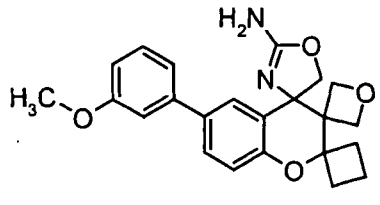
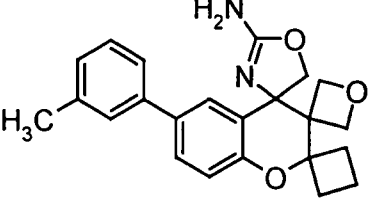
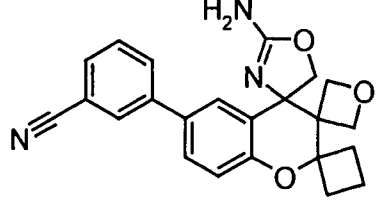
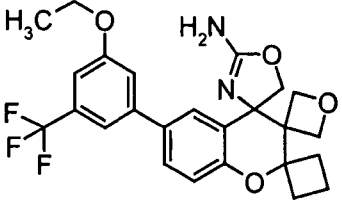
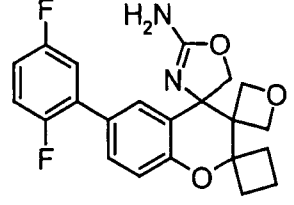
Ex	Syn	結構	Ex	Syn	結構
RP 50	RP49		RP 51a	RP 51a,b	
RP 51b	RP 51a,b		RP 52a	RP 52a,b	
RP 52b	RP 52a,b		RP 53a	RP 53a,b	
RP 53b	RP 53a,b		RP 54	RP 54	
RP 55	RP 55		RP 56	RP 61	
RP 57	RP 61		RP 58	RP 61	
RP 59	RP 61		RP 60	RP 61	

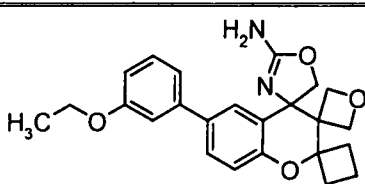
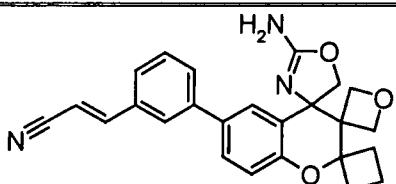
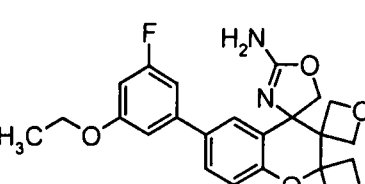
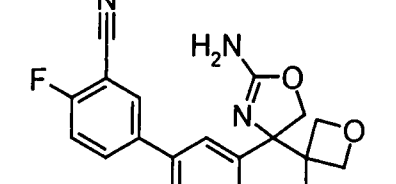
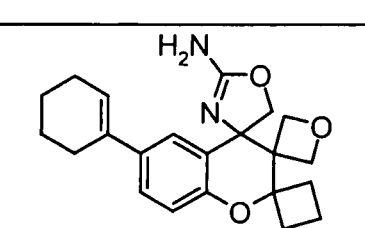
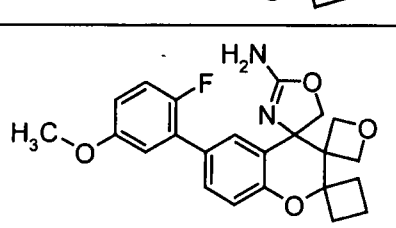
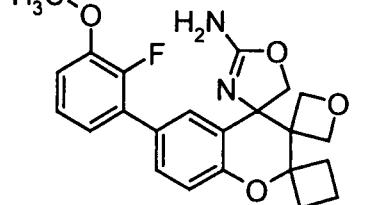
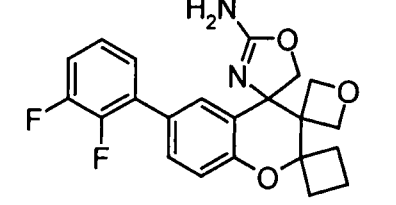
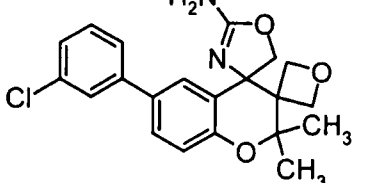
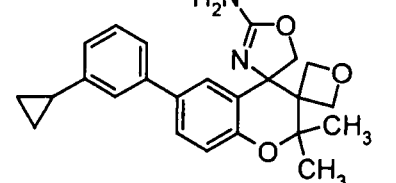
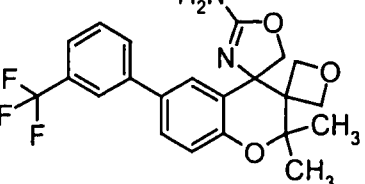
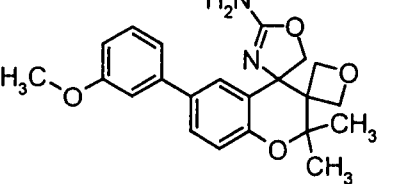
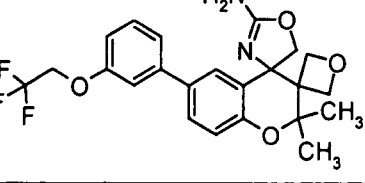
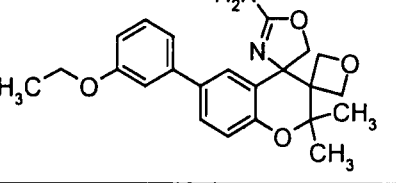
Ex	Syn	結構	Ex	Syn	結構
RP 61	RP 61		RP 62	RP 61	
RP 63	RP 61		RP 64	RP 61	
RP 65	RP 65		RP 66	RP 65	
RP 67	RP 65		RP 68	RP 19	
RP 69	RP75		RP 70	RP75	
RP 71	RP75		RP 72	RP75	
RP 73	RP75		RP 74	RP75	

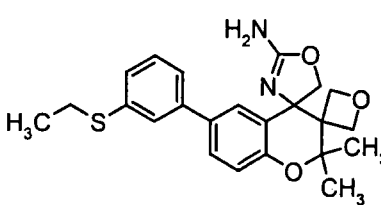
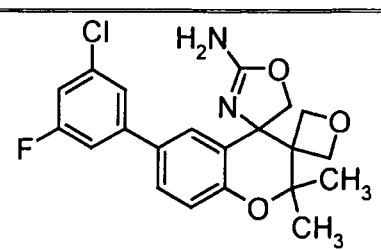
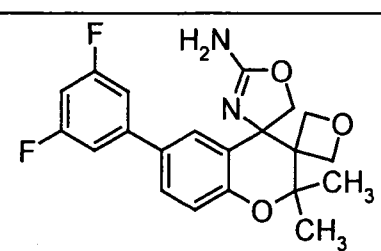
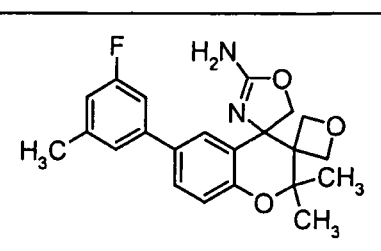
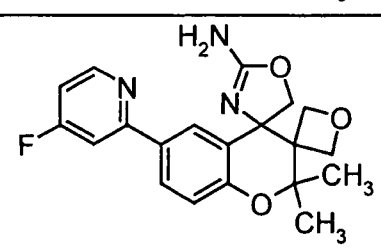
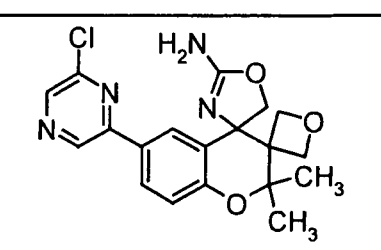
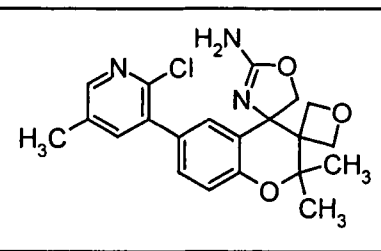
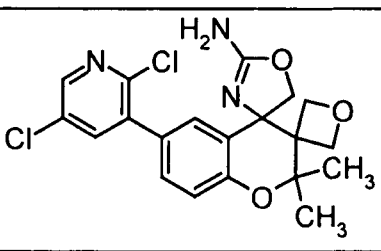
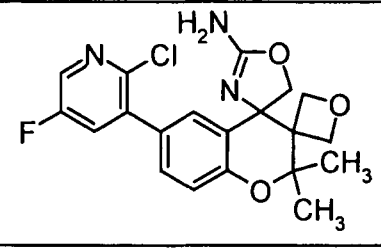
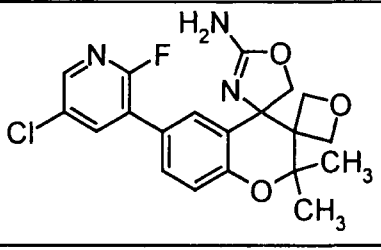
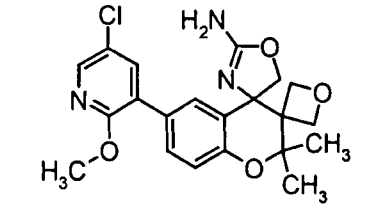
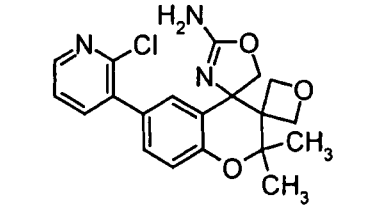
Ex	Syn	結構	Ex	Syn	結構
RP 75	RP75		RP 76	RP75	
RP 77	RP75		RP 78	RP75	
RP 79	RP75		RP 80	RP75	
RP 81	RP75		RP 82	RP75	
RP 83	RP75		RP 84	RP75	
RP 85	RP75		RP 86	RP75	
RP 87	RP75		RP 88	RP75	

Ex	Syn	結構	Ex	Syn	結構
RP 89	RP75		RP 90	RP75	
RP 91	RP75		RP 92	RP75	
RP 93	RP75		RP 94	RP75	
RP 95	RP75		RP 96	RP75	
RP 97	RP75		RP 98	RP75	
RP 99	RP75		RP 100	RP75	
RP 101	RP75		RP 102	RP75	

Ex	Syn	結構	Ex	Syn	結構
RP 103	RP75		RP 104	RP75	
RP 105	RP75		RP 106	RP75	
RP 107	RP75		RP 108	RP108	
RP 109	RP108		RP 110	RP108	
RP 111	RP108		RP 112	RP108	
RP 113	RP108		RP 114	RP114	
RP 115	RP115		RP 116	RP116	

Ex	Syn	結構	Ex	Syn	結構
RP 117	RP116		RP 118	RP116	
RP 119	RP136		RP 120	RP136	
RP 121	RP136		RP 122	RP136	
RP 123	RP136		RP 124	RP136	
RP 125	RP136		RP 126	RP136	
RP 127	RP136		RP 128	RP136	
RP 129	RP136		RP 130	RP136	

Ex	Syn	結構	Ex	Syn	結構
RP 131	RP136		RP 132	RP136	
RP 133	RP136		RP 134	RP136	
RP 135	RP136		RP 136	RP136	
RP 137	RP136		RP 138	RP136	
RP 139	RP146		RP 140	RP146	
RP 141	RP146		RP 142	RP146	
RP 143	RP146		RP 144	RP146	

Ex	Syn	結構	Ex	Syn	結構
RP 145	RP146		RP 146	RP146	
RP 147	RP146		RP 148	RP146	
RP 149	RP146		RP 150	RP146	
RP 151	RP146		RP 152	RP146	
RP 153	RP146		RP 154	RP146	
RP 155	RP146		RP 156	RP146	

Ex	Syn	結構	Ex	Syn	結構
RP 157	RP146		RP 158	RP146	
RP 159	RP146		RP 160	RP146	
RP 161	RP146		RP 162	RP146	
RP 163	RP146		RP 164	RP146	
RP 165	RP146		RP 166	RP146	
RP 167	RP146		RP 168	RP146	
RP 169	RP174		RP 170	RP174	

Ex	Syn	結構	Ex	Syn	結構
RP 171	RP174		RP 172	RP174	
RP 173	RP174		RP 174	RP174	
RP 175	RP174		RP 176	RP174	
RP 177	RP174		RP 178	RP174	
RP 179	RP174		RP 180	RP174	
RP 181	RP174		RP 182	RP174	

Ex	Syn	結構	Ex	Syn	結構
RP 183	RP174		RP 184	RP174	
RP 185	RP174		RP 186	RP174	
RP 187	RP174		RP 188	RP6	
RP 189	E27		190	E27	
RP 191	E27		RP 192	E27	
RP 193	E27		RP 194	E27	
195	E27		RP 196	E27	

Ex	Syn	結構	Ex	Syn	結構
197	E27		RP 198	RP198	
RP 199	RP55		RP 200	RP75	
RP 201	RP75		RP 202	RP75	
RP 203	RP75		RP 204	RP75	
RP 205	RP75		RP 206	RP75	
RP 207	RP75		RP 208	RP75	
RP 209	RP75		RP 210	RP75	

Ex	Syn	結構	Ex	Syn	結構
RP 211	RP75		RP 212	RP75	
RP 213	RP75		RP 214	RP214	
RP 215	RP215		RP 216	RP216	
RP 217	RP217		218	E218	
219	E218		220	E218	
221	E223		222	E223	
223	E223		224	E224	

Ex	Syn	結構	Ex	Syn	結構
RP 225a	RP225 a,b		RP 225b	RP225 a,b	
RP 226	RP226		227	E218	
228a	E228a, b		228b	E228a, b	
229a	E229a, b		229b	E229a, b	
230	E230		231	E231	

[表 . 5]

Ex	數據
RP 1a	ESI+: 339, 341 極性較小的非鏡像異構物
RP 1b	ESI+: 339, 341 極性非鏡像異構物
RP2	ESI+: 325, 327
RP3	ESI+: 365, 367
RP4	ESI+: 397
RP5	ESI+: 365
RP6	ESI+: 353, 355

Ex	數據
RP 7a	ESI+: 339, 341
RP 7b	ESI+: 339, 341
RP8	ESI+: 323, 325
RP 9a	ESI+: 353, 355 在TLC (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH矽凝膠)上具有較高Rf值之非鏡像異構物
RP 9b	ESI+: 353, 355 在TLC (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH矽凝膠)上具有較低Rf值之非鏡像異構物
RP 10	ESI+: 379, 381
RP 11a	ESI+: 367, 369 在TLC上 (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH矽凝膠)具有較高Rf值之非鏡像異構物
RP 11b	ESI+: 367, 369 在TLC (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH矽凝膠)上具有較低Rf值之非鏡像異構物
RP 12a	ESI+: 365, 367 在TLC (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH矽凝膠)上具有較高Rf值之非鏡像異構物
RP 12b	ESI+: 365, 367 在TLC (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH矽凝膠)上具有較低Rf值之非鏡像異構物
RP 13a	ESI+: 381, 383 在TLC上 (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH矽凝膠)具有較高Rf值之非鏡像異構物
RP 13b	ESI+: 381, 383 在TLC (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH矽凝膠)上具有較低Rf值之非鏡像異構物
RP 14a	ESI+: 421, 423 在TLC (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH矽凝膠)上具有較高Rf值之非鏡像異構物
RP 14b	ESI+: 421, 423 在TLC (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH矽凝膠)上具有較低Rf值之非鏡像異構物
RP 15a	ESI+: 415, 417 在TLC (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH矽凝膠)上具有較高Rf值之非鏡像異構物
RP 15b	ESI+: 415, 417 NMR-CDCl ₃ : 3.43 (1H, dd, J = 9.0, 14.7 Hz), 3.53 (1H, dd, J = 3.1, 14.7 Hz), 3.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.10-4.18 (2H, m), 4.47-4.55 (4H, m), 4.64 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.81 (1H, d, J = 6.3 Hz), 6.63 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.25-7.41 (6H, m) 在TLC (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH矽凝膠)上具有較低Rf值之非鏡像異構物
RP 16a	ESI+: 379, 381 在TLC (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH矽凝膠)上具有較高Rf值之非鏡像異構物
RP 16b	ESI+: 379, 381 在TLC (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH矽凝膠)上具有較低Rf值之非鏡像異構物
RP 17	ESI+: 309, 311
RP 18	ESI+: 327, 329

Ex	數據
RP 19	ESI+: 392 NMR-DMSO-d ₆ : 3.37 (3H, s), 4.16-4.28 (5H, m), 4.37-4.39 (3H, m), 4.60 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.71 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.40 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.02-8.03 (1H, m), 8.60 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.76 (1H, d, J = 2.3 Hz)
RP 20	ESI+: 362 NMR-DMSO-d ₆ : 2.10 (3H, s), 4.17 (2H, m), 4.23-4.28 (3H, m), 4.38 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.60 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.73 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.44 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 5.3, 1.8 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.58-7.61 (2H, m), 8.52 (1H, d, J = 5.2 Hz)
RP 21	ESI+: 363 NMR-DMSO-d ₆ : 2.16 (3H, s), 4.10-4.17 (2H, m), 4.23-4.30 (3H, m), 4.38 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.59 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.75 (1H, d, J = 11.5 Hz), 6.46 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.97-8.00 (2H, m), 8.17 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.09 (1H, d, J = 1.2 Hz)
RP 22	ESI+: 363
RP 23	ESI+: 348 NMR-DMSO-d ₆ : 4.16-4.28 (5H, m), 4.38 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.49 (1H, s), 4.60 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.71 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.40 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.04-8.05 (1H, m), 8.61 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.78 (1H, d, J = 2.3 Hz)
RP 24	ESI+: 329
RP 25	ESI+: 339
RP 26	ESI+: 369 NMR-DMSO-d ₆ : 3.85 (3H, s), 4.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.13-4.16 (2H, m), 4.21-4.24 (2H, m), 4.34 (1H, d, J = 6.3 Hz), 4.56-4.61 (2H, m), 6.31 (2H, s), 6.63 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 7.8, 5.0 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.9, 1.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.61-7.64 (2H, m), 7.97 (1H, s)
27	ESI+: 429, 431 NMR-DMSO-d ₆ : 1.18 (3H, s), 1.73 (3H, s), 4.13-4.19 (2H, m), 4.30-4.32 (2H, m), 4.36 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.33 (2H, s), 6.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 8.5, 0.7 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.75 (1H, dd, J = 2.3, 0.8 Hz), 10.52 (1H, s)
28	ESI+: 413 NMR-DMSO-d ₆ : 1.18 (3H, s), 1.73 (3H, s), 4.13-4.19 (2H, m), 4.30-4.32 (2H, m), 4.36 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.32 (2H, s), 6.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.96 (1H, td, J = 8.7, 2.9 Hz), 8.20 (1H, dd, J = 8.7, 4.6 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.8 Hz), 10.46 (1H, s)
RP 29	ESI+: 403, 405 NMR-DMSO-d ₆ : 0.37-0.43 (3H, m), 0.82-0.85 (1H, m), 3.58 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.31 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.34-4.38 (1H, m), 6.18 (2H, s), 6.73-6.75 (1H, m), 7.55-7.57 (2H, m), 8.29 (1H, dd, J = 10.2, 1.9 Hz), 8.62-8.63 (1H, m), 10.47 (1H, s)

Ex	數據
30	ESI+: 447, 449 NMR-DMSO-d ₆ : 1.18 (3H, s), 1.73 (3H, s), 4.13-4.18 (2H, m), 4.31 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.36 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.34 (2H, s), 6.65-6.68 (1H, m), 7.52-7.55 (2H, m), 8.29 (1H, dd, J = 10.2, 2.0 Hz), 8.62-8.63 (1H, m), 10.51 (1H, s)
RP 31	ESI+: 369 NMR-DMSO-d ₆ : 0.36-0.43 (3H, m), 0.82-0.88 (1H, m), 3.58 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.30-4.37 (2H, m), 6.17 (2H, s), 6.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.96 (1H, td, J = 8.7, 2.9 Hz), 8.18-8.21 (1H, m), 8.70 (1H, d, J = 2.9 Hz), 10.41 (1H, s)
RP 32	ESI+: 385, 387 NMR-DMSO-d ₆ : 0.36-0.44 (3H, m), 0.82-0.88 (1H, m), 3.58 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.35 (1H, dd, J = 11.5, 1.4 Hz), 6.17 (2H, s), 6.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 8.4, 0.7 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 8.75 (1H, dd, J = 2.3, 0.7 Hz), 10.47 (1H, s)
RP 33	ESI+: 371
RP 34	ESI+: 376
RP 35	ESI+: 319
RP 36	ESI+: 325
RP 37	ESI+: 338
RP 38	ESI+: 365
RP 39	ESI+: 354
RP 40	ESI+: 373, 375
RP 41	ESI+: 341, 343
RP 42	ESI+: 369, 371
RP 43	ESI+: 373, 375 NMR-DMSO-d ₆ : 4.05-4.36 (6H, m), 4.57-4.65 (2H, m), 6.32 (2H, brs), 6.67-6.75 (2H, m), 7.39-7.42 (2H, m), 7.70-7.72 (1H, m), 7.97-7.99 (1H, m), 8.26 (1H, s)
RP 44	ESI+: 413, 415 NMR-DMSO-d ₆ : 1.82-1.88 (2H, m), 2.13-2.24 (2H, m), 2.32-2.43 (1H, m), 2.92-2.98 (1H, m), 3.95-4.06 (1H, m), 4.16-4.21 (2H, m), 4.44-4.51 (2H, m), 4.62-4.66 (1H, m), 6.29 (2H, brs), 6.71-6.74 (2H, m), 7.31-7.38 (2H, m), 7.70-7.71 (1H, m), 7.98-7.99 (1H, m), 8.25 (1H, s)

Ex	數據
RP 45	ESI+: 409 NMR-DMSO-d ₆ : 1.80-1.88 (2H, m), 2.12-2.40 (3H, m), 2.89-2.97 (1H, m), 3.76-3.94 (4H, m), 4.17-4.24 (2H, m), 4.49-4.64 (3H, m), 6.29 (2H, brs), 6.67-6.72 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.57-7.70 (3H, m), 8.00 (1H, brs)
RP 46	ESI+: 343
RP 47	APCI/ESI+: 371
RP 48	ESI+: 428 NMR-DMSO-d ₆ : 0.77-0.82 (2H, m), 0.90-0.96 (2H, m), 1.57-1.64 (1H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.12-2.34 (2H, m), 2.38-2.50 (1H, m), 2.93-3.04 (1H, m), 4.11-4.21 (3H, m), 4.49-4.53 (2H, m), 4.65 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.39 (2H, brs), 6.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.86-7.87 (1H, m), 8.49 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.65 (1H, d, J = 2.3 Hz)
RP 49	ESI+: 421
RP 50	APCI/ESI+: 421
RP 51a	ESI+: 353 滯留時間 = 3.44分鐘
RP 51b	ESI+: 353 NMR-DMSO-d ₆ : 1.22 (3H, s), 1.77 (3H, s), 4.20 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.29-4.34 (3H, m), 4.39 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.91 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.35 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.97 (2H, s), 9.14 (1H, s) 滯留時間 = 6.92分鐘
RP 52a	ESI+: 346 NMR-DMSO-d ₆ : 0.38-0.46 (3H, m), 0.81-0.88 (1H, m), 2.11 (3H, s), 3.65 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.21 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.34 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.41-4.45 (1H, m), 6.21 (2H, brs), 6.87 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.37-7.41 (1H, m), 7.50-7.53 (1H, m), 7.91-7.92 (1H, t, J = 2.1 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.1 Hz); 滯留時間 = 3.62分鐘
RP 52b	ESI+: 346 滯留時間 = 6.27分鐘
RP 53a	ESI+: 362 滯留時間 = 5.81分鐘
RP 53b	ESI+: 362 NMR-DMSO-d ₆ : 2.11 (3H, s), 4.15-4.21 (2H, m), 4.24-4.27 (3H, m), 4.38 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.60 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.71 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.41 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 2.3, 8.5 Hz), 7.92-7.94 (1H, m), 8.52 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.2 Hz); 滯留時間 = 9.25分鐘
RP 54	ESI+: 369
RP 55	ESI+: 363

Ex	數據
RP 56	ESI+: 362 NMR-DMSO-d ₆ : 2.12 (3H, s), 4.10-4.17 (2H, m), 4.24-4.27 (3H, m), 4.38 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.59-4.61 (1H, m), 4.71 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.43 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 5.0, 1.4 Hz), 7.756-7.762 (1H, m), 7.83 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.58 (1H, dd, J = 5.1, 0.8 Hz)
RP 57	ESI+: 348 NMR-DMSO-d ₆ : 0.42 (3H, brs), 0.82 (3H, brs), 1.02-1.07 (2H, m), 1.98-2.02 (1H, m), 3.65 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.20-4.22 (1H, m), 4.32-4.36 (1H, m), 4.43 (1H, d, J = 11.3 Hz), 6.22 (2H, brs), 6.86 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.36 (1H, brs), 7.46-7.50 (2H, m), 8.32 (1H, s), 8.50 (1H, s)
RP 58	ESI+: 406 NMR-DMSO-d ₆ : 0.41-0.46 (3H, m), 0.82-0.86 (1H, m), 3.65 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.21 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.34 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.44 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.92-4.99 (2H, m), 6.21 (2H, brs), 6.89 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.41-7.43 (1H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 7.64-7.66 (1H, m), 8.34 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.43-8.46 (1H, m)
RP 59	ESI+: 388 NMR-DMSO-d ₆ : 0.41-0.46 (3H, m), 0.82-0.88 (1H, m), 3.66 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.20 (1H, d, J = 8.16 Hz), 4.33 (1H, d, J = 8.16 Hz), 4.42-4.54 (3H, m), 6.20 (2H, brs), 6.29-6.58 (1H, m), 6.88 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.40-7.41 (1H, m), 7.51-7.53 (1H, m), 7.57-7.58 (1H, m), 8.29-8.30 (1H, m), 8.40-8.41 (1H, m)
RP 60	ESI+: 374 NMR-DMSO-d ₆ : 0.40-0.45 (3H, m), 0.82-0.85 (1H, m), 3.66 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.20 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.34 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.44 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.21 (2H, brs), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.21-7.58 (3H, m), 7.77-7.79 (1H, m), 8.42 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.66 (1H, d, J = 1.9 Hz)
RP 61	ESI+: 347 NMR-DMSO-d ₆ : 0.41-0.46 (3H, m), 0.84-0.87 (1H, m), 3.62 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.21 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.34 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.42 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.20 (2H, brs), 6.48-6.50 (1H, m), 6.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.36-7.37 (1H, m), 7.43-7.46 (1H, m), 7.48-7.49 (1H, m), 8.03 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.1 Hz), 11.6 (1H, brs)
RP 62	ESI+: 381, 383
RP 63	ESI+: 336
RP 64	ESI+: 438
RP 65	ESI+: 382
RP 66	ESI+: 417
RP 67	ESI+: 417

Ex	數據
RP 68	ESI+: 378 NMR-DMSO-d ₆ : 2.11 (3H, s), 3.34-3.40 (2H, m), 4.23-4.28 (2H, m), 4.43 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.54 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.63 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.74 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.87 (2H, s), 6.90 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.87 (1H, t, J = 2.1 Hz), 8.52 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.2 Hz)
RP 69	ESI+: 353 NMR-DMSO-d ₆ : 1.22 (3H, s), 1.77 (3H, s), 4.20 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.29-4.35 (3H, m), 4.39 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.91 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.35 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 8.97 (2H, s), 9.14 (1H, s)
RP 70	ESI+: 382
RP 71	ESI+: 382 NMR-DMSO-d ₆ : 1.82-1.94 (2H, m), 2.14-2.33 (2H, m), 2.39-2.51 (1H, m), 2.95-3.03 (1H, m), 4.06 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.17-4.20 (2H, m), 4.49-4.53 (2H, m), 4.65 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.38 (2H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.25-7.26 (1H, m), 7.37-7.40 (1H, m), 7.42-7.46 (1H, m), 7.96-8.01 (1H, m), 8.18-8.20 (1H, m)
RP 72	ESI+: 394 NMR-DMSO-d ₆ : 1.81-1.94 (2H, m), 2.13-2.33 (2H, m), 2.38-2.51 (1H, m), 2.95-3.02 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.17-4.20 (2H, m), 4.50-4.54 (2H, m), 4.65 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.39 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 2.6, 2.0 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.32 (1H, d, J = 1.8 Hz)
RP 73	ESI+: 416
RP 74	ESI+: 378
RP 75	ESI+: 378
RP 76	ESI+: 379
RP 77	ESI+: 356
RP 78	ESI+: 339
RP 79	ESI+: 356
RP 80	ESI+: 339
RP 81	ESI+: 368
RP 82	ESI+: 370 NMR-DMSO-d ₆ : 1.22 (3H, s), 1.77 (3H, s), 4.18 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.24 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.32-4.33 (2H, m), 4.39 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.91 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.35 (2H, s), 6.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.27-7.28 (1H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.44 (1H, ddd, J = 7.4, 4.9, 2.0 Hz), 7.99 (1H, ddd, J = 10.4, 7.5, 2.0 Hz), 8.18-8.20 (1H, m)

Ex	數據
RP 83	ESI+: 382 NMR-DMSO-d ₆ : 1.21 (3H, s), 1.77 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.18 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.28-4.33 (3H, m), 4.40 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.91 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.36 (2H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 2.7, 1.9 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.32 (1H, d, J = 1.8 Hz)
RP 84	ESI+: 353 NMR-DMSO-d ₆ : 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.59-1.74 (1H, m), 1.86-1.99 (1H, m), 4.20 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.38 (1H, d, J = 6.3 Hz), 4.42 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.45-4.52 (1H, m), 4.54-4.68 (3H, m), 6.22 (2H, bs), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 2.3, 8.4 Hz), 9.02 (2H, s), 9.13 (1H, s) 由Ex. 9a製備之化合物
RP 85	ESI+: 379 NMR-DMSO-d ₆ : 1.51-1.55 (1H, m), 1.60-1.77 (4H, m), 1.87-1.96 (1H, m), 2.13-2.21 (1H, m), 2.49-2.56 (1H, m), 4.19-4.24 (2H, m), 4.27-4.29 (2H, m), 4.43 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.83 (1H, d, J = 5.3 Hz), 6.36 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.97 (2H, s), 9.14 (1H, s)
RP 86	ESI+: 390 NMR-DMSO-d ₆ : 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.57-1.72 (1H, m), 1.84-1.97 (1H, m), 2.11 (3H, s), 4.20 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.37 (1H, d, J = 6.3 Hz), 4.41 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.44-4.51 (1H, m), 4.52-4.66 (3H, m), 6.23 (2H, bs), 6.87 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 2.4, 8.5 Hz), 7.93-7.97 (1H, m), 8.52 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.71 (1H, d, J = 2.3 Hz) 由參考例9a製備之化合物
RP 87	ESI+: 353 NMR-DMSO-d ₆ : 1.21 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.02-2.30 (2H, m), 3.95-4.13 (3H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.33-4.45 (2H, m), 4.55 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.44 (2H, bs), 6.9 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.46 (1H, bs), 7.51-7.61 (1H, m), 8.99 (2H, bs), 9.13 (1H, s) 由參考例9b製備之化合物
RP 88	ESI+: 365 NMR-DMSO-d ₆ : 0.39-0.51 (2H, m), 0.67-0.81 (2H, m), 1.36-1.46 (1H, m), 3.80 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.15 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.50 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.64-4.66 (2H, m), 4.81 (2H, s), 6.21 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.53-7.57 (2H, m), 9.04 (2H, s), 9.13 (1H, s) 由參考例12a製備之化合物
RP 89	ESI+: 365 由參考例12b製備之化合物
RP 90	ESI+: 381 NMR-DMSO-d ₆ : 1.01 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.07 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.88-1.95 (1H, m), 2.02-2.15 (2H, m), 4.02 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.11-4.14 (2H, m), 4.25 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.32 (1H, d, J = 6.5 Hz), 4.41 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.58 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.44 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.98 (2H, s), 9.13 (1H, s) 由參考例13b製備之化合物

Ex	數據
RP 91	ESI+: 367 NMR-DMSO-d ₆ : 0.98 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.42-1.58 (1H, m), 1.62-1.77 (2H, m), 1.78-1.90 (1H, m), 4.19 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.37 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.42 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.53-4.71 (4H, m), 6.23 (2H, bs), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 2.3, 8.4 Hz), 9.02 (2H, s), 9.13 (1H, s) 由參考例11a製備之化合物
RP 92	ESI+: 404 NMR-DMSO-d ₆ : 0.98 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.43-1.58 (1H, m), 1.61-1.75 (2H, m), 1.76-1.89 (1H, m), 2.11 (3H, s), 4.20 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.32-4.47 (2H, m), 4.51-4.78 (4H, m), 6.24 (2H, bs), 6.86 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.31-7.60 (2H, m), 7.97 (1H, bs), 8.52 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.72 (1H, bs) 由參考例11a製備之化合物
RP 93	ESI+: 381 NMR-DMSO-d ₆ : 0.98 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.01 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.62-1.68 (1H, m), 1.74-1.81 (1H, m), 1.93-2.03 (1H, m), 4.17 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.37 (1H, d, J = 6.5 Hz), 4.41 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.54 (1H, d, J = 6.5 Hz), 4.63-4.72 (3H, m), 6.23 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 9.02 (2H, s), 9.14 (1H, s) 由參考例13a製備之化合物
RP 94	ESI+: 367 NMR-DMSO-d ₆ : 1.05 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.45-1.63 (1H, m), 1.73-1.89 (1H, m), 2.00-2.21 (2H, m), 3.94-4.15 (3H, m), 4.23 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.37 (1H, d, J = 6.5 Hz), 4.41 (1H, d, J = 6.5 Hz), 4.56 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.44 (2H, bs), 6.89 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.46 (1H, bs), 7.55 (1H, dd, J = 2.2, 8.5 Hz), 8.99 (2H, bs), 9.13 (1H, s) 由參考例11b製備之化合物
RP 95	ESI+: 421 NMR-DMSO-d ₆ : 1.90-2.07 (1H, m), 2.16-2.20 (1H, m), 2.52-2.69 (2H, m), 4.18 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.40 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.47 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.55 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.58-4.68 (1H, m), 4.73 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.75 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.21 (2H, bs), 6.96 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 2.2, 8.5 Hz), 9.04 (2H, s), 9.14 (1H, s) 由參考例14a製備之化合物
RP 96	ESI+: 458 NMR-DMSO-d ₆ : 1.89-2.05 (1H, m), 2.11 (3H, s), 2.14-2.29 (1H, m), 2.50-2.69 (2H, m), 4.18 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.39 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.46 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.56 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.58-4.65 (1H, m), 4.69 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.74 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.22 (2H, bs), 6.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 2.3, 8.5 Hz), 7.95-8.00 (1H, m), 8.52 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.72 (1H, d, J = 2.3 Hz) 由參考例14a製備之化合物
RP 97	ESI+: 339 由參考例1a製備之化合物
RP 98	ESI+: 339 由參考例1b製備之化合物
RP 99	ESI+: 432

Ex	數據
RP 100	ESI+: 309 NMR-DMSO-d ₆ : 0.42-0.44 (3H, m), 0.81-0.83 (1H, m), 3.67 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.21 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.35 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.44 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.21 (2H, brs), 6.91-6.93 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.45 (1H, s), 7.55-7.58 (1H, m), 8.99 (2H, s), 9.12 (1H, s)
RP 101	ESI+: 323
RP 102	ESI+: 327 NMR-DMSO-d ₆ : 0.42-0.48 (3H, m), 0.81-0.86 (1H, m), 3.71 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.19 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.35 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.49 (1H, dd, J = 1.6, 11.7 Hz), 6.20 (2H, brs), 6.83 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.29 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.91 (2H, d, J = 1.4 Hz), 9.17 (1H, s)
RP 103	ESI+: 326 NMR-DMSO-d ₆ : 0.39-0.46 (3H, m), 0.83-0.85 (1H, m), 3.65 (1H, d, J = 10.9 Hz), 4.16 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.33 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.44 (1H, d, J = 10.9 Hz), 6.20 (2H, brs), 6.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.33-7.34 (1H, m), 7.37-7.40 (1H, m), 7.42-7.45 (1H, m), 7.97-8.02 (1H, m), 8.17-8.18 (1H, m)
RP 104	ESI+: 360, 362 NMR-DMSO-d ₆ : 0.42-0.46 (3H, m), 0.81-0.83 (1H, m), 3.67 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.16 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.34 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.45 (1H, dd, J = 11.7, 1.6 Hz), 6.21 (2H, brs), 6.89 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.37-7.38 (1H, m), 7.41-7.44 (1H, m), 8.16-8.19 (1H, m), 8.24-8.25 (1H, m)
RP 105	ESI+: 338 NMR-DMSO-d ₆ : 0.41-0.45 (3H, m), 0.82-0.86 (1H, m), 3.65 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.89 (3H, s), 4.20 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.32 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.41-4.44 (1H, m), 6.21 (2H, brs), 6.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.37-7.38 (1H, m), 7.44-7.45 (1H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.34 (1H, d, J = 1.9 Hz)
RP 106	ESI+: 352 NMR-DMSO-d ₆ : 0.42-0.44 (3H, m), 0.82-0.84 (1H, m), 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.65 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.15-4.20 (3H, m), 4.32-4.34 (1H, m), 4.41-4.44 (1H, m), 6.21 (2H, brs), 6.87 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.38 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.48-7.50 (1H, m), 8.22 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.33 (1H, d, J = 1.2 Hz)
RP 107	ESI+: 342, 344 NMR-DMSO-d ₆ : 0.38-0.48 (3H, m), 0.81-0.84 (1H, m), 3.67 (2H, d, J = 11.9 Hz), 4.20-4.25 (1H, m), 4.32-4.37 (1H, m), 4.45 (1H, d, J = 11.9 Hz), 6.21 (2H, brs), 6.89 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.42-7.45 (1H, m), 7.55-7.59 (1H, m), 8.09 (1H, brs), 8.55-8.56 (1H, m), 8.74 (1H, brs)
RP 108	ESI+: 362
RP 109	ESI+: 402
RP 110	ESI+: 390

Ex	數據
RP 111	ESI+: 346 NMR-DMSO-d ₆ : 0.41-0.45 (3H, m), 0.81-0.86 (1H, m), 2.11 (3H, s), 3.65 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.21 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.33 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.43 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.21 (2H, brs), 6.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.50-7.53 (1H, m), 7.91 (1H, t, J = 2.1 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.1Hz)
RP 112	ESI+: 364 NMR-DMSO-d ₆ : 0.41-0.49 (3H, m), 0.81-0.88 (1H, m), 2.10 (3H, s), 3.69 (1H, d, J = 11.8 Hz), 4.18-4.41 (2H, m), 4.48 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.22 (2H, brs), 6.79 (1H, d, J = 11.8 Hz), 7.26 (1H, brs), 7.86 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.59 (1H, s)
RP 113	ESI+: 360 NMR-DMSO-d ₆ : 1.57-1.62 (2H, m), 1.68-1.76 (1H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.14-2.18 (1H, m), 3.97-4.10 (3H, m), 4.37-4.43 (1H, m), 6.26 (2H, brs), 6.83-6.86 (1H, m), 7.42 (1H, s), 7.48-7.50 (1H, m), 7.91 (1H, s), 8.50-8.51 (1H, m), 8.69 (1H, s)
RP 114	ESI+: 339, 341
RP 115	ESI+: 389 NMR-DMSO-d ₆ : 1.82-1.97 (2H, m), 2.15-2.34 (2H, m), 2.44-2.52 (1H, m), 2.94-3.03 (1H, m), 4.10 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.20 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.26 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.48 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.53 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.66 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.36 (2H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.0, 4.7 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 8.72 (1H, dd, J = 4.7, 1.6 Hz)
RP 116	ESI+: 396
RP 117	ESI+: 379
RP 118	ESI+: 414
RP 119	ESI+: 382
RP 120	ESI+: 389
RP 121	ESI+: 400
RP 122	ESI+: 412
RP 123	ESI+: 363
RP 124	ESI+: 381
RP 125	ESI+: 381
RP 126	ESI+: 393
RP 127	ESI+: 377

Ex	數據
RP 128	ESI+: 388
RP 129	ESI+: 475
RP 130	ESI+: 399
RP 131	ESI+: 407
RP 132	ESI+: 414
RP 133	ESI+: 425
RP 134	ESI+: 406
RP 135	ESI+: 367
RP 136	ESI+: 411
RP 137	ESI+: 411
RP 138	ESI+: 399
RP 139	ESI+: 385, 387
RP 140	ESI+: 391
RP 141	ESI+: 419
RP 142	ESI+: 381
RP 143	ESI+: 449
RP 144	ESI+: 395
RP 145	ESI+: 411
RP 146	ESI+: 403, 405
RP 147	ESI+: 387
RP 148	ESI+: 383
RP 149	ESI+: 370

Ex	數據
RP 150	ESI+: 387, 389
RP 151	ESI+: 400, 402
RP 152	ESI+: 420, 422
RP 153	ESI+: 404, 406
RP 154	ESI+: 404, 406
RP 155	ESI+: 416, 418
RP 156	ESI+: 386, 388
RP 157	ESI+: 384
RP 158	ESI+: 404, 406
RP 159	ESI+: 420, 422
RP 160	ESI+: 377
RP 161	ESI+: 400
RP 162	ESI+: 416, 418
RP 163	ESI+: 386, 388
RP 164	ESI+: 382
RP 165	ESI+: 369
RP 166	ESI+: 369
RP 167	ESI+: 343
RP 168	ESI+: 391
RP 169	ESI+: 385
RP 170	ESI+: 394
RP 171	ESI+: 426

Ex	數據
RP 172	ESI+: 383
RP 173	ESI+: 386, 388
RP 174	ESI+: 390
RP 175	ESI+: 390
RP 176	ESI+: 391
RP 177	ESI+: 391
RP 178	ESI+: 393
RP 179	ESI+: 402
RP 180	ESI+: 402
RP 181	ESI+: 345
RP 182	ESI+: 395
RP 183	ESI+: 435
RP 184	ESI+: 435
RP 185	ESI+: 405
RP 186	ESI+: 390
RP 187	ESI+: 417
RP 188	ESI+: 359, 361
RP 189	ESI+: 430, 432 NMR-DMSO-d ₆ : 0.32-0.46 (3H, m), 0.78-0.90 (1H, m), 3.58 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.36 (1H, dd, J = 1.3, 11.6 Hz), 6.18 (2H, bs), 6.71-6.77 (1H, m), 7.58-7.65 (2H, m), 9.19 (2H, s), 10.60 (1H, s)
190	ESI+: 474, 476 NMR-DMSO-d ₆ : 1.18 (3H, s), 1.73 (3H, s), 4.09-4.22 (2H, m), 4.25-4.42 (3H, m), 4.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.33 (2H, bs), 6.63-6.71 (1H, m), 7.54-7.63 (2H, m), 9.19 (2H, s), 10.64 (1H, s)

Ex	數據
RP 191	ESI+: 390 NMR-DMSO-d ₆ : 0.34-0.45 (3H, m), 0.78-0.86 (1H, m), 2.52 (3H, s), 3.58 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.08 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.36 (1H, dd, J = 1.5, 11.6 Hz), 6.18 (2H, bs), 6.71-6.76 (1H, m), 7.53-7.59 (2H, m), 8.34-8.38 (1H, m), 8.92-8.97 (1H, m), 10.49 (1H, s)
RP 192	ESI+: 410, 412 NMR-DMSO-d ₆ : 0.35-0.45 (3H, m), 0.78-0.86 (1H, m), 3.58 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.37 (1H, dd, J = 1.4, 11.6 Hz), 6.20 (2H, bs), 6.76 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 8.77 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.07 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.64 (1H, s)
RP 193	ESI+: 382 NMR-DMSO-d ₆ : 0.35-0.44 (3H, m), 0.80-0.88 (1H, m), 3.58 (1H, d, J = 11.5 Hz), 4.01 (3H, s), 4.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.34 (1H, br.d, J = 11.6 Hz), 6.16 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.38 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.86 (1H, d, J = 1.3 Hz), 10.30 (1H, s)
RP 194	ESI+: 399, 401 NMR-DMSO-d ₆ : 0.37-0.43 (3H, m), 0.82-0.88 (1H, m), 2.54 (3H, s), 3.57 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.08 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.34-4.37 (1H, m), 6.18 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.54-7.58 (2H, m), 7.98-7.99 (1H, m), 8.536-8.543 (1H, m), 10.34 (1H, s)
195	ESI+: 443, 445 NMR-DMSO-d ₆ : 1.18 (3H, s), 1.73 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.13-4.18 (2H, m), 4.30 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.36 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.33 (2H, s), 6.64-6.66 (1H, m), 7.52-7.55 (2H, m), 7.99 (1H, dd, J = 2.4, 0.7 Hz), 8.54-8.55 (1H, m), 10.38 (1H, s)
RP 196	ESI+: 376 NMR-DMSO-d ₆ : 0.36-0.44 (3H, m), 0.82-0.85 (1H, m), 3.58 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.30-4.37 (2H, m), 6.18 (2H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.26 (1H, dd, J = 8.2, 0.9 Hz), 8.56 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 9.16 (1H, dd, J = 2.1, 0.9 Hz), 10.64 (1H, s)
197	ESI+: 420 NMR-DMSO-d ₆ : 1.18 (3H, s), 1.73 (3H, s), 4.13-4.19 (2H, m), 4.30-4.37 (3H, m), 4.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.33 (2H, s), 6.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.26 (1H, dd, J = 8.2, 0.9 Hz), 8.56 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 9.16-9.17 (1H, m), 10.69 (1H, s)
RP 198	ESI+: 375
RP 199	ESI+: 373 NMR-DMSO-d ₆ : 0.18-0.22 (1H, m), 0.39-0.46 (2H, m), 0.61-0.63 (1H, m), 4.14 (1H, d, J = 11.5 Hz), 4.58 (1H, d, J = 11.5 Hz), 6.47 (2H, brs), 6.82 (1H, s), 7.06 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.21-7.27 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.81 (2H, s), 9.05 (1H, s)
RP 200	ESI+: 415 NMR-DMSO-d ₆ : 2.89-2.95 (1H, m), 3.26-3.32 (1H, m), 4.30 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.45 (1H, d, J = 6.3 Hz), 4.60-4.72 (4H, m), 4.79-4.83 (1H, m), 6.28 (2H, brs), 6.82 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.23-7.29 (1H, m), 7.32-7.37 (4H, m), 7.51 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 2.3, 8.4 Hz), 9.02 (2H, s), 9.14 (1H, s) 由參考例15a製備之化合物

Ex	數據
RP 201	ESI+: 452 NMR-DMSO-d ₆ : 2.11 (3H, s), 2.87-2.94 (1H, m), 3.24-3.34 (1H, m), 4.31 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.44 (1H, d, J = 6.3 Hz), 4.59-4.71 (4H, m), 4.79 (1H, dd, J = 1.9, 10.7 Hz), 6.29 (2H, brs), 6.77 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.32-7.37 (4H, m), 7.44 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 2.3, 8.5 Hz), 7.95-7.96 (1H, m), 8.52 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.71 (1H, d, J = 2.3 Hz) 由參考例15a製備之化合物
RP 202	ESI+: 415 NMR-DMSO-d ₆ : 3.31-3.39 (1H, m), 3.57 (1H, brd, J = 13.5 Hz), 4.10-4.17 (2H, m), 4.38-4.43 (2H, m), 4.48 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.53 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.63 (1H, d, J = 5.7 Hz), 6.45 (2H, brs), 6.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.24-7.28 (1H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.46-7.53 (4H, m), 8.98 (2H, s), 9.13 (1H, s) 由參考例15b製備之化合物
RP 203	ESI+: 452 NMR-DMSO-d ₆ : 2.10 (3H, s), 3.31-3.38 (1H, m), 3.56 (1H, brd, J = 13.8 Hz), 4.10-4.15 (2H, m), 4.36-4.40 (1H, m), 4.42 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.47 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.53 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.63 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.46 (2H, brs), 6.71 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.33-7.51 (6H, m), 7.89-7.91 (1H, m), 8.51 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.3 Hz) 由參考例15b製備之化合物
RP 204	ESI+: 379 NMR-DMSO-d ₆ : 0.11-0.24 (2H, m), 0.43-0.58 (2H, m), 1.00-1.08 (1H, m), 1.48-1.54 (1H, m), 1.82-1.90 (1H, m), 4.19 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.34 (1H, d, J = 6.3 Hz), 4.40 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.54-4.70 (4H, m), 6.24 (2H, brs), 6.92 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 2.3, 8.5 Hz), 9.02 (2H, s), 9.14 (1H, s) 由參考例16a製備之化合物
RP 205	ESI+: 416 NMR-DMSO-d ₆ : 0.11-0.24 (2H, m), 0.43-0.58 (2H, m), 0.98-1.08 (1H, m), 1.46-1.52 (1H, m), 1.80-1.87 (1H, m), 2.11 (3H, s), 4.19 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.33 (1H, d, J = 6.2 Hz), 4.39 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.51 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.58-4.63 (2H, m), 4.65-4.69 (1H, m), 6.25 (2H, brs), 6.87 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 2.3, 8.5 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 1.9, 2.2 Hz), 8.52 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.71 (1H, d, J = 2.2 Hz) 由參考例16a製備之化合物
RP 206	ESI+: 359
RP 207	ESI+: 379 NMR-DMSO-d ₆ : 0.24-0.33 (2H, m), 0.44-0.50 (1H, m), 0.56-0.62 (1H, m), 1.09-1.19 (1H, m), 1.69-1.75 (1H, m), 2.30-2.37 (1H, m), 4.05-4.12 (2H, m), 4.15-4.18 (1H, m), 4.25 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.30 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.39 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.55 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.43 (2H, brs), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 8.99 (2H, s), 9.13 (1H, s) 由參考例16b製備之化合物
RP 208	ESI+: 359

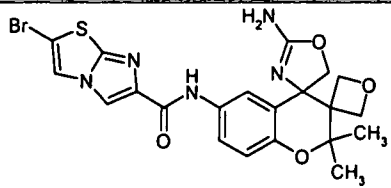
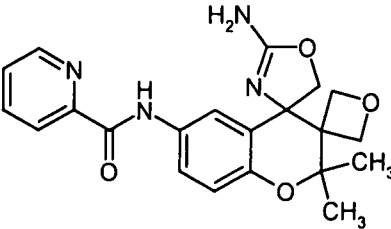
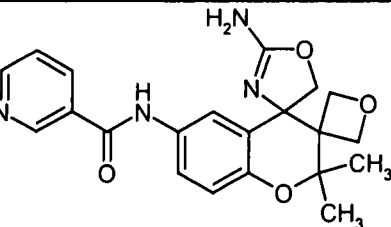
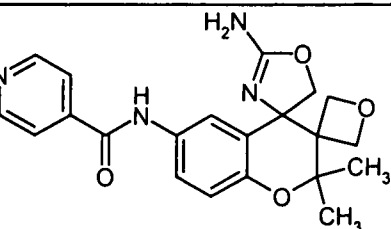
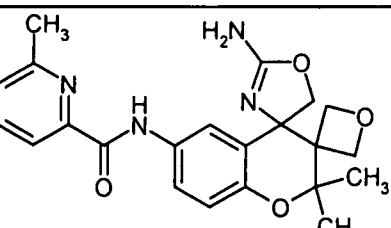
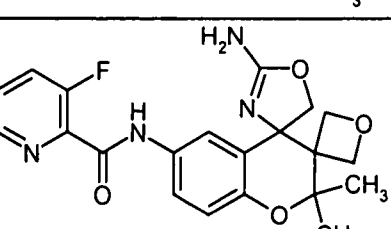
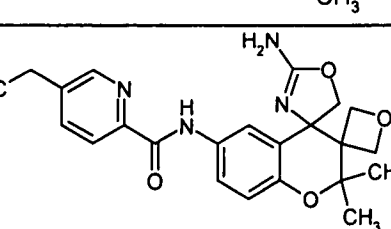
Ex	數據
RP 209	ESI+: 364 NMR-DMSO-d ₆ : 1.80-1.95 (2H, m), 2.13-2.24 (1H, m), 2.24-2.34 (1H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 2.94-3.04 (1H, m), 4.07-4.15 (1H, m), 4.15-4.23 (2H, m), 4.47-4.54 (2H, m), 4.66 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.40 (2H, brs), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 (1H, s), 7.44-7.50 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.52 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.73 (1H, s)
RP 210	ESI+: 414
RP 211	ESI+: 414
RP 212	ESI+: 432
RP 213	ESI+: 361
RP 214	ESI+: 323, 325
RP 215	ESI+: 323 NMR-DMSO-d ₆ : 0.20-0.24 (1H, m), 0.42-0.54 (2H, m), 0.95-0.98 (1H, m), 3.51 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.73 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.84 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.97 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.13 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.61 (1H, dd, J = 1.8, 11.6 Hz), 5.69 (2H, brs), 6.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 8.99 (2H, s), 9.12 (1H, s)
RP 216	ESI+: 359, 361
RP 217	ESI+: 337, 339
218	ESI+: 429, 431 NMR-DMSO-d ₆ : 1.18 (3H, s), 1.73 (3H, s), 4.13-4.19 (2H, m), 4.30-4.32 (2H, m), 4.36 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.33 (2H, s), 6.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 8.5, 0.8 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 8.75 (1H, dd, J = 2.4, 0.7 Hz), 10.52 (1H, s) 熔點: 165°C (微差掃描熱量測定法開始溫度, 加熱速率: 10°C/分鐘, 在50 mL/分鐘之N ₂ 流下) 具有於約5.7, 9.6, 11.4, 12.3, 13.7, 15.7, 15.9和25.0之角2θ (°) 所顯示的粉末X-射線繞射圖之特徵峰的晶體。 此為與Ex. 228b相同的化合物。
219	ESI+: 473, 475 NMR-DMSO-d ₆ : 1.18 (3H, s), 1.73 (3H, s), 4.13-4.19 (2H, m), 4.30-4.32 (2H, m), 4.36 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.33 (2H, s), 6.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.4, 0.3 Hz), 8.29-8.32 (1H, m), 8.82-8.85 (1H, m), 10.52 (1H, s)
220	ESI+: 426 NMR-DMSO-d ₆ : 1.18 (3H, s), 1.73 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.28-4.33 (2H, m), 4.35 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.32 (2H, s), 6.65 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 2.6, 8.8 Hz), 7.72 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.38 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.87 (1H, d, J = 1.4 Hz), 10.35 (1H, s) 此為與Ex. 229b相同的化合物。

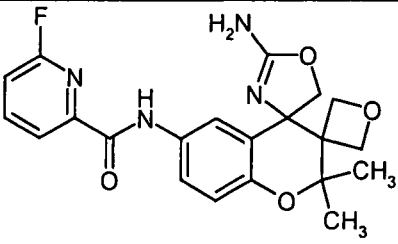
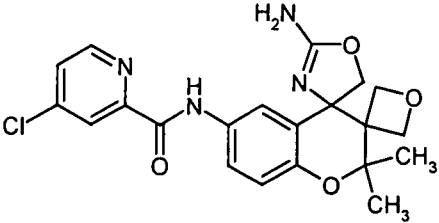
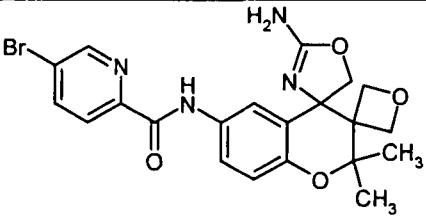
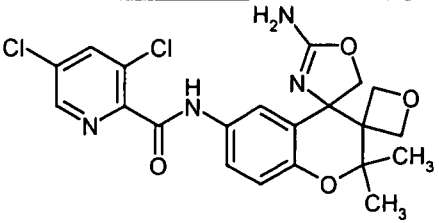
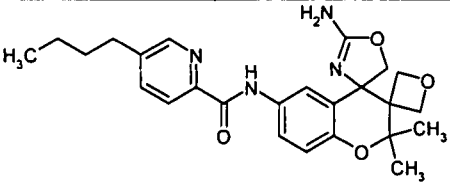
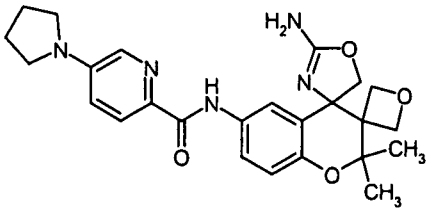
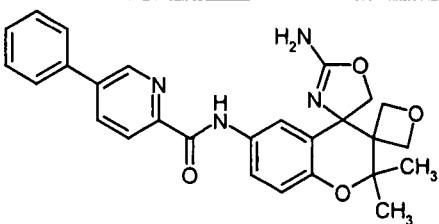
Ex	數據
221	ESI+: 413 NMR-CDCl ₃ : 0.42-0.55 (2H, m), 0.74-0.82 (1H, m), 1.18 (3H, s), 1.23-1.30 (1H, m), 1.33 (3H, s), 4.45 (br s), 4.46 (1H, d, J=8.0Hz), 4.57 (1H, d, J=8.0Hz), 6.81 (1H, d, J=8.8Hz), 7.45 (1H, d, J=2.6Hz), 7.60 (1H, dd, J=2.6, 8.8Hz), 7.84 (1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 8.20-8.24 (1H, m), 8.50-8.54 (1H, m), 9.69 (1H, bs)
222	ESI+: 397 NMR-CDCl ₃ : 0.41-0.55 (2H, m), 0.73-0.82 (1H, m), 1.18 (3H, s), 1.23-1.30 (1H, m), 1.33 (3H, s), 4.45 (br s), 4.46 (1H, d, J = 8.0Hz), 4.57 (1H, d, J = 8.0Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.44-7.47 (1H, m), 7.52-7.63 (2H, m), 8.28-8.33 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 2.8Hz), 9.67 (1H, bs)
223	ESI+: 410 NMR-DMSO-d ₆ : 0.23-0.32 (1H, m), 0.49-0.57 (1H, m), 0.59-0.68 (1H, m), 1.07-1.16 (1H, m), 1.11 (3H, s), 1.27 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.26 (1H, d, J=8.0Hz), 4.37 (1H, d, J=8.0Hz), 6.09 (2H, bs), 6.66 (1H, d, J=8.7Hz), 7.53 (1H, dd, J=2.6, 8.7Hz), 7.61 (1H, d, J=2.6Hz), 8.38 (1H, d, J=1.3Hz), 8.86 (1H, d, J=1.3Hz), 10.29 (1H, s) 此為與Ex. 230相同的化合物。
224	ESI+: 430 NMR-DMSO-d ₆ : 0.24-0.32 (1H, m), 0.50-0.58 (1H, m), 0.60-0.68 (1H, m), 1.08-1.16 (1H, m), 1.12 (3H, s), 1.27 (3H, s), 4.27 (1H, d, J=8.0Hz), 4.38 (1H, d, J=8.0Hz), 6.11(2H, bs), 6.69 (1H, d, J=8.7Hz), 7.24 (1H, t, J=53.9 Hz), 7.59 (1H, dd, J=2.6, 8.7Hz), 7.65 (1H, d, J=2.6Hz), 9.06 (1H, s), 9.34-9.37 (1H, m), 10.71(1H, s) 此為Ex. 231之游離形式。
RP 225a	ESI+: 337, 339 HPLC 滯留時間: 4.5分鐘 (CHIRALCEL OD-RH, MeCN:20 mM KH ₂ PO ₄ 水溶液 = 80:20; 流速1.0 ml/分鐘, 以254nm的VU吸收檢測, 鏡像異構物對之第2個峰)
RP 225b	ESI+: 337, 339 HPLC 滯留時間: 2.4分鐘 (CHIRALCEL OD-RH, MeCN:20mM KH ₂ PO ₄ 水溶液 = 80:20; 流速1.0 ml/分鐘, 以254nm的VU吸收檢測, 鏡像異構物對之第1個峰)
RP 226	ESI+: 353, 355
227	ESI+: 426
228a	ESI+: 429, 431 超臨界流體層析法滯留時間: 5.23分鐘: (溶析液: 超臨界CO ₂ / (EtOH與0.1% 二乙胺) = 60:40; 管柱: CHIRALCEL OD-H 管柱 (10 × 250 mm); 流速10 mL/分鐘; 管柱溫度: 40 °C, 鏡像異構物對之第1個峰)
228b	ESI+: 429, 431 超臨界流體層析法滯留時間: 8.16分鐘 (溶析液: 超臨界CO ₂ / (EtOH與0.1% 二乙胺) = 60:40; 管柱: CHIRALCEL OD-H 管柱 (10 × 250 mm); 流速10 mL/分鐘; 管柱溫度: 40 °C, 鏡像異構物對之第2個峰) 此為與Ex. 218相同的化合物。

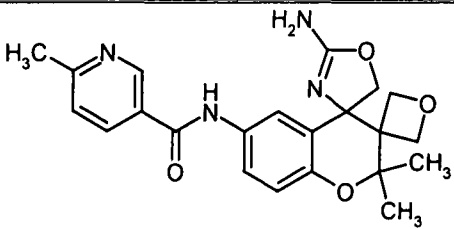
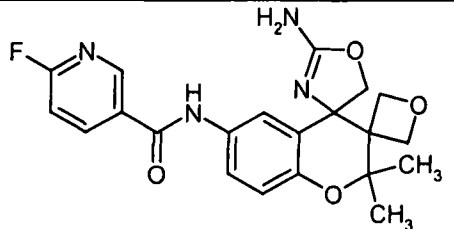
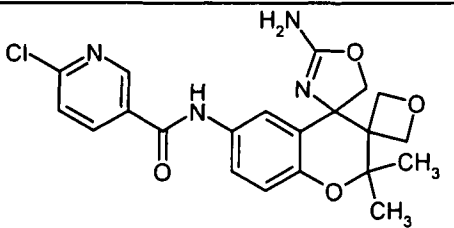
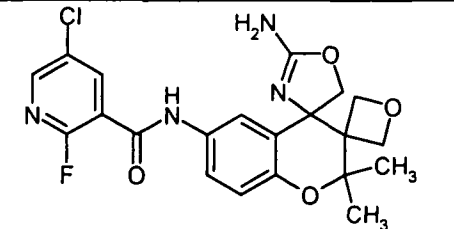
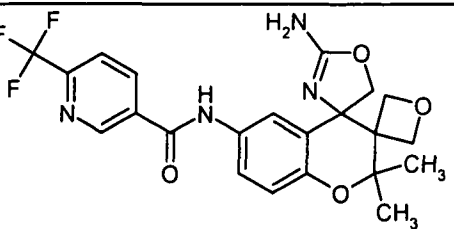
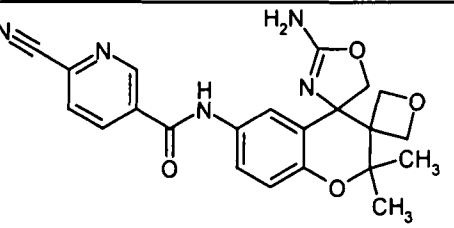
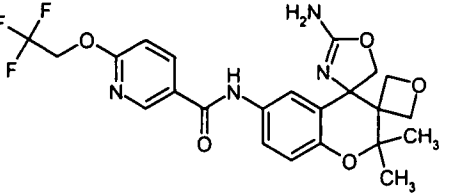
Ex	數據
229a	ESI+: 426 超臨界流體層析法滯留時間: 5.94分鐘 (溶析液: 超臨界CO ₂ /EtOH = 60:40; 管柱: CHIRALCEL OD-H 管柱 (4.6 × 250 mm); 流速3 mL/分鐘; 管柱溫度: 40 °C, 鏡像異構物對之第2個峰)
229b	ESI+: 426 超臨界流體層析法滯留時間: 3.58分鐘 (溶析液: 超臨界CO ₂ /EtOH = 60:40; 管柱: CHIRALCEL OD-H 管柱 (4.6 × 250 mm); 流速3 mL/分鐘; 管柱溫度: 40 °C, 鏡像異構物對之第1個峰) 此為與Ex. 220相同的化合物。
230	ESI+: 410 NMR-DMSO-d ₆ : 0.23-0.32 (1H, m), 0.49-0.57 (1H, m), 0.59-0.68 (1H, m), 1.07-1.16 (1H, m), 1.11 (3H, s), 1.27 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.26 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.37 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.10 (2H, bs), 6.66 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 2.6, 8.7 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.38 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.86 (1H, d, J = 1.3 Hz), 10.29 (1H, s) 熔點: 191 °C (微差掃描熱量測定法開始溫度, 加熱速率: 10°C/分鐘, 在50 mL/分鐘之N ₂ 流下) 具有於約5.0, 7.9, 8.0, 8.8, 12.6, 15.2, 16.3, 17.7和20.2之角2θ (°)所顯示的粉末X-射線繞射圖之特徵峰的晶體。 此為與Ex. 223相同的化合物。
231	ESI+: 430 NMR-DMSO-d ₆ : 0.54-0.66 (1H, m), 0.76-0.92 (2H, m), 0.94-1.05 (1H, m), 1.18 (3H, s), 1.30 (3H, s), 5.07 (2H, s), 6.87 (1H, d, J=8.9Hz), 7.26 (1H, t, J=53.9Hz), 7.90 (1H, dd, J=2.4, 8.9Hz), 7.98 (1H, d, J=2.4Hz), 9.02-9.21 (2H, m), 9.37-9.41 (1H, m), 9.57 (1H, bs), 10.55 (1H, s), 10.98 (1H, s) 熔點: 254 °C (微差掃描熱量測定法開始溫度, 加熱速率: 10°C/分鐘, 在50 mL/分鐘之N ₂ 流下) 具有於約4.8, 6.5, 8.4, 12.8, 16.0, 17.4, 23.4, 26.6和27.6之角2θ (°)所顯示的粉末X-射線繞射圖之特徵峰的晶體。 此為Ex. 224之鹽酸鹽。

[0323] 下表中所示之化合物可以與上述製備例 70 和參考例 19 或實例 27 之方法相同的方式使用(6'-胺基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-2''-基)胺基甲酸第三-丁酯或(6'-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧呔]-2-基)胺基甲酸第三-丁酯作為起始材料製備。化合物之結構及製備方法係顯示於下[表. 6]中。

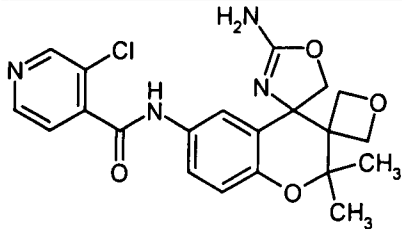
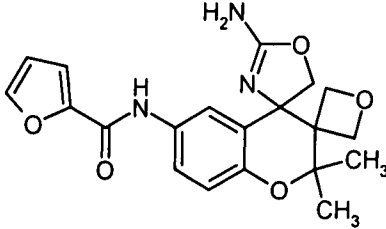
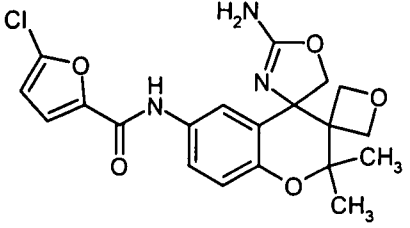
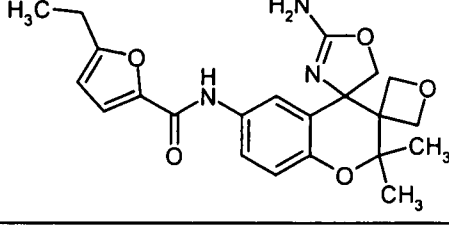
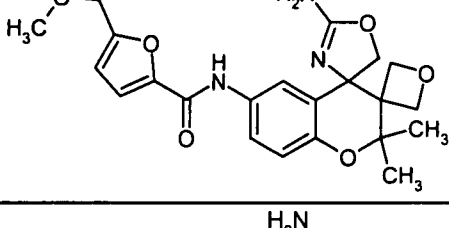
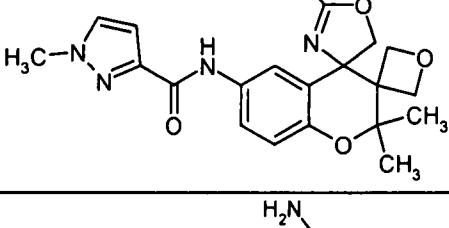
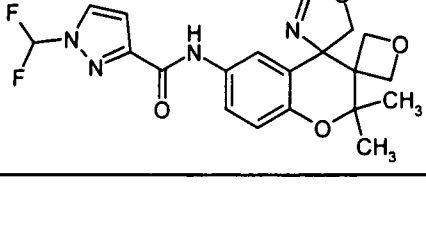
[表 . 6]

No.	結構	第1步驟	第2步驟
P1		R70	E27
P2		R70	E27
P3		R70	E27
P4		R70	E27
P5		R70	E27
P6		R70	E27
P7		R70	E27

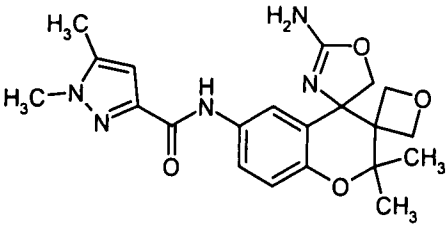
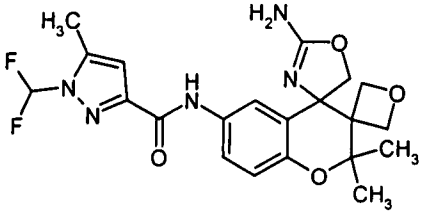
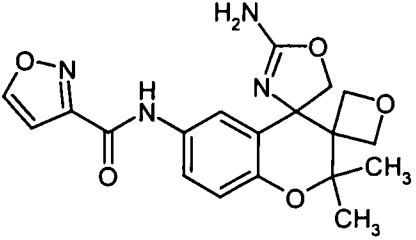
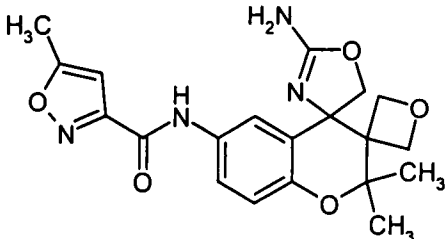
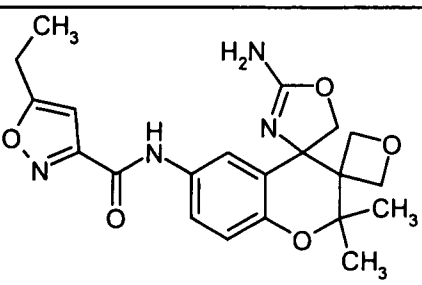
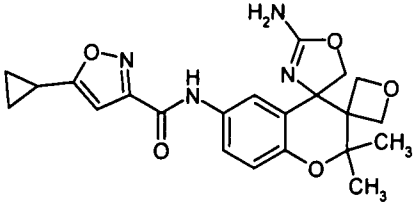
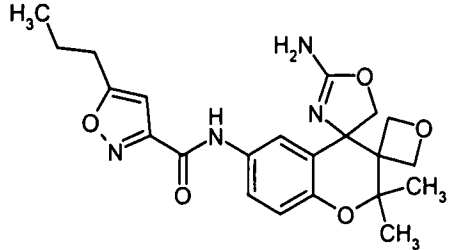
No.	結構	第1步驟	第2步驟
P8		R70	E27
P9		R70	E27
P10		R70	E27
P11		R70	E27
P12		R70	E27
P13		R70	E27
P14		R70	E27

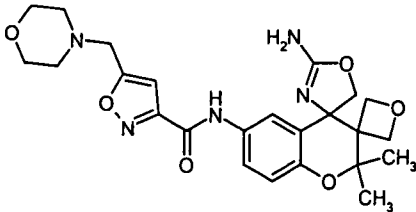
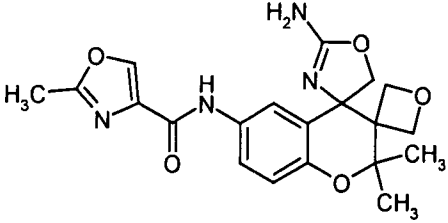
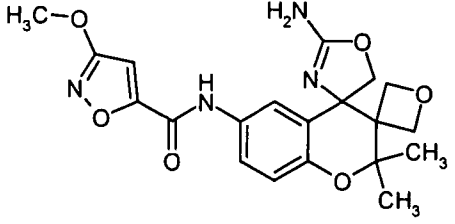
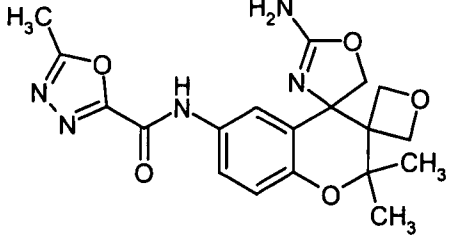
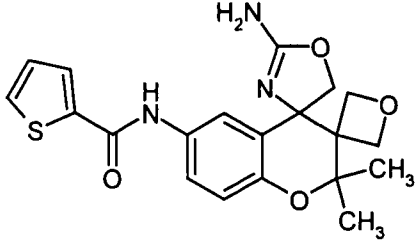
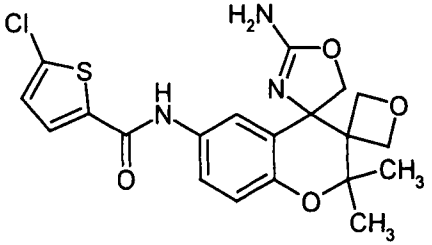
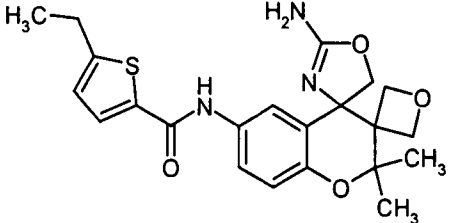
No.	結構	第1步驟	第2步驟
P15		R70	E27
P16		R70	E27
P17		R70	E27
P18		R70	E27
P19		R70	E27
P20		R70	E27
P21		R70	E27

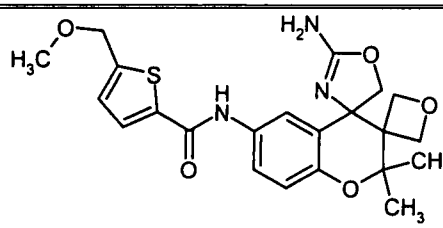
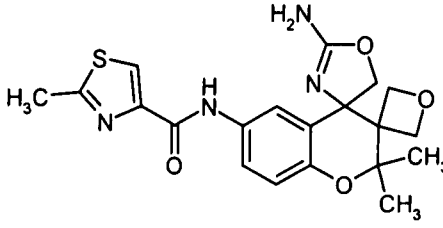
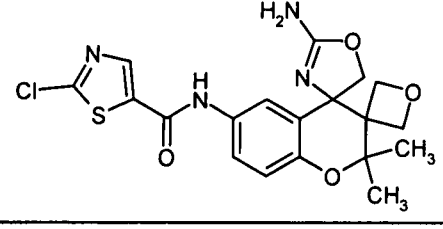
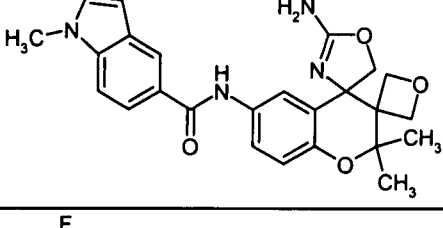
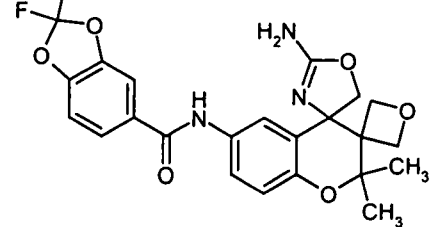
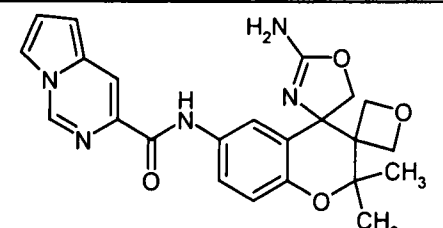
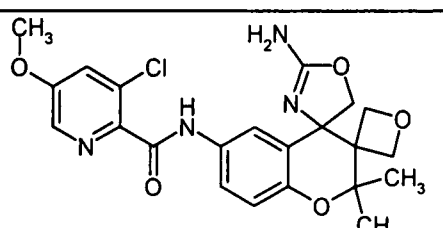
No.	結構	第1步驟	第2步驟
P22		R70	E27
P23		R70	E27
P24		R70	E27
P25		R70	E27
P26		R70	E27
P27		R70	E27
P28		R70	E27

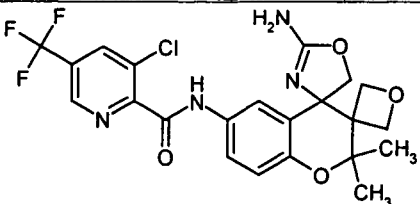
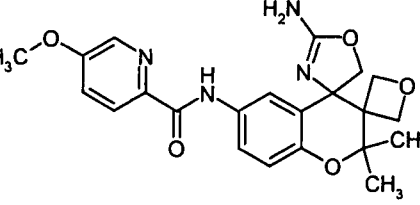
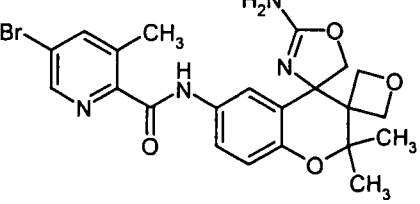
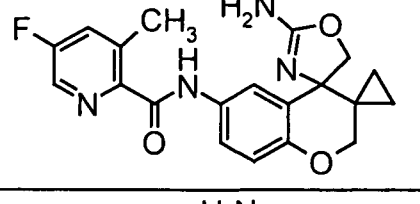
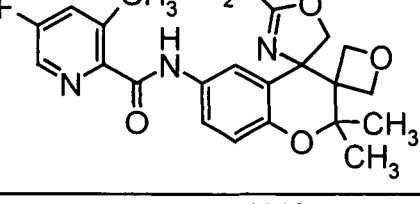
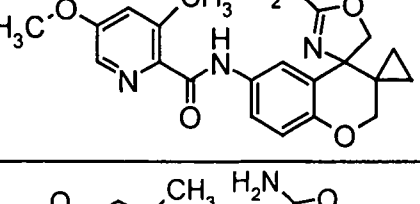
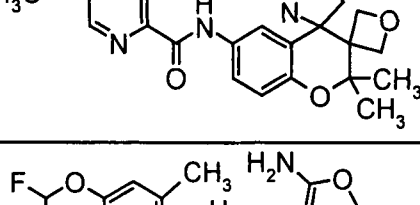
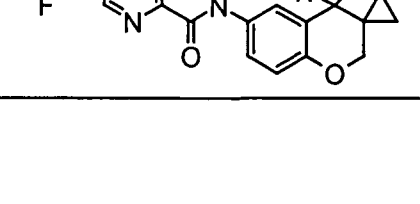
No.	結構	第1步驟	第2步驟
P29		R70	E27
P30		R70	E27
P31		R70	E27
P32		R70	E27
P33		R70	E27
P34		R70	E27
P35		R70	E27

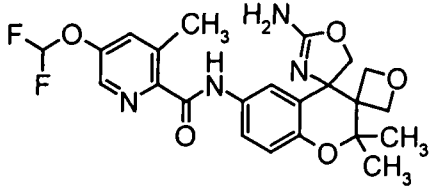
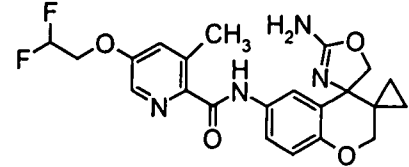
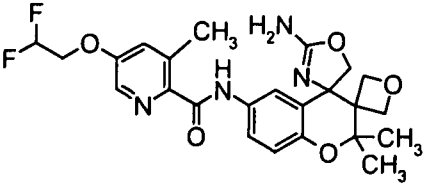
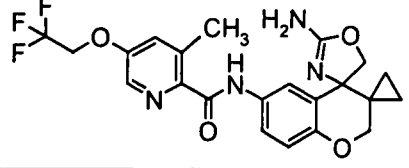
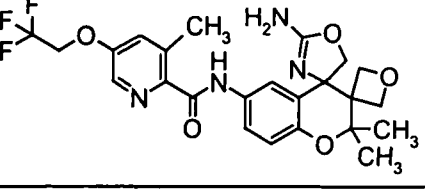
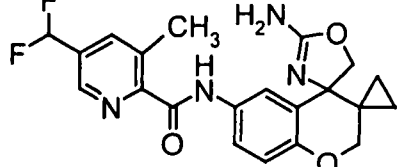
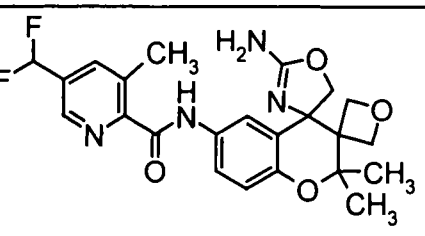
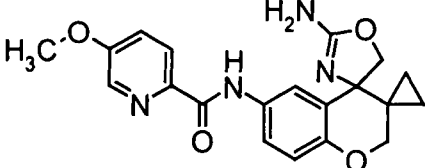
No.	結構	第1步驟	第2步驟
P36		R70	E27
P37		R70	E27
P38		R70	E27
P39		R70	E27
P40		R70	E27
P41		R70	E27
P42		R70	E27
P43		R70	E27

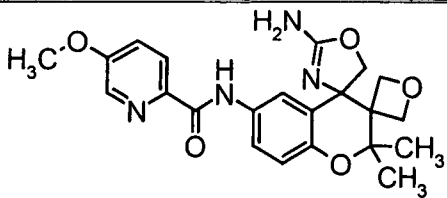
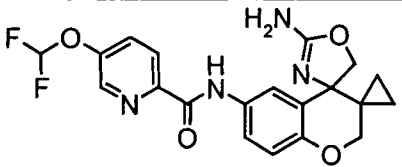
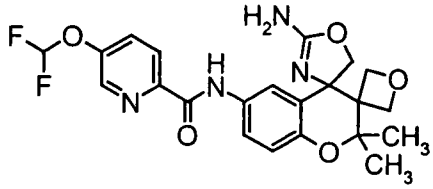
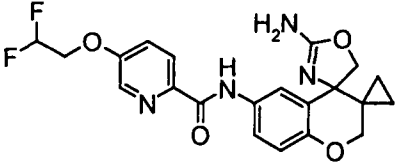
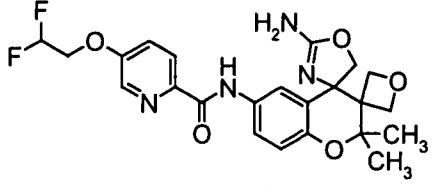
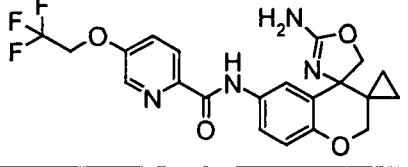
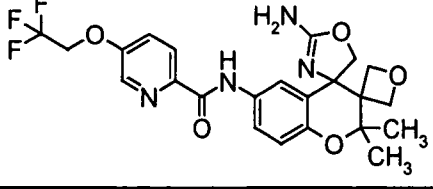
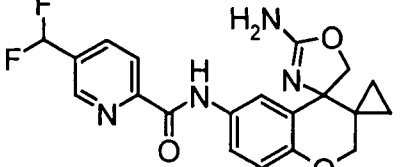
No.	結構	第1步驟	第2步驟
P44		R70	E27
P45		R70	E27
P46		R70	E27
P47		R70	E27
P48		R70	E27
P49		R70	E27
P50		R70	E27

No.	結構	第1步驟	第2步驟
P51		R70	E27
P52		R70	E27
P53		R70	E27
P54		R70	E27
P55		R70	E27
P56		R70	E27
P57		R70	E27

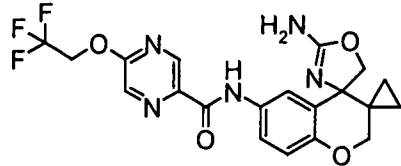
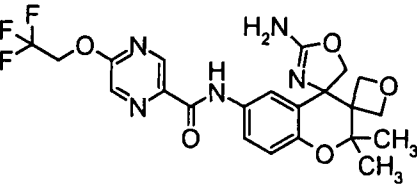
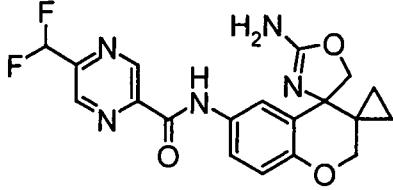
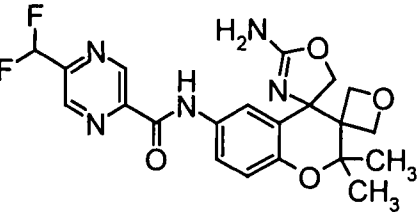
No.	結構	第1步驟	第2步驟
P58		R70	E27
P59		R70	E27
P60		R70	E27
P61		R70	E27
P62		R70	E27
P63		R70	E27
P64		R70	E27

No.	結構	第1步驟	第2步驟
P65		R70	E27
P66		R70	E27
P67		R70	E27
P68		R70	E27
P69		R70	E27
P70		R70	E27
P71		R70	E27
P72		R70	E27

No.	結構	第1步驟	第2步驟
P73		R70	E27
P74		R70	E27
P75		R70	E27
P76		R70	E27
P77		R70	E27
P78		R70	E27
P79		R70	E27
P80		R70	E27

No.	結構	第1步驟	第2步驟
P81		R70	E27
P82		R70	E27
P83		R70	E27
P84		R70	E27
P85		R70	E27
P86		R70	E27
P87		R70	E27
P88		R70	E27

No.	結構	第1步驟	第2步驟
P89		R70	E27
P90		R70	E27
P91		R70	E27
P92		R70	E27
P93		R70	E27
P94		R70	E27
P95		R70	E27
P96		R70	E27

No.	結構	第1步驟	第2步驟
P97		R70	E27
P98		R70	E27
P99		R70	E27
P100		R70	E27

[0324] 本說明書中所引用的所有參考之教示以其全文引用之方式併入本文中。

產業利用性

[0325] 式(I)之化合物或其鹽具有貝他-分泌酶抑制活性，且因此可用作供預防或治療與 β-分泌酶活性、β-澱粉樣蛋白前驅蛋白之 β-分泌酶位置的水解、及/或 β-澱粉樣蛋白累積有關及/或媒介之疾病或病況(諸如青光眼、MCI(輕度認知障礙)或阿茲海默症，尤其是阿茲海默症)或類似者之藥劑。

序列表

<110> Astellas Pharma Inc.
CoMentis Inc.

<120> Chromane Compounds

<130> FA1535-13034

<150> US 61/653321
<151> 2012-05-30

<150> US 61/782038
<151> 2013-03-14

<160> 3

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Fluorogenic substrate

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> 2,4-dinitrophenyl-L-lysine

<220>
<221> BINDING
<222> (1)..(1)
<223> Amino terminus is derivatized with (7-methoxycoumarin-4-yl)acetyl
(MCA)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> AMIDATION

<400> 1

Ser Glu Val Asn Leu Asp Ala Glu Phe Lys
1 5 10

<210> 2
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Peptide moiety of SEQ ID NO:1

<400> 2

Ser Glu Val Asn Leu Asp Ala Glu Phe Lys
1 5 10

<210> 3
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> TruPoint BACE1 Substrate

<220>

201408672

<221> BINDING
<222> (1)..(1)
<223> Amino terminus is coupled with a fluorescent europium chelate

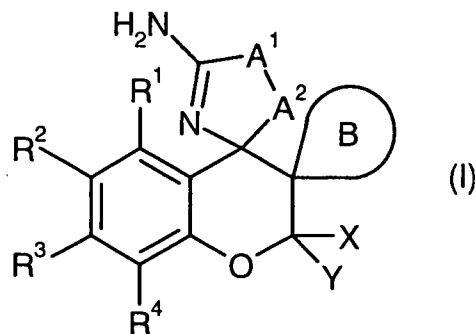
<220>
<221> BINDING
<222> (10)..(10)
<223> Carboxy terminus is coupled with a quencher of europium fluorescence (QSY7)

<400> 3

Cys Glu Val Asn Leu Asp Ala Glu Phe Lys
1 5 10

申請專利範圍

1. 一種式(I)之化合物，或其鹽：



其中

A¹ 為 O；

A² 為 -C(R^{A21}R^{A22})-；及

R^{A21} 和 R^{A22} 為 H；

B 為

一種含氧之單環飽和雜環基或環烷基，其中該環烷基係未取代或經鹵素取代；

X 為低級烷基；

Y 為低級烷基；

R¹ 和 R⁴ 為 H；

R³ 為 H 或鹵素；及

R² 為 -N(H)-C(O)-(雜環基)，其中該雜環基係未經取代或經一或多個選自由下列所組成群組之取代基取代：

鹵素，

未經取代或經鹵素取代之低級烷基，

-CN，及

-O-(低級烷基)。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其中

R^2 係選自由下列所組成之群組：

-N(H)-C(O)-(吡啶基)，其中該吡啶基係未經取代或經一或多個選自由下列所組成群組之取代基取代：

鹵素，

低級烷基，及

-CN，

-N(H)-C(O)-(吡嗪基)，其中該吡嗪基係未經取代或經-O-(低級烷基)或

未經取代或經鹵素取代之低級烷基取代，及

-N(H)-C(O)-(嘧啶基)，其中該嘧啶基係未經取代或經鹵素取代。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物或其鹽，其中 B 是一種含氧的單環飽和雜環基。

4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物或其鹽，其中

B 為氧呋基；

X 為甲基；及

Y 為甲基。

5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物或其鹽，其中

R^3 為 H；及

R^2 為 -N(H)-C(O)-(吡啶基)，其中該吡啶基係未經取代或經鹵素取代。

6. 如申請專利範圍第 2 項之化合物或其鹽，其中

B 為環烷基，其中該環烷基係未經取代或經鹵素取代。

7. 如申請專利範圍第 6 項之化合物或其鹽，其中

B 為環丙基；

X 為甲基；及

Y 為甲基。

8. 如申請專利範圍第 7 項之化合物或其鹽，其中

R^3 為 H；及

R^2 為 -N(H)-C(O)-(吡咩基)，其中該吡咩基係未經取代

或經

-O-(低級烷基)或

未經取代或經鹵素取代之低級烷基取代。

9. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其係選自由下列所組成之群組：

N-(2-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-6'-基)-5-氯吡啶-2-甲醯胺、

N-(2-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-6'-基)-5-氟吡啶-2-甲醯胺、

N-(2-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-6'-基)-5-氯-3-氟吡啶-2-甲醯胺、

N-(2-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-6'-基)-5-溴吡啶-2-甲醯胺、

N-(2-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-6'-基)-5-氯-3-甲基吡啶-2-甲醯胺、

N-(2-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-6'-基)-5-氰基吡啶-2-甲醯胺、

N-(2-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧呔]-6'-基)-5-甲氧基吡啶-2-甲醯胺、

N-[(4S)-2-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧呔]-6'-基]-5-氯吡啶-2-甲醯胺、

N-[(4'R)-2''-胺基-2',2'-二甲基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-6'-基]-5-甲氧基吡啶-2-甲醯胺、

N-[(4'R)-2''-胺基-2',2'-二甲基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-6'-基]-5-(二氟甲基)吡啶-2-甲醯胺、

N-[(4S)-2-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧呔]-6'-基]-5-甲氧基吡啶-2-甲醯胺、

N-[(4S)-2-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧呔]-6'-基]-5-溴吡啶-2-甲醯胺、

N-[(4'R)-2''-胺基-2',2'-二甲基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-6'-基]-5-氯吡啶-2-甲醯胺、及

N-[(4'R)-2''-胺基-2',2'-二甲基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-6'-基]-5-氟吡啶-2-甲醯胺。

10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其係選自由下列所組成之群組：

N-[(4S)-2-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧呔]-6'-基]-5-氯吡啶-2-甲醯胺、

N-[(4'R)-2''-胺基-2',2'-二甲基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-6'-基]-5-甲氧基吡啶-2-甲醯胺、及

N-[(4'R)-2''-胺基-2',2'-二甲基二螺[環丙烷-1,3'-吡啶-4',4''-[1,3]噁唑]-6'-基]-5-(二氟甲基)吡啶-2-甲醯胺。

11. 一種 N-[(4S)-2-胺基-2',2'-二甲基二螺[1,3-噁唑-4,4'-吡啶-3',3''-氧坦]-6'-基]-5-氯吡啶-2-甲醯胺之水合物。

12. 一種醫藥組成物，其包含根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽和醫藥上可接受的載體。

13. 一種用於預防或治療 MCI (輕度認知障礙)或阿茲海默症之醫藥組成物，其包含根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽。

14. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽供製備用於預防或治療 MCI (輕度認知障礙)或阿茲海默症的醫藥組成物之用途。

15. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽用於預防或治療 MCI (輕度認知障礙)或阿茲海默症之用途。

16. 一種用於預防或治療 MCI (輕度認知障礙)或阿茲海默症之方法，其包含將有效量之根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽投藥至需要其之個體。

17. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其用於 MCI (輕度認知障礙)或阿茲海默症之預防或治療。

圖 式

圖 1

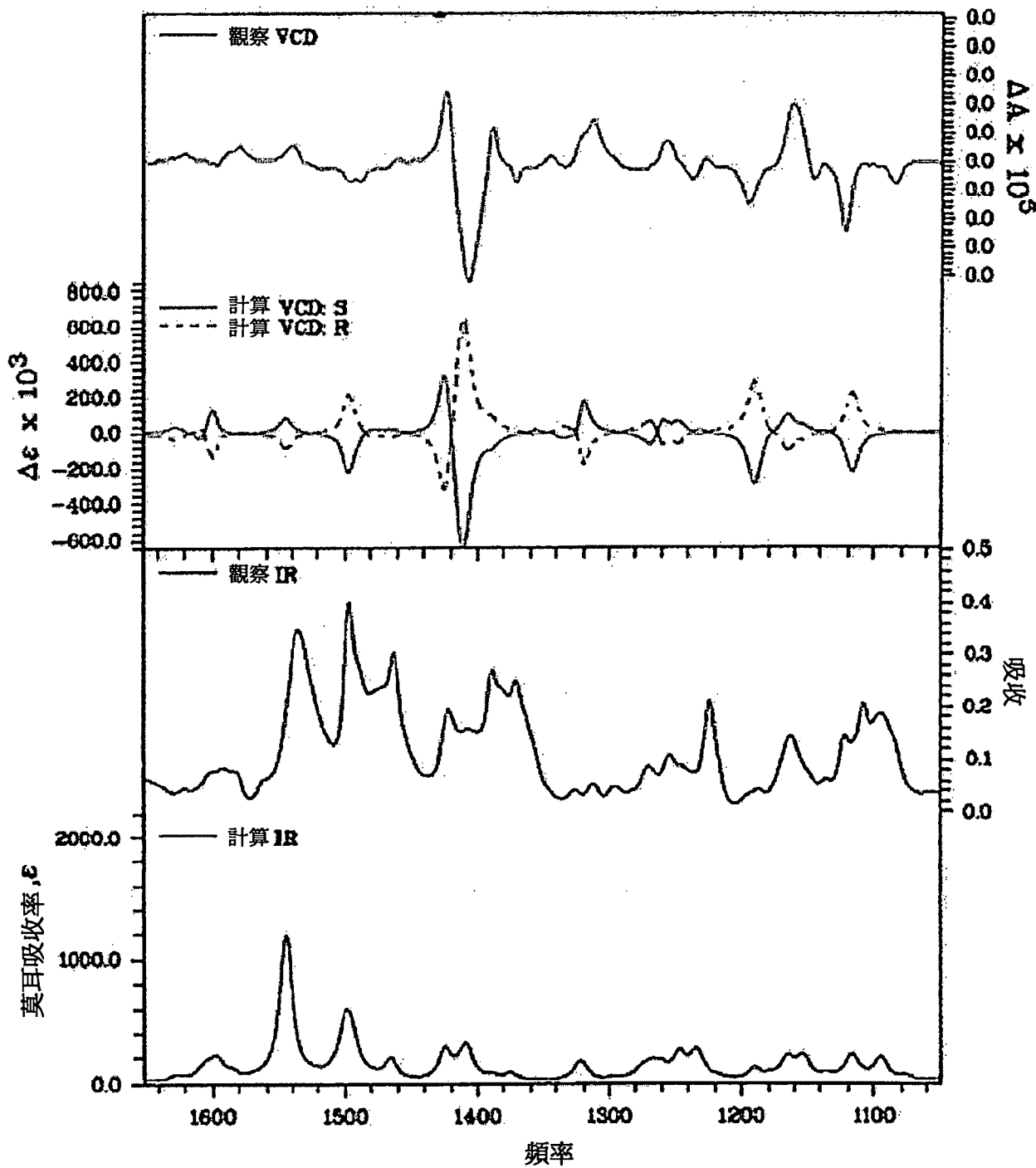


圖 2

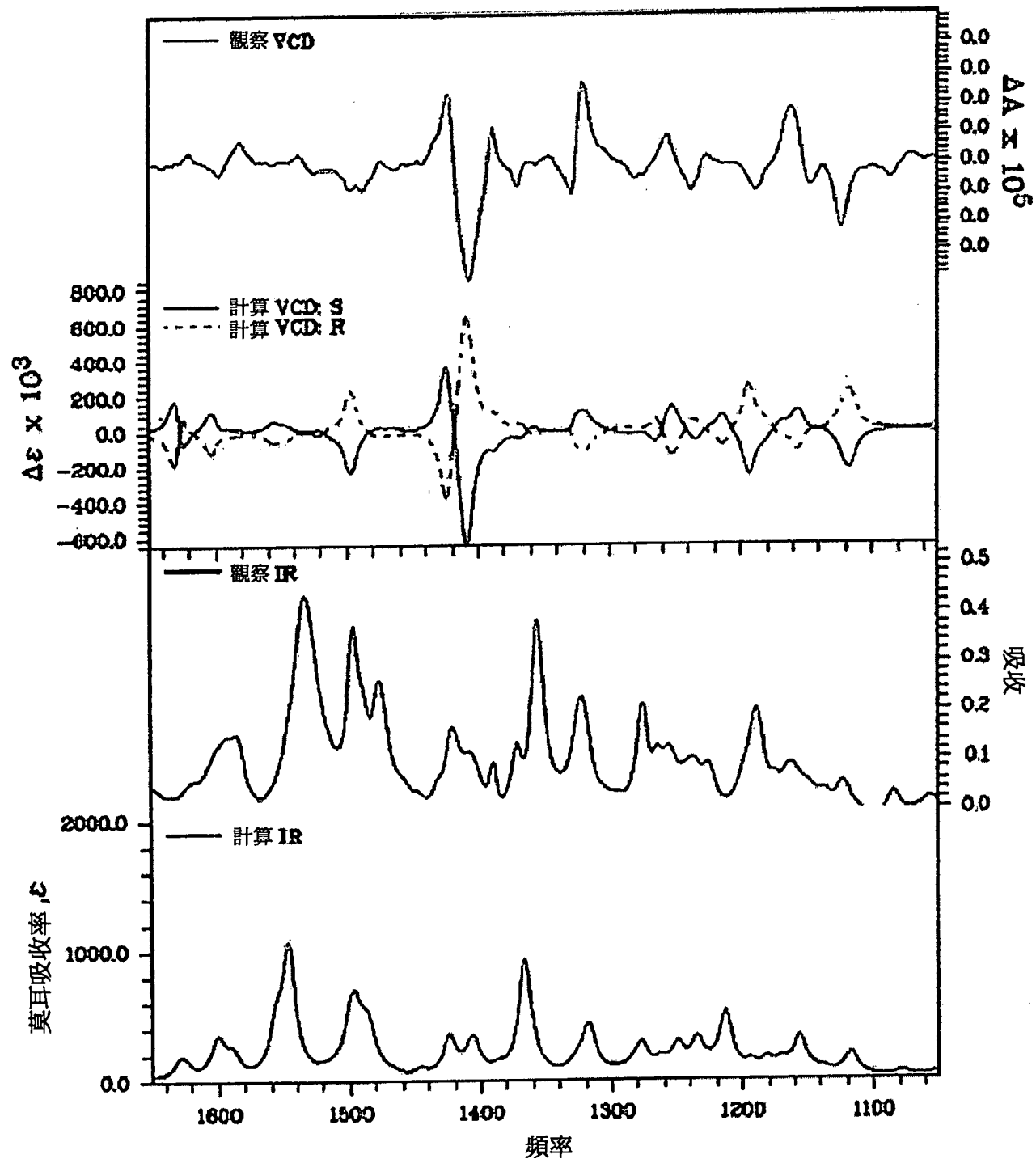


圖 3

