I813673

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I813673 B**

**(45)公告日： 中華民國 112 (2023) 年 09 月 01 日**

(21)申請案號：108114146 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 04 月 23 日

(51)Int. Cl.： ***C07D413/14 (2006.01)*** ***A61P35/00 (2006.01)***
***C07D417/14 (2006.01)*** ***C07D403/04 (2006.01)***
***C07D401/14 (2006.01)*** ***C07D413/04 (2006.01)***
***C07D491/113(2006.01)*** ***C07D491/107(2006.01)***

(30)優先權：2018/04/24 美國 62/661,719

(71)申請人：德商馬克專利公司 (德國) MERCK PATENT GMBH (DE)
德國
美商維泰克斯製藥公司 (美國) VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED (US)
美國

(72)發明人：余 享利 YU, HENRY (US)；克拉克 麥可 CLARK, MICHAEL (US)；貝米斯 蓋 BEMIS, GUY (US)；波伊德 麥克 BOYD, MICHAEL (CA)；強圖帕拉 基山 CHANDUPATLA, KISHAN (US)；柯立爾 菲利浦 COLLIER, PHILIP (IE)；鄧紅波 DENG, HONGBO (CN)；董慧君 DONG, HUIJUN (CN)；道許 華倫 DORSCH, WARREN (US)；胡佛 羅素 R HOOVER, RUSSELL R. (US)；強森 麥克 阿瑟 二世 JOHNSON, MAC ARTHUR, JR. (US)；庫卡尼 夏山科 KULKARNI,SHASHANK (IN)；佩妮 瑪琳那 PENNEY, MARINA (US)；羅金 史帝文 RONKIN, STEVEN (US)；竹本 達林 TAKEMOTO, DARIN (US)；唐青 TANG, QING (CN)；沃爾 納桑 D WAAL, NATHAN D. (US)；王 天生 WANG, TIANSHENG (US)；洛佛 大衛 J LAUFFER, DAVID J. (US)；李磐 LI, PAN (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

DE 102008031517A1 US 2011/136787A1
WO 2010/114179A1

審查人員：吳敏翠

申請專利範圍項數：68 項 圖式數：0 共 511 頁

(54)名稱

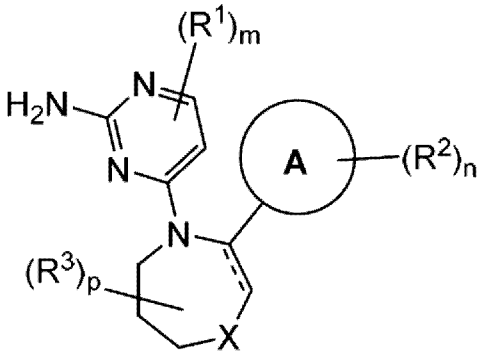
抗增生化合物及其用途

(57)摘要

本發明提供式 **I'**化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其醫藥組合物及其用於治療細胞增殖性病症(例如，癌症)之使用方法。

The present invention provides compounds of Formula**I'**, or pharmaceutically acceptable salts thereof, pharmaceutical compositions thereof, and methods of use thereof for treating cellular proliferative disorders (e.g., cancer).

特徵化學式：




I'

專利案號：108114146

公告本

I813673

# 【發明摘要】

【中文發明名稱】

抗增生化合物及其用途

【英文發明名稱】

ANTIPROLIFERATION COMPOUNDS AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供式I'化合物或其醫藥學上可接受之鹽、其醫藥組合物及其用於治療細胞增殖性病症(例如，癌症)之使用方法。

【英文】

The present invention provides compounds of Formula I', or pharmaceutically acceptable salts thereof, pharmaceutical compositions thereof, and methods of use thereof for treating cellular proliferative disorders (e.g., cancer).

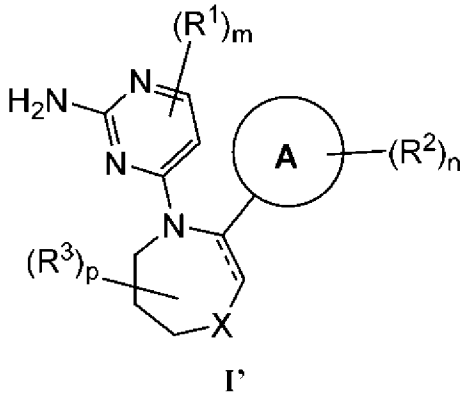
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】




I'

# 【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗增生化合物及其用途

【英文發明名稱】

ANTIPROLIFERATION COMPOUNDS AND USES THEREOF

【技術領域】

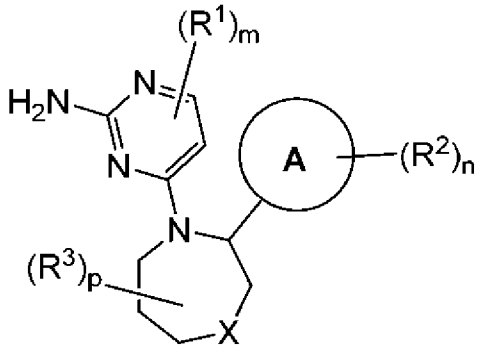
【0001】 本發明係關於適用於治療細胞增殖性病症(例如，癌症)之化合物及方法。本發明亦提供包含本發明化合物之醫藥學上可接受之組合物及使用該等組合物治療各種增生性病症之方法。

【先前技術】

【0002】 細胞增生性病症包含形態及/或基因型上不同於周圍組織之惡性及非惡性細胞群體。細胞增生性病症之實例包括例如實體腫瘤、癌症、糖尿病性視網膜病變、眼內新生血管性症候群、黃斑變性、類風濕性關節炎、牛皮癬及子宮內膜異位。癌症為一組涉及異常細胞增生、可能侵襲或擴散至身體其他部分之疾病。根據疾病控制與預防中心(Centers for Disease Control and Prevention；CDC)，在美國，癌症為死亡的第二主要原因。因此，需要對細胞增生性病症的額外治療以向患者提供更多選擇。

【發明內容】

【0003】 現在已發現，本發明化合物及其醫藥學上可接受之組合物，適用於治療增生性病症(例如，癌症)。在一個態樣中，本發明提供一種式I化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中各變數為如本文所定義及描述。

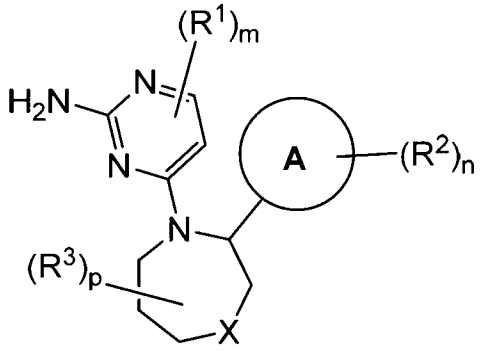
【0004】 本發明化合物及其醫藥學上可接受之組合物，適用於治療如本文所描述之各種增生性病症(例如，癌症)。

【實施方式】

***1.本發明之某些實施例之一般描述：***

【0005】 已發現，本發明化合物或其鹽在多種細胞株來源及患者來源之異種移植模型中呈現明顯功效。舉例而言，發現本發明化合物或其鹽在非小細胞肺癌(NSCLC)、骨髓瘤、肝細胞癌(HCC)、乳癌及黑素瘤之模型中引起完全及持久消退。亦已發現，本發明化合物引起對細胞生存力，特定言之過表現Wolframin (WFS1)之細胞的抑制增強。在不希望受任何特定理論束縛之情況下，咸信，本發明化合物引起經由稱為Wolframin (WFS1)之推定$Ca^{2+}$通道自內質網(ER)進行鈣釋放，此誘導ER應激及「未摺疊蛋白反應」(UPR)且引起細胞死亡。

【0006】 在一個態樣中，本發明提供一種式**I**化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為選自以下之環：苯基；5-7員飽和或部分不飽和碳環；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-12員飽和或部分不飽和雙環雜環；具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳環；或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環雜芳環；

各$R^1$獨立地為氫或$C_{1-3}$脂族；或

兩個$R^1$基團視情況與其間插原子一起形成5-8員部分不飽和稠合碳環；

$R^2$中之每一者獨立地為氫、鹵素、-CN、$-NO_2$、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、$-NR_2$、-NRC(O)R、-NRC(O)OR、$-NRS(O)_2R$、-OR、$-P(O)R_2$、-SR、-S(O)R、$-S(O)_2R$、-S(O)(NH)R或R；或

兩個$R^2$基團視情況結合在一起形成=O；

各$R^3$獨立地為氫或$C_{1-3}$脂族；或

兩個$R^3$基團視情況結合在一起形成=O；

兩個$R^3$基團視情況結合在一起形成$=CH_2$；

兩個$R^3$基團視情況與其間插原子一起形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-8員飽和螺環；或

兩個$R^3$基團視情況與其間插原子一形成具有0-2個獨立地選自氮、氧

或硫之雜原子的5-8員飽和橋連雙環；

各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：$C_{1-6}$脂族；3-8員飽和或部分不飽和單環碳環；苯基；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的7-10員飽和螺雙環雜環；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的7-10員飽和或部分不飽和稠合雙環雜環；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-8員飽和或部分不飽和單環雜環；或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員單環雜芳環；或：

同一氮上之兩個R基團視情況與其間插原子一起形成除該氮以外具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子，視情況經1-2個側氧基取代的4-7員飽和、部分不飽和或雜芳基環；

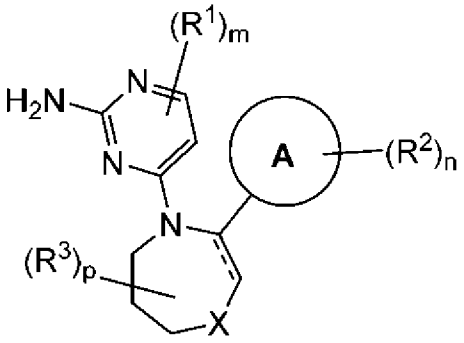
X為-O-、-N(R)-、$-N(S(O)_2(R))-$、-S-、-S(O)-、$-S(O)_2-$、$-CH_2-$、$-CH(R^3)-$或$-C(R^3)_2-$；

m為0、1或2；

n為0、1、2、3、4或5；及

p為0、1或2。

【0007】 在一個態樣中，本發明提供一種式**I'**化合物：




**I'**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為選自以下之環：苯基；5-7員飽和或部分不飽和碳環；具有1-2

個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-12員飽和或部分不飽和雙環雜環；具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳環；或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環雜芳環；

各$R^1$獨立地為氫或視情況經1-6個鹵素取代之$C_{1-3}$脂族；或

兩個$R^1$基團視情況與其間插原子一起形成5-8員部分不飽和稠合碳環；

$R^2$中之每一者獨立地為氫、鹵素、-CN、-$NO_2$、-C(O)OR、-C(O)$NR_2$、-$NR_2$、-NRC(O)R、-NRC(O)OR、-NRS(O)$_2$R、-OR、-P(O)$R_2$、-SR、-S(O)R、-S(O)$_2$R、-S(O)(NH)R、-S(O)$_2$$NR_2$或R；或

兩個$R^2$基團視情況結合在一起形成=O；或

兩個$R^2$基團視情況與其間插原子一起形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3-8員飽和螺環；

每一$R^3$獨立地為氫、-OH或$C_{1-3}$脂族；或

兩個$R^3$基團視情況結合在一起形成=O；或

兩個$R^3$基團視情況結合在一起形成=$CH_2$；或

兩個$R^3$基團視情況與其間插原子一起形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3-8員飽和螺環；或

兩個$R^3$基團視情況與其間插原子一形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-8員飽和橋連雙環；

各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：$C_{1-6}$脂族；3-8員飽和或部分不飽和單環碳環；苯基；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的7-10員飽和螺雙環雜環；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的7-10員飽和或部分不飽和稠合雙環雜環；具有1-2個獨立地選自

氮、氧或硫之雜原子的4-8員飽和或部分不飽和單環雜環；或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員單環雜芳環；或：

同一氮上之兩個R基團視情況與其間插原子一起形成除該氮以外具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子，視情況經1-2個側氧基取代的4-7員飽和、部分不飽和或雜芳基環；

------為單鍵或雙鍵；

X為-O-、-N(R)-、-N(S(O)$_2$(R))-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-CH$_2$-、-CH(R$^3$)-或-C(R$^3$)$_2$-；

m為0、1或2；

n為0、1、2、3、4或5；及

p為0、1或2。

***2.化合物及定義：***

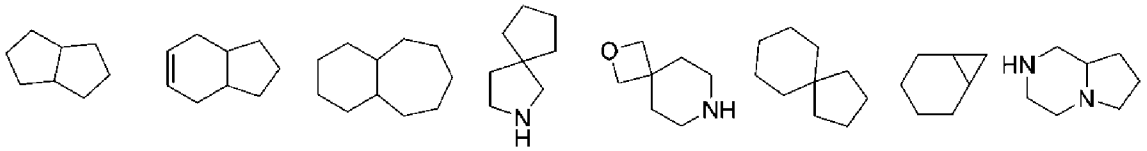
【0008】本發明化合物包括在本文中一般描述，且藉由本文所揭示之類別、子類及物種進一步說明之彼等化合物。如本文所用，除非另外指示，否則以下定義應適用。出於本發明之目的，化學元素係根據元素週期表(Periodic Table of the Elements), CAS版本, Handbook of Chemistry and Physics, 第75版來鑑別。另外，有機化學之一般原理描述於「Organic Chemistry」, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999及「March's Advanced Organic Chemistry」, 第5版, 編者：Smith, M.B.，及March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001，其全部內容以引用之方式併入本文中。

【0009】如本文所用，術語「脂族(aliphatic)」或「脂族基(aliphatic group)」意謂完全飽和或含有一或多個不飽和單元之直鏈(亦

即，未分支鏈)或分支鏈、經取代或未經取代之烴鏈，或完全飽和或含有一或多個不飽和單元，但不為芳族的單環烴或雙環烴(在本文中亦被稱作"碳環"、「環脂族」或「環烷基」)，其與分子之其餘部分具有單個連接點。除非另外規定，否則脂族基含有1-6個脂族碳原子。在一些實施例中，脂族基含有1-5個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基含有1-4個脂族碳原子。在另其他實施例中，脂族基含有1-3個脂族碳原子，且在又其他實施例中，脂族基含有1-2個脂族碳原子。在一些實施例中，「環脂族」(或「碳環」或「環烷基」)係指完全飽和或含有一或多個不飽和單元在一些實施例中，「環脂族」(或「碳環」或「環烷基」)係指完全飽和或含有一或多個不飽和單元，但不為芳族之單環$C_3$-$C_6$烴，其與分子之其餘部分具有單個連接點。適合的脂族基包括(但不限於)直鏈或分支鏈經取代或未經取代之烷基、烯基、炔基及其雜合體，諸如(環烷基)烷基、(環烯基)烷基或(環烷基)烯基。

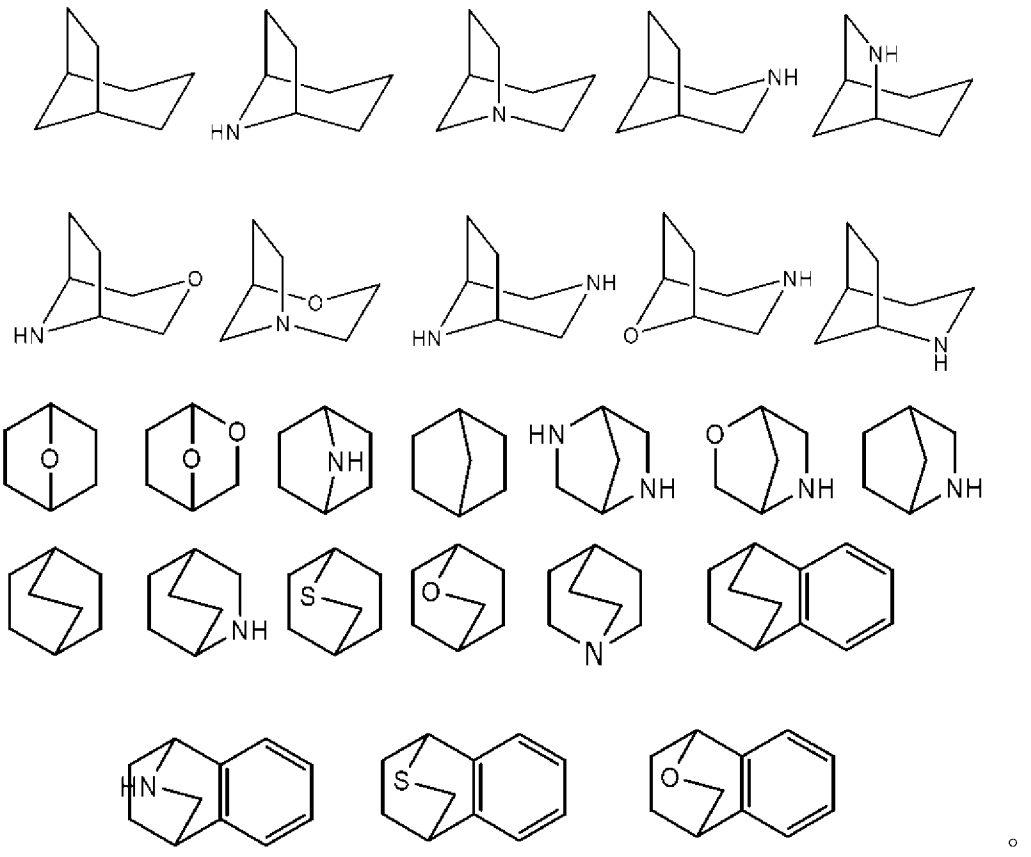
【0010】 如本文所用，術語「雙環」或「雙環系統」係指在環系統之兩個環之間具有一或多個共用原子之任何雙環系統，亦即碳環或雜環，飽和的或具有一或多個不飽和單元。因此，該術語包括任何可容許的環融合，諸如鄰位稠合的或螺環。如本文所用，術語「雜雙環」為需要一或多個雜原子存在於雙環之一個或兩個環中的「雙環」子集。此類雜原子可存在於環接合處，且視情況經取代，且可選自氮(包括N-氧化物)、氧、硫(包括氧化形式，諸如碸及磺酸根)、磷(包括氧化形式，諸如磷酸根)、硼等。在一些實施例中，雙環基團具有7-12個環成員及0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子。如本文所使用，術語「橋連雙環」係指具有至少一個橋鍵之任何雙環環系統，亦即碳環或雜環，飽和或部分不飽和的。如

IUPAC所定義，「橋鍵」為多個原子或一個原子之未分支鏈或連接兩個橋頭之價鍵，其中「橋頭」為與三個或更多個骨架原子(除氫以外)鍵合之環系統之任何骨架原子。在一些實施例中，橋連雙環基團具有7-12個環成員及0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子。此類橋連雙環基團為此項技術中所熟知，且包括在下文中闡述之彼等基團，其中各基團在任何可取代碳或氮原子處與分子之其餘部分連接。除非另外規定，否則橋連雙環基團視情況經一或多個如關於脂族基闡述之取代基取代。另外或替代地，橋連雙環基團之任何可取代氮視情況經取代。例示性雙環包括：



。

例示性橋連雙環包括：



。

【0011】 術語「低碳烷基」係指$C_{1-4}$直鏈或分支鏈烷基。例示性低

碳烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基及第三丁基。

【0012】 術語「低碳鹵烷基」係指經一或多個鹵素原子取代之$C_{1-4}$直鏈或分支鏈烷基。

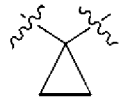
【0013】 術語「雜原子」意謂氧、硫、氮、磷或矽中之一或多者(包括：氮、硫、磷或矽之任何氧化形式；任何鹼性氮之四級銨化形式；或雜環之可取代氮，例如N (如在3,4-二氫-2*H*-吡咯基中)、NH (如在吡咯啶基中)或$NR^+$ (如在N經取代之吡咯啶基中))。

【0014】 如本文所用，術語「不飽和」意謂部分具有一或多個不飽和單元。

【0015】 如本文所用，術語「二價$C_{1-8}$ (或$C_{1-6}$)飽和或不飽和、直鏈或分支鏈烴鏈」係指如本文所定義為直鏈或分支鏈之二價伸烷基、伸烯基及伸炔基鏈。

【0016】 術語「伸烷基」係指二價烷基。「伸烷基鏈」為聚亞甲基，亦即$-(CH_2)_n-$，其中n為正整數，較佳為1至6、1至4、1至3、1至2或2至3。經取代之伸烷基鏈為其中一或多個亞甲基氫原子經取代基置換之聚亞甲基。適合的取代基包括下文關於經取代之脂族基所描述之彼等取代基。

【0017】 術語「伸烯基」係指二價烯基。經取代之伸烯基鏈為含有至少一個雙鍵之聚亞甲基，其中一或多個氫原子經取代基置換。適合的取代基包括下文關於經取代之脂族基所描述之彼等取代基。

【0018】 如本文所用，術語「環伸丙基」係指具有以下結構之二價環丙基：  。

【0019】 術語「鹵素」意謂F、Cl、Br或I。

【0020】 單獨使用或作為較大部分的一部分，如在「芳烷基」、「芳烷氧基」或「芳氧基烷基」中使用之術語「芳基」係指具有總共五至十四個環成員之單環或雙環環系統，其中系統中之至少一個環為芳族且其中系統中之各環含有3至7個環成員。術語「芳基」可與術語「芳環」互換使用。在本發明之某些實施例中，「芳基」係指包括(但不限於)苯基、聯苯基、萘基、蒽基及其類似基團之芳環系統，其可帶有一或多個取代基。如本文所用，在術語「芳基」範疇內亦包括芳環與一或多個非芳族環稠合之基團，諸如二氫茚基、鄰苯二甲醯亞胺基、萘醯亞胺基、啡啶基或四氫萘基及其類似基團。

【0021】 單獨使用或作為例如「雜芳烷基」或「雜芳烷氧基」之較大部分的一部分之術語「雜芳基」及「雜芳-」係指具有5至10個環原子，較佳5、6或9個環原子；在環陣列中共用6、10或14個π電子；且除碳原子以外，具有一至五個雜原子之基團。術語「雜原子」係指氮、氧或硫，且包括氮或硫之任何氧化形式；及鹼性氮之任何四級銨化形式。雜芳基包括(但不限於)噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡啶基、噠嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吲哚嗪基、嘌呤基、喋啶基及喋啶基。如本文所用，術語「雜芳基」及「雜芳-」亦包括其中雜芳環與一或多個芳基、環脂族或雜環基環融合之基團，其中連接基團或連接點在雜芳環上。非限制性實例包括吲哚基、異吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基、啐啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喏啉基、4*H*-喹嗪基、咔唑基、吖啶基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁嗪基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基及吡啶并[2,3-b]-

1,4-噁嗪-3(4H)-酮。雜芳基可為單環或雙環。術語「雜芳基」可與術語「雜芳基環」、「雜芳基」或「雜芳族」互換使用，該等術語中之任一者包括視情況經取代之環。術語「雜芳烷基」係指經雜芳基取代之烷基，其中烷基及雜芳基部分獨立地視情況經取代。

【0022】如本文所用，術語「雜環(heterocycle)」、「雜環基(heterocyclyl)」、「雜環基(heterocyclic radical)」及「雜環(heterocyclic ring)」可互換使用，且係指穩定的5至7員單環或7-10員雙環雜環部分，其為飽和或部分不飽和的，且除碳原子以外具有一或多個，較佳一至四個如上所定義之雜原子。當參考雜環之環原子使用時，術語「氮」包括經取代之氮。作為一實例，在具有0-3個選自氧、硫或氮之雜原子之飽和或部分不飽和環中，氮可為N (如在3,4-二氫-2*H*-吡咯基中)、NH (如在吡咯啶基中)或$^{+}$NR (如在*N*取代之吡咯啶基中)。

【0023】雜環可在產生穩定結構之任何雜原子或碳原子處與其側基連接，且任何環原子可視情況經取代。此類飽和或部分不飽和雜環基之實例包括(但不限於)四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡咯啶基、哌啶基、吡咯啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、噁唑啶基、哌嗪基、二氧雜環己烷基、二氧戊環基、二氮呯基、噁氮呯基、噻環氮己三烯基、嗎啉基及哢啶基。術語「雜環(heterocycle)」、「雜環基(heterocyclyl)」、「雜環基環(heterocyclyl ring)」、「雜環基(heterocyclic group)」、「雜環部分(heterocyclic moiety)」及「雜環基(heterocyclic radical)」在本文中可互換使用，且亦包括雜環基環與一或多個芳基、雜芳基或環脂族環稠合之基團，諸如二氫吲哚基、3*H*-吲哚基、呫烷基、啡啶基或四氫喹啉基。雜環基可為單環或雙環。術語「雜環基烷基」係指經雜環基取代之烷基，其中

烷基及雜環基部分獨立地視情況經取代。

【0024】 如本文所用，術語「部分不飽和」係指包括至少一個雙鍵或三鍵之環部分。術語「部分不飽和」意欲涵蓋具有多個不飽和位點之環，但不意欲包括如本文所定義之芳基或雜芳基部分。

【0025】 如本文所描述，本發明化合物可含有「視情況經取代」之部分。一般而言，術語「經取代」無論前面是否有術語「視情況」均意謂指定部分之一或多個氫經適合的取代基置換。除非另外指示，否則「視情況經取代」之基團可在基團之各可取代位置處具有適合的取代基，且當任何既定結構中之多於一個位置可經多於一個選自指定基團之取代基取代時，在每一位置處之取代基可相同或不同。由本發明預想之取代基之組合較佳為使得形成穩定或化學上可行之化合物的彼等取代基。如本文所用，術語「穩定」係指化合物在經受允許其產生、偵測及(在某些實施例中)其回收、純化及用於本文所揭示之一或多種目的之條件時不發生實質上改變。

【0026】 可取代碳上之每一個視情況選用之取代基為獨立地選自以下的一價取代基：鹵素；$-(CH_2)_{0-4}R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$；$-O(CH_2)_{0-4}R^o$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$；$-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}Ph$， 其可經$R^\circ$取代；$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$，其可經$R^\circ$取代；-CH=CHPh，其可經$R^\circ$取代；$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-吡啶基，其可經$R^\circ$取代；$-NO_2$；-CN；$-N_3$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$；$-N(R^\circ)C(S)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$；$-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$；$-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$；$-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$；$-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$；$-C(S)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$；-

$(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR°_3$；$-(CH_2)_{0-4}OC(O)R°$；$-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-$，$SC(S)SR°$；$-(CH_2)_{0-4}SC(O)R°$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)NR°_2$；$-C(S)NR°_2$；$-C(S)SR°$；$-SC(S)SR°$；$-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR°_2$；$-C(O)N(OR°)R°$；$-C(O)C(O)R°$；$-C(O)CH_2C(O)R°$；$-C(NOR°)R°$；$-(CH_2)_{0-4}SSR°$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R°$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR°$；$-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R°$；$-S(O)_2NR°_2$；$-S(O)(NR°)R°$；$-S(O)_2N=C(NR°_2)_2$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)R°$；$-N(R°)S(O)_2NR°_2$；$-N(R°)S(O)_2R°$；$-N(OR°)R°$；$-C(NH)NR°_2$；$-P(O)_2R°$；$-P(O)R°_2$；$-OP(O)R°_2$；$-OP(O)(OR°)_2$；$SiR°_3$；$-(C_{1-4}$直鏈或分支鏈伸烷基$)O-N(R°)_2$；或$-(C_{1-4}$直鏈或分支鏈伸烷基$)C(O)O-N(R°)_2$。

【0027】各R°獨立地為氫，$C_{1-6}$脂族，$-CH_2Ph$，$-O(CH_2)_{0-1}Ph$，$-CH_2-$(5-6員雜芳基環)，或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳環，或不管以上定義，兩個獨立出現之R°與其間插原子一起形成具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3-12員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環，在R°之飽和碳原子上其可經選自=O及=S之二價取代基取代；或各R°視情況經獨立地選自以下之一價取代基取代：鹵素、$-(CH_2)_{0-2}R^•$、-(鹵基$R^•$)、$-(CH_2)_{0-2}OH$、$-(CH_2)_{0-2}OR^•$、$-(CH_2)_{0-2}CH(OR^•)_2$;-O(halo$R^•$)、-CN、$-N_3$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)R^•$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^•$、$-(CH_2)_{0-2}SR^•$、$-(CH_2)_{0-2}SH$、$-(CH_2)_{0-2}NH_2$、$-(CH_2)_{0-2}NHR^•$、$-(CH_2)_{0-2}NR^•_2$、$-NO_2$、$-SiR^•_3$、$-OSiR^•_3$、$-C(O)SR^•$、$-(C_{1-4}$直鏈或分支鏈伸烷基$)C(O)OR^•$或$-SSR^•$。

【0028】各$R^•$係獨立地選自$C_{1-4}$脂族，$-CH_2Ph$，$-O(CH_2)_{0-1}Ph$，或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳環，且其中各$R^•$未經取代，或其中前面具有鹵基為僅經一或多個鹵素取

代；或其中飽和碳上之視情況選用之取代基為獨立地選自以下的二價取代基：=O、=S、=NNR*2、=NNHC(O)R*、=NNHC(O)OR*、=NNHS(O)2R*、=NR*、=NOR*、-O(C(R*2))2-3O-或-S(C(R*2))2-3S-，或與「視情況經取代」之基團之鄰接可取代碳結合的二價取代基為-O(CR*2)2-3O-，其中R*在每次出現時係獨立地選自氫、C1-6脂族或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代的5-6員飽和、部分不飽和或芳環。

【0029】 當R*為C1-6脂族時，R*視情況經鹵素、-R•、-(鹵基R•)、-OH、-OR•、-O(鹵基R•)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR•、-NH2、-NHR•、-NR•2或-NO2取代，其中各R•係獨立地選自C1-4脂族、-CH2Ph、-O(CH2)0-1Ph或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳環，且其中各R•未經取代，或其中前面具有鹵基為僅經一或多個鹵素取代。

【0030】 可取代氮上之視情況選用之取代基獨立地為-R†、-NR†2、-C(O)R†、-C(O)OR†、-C(O)C(O)R†、-C(O)CH2C(O)R†、-S(O)2R†、-S(O)2NR†2、-C(S)NR†2、-C(NH)NR†2或-N(R†)S(O)2R†；其中各R†獨立地為氫、C1-6脂族、未經取代之-OPh，或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代的5-6員飽和、部分不飽和或芳環，或兩個獨立出現的R†與其間插原子一起形成具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代的3-12員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環；其中當R†為C1-6脂族時，R†視情況經鹵素、-R•、-(鹵基R•)、-OH、-OR•、-O(鹵基R•)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR•、-NH2、-NHR•、-NR•2或-NO2取代，其中各R•係獨立地選自C1-4脂族、-CH2Ph、-O(CH2)0-1Ph，或具有0-4個

獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳環，且其中各R•未經取代，或其中前面具有鹵基為僅經一或多個鹵素取代。

【0031】 如本文所使用，術語「醫藥學上可接受之鹽」是指在合理醫學判斷的範疇內，適於與人類及低等動物之組織接觸使用而無異常毒性、刺激、過敏反應及類似情形且與合理的效益/風險比相稱的鹽。醫藥學上可接受之鹽為此項技術中所熟知的。舉例而言，S. M. Berge等人在以引用之方式併入本文中之J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19中詳細描述了醫藥學上可接受之鹽。本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽包括衍生自適合無機及有機酸及鹼之彼等鹽。醫藥學上可接受之無毒性酸加成鹽之實例為胺基與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸)或與有機酸(諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸)形成之鹽，或藉由使用此項技術中所用之其他方法(諸如離子交換)形成之鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫代氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及其類似鹽。

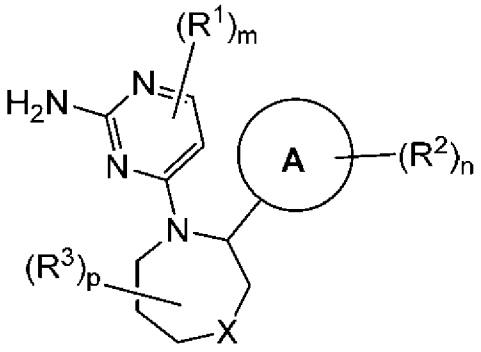
【0032】 衍生自適當鹼之鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽及

$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$鹽。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包含鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及類似鹽。在適當時，其他醫藥學上可接受之鹽包括無毒銨、四級銨及使用諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳烷基磺酸根及芳基磺酸根之相對離子形成之胺陽離子。

【0033】 除非另外說明，否則本文所描繪之結構亦意欲包括該結構之所有異構(例如對映異構、非對映異構及幾何異構(或構形異構))形式；例如，各不對稱中心之R及S組態、Z及E雙鍵異構體及，Z及E構形異構體。因此，本發明化合物之單一立體化學異構體以及對映異構、非對映異構及幾何異構(或構形異構)混合物係在本發明之範疇內。除非另外說明，否則本發明化合物之所有互變異構形式均在本發明之範疇內。另外，除非另外說明，否則本文所描繪之結構亦意欲包括僅在存在一或多個經同位素增濃之原子之存在方面不同之化合物。舉例而言，具有包括氫由氘或氚置換或碳由$^{13}C$或$^{14}C$增濃之碳置換之本發明結構之化合物係在本發明之範疇內。此類化合物適用作例如分析工具，用作生物分析中之探針，或用作根據本發明之治療劑。

***3.例示性實施例之描述：***

【0034】 在一個態樣中，本發明提供一種式**I**化合物：




**I**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為選自以下之環：苯基；5-7員飽和或部分不飽和碳環；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-12員飽和或部分不飽和雙環雜環；具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳環；或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環雜芳環；

各$R^1$獨立地為氫或$C_{1-3}$脂族；或

兩個$R^1$基團視情況與其間插原子一起形成5-8員部分不飽和稠合碳環；

$R^2$中之每一者獨立地為氫、鹵素、-CN、-$NO_2$、-C(O)OR、-C(O)$NR_2$、-$NR_2$、-NRC(O)R、-NRC(O)OR、-NRS(O)$_2$R、-OR、-P(O)$R_2$、-SR、-S(O)R、-S(O)$_2$R、-S(O)(NH)R或R；或

兩個$R^2$基團視情況結合在一起形成=O；

各$R^3$獨立地為氫或$C_{1-3}$脂族；或

兩個$R^3$基團視情況結合在一起形成=O；

兩個$R^3$基團視情況結合在一起形成=$CH_2$；

兩個$R^3$基團視情況與其間插原子一起形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-8員飽和螺環；或

兩個$R^3$基團視情況與其間插原子一形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-8員飽和橋連雙環；

各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：$C_{1-6}$脂族；3-8員飽和或部分不飽和單環碳環；苯基；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的7-10員飽和螺雙環雜環；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的7-10員飽和或部分不飽和稠合雙環雜環；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-8員飽和或部分不飽和單環雜環；或具有1-4個獨

立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員單環雜芳環；或：

同一氮上之兩個R基團視情況與其間插原子一起形成除該氮以外具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子，視情況經1-2個側氧基取代的4-7員飽和、部分不飽和或雜芳基環；

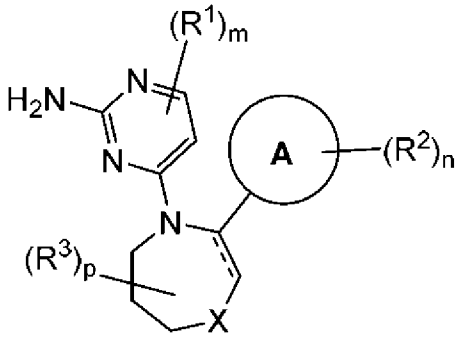
X為-O-、-N(R)-、-N(S(O)$_2$(R))-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-CH$_2$-、-CH(R$^3$)-或-C(R$^3$)$_2$-；

m為0、1或2；

n為0、1、2、3、4或5；及

p為0、1或2。

【0035】 在一個態樣中，本發明提供一種式**I'**化合物：



**I'**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為選自以下之環：苯基；5-7員飽和或部分不飽和碳環；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-12員飽和或部分不飽和雙環雜環；具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳環；或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環雜芳環；

各R$^1$獨立地為氫或視情況經1-6個鹵素取代之C$_{1-3}$脂族；或

兩個R$^1$基團視情況與其間插原子一起形成5-8員部分不飽和稠合碳環；

$R^2$中之每一者獨立地為氫、鹵素、-CN、-$NO_2$、-C(O)OR、-C(O)$NR_2$、-$NR_2$、-NRC(O)R、-NRC(O)OR、-NRS(O)$_2$R、-OR、-P(O)$R_2$、-SR、-S(O)R、-S(O)$_2$R、-S(O)(NH)R、-S(O)$_2$$NR_2$或R；或

兩個$R^2$基團視情況結合在一起形成=O；或

兩個$R^2$基團視情況與其間插原子一起形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3-8員飽和螺環；

每一$R^3$獨立地為氫、-OH或$C_{1-3}$脂族；或

兩個$R^3$基團視情況結合在一起形成=O；或

兩個$R^3$基團視情況結合在一起形成=$CH_2$；或

兩個$R^3$基團視情況與其間插原子一起形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3-8員飽和螺環；或

兩個$R^3$基團視情況與其間插原子一形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-8員飽和橋連雙環；

各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：$C_{1-6}$脂族；3-8員飽和或部分不飽和單環碳環；苯基；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的7-10員飽和螺雙環雜環；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的7-10員飽和或部分不飽和稠合雙環雜環；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-8員飽和或部分不飽和單環雜環；或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員單環雜芳環；或：

同一氮上之兩個R基團視情況與其間插原子一起形成除該氮以外具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子，視情況經1-2個側氧基取代的4-7員飽和、部分不飽和或雜芳基環；

------為單鍵或雙鍵；

X為-O-、-N(R)-、-N(S(O)$_2$(R))-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-CH$_2$-、-CH(R$^3$)-或-C(R$^3$)$_2$-；

m為0、1或2；

n為0、1、2、3、4或5；及

p為0、1或2。

【0036】 如上文一般所定義，------為單鍵或雙鍵。

【0037】 在一些實施例中，------為單鍵。在一些實施例中，------為雙鍵。

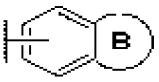
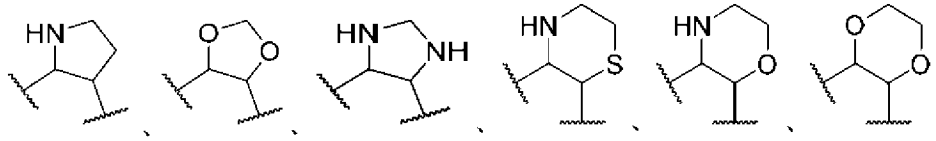
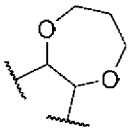
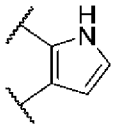
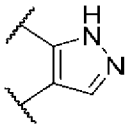
【0038】 在一些實施例中，------係選自下文表1、2及2A中所描繪之彼等。

【0039】 如上文一般所定義，環A為選自以下之環：苯基；5-7員飽和或部分不飽和碳環；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-12員飽和或部分不飽和雙環雜環；具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳環；或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環雜芳環。

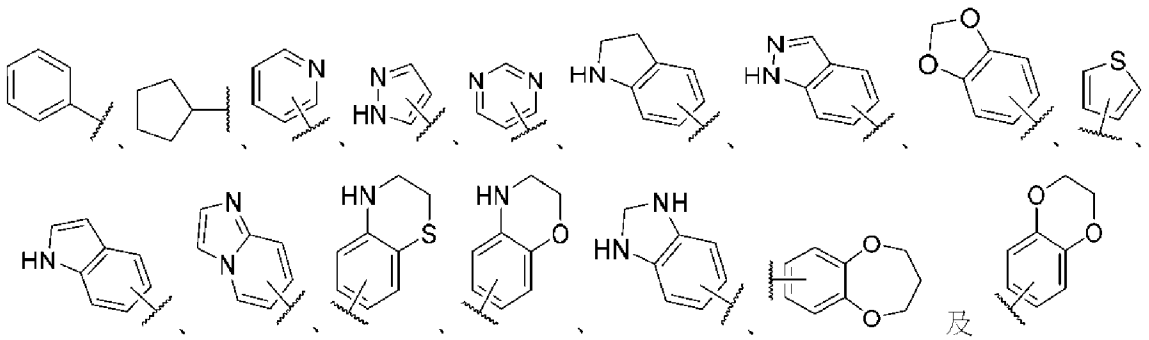
【0040】 在一些實施例中，環A為苯基。在一些實施例中，環A為選自以下之環：5-7員飽和或部分不飽和碳環；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-12員飽和或部分不飽和雙環雜環；具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳環；或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環雜芳環。

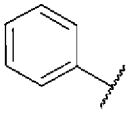
【0041】 在一些實施例中，環A為5-7員飽和或部分不飽和碳環。在一些實施例中，環A為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-12員飽和或部分不飽和雙環雜環。在一些實施例中，環A為具有1-4個獨立

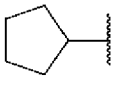
地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳環。在一些實施例中，環A為具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環雜芳環。

【0042】 在一些實施例中，環A為苯基或  ，其中環B為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-7員部分不飽和雜環，或環B為具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳環。在一些實施例中，環B係選自：  及  。在一些實施例中，環B為  或  。

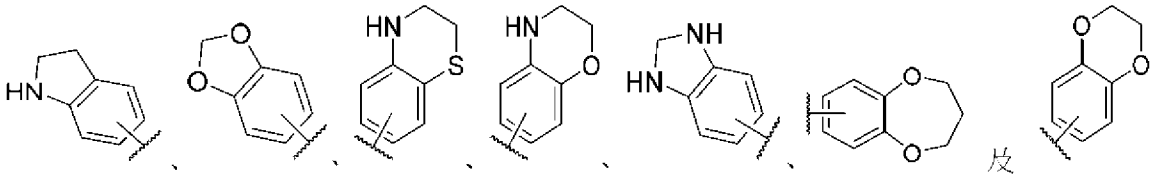
【0043】 在一些實施例中，環A係選自：

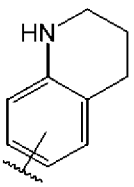
 及。

【0044】 在一些實施例中，環A為  。

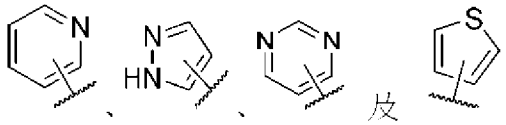
【0045】 在一些實施例中，環A為  。

【0046】 在一些實施例中，環A係選自：

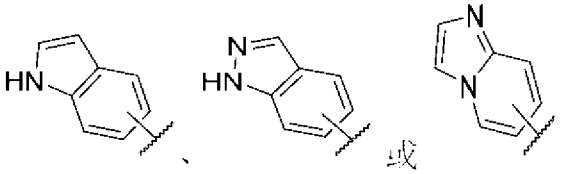
 及。

【0047】 在一些實施例中，環A為  。

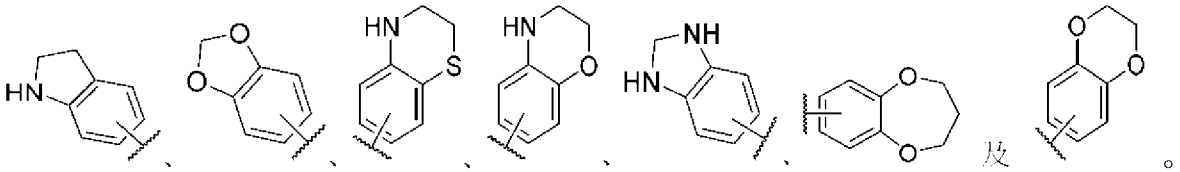
【0048】在一些實施例中，環A係選自：



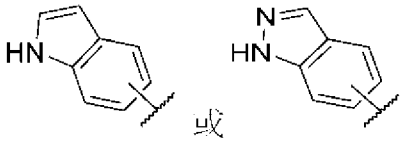
【0049】在一些實施例中，環A為



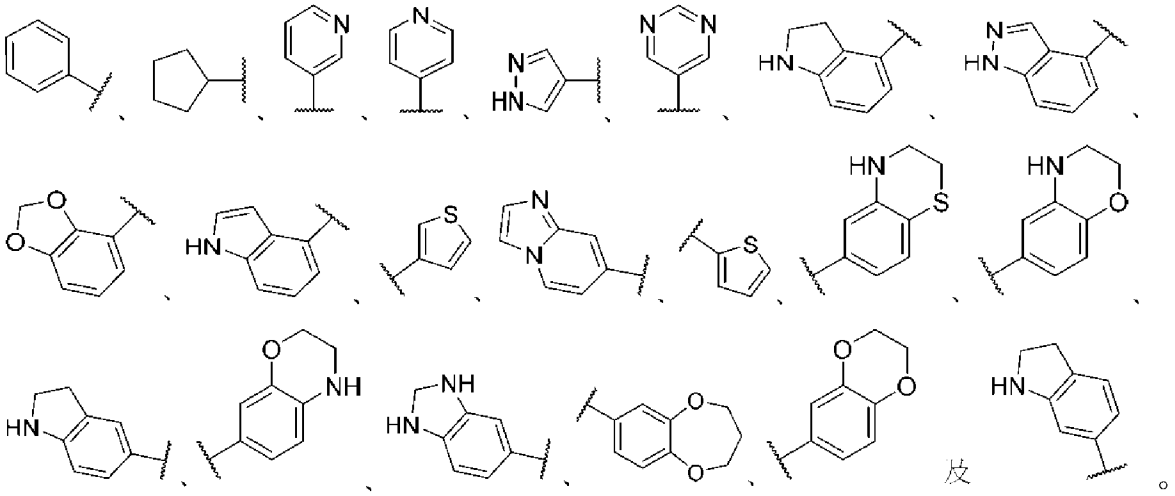
【0050】在一些實施例中，環A係選自：



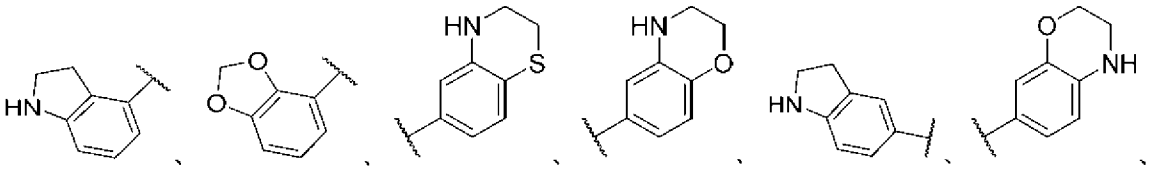
【0051】在一些實施例中，環A為

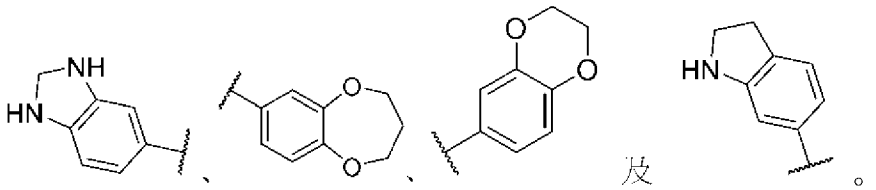


【0052】在一些實施例中，環A係選自：

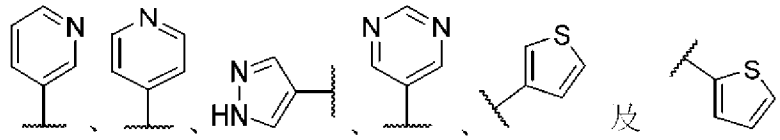


【0053】在一些實施例中，環A係選自：

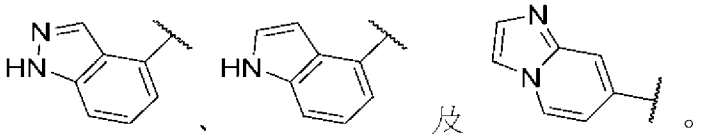




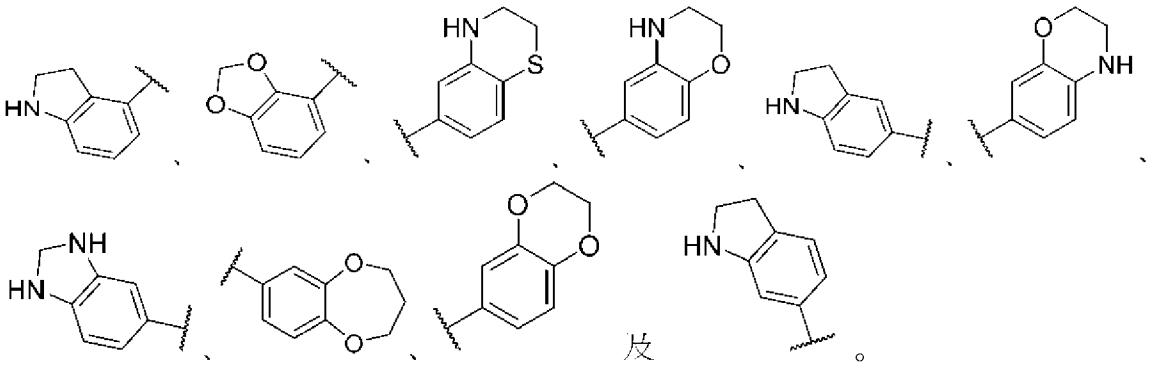
【0054】在一些實施例中，環A係選自：

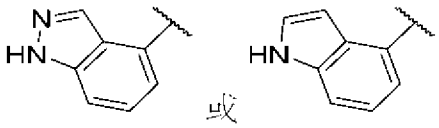


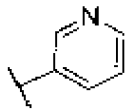
【0055】在一些實施例中，環A係選自：

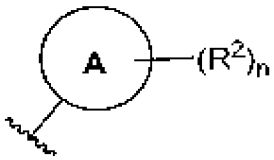
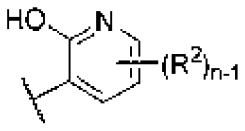
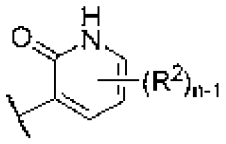


【0056】在一些實施例中，環A係選自：



【0057】在一些實施例中，環A為  。

【0058】在一些實施例中，環A為  ，一個$R^2$為-OH，且

 為  ，其亦可呈互變異構形式  。

【0059】在一些實施例中，環A係選自下文表1及2中所描繪之彼等。

【0060】在一些實施例中，環A係選自下文表2A中所描繪之彼等。

【0061】如上文一般所定義，各$R^1$獨立地為氫或$C_{1-3}$脂族；或兩個

$R^1$基團視情況與其間插原子一起形成5-8員部分不飽和稠合碳環環。

【0062】 在一些實施例中，$R^1$為氫。在一些實施例中，$R^1$為$C_{1-3}$脂族。在一些實施例中，兩個$R^1$基團視情況與其間插原子一起形成5-8員部分不飽和稠合碳環。

【0063】 在一些實施例中，$R^1$為甲基。在一些實施例中，$R^1$為乙基。在一些實施例中，$R^1$為丙基。在一些實施例中，$R^1$為異丙基。

【0064】 在一些實施例中，$R^1$與嘧啶之位置5連接。在一些實施例中，$R^1$與嘧啶之位置6連接。

【0065】 在一些實施例中，兩個$R^1$基團視情況與其間插原子一起形成5-8員部分不飽和稠合碳環。在一些實施例中，兩個$R^1$基團視情況與其間插原子一起形成5員部分不飽和稠合碳環。在一些實施例中，兩個$R^1$基團視情況與其間插原子一起形成6員部分不飽和稠合碳環。在一些實施例中，兩個$R^1$基團視情況與其間插原子一起形成7員部分不飽和稠合碳環。在一些實施例中，兩個$R^1$基團視情況與其間插原子一起形成8員部分不飽和稠合碳環。

【0066】 在一些實施例中，$R^1$為視情況經鹵素取代1-6次之$C_{1-3}$脂族。在一些實施例中，$R^1$為視情況經鹵素取代1-6次之$C_{1-3}$烷基。在一些實施例中，$R^1$為視情況經氟取代1-6次之$C_{1-3}$烷基。在一些實施例中，$R^1$為視情況經氟取代1-3次之$C_{1-3}$烷基。在一些實施例中，$R^1$為$-CF_3$。

【0067】 在一些實施例中，$R^1$係選自下文表1及2中所描繪之彼等。

【0068】 在一些實施例中，$R^1$係選自下文表2A中所描繪之彼等。

【0069】 如上文一般所定義，$R^2$中之每一者獨立地為氫、鹵素(F、Cl、Br或I)、-CN、$-NO_2$、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、$-NR_2$、-NRC(O)R、-

NRC(O)OR、-NRS(O)$_2$R、-OR、-P(O)R$_2$、-SR、-S(O)R、-S(O)$_2$R、-S(O)(NH)R或R；或兩個R$^2$基團視情況結合在一起形成=O。

【0070】在一些實施例中，R$^2$為氫。在一些實施例中，R$^2$中之每一者獨立地為鹵素、-CN、-NO$_2$、-C(O)OR、-C(O)NR$_2$、-NR$_2$、-NRC(O)R、-NRC(O)OR、-NRS(O)$_2$R、-OR、-P(O)R$_2$、-SR、-S(O)R、-S(O)$_2$R、-S(O)(NH)R或R；或兩個R$^2$基團視情況結合在一起形成=O。

【0071】在一些實施例中，R$^2$為鹵素。在一些實施例中，R$^2$為Cl。在一些實施例中，R$^2$為-CN。在一些實施例中，R$^2$為-NO$_2$。在一些實施例中，R$^2$為-C(O)OR。在一些實施例中，R$^2$為-C(O)NR$_2$。在一些實施例中，R$^2$為-NR$_2$。在一些實施例中，R$^2$為-NRC(O)R。在一些實施例中，R$^2$為-NRC(O)OR。在一些實施例中，R$^2$為-NRS(O)$_2$R。在一些實施例中，R$^2$獨立地為-OR。在一些實施例中，R$^2$為-P(O)R$_2$。在一些實施例中，R$^2$為-SR。在一些實施例中，R$^2$為-S(O)R。在一些實施例中，R$^2$為-S(O)$_2$R。在一些實施例中，R$^2$為-S(O)(NH)R。在一些實施例中，R$^2$為R。在一些實施例中，兩個R$^2$基團視情況結合在一起形成=O。

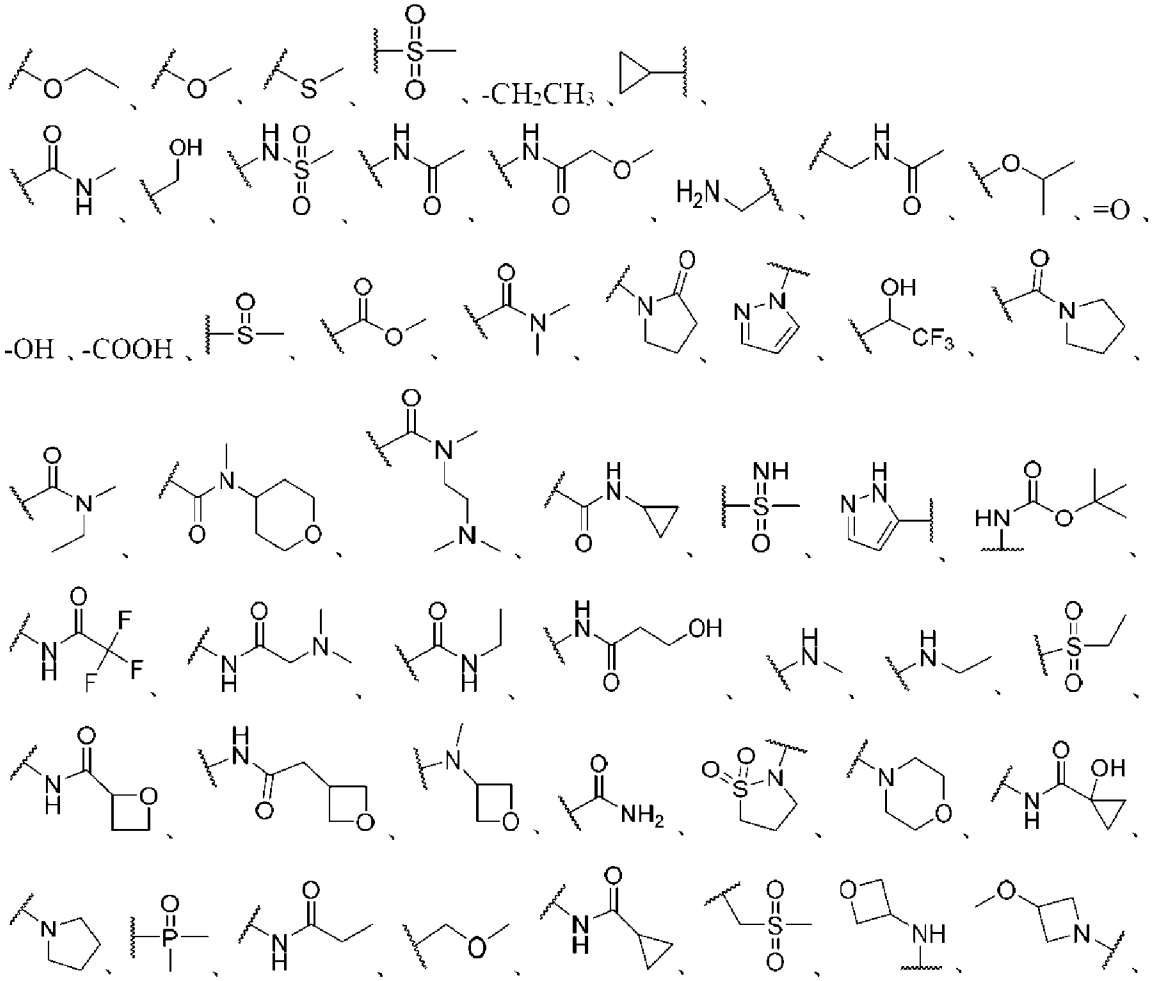
【0072】在一些實施例中，R$^2$為-S(O)$_2$NR$_2$。在一些實施例中，R$^2$為-S(O)$_2$NH$_2$。

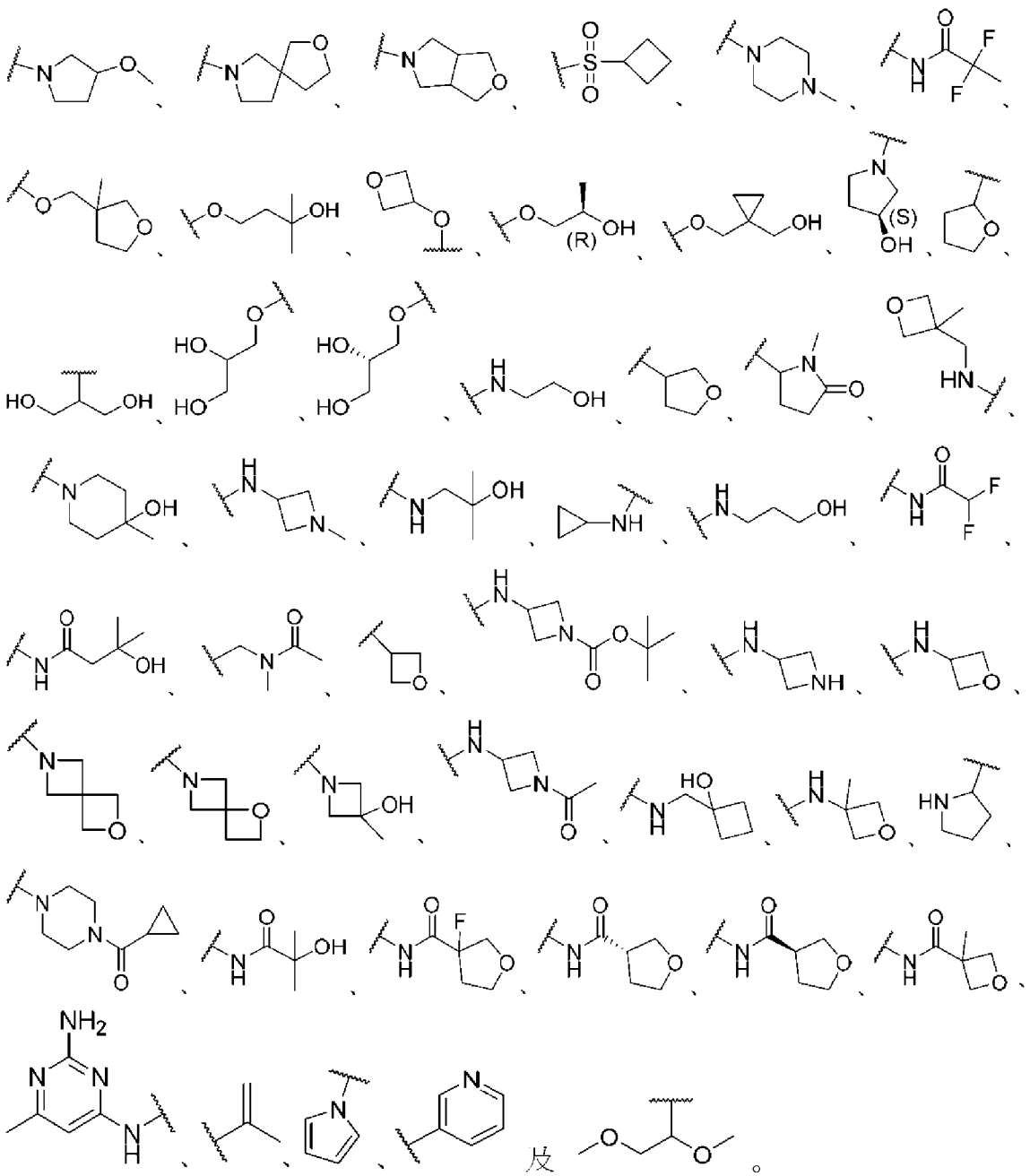
【0073】在一些實施例中，R$^2$為C$_{1-6}$脂族。在一些實施例中，R$^2$為3-8員飽和單環碳環。在一些實施例中，R$^2$為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的7-10員飽和螺雙環雜環。在一些實施例中，R$^2$為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的7-10員飽和稠合雙環雜環。在一些實施例中，R$^2$為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-8員飽和單環雜環。在一些實施例中，R$^2$為具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子

的5-6員單環雜芳環。

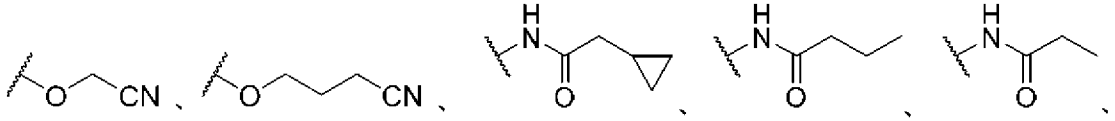
【0074】 在一些實施例中，$R^2$中之每一者係獨立地選自：

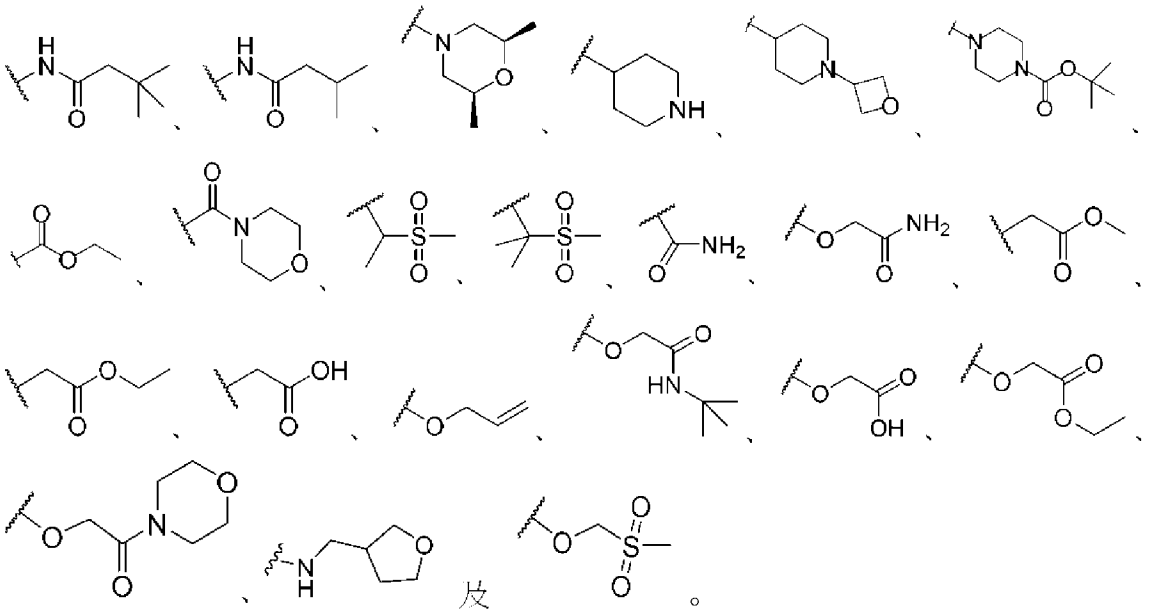
鹵素(例如，Cl)、$-NH_2$、$-CH_3$、$-CF_3$、



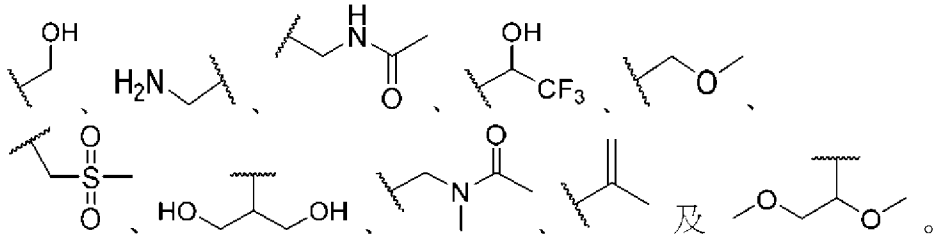


【0075】在一些實施例中，$R^2$係選自-$S(O)_2NH_2$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、-C≡CH、-O-$CH_2$-C≡CH、

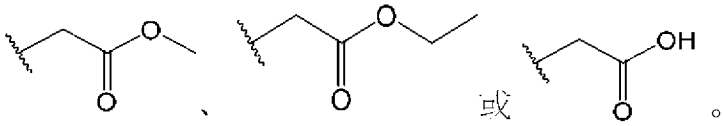




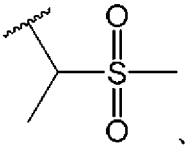
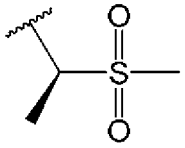
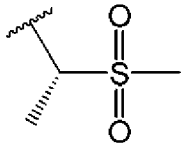
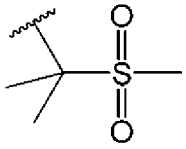
【0076】在一些實施例中，$R^2$為$C_{1-6}$脂族，其視情況經以下取代1-4次：鹵素、-OH、$NH_2$、$-OCH_3$、$-NHC(O)CH_3$、$-S(O)_2CH_3$或$-N(CH_3)C(O)CH_3$。在一些實施例中，$R^2$係選自$CH_3$、$-CF_3$、$-CH_2CH_3$、



【0077】在一些實施例中，$R^2$為$C_{1-6}$脂族，其視情況經以下取代1-4次：鹵素、-OH、$NH_2$、$-OCH_3$、$-NHC(O)CH_3$、$-S(O)_2CH_3$、-COOH、$-CO_2CH_3$、$-CO_2C_2H_5$或$-N(CH_3)C(O)CH_3$。在一些實施例中，$R^2$為

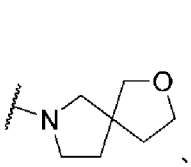
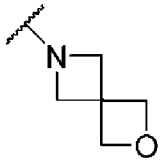
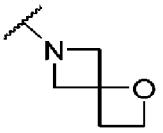


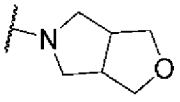
【0078】在一些實施例中，$R^2$為$C_{1-6}$脂族，其視情況經$-S(O)_2-(CH_2)_{0-6}$基團取代，其中$(CH_2)_{0-6}$視情況經鹵素、-OH、$NH_2$或$-OCH_3$取代1-4次。在一些實施例中，$R^2$為$C_{1-6}$脂族，其視情況經$-S(O)_2-(CH_2)_{0-6}$基團取代，其中$(CH_2)_{0-6}$未經取代。在一些實施例中，$R^2$為$C_{1-6}$脂族，其視情況經$-S(O)_2-CH_3$或$-S(O)_2-CH_2-CH_3$取代。在一些實施例中，$R^2$為$C_{1-6}$脂

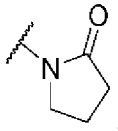
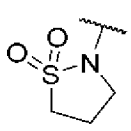
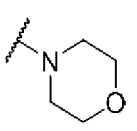
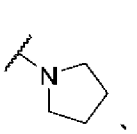
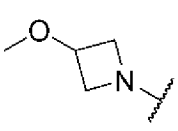
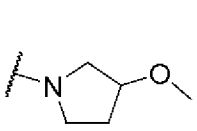
族，其視情況經-$S(O)_2$-$CH_3$取代。在一些實施例中，$R^2$為-$CH_2$ -$S(O)_2$-$CH_3$。在一些實施例中，$R^2$為-$CH_2$ -$S(O)_2$-$CH_2$-$CH_3$。在一些實施例中，$R^2$為-$CH_2$-$CH_2$ -$S(O)_2$-$CH_3$。在一些實施例中，$R^2$為-$CH_2$-$CH_2$ -$S(O)_2$-$CH_2$-$CH_3$。在一些實施例中，$R^2$係選自  、  、  及  。

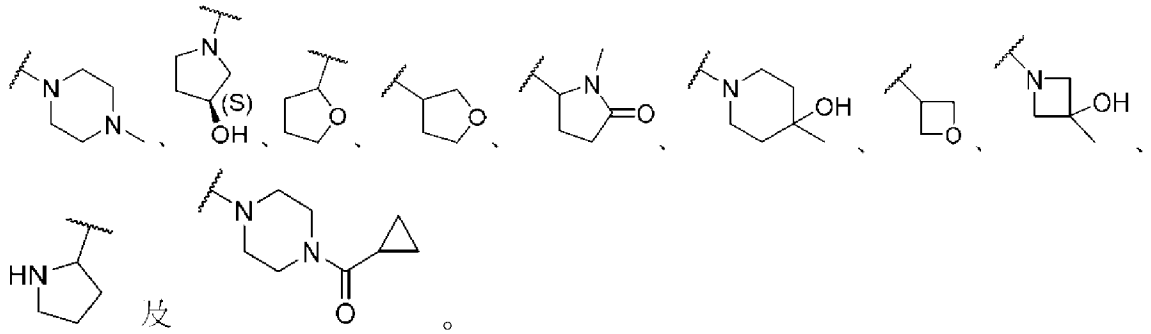
【0079】在一些實施例中，$R^2$為未經取代之$C_{1-6}$脂族。在一些實施例中，$R^2$為-C≡CH。

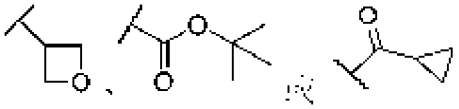
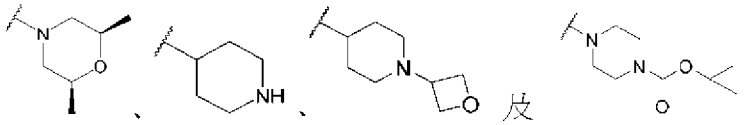
【0080】在一些實施例中，$R^2$為3-6員飽和單環碳環。在一些實施例中，$R^2$為  。

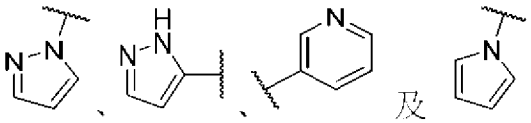
【0081】在一些實施例中，$R^2$為具有1-2個獨立地選自氮或氧之雜原子的7-10員飽和螺雙環雜環。在一些實施例中，$R^2$係選自  、  及  。

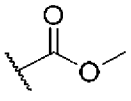
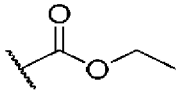
【0082】在一些實施例中，$R^2$為具有1-2個獨立地選自氮或氧之雜原子的7-10員飽和稠合雙環雜環。在一些實施例中，$R^2$為  。

【0083】在一些實施例中，$R^2$為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-6員飽和單環雜環，其視情況經以下取代1-4次：鹵素、-OH、-$CH_3$、-$OCH_3$、=O或  。在一些實施例中，$R^2$係選自  、  、  、  、  、  、

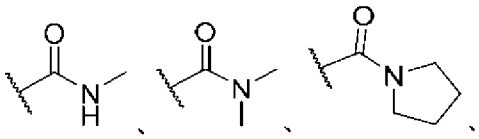
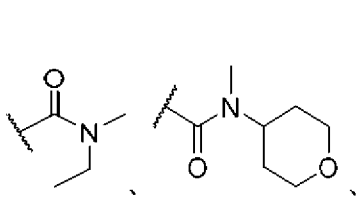
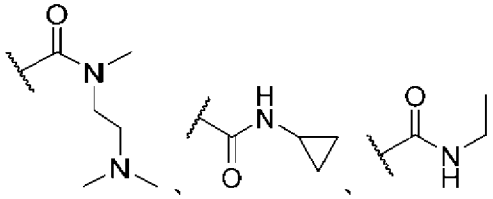
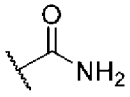


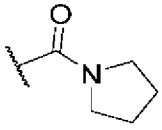
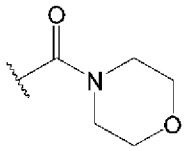
【0084】在一些實施例中，$R^2$為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-6員飽和單環雜環，其視情況經以下取代1-4次：鹵素、-OH、$-CH_3$、$-OCH_3$、=O、  。在一些實施例中，$R^2$係選自  。

【0085】在一些實施例中，$R^2$為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員單環雜芳環。在一些實施例中，$R^2$係選自  。

【0086】在一些實施例中，$R^2$為-C(O)OR，其中R為氫或$C_{1-6}$脂族。在一些實施例中，$R^2$為-C(O)OH。在一些實施例中，$R^2$為$-C(O)OC_{1-6}$脂族，其中$C_{1-6}$脂族未經取代。在一些實施例中，$R^2$為  。在一些實施例中，$R^2$為  。

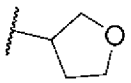
【0087】在一些實施例中，$R^2$為$-C(O)NR_2$，其中R中之每一者獨立地為氫、視情況經$-N(CH_3)_2$取代之$C_{1-6}$脂族、未經取代之3-6員飽和單環碳環、或具有1-2個獨立地選自氮或氧之雜原子的未經取代之4-6員飽和單環雜環，或兩個R與其間插原子一起形成4-7員飽和且未經取代的雜芳基

環。在一些實施例中，$R^2$係選自  、  、  、及  。

【0088】在一些實施例中，$R^2$為$-C(O)NR_2$，其中兩個R與其間插原子一起形成除該氮以外具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和環，其視情況經1-2個側氧基取代。在一些實施例中，$R^2$為$-C(O)NR_2$，其中兩個R與其間插原子一起形成除該氮以外具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和且未經取代的環。在一些實施例中，$R^2$為  或  。

【0089】在一些實施例中，$R^2$為$-NR_2$，其中R中之每一者獨立地為：

氫；

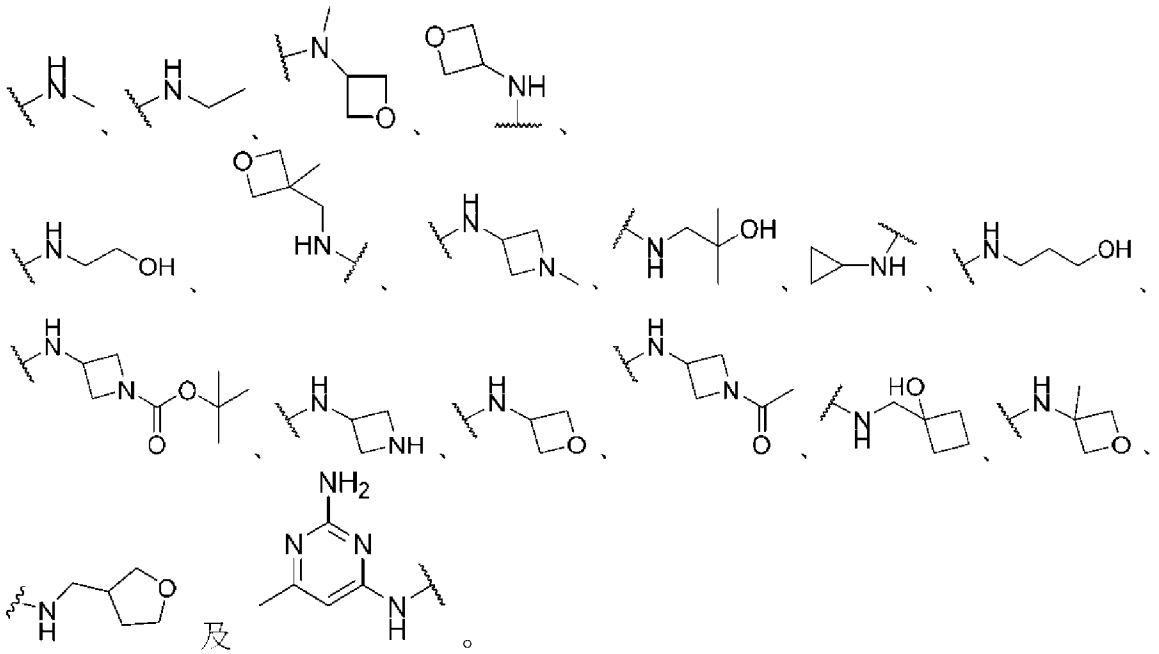
$C_{1-6}$脂族，其視情況經以下取代1-2次：-OH、  、  或  ；

未經取代之3-6員飽和單環碳環；

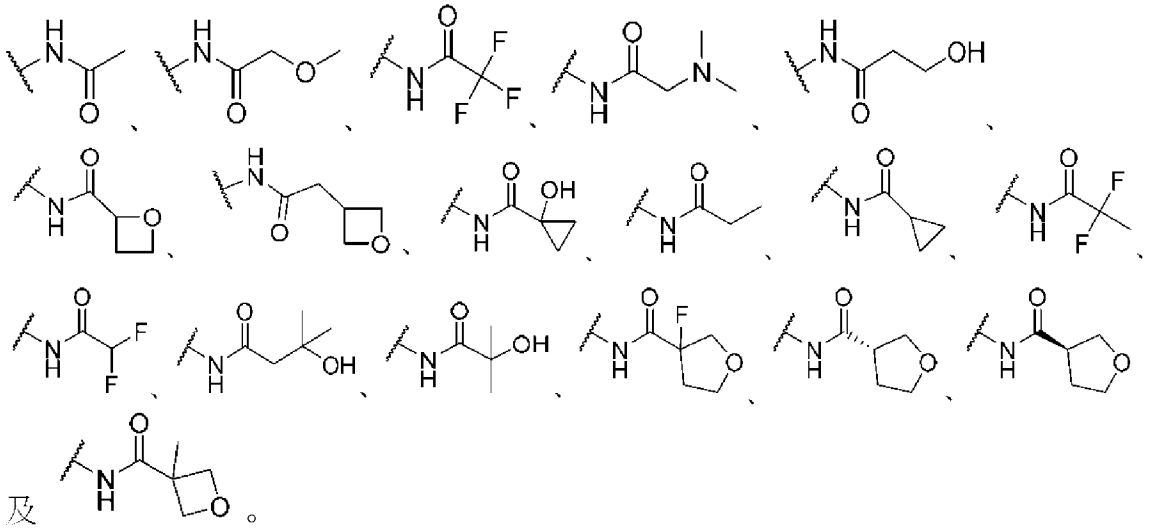
4-6員飽和單環雜環，其具有1-2個獨立地選自氮或氧之雜原子，其視情況經$CH_3$、-OH、$-C(O)OC(CH_3)_3$或$-C(O)CH_3$取代1-2次；或

6員單環雜芳環，其具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子，其視情況經$-CH_3$或$-NH_2$取代1-2次。

【0090】在一些實施例中，$R^2$係選自

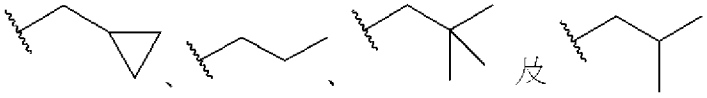
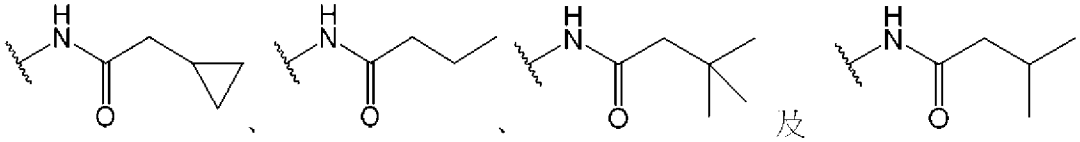


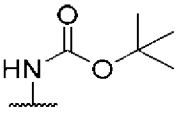
【0091】在一些實施例中，$R^2$為-NHC(O)R，其中R為：$C_{1-6}$脂族，其視情況經鹵素、$-OCH_3$、$-N(CH_3)_2$或-OH取代1-3次；3-6員飽和單環碳環，其視情況經鹵素或-OH取代1-2次；或具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-6員飽和單環雜環，其視情況經鹵素、-OH或$-CH_3$取代1-2次。在一些實施例中，$R^2$係選自

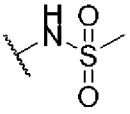


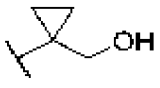
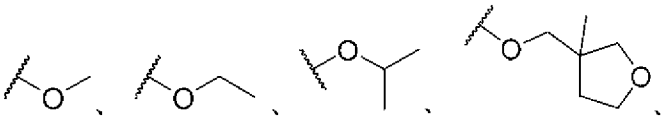
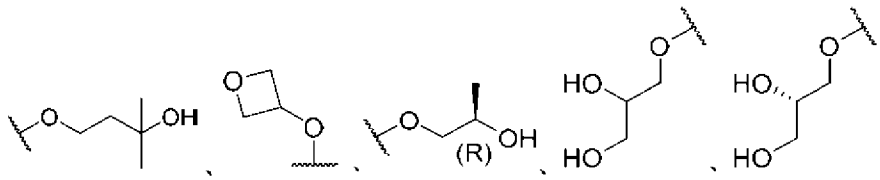
及。

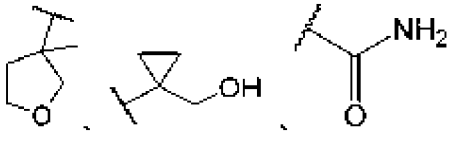
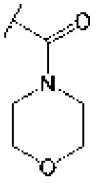
【0092】在一些實施例中，$R^2$為-NHC(O)R，其中R為$C_{1-6}$脂族，其視情況經鹵素、$-OCH_3$、$-N(CH_3)_2$或-OH取代1-3次。在一些實施例中，$C_{1-6}$脂族為直鏈(亦即，未分支鏈)或分支鏈的經取代或未經取代的飽和烴

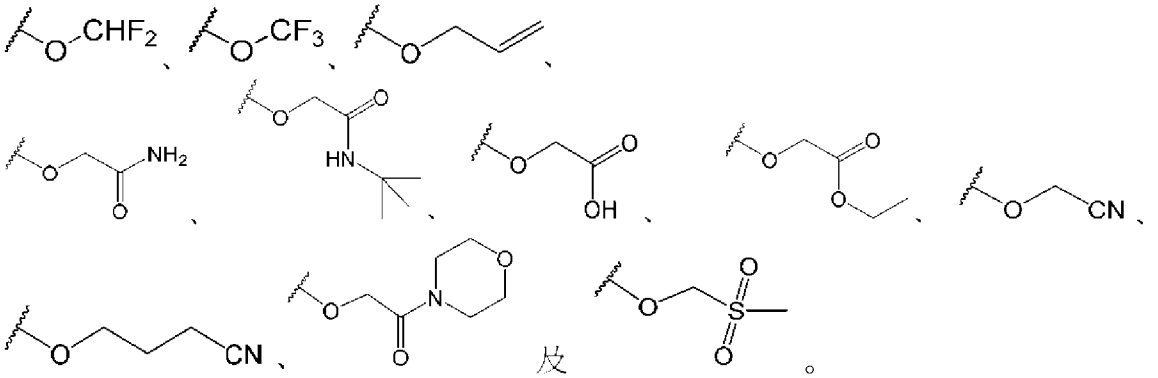
鏈。在一些實施例中，$C_{1-6}$脂族為直鏈(亦即，未分支鏈)或分支鏈的經取代或未經取代的烴鏈，包含單環烴。在一些實施例中，$C_{1-6}$脂族係選自  。在一些實施例中，$R^2$係選自  。

【0093】在一些實施例中，$R^2$為-NHC(O)OR，其中R為未經取代之$C_{1-6}$脂族。在一些實施例中，$R^2$為  。

【0094】在一些實施例中，$R^2$為-NHS(O)$_2$R，其中R為未經取代之$C_{1-6}$脂族。在一些實施例中，$R^2$為  。

【0095】在一些實施例中，$R^2$為：-OR，其中R為H；$C_{1-6}$脂族，其視情況經鹵素、-OH、  或  取代；或具有1-2獨立地選自氮或氧之雜原子的4-6員飽和單環雜環。在一些實施例中，$R^2$係選自-OH、  、  。

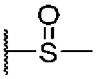
【0096】在一些實施例中，$R^2$為-OR，其中R為視情況經以下取代之$C_{1-6}$脂族：鹵素、-OH、  、-C(O)NHC$_{1-4}$脂族、-COOH、-C(O)OC$_{1-4}$脂族、-CN、-SO$_2$C$_{1-4}$脂族或  。

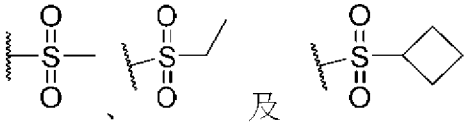
【0097】在一些實施例中，$R^2$係選自  及。

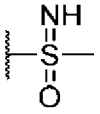
【0098】在一些實施例中，$R^2$為-OR，其中R為未經取代之$C_{1-6}$脂族。在一些實施例中，$R^2$為-O-$CH_2$-C≡CH。

【0099】在一些實施例中，$R^2$為-P(O)$R_2$，其中R中之每一者獨立地為未經取代之$C_{1-6}$脂族。在一些實施例中，$R^2$為  。

【0100】在一些實施例中，$R^2$為-SR，其中R為未經取代之$C_{1-6}$脂族。在一些實施例中，$R^2$為  。

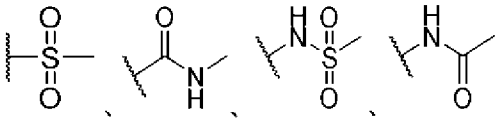
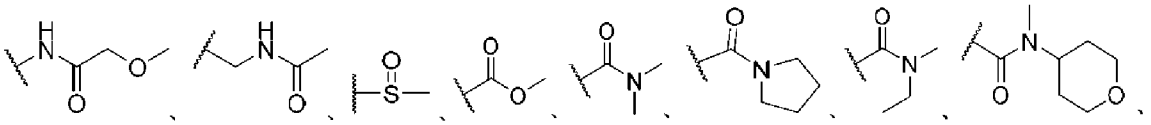
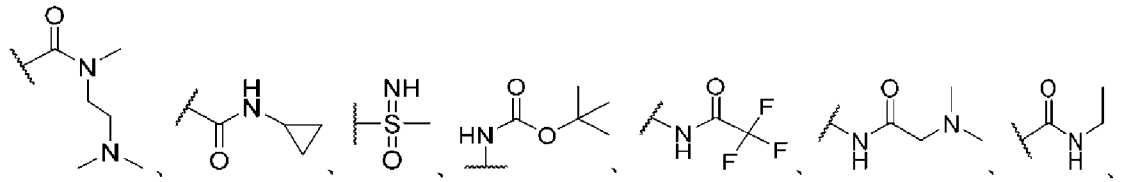
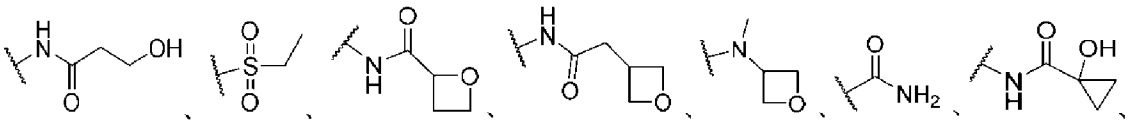
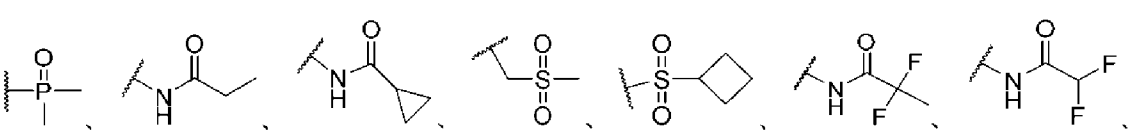
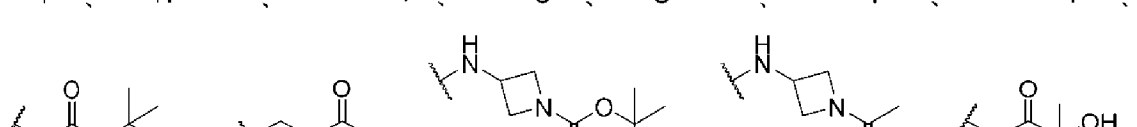
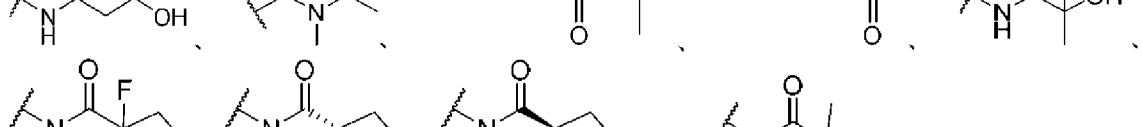
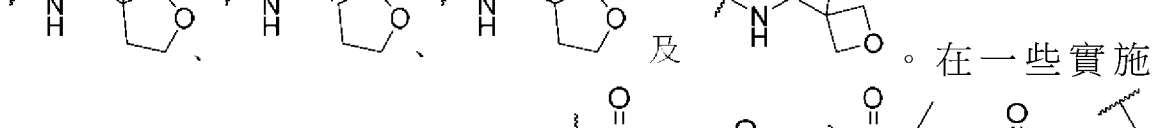
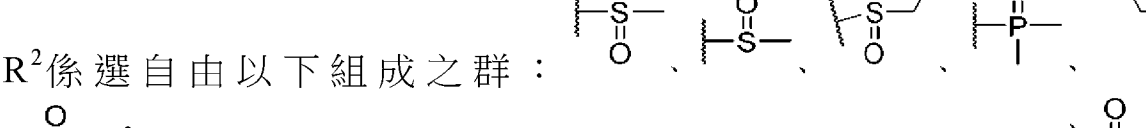
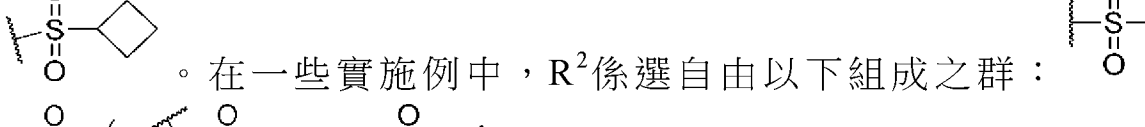
【0101】在一些實施例中，$R^2$為-S(O)R，其中R為未經取代之$C_{1-6}$脂族。在一些實施例中，$R^2$為  。

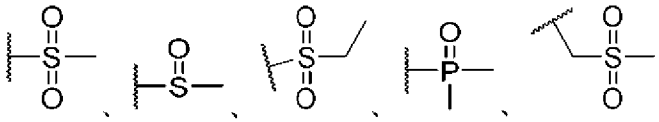
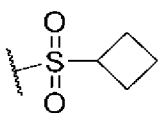
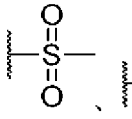
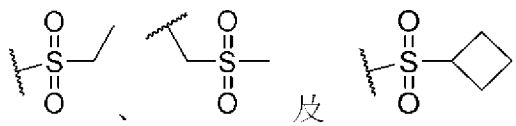
【0102】在一些實施例中，$R^2$為-$S(O)_2$R，其中R為未經取代之$C_{1-6}$脂族或3-6員飽和單環碳環。在一些實施例中，$R^2$係選自  及。

【0103】在一些實施例中，$R^2$為-S(O)(NH)R，其中R為未經取代之$C_{1-6}$脂族。在一些實施例中，$R^2$為  。

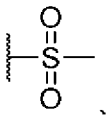
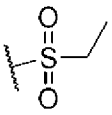
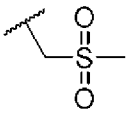
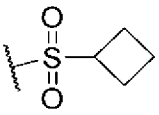
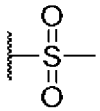
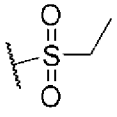
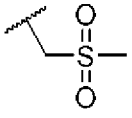
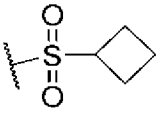
【0104】在一些實施例中，$R^2$為增加親水性之基團。在一些實施例中，$R^2$係選自由以下組成之群：-$NO_2$、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-$NR_2$、-NRC(O)R、-NRC(O)OR、-$NRS(O)_2$R、-OR、-$P(O)R_2$、-SR、-S(O)R、

-$S(O)_2R$、-S(O)(NH)R或$C_{1-6}$脂族基，其中一或多個亞甲基單元經-C(O)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-P(O)-或-$P(O)_2$-置換。在一些實施例中，$R^2$為$C_{1-6}$脂族基，其中一或多個亞甲基單元經-C(O)-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-P(O)-或-$P(O)_2$-置換。在一些實施例中，$R^2$為$C_{1-6}$脂族基，其中一或多個亞甲基單元經-$S(O)_2$-置換。在一些實施例中，$R^2$係選自由以下組成之群：


、

、

、

、

、

、

、

、

、

及

。在一些實施例中，$R^2$係選自由以下組成之群：

及

。在一些實施例中，$R^2$係選自由以下組成之群：

、

及

。在一些實施例中，$R^2$係選自由以下組成之

群：  、  、  及  。在一些實施例中，$R^2$為  。在一些實施例中，$R^2$為  。在一些實施例中，$R^2$為  。在一些實施例中，$R^2$為  。

【0105】 在一些實施例中，兩個$R^2$基團視情況與其間插原子一起形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3-8員飽和螺環。在一些實施例中，兩個$R^2$基團視情況與其間插原子一起形成3-8員飽和螺環碳環。在一些實施例中，兩個$R^2$基團視情況與其間插原子一起形成3員飽和螺環碳環。在一些實施例中，兩個$R^2$基團視情況與其間插原子一起形成4員、5員、或6員飽和螺環碳環。

【0106】 在一些實施例中，兩個$R^2$基團係在相同位置處連接。在一些實施例中，兩個$R^2$基團與碳原子連接。在一些實施例中，與碳原子連接之兩個$R^2$基團中之每一者獨立地為如本文所描述之視情況經取代的$C_{1-6}$脂族基。在一些實施例中，與碳原子連接之兩個$R^2$基團中之每一者獨立地為未經取代之$C_{1-6}$脂族。在一些實施例中，與碳原子連接之兩個$R^2$基團中之每一者獨立地為未經取代之$C_{1-6}$烷基。在一些實施例中，與碳原子連接之兩個$R^2$基團中之每一者為甲基。

【0107】 在一些實施例中，$R^2$係選自下文表1及2中所描繪之彼等。

【0108】 在一些實施例中，$R^2$係選自下文表2A中所描繪之彼等。

【0109】 如上文一般所定義，各$R^3$獨立地為氫或$C_{1-3}$脂族；或：

兩個$R^3$基團視情況結合在一起形成=O；

兩個$R^3$基團視情況結合在一起形成$=CH_2$；

兩個$R^3$基團視情況與其間插原子一起形成具有0-2個獨立地選自氮、

氧或硫之雜原子的5-8員飽和螺環；或

兩個$R^3$基團視情況與其間插原子一形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-8員飽和橋連雙環。

【0110】 在一些實施例中，$R^3$為氫。在一些實施例中，$R^3$為$C_{1-3}$脂族；或：

兩個$R^3$基團視情況結合在一起形成=O；

兩個$R^3$基團視情況結合在一起形成=$CH_2$；

兩個$R^3$基團視情況與其間插原子一起形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-8員飽和螺環；或

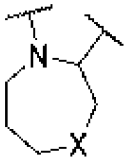
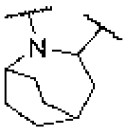
兩個$R^3$基團視情況與其間插原子一形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-8員飽和橋連雙環。

【0111】 在一些實施例中，$R^3$為$C_{1-3}$脂族。在一些實施例中，兩個$R^3$基團視情況結合在一起形成=O。在一些實施例中，兩個$R^3$基團視情況結合在一起形成=$CH_2$。在一些實施例中，兩個$R^3$基團視情況與其間插原子一起形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-8員飽和螺環。在一些實施例中，兩個$R^3$基團視情況與其間插原子一起形成具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-8員飽和橋連雙環。

【0112】 在一些實施例中，$R^3$為甲基。在一些實施例中，$R^3$為乙基。在一些實施例中，$R^3$為丙基。在一些實施例中，$R^3$為異丙基。

【0113】 在一些實施例中，兩個$R^3$基團視情況與其間插原子一起形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員飽和螺環。在一些實施例中，兩個$R^3$基團視情況與其間插原子一起形成具有0-2個氧原子的5員飽和螺環。在一些實施例中，兩個$R^3$基團視情況與其間插原子一起形成

 ，其在2位處之碳原子上形成螺環。

【0114】 在一些實施例中，兩個$R^3$基團視情況與其間插原子一起形成具有1-2個獨立地選自氮及氧之雜原子的5-8員飽和橋連雙環。在一些實施例中，兩個$R^3$基團視情況與其間插原子一起形成具有1-2個氮原子的飽和橋連雙環，其中飽和橋連雙環包含6員環及7員環。在一些實施例中，兩個$R^3$基團與  一起視情況形成  。

【0115】 在一些實施例中，$R^3$為-OH。

【0116】 在一些實施例中，兩個$R^3$基團視情況與其間插原子一起形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3-8員飽和螺環。在一些實施例中，兩個$R^3$基團視情況與其間插原子一起形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3員或4員飽和螺環。在一些實施例中，兩個$R^3$基團視情況與其間插原子一起形成3員或4員飽和螺環碳環。在一些實施例中，兩個$R^3$基團視情況與其間插原子一起形成3員飽和螺環碳環。

【0117】 在一些實施例中，$R^3$係選自下文表1及2中所描繪之彼等。

【0118】 在一些實施例中，$R^3$係選自下文表2A中所描繪之彼等。

【0119】 如上文一般所定義，各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：$C_{1-6}$脂族；3-8員飽和或部分不飽和單環碳環；苯基；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的7-10員飽和螺雙環雜環；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的7-10員飽和或部分不飽和稠合雙環雜環；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-8員飽和或部分不飽和單環雜環；或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員單環雜芳環；或：同一氮上之兩個R基團視情況與其間插原子一起形成除該氮

以外具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和、部分不飽和或雜芳基環，其視情況經1-2個側氧基取代。

【0120】 在一些實施例中，R為氫。在一些實施例中，各R獨立地為選自以下之視情況經取代之基團：$C_{1-6}$脂族；3-8員飽和或部分不飽和單環碳環；苯基；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的7-10員飽和螺雙環雜環；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的7-10員飽和或部分不飽和稠合雙環雜環；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-8員飽和或部分不飽和單環雜環；或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員單環雜芳環；或：同一氮上之兩個R基團視情況與其間插原子一起形成除該氮以外具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和、部分不飽和或雜芳基環，其視情況經1-2個側氧基取代。

【0121】 在一些實施例中，R為視情況經取代之$C_{1-6}$脂族。在一些實施例中，R為視情況經取代之3-8員飽和或部分不飽和單環碳環。在一些實施例中，R為視情況經取代之苯基。在一些實施例中，R為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代的7-10員飽和螺雙環雜環。在一些實施例中，R為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代的7-10員飽和或部分不飽和稠合雙環雜環。在一些實施例中，R為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代的4-8員飽和或部分不飽和單環雜環。在一些實施例中，R為具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的視情況經取代的5-6員單環雜芳環。在一些實施例中，同一氮上之兩個R基團與其間插原子一起形成視情況經1-2個側氧基取代、除氮以外具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和、部分不飽和或雜芳基環。

【0122】 在一些實施例中，R係選自下文表1及2中所描繪之彼等。

【0123】 在一些實施例中，R係選自下文表2A中所描繪之彼等。

【0124】 如上文一般所定義，X為-O-、-N(R)-、-N(S(O)$_2$(R))-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-CH$_2$-、-CH(R$^3$)-或-C(R$^3$)$_2$-。

【0125】 在一些實施例中，X為-O-。在一些實施例中，X為-N(R)-。在一些實施例中，X為-N(S(O)$_2$(R))-。在一些實施例中，X為S。在一些實施例中，X為-S(O)-。在一些實施例中，X為-S(O)$_2$-。在一些實施例中，X為-CH$_2$-。在一些實施例中，X為-CH(R$^3$)-。在一些實施例中，X為-C(R$^3$)$_2$-。

【0126】 在一些實施例中，X為-N(S(O)$_2$(R))-，其中R為C$_{1-6}$脂族。在一些實施例中，X為-N(S(O)$_2$CH$_3$)-。在一些實施例中，X為CH(R$^3$)-，其中R$^3$為C$_{1-6}$脂族。在一些實施例中，X為-CH(CH$_3$)-。在一些實施例中，X為-C(R$^3$)$_2$-，其中R$^3$為C$_{1-6}$脂族。在一些實施例中，X為-C(CH$_3$)$_2$-。

【0127】 在一些實施例中，X係選自下文表1及2中所描繪之彼等。

【0128】 在一些實施例中，X係選自下文表2A中所描繪之彼等。

【0129】 如上文一般所定義，m為0、1或2。

【0130】 在一些實施例中，m為0。在一些實施例中，m為1。在一些實施例中，m為2。

【0131】 在一些實施例中，m係選自下文表1及2中所描繪之彼等。

【0132】 在一些實施例中，m係選自下文表2A中所描繪之彼等。

【0133】 如上文一般所定義，n為0、1、2、3、4或5。

【0134】 在一些實施例中，n為0。在一些實施例中，n為1。在一些

實施例中，n為2。在一些實施例中，n為3。在一些實施例中，n為4。在一些實施例中，n為5。

【0135】 在一些實施例中，n係選自下文表1及2中所描繪之彼等。

【0136】 在一些實施例中，n係選自下文表2A中所描繪之彼等。

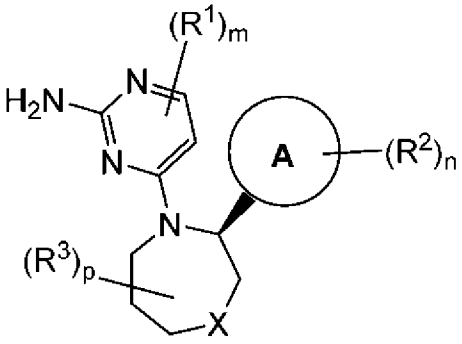
【0137】 如上文一般所定義，p為0、1或2。

【0138】 在一些實施例中，p為0。在一些實施例中，p為1。在一些實施例中，p為2。

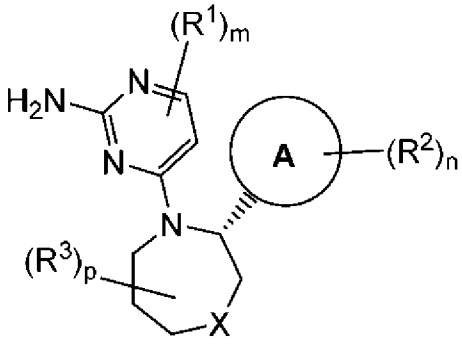
【0139】 在一些實施例中，p係選自下文表1及2中所描繪之彼等。

【0140】 在一些實施例中，p係選自下文表2A中所描繪之彼等。

【0141】 在一些實施例中，本發明提供一種式**I-a**或**I-b**之化合物：



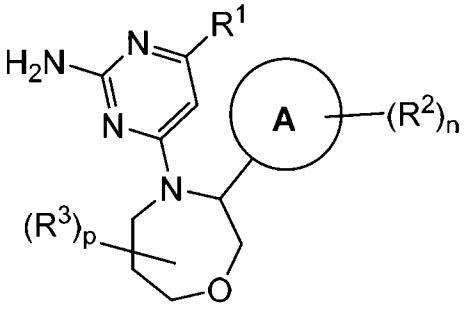
**I-a**



**I-b**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A、$R^1$、$R^2$、$R^3$、R、X、m、n及p中之每一者如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

【0142】 在一些實施例中，本發明提供一種式**II**化合物：

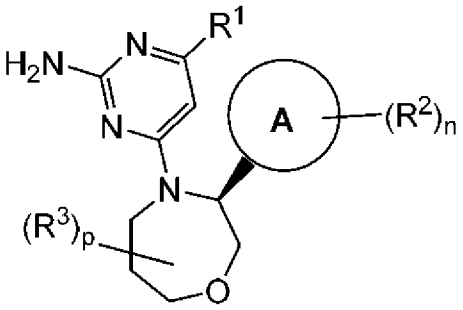


**II**

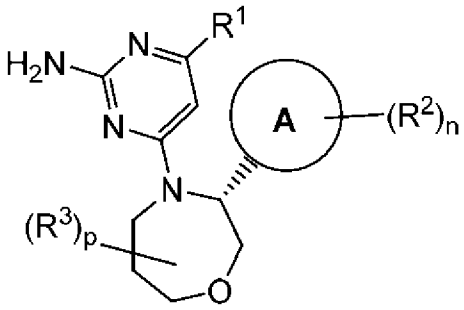
或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A、$R^1$、$R^2$、$R^3$、R、n及p中之每

一者如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

【0143】在一些實施例中，本發明提供一種式**II-a**或**II-b**之化合物：



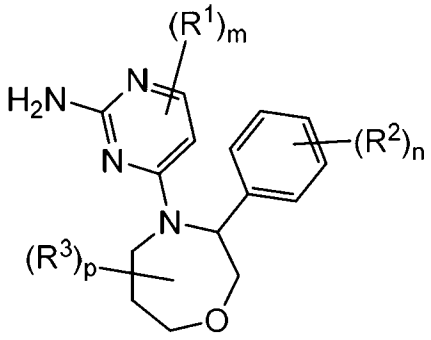
**II-a**



**II-b**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A、$R^1$、$R^2$、$R^3$、R、n及p中之每一者如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

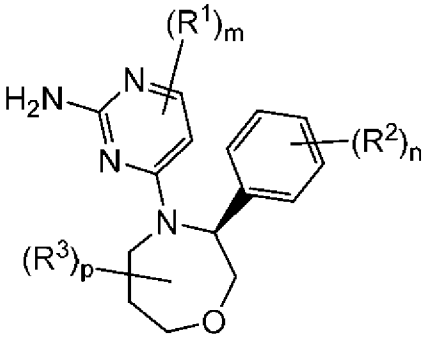
【0144】在一些實施例中，本發明提供一種式**III**化合物：



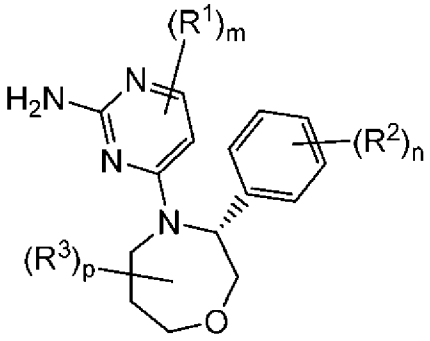
**III**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^1$、$R^2$、$R^3$、R、m、n及p中之每一者如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

【0145】在一些實施例中，本發明提供一種式**III-a**或**III-b**之化合物：



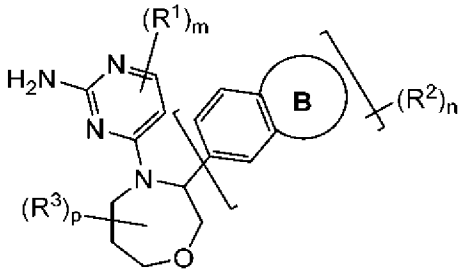
III-a



III-b

或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^1$、$R^2$、$R^3$、R、m、n及p中之每一者如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

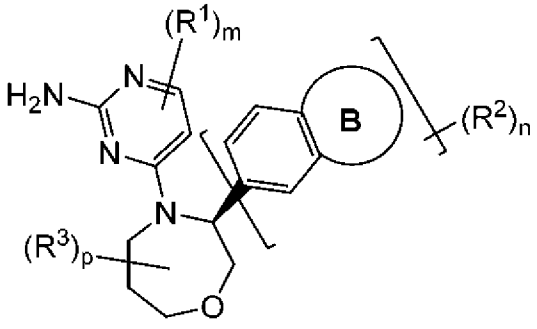
【0146】 在一些實施例中，本發明提供一種式**IV**化合物：



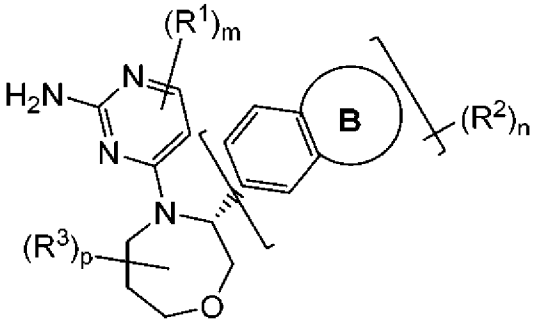
IV

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環B、$R^1$、$R^2$、$R^3$、R、m、n及p中之每一者如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

【0147】 在一些實施例中，本發明提供一種式**IV-a**或**IV-b**之化合物：



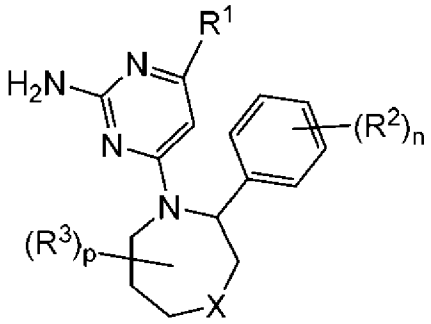
IV-a



IV-b

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環B、$R^1$、$R^2$、$R^3$、R、m、n及p中之每一者如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

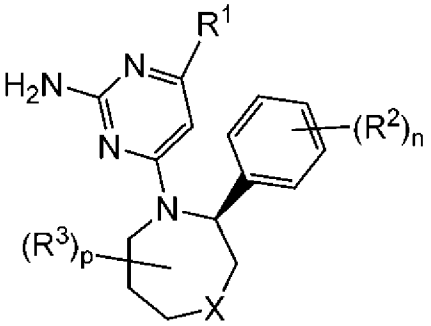
【0148】 在一些實施例中，本發明提供一種式**V**化合物：



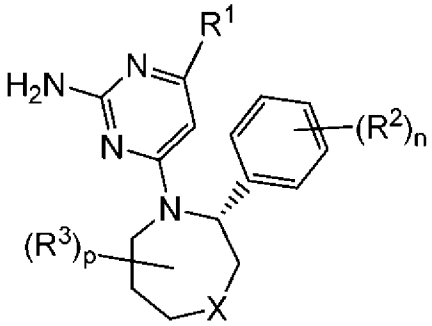
**V**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^1$、$R^2$、$R^3$、R、X、n及p中之每一者如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

【0149】 在一些實施例中，本發明提供一種式**V-a**或**V-b**之化合物：



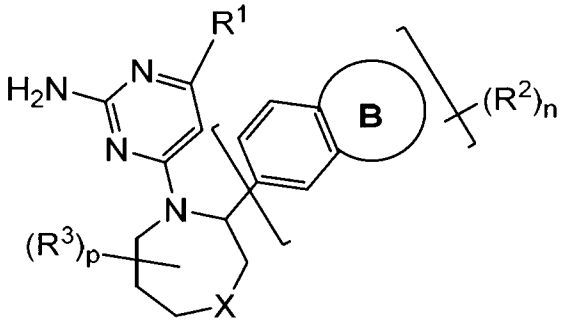
**V-a**



**V-b**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^1$、$R^2$、$R^3$、R、X、n及p中之每一者如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

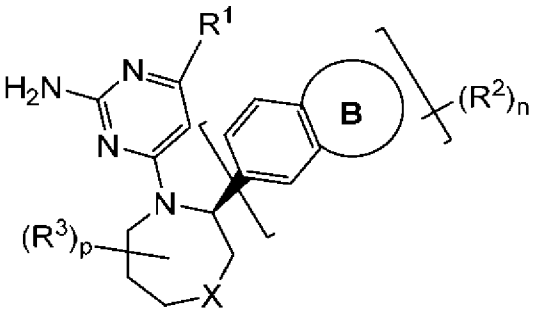
【0150】 在一些實施例中，本發明提供一種式**VI**化合物：



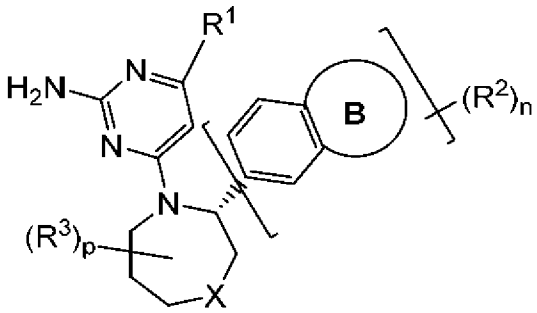
**VI**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環B、$R^1$、$R^2$、$R^3$、R、X、n及p中之每一者如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

【0151】在一些實施例中，本發明提供一種式**VI-a**或**VI-b**之化合物：



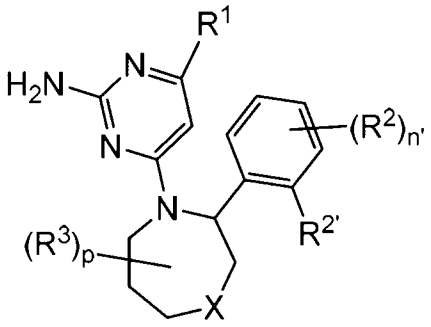
**VI-a**



**VI-b**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環B、$R^1$、$R^2$、$R^3$、R、X、n及p中之每一者如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

【0152】在一些實施例中，本發明提供一種式**VII**化合物：



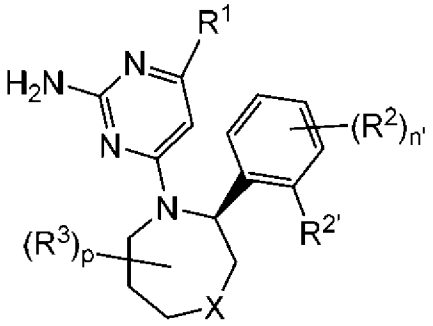
**VII**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中n'為1或2，且$R^{2'}$為鹵素或-$OC_{1-3}$脂族，且其中$R^1$、$R^2$、$R^3$、R、X及p中之每一者如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。在一些實施例中，n'為1。在一些實施例中，n'為2。在一些實施例中，$R^{2'}$為F。在一些實施例中，$R^{2'}$為Cl。在一些實施例中，$R^{2'}$為Br。在一些實施例中，$R^{2'}$為I。在一些實施例中，$R^{2'}$為-$OCH_3$。在一些實施例中，$R^{2'}$為-$OC_2H_5$。在一些實施例中，$R^{2'}$為-$OCH_2CH_2CH_3$。在一些實施例中，$R^{2'}$為-$OCH(CH_3)_2$。

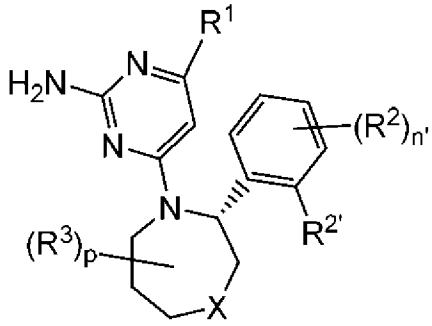
【0153】在一些實施例中，n'係選自下文表1、2及2A中所描繪之彼等。

【0154】 在一些實施例中，$R^{2'}$係選自下文表1、2及2A中所描繪之彼等。

【0155】 在一些實施例中，本發明提供一種式**VII-a**或**VII-b**之化合物：



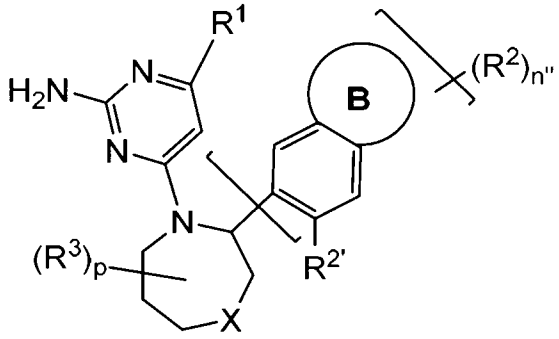
**VII-a**



**VII-b**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^1$、$R^2$、$R^{2'}$、$R^3$、R、X、p及n'中之每一者如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

【0156】 在一些實施例中，本發明提供一種式**VIII**化合物：



**VIII**

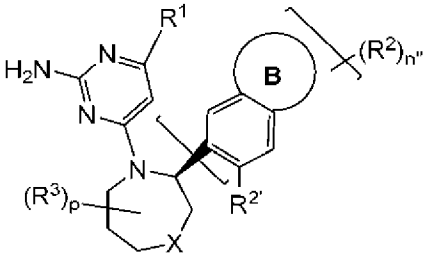
或其醫藥學上可接受之鹽，其中n"為0、1、2、3或4，且其中環B、$R^1$、$R^2$、$R^{2'}$、$R^3$、R、X及p中之每一者如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

【0157】 在一些實施例中，n"為0。在一些實施例中，n"為1。在一些實施例中，n"為2。在一些實施例中，n"為3。在一些實施例中，n"為4。

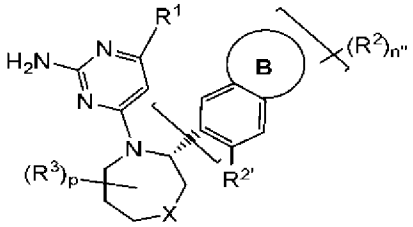
【0158】 在一些實施例中，n''係選自下文表1、2及2A中所描繪之彼

等。

【0159】 在一些實施例中，本發明提供一種式**VIII-a**或**VIII-b**之化合物：



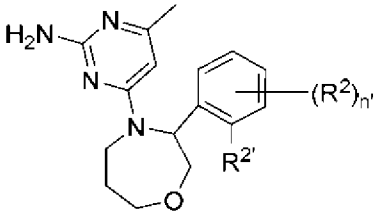
**VIII-a**



**VIII-b**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環B、$R^1$、$R^2$、$R^{2'}$、$R^3$、R、X、p及n"中之每一者如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

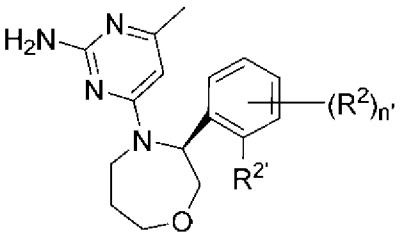
【0160】 在一些實施例中，本發明提供一種式**IX**化合物：



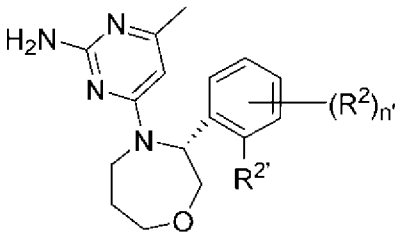
**IX**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^{2'}$為鹵素，且$R^2$及n'中之每一者如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

【0161】 在一些實施例中，本發明提供一種式**IX-a**或**IX-b**之化合物：



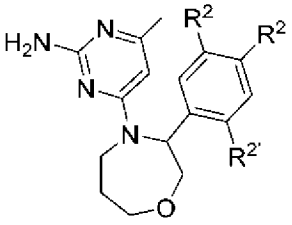
**IX-a**



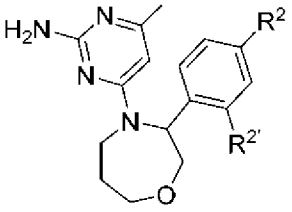
**IX-b**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^{2'}$為鹵素，且$R^2$及n'中之每一者如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

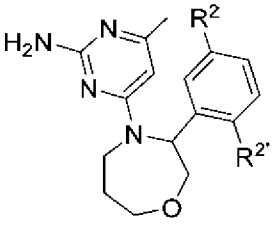
【0162】在一些實施例中，本發明提供一種式**X**、**XI**或**XII**之化合物：



**X**



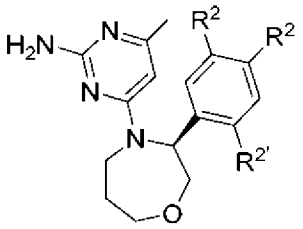
**XI**



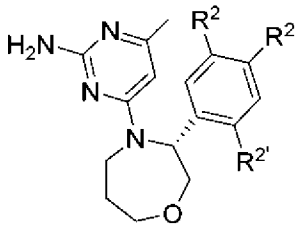
**XII**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^{2'}$為鹵素，且$R^2$中之每一者如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

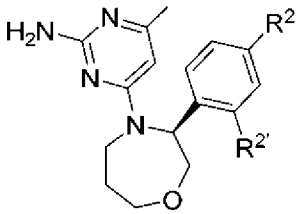
【0163】在一些實施例中，本發明提供一種式**X-a**、**X-b**、**XI-a**、**XI-b**、**XII-a**或**XII-b**之化合物：



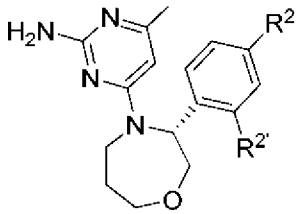
**X-a**



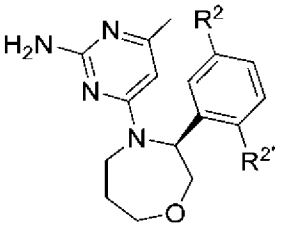
**X-b**



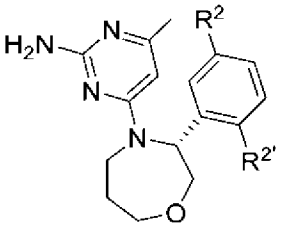
**XI-a**



**XI-b**



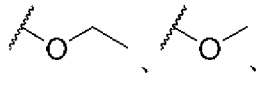
**XII-a**

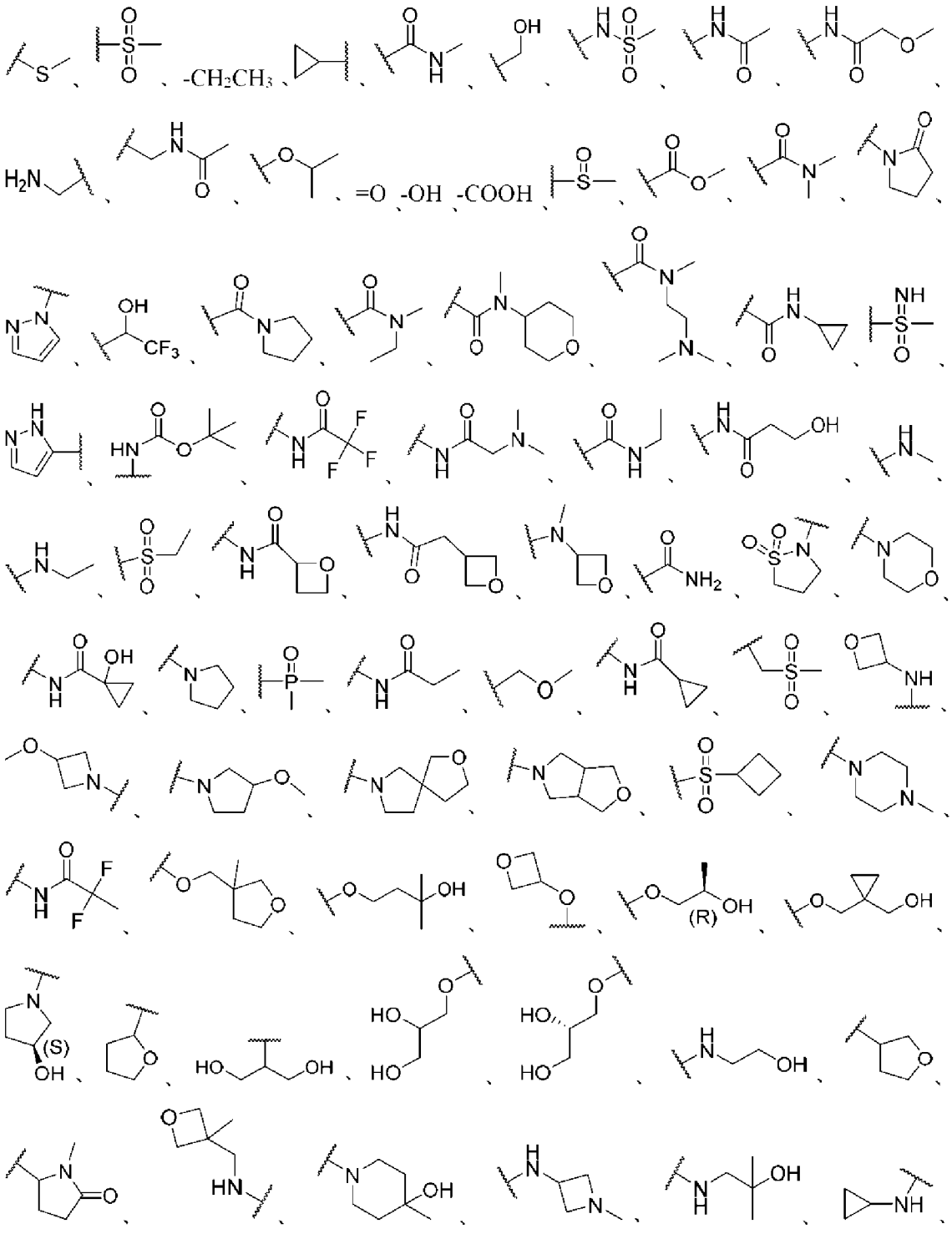


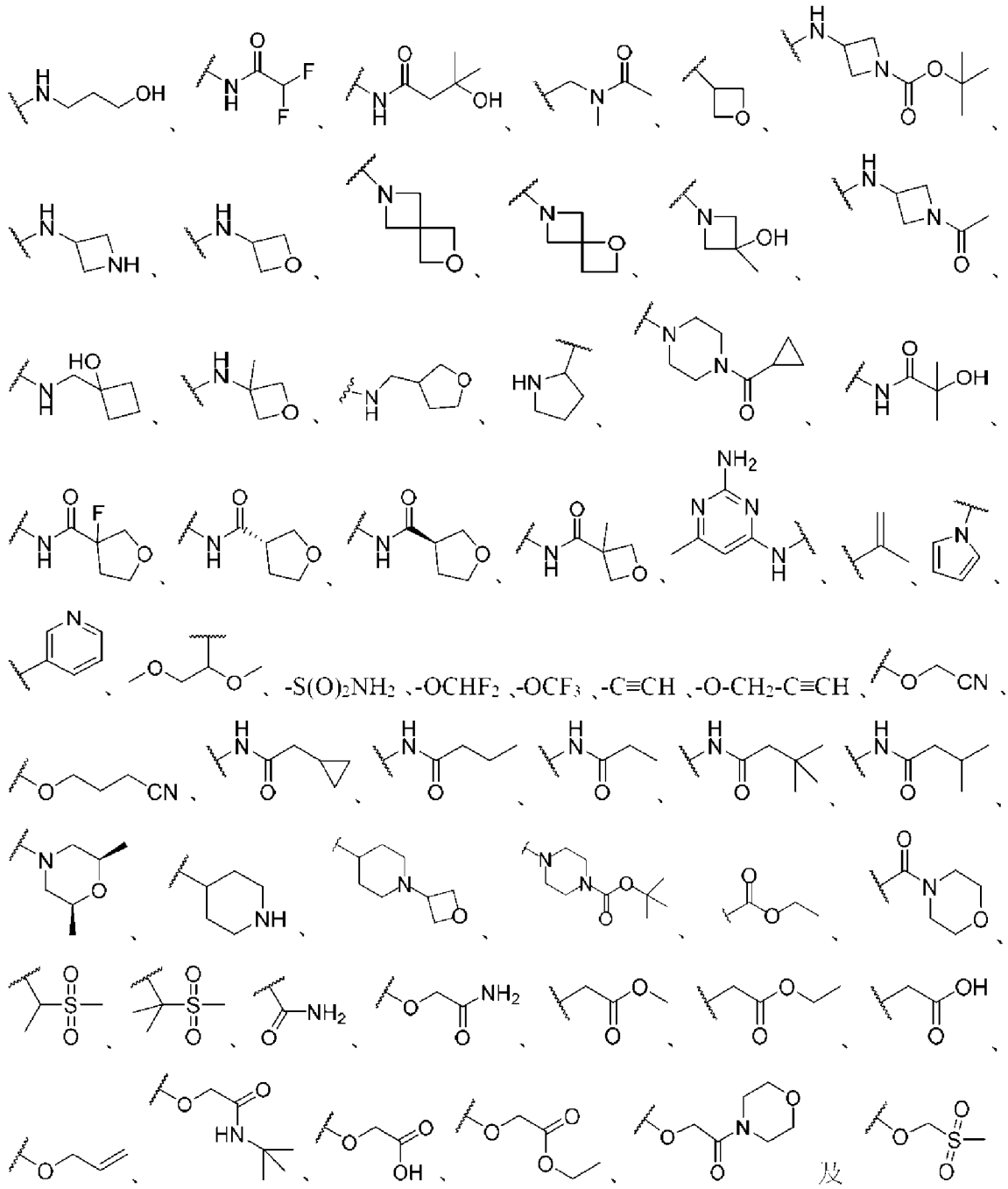
**XII-b**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^{2'}$為鹵素，且$R^2$中之每一者如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

【0164】在一些實施例中，本發明提供一種如上所示式**X**、**XI**、

**XII**、**X-a**、**X-b**、**XI-a**、**XI-b**、**XII-a**或**XII-b**之化合物，其中$R^{2'}$為Cl，且$R^2$中之每一者係選自由以下組成之群：鹵素(例如，Cl)、$-NH_2$、$-CH_3$、$-CF_3$、 






【0165】在一些實施例中，本發明之例示性化合物闡述於下文**表1及2**中。

【0166】在一些實施例中，本發明之例示性化合物闡述於下文表2A中。

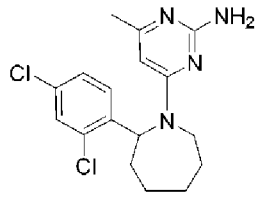
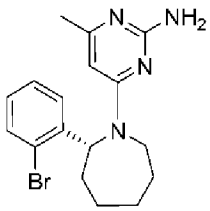
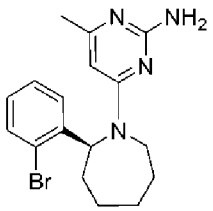
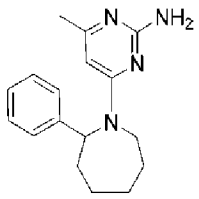
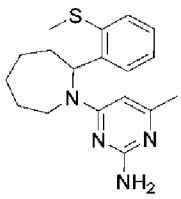
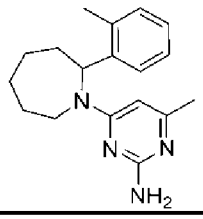
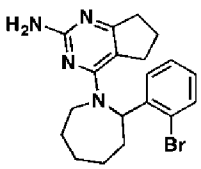
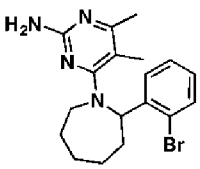
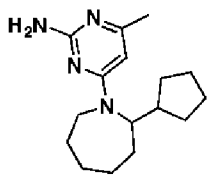
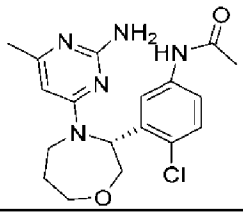
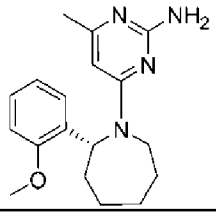
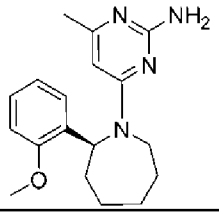
【0167】在一些實施例中，本發明提供一種選自表1中列舉之彼等之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

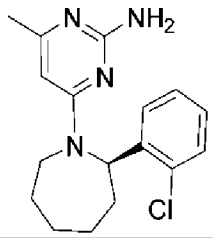
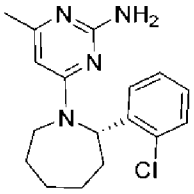
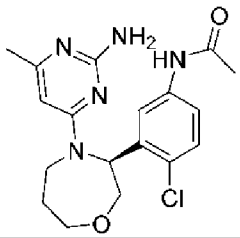
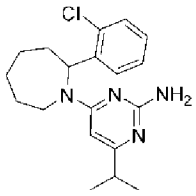
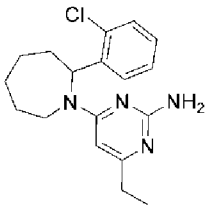
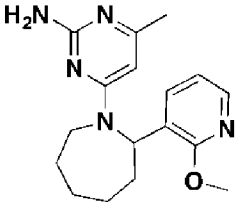
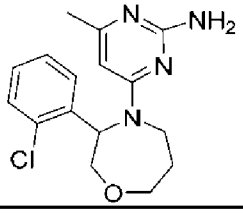
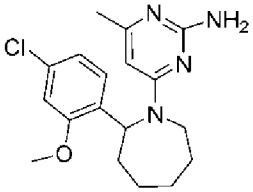
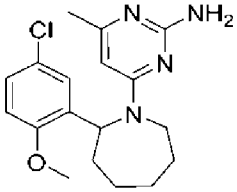
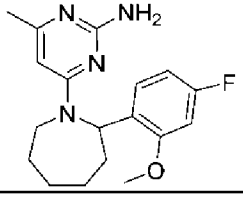
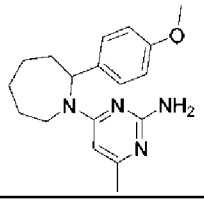
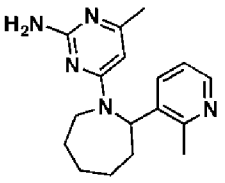
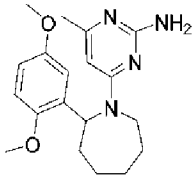
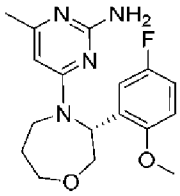
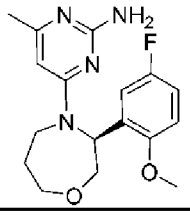
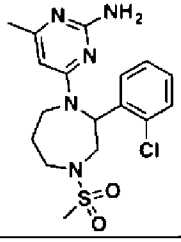
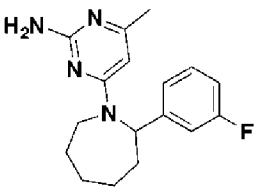
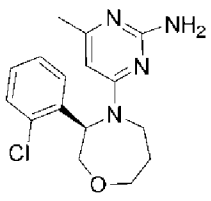
【0168】 在一些實施例中，本發明提供一種選自表2中列舉之彼等之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

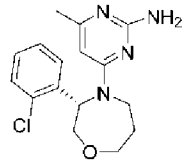
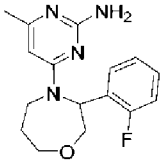
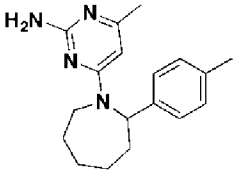
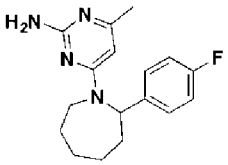
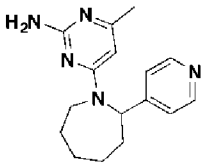
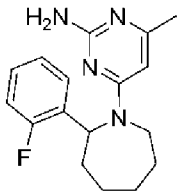
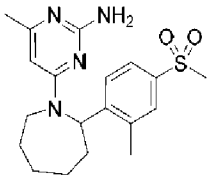
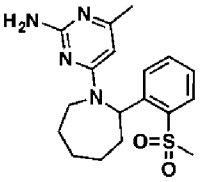
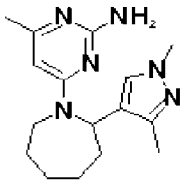
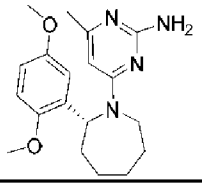
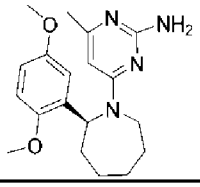
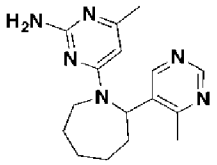
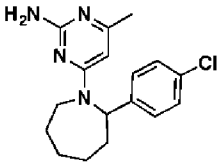
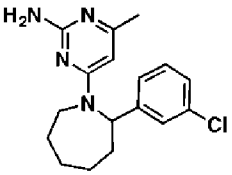
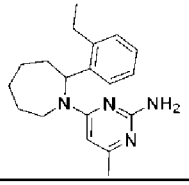
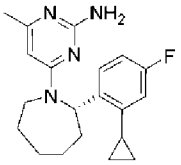
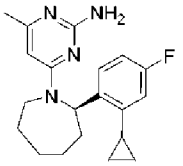
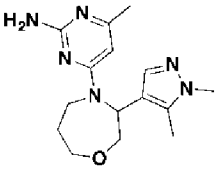
【0169】 在一些實施例中，本發明提供一種選自表2A中列舉之彼等之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

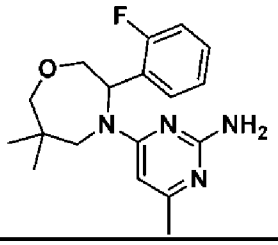
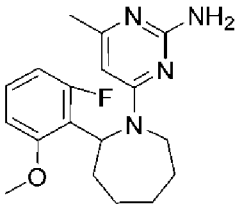
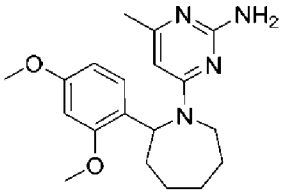
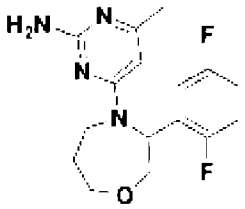
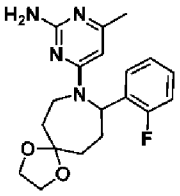
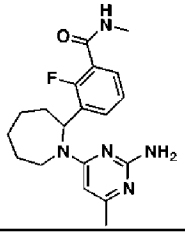
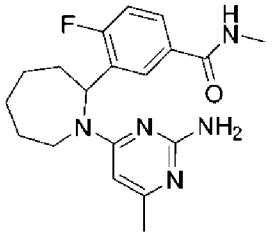
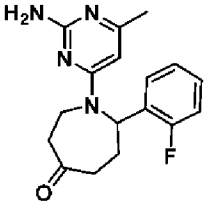
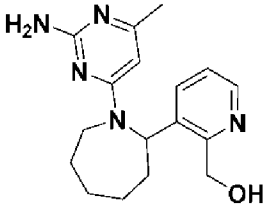
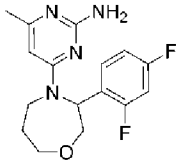
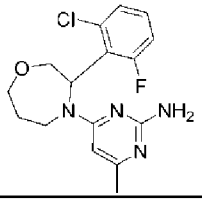
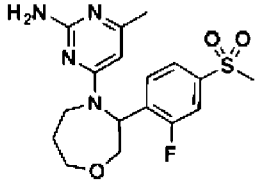
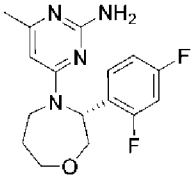
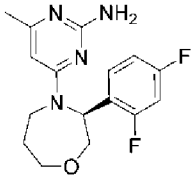
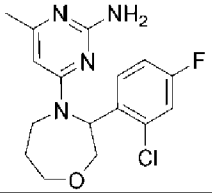
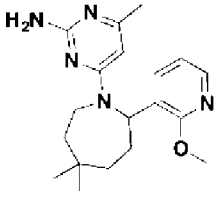
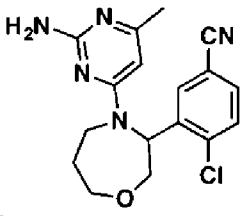
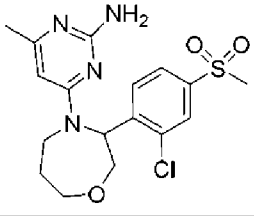
【0170】 在一些實施例中，本發明提供一種化合物D-150之三氟乙酸鹽。

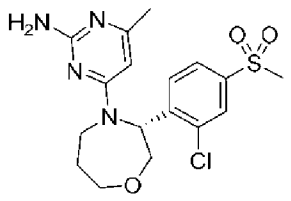
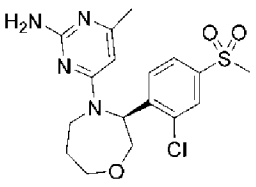
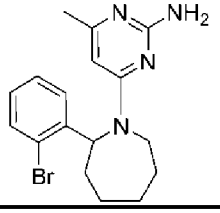
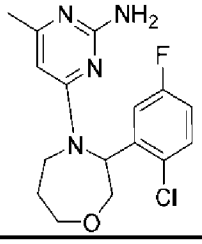
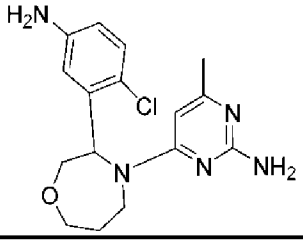
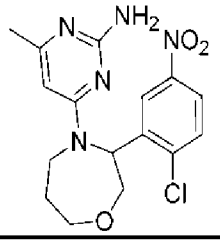
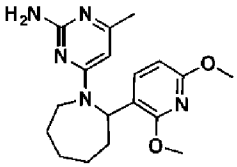
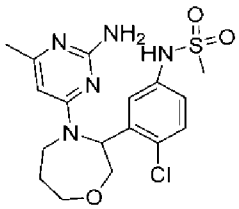
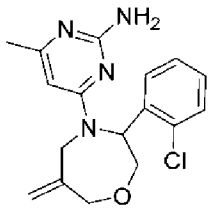
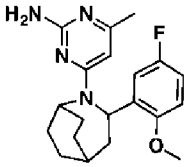
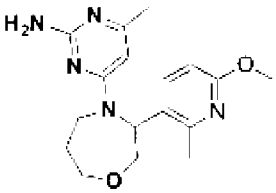
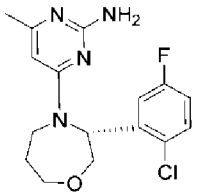
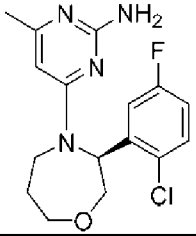
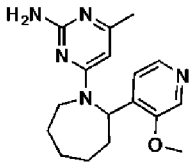
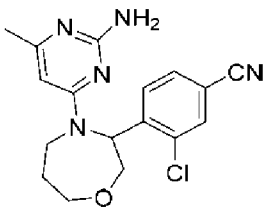
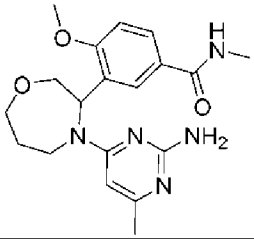
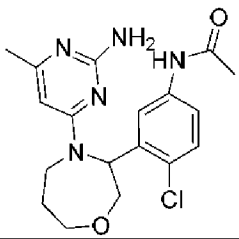
**表1：例示性化合物**

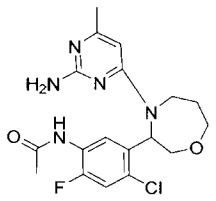
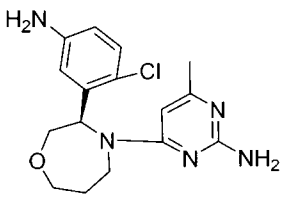
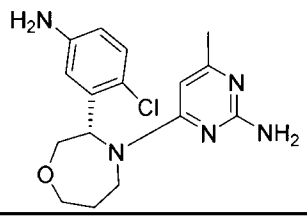
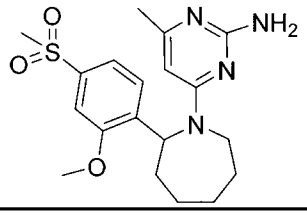
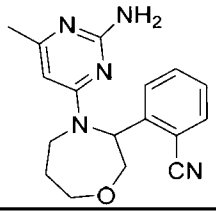
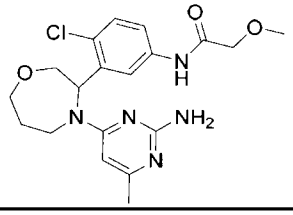
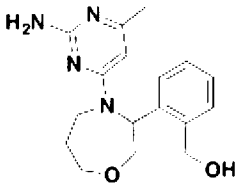
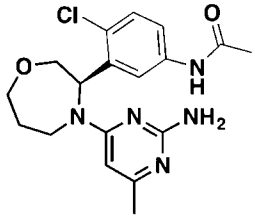
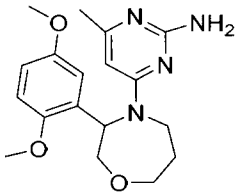
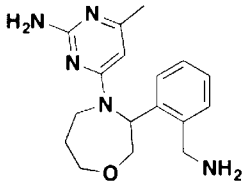
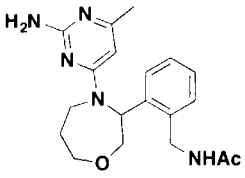
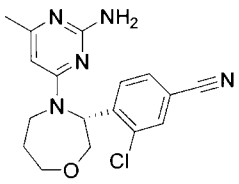
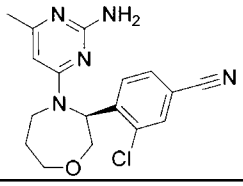
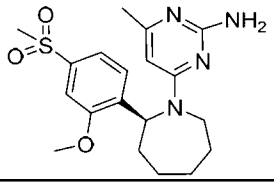
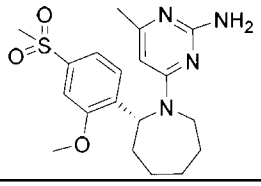
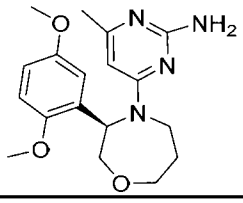
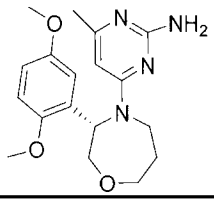
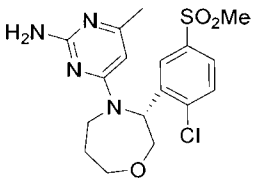
| | | |
|---|---|---|
| **I-1**  | **I-2**  | **I-3**  |
| **I-4**  | **I-5**  | **I-6**  |
| **I-7**  | **I-8**  | **I-9**  |
| **I-10**  | **I-11**  | **I-12**  |

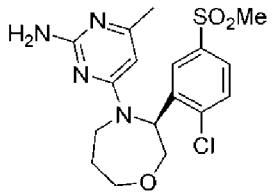
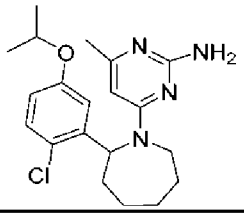
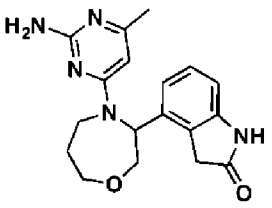
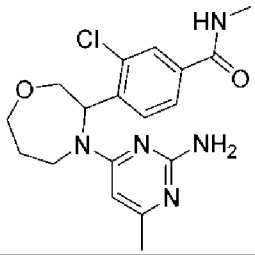
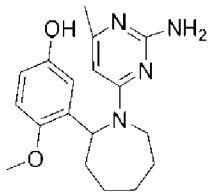
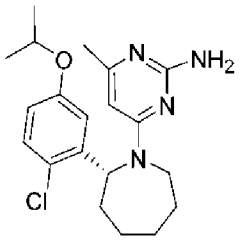
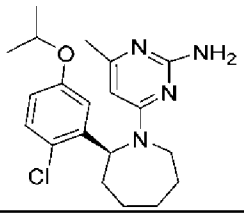
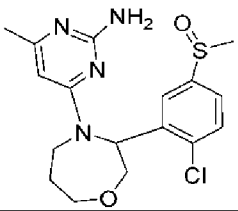
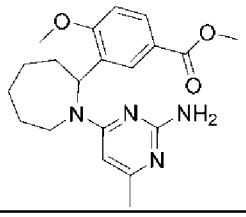
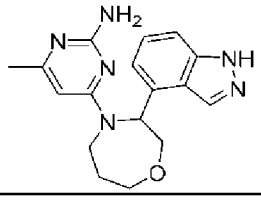
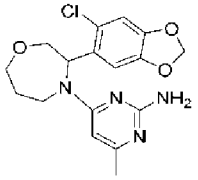
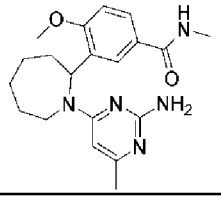
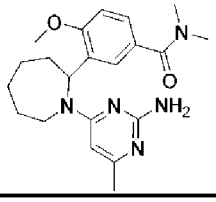
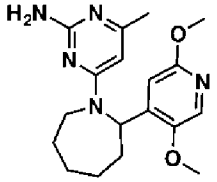
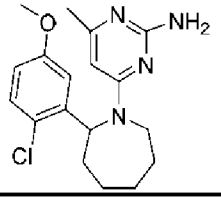
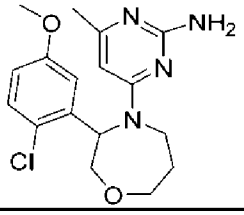
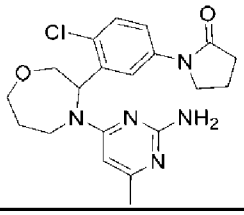
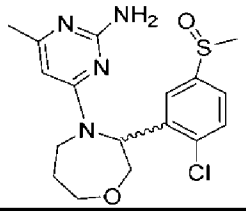
| | | |
|---|---|---|
| I-13  | I-14  | I-15  |
| I-16  | I-17  | I-18  |
| I-19  | I-20  | I-21  |
| I-22  | I-23  | I-24  |
| I-25  | I-26  | I-27  |
| I-28  | I-29  | I-30  |

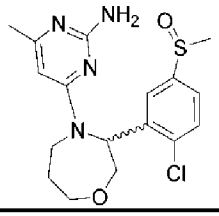
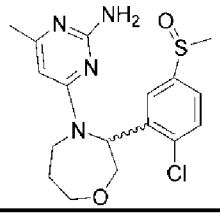
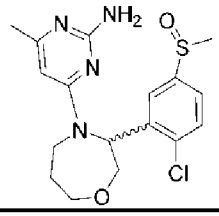
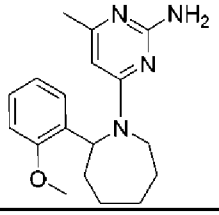
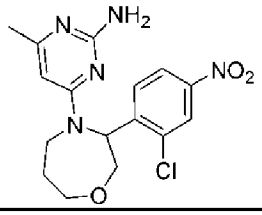
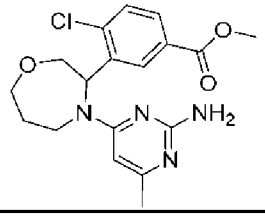
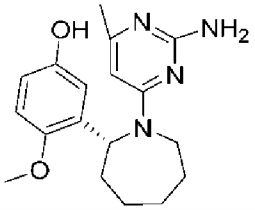
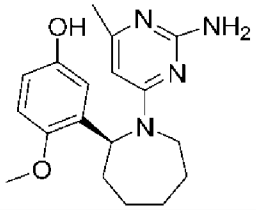
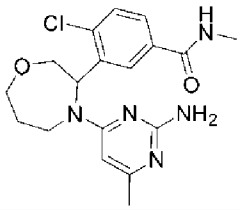
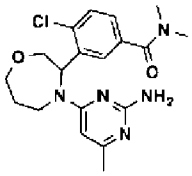
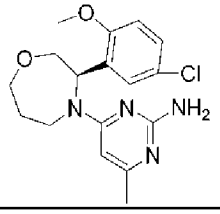
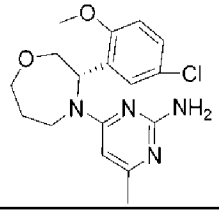
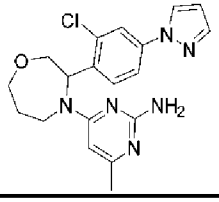
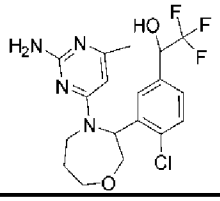
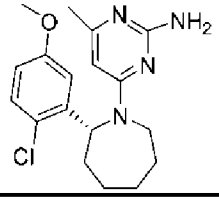
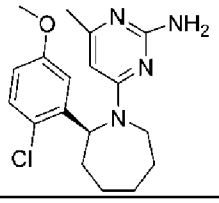
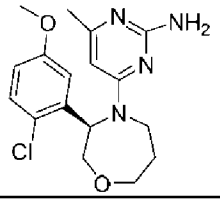
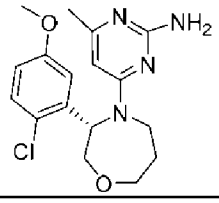
| | | |
|---|---|---|
| I-31  | I-32  | I-33  |
| I-34  | I-35  | I-36  |
| I-37  | I-38  | I-39  |
| I-40  | I-41  | I-42  |
| I-43  | I-44  | I-45  |
| I-46  | I-47  | I-48  |

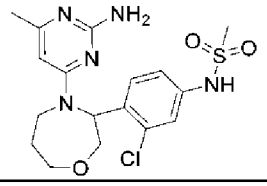
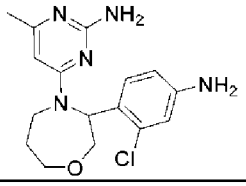
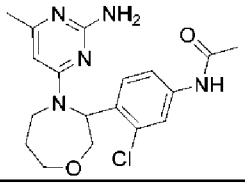
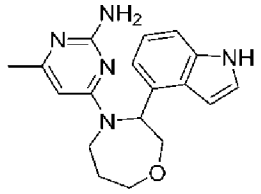
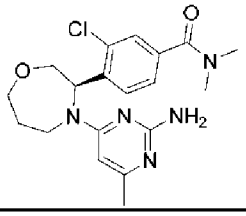
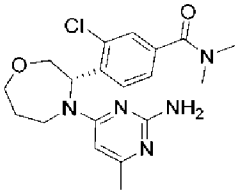
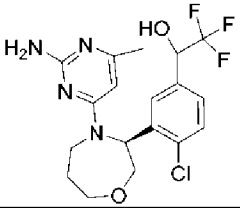
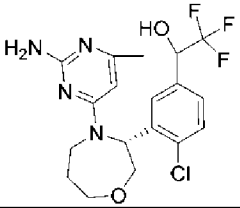
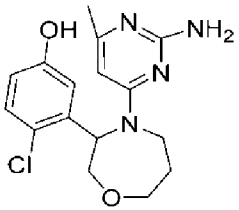
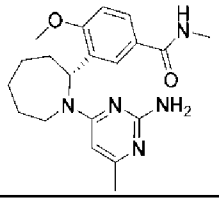
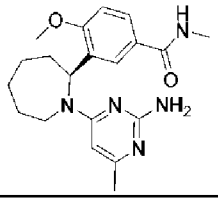
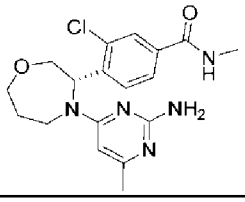
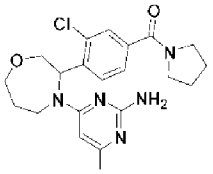
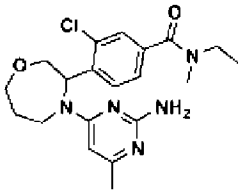
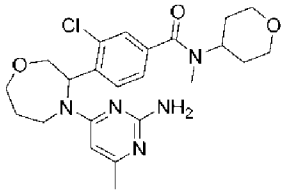
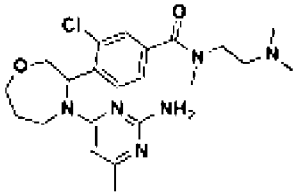
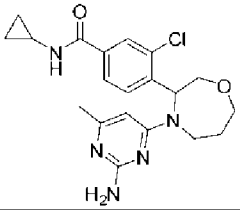
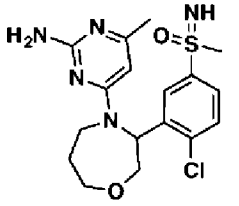
| | | |
|---|---|---|
| I-49  | I-50  | I-51  |
| I-52  | I-53  | I-54  |
| I-55  | I-56  | I-57  |
| I-58  | I-59  | I-60  |
| I-61  | I-62  | I-63  |
| I-64  | I-65  | I-66  |

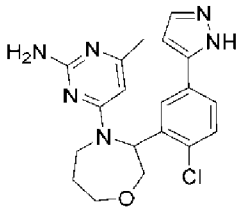
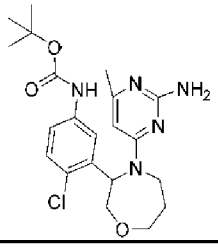
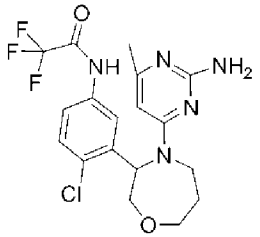
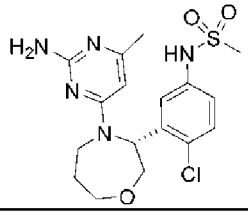
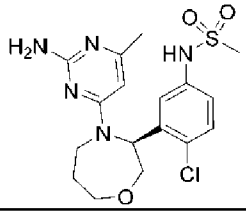
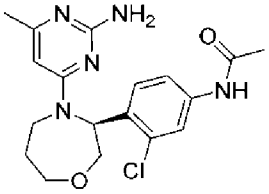
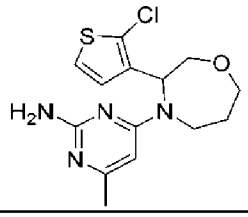
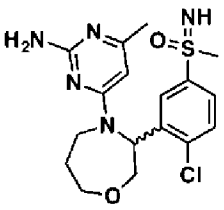
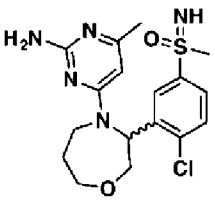
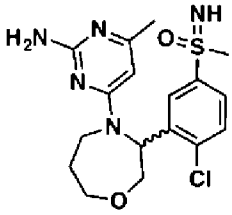
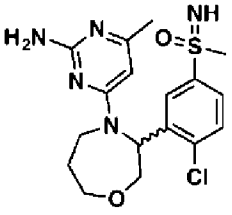
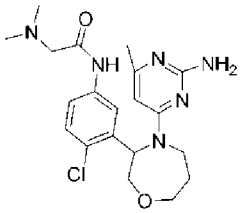
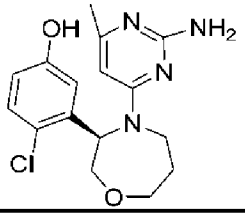
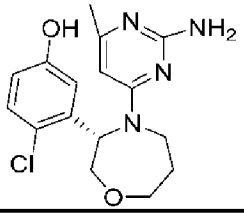
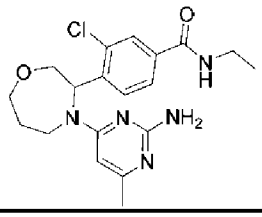
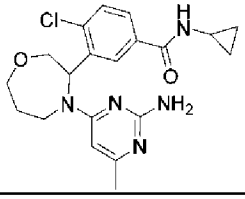
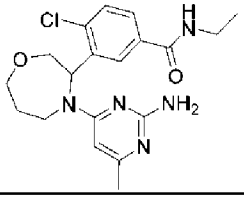
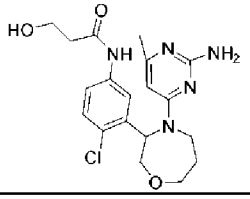
| | | |
|---|---|---|
| I-67  | I-68  | I-69  |
| I-70  | I-71  | I-72  |
| I-73  | I-74  | I-75  |
| I-76  | I-77  | I-78  |
| I-79  | I-80  | I-81  |
| I-82  | I-83  | I-84  |

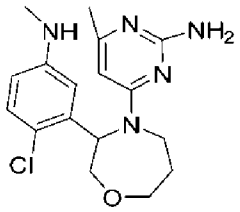
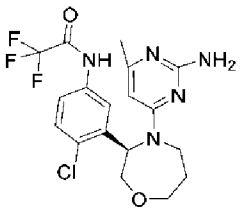
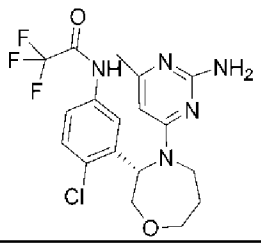
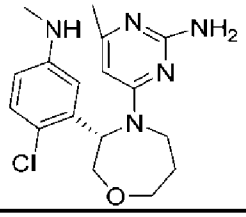
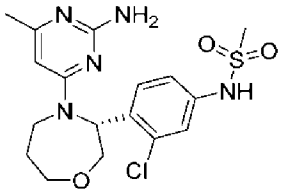
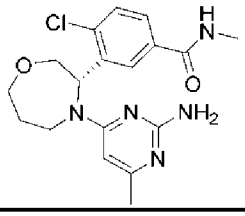
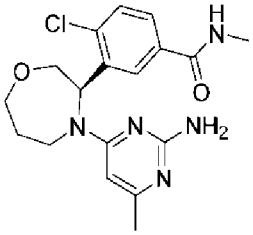
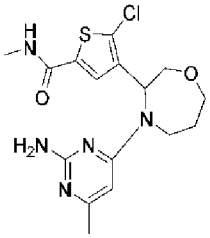
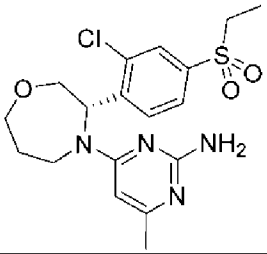
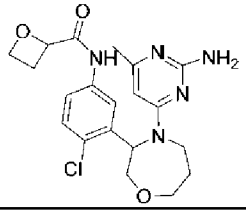
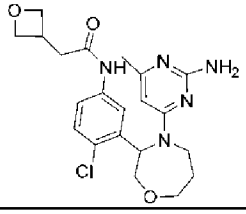
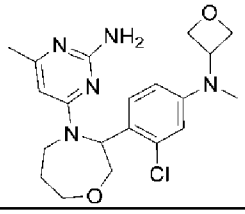
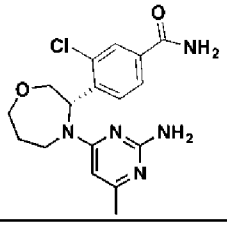
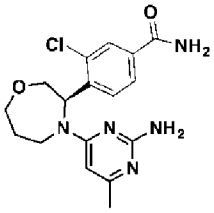
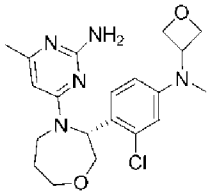
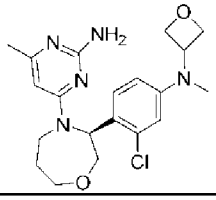
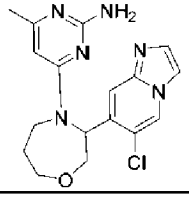
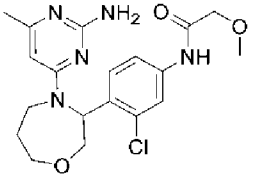
| | | |
|---|---|---|
| I-85  | I-86  | I-87  |
| I-88  | I-89  | I-90  |
| I-91  | I-92  | I-93  |
| I-94  | I-95  | I-96  |
| I-97  | I-98  | I-99  |
| I-100  | I-101  | I-102  |

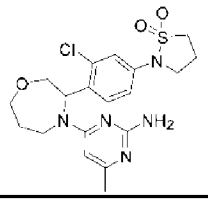
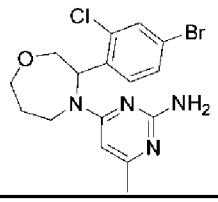
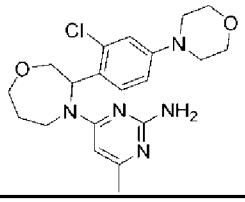
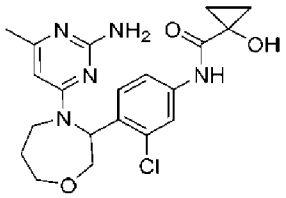
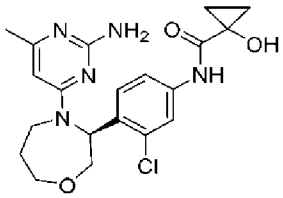
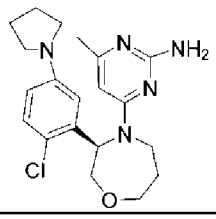
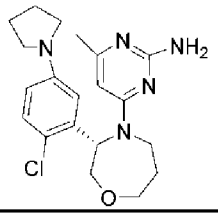
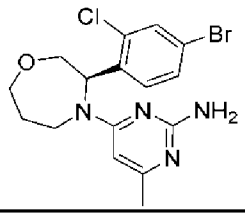
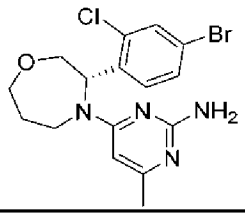
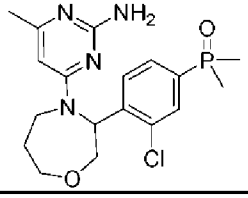
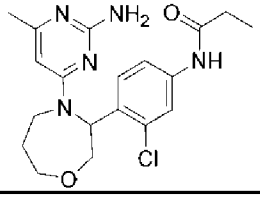
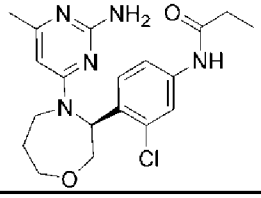
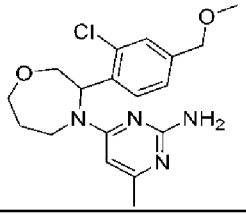
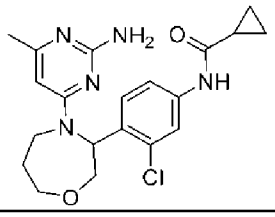
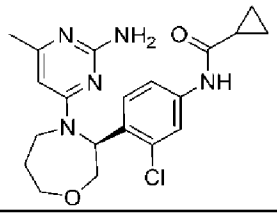
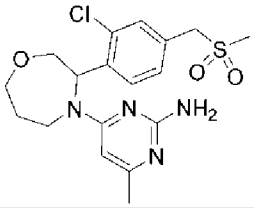
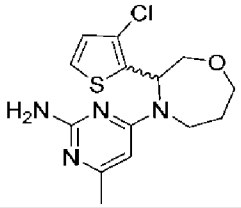
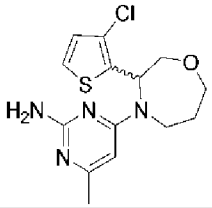
| | | |
|---|---|---|
| I-103  | I-104  | I-105  |
| I-106  | I-107  | I-108  |
| I-109  | I-110  | I-111  |
| I-112  | I-113  | I-114  |
| I-115  | I-116  | I-117  |
| I-118  | I-119  | I-120  |

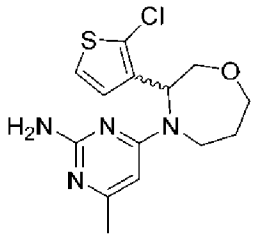
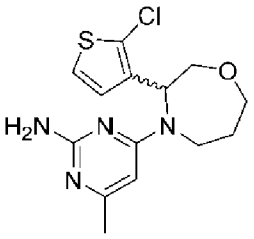
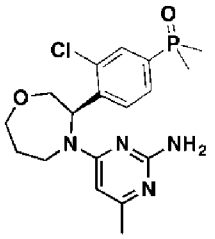
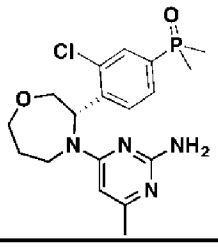
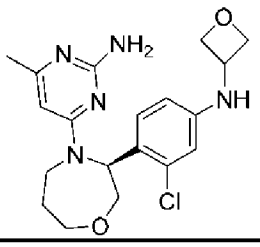
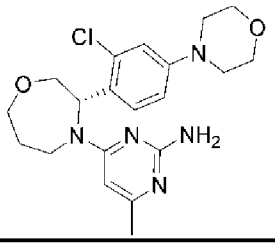
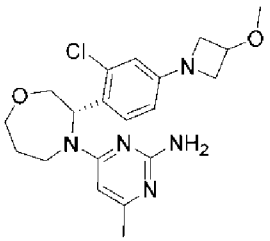
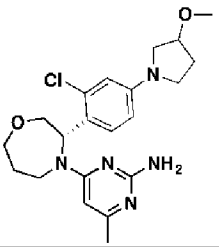
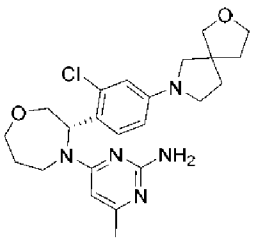
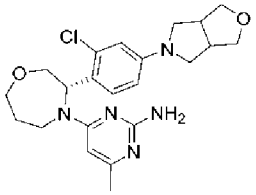
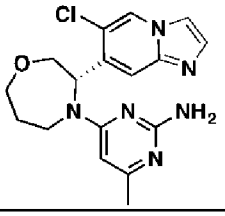
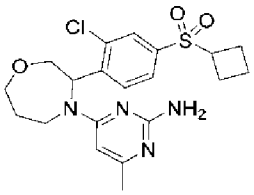
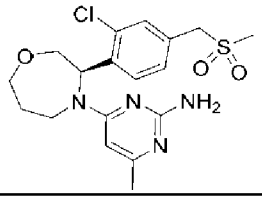
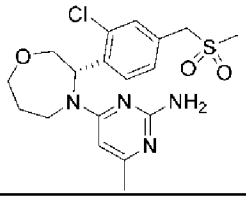
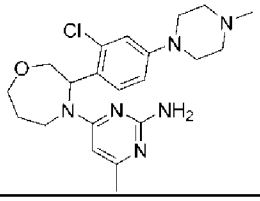
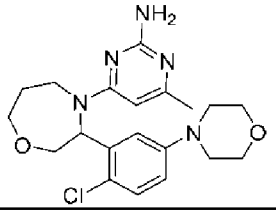
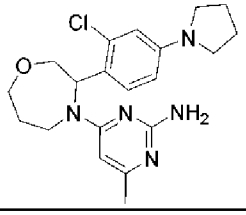
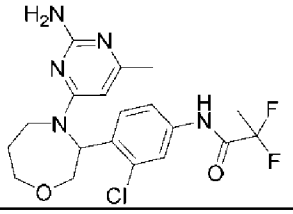
| | | |
|---|---|---|
| I-121  | I-122  | I-123  |
| I-124  | I-125  | I-126  |
| I-127  | I-128  | I-129  |
| I-130  | I-131  | I-132  |
| I-133  | I-134  | I-135  |
| I-136  | I-137  | I-138  |

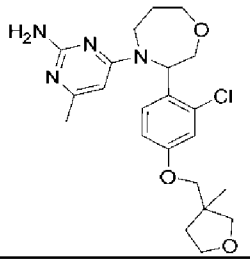
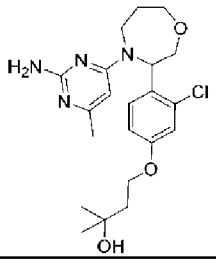
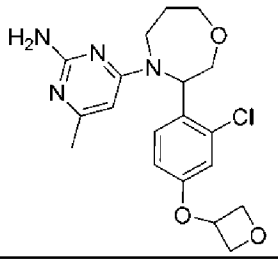
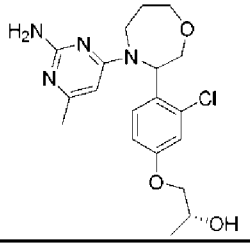
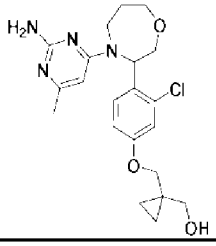
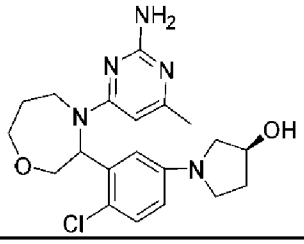
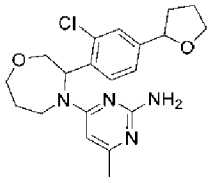
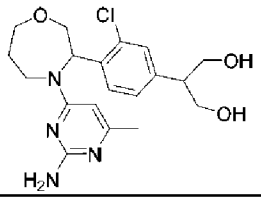
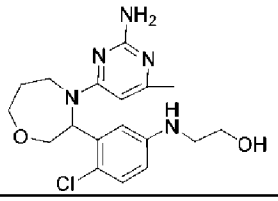
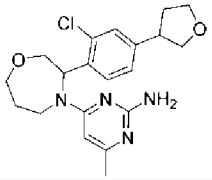
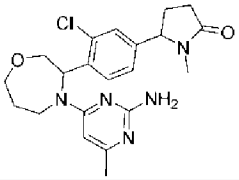
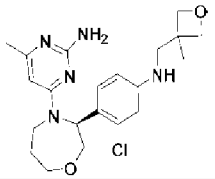
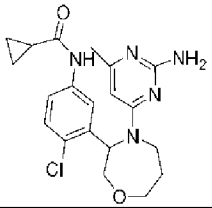
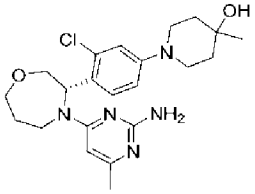
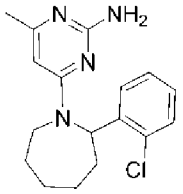
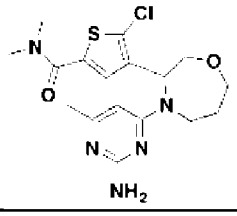
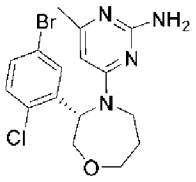
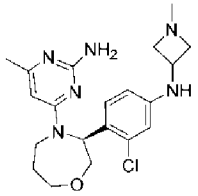
| | | |
|---|---|---|
| I-139  | I-140  | I-141  |
| I-142  | I-143  | I-144  |
| I-145  | I-146  | I-147  |
| I-148  | I-149  | I-150  |
| I-151  | I-152  | I-153  |
| I-154  | I-155  | I-156  |

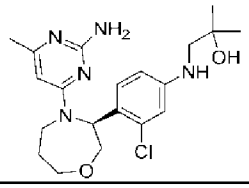
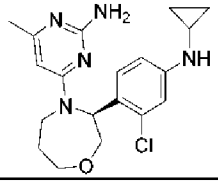
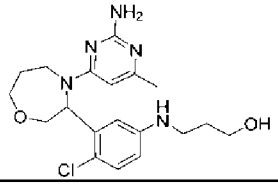
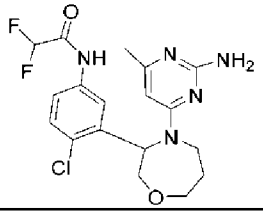
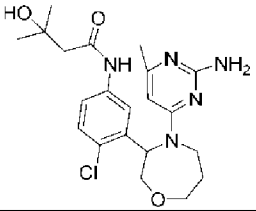
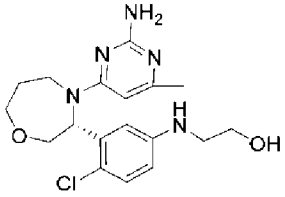
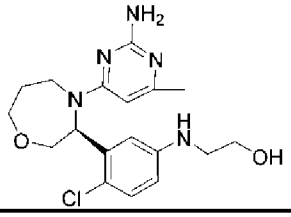
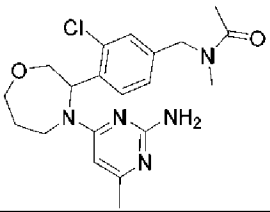
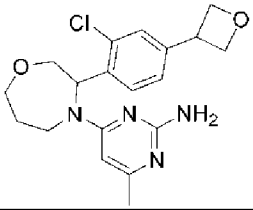
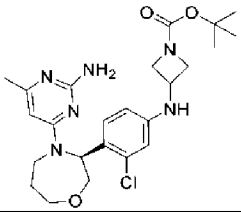
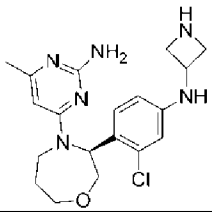
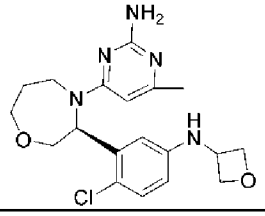
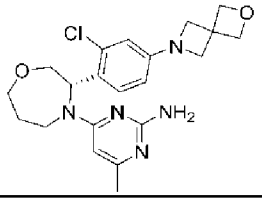
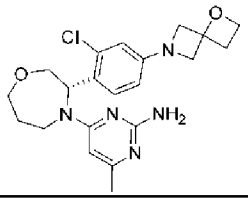
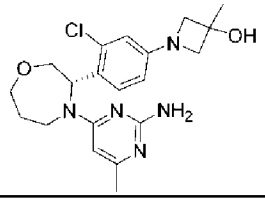
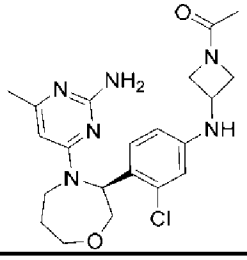
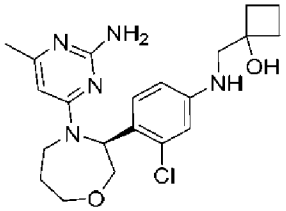
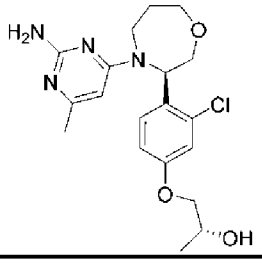
| | | |
|---|---|---|
| I-157  | I-158  | I-159  |
| I-160  | I-161  | I-162  |
| I-163  | I-164  | I-165  |
| I-166  | I-167  | I-168  |
| I-169  | I-170  | I-171  |
| I-172  | I-173  | I-174  |

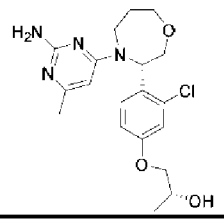
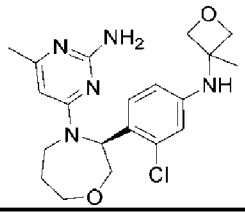
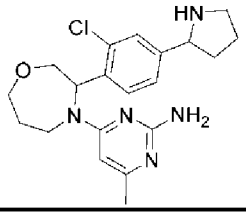
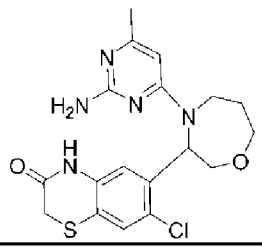
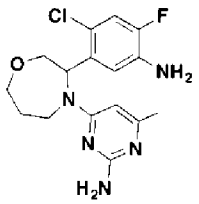
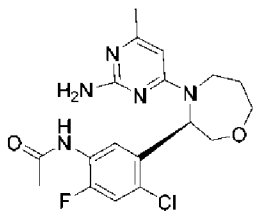
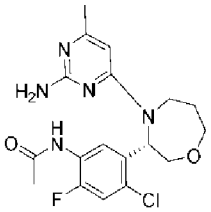
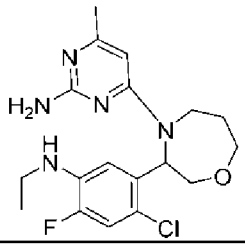
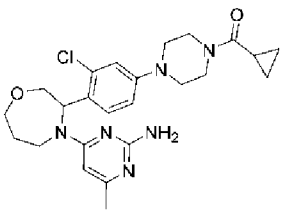
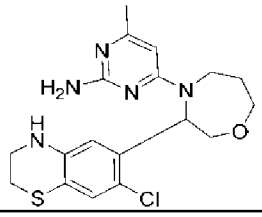
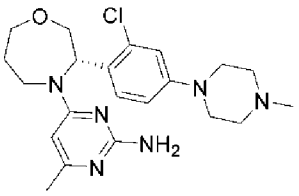
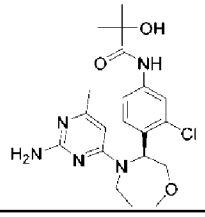
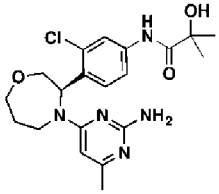
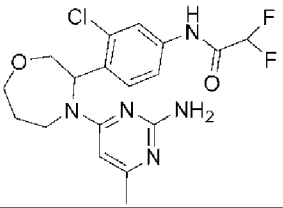
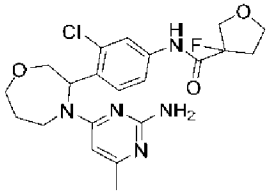
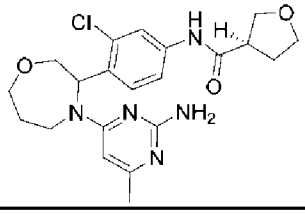
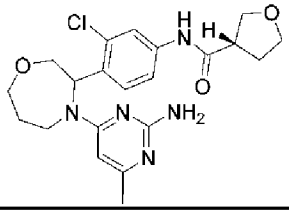
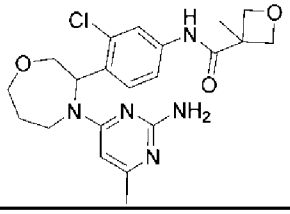
| | | |
|---|---|---|
| I-175  | I-176  | I-177  |
| I-178  | I-179  | I-180  |
| I-181  | I-182  | I-183  |
| I-184  | I-185  | I-186  |
| I-187  | I-188  | I-189  |
| I-190  | I-191  | I-192  |

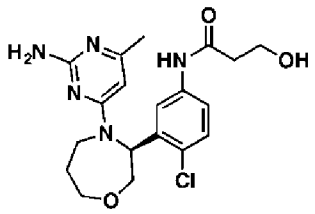
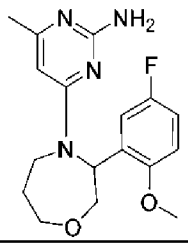
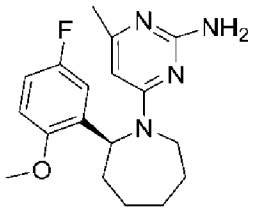
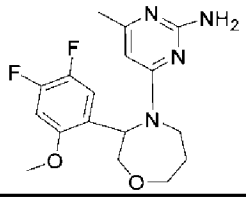
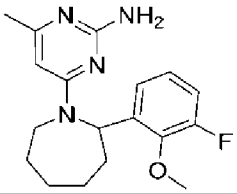
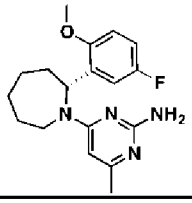
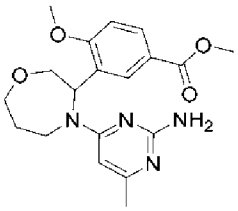
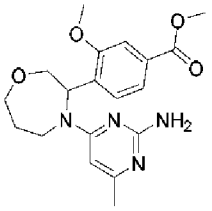
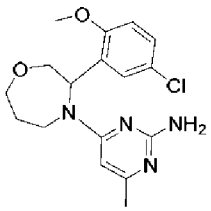
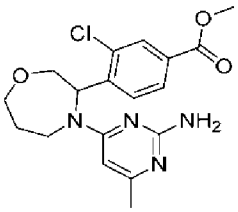
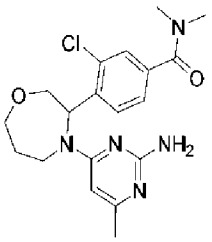
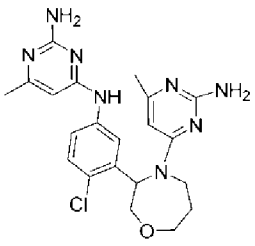
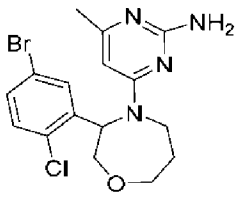
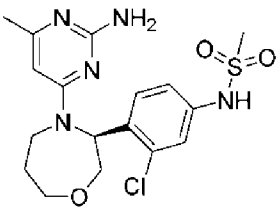
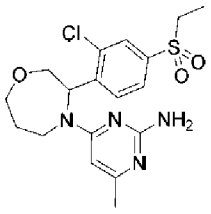
| | | |
|---|---|---|
| I-193  | I-194  | I-195  |
| I-196  | I-197  | I-198  |
| I-199  | I-200  | I-201  |
| I-202  | I-203  | I-204  |
| I-205  | I-206  | I-207  |
| I-208  | I-209  | I-210  |

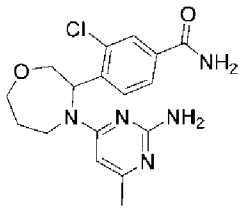
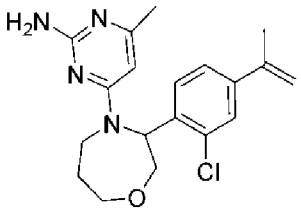
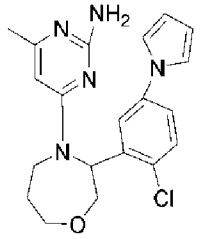
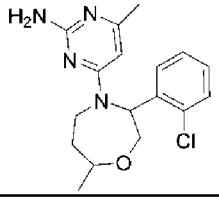
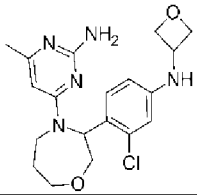
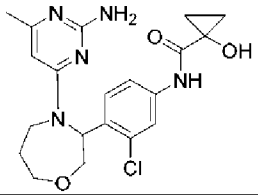
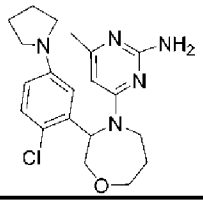
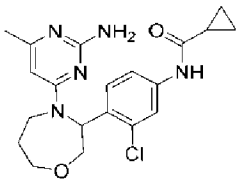
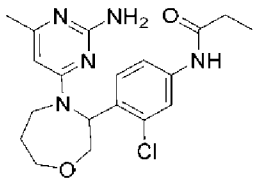
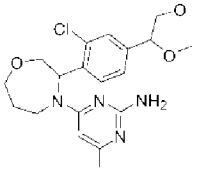
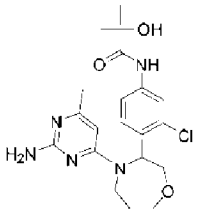
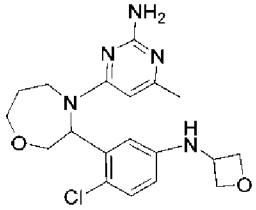
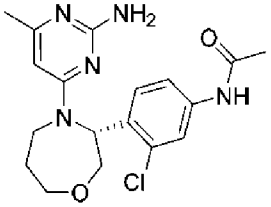
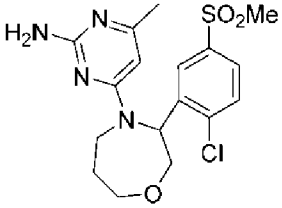
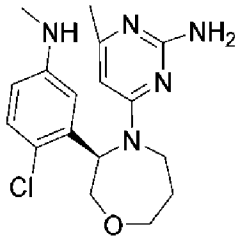
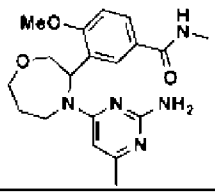
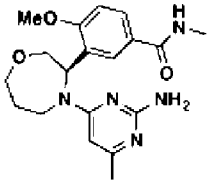
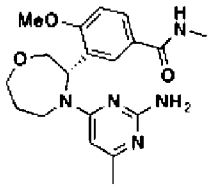
| | | |
|---|---|---|
| I-211  | I-212  | I-213  |
| I-214  | I-215  | I-216  |
| I-217  | I-218  | I-219  |
| I-220  | I-221  | I-222  |
| I-223  | I-224  | I-225  |
| I-226  | I-227  | I-228  |

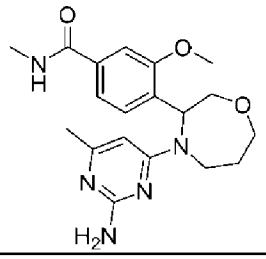
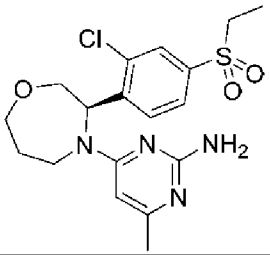
| | | |
|---|---|---|
| I-229  | I-230  | I-231  |
| I-232  | I-233  | I-234  |
| I-235  | I-236  | I-237  |
| I-238  | I-239  | I-240  |
| I-241  | I-242  | I-243  |
| I-244  | I-245  | I-246  |

| | | |
|---|---|---|
| I-247  | I-248  | I-249  |
| I-250  | I-251  | I-252  |
| I-253  | I-254  | I-255  |
| I-256  | I-257  | I-258  |
| I-259  | I-260  | I-261  |
| I-262  | I-263  | I-264  |

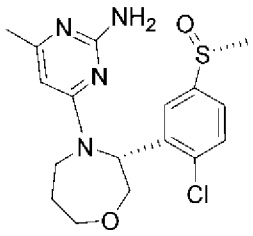
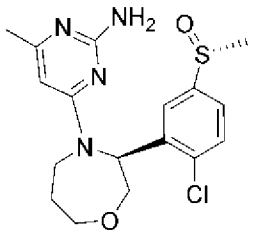
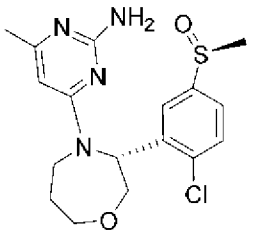
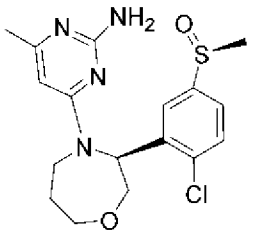
| | | |
|---|---|---|
| I-265  | I-266  | I-267  |
| I-268  | I-269  | I-270  |
| I-271  | I-272  | I-273  |
| I-274  | I-275  | I-276  |
| I-277  | I-278  | I-279  |
| I-280  | I-281  | I-282  |

| | | |
|---|---|---|
| I-283  | I-284  | I-285  |
| I-286  | I-287  | I-288  |
| I-289  | I-290  | I-291  |
| I-292  | I-293  | I-294  |
| I-295  | I-296  | I-297  |

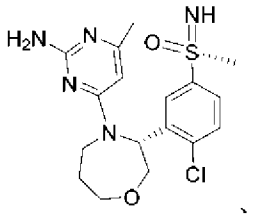
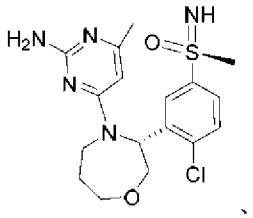
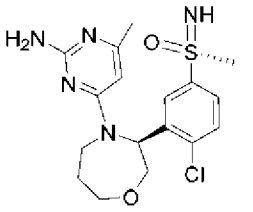
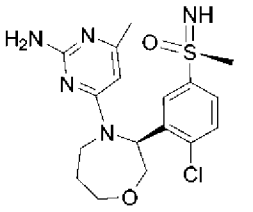
| | | |
|---|---|---|
| I-298  | I-299  | I-300  |
| I-301  | I-302  | I-303  |
| I-304  | I-305  | I-306  |
| I-307  | I-308  | I-309  |
| I-310  | I-311  | I-312  |
| I-313  | I-314  | I-315  |

| I-316 | I-317 | |
|---|---|---|
|  |  | |

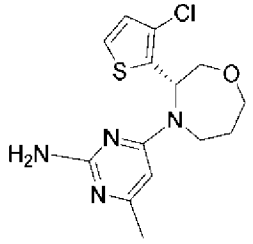
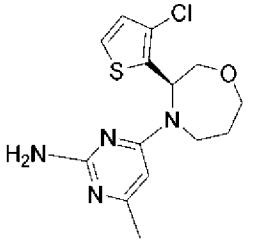
【0171】化合物I-120至I-123為以下式之立體異構體：

 、  、  及  。化合物I-120至I-123可藉由對掌性純化來分離(參見例如實例18)。因此，在一些實施例中，本發明提供一種選自化合物I-120至I-123之立體異構體，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0172】化合物I-164至I-167為以下式之立體異構體：

 、  、  及  。化合物I-164至I-167可藉由對掌性純化來分離(參見例如實例41)。因此，在一些實施例中，本發明提供一種選自化合物I-164至I-167之立體異構體，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0173】化合物I-209及I-210為以下式之立體異構體：

 及  。化合物I-209及I-210可藉由對掌性純化來分離(參見例如實例52)。因此，在一些實施例中，本發明提供一種選自

化合物I-209至I-210之立體異構體，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0174】化合物I-211及I-212為以下式之立體異構體：

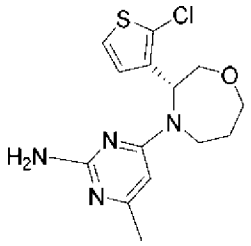
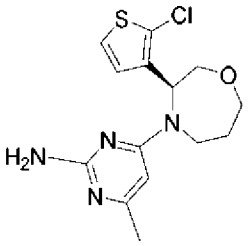
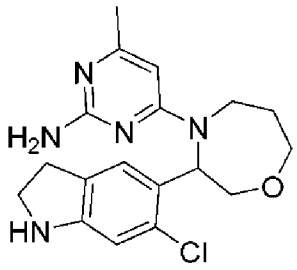
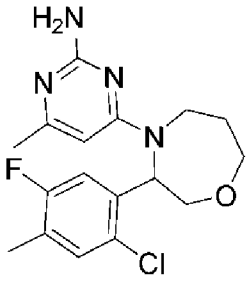
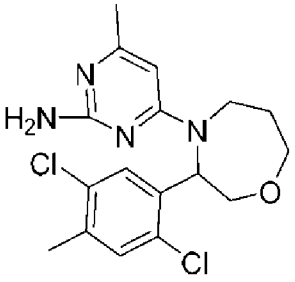
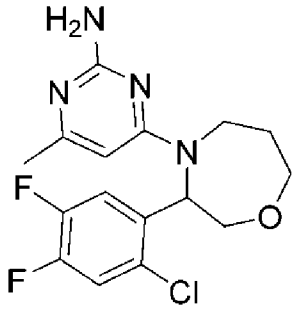
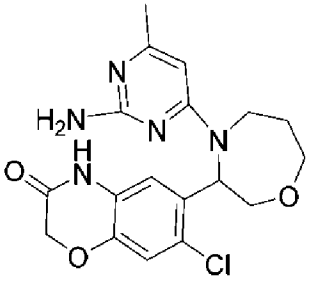
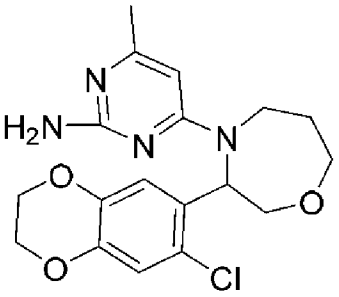
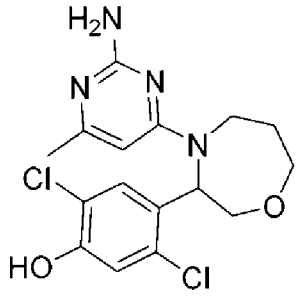
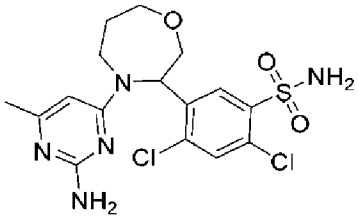
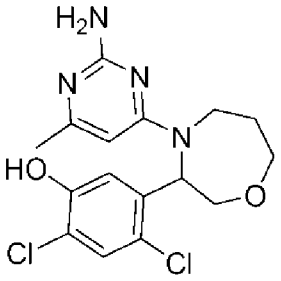
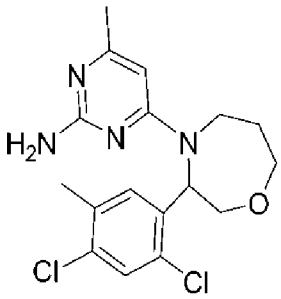
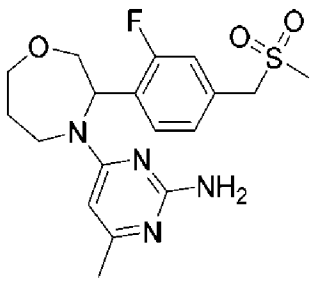
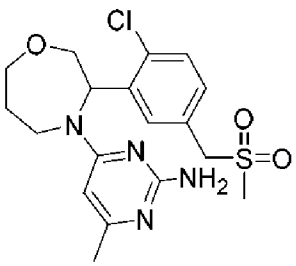
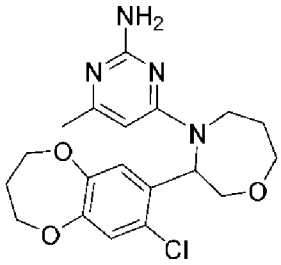
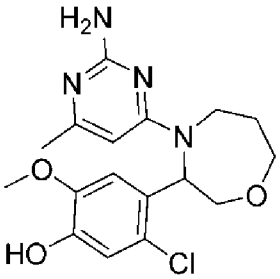
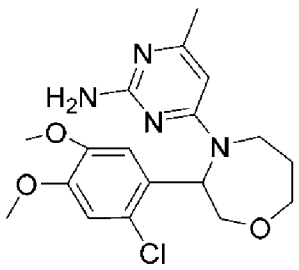
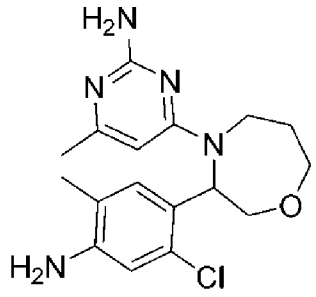
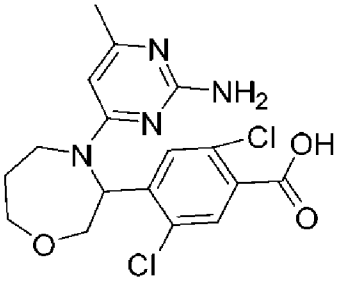
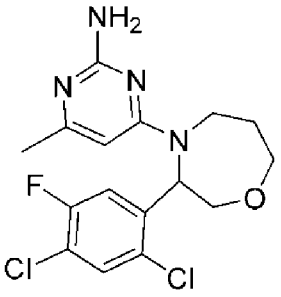
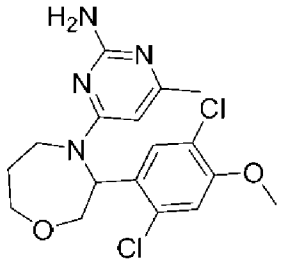
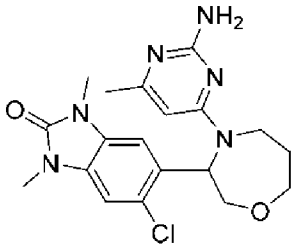
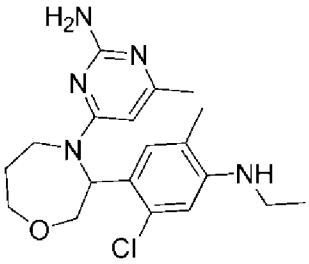
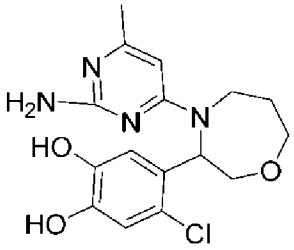
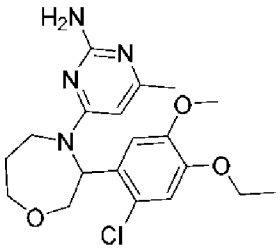
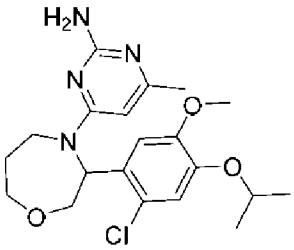
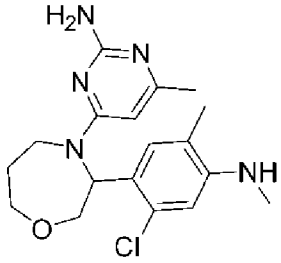
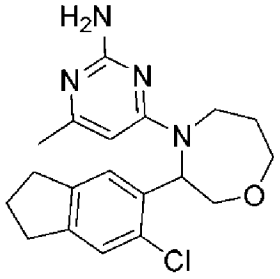
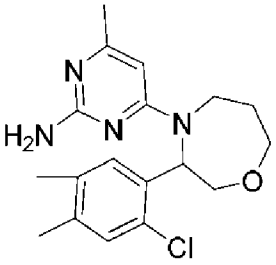
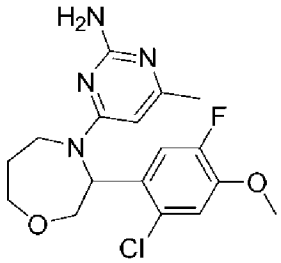
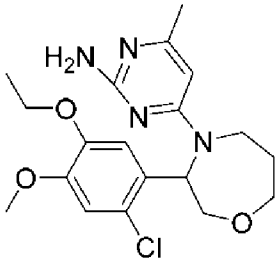
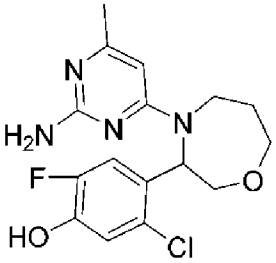
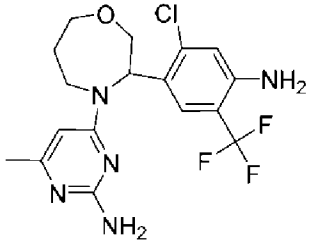
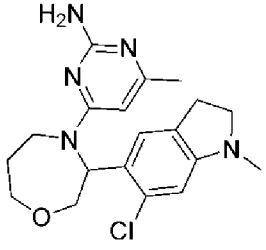
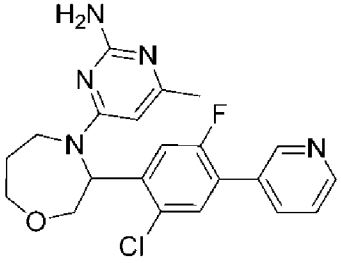
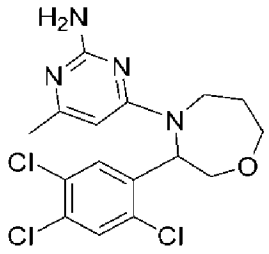
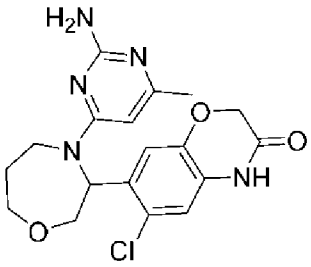
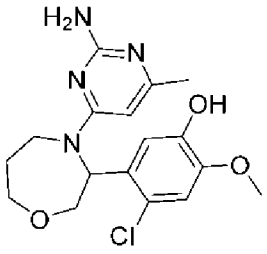
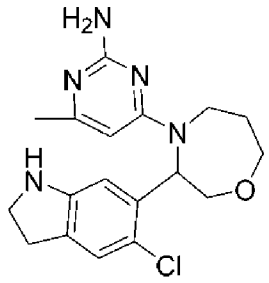
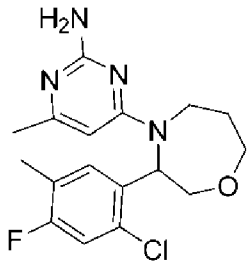
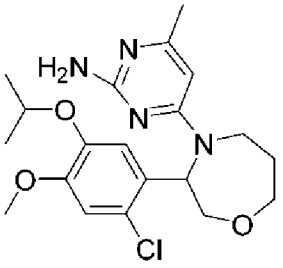
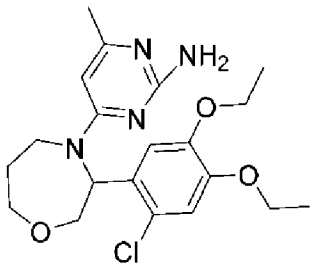
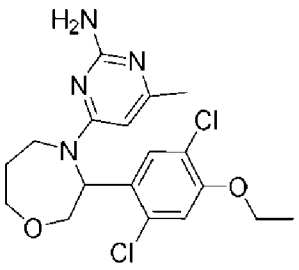
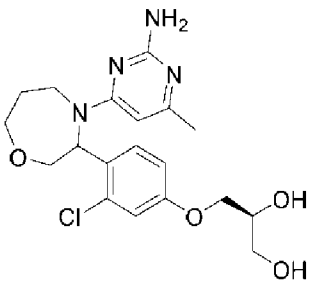
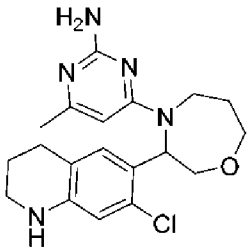
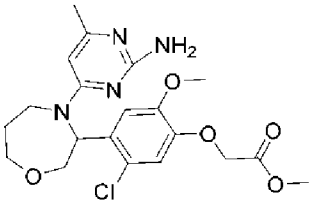
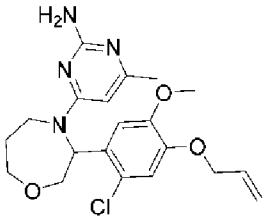

及

。化合物I-211及I-212可藉由對掌性純化來分離(參見例如實例52)。因此，在一些實施例中，本發明提供一種選自化合物I-211至I-212之立體異構體，或其醫藥學上可接受之鹽。

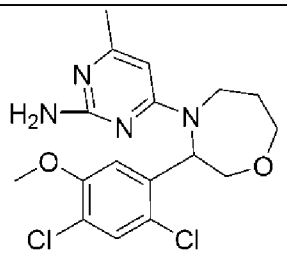
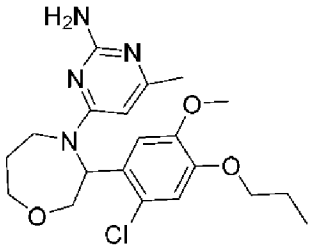
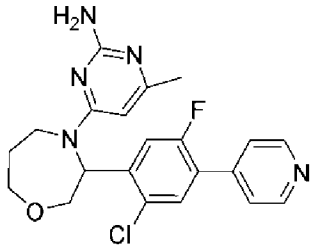
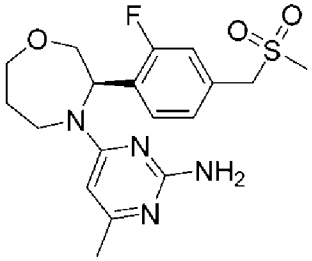
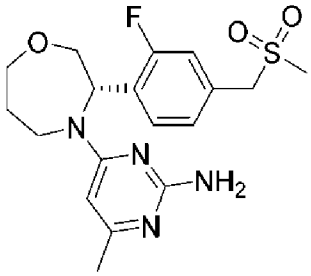
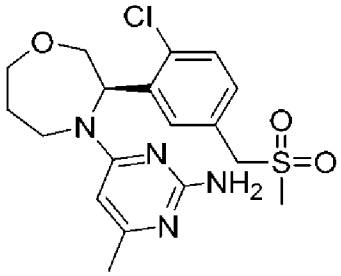
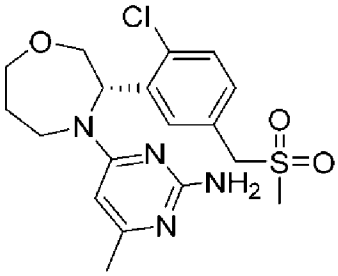
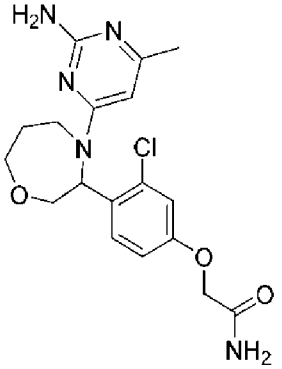
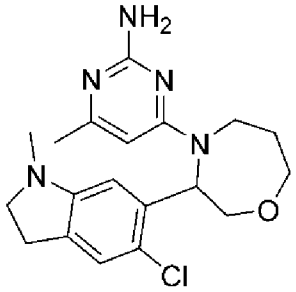
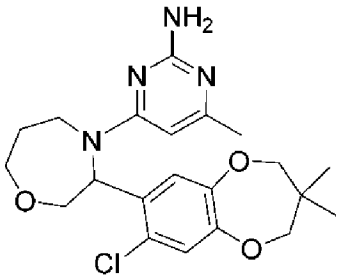
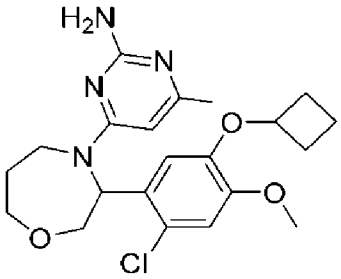
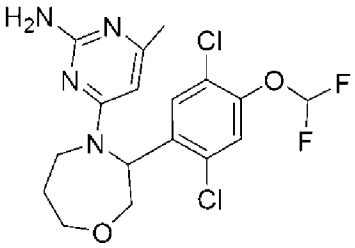
**表2.例示性化合物**

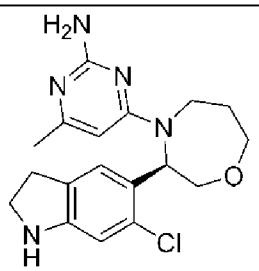
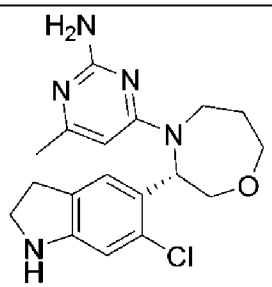
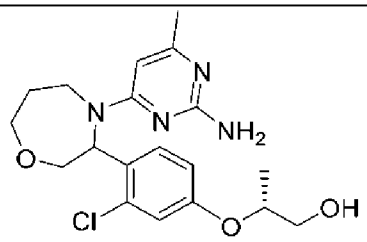
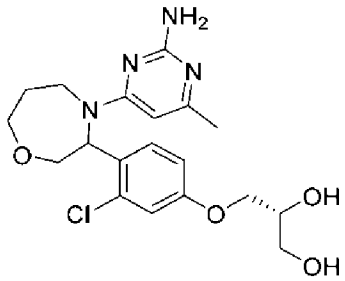
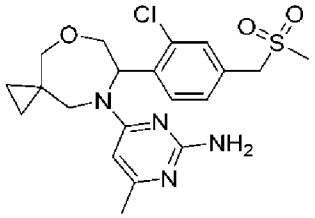
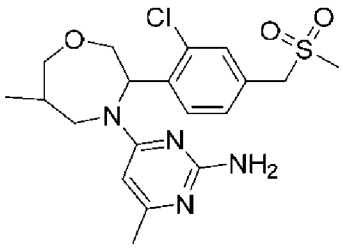
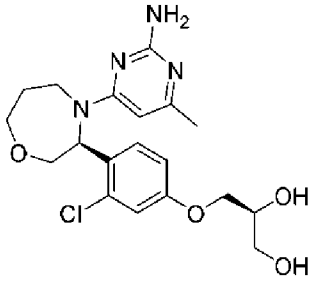
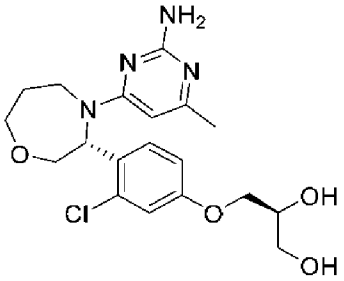
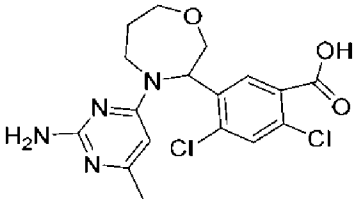
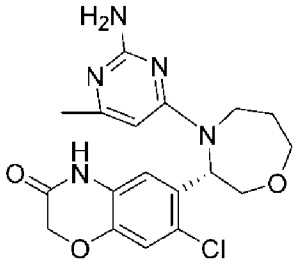
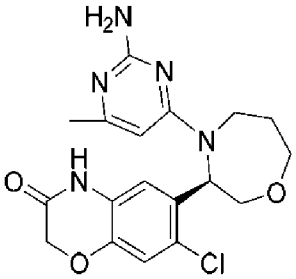
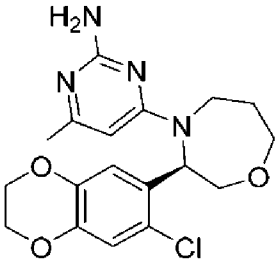
| | | |
|---|---|---|
| C-1  | C-2  | C-3  |
| C-4  | C-5  | C-6  |
| C-7 | C-8 | C-9 |

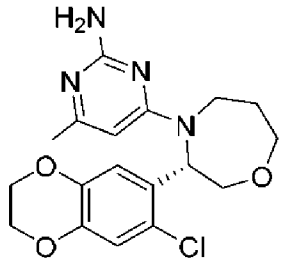
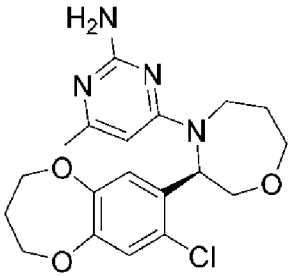
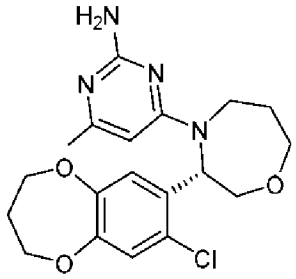
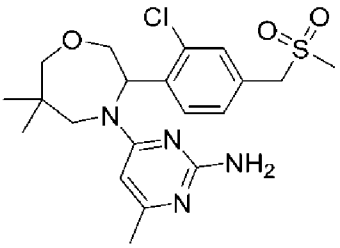
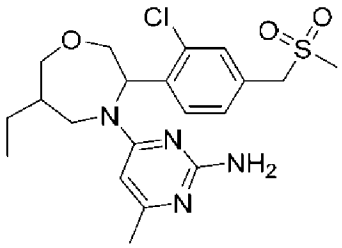
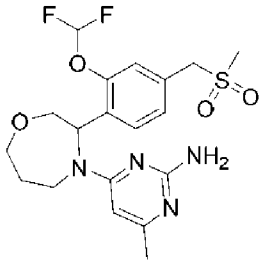
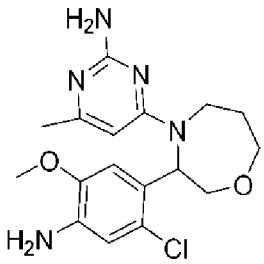
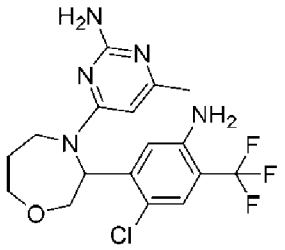
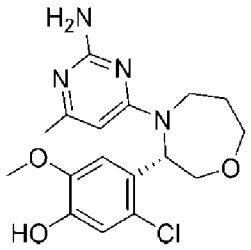
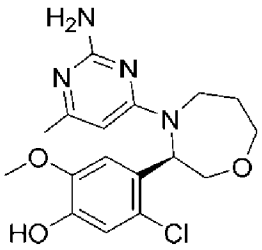
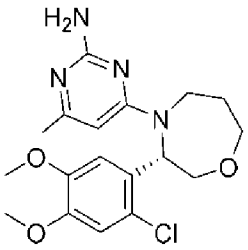
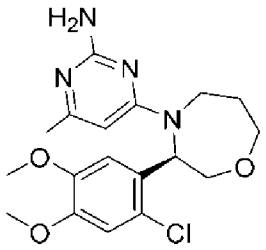
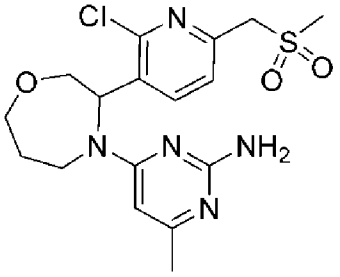
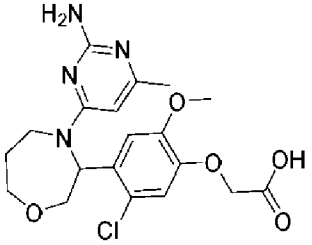
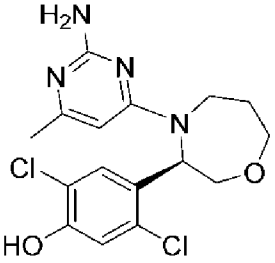
| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **C-10**  | **C-11**  | **C-12**  |
| **C-13**  | **C-14**  | **C-15**  |
| **C-16**  | **C-17**  | **C-18**  |
| **C-19** | **C-20** | **C-21** |

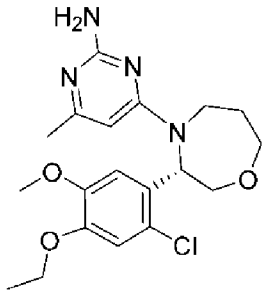
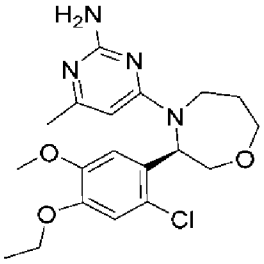
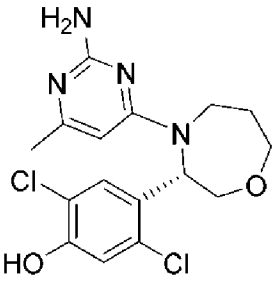
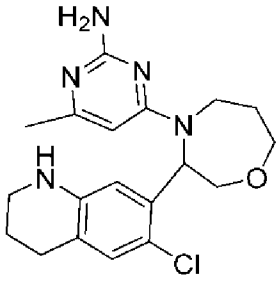
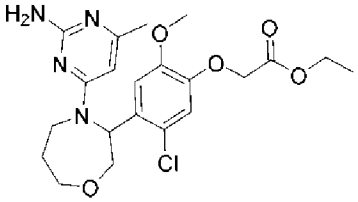
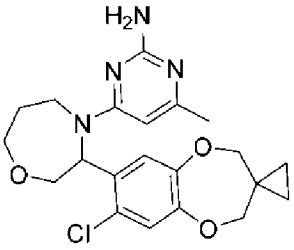
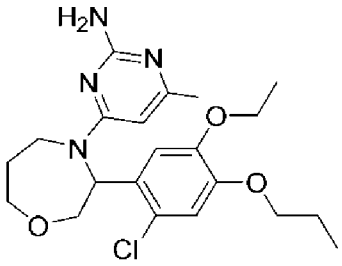
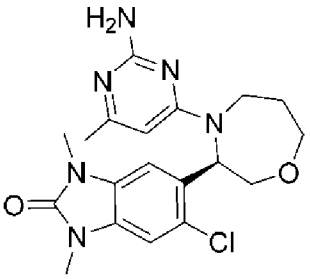
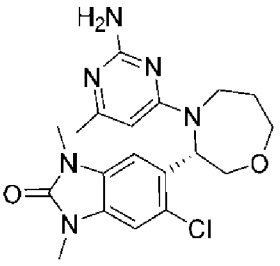
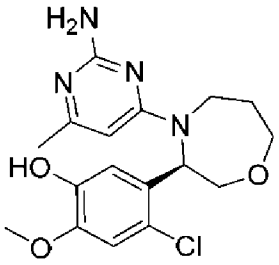
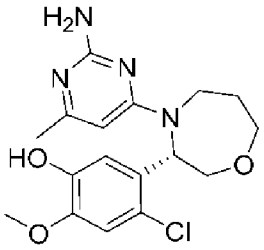
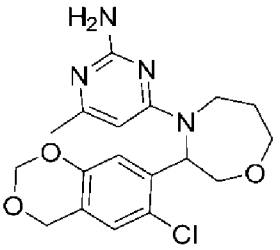
| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **C-22**  | **C-23**  | **C-24**  |
| **C-25**  | **C-26**  | **C-27**  |
| **C-28**  | **C-29**  | **C-30**  |
| **C-31**  | **C-32**  | **C-33**  |

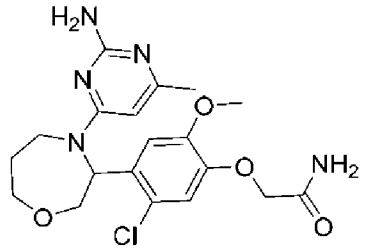
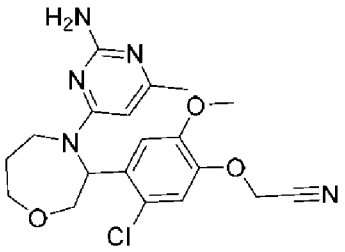
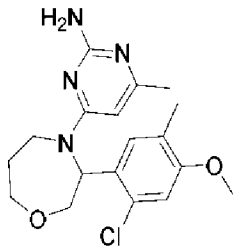
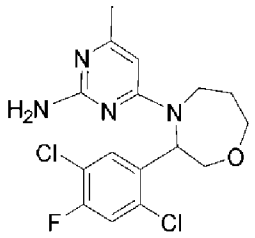
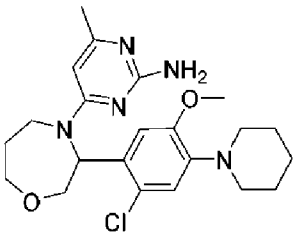
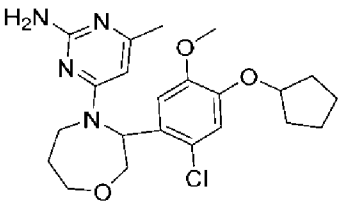
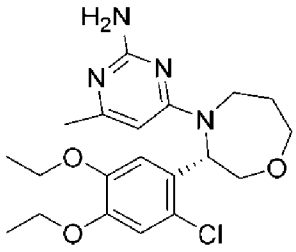
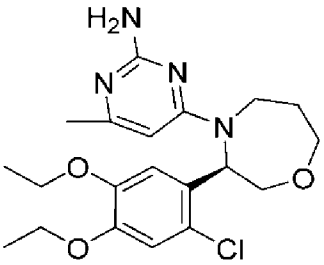
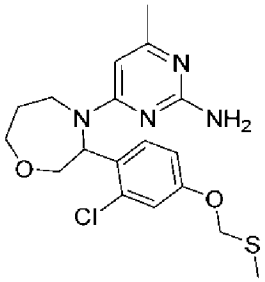
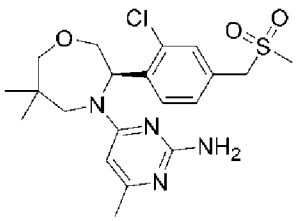
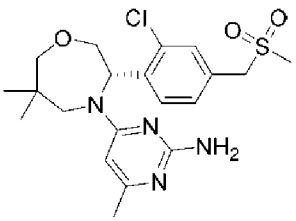
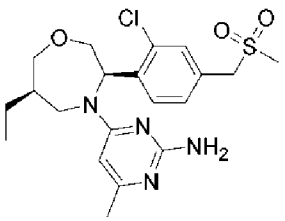
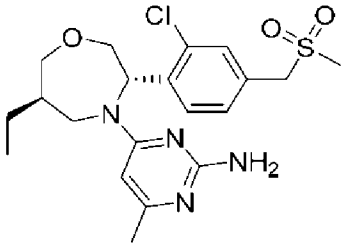
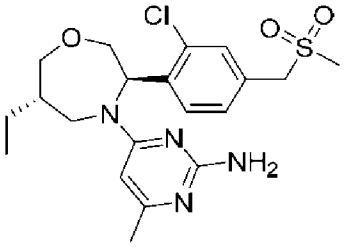
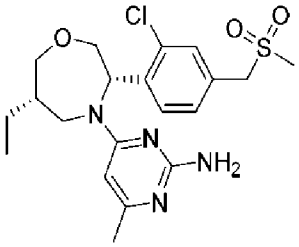
| | | |
|---|---|---|
| C-34  | C-35  | C-36  |
| C-37  | C-38  | C-39  |
| C-40  | C-41  | C-42  |
| C-43  | C-44  | C-45  |
| C-46 | C-47 | C-48 |

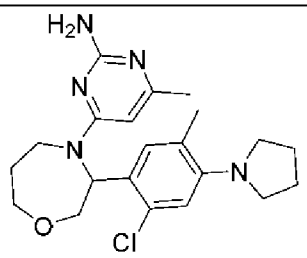
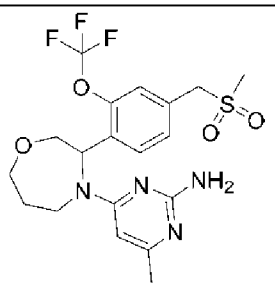
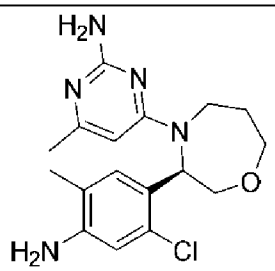
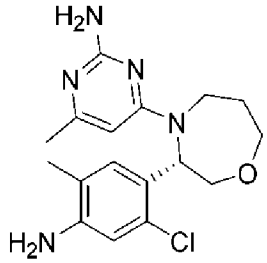
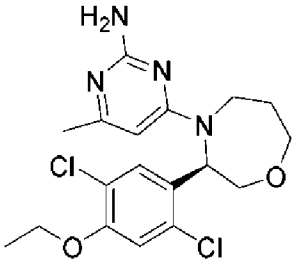
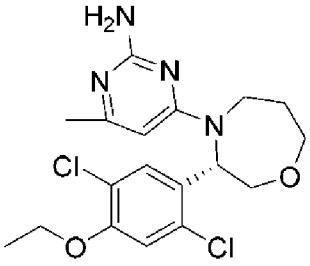
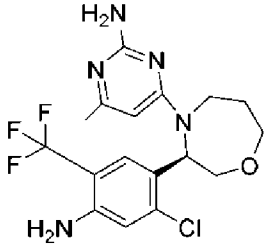
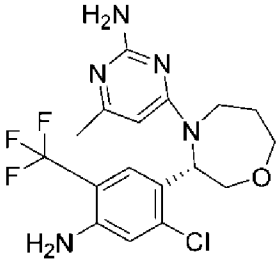
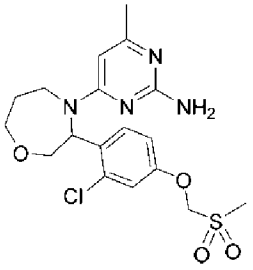
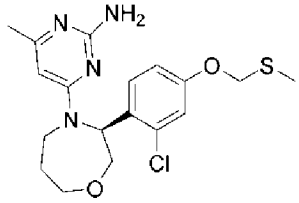
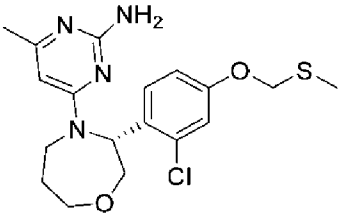
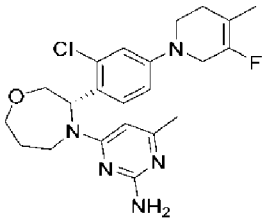
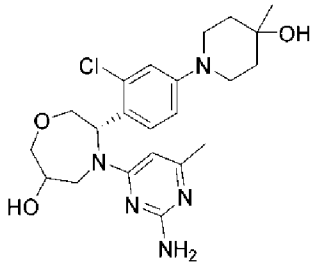
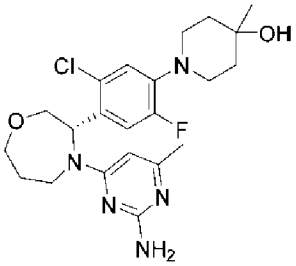
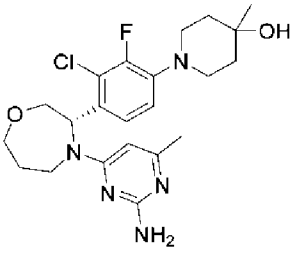
| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **C-49** | **C-50** | **C-51** |
|  |  |  |
| **C-52** | **C-53** | **C-54** |
|  |  |  |
| **C-55** | **C-56** | **C-57** |
|  |  |  |
| **C-58** | **C-59** | **C-60** |

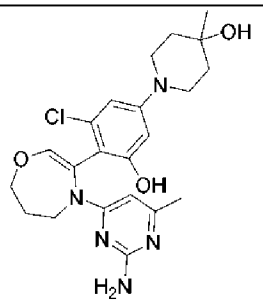
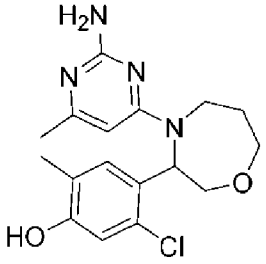
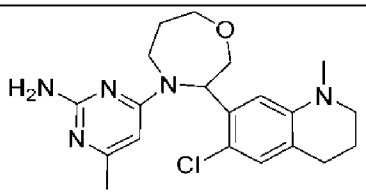
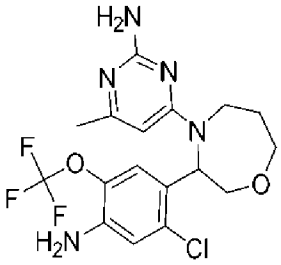
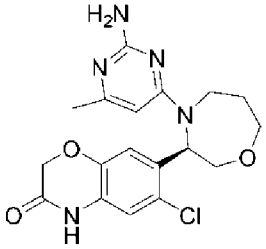
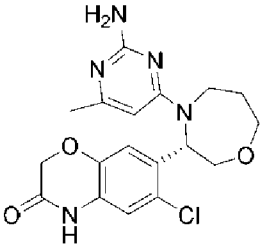
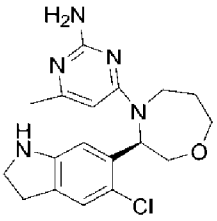
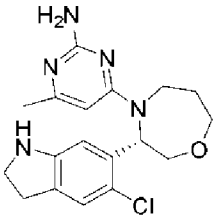
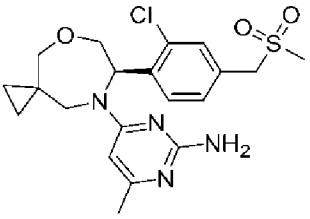
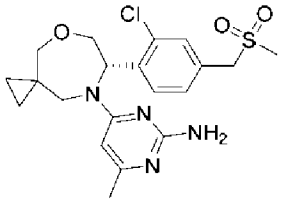
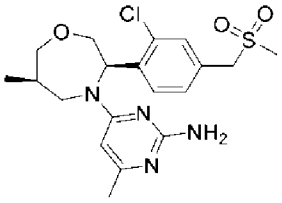
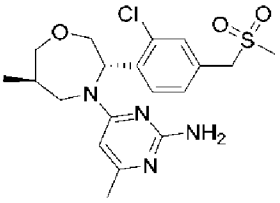
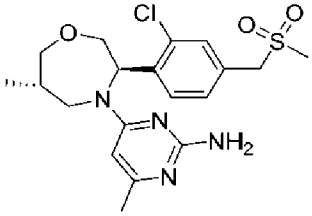
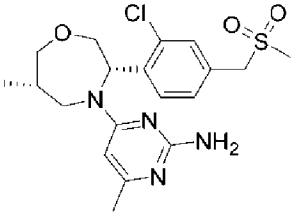
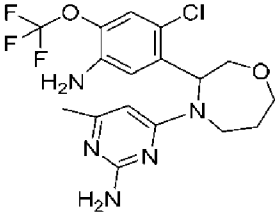
| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **C-61**  | **C-62**  | **C-63**  |
| **C-64**  | **C-65**  | **C-66**  |
| **C-67**  | **C-68**  | **C-69**  |
| **C-70** | **C-71** | **C-72** |

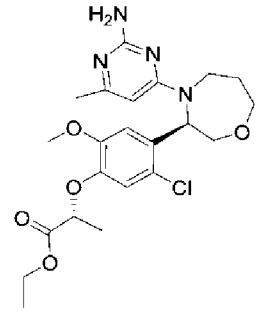
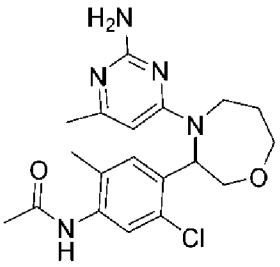
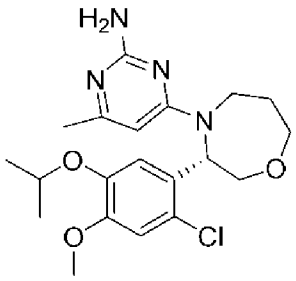
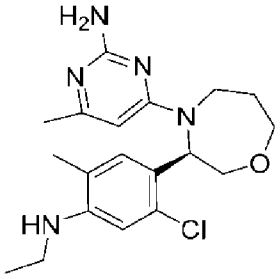
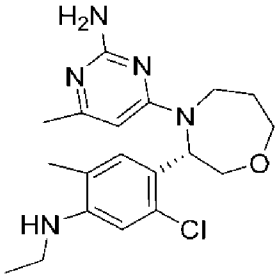
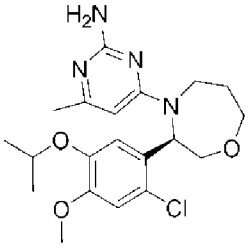
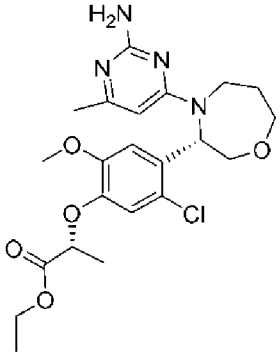
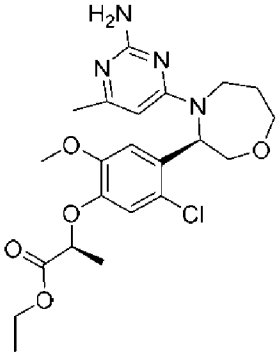
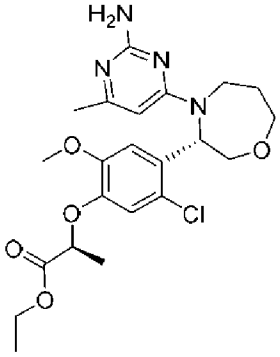
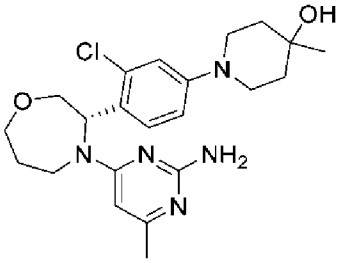
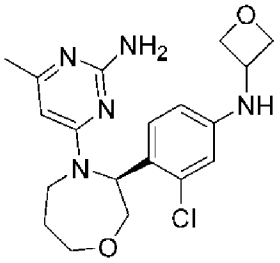
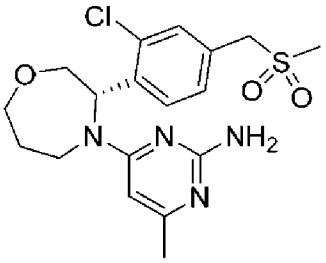
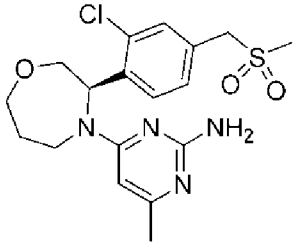
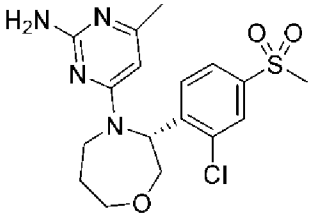
| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **C-73**  | **C-74**  | **C-75**  |
| **C-76**  | **C-77**  | **C-78**  |
| **C-79**  | **C-80**  | **C-81**  |
| **C-82**  | **C-83**  | **C-84**  |

| | | |
|---|---|---|
| C-85  | C-86  | C-87  |
| C-88  | C-89  | C-90  |
| C-91  | C-92  | C-93  |
| C-94  | C-95  | C-96  |
| C-97 | C-98 | C-99 |

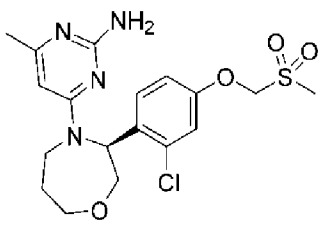
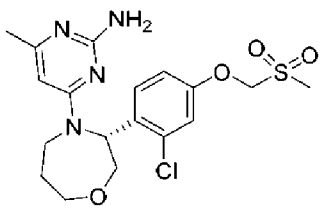
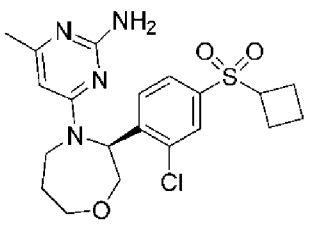
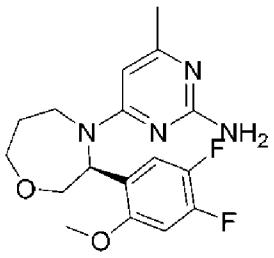
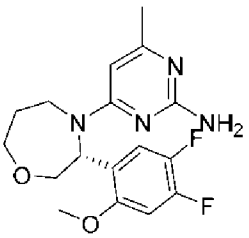
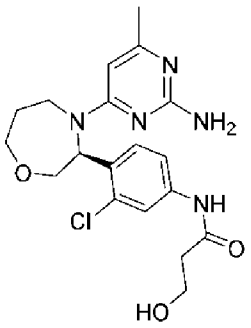
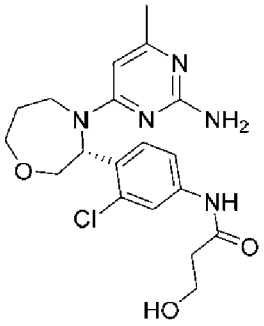
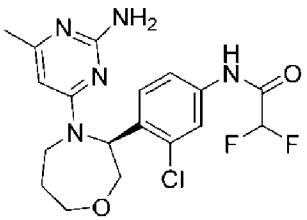
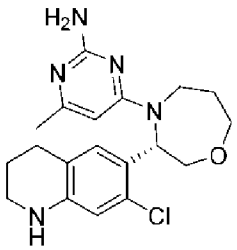
| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **C-100**  | **C-101**  | **C-102**  |
| **C-103**  | **C-104**  | **C-105**  |
| **C-106**  | **C-107**  | **C-108**  |
| **C-109**  | **C-110**  | **C-111**  |
| **C-112** | **C-113** | **C-114** |

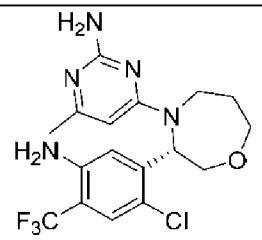
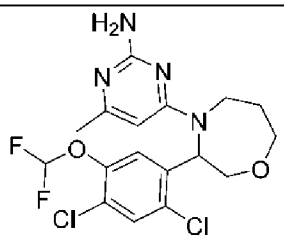
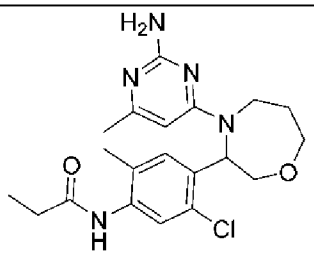
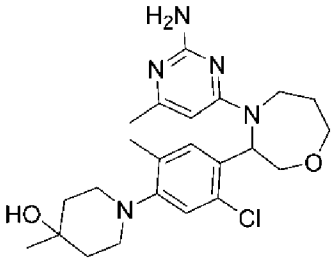
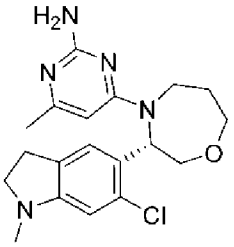
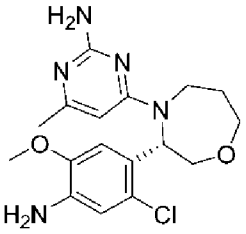
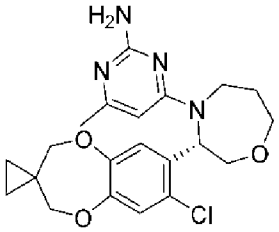
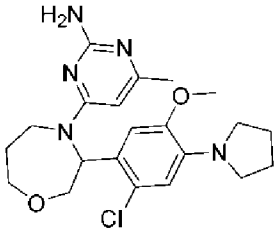
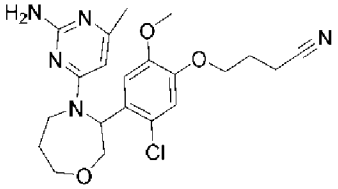
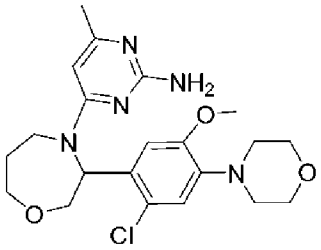
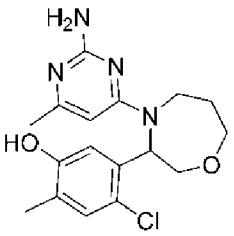
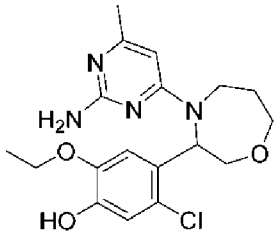
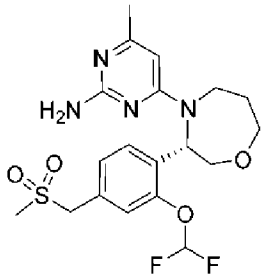
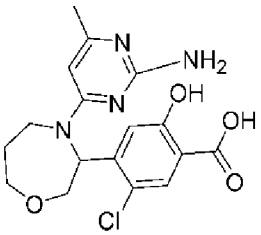
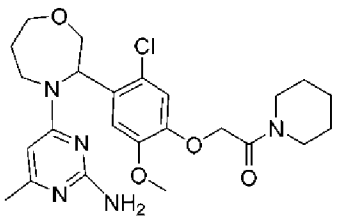
| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **C-115**  | **C-116**  | **C-117**  |
| **C-118**  | **C-119**  | **C-120**  |
| **C-121**  | **C-122**  | **C-123**  |
| **C-124**  | **C-125**  | **C-126**  |
| **C-127** | **C-128** | **C-129** |

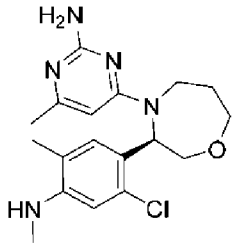
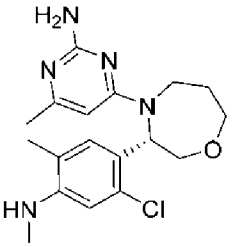
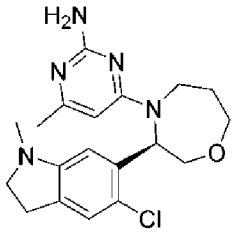
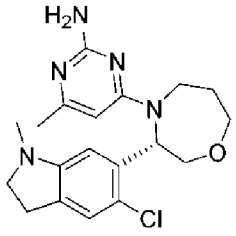
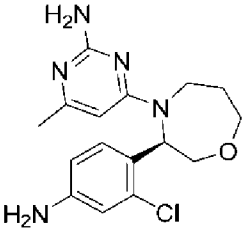
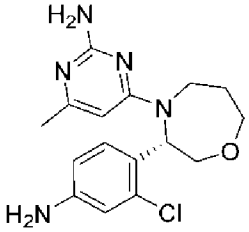
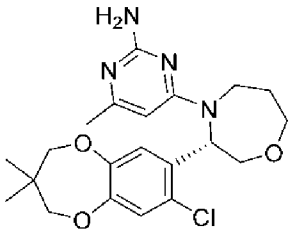
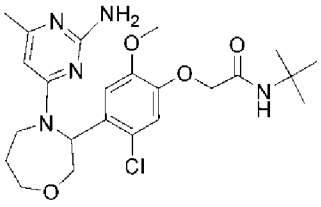
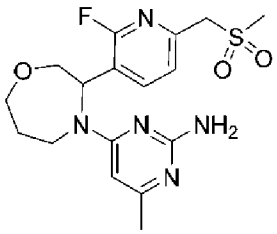
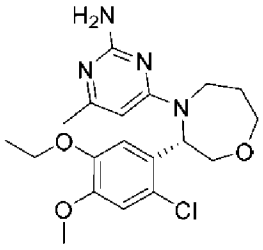
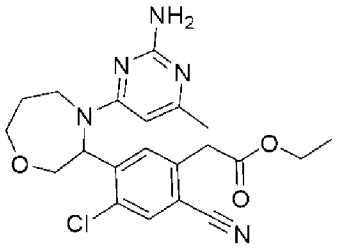
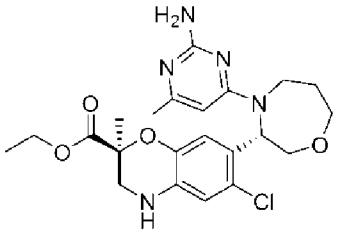
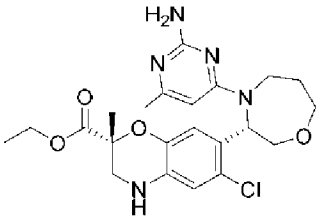
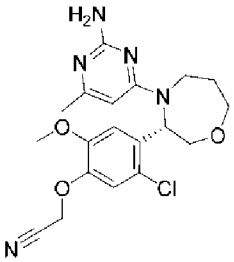
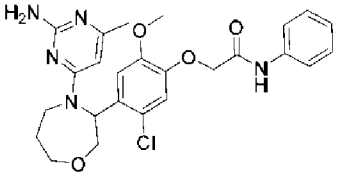
| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **C-130**  | **C-131**  | **C-132**  |
| **C-133**  | **C-134**  | **C-135**  |
| **C-136**  | **C-137**  | **C-138**  |
| **C-139**  | **C-140**  | **C-141**  |
| **C-142** | **C-143** | **C-144** |

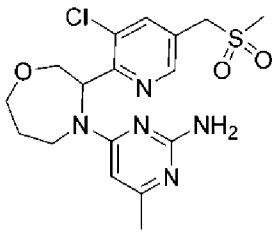
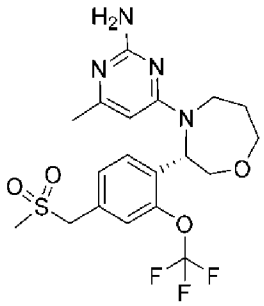
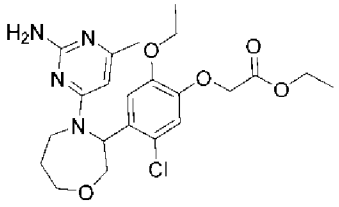
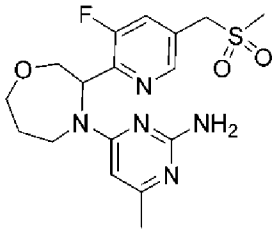
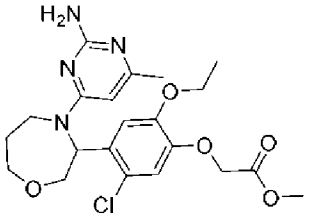
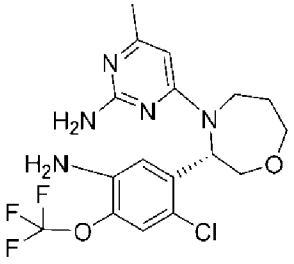
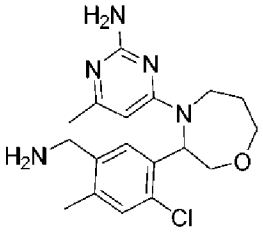
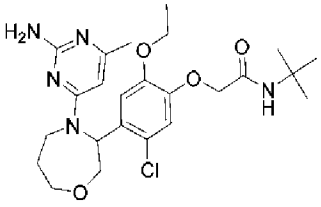
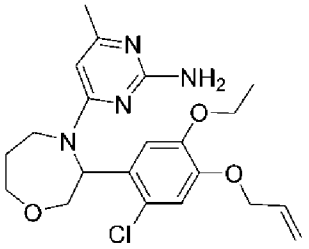
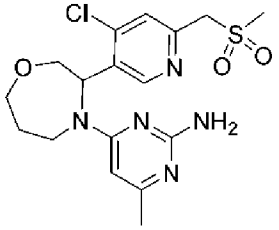
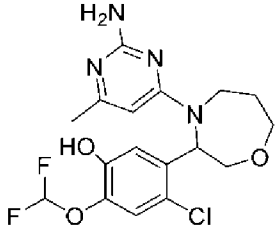
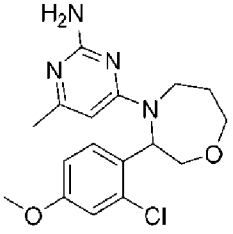
| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **C-145**  | **C-146**  | **C-147**  |
| **C-148**  | **C-149**  | **C-150**  |
| **C-151**  | **C-152**  | **C-153**  |
| **C-154** | **C-155** | |
|  |  | |

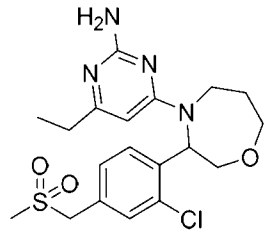
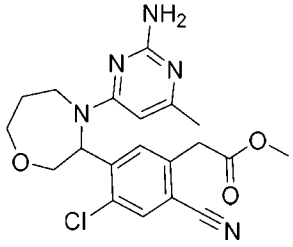
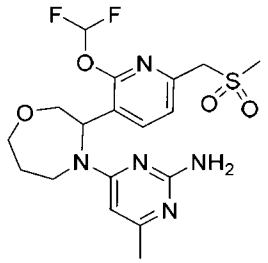
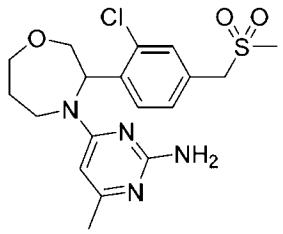
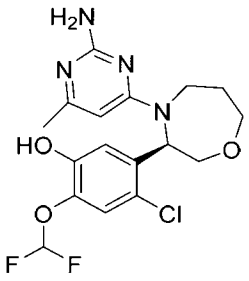
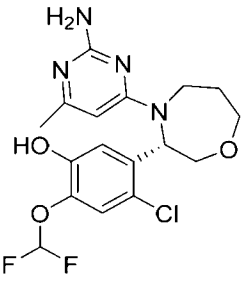
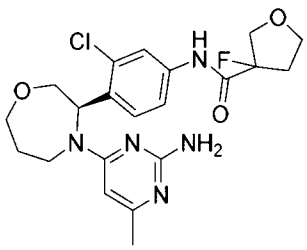
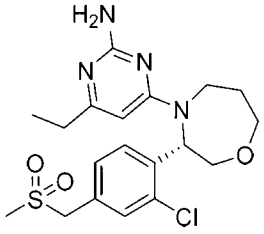
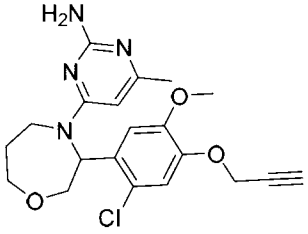
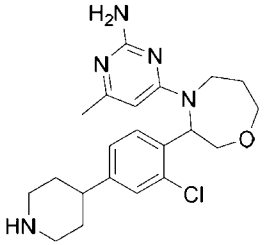
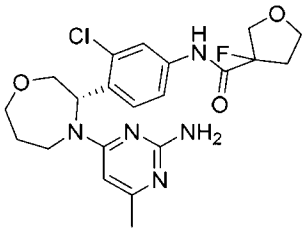
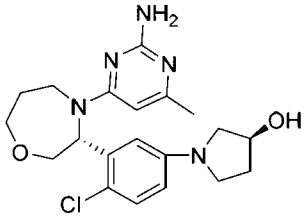
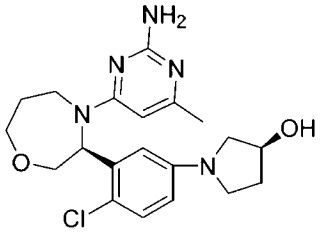
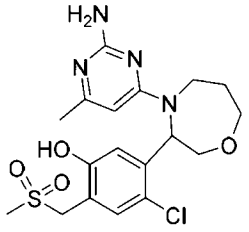
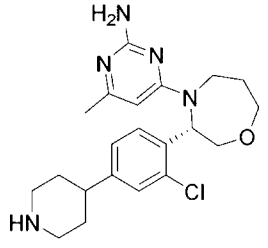
## 表2A：例示性化合物

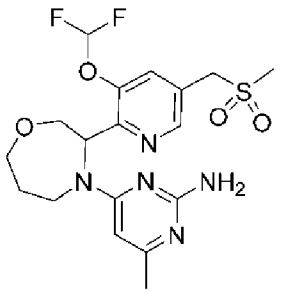
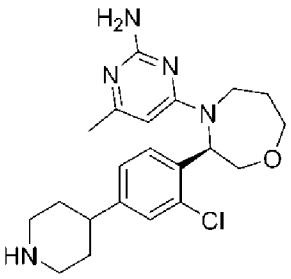
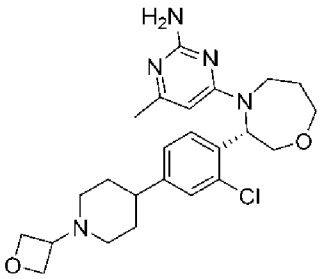
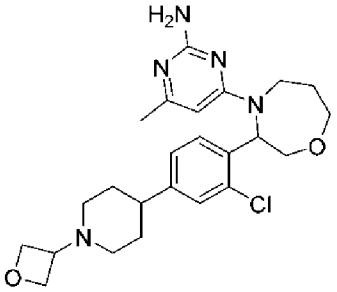
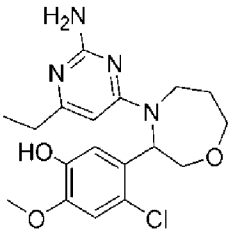
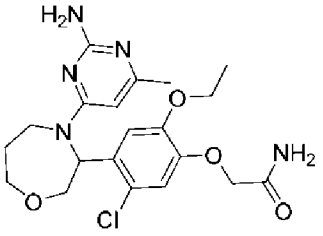
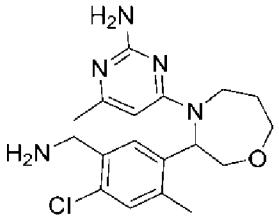
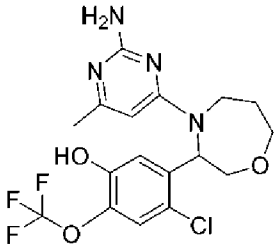
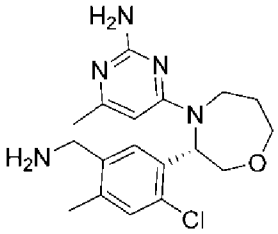
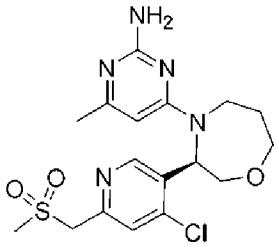
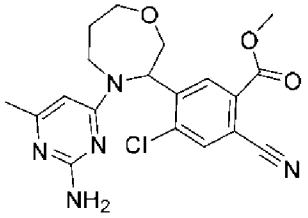
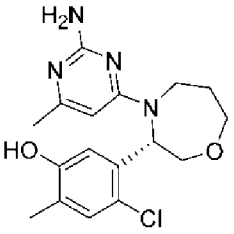
| | | |
|---|---|---|
| **D-1**  | **D-2**  | **D-3**  |
| **D-4**  | **D-5**  | **D-6**  |
| **D-7**  | **D-8**  | **D-9**  |
| **D-10** | **D-11** | **D-12** |

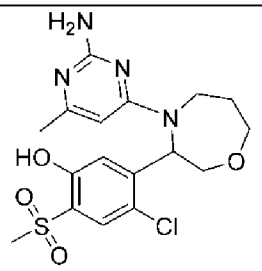
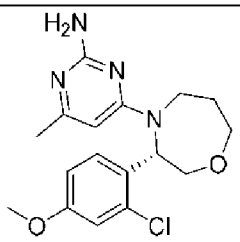
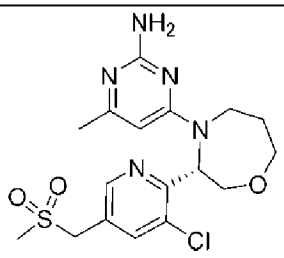
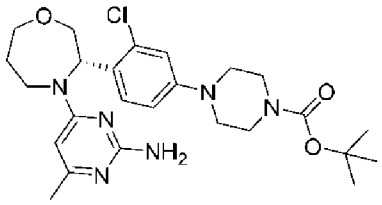
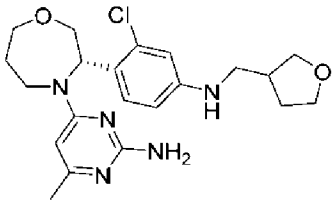
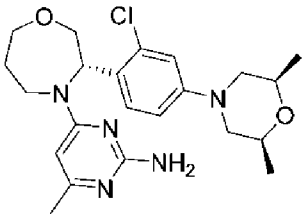
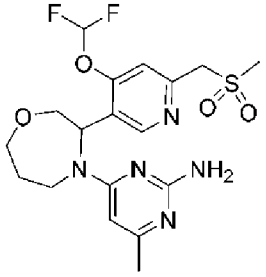
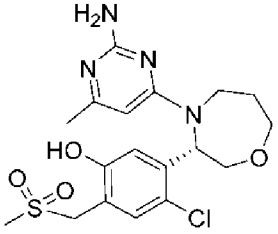
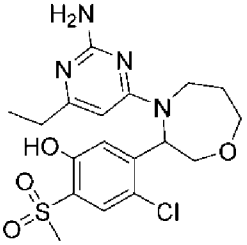
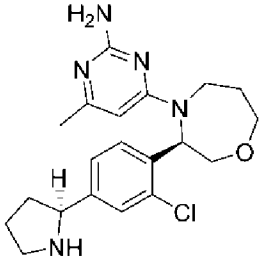
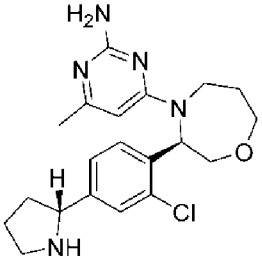
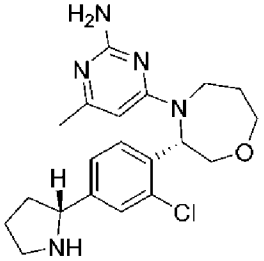
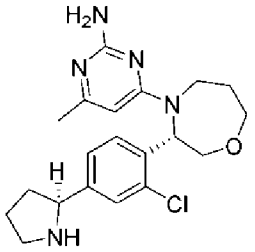
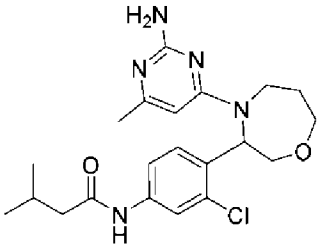
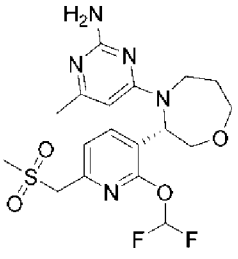
| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **D-13**  | **D-14**  | **D-15**  |
| **D-16**  | **D-17**  | **D-18**  |
| **D-19**  | **D-20**  | **D-21**  |
| **D-22**  | **D-23**  | **D-24**  |

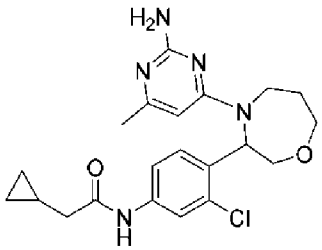
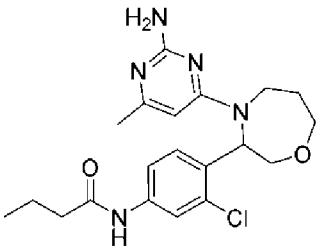
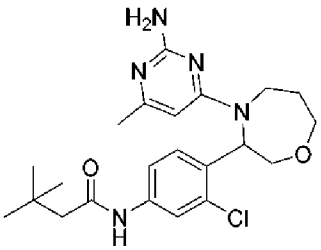
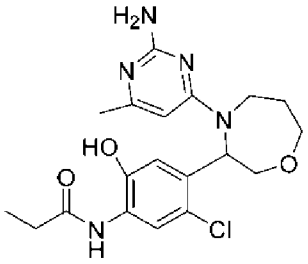
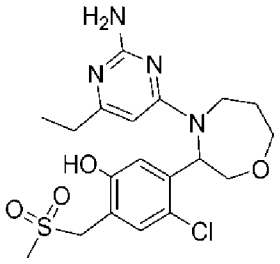
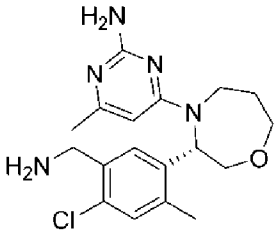
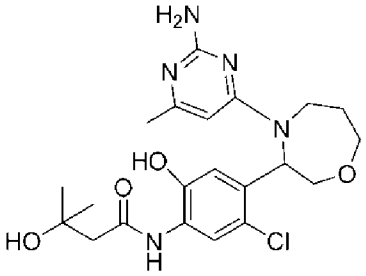
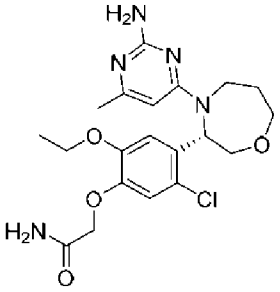
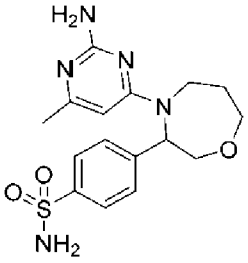
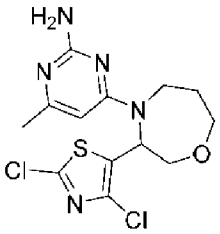
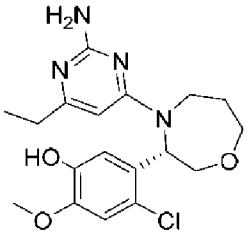
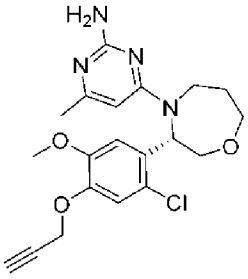
| | | |
|---|---|---|
| **D-25**  | **D-26**  | **D-27**  |
| **D-28**  | **D-29**  | **D-30**  |
| **D-31**  | **D-32**  | **D-33**  |
| **D-34**  | **D-35**  | **D-36**  |
| **D-37**  | **D-38**  | **D-39**  |

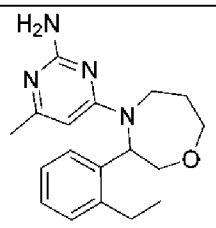
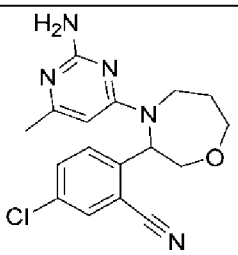
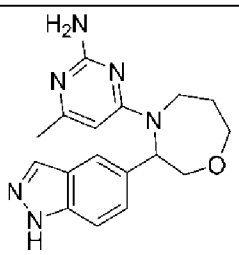
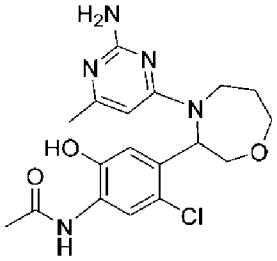
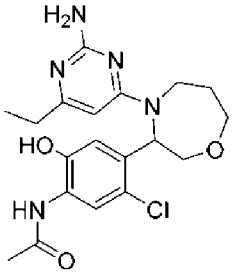
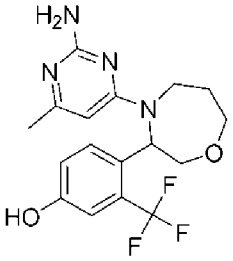
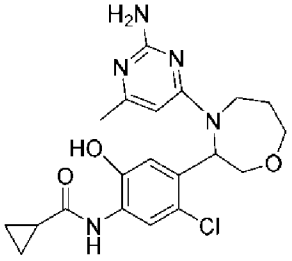
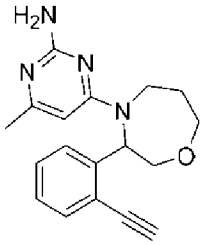
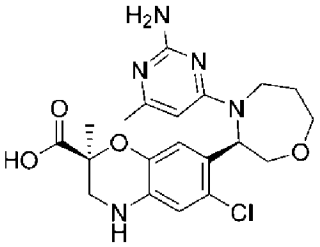
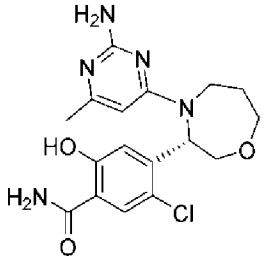
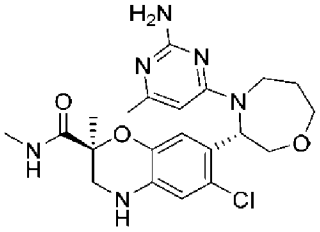
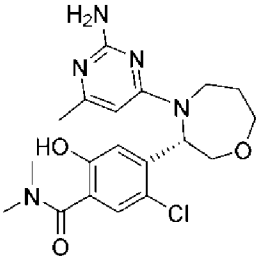
| | | |
|---|---|---|
| **D-40**  | **D-41**  | **D-42**  |
| **D-43**  | **D-44**  | **D-45**  |
| **D-46**  | **D-47**  | **D-48**  |
| **D-49**  | **D-50**  | **D-51**  |
| **D-52** | **D-53** | **D-54** |

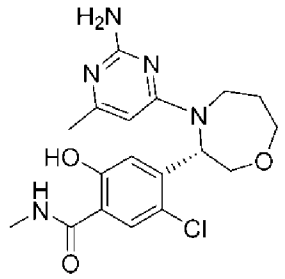
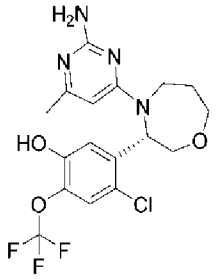
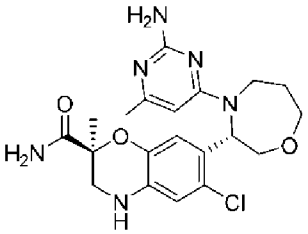
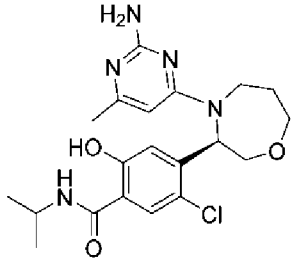
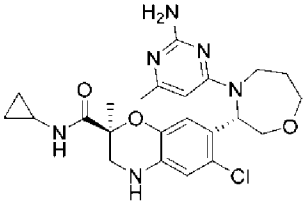
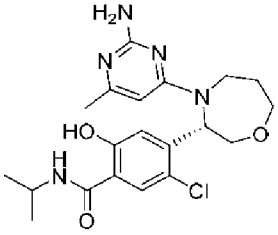
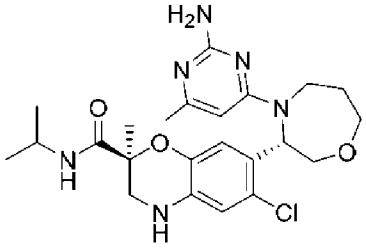
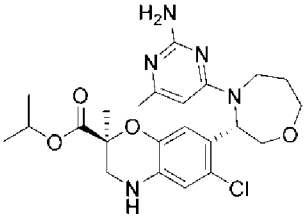
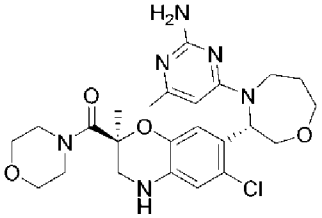
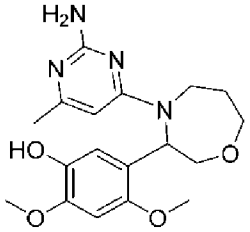
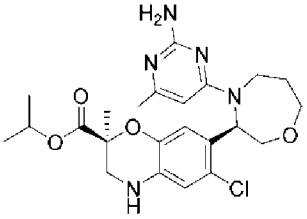
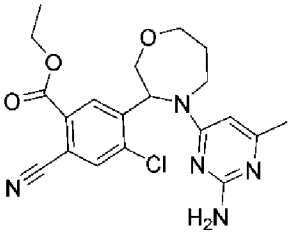
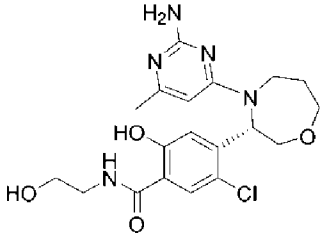
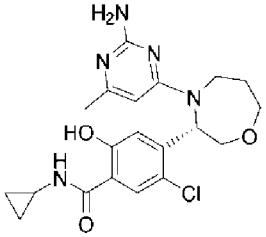
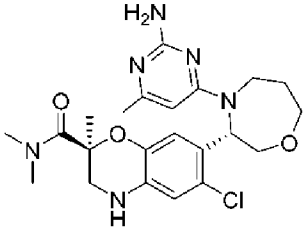
| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **D-55**  | **D-56**  | **D-57**  |
| **D-58**  | **D-59**  | **D-60**  |
| **D-61**  | **D-62**  | **D-63**  |
| **D-64**  | **D-65**  | **D-66**  |

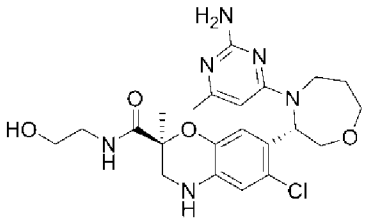
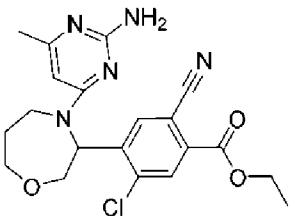
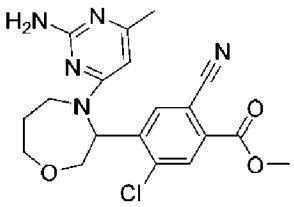
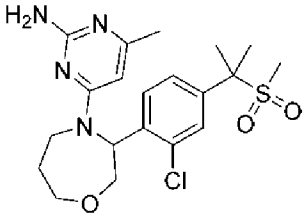
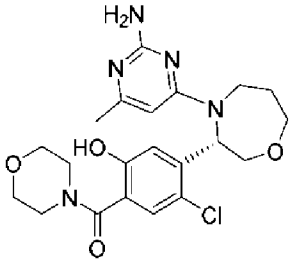
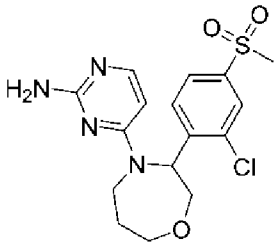
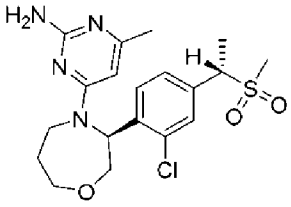
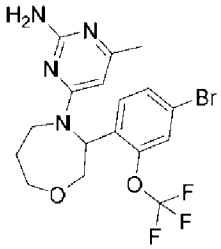
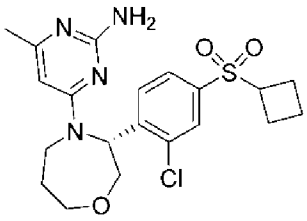
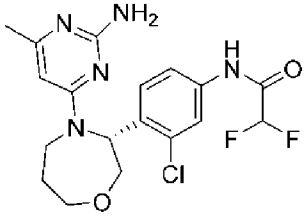
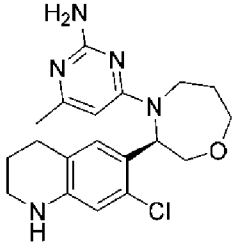
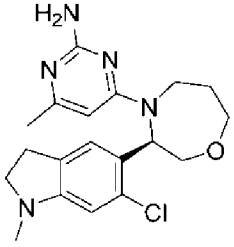
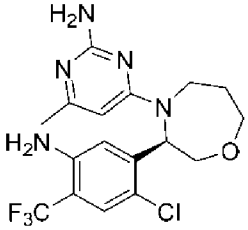
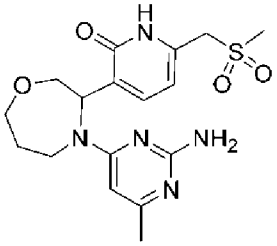
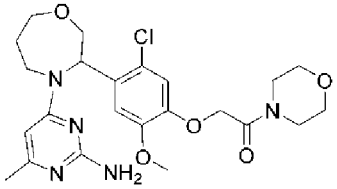
| | | |
|---|---|---|
| **D-67**  | **D-68**  | **D-69**  |
| **D-70**  | **D-71**  | **D-72**  |
| **D-73**  | **D-74**  | **D-75**  |
| **D-76**  | **D-77**  | **D-78**  |
| **D-79** | **D-80** | **D-81** |

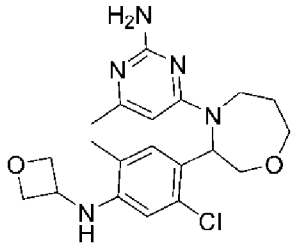
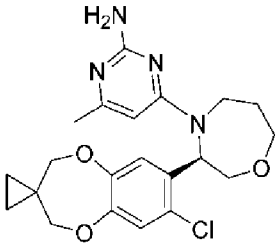
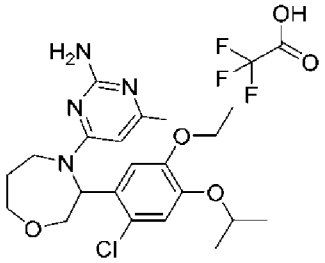
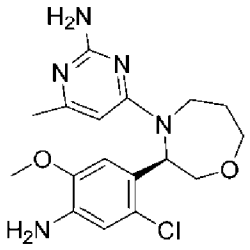
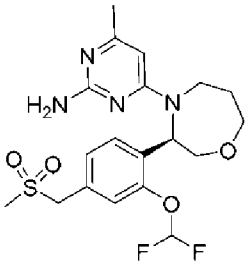
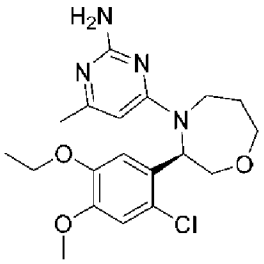
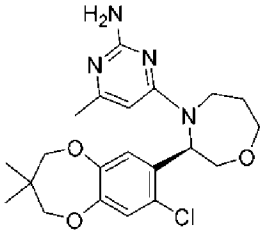
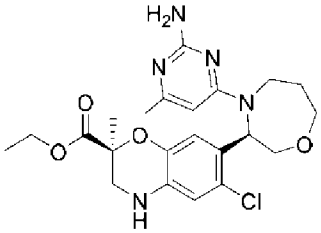
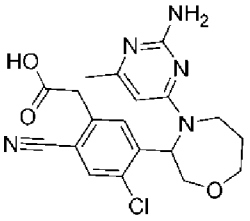
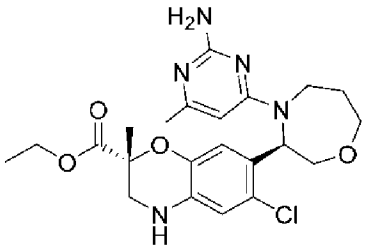
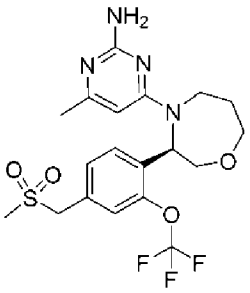
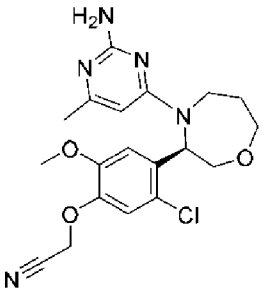
| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **D-82**  | **D-83**  | **D-84**  |
| **D-85**  | **D-86**  | **D-87**  |
| **D-88**  | **D-89**  | **D-90**  |
| **D-91**  | **D-92**  | **D-93**  |

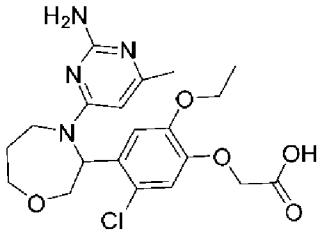
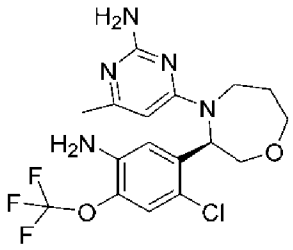
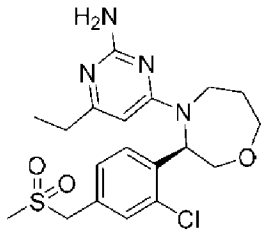
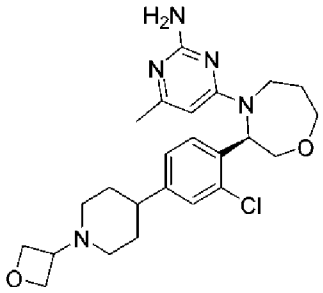
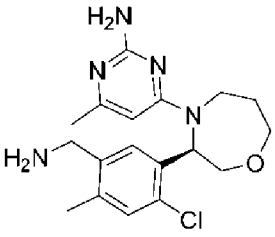
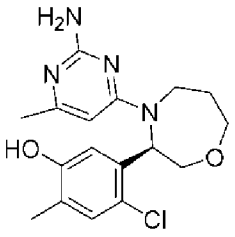
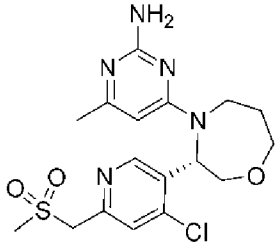
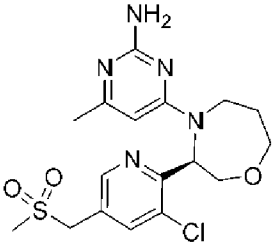
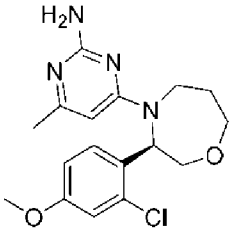
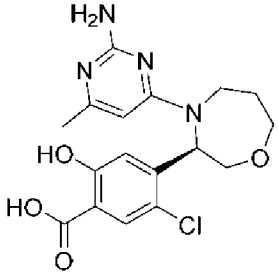
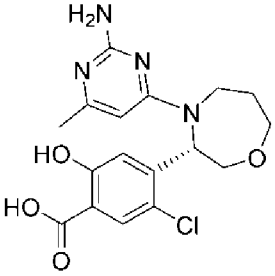
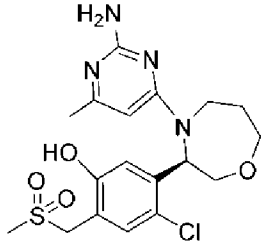
| | | |
|---|---|---|
| **D-94**  | **D-95**  | **D-96**  |
| **D-97**  | **D-98**  | **D-99**  |
| **D-100**  | **D-101**  | **D-102**  |
| **D-103**  | **D-104**  | **D-105**  |
| **D-106** | **D-107** | **D-108** |

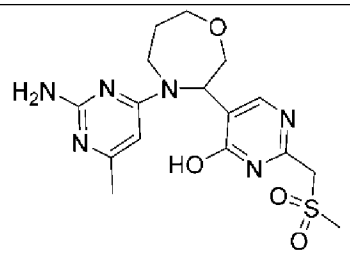
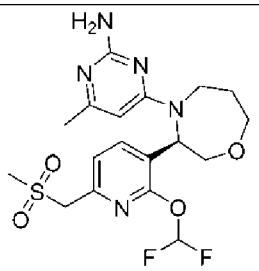
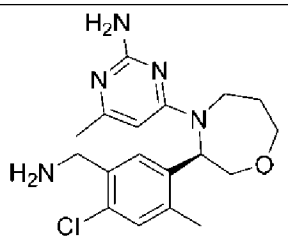
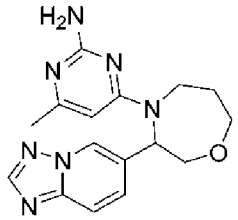
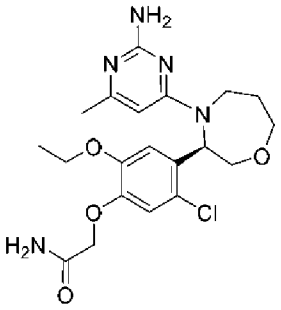
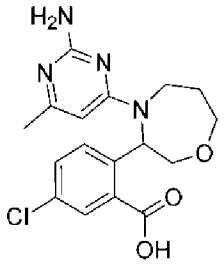
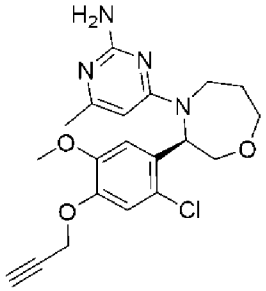
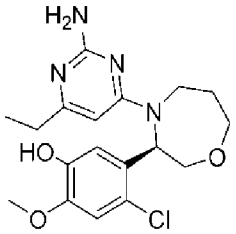
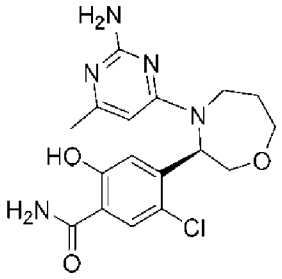
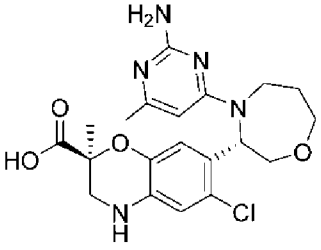
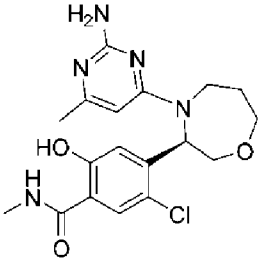
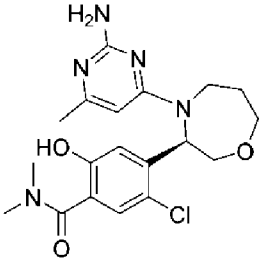
| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **D-109** | **D-110** | **D-111** |
|  |  |  |
| **D-112** | **D-113** | **D-114** |
|  |  |  |
| **D-115** | **D-116** | **D-117** |
|  |  |  |
| **D-118** | **D-119** | **D-120** |

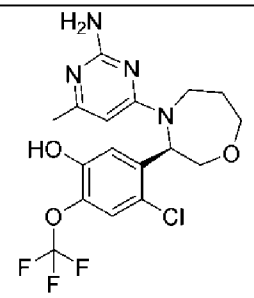
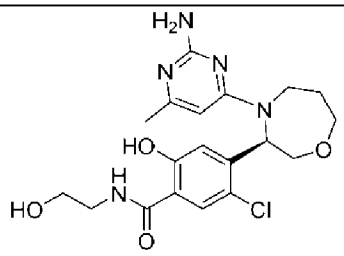
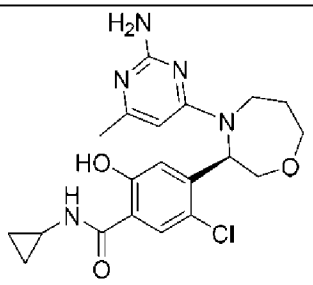
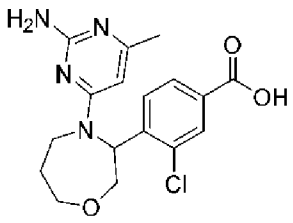
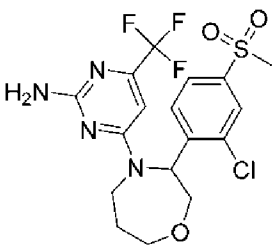
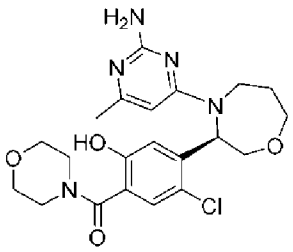
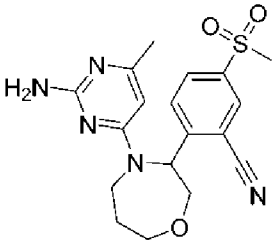
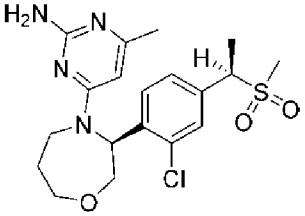
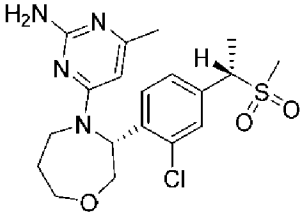
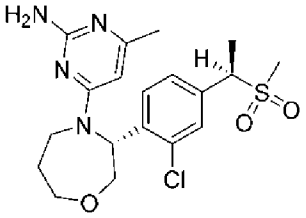
| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **D-121**  | **D-122**  | **D-123**  |
| **D-124**  | **D-125**  | **D-126**  |
| **D-127**  | **D-128**  | **D-129**  |
| **D-130**  | **D-131**  | **D-132**  |

| | | |
|---|---|---|
| **D-133**  | **D-134**  | **D-135**  |
| **D-136**  | **D-137**  | **D-138**  |
| **D-139**  | **D-140**  | **D-141**  |
| **D-142**  | **D-143**  | **D-144**  |
| **D-145**  | **D-146**  | **D-147**  |

| | | |
|---|---|---|
| **D-148**  | **D-149**  | **D-150**  |
| **D-151**  | **D-152**  | **D-153**  |
| **D-154**  | **D-155**  | **D-156**  |
| **D-157**  | **D-158**  | **D-159**  |
| **D-160** | **D-161** | **D-162** |

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **D-163** | **D-164** | **D-165** |
|  |  |  |
| **D-166** | **D-167** | **D-168** |
|  |  |  |
| **D-169** | **D-170** | **D-171** |
|  |  |  |
| **D-172** | **D-173** | **D-174** |

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **D-175**  | **D-176**  | **D-177**  |
| **D-178**  | **D-179**  | **D-180**  |
| **D-181**  | **D-182**  | **D-183**  |
| **D-184** | **D-185** | **D-186** |

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
| **D-187**  | **D-188**  | **D-189**  |
| **D-190**  | **D-191**  | **D-192**  |
| **D-193**  | | |

***4. 提供本發明化合物之一般方法：***

【0175】本發明化合物一般可藉由熟習此項技術者已知之用於類似化合物之合成及/或半合成方法及藉由本文實例中詳細描述之方法製備或分離。

【0176】在下文流程中，當描繪特定保護基(「PG」)、離去基(「LG」)或轉化條件時，一般熟習此項技術者應瞭解，其他保護基、離去基及轉化條件亦為適合的且涵蓋在內。此類基團及轉化詳細描述於 *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and*

*Structure*, M. B. Smith及J. March, 第5版, John Wiley & Sons, 2001，*Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, 第2版, John Wiley & Sons, 1999，及*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999中，該等文獻中之每一者之全部內容在此以引用之方式併入本文中。

【0177】 如本文所用，片語「離去基」(LG)包括(但不限於)鹵素(例如氟離子、氯離子、溴離子、碘離子)、磺酸根(例如甲磺酸根、甲苯磺酸根、苯磺酸根、溴苯磺酸根、硝基苯磺酸根、三氟甲磺酸根)、重氮基及其類似基團。

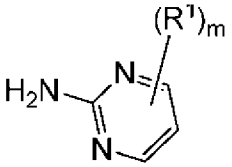
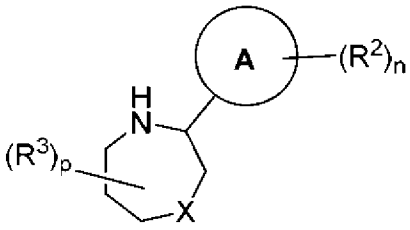
【0178】 如本文所用，片語「氧保護基」包括例如羰基保護基、羥基保護基等。羥基保護基為此項技術中熟知且包括詳細描述於*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999及Philip Kocienski之「Protecting Groups」, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994中的彼等基團，該等文獻之全部內容以引入之方式併入本文中。適合之羥基保護基之實例包括(但不限於)酯、烯丙基醚、醚、矽烷基醚、烷基醚、芳烷基醚及烷氧基烷基醚。此類酯之實例包括甲酸酯、乙酸酯、碳酸酯及磺酸酯。具體實例包括甲酸酯基、甲酸苯甲醯酯基、氯乙酸酯基、三氟乙酸酯基、甲氧基乙酸酯基、三苯基甲氧基乙酸酯基、對氯苯氧基乙酸酯基、3-苯基丙酸酯基、4-側氧基戊酸酯基、4,4-(伸乙基二硫基)戊酸酯基、特戊酸酯(三甲基乙醯基)、巴豆酸酯基、4-甲氧基-巴豆酸酯基、苯甲酸酯基、對苯甲酸苯酯基、2,4,6-三甲基苯甲酸酯基、諸如甲基之碳酸酯基、9-芴基甲基、乙基、2,2,2-三氯乙基、2-(三甲基矽烷基)乙基、2-(苯磺醯基)乙基、乙烯基、烯

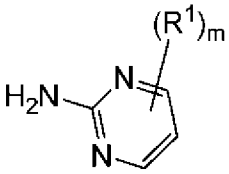
丙基及對硝基苯甲基。此類矽烷基醚之實例包括三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基、三異丙基矽烷基及其他三烷基矽烷基醚。烷基醚包括甲基、苯甲基、對甲氧基苯甲基、3,4-二甲氧基苯甲基、三苯甲基、第三丁基、烯丙基及烯丙氧基羰基醚或衍生物。烷氧基烷基醚包括縮醛，諸如甲氧基甲基、甲硫基甲基、(2-甲氧基乙氧基)甲基、苯甲氧基甲基、β-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基及四氫哌喃基醚。芳烷基醚之實例包括苯甲基、對甲氧基苯甲基(MPM)、3,4-二甲氧基苯甲基、鄰硝基苯甲基、對硝基苯甲基、對鹵基苯甲基、2,6-二氯苯甲基、對氰基苯甲基及2-吡啶甲基及4-吡啶甲基。

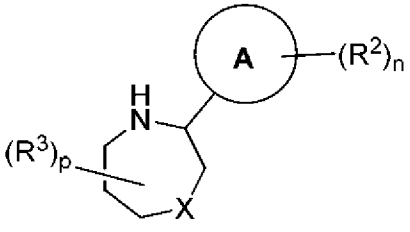
【0179】胺基保護基為此項技術中熟知且包括詳細描述於*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999及Philip Kocienski之「Protecting Groups」, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994中的彼等基團，該等文獻之全部內容以引入之方式併入本文中。適合之胺基保護基包括(但不限於)芳烷基胺、胺基甲酸酯、環狀醯亞胺、烯丙基胺、醯胺及其類似物。此類基團之實例包括第三丁氧基羰基(BOC)、乙氧基羰基、甲氧基羰基、三氯乙氧基羰基、烯丙氧羰基(Alloc)、苯甲氧羰基(CBZ)、烯丙基、鄰苯二甲醯亞胺、苯甲基(Bn)、芴基甲基羰基(Fmoc)、甲醯基、乙醯基、氯乙醯基、二氯乙醯基、三氯乙醯基、苯乙基、三氟乙醯基、苯甲醯基及其類似基團。

【0180】熟習此項技術者應瞭解，存在於本發明化合物中之各種官能基(諸如脂族基、醇、羧酸、酯、醯胺、醛、鹵素及腈)可藉由包括(但不限於)還原、氧化、酯化、水解、部分氧化、部分還原、鹵化、脫水、

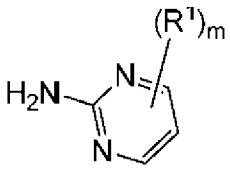
部分水合及水合的此項技術中熟知之技術互相轉化。參見例如「March's Advanced Organic Chemistry」,第5版, 編者：Smith, M.B.及March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001，該文獻之全部內容以引用之方式併入本文中。此類相互轉化可能需要一或多種前述技術，且用於合成本發明化合物之某些方法在下文描述。

【0181】在一個態樣中，本發明提供一種用於合成式**I**或其子式之  化合物或其鹽的方法，其包含使式化合物或其鹽與式  化合物或其鹽反應，其中環A、$R^1$、$R^2$、$R^3$、R、X、m、n及p中之每一者如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

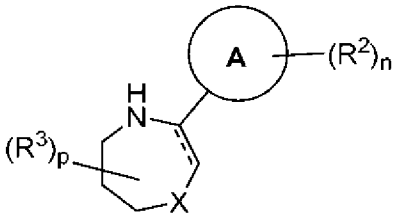
【0182】在一些實施例中，本發明提供一種式  化合物或其鹽，其中$R^1$、R及m中之每一者如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

【0183】在一些實施例中，本發明提供一種式  化合物或其鹽，其中環A、$R^2$、$R^3$、R、X、n及p中之每一者如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

【0184】在一個態樣中，本發明提供一種用於合成式**I'**或其子式之

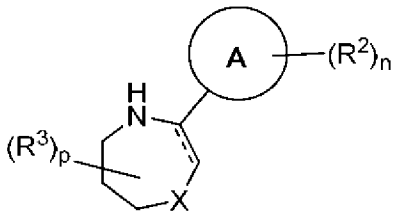


化合物或其鹽的方法，其包含使式 化合物或其鹽與式



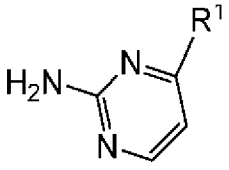
化合物或其鹽反應，其中環A、$R^1$、$R^2$、$R^3$、------、R、X、m、n及p中之每一者如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

【0185】在一些實施例中，本發明提供一種式

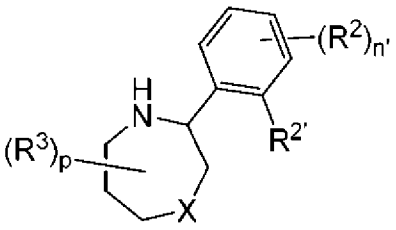


化合物或其鹽，其中環A、$R^2$、$R^3$、------、R、X、n及p中之每一者如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

【0186】在一些實施例中，本發明提供一種用於合成式**VII**化合物

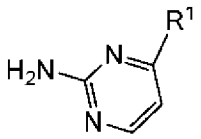
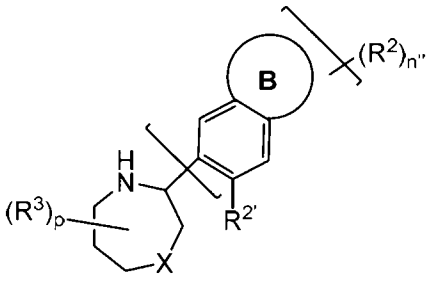


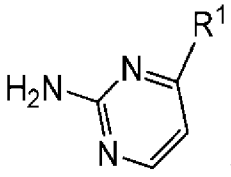
或其鹽之方法，其包含使式 化合物或其鹽與式

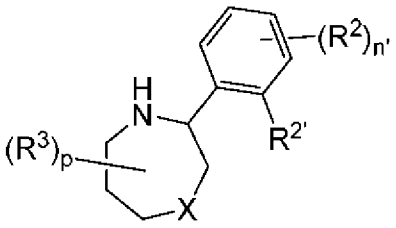


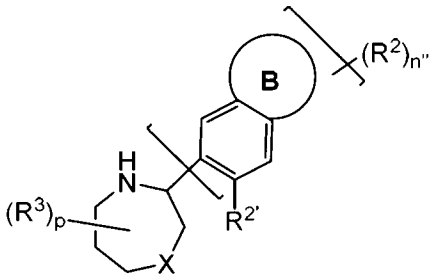
化合物或其鹽反應，其中$R^1$、$R^2$、$R^{2'}$、$R^3$、R、X、p及n'中之每一者如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

【0187】在一些實施例中，本發明提供一種用於合成式**VIII**化合物

或其鹽之方法，其包含使式  化合物或其鹽與式  化合物或其鹽反應，其中環B、$R^1$、$R^2$、$R^{2'}$、$R^3$、R、X、p及n"中之每一者如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

【0188】在一些實施例中，本發明提供一種式  化合物或其鹽，其中$R^1$及R中之每一者如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

【0189】在一些實施例中，本發明提供一種式  化合物或其鹽，其中$R^2$、$R^{2'}$、$R^3$、R、X、p及n'中之每一者如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

【0190】在一些實施例中，本發明提供一種式  化合物或其鹽，其中環B、$R^2$、$R^{2'}$、$R^3$、R、X、p及n"中之每一者如上文所定義且單獨及以組合形式描述於本文實施例中。

*5.用途、調配及投與：*

*醫藥學上可接受之組合物*

【0191】 根據另一實施例，本發明提供一種組合物，其包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之衍生物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。在某些實施例中，本發明之組合物中之化合物之量為有效引起生物樣本或患者之癌細胞死亡的量。在某些實施例中，本發明之組合物中之化合物之量為有效誘導生物樣本或患者之癌細胞中之UPR的量。在某些實施例中，本發明之組合物中之化合物之量為有效誘導生物樣本或患者之癌細胞中之ER應激的量。在某些實施例中，本發明之組合物中之化合物之量為有效誘導在生物樣本或患者之癌細胞中經由WFS1自ER釋放鈣的量。在某些實施例中，調配本發明組合物以用於向需要此類組合物之患者投與。在一些實施例中，調配本發明組合物以用於向患者經口投與。

【0192】 如本文所用，術語「患者」意謂動物，較佳地哺乳動物且最佳地人類。

【0193】 術語「醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑」係指不破壞與其一起調配之化合物之藥理學活性的無毒載劑、佐劑或媒劑。可用於本發明組合物中之醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑包括(但不限於)離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(諸如人類血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽)、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物、水、鹽或電解質(諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽)、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯基吡咯啶酮、基於纖維素之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。

【0194】「醫藥學上可接受之衍生物」意謂本發明化合物之任何無毒鹽、酯、酯之鹽或其他衍生物，其在向接受者投與後即能夠直接或間接提供本發明化合物或其活性代謝物或殘餘物。

【0195】如本文所用，術語「其活性代謝物或殘餘物」意謂其代謝物或殘餘物亦導致細胞死亡。

【0196】本發明之組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或藉助於植入式貯器而投與。如本文所用，術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術。較佳地，組合物係經口、腹膜內或靜脈內投與。本發明組合物之無菌可注射形式可為水性或油性懸浮液。此等懸浮液可根據此項技術中已知之技術使用適合的分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如呈於1,3-丁二醇中之溶液。在可接受媒劑及溶劑中，可採用的有水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。此外，無菌不揮發性油習知地用作溶劑或懸浮介質。

【0197】出於此目的，可採用任何溫和的不揮發性油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。脂肪酸(諸如油酸及其甘油酯衍生物)適用於製備可注射劑，天然醫藥學上可接受之油(諸如橄欖油或蓖麻油，尤其其聚氧乙烯化形式)亦然。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如羧甲基纖維素或常用於調配醫藥學上可接受之劑型(包括乳液及懸浮液)之類似分散劑。其他常用界面活性劑(諸如Tween、Span及其他乳化劑)或常用於製造醫藥學上可接受之固體、液體或其他劑型之生物可用性增進劑亦可用於調配之目的。

【0198】 本發明之醫藥學上可接受之組合物可以任何經口可接受之劑型經口投與，包括(但不限於)膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。在用於經口使用之錠劑之情況下，通常使用的載劑包括乳糖及玉米澱粉。通常亦添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。對於以膠囊形式經口投與，適用之稀釋劑包括乳糖及乾燥玉米澱粉。當需要水性懸浮液用於經口使用時，使活性成分與乳化劑及懸浮劑組合。若需要，亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

【0199】 或者，本發明之醫藥學上可接受之組合物可以用於直腸投與之栓劑形式投與。此等栓劑可藉由將藥劑與適合的非刺激性賦形劑混合來製備，該賦形劑在室溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因此將在直腸中融化以釋放藥物。此類材料包括可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

【0200】 本發明之醫藥學上可接受之組合物亦可局部投與，尤其當治療目標包括藉由局部施用容易達到之區域或器官(包括眼睛、皮膚或低位腸道之疾病)時。用於此等區域或器官中之每一者的適合的局部調配物易於製備。

【0201】 用於低位腸道之局部施用可以直腸栓劑調配物(參見上文)形式或以適合的灌腸調配物形式實現。亦可使用局部經皮貼片。

【0202】 對於局部施用而言，所提供之醫藥學上可接受之組合物可調配為含有懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性組分之適合的軟膏形式。用於本發明化合物之局部投與的載劑包括(但不限於)礦物油、液體石蠟脂、白石蠟脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，所提供之醫藥學上可接受之組合物可以含有懸浮或溶解於一或多種醫藥學上可接受之載劑中的活性組分的適合的洗劑或乳膏形式調配。適合的

載劑包括(但不限於)礦物油、脫水山梨糖醇單硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、鯨蠟酯蠟、鯨蠟硬脂醇、2-辛基十二醇、苯甲醇及水。

【0203】 對於眼科使用而言，所提供之醫藥學上可接受之組合物可調配為具有或不具有防腐劑(諸如苯紮氯銨)、於等張pH值經調整之無菌鹽水中之微米尺寸化懸浮液，或較佳為於等張pH值經調整之無菌鹽水中的溶液。或者，對於眼科使用而言，醫藥學上可接受之組合物可以軟膏(諸如石蠟脂)形式調配。

【0204】 本發明之醫藥學上可接受之組合物亦可藉由經鼻氣霧劑或吸入劑來投與。此類組合物係根據醫藥調配領域中熟知之技術製備，且可採用苯甲醇或其他適合的防腐劑、增強生物可用性之吸收促進劑、氟碳化物及/或其他習知增溶劑或分散劑製備為於鹽水中之溶液。

【0205】 最佳地，調配本發明之醫藥學上可接受之組合物以用於經口投與。此類調配物可與或不與食物一起投與。在一些實施例中，本發明之醫藥學上可接受之組合物不與食物一起投與。在其他實施例中，本發明之醫藥學上可接受之組合物與食物一起投與。

【0206】 可與載劑材料組合以產生呈單一劑型的組合物的本發明化合物的量將視所治療的宿主、特定投與模式而變化。較佳地，所提供之組合物應調配成使得可向接受此等組合物之患者投與在0.01-100毫克/公斤體重/天之間的劑量的抑制劑。

【0207】 亦應瞭解，任何特定患者之特定劑量及治療方案將視多種因素而定，該等因素包括所用特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康、性別、膳食、投與時間、排泄率、藥物組合及治療醫師之判斷及所治療之特定疾病的嚴重強度。組合物中本發明之化合物之量亦視組合物中之

特定化合物而定。

***化合物及醫藥學上可接受之組合物之用途***

【0208】 本文所描述之化合物及組合物一般適用於治療細胞增生性病症。如上文所提供，已發現本文所描述之化合物能夠引起經由稱為Wolframin (WFS1)之推定$Ca^{2+}$通道自內質網(ER)釋放鈣，從而誘導ER應激及「未摺疊蛋白反應」(UPR)且引起細胞死亡。

【0209】 在一些實施例中，本發明提供一種用於治療患者之細胞增生性病症之方法，其包含向該患者投與本發明化合物或包含該化合物之組合物。在一些實施例中，本發明提供一種用於治療細胞增生性病症之本發明化合物或包含該化合物之組合物。此類病症詳細描述於本文中。在一些實施例中，細胞增生性病症為特徵在於癌細胞中之Wolframin (WFS1)過度表現的癌症。在一些實施例中，特徵在於Wolframin (WFS1)過度表現的癌症係選自非小細胞肺癌(NSCLC)、骨髓瘤、多發性骨髓瘤、肝細胞癌(HCC)、乳癌、膀胱癌、腎癌及黑素瘤。在一些實施例中，一種用於治療如本文所描述之細胞增生性病症之方法進一步包含測定Wolframin (WFS1)表現量。在一些實施例中，Wolframin (WFS1)表現量係藉由免疫組織化學及/或微陣列探針強度測定。

【0210】 如本文所用，術語「治療(treatment/treat/treating)」係指逆轉、緩解如本文所描述之疾病或病症或其一或多種症狀，延遲其發作，或抑制其進展。在一些實施例中，可在已出現一或多種症狀之後投與治療。在其他實施例中，治療可在不存在症狀之情況下投與。舉例而言，治療可在症狀發作之前向易感個體投與(例如，根據症狀病史及/或根據遺傳性或其他易感性因素)。亦可在症狀已消退之後繼續治療，例如以預防或

延遲其復發。

【0211】 在一些實施例中，本發明提供一種用於誘導有需要之患者之ER應激的方法，其包含投與本發明化合物或包含該化合物之組合物。在一些實施例中，本發明提供一種用於誘導有需要之患者之「未摺疊蛋白反應」(UPR)的方法，其包含投與本發明化合物或包含該化合物之組合物。在一些實施例中，本發明提供一種用於引起有需要之患者經由稱為Wolframin (WFS1)之推定$Ca^{2+}$通道自內質網(ER)釋放鈣的方法，其包含投與本發明化合物或包含該化合物之組合物。

【0212】 在一些實施例中，本發明提供一種式I至式VIII中任一者之化合物，或包含該化合物之組合物，其用於引起有需要之個體經由稱為Wolframin (WFS1)之推定$Ca^{2+}$通道自內質網(ER)釋放鈣。在一些實施例中，本發明提供一種式I至式VIII中任一者之化合物，或包含該化合物之組合物，其用於誘導有需要之個體之ER應激。在一些實施例中，本發明提供一種式I至式VIII中任一者之化合物，或包含該化合物之組合物，其用於誘導有需要之個體之「未摺疊蛋白反應」(UPR)。

【0213】 在一些實施例中，本發明提供一種式I'化合物，或包含該化合物之組合物，其用於引起有需要之個體經由稱為Wolframin (WFS1)之推定$Ca^{2+}$通道自內質網(ER)釋放鈣。在一些實施例中，本發明提供一種式I'化合物，或包含該化合物之組合物，其用於誘導有需要之個體之ER應激。在一些實施例中，本發明提供一種式I化合物，或包含該化合物之組合物，其用於誘導有需要之個體之「未摺疊蛋白反應」(UPR)。

【0214】 化合物在本發明中用作細胞增生抑制劑之活性可在活體外或活體內分析。用於分析本發明中之化合物之詳細條件在下文實例中闡

述。

*細胞增生性病症*

【0215】 本發明提供用於細胞增生性病症(例如癌症)之診斷及預後以及此等病症之治療的方法及組合物。本文所描述之細胞增生性病症包括例如癌症、肥胖及增生依賴性疾病。此類病症可使用此項技術中已知之方法診斷。

*癌症*

【0216】 在一個實施例中，癌症包括(但不限於)白血病(例如急性白血病、急性淋巴球性白血病、急性骨髓細胞性白血病、急性骨髓母細胞性白血病、急性前髓細胞性白血病、急性骨髓單核球性白血病、急性單核球性白血病、急性紅白血病、慢性白血病、慢性骨髓細胞性白血病、慢性淋巴球性白血病)、真性紅血球增多症(polycythemia vera)、淋巴瘤(例如霍奇金氏病(Hodgkin's disease)或非霍奇金氏病)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、多發性骨髓瘤、重鏈病及實體腫瘤，諸如肉瘤及癌瘤(例如纖維肉瘤、黏液肉瘤、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、骨原性肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴內皮肉瘤、滑膜瘤、間皮瘤、尤文氏腫瘤(Ewing's tumor)、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、結腸癌、胰臟癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭狀癌、乳頭狀腺癌、囊腺癌、髓質癌、支氣管癌、腎細胞癌、肝腫瘤、膽管癌、絨膜癌、精原細胞瘤(seminoma)、胚癌(embryonal carcinoma)、威爾姆斯瘤(Wilm's tumor)、宮頸癌、子宮癌、睪丸癌、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神經膠質瘤、星形細胞瘤、多形性膠質母細胞瘤(glioblastoma multiforme；

GBM，亦稱為神經膠母細胞瘤)、神經管胚細胞瘤(medulloblastoma)、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞瘤、聽神經瘤、寡樹突神經膠質瘤(oligodendroglioma)、神經鞘瘤、神經纖維肉瘤、腦膜瘤、黑素瘤、神經母細胞瘤及視網膜母細胞瘤)。

【0217】 在一些實施例中，癌症為神經膠質瘤、星形細胞瘤、多形性膠質母細胞瘤(GBM，亦稱為神經膠母細胞瘤)、神經管胚細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞瘤、聽神經瘤、寡樹突神經膠質瘤、神經鞘瘤、神經纖維肉瘤、腦膜瘤、黑素瘤、神經母細胞瘤或視網膜母細胞瘤。

【0218】 在一些實施例中，癌症為聽神經瘤、星形細胞瘤(例如I級-毛細胞型星形細胞瘤、II級-低度星形細胞瘤、III級-多形性星形細胞瘤或IV級-神經膠母細胞瘤(GBM))、脊索瘤、CNS淋巴瘤、顱咽管瘤、腦幹神經膠質瘤、室管膜瘤、混合性神經膠質瘤、視神經神經膠質瘤、室管膜下室管膜瘤、神經管胚細胞瘤、腦膜瘤、轉移性腦腫瘤、寡樹突神經膠質瘤、垂體腫瘤、原發性神經外胚層(PNET)瘤或神經鞘瘤。在一些實施例中，癌症為在兒童中比成年人中更常見之類型，諸如腦幹神經膠質瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、幼年型毛細胞性星形細胞瘤(JPA)、神經管胚細胞瘤、視神經神經膠質瘤、松果體腫瘤、原發性神經外胚層腫瘤(PNET)或橫紋肌樣瘤。在一些實施例中，患者為成人。在一些實施例中，患者為兒童或兒科患者。

【0219】 在另一實施例中，癌症包括(但不限於)間皮瘤、肝膽(肝及膽管)癌、骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭部或頸部癌、皮膚或眼內黑素瘤、卵巢癌、結腸癌、直腸癌、肛門區癌、胃癌、胃腸道(胃、結腸直腸及十

二指腸)癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、霍奇金氏病、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、前列腺癌、睪丸癌、慢性或急性白血病、慢性骨髓性白血病、淋巴球性淋巴瘤、膀胱癌、腎臟或尿管癌、腎細胞癌、腎盂癌、非霍奇金氏淋巴瘤、脊柱軸腫瘤(spinal axis tumor)、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、腎上腺皮質癌、膽囊癌、多發性骨髓瘤、膽管癌、纖維肉瘤、神經母細胞瘤、視網膜母細胞瘤或上述癌症中之一或多者的組合。

【0220】在一些實施例中，癌症係選自：肝細胞癌、卵巢癌、卵巢上皮癌或輸卵管癌；乳頭狀漿液性囊腺癌(papillary serous cystadenocarcinoma)或子宮乳頭狀漿液性癌(uterine papillary serous carcinoma；UPSC)；前列腺癌；睪丸癌；膽囊癌；膽管肝細胞癌(hepatocholangiocarcinoma)；軟組織及骨滑膜肉瘤；橫紋肌肉瘤；骨肉瘤；軟骨肉瘤；尤文氏肉瘤；多形性甲狀腺癌；腎上腺皮質腺瘤；胰臟癌；胰管癌或胰腺癌；胃腸道/胃(GIST)癌；淋巴瘤；頭頸部鱗狀細胞癌(squamous cell carcinoma of the head and neck；SCCHN)；唾液腺癌；神經膠質瘤或腦癌；神經纖維瘤-1相關惡性周邊神經鞘腫瘤(malignant peripheral nerve sheath tumor；MPNST)；瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症；或神經管胚細胞瘤。

【0221】在一些實施例中，癌症係選自肝細胞癌(HCC)、肝母細胞瘤、結腸癌、直腸癌、卵巢癌、卵巢上皮癌、輸卵管癌、乳頭狀漿液性囊腺癌、子宮漿液性乳頭狀癌(UPSC)、膽管肝細胞瘤、軟組織及骨滑膜肉瘤、橫紋肌肉瘤、骨肉瘤、多形性甲狀腺癌、腎上腺皮質腺瘤、胰臟癌、

胰管癌、胰腺癌、神經膠質瘤、神經纖維瘤-1相關之惡性周邊神經鞘腫瘤(MPNST)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症或髓母細胞瘤。

【0222】在一些實施例中，本發明提供一種用於治療以實體腫瘤形式存在之癌症的方法，該癌症諸如肉瘤、癌瘤或淋巴瘤，該方法包含向有需要之患者投與所揭示化合物或其醫藥學上可接受之鹽的步驟。實體腫瘤一般包含通常不包括囊腫或液體區域之異常組織塊。在一些實施例中，癌症係選自：腎細胞癌或腎癌；肝細胞癌(HCC)或肝母細胞瘤或肝癌；黑素瘤；乳癌；結腸直腸癌或結腸直腸癌；結腸癌；直腸癌；肛門癌；肺癌，諸如非小細胞肺癌(NSCLC)或小細胞肺癌(SCLC)；卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢癌或輸卵管癌；乳頭狀漿液性囊腺癌或子宮乳頭狀漿液性癌(UPSC)；前列腺癌；睪丸癌；膽囊癌；膽管肝細胞瘤；軟組織及骨滑膜肉瘤；橫紋肌肉瘤；骨肉瘤；軟骨肉瘤；尤文氏肉瘤；多形性甲狀腺癌；腎上腺皮質癌；胰臟癌；胰管癌或胰腺癌；胃腸道/胃(GIST)癌；淋巴瘤；頭頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)；唾液腺癌；神經膠質瘤或腦癌；神經纖維瘤-1相關之惡性周邊神經鞘腫瘤(MPNST)；瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症；或神經管胚細胞瘤。

【0223】在一些實施例中，癌症係選自腎細胞癌、肝細胞癌(HCC)、肝母細胞瘤、結腸直腸癌、結腸直腸癌、結腸癌、直腸癌、肛門癌、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢癌、輸卵管癌、乳頭狀漿液性囊腺癌、子宮漿液性乳頭狀癌瘤(UPSC)、膽管肝細胞瘤、軟組織及骨骼滑液肉瘤、橫紋肌肉瘤、骨肉瘤、軟骨肉瘤、多形性甲狀腺癌、腎上腺皮質癌、胰臟癌、胰管癌、胰腺癌、神經膠質瘤、腦癌、神經纖維瘤-1相關惡性周邊神經鞘腫瘤(MPNST)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症或神經管胚細胞瘤。

【0224】在一些實施例中，癌症係選自肝細胞癌(HCC)、肝母細胞瘤、結腸癌、直腸癌、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢癌、輸卵管癌、乳頭狀漿液性囊腺癌、子宮漿液性乳頭狀癌(UPSC)、膽管肝細胞瘤、軟組織及骨滑膜肉瘤、橫紋肌肉瘤、骨肉瘤、多形性甲狀腺癌、腎上腺皮質癌、胰臟癌、胰管癌、胰腺癌、神經膠質瘤、神經纖維瘤-1相關之惡性周邊神經鞘腫瘤(MPNST)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症或髓母細胞瘤。

【0225】在一些實施例中，癌症為肝細胞癌(HCC)。在一些實施例中，癌症為肝母細胞瘤。在一些實施例中，癌症為結腸癌。在一些實施例中，癌症為直腸癌。在一些實施例中，癌症為卵巢癌或卵巢癌瘤。在一些實施例中，癌症為卵巢上皮癌。在一些實施例中，癌症為輸卵管癌。在一些實施例中，癌症為乳頭狀漿液性囊腺癌。在一些實施例中，癌症為子宮漿液性乳頭狀癌(UPSC)。在一些實施例中，癌症為膽管肝細胞瘤。在一些實施例中，癌症為軟組織及骨滑膜肉瘤。在一些實施例中，癌症為橫紋肌肉瘤。在一些實施例中，癌症為骨肉瘤。在一些實施例中，癌症為多形性甲狀腺癌。在一些實施例中，癌症為腎上腺皮質癌。在一些實施例中，癌症為胰臟癌或胰管癌。在一些實施例中，癌症為胰腺癌。在一些實施例中，癌症為神經膠質瘤。在一些實施例中，癌症為惡性周邊神經鞘腫瘤(MPNST)。在一些實施例中，癌症為神經纖維瘤-1相關之MPNST。在一些實施例中，癌症為瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症。在一些實施例中，癌症為神經管胚細胞瘤。

【0226】本發明進一步提供用於病毒相關癌症之診斷、預後及治療的方法及組合物，該等癌症包括：人類免疫缺乏病毒(HIV)相關實體腫瘤；人類乳頭狀瘤病毒(HPV)-16陽性無法治癒實體腫瘤；及成人T細胞白

血病，其由I型人類T細胞白血病病毒(HTLV-I)引起且為特徵在於HTLV-I在白血病細胞中之純系整合的CD4+ T細胞白血病之高侵襲性形式(參見https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/ NCT02631746)；以及胃癌、鼻咽癌、宮頸癌、陰道癌、外陰癌、頭頸部鱗狀細胞癌及梅克爾細胞癌(Merkel cell carcinoma)中之病毒相關腫瘤。(參見https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02488759；亦參見https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0240886；https://clinicaltrials.gov/ct2/show/ NCT02426892)

【0227】在一些實施例中，本發明提供一種用於治療有需要之患者之癌症的方法，其包含向患者投與本文所描述之化合物、鹽或醫藥組合物中之任一者。在一些實施例中，癌症係選自本文所描述之癌症。在一些實施例中，癌症為黑素瘤癌。在一些實施例中，癌症為乳癌。在一些實施例中，癌症為肺癌。在一些實施例中，癌症為小細胞肺癌(SCLC)。在一些實施例中，癌症為非小細胞肺癌(NSCLC)。在一些實施例中，癌症為骨髓瘤。在一些實施例中，癌症為多發性骨髓瘤。在一些實施例中，癌症為膀胱癌。在一些實施例中，癌症為腎癌。在一些實施例中，癌症為肝細胞癌(HCC)。在一些實施例中，癌症為黑素瘤。在一些實施例中，癌症為結腸直腸癌。在一些實施例中，癌症為子宮內膜癌。在一些實施例中，癌症為食道癌。在一些實施例中，癌症為胰臟癌。在一些實施例中，癌症為腎細胞癌。

【0228】在一些實施例中，腫瘤係藉由遏制腫瘤之進一步生長來治療。在一些實施例中，腫瘤係藉由使腫瘤之大小(例如體積或質量)相對於治療前腫瘤之大小減小至少5%、10%、25%、50%、75%、90%或99%來

治療。在一些實施例中，腫瘤係藉由使患者之腫瘤量相對於治療前之腫瘤量降低至少5%、10%、25%、50%、75%、90%或99%來治療。

【0229】 根據本發明之方法的化合物及組合物可使用對治療或減輕細胞增生性病症之嚴重程度有效的任何量及任何投與途徑投與。所需之精確量將視個體之物種、年齡及一般狀況、疾病或病狀之嚴重程度、特定藥劑、其投與模式及其類似因素因個體而不同。本發明之組合物、鹽及組合物較佳地以單位劑型調配以易於投藥及劑量均一性。如本文所用，表述「單位劑型」係指適合於待治療之患者之藥劑之物理離散單位。然而，應理解，本發明之化合物及組合物之每天總用量將由主治醫師在合理醫學判斷範疇內決定。用於任何特定患者或生物體之特定有效劑量水準將視多種因素而定，該等因素包括所治療之病症及病症嚴重程度；所用特定化合物之活性；所用特定組合物；患者之年齡、體重、一般健康、性別及膳食；投與時間、投與途徑及所用特定化合物之排泄率；治療持續時間；與所用特定化合物組合或同時使用之藥物；及醫學技術中熟知之類似因素。如本文所用，術語「患者」意謂動物，較佳地哺乳動物且最佳地人類。

【0230】 本發明之醫藥學上可接受之組合物可視所治療之疾病或病症之嚴重程度而經口、經直腸、非經腸、腦池內、陰道內、腹膜內、局部(如藉由粉劑、軟膏或滴劑)、經頰(如經口或鼻噴霧)或其類似方式向人類及其他動物投與。在某些實施例中，本發明化合物可以每天每公斤個體體重約0.01 mg至約50 mg及較佳約1 mg至約25 mg之劑量水準，經口或非經腸一天投與一或多次，以獲得所需治療效果。

【0231】 用於經口投與之液體劑型包括(但不限於)醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性化合物以外，液體

劑型可含有：此項技術中常用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(特定言之，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯；及其混合物。除惰性稀釋劑之外，口服組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

【0232】 可根據已知技術使用適合的分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液。無菌可注射製劑亦可為於無毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如呈於1,3-丁二醇中之溶液。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用的有水、林格氏溶液、U.S.P.及等張氯化鈉溶液。此外，無菌不揮發性油習知地用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和的不揮發性油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。另外，脂肪酸(諸如油酸)用於製備可注射劑。

【0233】 可例如藉由經由細菌截留過濾器過濾，或藉由併入在使用之前可溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中之呈無菌固體組合物形式之滅菌劑，來將可注射調配物滅菌。

【0234】 為了延長本發明化合物之效果，常常需要減緩來自皮下或肌肉內注射之化合物之吸收。此可藉由使用具有不佳水溶性之結晶或非晶形材料之液體懸浮液來實現。化合物之吸收率則視其溶解率而定，溶解率又可能視晶體大小及結晶形式而定。或者，藉由將化合物溶解或懸浮於油媒劑中來實現非經腸投與之化合物之延遲吸收。藉由於可生物降解聚合物

(諸如聚乳酸交酯-聚乙交酯)中形成化合物之微膠囊基質來製備可注射積存形式。視化合物與聚合物之比率及所使用之特定聚合物的性質而定，可控制化合物釋放速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。可注射積存調配物亦可藉由將化合物包覆於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備。

【0235】 用於經直腸或經陰道投藥之組合物較佳為栓劑，其可藉由將本發明化合物與在環境溫度下為固體，但在體溫下為液體且因此在直腸或陰道腔中融化並釋放活性化合物之適合的非刺激性賦形劑或載劑(諸如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟)混合來製備。

【0236】 用於經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、粉劑及粒劑。在此類固體劑型中，將活性化合物與至少一種惰性醫藥學上可接受之賦形劑或載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下混合：a)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及矽酸；b)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，諸如甘油；d)崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e)溶液阻滯劑，諸如石蠟；f)吸收加速劑，諸如四級銨化合物；g)潤濕劑，諸如鯨蠟醇及丙三醇單硬脂酸酯；h)吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土；及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。

【0237】 亦可使用相似類型之固體組合物作為軟填充及硬填充的明膠膠囊中之填充劑，該等膠囊使用賦形劑，諸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物。錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及粒劑之固體劑型可

製備有包衣及外殼，諸如腸溶包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。其可視情況含有乳濁劑，且亦可具有僅在或優先在腸道之某一部分中釋放或視情況以延遲方式釋放活性成分之組合物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。類似類型之固體組合物亦可用作使用諸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑之軟填充及硬填充明膠膠囊中的填充劑。

【0238】 活性化合物亦可與一或多種如上文所指出之賦形劑一起呈微膠囊化形式。錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及粒劑之固體劑型可製備有包衣及外殼，諸如腸溶包衣、釋放控制包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。在此類固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑(諸如蔗糖、乳糖或澱粉)混合。如在一般實踐中，此類劑型亦可包含除惰性稀釋劑以外之其他物質，例如制錠潤滑劑及其他制錠助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。其可視情況含有乳濁劑，且亦可具有僅在或優先在腸道之某一部分中釋放或視情況以延遲方式釋放活性成分之組合物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

【0239】 用於局部或經皮投與本發明化合物之劑型包括軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、粉劑、溶液、噴霧劑、吸入劑或貼片。在無菌條件下，將活性組分與醫藥學上可接受之載劑及如可為所需之任何所需防腐劑或緩衝劑混合。眼用調配物、滴耳劑及滴眼劑亦涵蓋於本發明之範疇內。另外，本發明涵蓋經皮貼片之用途，其具有向身體提供可控制遞送化合物之附加優勢。藉由將化合物溶解或分配於適當介質中來製備此類劑型。亦可使用吸收增進劑來增加化合物通過皮膚之通量。速率可藉由提供

速率控制膜或藉由將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

【0240】 在一些實施例中，本發明係關於一種誘導生物樣本中之ER應激的方法，其包含使該生物樣本與本發明化合物或包含該化合物之組合物接觸的步驟。

【0241】 在一些實施例中，本發明係關於一種誘導生物樣本中之「未摺疊蛋白反應」(UPR)的方法，其包含使該生物樣本與本發明化合物或包含該化合物之組合物接觸的步驟。

【0242】 在某些實施例中，本發明係關於一種引起生物樣本中經由稱為Wolframin (WFS1)之推定$Ca^{2+}$通道自內質網(ER)釋放鈣的方法，其包含使該生物樣本與本發明化合物或包含該化合物之組合物接觸的步驟。

【0243】 如本文所用，術語「生物樣本」包括(但不限於)細胞培養物或其提取物；自哺乳動物獲得之活組織檢查材料或其提取物；及血液、唾液、尿液、糞便、精液、淚液或其他體液或其提取物。

***額外治療劑之共同投與***

【0244】 視待治療之特定病狀或疾病而定，通常投與以治療該病狀之額外治療劑亦可存在於本發明組合物中。如本文所用，通常投與以治療特定疾病或病狀之額外治療劑被稱為「適合於所治療之疾病或病狀」。

【0245】 在一些實施例中，本發明提供一種治療所揭示疾病或病狀之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及同時或依序共同投與有效量之一或多種額外治療劑，諸如本文所描述之彼等治療劑。在一些實施例中，該方法包括共同投與一種額外治療劑。在一些實施例中，該方法包括共同投與兩種額外治療劑。在一些實施例中，所揭示化合物與一或多種額外治療劑之組合協同作用。

【0246】在一些實施例中，額外治療劑係選自免疫刺激治療化合物。在一些實施例中，免疫刺激治療化合物係選自埃羅妥珠單抗(elotuzumab)、米伐木肽(mifamurtide)、鐸樣受體之促效劑或活化劑或RORγt之活化劑。

【0247】在一些實施例中，該方法進一步包含向該患者投與第三治療劑，諸如免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，該方法包含向有需要之患者投與選自一下之三種治療劑：本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、免疫刺激治療化合物及免疫檢查點抑制劑。

【0248】可用於本發明中之其他檢查點抑制劑包括OX40促效劑。臨床試驗中研究之OX40促效劑包括：PF-04518600/PF-8600 (Pfizer)，轉移性腎癌(NCT03092856)及晚期癌症及腫瘤(NCT02554812；NCT05082566)中之促效抗OX40抗體；GSK3174998 (Merck & Co.)，1期癌症試驗(NCT02528357)中之促效抗OX40抗體；MEDI0562 (Medimmune/AstraZeneca)，晚期實體腫瘤(NCT02318394及NCT02705482)中之抗OX40抗體；MEDI6469，患有結腸直腸癌(NCT02559024)、乳癌(NCT01862900)、頭頸癌(NCT02274155)及轉移性前列腺癌(NCT01303705)之患者中的促效抗OX40抗體(Medimmune/AstraZeneca)；以及BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb)，晚期癌症(NCT02737475)中之促效抗OX40抗體。

【0249】可用於本發明中之其他檢查點抑制劑包括CD137 (亦稱作4-1BB)促效劑。臨床試驗中研究的CD137促效劑包括：烏圖木單抗(utomilumab) (PF-05082566, Pfizer)，瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(NCT02951156)中及晚期癌症及腫瘤(NCT02554812及NCT05082566)中

之促效抗CD137抗體；烏瑞魯單抗(urelumab) (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb)，黑素瘤及皮膚癌(NCT02652455)以及神經膠母細胞瘤及神經膠質肉瘤(NCT02658981)中之促效抗CD137抗體。

【0250】 可用於本發明中之其他檢查點抑制劑包括CD27促效劑。臨床試驗中研究之CD27促效劑包括：瓦里木單抗(varlilumab) (CDX-1127, Celldex Therapeutics)，頭頸部鱗狀細胞癌、卵巢癌瘤、結腸直腸癌、腎細胞癌及神經膠母細胞瘤(NCT02335918)、淋巴瘤(NCT01460134)以及神經膠質瘤及星形細胞瘤(NCT02924038)中之促效抗CD27抗體。

【0251】 可用於本發明中之其他檢查點抑制劑包括糖皮質激素誘導之腫瘤壞死因子受體(GITR)促效劑。臨床試驗中研究之GITR促效劑包括TRX518 (Leap Therapeutics)，惡性黑素瘤及其他惡性實體腫瘤(NCT01239134及NCT02628574)中之促效抗GITR抗體；GWN323 (Novartis)，實體腫瘤及淋巴瘤(NCT 02740270)中之促效抗GITR抗體；INCAGN01876 (Incyte/Agenus)，晚期癌症(NCT02697591及NCT03126110)中之促效抗GITR抗體；MK-4166 (Merck & Co.)，實體腫瘤(NCT02132754)中之促效抗GITR抗體；及MEDI1873 (Medimmune/AstraZeneca)，晚期實體腫瘤(NCT02583165)中之具有人類IgG1 Fc域之促效六聚GITR-配體分子。

【0252】 可用於本發明中之其他檢查點抑制劑包括誘導性T細胞共刺激劑(ICOS，亦稱為CD278)促效劑。臨床試驗中研究之ICOS促效劑包括：MEDI-570 (Medimmune)，淋巴瘤(NCT02520791)中之促效抗ICOS抗體；GSK3359609 (Merck & Co.)，1期(NCT02723955)中之促效抗

ICOS抗體；JTX-2011 (Jounce Therapeutics)，1期(NCT02904226)中之促效抗ICOS抗體。

【0253】可用於本發明中之其他檢查點抑制劑包括殺手IgG樣受體(KIR)抑制劑。臨床試驗中研究之KIR抑制劑包括：利瑞路單抗(lirilumab)(IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb)，白血病(NCT01687387、NCT02399917、NCT02481297、NCT02599649)、多發性骨髓瘤(NCT02252263)及淋巴瘤(NCT01592370)中之抗KIR抗體；骨髓瘤(NCT01222286及NCT01217203)中之IPH2101 (1-7F9, Innate Pharma)；以及IPH4102 (Innate Pharma)，淋巴瘤(NCT02593045)中之與長胞質尾區之三個域結合的抗KIR抗體(KIR3DL2)。

【0254】可用於本發明中之其他檢查點抑制劑包括CD47與信號調節蛋白α (SIRPa)之間的相互作用之CD47抑制劑。臨床試驗中研究之CD47/SIRPa抑制劑包括：ALX-148 (Alexo Therapeutics)，1期(NCT03013218)中與CD47結合且防止CD47/SIRPa介導之信號傳導的(SIRPa)之拮抗性變體；TTI-621 (SIRPa-Fc, Trillium Therapeutics)，1期臨床試驗(NCT02890368及NCT02663518)中的藉由連接SIRPa之CD47結合域之N端與人類IgG1之Fc域而產生、藉由結合人類CD47而起作用且預防其遞送其「不許吞噬(do not eat)」信號至巨噬細胞的可溶性重組融合蛋白；CC-90002 (Celgene)，白血病(NCT02641002)中之抗CD47抗體；以及結腸直腸贅瘤及實體腫瘤(NCT02953782)、急性骨髓白血病(NCT02678338)以及淋巴瘤(NCT02953509)中之Hu5F9-G4 (Forty Seven, Inc.)。

【0255】 可用於本發明中之其他檢查點抑制劑包括CD73抑制劑。臨床試驗中研究之CD73抑制劑包括MEDI9447 (Medimmune)，實體腫瘤(NCT02503774)中之抗CD73抗體；以及BMS-986179 (Bristol-Myers Squibb)，實體腫瘤(NCT02754141)中之抗CD73抗體。

【0256】 可用於本發明中之其他檢查點抑制劑包括干擾素基因蛋白刺激劑(STING，亦稱為跨膜蛋白173或TMEM173)之促效劑。臨床試驗中研究之STING之促效劑包括：MK-1454 (Merck & Co.)，淋巴瘤(NCT03010176)中之促效合成環狀二核苷酸；以及ADU-S100 (MIW815, Aduro Biotech/Novartis)，1期(NCT02675439及NCT03172936)中之促效合成環狀二核苷酸。

【0257】 可用於本發明中之其他檢查點抑制劑包括CSF1R抑制劑。臨床試驗中研究之CSF1R抑制劑包括：吡昔替尼(pexidartinib) (PLX3397, Plexxikon)，結腸直腸癌、胰臟癌、轉移性及晚期癌症(NCT02777710)以及黑素瘤、非小細胞肺癌、頭頸部鱗狀細胞癌、胃腸基質瘤(GIST)及卵巢癌(NCT02452424)中之CSF1R小分子抑制劑；以及IMC-CS4 (LY3022855, Lilly)，胰臟癌(NCT03153410)、黑素瘤(NCT03101254)及實體腫瘤(NCT02718911)中之抗CSF-1R抗體；以及BLZ945 (4-[2((1R,2R)-2-羥基環己基胺基)-苯并噻唑-6-基氧基]-吡啶-2-羧酸甲基醯胺，Novartis)，晚期實體腫瘤(NCT02829723)中之CSF1R之經口有效抑制劑。

【0258】 可用於本發明中之其他檢查點抑制劑包括NKG2A受體抑制劑。臨床試驗中研究之NKG2A受體包括莫納珠單抗(monalizumab) (IPH2201, Innate Pharma)，頭頸鱗癌(NCT02643550)及慢性淋巴球性白

血病(NCT02557516)中之抗NKG2A抗體。

【0259】在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑係選自納武單抗(nivolumab)、帕博利珠單抗(pembrolizumab)、伊匹單抗(ipilimumab)、阿維魯單抗(avelumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)或皮立珠單抗(pidilizumab)。

【0260】在另一態樣中，本發明提供一種治療有需要之患者之癌症的方法，其中該方法包含與選自以下之一或多種額外治療劑組合向該患者投與本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：吲哚胺(2,3)-雙加氧酶(IDO)抑制劑、聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制劑、組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)抑制劑、CDK4/CDK6抑制劑或磷脂醯肌醇3激酶(PI3K)抑制劑。

【0261】在一些實施例中，IDO抑制劑係選自艾帕斯塔(epacadostat)、因多莫得(indoximod)、卡博替尼(capmanitib)、GDC-0919、PF-06840003、BMS:F001287、Phy906/KD108或分解犬尿胺酸之酶。

【0262】在一些實施例中，PARP抑制劑係選自奧拉帕尼(olaparib)、蘆卡帕尼(rucaparib)、尼拉帕尼(niraparib)、依尼帕瑞(iniparib)、塔拉佐帕瑞(talazoparib)或維利帕尼(veliparib)。

【0263】在一些實施例中，HDAC抑制劑係選自伏立諾他(vorinostat)、羅米地辛(romidepsin)、帕比諾他(panobinostat)、貝林諾他(belinostat)、恩替諾特(entinostat)或西達本胺(chidamide)。

【0264】在一些實施例中，CDK4/6抑制劑係選自帕博西尼(palbociclib)、瑞博西尼(ribociclib)、玻瑪西尼(abemaciclib)或曲拉西尼(trilaciclib)。

【0265】在一些實施例中，該方法進一步包含向該患者投與第三治療劑，諸如免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，該方法包含向有需要之患者投與選自以下之三種治療劑：本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽；選自吲哚胺(2,3)-雙加氧酶(IDO)抑制劑、聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制劑、組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)抑制劑、CDK4/CDK6抑制劑或磷脂醯肌醇3激酶(PI3K)抑制劑之第二治療劑；及選自免疫檢查點抑制劑之第三治療劑。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑係選自納武單抗、帕博利珠單抗、伊匹單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、阿特珠單抗或皮立珠單抗。

【0266】可用於本發明中之另一免疫刺激治療劑為重組人類介白素15 (rhIL-15)。rhIL-15已在臨床中作為黑素瘤及腎細胞癌(NCT01021059及NCT01369888)及白血病(NCT02689453)之療法進行測試。可用於本發明中之另一免疫刺激治療劑為重組人類介白素12 (rhIL-12)。另一適合的基於IL-15之免疫治療劑為雜二聚體IL-15 (hetIL-15, Novartis/Admune)，一種由內源性IL-15之合成形式與可溶性IL-15結合蛋白IL-15受體α鏈複合構成之融合複合物(IL15:sIL-15RA)，其已在1期臨床試驗中針對黑素瘤、腎細胞癌、非小細胞肺癌及頭頸部鱗狀細胞癌(NCT02452268)進行測試。已在臨床中針對許多腫瘤學適應症中將重組人類介白素12 (rhIL-12)例如作為用於淋巴瘤之療法進行測試(NM-IL-12, Neumedicines, Inc.) (NCT02544724及NCT02542124)。

【0267】在一些實施例中，PI3K抑制劑係選自艾德昔布(idelalisib)、艾培昔布(alpelisib)、泰尼昔布(taselisib)、皮克昔布(pictilisib)、考班昔布(copanlisib)、杜維昔布(duvelisib)、PQR309或

TGR1202。

【0268】在另一態樣中，本發明提供一種治療有需要之患者之癌症的方法，其中該方法包含與選自以下之一或多種額外治療劑組合向該患者投與本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：基於鉑之治療劑、紫杉烷、核苷抑制劑或干擾正常DNA合成、蛋白質合成、細胞複製或將以其他方式抑制快速增生細胞的治療劑。

【0269】在一些實施例中，基於鉑之治療劑係選自順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、吡鉑(picoplatin)或賽特鉑(satraplatin)。

【0270】在一些實施例中，紫杉烷係選自太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多烯紫杉醇(docetaxel)、白蛋白結合太平洋紫杉醇、卡巴他賽(cabazitaxel)或SID530。

【0271】在一些實施例中，干擾正常DNA合成、蛋白質合成、細胞複製或將以其他方式干擾快速增生細胞之複製的治療劑係選自曲貝替定(trabectedin)、甲基二(氯乙基)胺(mechlorethamine)、長春新鹼(vincristine)、替莫唑胺(temozolomide)、阿糖胞苷(cytarabine)、洛莫司汀(lomustine)、阿紮胞苷(azacitidine)、高三尖杉酯鹼(omacetaxine mepesuccinate)、天冬醯胺酶菊伊文氏桿菌(*Erwinia chrysanthemi*)、甲磺酸艾日布林(eribulin mesylate)、卡培他濱(capacetrine)、苯達莫司汀(bendamustine)、伊沙匹隆(ixabepilone)、奈拉濱(nelarabine)、氯法拉濱(clorafabine)、曲氟尿苷(trifluridine)或替吡嘧啶(tipiracil)。

【0272】在一些實施例中，該方法進一步包含向該患者投與第三治療劑，諸如免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，該方法包含向有需要之

患者投與選自以下之三種治療劑：本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽；選自基於鉑之治療劑、紫杉烷、核苷抑制劑或干擾正常DNA合成、蛋白質合成、細胞複製或將以其他方式抑制快速增生細胞的治療劑；及選自免疫檢查點抑制劑之第三治療劑。

【0273】 在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑係選自納武單抗、帕博利珠單抗、伊匹單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗、阿特珠單抗或皮立珠單抗。

【0274】 在一些實施例中，前述方法中之任一者進一步包含自患者獲得生物樣本及量測疾病相關生物標記之量的步驟。

【0275】 在一些實施例中，生物樣本為血液樣本。

【0276】 在一些實施例中，疾病相關生物標記係選自循環CD8+ T細胞或CD8+ T細胞:Treg細胞的比率。

【0277】 在一個態樣中，本發明提供一種治療晚期癌症之方法，其包含呈單一藥劑(單藥療法)形式或與化學治療劑、諸如激酶抑制劑之靶向治療劑及/或諸如免疫檢查點抑制劑之免疫調節療法組合投與本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為針對PD-1之抗體。PD-1與計劃性細胞死亡1受體(PD-1)結合以預防受體與抑制性配體PDL-1結合，因此超越腫瘤抑制宿主抗腫瘤免疫反應之能力。

【0278】 在一些實施例中，額外治療劑為激酶抑制劑或VEGF-R拮抗劑。適用於本發明之經批准VEGF抑制劑及激酶抑制劑包括：貝伐單抗(bevacizumab) (Avastin®, Genentech/Roche)，一種抗VEGF單株抗體；雷莫蘆單抗(ramucirumab) (Cyramza®, Eli Lilly)，一種抗VEGFR-2抗

體；及阿柏西普(ziv-aflibercept)，亦稱為VEGF捕獲劑(Zaltrap®; Regeneron/Sanofi)。VEGFR抑制劑，諸如瑞戈非尼(regorafenib) (Stivarga®, Bayer)；凡德他尼(vandetanib) (Caprelsa®, AstraZeneca)；阿西替尼(axitinib) (Inlyta®, Pfizer)；以及樂伐替尼(lenvatinib) (Lenvima®, Eisai)；Raf抑制劑，諸如索拉非尼(sorafenib) (Nexavar®, Bayer AG and Onyx)；達拉非尼(dabrafenib) (Tafinlar®, Novartis)；及維羅非尼(vemurafenib) (Zelboraf®, Genentech/Roche)；MEK抑制劑，諸如卡比替尼(cobimetanib) (Cotellic®, Exelexis/Genentech/Roche)；曲美替尼(trametinib) (Mekinist®, Novartis)；Bcr-Abl酪胺酸激酶抑制劑，諸如伊馬替尼(imatinib) (Gleevec®, Novartis)；尼羅替尼(nilotinib) (Tasigna®, Novartis)；達沙替尼(dasatinib) (Sprycel®, BristolMyersSquibb)；伯舒替尼(bosutinib) (Bosulif®, Pfizer)；及普納替尼(ponatinib) (Inclusig®, Ariad Pharmaceuticals)；Her2及EGFR抑制劑，諸如吉非替尼(gefitinib) (Iressa®, AstraZeneca)；埃羅替尼(erlotinib) (Tarceeva®, Genentech/Roche/Astellas)；拉帕替尼(lapatinib) (Tykerb®, Novartis)；阿法替尼(afatinib) (Gilotrif®, Boehringer Ingelheim)；奧希替尼(osimertinib) (靶向活化EGFR，Tagrisso®, AstraZeneca)；及布加替尼(brigatinib) (Alunbrig®, Ariad Pharmaceuticals)；c-Met及VEGFR2抑制劑，諸如卡博替尼(cabozanitib) (Cometriq®, Exelexis)；以及多重激酶抑制劑，諸如舒尼替尼(sunitinib) (Sutent®, Pfizer)；帕唑帕尼(pazopanib) (Votrient®, Novartis)；ALK抑制劑，諸如克卓替尼(crizotinib) (Xalkori®, Pfizer)；色瑞替尼(ceritinib) (Zykadia®, Novartis)；及艾樂替尼(alectinib) (Alecenza®,

Genentech/Roche)；布魯頓氏酪胺酸激酶抑制劑(Bruton's tyrosine kinase inhibitor)，諸如依魯替尼(ibrutinib) (Imbruvica®, Pharmacyclics/Janssen)；以及Flt3受體抑制劑，諸如米哚妥林(midostaurin) (Rydapt®, Novartis)。

【0279】處於研發中且可用於本發明中之其他激酶抑制劑及VEGF-R拮抗劑包括替沃紮尼(tivozanib) (Aveo Pharmaecuticals)；凡塔藍尼(vatalanib) (Bayer/Novartis)；魯西坦布(lucitanib) (Clovis Oncology)；多韋替尼(dovitinib) (TKI258, Novartis)；西奧羅尼(Chiauanib) (Chipscreen Biosciences)；CEP-11981 (Cephalon)；立尼法尼(linifanib) (Abbott Laboratories)；來那替尼(neratinib) (HKI-272, Puma Biotechnology)；拉多替尼(radotinib) (Supect®, IY5511, Il-Yang Pharmaceuticals, S. Korea)；盧佐替尼(ruxolitinib) (Jakafi®, Incyte公司)；PTC299 (PTC Therapeutics)；CP-547,632 (Pfizer)；弗雷替尼(foretinib) (Exelexis, GlaxoSmithKline)；喹雜替尼(quizartinib) (Daiichi Sankyo)及莫替沙尼(motesanib) (Amgen/Takeda)。

【0280】在一些實施例中，額外治療劑為mTOR抑制劑，其抑制細胞增生、血管生成及葡萄糖吸收。適用於本發明之經批准mTOR抑制劑包括依維莫司(everolimus) (Afinitor®, Novartis)；替西羅莫司(temsirolimus) (Torisel®, Pfizer)；及西羅莫司(sirolimus) (Rapamune®, Pfizer)。

【0281】在一些實施例中，額外治療劑為聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制劑。適用於本發明之經批准PARP抑制劑包括奧拉帕尼(Lynparza®, AstraZeneca)；蘆卡帕尼(Rubraca®, Clovis Oncology)；及尼拉帕尼

(Zejula®, Tesaro)。可用於本發明之正在研究之其他PARP抑制劑包括塔拉佐帕瑞(MDV3800/BMN 673/LT00673, Medivation/Pfizer/Biomarin)；維利帕尼(ABT-888, AbbVie)；及BGB-290 (BeiGene, Inc.)。

【0282】在一些實施例中，額外治療劑為磷脂醯肌醇3激酶(PI3K)抑制劑。適用於本發明之經批准PI3K抑制劑包括艾德昔布(Zydelig®, Gilead)。可用於本發明之正在研究之其他PI3K抑制劑包括艾培昔布(BYL719, Novartis)；泰尼昔布(GDC-0032, Genentech/Roche)；皮克昔布(GDC-0941, Genentech/Roche)；考班昔布(BAY806946, Bayer)；杜維昔布(原稱IPI-145, Infinity Pharmaceuticals)；PQR309 (Piqur Therapeutics, Switzerland)；及TGR1202 (原稱RP5230, TG Therapeutics)。

【0283】在一些實施例中，額外治療劑為蛋白酶體抑制劑。適用於本發明之經批准蛋白酶體抑制劑包括硼替佐米(bortezomib) (Velcade®, Takeda)；卡非佐米(carfilzomib) (Kyprolis®, Amgen)；及依薩佐米(ixazomib) (Ninlaro®, Takeda)。

【0284】在一些實施例中，額外治療劑為組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)抑制劑。適用於本發明之經批准HDAC抑制劑包括伏立諾他(Zolinza®, Merck & Co.)；羅米地辛(Istodax®, Celgene)；帕比諾他(Farydak®, Novartis)；及貝林諾他(Beleodaq®, Spectrum Pharmaceuticals)。可用於本發明中之正在研究之其他HDAC抑制劑包括恩替諾特(SNDX-275, Syndax Pharmaceuticals) (NCT00866333)；及西達本胺(Epidaza®, HBI-8000, Chipscreen Biosciences, China)。

【0285】在一些實施例中，額外治療劑為CDK抑制劑，諸如CDK

4/6抑制劑。適用於本發明之經批准CDK 4/6抑制劑包括帕博西尼(Ibrance®, Pfizer)；及瑞博西尼(Kisqali®, Novartis)。可用於本發明中之正在研究之其他CDK 4/6抑制劑包括玻瑪西尼(Ly2835219, Eli Lilly)；及曲拉西尼(G1T28, G1 Therapeutics)。

【0286】在一些實施例中，額外治療劑為吲哚胺(2,3)-雙加氧酶(IDO)抑制劑。可用於本發明中之正在研究之IDO抑制劑包括艾帕斯塔(INCB024360，Incyte)；因多莫得(NLG-8189，NewLink Genetics公司)；卡博替尼(INC280，Novartis)；GDC-0919 (Genentech/Roche)；PF-06840003 (Pfizer)；BMS:F001287 (Bristol-Myers Squibb)；Phy906/KD108 (Phytoceutica)；及分解犬尿胺酸之酶(Kynase，Kyn Therapeutics)。

【0287】在一些實施例中，額外治療劑為生長因子拮抗劑，諸如血小板衍生生長因子(PDGF)或表皮生長因子(EGF)或其受體(EGFR)之拮抗劑。可用於本發明中之經批准PDGF拮抗劑包括奧拉單抗(olaratumab) (Lartruvo®；Eli Lilly)。可用於本發明中之經批准EGFR拮抗劑包括西妥昔單抗(cetuximab) (Erbitux®，Eli Lilly)；萊西單抗(necitumumab) (Portrazza®，Eli Lilly)；帕尼單抗(panitumumab) (Vectibix®，Amgen)；及奧希替尼(靶向活化EGFR，Tagrisso®，AstraZeneca)。

【0288】在一些實施例中，額外治療劑為芳香酶抑制劑。可用於本發明中之經批准芳香酶抑制劑包括依西美坦(exemestane) (Aromasin®，Pfizer)；阿那曲唑(anastazole) (Arimidex®，AstraZeneca)；及來曲唑(letrozole) (Femara®，Novartis)。

【0289】在一些實施例中，額外治療劑為刺蝟路徑之拮抗劑。可用

於本發明中之經批准刺蝟路徑抑制劑包括索尼得吉(sonidegib) (Odomzo®，Sun Pharmaceuticals)；及維莫德吉(vismodegib) (Erivedge®，Genentech)，兩者均用於治療基底細胞癌。

【0290】在一些實施例中，額外治療劑為葉酸抑制劑。適用於本發明中之經批准葉酸抑制劑包括培美曲塞(pemetrexed) (Alimta®，Eli Lilly)。

【0291】在一些實施例中，額外治療劑為CC趨化細胞素受體4 (CCR4)抑制劑。可適用於本發明中之正在研究之CCR4抑制劑包括莫格利珠單抗(mogamulizumab) (Poteligeo®，Kyowa Hakko Kirin，Japan)。

【0292】在一些實施例中，額外治療劑為異檸檬酸去氫酶(IDH)抑制劑。可用於本發明中之正在研究之IDH抑制劑包括AG120 (Celgene；NCT02677922)；AG221 (Celgene，NCT02677922；NCT02577406)；BAY1436032 (Bayer，NCT02746081)；IDH305 (Novartis，NCT02987010)。

【0293】在一些實施例中，額外治療劑為精胺酸酶抑制劑。可用於本發明中之正在研究之精胺酸酶抑制劑包括AEB1102 (聚乙二醇化重組精胺酸酶，Aeglea Biotherapeutics)，其正在針對急性骨髓白血病及骨髓發育不良症候群(NCT02732184)及實體腫瘤(NCT02561234)之1期臨床試驗中進行研究；及CB-1158 (Calithera Biosciences)。

【0294】在一些實施例中，額外治療劑為麩醯胺酸酶抑制劑。可用於本發明中之正在研究之麩醯胺酸酶抑制劑包括CB-839 (Calithera Biosciences)。

【0295】在一些實施例中，額外治療劑為與腫瘤抗原，亦即，表現

於腫瘤細胞之細胞表面上之蛋白質結合的抗體。可用於本發明中之與腫瘤抗原結合的經批准抗體包括利妥昔單抗(rituximab) (Rituxan®，Genentech/BiogenIdec)；奧伐木單抗(ofatumumab) (抗CD20，Arzerra®，GlaxoSmithKline)；奧比珠單抗(obinutuzumab) (抗CD20，Gazyva®，Genentech)；替伊莫單抗(ibritumomab) (抗CD20及釔-90，Zevalin®，Spectrum Pharmaceuticals)；達雷木單抗(daratumumab) (抗CD38，Darzalex®，Janssen Biotech)；迪奴圖單抗(dinutuximab) (抗糖脂GD2，Unituxin®，United Therapeutics)；曲妥珠單抗(trastuzumab) (抗HER2，Herceptin®，Genentech)；曲妥珠單抗-美坦新偶聯物(ado-trastuzumab emtansine) (抗HER2，與美坦新稠合，Kadcyla®，Genentech)；及帕妥珠單抗(pertuzumab) (抗HER2，Perjeta®，Genentech)；以及貝倫妥單抗-維多汀結合物(brentuximab vedotin) (抗CD30藥物結合物，Adcetris®，Seattle Genetics)。

【0296】在一些實施例中，額外治療劑為拓樸異構酶抑制劑。適用於本發明之經批准拓樸異構酶抑制劑包括伊立替康(irinotecan) (Onivyde®，Merrimack Pharmaceuticals)；拓朴替康(topotecan) (Hycamtin®，GlaxoSmithKline)。可用於本發明中之正在研究之拓樸異構酶抑制劑包括匹蒽醌(pixantrone) (Pixuvri®，CTI Biopharma)。

【0297】在一些實施例中，額外治療劑為核苷抑制劑或干擾正常DNA合成、蛋白質合成、細胞複製或將以其他方式抑制快速增生細胞之其他治療劑。此類核苷抑制劑或其他治療劑包括曲貝替定(胍烷化劑，Yondelis®，Janssen Oncology)；甲基二(氯乙基)胺(烷化劑，Valchlor®，Aktelion Pharmaceuticals)；長春新鹼(Oncovin®，Eli

Lilly；Vincasar®，Teva Pharmaceuticals；Marqibo®，Talon Therapeutics)；替莫唑胺(烷化劑5-(3-甲基三氮烯-1-基)-咪唑-4-甲醯胺(MTIC)之前藥 Temodar®，Merck & Co.)；阿糖胞苷注射劑(ara-C，抗代謝胞嘧啶核苷類似物，Pfizer)；洛莫司汀(烷化劑，CeeNU®，Bristol-Myers Squibb；Gleostine®，NextSource Biotechnology)；阿紮胞苷(胞嘧啶核苷之嘧啶核苷類似物，Vidaza®，Celgene)；高三尖杉酯鹼(三尖杉鹼酯) (蛋白質合成抑制劑，Synribo®；Teva Pharmaceuticals)；天冬醯胺酶菊伊文氏桿菌(用於天冬醯胺缺失之酶，Elspar®，Lundbeck；Erwinaze®，EUSA Pharma)；甲磺酸艾日布林(微管抑制劑，基於微管蛋白之抗有絲分裂劑，Halaven®，Eisai)；卡巴他賽(微管抑制劑，基於微管蛋白之抗有絲分裂劑，Jevtana®，Sanofi-Aventis)；卡培他濱(胸苷酸合成酶抑制劑，Xeloda®，Genentech)；苯達莫司汀(雙功能甲基二(氯乙基)胺衍生物，被認為形成股間DNA交聯，Treanda®，Cephalon/Teva)；伊沙匹隆(埃坡黴素B之半合成類似物，微管抑制劑，基於微管蛋白之抗有絲分裂劑，Ixempra®，Bristol-Myers Squibb)；奈拉濱(脫氧鳥苷類似物之前藥，核苷代謝抑制劑，Arranon®，Novartis)；氯法拉濱(核糖核苷酸還原酶抑制劑之前藥，脫氧胞苷之競爭性抑制劑，Clolar®，Sanofi-Aventis)；以及曲氟尿苷及替吡嘧啶(基於胸苷之核苷類似物及胸苷磷酸化酶抑制劑，Lonsurf®，Taiho Oncology)。

【0298】 在一些實施例中，額外治療劑為基於鉑(platinum-based)之治療劑，亦被稱作鉑(platin)。鉑引起DNA之交聯，使得其主要抑制快速再生細胞(諸如癌細胞)中之DNA修復及/或DNA合成。可用於本發明中之經批准基於鉑之治療劑包括順鉑(Platinol®，Bristol-Myers Squibb)；

卡鉑(Paraplatin®，Bristol-Myers Squibb；以及Teva；Pfizer)；奧沙利鉑(Eloxitin® Sanofi-Aventis)；以及奈達鉑(Aqupla®，Shionogi)。已經受臨床測試且可用於本發明中之其他基於鉑之治療劑包括吡鉑(Poniard Pharmaceuticals)及賽特鉑(JM-216，Agennix)。

【0299】 在一些實施例中，額外治療劑為紫杉烷化合物，其引起微管之破壞，該等微管為細胞分裂所必需的。可用於本發明中之經批准紫杉烷化合物包括太平洋紫杉醇(Taxol®，Bristol-Myers Squibb)、多烯紫杉醇(Taxotere®，Sanofi-Aventis；Docefrez®，Sun Pharmaceutical)、白蛋白結合太平洋紫杉醇(Abraxane®；Abraxis/Celgene)及卡巴他賽(Jevtana®，Sanofi-Aventis)。已經受臨床測試且可用於本發明中之其他紫杉烷化合物包括SID530 (SK Chemicals, Co.) (NCT00931008)。

【0300】 在一些實施例中，額外治療劑為抗凋亡蛋白之抑制劑，諸如BCL-2。可用於本發明中之經批准抗凋亡劑包括維奈托克(venetoclax) (Venclexta®，AbbVie/Genentech)及布林莫單抗(blinatumomab) (Blincyto®，Amgen)。已經受臨床測試且可用於本發明中之靶向凋亡蛋白之其他治療劑包括納維托克(navitoclax) (ABT-263，Abbott)，一種BCL-2抑制劑(NCT02079740)。

【0301】 在一些實施例中，本發明提供一種治療前列腺癌之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物與干擾雄激素之合成或活性的額外治療劑組合。適用於本發明之經批准雄激素受體抑制劑包括恩雜魯胺(enzalutamide) (Xtandi®，Astellas/Medivation)；經批准之雄激素合成抑制劑包括阿比特龍(abiraterone) (Zytiga®，Centocor/Ortho)；經批准之促性腺激素釋

放激素(GnRH)受體之拮抗劑(degaralix，Firmagon®，Ferring Pharmaceuticals)。

【0302】在一些實施例中，額外治療劑為選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，其干擾雌激素之合成或活性。適用於本發明之經批准SERM包括雷諾昔芬(raloxifene) (Evista®，Eli Lilly)。

【0303】在一些實施例中，額外治療劑為骨骼再吸收抑制劑。抑制骨骼再吸收之經批准治療劑為德諾單抗(Denosumab) (Xgeva®，Amgen)，一種與RANKL結合、防止與其受體RANK結合、發現於蝕骨細胞、其前體及蝕骨細胞樣巨細胞之表面上的抗體，其調節具有骨性轉移之實體腫瘤中之骨骼病理學。抑制骨骼再吸收之其他批准治療劑包括雙膦酸鹽，諸如唑來膦酸(Zometa®，Novartis)。

【0304】在一些實施例中，額外治療劑為兩種主要p53抑制蛋白MDMX及MDM2之間的相互作用之抑制劑。可用於本發明中之正在研究的p53抑制蛋白之抑制劑包括ALRN-6924 (Aileron)，一種等位地與MDMX及MDM2結合且干擾MDMX及MDM2與p53之相互作用的切段肽。ALRN-6924當前正在針對AML、晚期骨髓發育不良症候群(MDS)及周邊T細胞淋巴瘤(PTCL) (NCT02909972；NCT02264613)之治療的臨床試驗中進行評價。

【0305】在一些實施例中，額外治療劑為轉型生長因子β (TGF-β或TGFß)之抑制劑。可用於本發明中之正在研究之TGF-β蛋白抑制劑包括NIS793 (Novartis)，一種在臨床中針對包括乳癌、肺癌、肝細胞癌、結腸直腸癌、胰臟癌、前列腺癌及腎癌之各種癌症(NCT 02947165)之治療進行測試的抗TGF-β抗體。在一些實施例中，TGF-β蛋白抑制劑為福萊索單

抗(fresolimumab) (GC1008；Sanofi-Genzyme)，其正針對黑素瘤(NCT00923169)、腎細胞癌(NCT00356460)及非小細胞肺癌(NCT02581787)進行研究。另外，在一些實施例中，額外治療劑為諸如描述於Connolly等人(2012) Int'l J. Biological Sciences 8:964-978中之TGF-β捕獲劑。

***額外共同投與治療劑-靶向治療劑及免疫調節藥物***

【0306】在一些實施例中，額外治療劑係選自靶向治療藥物或免疫調節藥物。使用靶向治療劑或免疫調節免疫調節藥物之輔助療法已在單獨投與時顯示了有前景的效果，但受到腫瘤免疫性隨時間推移之進展及免疫反應逃避的限制。

【0307】在一些實施例中，本發明提供一種治療癌症(諸如本文所描述之癌症)之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物與諸如靶向治療藥物或免疫調節藥物之額外治療劑組合。在一些實施例中，免疫調節治療劑特異性地誘導腫瘤細胞之細胞凋亡。可用於本發明中之經批准免疫調節治療劑包括泊利度胺(pomalidomide) (Pomalyst®，Celgene)；來那度胺(lenalidomide) (Revlimid®，Celgene)；巨大戟醇甲基丁烯酸酯(ingenol mebutate) (Picato®，LEO Pharma)。

【0308】在其他實施例中，免疫調節治療劑為癌症疫苗。在一些實施例中，癌症疫苗係選自西普魯塞-T (sipuleucel-T) (Provenge®，Dendreon/Valeant Pharmaceuticals)，已批准其用於治療無症狀或極少症狀之轉移性耐去勢(激素難治性)前列腺癌；以及拉赫塔里(talimogene laherparepvec) (Imlygic®，BioVex/Amgen，先前稱為T-VEC)，一種批

准用於治療黑素瘤中無法切除之皮膚、皮下及結節病變的經基因修飾之溶瘤病毒療法。在一些實施例中，額外治療劑係選自溶瘤病毒療法，諸如派替德瓦(pexastimogene devacirepvec) (PexaVec/JX-594，SillaJen/formerly Jennerex Biotherapeutics)，一種經工程改造以表現GM-CSF的用於肝細胞癌(NCT02562755)及黑素瘤(NCT00429312)的胸苷激酶-(TK-)缺乏牛痘病毒；派拉瑞普(pelareorep) (Reolysin®，Oncolytics Biotech)，一種在包括結腸直腸癌(NCT01622543)、前列腺癌(NCT01619813)、頭頸部鱗狀細胞癌(NCT01166542)、胰腺癌(NCT00998322)及非小細胞肺癌(NSCLC) (NCT 00861627)之多種癌症中於未經RAS活化之細胞中不複製的呼吸性腸孤兒病毒(呼腸孤病毒)之變體；恩那希瑞(enadenotucirev) (NG-348，PsiOxus，以前稱為ColoAd1)，一種在卵巢癌(NCT02028117)、轉移性或晚期上皮腫瘤(諸如結腸直腸癌、膀胱癌、頭頸部鱗狀細胞癌及唾液腺癌) (NCT02636036)中的經工程改造以表現對T細胞受體CD3蛋白具有特異性之全長CD80及抗體片段的腺病毒；ONCOS-102 (Targovax/formerly Oncos)，一種黑素瘤(NCT03003676)及腹膜疾病、結腸直腸癌或卵巢癌(NCT02963831)中經工程改造以表現GM-CSF之腺病毒；GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153，Genelux GmbH)，在腹膜癌病(NCT01443260)、輸卵管癌、卵巢癌(NCT02759588)中研究的經工程改造以分別表現β-半乳糖苷酶(β-gal)/β葡萄糖醛酸苷酶或β-gal/人類鈉碘同向運輸蛋白(human sodium iodide symporter；hNIS)的牛痘病毒；或CG0070 (Cold Genesys)，一種在膀胱癌(NCT02365818)中經工程改造以表現GM-CSF的腺病毒。

【0309】在一些實施例中，額外治療劑係選自JX-929 (SillaJen/原

稱Jennerex Biotherapeutics)，一種經工程改造以表現胞嘧啶脫胺酶之缺乏TK及牛痘生長因子之牛痘病毒，其能夠將前藥5-氟胞嘧啶轉化成細胞毒性藥物5-氟尿嘧啶；TG01及TG02 (Targovax/原稱Oncos)，靶向難以治療之RAS突變的基於肽之免疫治療劑；及TILT-123 (TILT Biotherapeutics)，一種經工程改造之腺病毒，其稱為：Ad5/3-E2F-δ24-hTNFα-IRES-hIL20；以及VSV-GP (ViraTherapeutics)，一種經工程改造以表現淋巴球性脈絡叢腦膜炎病毒(LCMV)之糖蛋白(GP)的水泡性口炎病毒(VSV)，其可進一步經工程改造以表現經設計以產生抗原特異性$CD8^+$ T細胞反應之抗原。

【0310】 在一些實施例中，本發明包含向該患者投與本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與經工程改造以表現嵌合抗原受體或CAR之T細胞組合。經工程改造以表達此類嵌合抗原受體的T細胞稱為CAR-T細胞。

【0311】 已構築如下CAR，其由可來源於天然配體之結合域、來源於對細胞表面抗原具有特異性之單株抗體的單鏈可變片段(scFv)，與作為T細胞受體(TCR)之功能末端的胞內域，諸如能夠在T淋巴球中產生活化信號之來自TCR之CD3-ζ信號傳導域融合組成。在抗原結合時，此類CAR連接至效應細胞中之內源性信號傳導路徑，且產生類似於由TCR複合物引發之活化信號的活化信號。

【0312】 舉例而言，在一些實施例中，CAR-T細胞為美國專利8,906,682 (6月；以全文引用之方式併入本文中)中描述之CAR-T細胞之一，該專利揭示經工程改造以包含具有抗原結合域(諸如與CD19結合之域)之胞外域與T細胞抗原受體複合物ζ鏈(諸如CD3ζ)之胞內信號傳導域融

合的CAR-T細胞。當在T細胞中表現時，CAR能夠基於抗原結合特異性重新引導抗原識別。在CD19之情況下，抗原表現於惡性B細胞上。目前有200個以上的各種適應症中採用CAR-T之臨床試驗正在進展中。[https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1]。

***額外共同投與治療劑-免疫刺激藥物***

【0313】 在一些實施例中，額外治療劑為免疫刺激藥物。舉例而言，阻斷PD-1及PD-L1抑制軸之抗體可釋放活化之腫瘤反應性T細胞，且已在臨床試驗中顯示誘導持久的抗腫瘤反應，增加腫瘤組織結構之數目，包括習知尚未認為對免疫療法敏感之一些腫瘤類型。參見例如Okazaki, T.等人 (2013) Nat. Immunol. 14, 1212-1218；Zou等人(2016) Sci. Transl. Med. 8。抗PD-1抗體納武單抗(Opdivo®，Bristol-Myers Squibb，亦稱為ONO-4538、MDX1106及BMS-936558)已顯示提高於先前抗血管生成療法期間或之後經歷疾病進展之RCC患者中的總存活率之潛能。

【0314】 在一些實施例中，本發明提供一種治療癌症(諸如本文所描述之癌症)之方法，其包含向有需要之患者投與有效量之本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物與諸如免疫刺激藥物(諸如免疫檢查點抑制劑)之額外治療劑組合。在一些實施例中，同時或依序投與化合物及檢查點抑制劑。在一些實施例中，在初次給藥免疫檢查點抑制劑之前投與本文所揭示之化合物。在某些實施例中，在初次給藥本文所揭示之化合物之前投與免疫檢查點抑制劑。

【0315】 在某些實施例中，免疫檢查點抑制劑係選自PD-1拮抗劑、PD-L1拮抗劑或CTLA-4拮抗劑。在一些實施例中，本文所揭示之化合物

或其醫藥學上可接受之鹽與納武單抗(抗PD-1抗體，Opdivo®，Bristol-Myers Squibb)、帕博利珠單抗(抗PD-1抗體，Keytruda®，Merck & Co.)、伊匹單抗(抗CTLA-4抗體，Yervoy®，Bristol-Myers Squibb)、德瓦魯單抗(抗PD-L1抗體，Imfinzi®，AstraZeneca)或阿特珠單抗(抗PD-L1抗體，Tecentriq®，Genentech)組合投與。

【0316】適用於本發明之其他免疫檢查點抑制劑包括：REGN2810 (Regeneron)，一種在患有基底細胞癌(NCT03132636)、NSCLC (NCT03088540)、皮膚鱗狀細胞癌(NCT02760498)、淋巴瘤(NCT02651662)及黑素瘤(NCT03002376)之患者中測試之抗PD-1抗體；皮立珠單抗(CureTech)，亦稱為CT-011，一種在針對彌漫性大型B細胞淋巴瘤及多發性骨髓瘤之臨床試驗中與PD-1結合之抗體；阿維魯單抗(Bavencio®，Pfizer/Merck KGaA)，亦稱為MSB0010718C)，一種在針對非小細胞肺癌、梅克爾細胞癌(Merkel cell carcinoma)、間皮瘤、實體腫瘤、腎癌、卵巢癌、膀胱癌、頭頸癌及胃癌之臨床試驗中的全人類IgG1 抗PD-L1抗體；以及PDR001 (Novartis)，一種在針對非小細胞肺癌、黑素瘤、三陰性乳癌及晚期或轉移性實體腫瘤之臨床試驗中與PD-1結合的抑制性抗體。曲美單抗(CP-675,206；Astrazeneca)為已在針對多種適應症之臨床試驗中進行研究的針對CTLA-4之全人類單株抗體，該等適應症包括：間皮瘤、結腸直腸癌、腎癌、乳癌、肺癌及非小細胞肺癌、胰管腺癌、胰臟癌、生殖細胞癌、頭頸部鱗狀細胞癌、肝細胞癌、前列腺癌、子宮內膜癌、肝臟中之轉移癌、肝癌、大B細胞淋巴瘤、卵巢癌、宮頸癌、轉移性多形性甲狀腺癌、尿道上皮癌、輸卵管癌、多發性骨髓瘤、膀胱癌、軟組織肉瘤及黑素瘤。AGEN-1884 (Agenus)為在針對晚期實體

腫瘤(NCT02694822)之1期臨床試驗中研究的抗CTLA4抗體。

【0317】 免疫刺激之另一範例為使用溶瘤病毒。在一些實施例中，本發明提供一種用於藉由與諸如溶瘤病毒之免疫刺激療法組合，投與本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物來治療患者之方法。可用於本發明中之經批准免疫刺激溶瘤病毒包括拉赫塔里(活減毒單純疱疹病毒，Imlygic®，Amgen)。

【0318】 在一些實施例中，額外治療劑為視黃酸受體相關孤兒受體γ (RORγt)之活化劑。RORγt為一種在CD4+ (Th17)及CD8+ (Tc17) T細胞之類型17效應子集的分化及維持以及表現IL-17之先天性免疫細胞亞群(諸如NK細胞)之分化中起關鍵作用的轉錄因子。可用於本發明中之正在研究的RORγt之活化劑為LYC-55716 (Lycera)，當前其正在用於治療實體腫瘤(NCT02929862)之臨床試驗中進行評價。

【0319】 在一些實施例中，額外治療劑為鐸樣受體(TLR)之促效劑或活化劑。適合的TLR活化劑包括TLR9之促效劑或活化劑，諸如SD-101 (Dynavax)。SD-101為一種免疫刺激CpG，正對其進行研究以供用於B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤及其他淋巴瘤(NCT02254772)。可用於本發明中之TLR8之促效劑或活化劑包括莫托莫特(motolimod) (VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals)，正對其進行研究以供用於頭頸部鱗狀細胞癌(NCT02124850)及卵巢癌(NCT02431559)。

【0320】 可用於本發明中之其他檢查點抑制劑包括含T細胞免疫球蛋白黏蛋白之蛋白質3 (TIM-3)之抑制劑。可用於本發明中之TIM-3抑制劑包括TSR-022、LY3321367及MBG453。TSR-022 (Tesaro)為在實體腫瘤(NCT02817633)中進行研究之抗TIM-3抗體。LY3321367 (Eli Lilly)為

在實體腫瘤(NCT03099109)中進行研究之抗TIM-3抗體。MBG453 (Novartis)為在晚期惡性病(NCT02608268)中進行研究之抗TIM-3抗體。

【0321】 可用於本發明中之其他檢查點抑制劑包括具有Ig及ITIM域之T細胞免疫受體或TIGIT (某些T細胞及NK細胞上之一種免疫受體)的抑制劑。可用於本發明中之TIGIT抑制劑包括BMS-986207 (Bristol-Myers Squibb)，一種抗TIGIT單株抗體(NCT02913313)；OMP-313M32 (Oncomed)；以及TIGIT單株抗體(NCT03119428)。

【0322】 可用於本發明中之檢查點抑制劑亦包括淋巴細胞活化基因-3 (LAG-3)之抑制劑。可用於本發明中之LAG-3抑制劑包括BMS-986016及REGN3767以及IMP321。在神經膠母細胞瘤及神經膠質肉瘤(NCT02658981)中研究BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb)，一種抗LAG-3抗體。REGN3767 (Regeneron)亦為抗LAG-3抗體且在惡性病(NCT03005782)中進行研究。IMP321 (Immutep S.A.)為LAG-3-Ig融合蛋白，在黑素瘤(NCT02676869)、腺癌(NCT02614833)及轉移性乳癌(NCT00349934)中進行研究。

【0323】 可與本文所揭示之化合物組合用於本發明中之其他免疫腫瘤學藥劑包括烏瑞魯單抗(BMS-663513，Bristol-Myers Squibb)，一種抗CD137單株抗體；瓦里木單抗(CDX-1127，Celldex Therapeutics)，一種抗CD27單株抗體；BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb)，一種抗OX40單株抗體；利瑞路單抗(IPH2102/BMS-986015，Innate Pharma，Bristol-Myers Squibb)，一種抗KIR單株抗體；莫納珠單抗(IPH2201，Innate Pharma，AstraZeneca)，一種抗NKG2A單株抗體；安德西單抗(andecaliximab) (GS-5745，Gilead Sciences)，一種抗MMP9抗體；MK-

4166 (Merck & Co.)，一種抗GITR單株抗體。

【0324】 可用於本發明中之其他額外治療劑包括格雷巴土木單抗-維多汀結合物-單甲基奧瑞他汀E (glembatumumab vedotin-monomethyl auristatin E；MMAE) (Celldex)，一種與細胞毒素MMAE連接之抗糖蛋白NMB (gpNMB)抗體(CR011)。gpNMB為由多個腫瘤類型過度表現之與癌症細胞之轉移能力相關的蛋白質。

【0325】 本發明之化合物亦可有利地與其他抗增生化合物組合使用。此類抗增生化合物包括(但不限於)：檢查點抑制劑；芳香酶抑制劑；抗雌激素；拓樸異構酶I抑制劑；拓樸異構酶II抑制劑；微管活性化合物；烷化化合物；組蛋白脫乙醯基酶抑制劑；誘導細胞分化過程之化合物；環加氧酶抑制劑；MMP抑制劑；mTOR抑制劑；抗贅生性抗代謝物；鉑化合物；靶向/減小蛋白質或脂質激酶活性之化合物及其他抗血管生成化合物；靶向、減小或抑制蛋白質或脂質磷酸酶之活性之化合物；高那瑞林促效劑(gonadorelin agonist)；抗雄激素；甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑；基質金屬蛋白酶抑制劑；雙膦酸鹽；生物反應調節劑；抗增生性抗體；肝素酶抑制劑；Ras致癌同功異型物之抑制劑；端粒酶抑制劑；蛋白酶體抑制劑；用於治療血液科惡性病之化合物；靶向、減小或抑制Flt-3之活性之化合物；Hsp90抑制劑，諸如來自Conforma Therapeutics之17-AAG (17-烯丙基胺基格爾德黴素，NSC330507)、17-DMAG (17-二甲基胺基乙基胺基-17-去甲氧基-格爾德黴素，NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010；替莫唑胺(Temodal®)；驅動蛋白紡錘體蛋白抑制劑，諸如來自GlaxoSmithKline之SB715992或SB743921，或來自CombinatoRx之噴他脒(pentamidine)/氯丙嗪；MEK抑制劑，諸如來

自Array BioPharma之ARRY142886、來自AstraZeneca之AZd$_6$244、來自Pfizer之PD181461及甲醯四氫葉酸(leucovorin)。

【0326】 如本文所用，術語「檢查點抑制劑」係指適用於預防癌細胞避開患者之免疫系統的藥劑。抗腫瘤免疫破壞之主要機制之一稱為「T細胞耗竭」，其由長期暴露於引起抑制受體之上調的抗原引起。此等抑制性受體用作免疫檢查點以便防止不受控制之免疫反應。

【0327】 PD-1以及諸如細胞毒性T淋巴細胞抗原4 (CTLA-4)、B及T淋巴細胞衰減因子(BTLA；CD272)、T細胞免疫球蛋白及黏蛋白域-3 (Tim-3)、淋巴細胞活化基因-3 (Lag-3；CD223)及其他受體之共抑制受體常常被稱作檢查點調節因子。其充當允許細胞外資訊指示細胞週期進程及其他細胞內信號傳導過程是否將繼續的分子「守門因子(gatekeeper)」。

【0328】 在一個態樣中，檢查點抑制劑為生物治療劑或小分子。在另一態樣中，檢查點抑制劑為單株抗體、人類化抗體、完全人類抗體、融合蛋白或其組合。在另一態樣中，檢查點抑制劑抑制選自以下之檢查點蛋白 ：CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配體或其組合。在一額外態樣中，檢查點抑制劑與選自以下之檢查點蛋白之配體相互作用：CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配體或其組合。在一態樣中，檢查點抑制劑為免疫刺激劑、T細胞生長因子、介白素、抗體、疫苗或其組合。在另一態樣中，介白素為IL-7或IL-15。在一特定態樣中，介白素為經糖基化的IL-7。在一

額外態樣中，疫苗為樹突狀細胞(DC)疫苗。

【0329】 檢查點抑制劑包括以統計學上顯著之方式阻斷或抑制免疫系統之抑制路徑的任何藥劑。此類抑制劑可包括小分子抑制劑或可包括結合且阻斷或抑制免疫檢查點受體的抗體或其抗原結合片段，或結合且阻斷或抑制免疫檢查點受體配體的抗體。可靶向以進行阻斷或抑制的說明性檢查點分子包括(但不限於) CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、GAL9、LAG3、TIM3、VISTA、KIR、2B4 (屬於分子之CD2家族且表現於所有NK、γδ及記憶$CD8^+$ (αβ) T細胞上)、CD160 (亦被稱作BY55)、CGEN-15049、CHK 1及CHK2激酶、A2aR及各種B-7家族配體。B7家族配體包括(但不限於) B7-1、B7-2、B7-DC、B7-H1、B7-H2、B7-H3、B7-H4、B7-H5、B7-H6及B7-H7。檢查點抑制劑包括抗體或其抗原結合片段、其他結合蛋白、生物治療劑或小分子，其結合且阻斷或抑制以下中之一或多者之活性：CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD 160及CGEN-15049。說明性免疫檢查點抑制劑包括曲美單抗(CTLA-4阻斷抗體)、抗OX40、PD-Ll單株抗體(抗B7-Hl；MEDI4736)、MK-3475 (PD-1阻斷劑)、納武單抗(抗PDl抗體)、CT-011 (抗PDl抗體)、BY55單株抗體、AMP224 (抗PDLl抗體)、BMS-936559 (抗PDLl抗體)、MPLDL3280A (抗PDLl抗體)、MSB0010718C (抗PDLl抗體)及伊匹單抗(抗CTLA-4檢查點抑制劑)。檢查點蛋白配體包括(但不限於) PD-Ll、PD-L2、B7-H3、B7-H4、CD28、CD86及TIM-3。

【0330】 在某些實施例中，免疫檢查點抑制劑係選自PD-1拮抗劑、PD-L1拮抗劑及CTLA-4拮抗劑。在一些實施例中，檢查點抑制劑係選自

由以下組成之群：納武單抗(Opdivo®)、伊匹單抗(Yervoy®)及帕博利珠單抗(Keytruda®)。

【0331】在一些實施例中，檢查點抑制劑係選自由以下組成之群：蘭利珠單抗(lambrolizumab) (MK-3475)、納武單抗(BMS-936558)、皮立珠單抗(CT-011)、AMP-224、MDX-1105、MEDI4736、MPDL3280A、BMS-936559、伊匹單抗、利瑞路單抗、IPH2101、帕博利珠單抗(Keytruda®)及曲美單抗。

【0332】如本文所用，術語「芳香酶抑制劑」係指一種抑制雌激素產生，例如受質雄烯二酮及睪固酮分別轉化為雌酮及雌二醇之化合物。該術語包括(但不限於)類固醇，尤其阿他美坦(atamestane)、依西美坦及福美司坦(formestane)；及尤其非類固醇，尤其胺魯米特(aminoglutethimide)、羅谷亞胺(roglethimide)、吡魯米特(pyridoglutethimide)、曲洛司坦(trilostane)、睪內酯(testolactone)、酮康唑(ketokonazole)、伏羅唑(vorozole)、法屈唑(fadrozole)、阿那曲唑(anastrozole)及來曲唑(letrozole)。依西美坦係以商標名Aromasin™銷售。福美司坦以商標名Lentaron™銷售。法屈唑係以商標名Afema™銷售。阿那曲唑係以商標名Arimidex™銷售。來曲唑係以商標名Femara™或Femar™銷售。胺魯米特係以商標名Orimeten™銷售。包含芳香酶抑制劑之化學治療劑之本發明之組合尤其適用於治療激素受體陽性腫瘤，諸如乳房腫瘤。

【0333】如本文所用之，術語「抗雌激素」係指在雌激素受體水準上拮抗雌激素效應之化合物。該術語包括(但不限於)他莫昔芬(tamoxifen)、氟維司群(fulvestrant)、雷諾昔酚(raloxifene)及雷諾昔酚鹽

酸鹽。他莫昔芬係以商標名Nolvadex™銷售。雷諾昔酚鹽酸鹽係以商標名Evista™銷售。可投與商標名為Faslodex™之氟維司群。包含作為抗雌激素之化學治療劑之本發明的組合尤其適用於治療雌激素受體陽性腫瘤，諸如乳房腫瘤。

【0334】 如本文所用，術語「抗雄激素」係指任何能夠抑制雄激素之生物效應之物質，且包括(但不限於)比卡魯胺(bicalutamide) (Casodex™)。如本文所用，術語「性腺釋素促效劑」包括(但不限於)阿巴瑞克(abarelix)、戈舍瑞林(goserelin)及乙酸戈舍瑞林。可投與商標名為Zoladex™之戈舍瑞林。

【0335】 如本文所用，術語「拓樸異構酶I抑制劑」包括(但不限於)拓樸替康(topotecan)、吉馬替康(gimatecan)、伊立替康(irinotecan)、喜樹鹼(camptothecian)及其類似物、9-硝基喜樹鹼及大分子喜樹鹼共軛物PNU-166148。伊立替康可例如以其銷售形式，例如以商標Camptosar™投與。拓朴替康係以商標名Hycamptin™銷售。

【0336】 如本文所用，術語「拓樸異構酶II抑制劑」包括(但不限於)蒽環黴素(anthracycline)，諸如小紅莓(doxorubicin) (包括脂質調配物，諸如Caelyx™)、道諾黴素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、艾達黴素(idarubicin)及奈莫柔比星(nemorubicin)、蒽醌米托蒽醌(mitoxantrone)及洛索蒽醌(losoxantrone)，及鬼臼毒素依託泊苷(podophillotoxines etoposide)及替尼泊苷(teniposide)。依託泊苷係以商標名Etopophos™銷售。替尼泊苷係以商標名VM 26-Bristol銷售。小紅莓係以商標名Acriblastin™或Adriamycin™銷售。表柔比星係以商標名Farmorubicin™銷售。艾達黴素以商標名Zavedos™銷售。米托蒽醌係以

商標名Novantron銷售。

【0337】 術語「微管活性劑」係指微管穩定化、微管去穩定化化合物及微管聚合抑制劑，包括(但不限於)紫杉烷，諸如太平洋紫杉醇及多烯紫杉醇；長春花生物鹼，諸如長春鹼或硫酸長春鹼、長春新鹼或硫酸長春新鹼及長春瑞賓(vinorelbine)；迪斯德莫來(discodermolide)；秋水仙鹼(cochicine)及埃博黴素(epothilone)及其衍生物。太平洋紫杉醇係以商標名Taxol™銷售。多烯紫杉醇係以商標名Taxotere™銷售。硫酸長春鹼係以商標名Vinblastin R.P™銷售。硫酸長春新鹼係以商標名Farmistin™銷售。

【0338】 如本文所用，術語「烷化劑」包括(但不限於)環磷醯胺、異環磷醯胺(ifosfamide)、美法侖(melphalan)或亞硝基脲(nitrosourea)(BCNU或Gliadel)。環磷醯胺係以商標名Cyclostin™銷售。異環磷醯胺係以商標名Holoxan™銷售。

【0339】 術語「組蛋白脫乙醯基酶抑制劑」或「HDAC抑制劑」係指抑制組蛋白脫乙醯基酶且具有抗增生活性之化合物。此包括(但不限於)辛二醯苯胺氧肟酸(SAHA)。

【0340】 術語「抗贅生性抗代謝物」包括(但不限於) 5-氟尿嘧啶或5-FU、卡培他濱(capecitabine)、吉西他濱(gemcitabine)、DNA去甲基化合物(諸如5-氮雜胞苷(5-azacytidine)及地西他濱(decitabine))、甲胺喋呤(methotrexate)及依達曲沙(edatrexate)以及葉酸拮抗劑(諸如培美曲塞(pemetrexed))。卡培他濱係以商標名Xeloda™銷售。吉西他濱係以商標名Gemzar™銷售。

【0341】 如本文所用，術語「鉑化合物」包括(但不限於)卡鉑、順

鉑(cis-platin/cisplatinum)及奧沙利鉑(oxaliplatin)。卡鉑可例如以其銷售形式，例如以商標Carboplat™投與。奧沙利鉑可例如以其銷售形式，例如以商標Eloxatin™投與。

【0342】 如本文所用，術語「靶向/降低蛋白質或脂質激酶活性、或蛋白質或脂質磷酸酶活性之化合物；或其他抗血管生成化合物」包括(但不限於)蛋白質酪胺酸激酶及/或絲胺酸及/或蘇胺酸激酶抑制劑或脂質激酶抑制劑，諸如：a)靶向血小板衍生生長因子受體(PDGFR)、降低或抑制其活性的化合物，諸如靶向PDGFR、降低或抑制其活性的化合物，尤其抑制PDGF受體的化合物，諸如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，諸如伊馬替尼、SU101、SU6668及GFB-111；b)靶向纖維母細胞生長因子受體(FGFR)、降低或抑制其活性的化合物；c)靶向胰島素樣生長因子受體I (IGF-IR)、降低或抑制其活性的化合物，諸如靶向IGF-IR、降低或抑制其活性的化合物，尤其抑制IGF-I受體之激酶活性的化合物，或靶向IGF-I受體或其生長因子之胞外域的抗體；d)靶向Trk受體酪胺酸激酶家族、降低或抑制其活性的化合物，或艾普瑞林B4抑制劑；e)靶向AxI受體酪胺酸激酶家族、降低或抑制其活性的化合物；f)靶向Ret受體酪胺酸激酶、降低或抑制其活性的化合物；g)靶向Kit/SCFR受體酪胺酸激酶、降低或抑制其活性的化合物，諸如伊馬替尼；h)靶向C-kit受體酪胺酸激酶、降低或抑制其活性的化合物，該kit受體酪胺酸激酶為PDGFR家族的一部分，諸如靶向c-Kit受體酪胺酸激酶家族、降低或抑制其活性的化合物，尤其抑制c-Kit受體的化合物，諸如伊馬替尼；i)靶向c-Abl家族成員、其基因融合產物(例如，BCR-Abl激酶)及突變體、降低或抑制其活性的化合物，諸如靶向c-Abl家庭成員及其基因融合產物、降低或抑制其活性的化合物，諸如N-苯

基-2-嘧啶-胺衍生物，諸如來自ParkeDavis的伊馬替尼或尼羅替尼(AMN107)、PD180970、AG957、NSC 680410、PD173955，或達沙替尼(BMS-354825)；j)靶向絲胺酸/蘇胺酸激酶之蛋白激酶C (PKC)及Raf家族之成員、MEK、SRC、JAK/pan-JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt、Ras/MAPK、PI3K、SYK、TYK2、BTK及TEC家族之成員及/或週期素依賴性激酶家族(CDK)之成員、降低或抑制其活性的化合物，包括星形孢菌素衍生物，諸如米哚妥林(midostaurin)，其他化合物之實例包括UCN-01、沙芬戈(safingol)、BAY 43-9006、苔蘚蟲素(Bryostatin) 1、哌立福新(Perifosine)；伊莫福新(llmofosine)；RO 318220及RO 320432；GO 6976；lsis 3521；LY333531/LY379196；異喹啉化合物；FTI；PD184352或QAN697 (P13K抑制劑)或AT7519 (CDK抑制劑)；k)靶向蛋白質-酪胺酸激酶抑制劑、降低或抑制其活性的化合物，諸如靶向蛋白質-酪胺酸激酶抑制劑、降低或抑制其活性的化合物包括甲磺酸伊馬替尼(Gleevec™)或泰福斯汀(tyrphostin)，諸如Tyrphostin A23/RG-50810；AG 99；泰福斯汀AG 213；泰福斯汀AG 1748；泰福斯汀AG 490；泰福斯汀B44；泰福斯汀B44 (+)對映異構體；泰福斯汀AG 555；AG 494；泰福斯汀AG 556、AG957及阿達斯汀(adaphostin) (4-{[(2,5-二羥基苯基)甲基]胺基}-苯甲酸金剛烷基酯；NSC 680410，阿達斯汀)；l)靶向受體酪胺酸激酶之表皮生長因子家族($EGFR_1$、ErbB2、ErbB3、ErbB4，呈同二聚體或異二聚體)及其突變體、降低或抑制其活性的化合物，諸如靶向表皮生長因子受體家族、降低或抑制其活性的化合物尤其為抑制EGF受體酪胺酸激酶家族成員，諸如EGF受體、ErbB2、ErbB3及ErbB4，或與EGF或EGF相關之配體CP 358774、ZD 1839、ZM 105180結合的化合物、蛋白

質或抗體；曲妥珠單抗(Herceptin™)、西妥昔單抗(Erbitux™)、艾瑞莎(Iressa)、 得 舒(Tarceva)、OSI-774、Cl-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3或E7.6.3及7H-吡 咯 并-[2,3-d]嘧啶衍生物； m)靶向c-Met受體、降低或抑制其活性的化合物，諸如靶向c-Met、降低或抑制其活性的化合物，尤其抑制c-Met受體之激酶活性的化合物，或靶向c-Met之胞外域或與HGF結合的抗體；n)靶向一或多個JAK家庭成員(JAK1/JAK2/JAK3/TYK2及/或pan-JAK)、降低或抑制其激酶活性的化合物，包括(但不限於)PRT-062070、SB-1578、巴瑞替尼(baricitinib)、帕瑞替尼(pacritinib)、莫羅替尼(momelotinib)、VX-509、AZD-1480、TG-101348、 托 法 替 尼(tofacitinib)及 盧 佐 替 尼(ruxolitinib)；o)靶向PI3激酶(PI3K)、降低或抑制其激酶活性的化合物，包 括(但 不 限 於)ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕昔布(buparlisib)、皮克特昔布(pictrelisib)、PF-4691502、BYL-719、達妥昔布(dactolisib)、XL-147、XL-765及艾德昔布(idelalisib)；及q)靶向刺蝟蛋白(Hh)或平滑受體(SMO)路徑、降低或抑制其信號傳導效果的化合物，包括(但不限於)環巴胺、維莫德吉(vismodegib)、伊曲康唑(itraconazole)、伊莫德吉(erismodegib)及IPI-926 (薩瑞德吉(saridegib))。

【0343】 如本文所用，術語「PI3K抑制劑」包括(但不限於)對磷脂醯肌醇-3-激酶家族中之一或多種酶具有抑制活性之化合物，包括(但不限於) PI3Kα、PI3Kγ、PI3Kδ、PI3Kβ、PI3K-C2α、PI3K-C2β、PI3K-C2γ、Vps34、p110-α、p110-β、p110-γ、p110-δ、p85-α、p85-β、p55-γ、p150、p101及p87。適用於本發明之PI3K抑制劑之實例包括(但不限

於) ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕昔布、皮克特昔布(pictrelisib)、PF-4691502、BYL-719、達妥昔布、XL-147、XL-765及艾德昔布。

【0344】 如本文所用，術語「Bcl-2抑制劑」包括(但不限於)對B細胞淋巴瘤2蛋白(Bcl-2)具有抑制活性之化合物，包括(但不限於) ABT-199、ABT-731、ABT-737、阿樸棉子酚(apogossypol)、艾森塔(Ascenta)之pan-Bcl-2抑制劑、薑黃素(curcumin) (及其類似物)、雙Bcl-2/Bcl-xL抑制劑(Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals)、根納三思(Genasense) (G3139)、HA14-1 (及其類似物；參見WO2008118802)、納維克拉(navitoclax) (及其類似物，參見US7390799)、NH-1 (Shenayng Pharmaceutical University)、奧巴拉西(obatoclax) (及其類似物，參見WO2004106328)、S-001 (Gloria Pharmaceuticals)、TW系列化合物(Univ.of Michigan)及維奈托克(venetoclax)。在一些實施例中，Bcl-2抑制劑為小分子治療劑。在一些實施例中，Bcl-2抑制劑為肽模擬物。

【0345】 如本文所用，術語「BTK抑制劑」包括(但不限於)對布魯頓氏酪胺酸激酶(Bruton's Tyrosine Kinase；BTK)具有抑制活性之化合物，包括(但不限於) AVL-292及依魯替尼。

【0346】 如本文所用，術語「SYK抑制劑」包括(但不限於)對脾酪胺酸激酶(SYK)具有抑制活性之化合物，包括(但不限於) PRT-062070、R-343、R-333、艾塞萊爾(Excellair)、PRT-062607及福他替尼(fostamatinib)。

【0347】 BTK抑制化合物及可藉由此類化合物與本發明化合物之組合治療之病狀之其他實例可見於WO2008039218及WO2011090760中，其

全部內容以引用之方式併入本文中。

【0348】 SYK抑制化合物及可藉由此類化合物與本發明化合物之組合治療之病狀的其他實例可見於WO2003063794、WO2005007623及WO2006078846中，該等文獻之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0349】 PI3K抑制化合物及可藉由此類化合物與本發明化合物之組合治療之病狀之其他實例可見於WO2004019973、WO2004089925、WO2007016176、US8138347、WO2002088112、WO2007084786、WO2007129161、WO2006122806、WO2005113554及WO2007044729中，該等文獻之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0350】 JAK抑制化合物及可藉由此類化合物與本發明化合物之組合治療之病狀之其他實例可見於WO2009114512、WO2008109943、WO2007053452、WO2000142246及WO2007070514中，該等文獻之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0351】 其他抗血管生成化合物包括具有另一活性機制(例如與蛋白質或脂質激酶抑制無關)之化合物，例如沙立度胺(Thalomid™)及TNP-470。

【0352】 適用於與本發明化合物組合使用之蛋白酶體抑制劑之實例包括(但不限於)硼替佐米、二硫龍(disulfiram)、表沒食子兒茶素-3-沒食子酸酯(EGCG)、鹽孢菌素A、卡非佐米(carfilzomib)、ONX-0912、CEP-18770及MLN9708。

【0353】 靶向蛋白質或脂質磷酸酶、降低或抑制其活性之化合物為例如磷酸酶1抑制劑、磷酸酶2A抑制劑或CDC25抑制劑，諸如岡田井酸(okadaic acid)或其衍生物。

【0354】 誘導細胞分化過程之化合物包括(但不限於)視黃酸、α-γ-生育酚或δ-生育酚、或α-γ-生育三烯酚或δ-生育三烯酚。

【0355】 如本文所用，術語環加氧酶抑制劑包括(但不限於) Cox-2抑制劑、經5-烷基取代之2-芳胺基苯乙酸及衍生物，諸如塞內昔布(celecoxib) (Celebrex™)、羅非昔布(rofecoxib) (Vioxx™)、依託昔布(etoricoxib)、伐地昔布(valdecoxib)或5-烷基-2-芳胺基苯乙酸，諸如5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯基乙酸、魯米昔布(lumiracoxib)。

【0356】 如本文所用，術語「雙膦酸鹽」包括(但不限於)依替膦酸(etridonic acid)、氯膦酸(clodronic acid)、替魯膦酸(tiludronic acid)、帕米膦酸(pamidronic acid)、阿侖膦酸(alendronic acid)、伊班膦酸(ibandronic acid)、利塞膦酸(risedronic acid)及唑來膦酸(zoledronic acid)。依替膦酸係以商標名Didronel™銷售。氯膦酸係以商標名Bonefos™銷售。替魯膦酸係以商標名Skelid™銷售。帕米膦酸係以商標名Aredia™銷售。阿侖膦酸係以商標名Fosamax™銷售。伊班膦酸係以商標名Bondranat™銷售。利塞膦酸係以商標名Actonel™銷售。唑來膦酸係以商標名Zometa™銷售。術語「mTOR抑制劑」係指抑制哺乳動物雷帕黴素靶蛋白(mTOR)且具有抗增生活性之化合物，諸如西羅莫司(sirolimus) (Rapamune®)、依維莫司(everolimus) (Certican™)、CCI-779及ABT578。

【0357】 如本文所用，術語「肝素酶抑制劑」係指靶向硫酸肝素、降低或抑制其降解之化合物。該術語包括(但不限於) PI-88。如本文所用，術語「生物反應調節劑」係指淋巴介質或干擾素。

【0358】 如本文所用，術語「Ras致癌同功異型物(諸如H-Ras、K-

Ras或N-Ras)之抑制劑」係指靶向Ras、降低或抑制其致癌活性之化合物；例如「法呢基轉移酶抑制劑」，諸如L-744832、DK8G557或R115777(Zarnestra™)。如本文所用，術語「端粒酶抑制劑」係指靶向端粒酶、降低或抑制其活性之化合物。靶向端粒酶、降低或抑制其活性之化合物尤其為抑制端粒酶受體之化合物，諸如特羅他汀(telomestatin)。

【0359】 如本文所用，術語「甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑」係指靶向甲硫胺酸胺基肽酶、降低或抑制其活性之化合物。靶向甲硫胺酸胺基肽酶、降低或抑制其活性之化合物包括(但不限於)苯胍麥(bengamide)或其衍生物。

【0360】 如本文所用，術語「蛋白酶體抑制劑」係指靶向蛋白酶體、降低或抑制其活性之化合物。靶向蛋白酶體、降低或抑制其活性之化合物包括(但不限於)硼替佐米(Velcade™)及MLN 341。

【0361】 如本文所用，術語「基質金屬蛋白酶抑制劑」或(「MMP」抑制劑)包括(但不限於)膠原蛋白肽模擬及非肽模擬抑制劑、四環素衍生物，例如氫草醯胺酸酯肽模擬抑制劑巴馬司他(batimastat)及其經口生物可用類似物馬立馬司他(marimastat) (BB-2516)、普啉司他(prinomastat) (AG3340)、美他司他(metastat)(NSC 683551)、BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B或AAJ996。

【0362】 如本文所用，術語「用於治療血液科惡性疾病之化合物」包括(但不限於) FMS樣酪胺酸激酶抑制劑，其為靶向FMS樣酪胺酸激酶受體(Flt-3R)、降低或抑制其活性之化合物；干擾素，1-β-D-阿糖呋喃胞嘧啶(ara-c)及白消安(bisulfan)；及ALK抑制劑，其為靶向、降低或抑制多形性淋巴瘤激酶之化合物。

【0363】 靶向FMS樣酪胺酸激酶受體(Flt-3R)、降低或抑制其活性之化合物尤其為抑制Flt-3R受體激酶家族成員之化合物、蛋白質或抗體，諸如PKC412、米哚妥林、星形孢菌素衍生物、SU11248及MLN518。

【0364】 如本文所用，術語「HSP90抑制劑」包括(但不限於)靶向HSP90、降低或抑制其固有ATP酶(ATPase)活性之化合物；經由泛素蛋白酶體路徑降解、靶向、降低或抑制HSP90客戶蛋白之化合物。靶向HSP90、降低或抑制其固有ATP酶活性之化合物尤其為抑制HSP90之ATP酶活性之化合物、蛋白質或抗體，諸如17-烯丙基胺基、17-去甲氧基格爾德黴素(17AAG) (一種格爾德黴素衍生物)；其他格爾德黴素相關化合物；根赤殼菌素(radicicol)；及HDAC抑制劑。

【0365】 如本文所用，術語「抗增生性抗體」包括(但不限於)曲妥珠單抗(Herceptin™)、曲妥珠單抗-DM1、愛必妥(erbitux)、貝伐單抗(bevacizumab) (Avastin™)、利妥昔單抗(rituximab) (Rituxan®)、PRO64553 (抗-CD40)及2C4抗體。抗體意謂完整單株抗體、多株抗體、由至少2種完整抗體形成之多特異性抗體以及抗體片段，只要其呈現所需生物活性即可。

【0366】 為治療急性骨髓白血病(AML)，本發明化合物可與標準白血病療法組合，尤其與用於治療AML之療法組合使用。特定言之，本發明化合物可與例如法呢基轉移酶抑制劑及/或其他適用於治療AML之藥物，諸如道諾黴素、阿德力黴素(Adriamycin)、Ara-C、VP-16、替尼泊苷、米托蒽醌、艾達黴素(Idarubicin)、卡鉑(Carboplatinum)及PKC412組合投與。

【0367】 其他抗白血病化合物包括例如Ara-C，一種嘧啶類似物，

其為脫氧胞苷之2'-α-羥基核糖(阿拉伯糖苷)衍生物。亦包括次黃嘌呤、6-巰基嘌呤(6-MP)及磷酸氟達拉濱之嘌呤類似物。靶向諸如丁酸鈉及辛二醯苯胺氧肟酸(SAHA)之組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)抑制劑、降低或抑制其活性之化合物抑制被稱為組蛋白脫乙醯基酶之酶的活性。特定的HDAC抑制劑包括MS275、SAHA、FK228 (以前的FR901228)、曲古黴素A (Trichostatin A)及US 6,552,065中揭示之化合物，包括(但不限於) N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，及N-羥基-3-[4-[(2-羥乙基){2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，尤其乳酸鹽。如本文所用，生長抑素(somatostatin)受體拮抗劑係指靶向、處理或抑制生長抑素受體之化合物，諸如奧曲肽(octreotide)及SOM230。腫瘤細胞損傷方法係指諸如電離輻射之方法。上文及下文中所提及之術語「電離輻射」意謂以電磁射線(諸如X射線及γ射線)或粒子(諸如α粒子及β粒子)形式發生之電離輻射。電離輻射於(但不限於)輻射療法中提供且在此項技術中已知。參見Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, Principles and Practice of Oncology, Devita等人編,第4版,第1卷,第248-275頁(1993)。

【0368】 亦包括EDG黏合劑及核糖核苷酸還原酶抑制劑。如本文所用，術語「EDG黏合劑」係指調節淋巴球再循環之一類免疫抑制劑，諸如FTY720。術語「核糖核苷酸還原酶抑制劑」係指嘧啶或嘌呤核苷類似物，包括(但不限於)氟達拉賓及/或胞嘧啶阿拉伯糖苷(ara-C)、6-硫鳥嘌呤、5-氟尿嘧啶、克拉屈濱(cladribine)、6-巰基嘌呤(尤其與ara-C組合抵抗ALL)及/或噴司他汀(pentostatin)。核糖核苷酸還原酶抑制劑尤其為羥

基脲或2-羥基-1H-異吲哚-1,3-二酮衍生物。

【0369】 亦尤其包括VEGF之彼等化合物、蛋白或單株抗體，諸如1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪或其醫藥學上可接受之鹽；1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪丁二酸鹽；Angiostatin™；Endostatin™；鄰胺基苯甲酸醯胺；ZD4190；$ZD_6474$；SU5416；SU6668；貝伐單抗；或抗VEGF抗體或抗VEGF受體抗體，諸如rhuMAb及RHUFab；VEGF適體，諸如Macugon；FLT-4抑制劑、FLT-3抑制劑、VEGFR-2 IgGI抗體、安吉酶(Angiozyme) (RPI 4610)及貝伐單抗(Avastin™)。

【0370】 如本文所用，光動力療法係指使用某些被稱為光敏化合物之化學製品治療或預防癌症之療法。光動力療法之實例包括使用諸如Visudyne™及卟吩姆鈉(porfimer sodium)之化合物的治療。

【0371】 如本文所用，血管生成抑制性類固醇(angiostatic steroid)係指阻斷或抑制血管生成之化合物，諸如阿奈可他(anecortave)、曲安西龍(triamcinolone)、氫皮質酮(hydrocortisone)、11-α-表氫化皮質醇(epihydrocotisol)、脫氧皮醇(cortexolone)、17-羥基孕酮(hydroxyprogesterone)、皮質酮(corticosterone)、去氧皮質酮(desoxycorticosterone)、睾固酮(testosterone)、雌酮及地塞米松(dexamethasone)。

【0372】 含有皮質類固醇之植入物係指諸如膚輕鬆(fluocinolone)及地塞米松之化合物。

【0373】 其他化學治療化合物包括(但不限於)植物鹼、激素化合物及拮抗劑；生物反應調節劑，較佳為淋巴介質或干擾素；反義寡聚核苷酸或寡聚核苷酸衍生物；shRNA或siRNA；或混雜化合物或具有其他或未知

作用機制之化合物。

【0374】 以編碼序號、屬類或商標名識別之活性化合物之結構可自正版標準概要「摩克索引(The Merck Index)」或自資料庫，例如專利國際(Patents International) (例如IMS世界公開案(IMS World Publications))獲得。

【0375】 本發明化合物亦可與已知治療方法(例如投與激素或輻射)組合使用。在某些實施例中，所提供之化合物用作放射增敏劑，尤其用於治療對於放射線療法呈現不佳敏感性之腫瘤。

【0376】 本發明化合物可單獨或與一或多種其他治療化合物組合投與，可能的組合療法採用固定組合形式或交錯或彼此獨立地提供本發明化合物及一或多種其他治療化合物之投與，或組合投與固定組合及一或多種其他治療化合物。可此外或另外投與本發明化合物，尤其與化學療法、放射線療法、免疫療法、光電療法、手術干預或此等之組合進行組合以用於腫瘤治療。如上文所描述，如其他治療策略之情形下之輔助療法一般，長期療法同樣為可能的。其他可能的治療為在腫瘤消退後維持患者狀態之療法，或甚至為化學預防療法(例如對處於風險下之患者)。

【0377】 彼等額外藥劑可作為多次給藥方案之一部分與含有本發明化合物之組合物分開投與。或者，彼等藥劑可為單一劑型之一部分，在單一組合物中與本發明化合物一起混合。若作為多次給藥方案的一部分投與，則兩種活性劑可同時、依序或彼此間隔一段時間(通常彼此間隔在五小時以內)提供。

【0378】 如本文所用，術語「組合(combination/combined)」及相關術語係指同時或依序投與根據本發明之治療劑。舉例而言，本發明化合

物可與另一治療劑以個別單位劑型或共同呈單一單位劑型同時或依序投與。因此，本發明提供一種包含本發明化合物、額外治療劑及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑之單一單位劑。

【0379】 可與載劑材料組合產生單一劑型之本發明化合物及額外治療劑(在包含如上文所描述之額外治療劑之彼等組合物中)的量將視所治療之宿主及特定投與模式而變化。較佳地，應調配本發明組合物以使得可投與劑量介於0.01-100毫克/公斤體重/天之間的本發明化合物。

【0380】 在包含額外治療劑之彼等組合物中，該額外治療劑及本發明化合物可協同地起作用。因此，此類組合物中額外治療劑之量將小於僅利用該治療劑之單藥療法中所需之量。在此類組合物中，可投與劑量介於0.01-1,000微克/公斤體重/天之間的額外治療劑。

【0381】 存在於本發明之組合物中之額外治療劑的量將不大於通常會以包含該治療劑作為唯一活性劑之組合物投與的量。本發明所揭示之組合物中額外治療劑之量較佳將在佔通常存在於包含該藥劑作為唯一治療活性劑之組合物中之量的約50%至100%的範圍內。

【0382】 本發明化合物或其醫藥組合物亦可併入用於包覆可植入醫療裝置的組合物中，該等可植入醫療裝置諸如假體、人工瓣膜、血管移植物、支架及導管。血管支架例如已用於克服再狹窄(損傷後血管壁再變窄)。然而，使用支架或其他可植入裝置之患者具有凝塊形成或血小板活化之風險。可藉由用包含激酶抑制劑之醫藥學上可接受之組合物預包覆該裝置來預防或減輕此等非所需作用。用本發明化合物包覆之可植入裝置為本發明之另一實施例。

**範例**

**通用合成方法**

【0383】 以下實例意欲說明本發明，且不應解釋為對其進行限制。除非另外說明，否則下文描述之實例的化合物的一或多種互變異構形式可當場製備及/或分離。下文描述之實例的化合物的所有互變異構形式均應視為所揭示的。溫度以攝氏度為單位給出。若未另外提及，則所有蒸發均在減壓下，較佳在約15 mm Hg與100 mm Hg之間(= 20-133 mbar)進行。最終產物、中間物及起始物質之結構藉由標準分析方法(例如微量分析)及光譜特徵(例如MS、IR、NMR)來確認。所用縮寫為此項技術中習知的縮寫。

【0384】 用於合成本發明化合物之所有起始物質、建構嵌段、試劑、酸、鹼、脫水劑、溶劑及催化劑均為市售可得的，或可藉由一般熟習此項技術者已知之有機合成方法(Houben-Weyl第4版 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, 第21卷)來產生。此外，本發明化合物可藉由如以下實例中所示的一般熟習此項技術者已知的有機合成方法來產生。

**縮寫**

equiv或eq：莫耳當量

o/n：隔夜

rt：室溫

UV：紫外

HPLC：高壓液相層析

Rt：滯留時間

LCMS或LC-MS：液相層析質譜法

NMR：核磁共振

CC：管柱層析

TLC：薄層層析

sat：飽和

aq：水溶液

Ac：乙醯基

DCM：二氯甲烷

DCE：二氯乙烷

DEA：二乙胺

DMF：二甲基甲醯胺

DMSO：二甲亞碸

ACN或MeCN：乙腈

DIPEA：二異丙基乙胺

EA或EtOAc：乙酸乙酯

BINAP：(±)-2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯二萘

TEA：三乙胺

THF：四氫呋喃

TBS：第三丁基二甲基矽烷基

KHMDS：六甲基二矽烷基胺基鉀

Tf：三氟甲烷磺酸酯

Ms：甲磺醯基

NBS： N-溴丁二醯亞胺

PE：石油醚

TFA：三氟乙酸

FA：甲酸

MMPP：單過氧化鄰苯二甲酸鎂

HATU：1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸鹽

Cy：環己基

Tol：甲苯

DMP：戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)

IBX：2-碘氧基苯甲酸

PMB：對甲氧基苯甲基

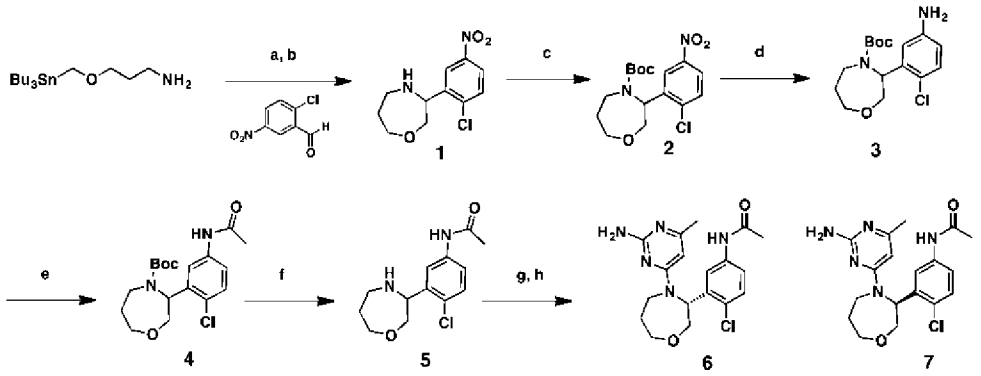
SEM：[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基

XPhos或X-Phos：2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯

**【0385】 一般資訊：**所有蒸發均係在真空下用旋轉式蒸發器進行。在rt下，在真空(1-5 mmHg)中乾燥分析樣本。在矽膠培養盤上進行薄層層析(TLC)，藉由UV光(214及254 nm)觀測斑點。使用矽膠(200-300目)，進行管柱及急驟層析純化。溶劑系統報導為按體積計之混合物。所有$^{1}$H NMR光譜均在Bruker 400 (400 MHz)光譜儀上記錄。$^{1}$H化學位移以百萬分率(ppm)之δ值形式報導，其中氘化溶劑作為內標。資料如下報導：化學位移，多重性(s =單峰，d =雙重峰，t =三重峰，q =四重峰，br =寬峰，m =多重峰)，偶合常數(Hz)，積分值(亦即，質子數目)。LCMS光譜係在具有電噴霧電離之Agilent 1200系列6110或6120質譜儀上獲得，除非另外指示，否則一般LCMS條件如下：Waters X Bridge C18管柱(50 mm*4.6 mm*3.5 μm)，流速：2.0 mL/min，管柱溫度：40℃。

**實例1**

**合成流程1：(*R*)-N-(3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-氯苯基)乙醯胺(6) I-10及(*S*)-N-(3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-氯苯基)乙醯胺(7) I-15**




(a) 4Å分子篩，2-氯-5-硝基苯甲醛，$CH_2Cl_2$；(b) 2,6-二甲基吡啶，$Cu(OTf)_2$，六氟異丙醇，$CH_2Cl_2$；c) $Boc_2O$，$Et_3N$，THF；(d)鋅，$NH_4Cl$，2% TPGS-750-M，於水中，75℃；(e) AcCl，$Et_3N$，$CH_2Cl_2$；(f) TFA，$CH_2Cl_2$；(g) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，NMP，150℃；(h) SFC對掌性分離

**(+/-)-3-(2-氯-5-硝基苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷(1)之形成**

【0386】向3-(三丁基甲錫烷基甲氧基)丙-1-胺(3.06 g，8.09 mmol)於無水二氯甲烷(15 mL)中之溶液中，添加2-氯-5-硝基苯甲醛(1.50 g，8.08 mmol)，隨後添加4Å分子篩。在室溫下攪拌混合物隔夜，過濾以移除篩，且用二氯甲烷(75 mL)稀釋。在含有六氟異丙醇(22 mL)之單獨燒瓶中，添加2,6-二甲基吡啶(0.94 mL，8.10 mmol)，隨後添加$Cu(OTf)_2$(2.93 g，8.10 mmol)。攪拌混合物1小時，隨後一次性添加上文所製備之亞胺溶液。在室溫攪拌反應物隔夜。混合物用150 mL之2:1飽和$NaHCO_3$水溶液及10%氫氧化銨稀釋。在攪拌20分鐘之後，移出有機層，且用飽和$NaHCO_3$水溶液隨後鹽水洗滌。使有機層通過相分離漏斗且真空濃縮。使用ISCO-100公克c18-aq管柱，用0.2%甲酸/$H_2O$及0.2%甲酸/$CH_3CN$運

行，進行逆相矽膠層析純化，得到700 mg呈橙紅色殘餘物狀之所需產物，其不經進一步純化即使用：$^1$H NMR (*d*6 - DMSO) δ 8.48 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.73 (d, 1H), 4.38 - 4.21 (m, 1H), 3.90 - 3.66 (m, 3H), 3.34 (dd, *J* = 12.4, 8.5 Hz, 1H), 3.18 - 2.86 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值256.06146，實驗值257.13 $(M+1)^+$；滯留時間：0.52分鐘。

**(+/-)-3-(2-氯-5-硝基苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(2)之形成**

【0387】 向3-(2-氯-5-硝基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷(0.50 g，1.93 mmol)及三乙胺(0.27 mL，1.94 mmol)於THF (7 mL)中之混合物中，添加二碳酸二第三丁酯(0.42 g，1.93 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。將反應混合物稀釋至飽和$NH_4Cl$水溶液中，且用二氯甲烷萃取。使有機相通過相分離漏斗且真空濃縮。藉由矽膠層析，使用40 g ISCO Gold管柱(0-20% EtOAc/$CH_2Cl_2$梯度)來純化粗殘餘物，得到376 mg呈灰白色固體狀之所需產物：ESI-MS *m/z*計算值356.1139，實驗值356.82 $(M+1)^+$；滯留時間：0.92分鐘。

**3-(5-胺基-2-氯苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(3)之形成**

【0388】 在含2% TPGS-750-M之水(50 mL)中，攪拌3-(2-氯-5-硝基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(1.98 g，5.55 mmol)、$NH_4Cl$ (1.20 g，22.43 mmol)及鋅(2.00 g，30.58 mmol)之懸浮液。劇烈攪拌反應混合物，且加熱至75℃持續23小時。將混合物稀釋至飽和$NaHCO_3$水溶液中，且用二氯甲烷萃取。使有機相脫水($MgSO_4$)，過濾且真空濃縮。經由矽膠層析，使用80g isco管柱，使用10-50% (20% MeOH-$CH_2Cl_2$/$CH_2Cl_2$梯度)來純化粗殘餘物，得到2公克呈淡黃色固體狀

之所需產物，其不經進一步純化即使用；ESI-MS *m/z*計算值356.1139，實驗值227.14 $(M\text{-}Boc)^+$；滯留時間：0.64分鐘。

**(+/-)-3-(5-乙醯胺基-2-氯苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(4)之形成**

【0389】 向3-(5-胺基-2-氯-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯**3** (0.25 g，0.69 mmol)及三乙胺(0.15 mL，1.04 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中，逐滴添加乙醯氯(0.05 mL，0.75 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物1小時。藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅混合物，且用二氯甲烷萃取兩次。經合併之有機相經由相分離器過濾並真空濃縮。經由矽膠層析，使用40g isco GOLD管柱，使用0-30% (20% MeOH-$CH_2Cl_2$/$CH_2Cl_2$)梯度來純化粗殘餘物，得到185 mg白色固體，藉由LCMS潔淨，ESI-MS *m/z*計算值368.15，實驗值369.42 $(M+1)^+$；滯留時間：0.8分鐘。

**(+/-)-*N*-(4-氯-3-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯基)乙醯胺(5)之形成**

【0390】 向3-(5-乙醯胺基-2-氯-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯**4** (0.18 g，0.47 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中，添加三氟乙酸(1.5 mL)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘，且隨後真空濃縮。殘餘物用二氯甲烷稀釋，且用飽和$NaHCO_3$水溶液中和。有機相通過相分離器，且真空濃縮所得濾液，得到70 mg呈白色固體之產物，其不經進一步純化即使用：ESI-MS *m/z*計算值268.09，實驗值269.20 $(M+1)^+$；滯留時間：0.5分鐘；$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- *d*6 ) δ 10.04 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 3.90 - 3.73 (m, 2H), 3.67 (dt, *J* = 11.9,

6.5 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 12.2, 9.1 Hz, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.94 - 2.80 (m, 1H), 2.70 - 2.57 (m, 1H), 2.02 (s, 3 H), 1.91 - 1.80 (m, 2H)。

**_N_-(3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-氯苯基)乙醯胺(_R_)-異構體(6)及(S)-異構體(7)之形成**

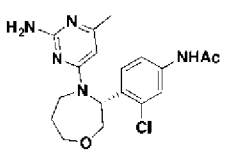
【0391】 向*N*-[4-氯-3-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯基]乙醯胺**5** (0.067 g，0.224 mmol)於NMP (3 mL)中之溶液中，添加4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.040 g，0.279 mmol)。將反應混合物加熱至150℃持續18小時。使混合物冷卻至室溫，且直接負載於50 g ISCO c18-aq管柱上，且藉由逆相，用0.1% TFA/$H_2O$及0.1% TFA/$CH_3CN$運行來純化。真空濃縮純級分。殘餘物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液中和。有機相通過相分離器，且真空濃縮，得到69 mg淺橙色固體：高溫(360 K) $^1$H NMR (*d*6-DMSO) δ 9.75 (s, 1H), 7.72 - 7.39 (m, 3H), 7.43 - 7.18 (m, 1H), 5.64 - 5.19 (m, 3H), 4.85 - 4.45 (m, 1H), 4.31 - 4.07 (m, 1H), 4.04 - 3.84 (m, 1H), 3.80 - 3.28 (m, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.91 - 1.72 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值375.15，實驗值376.31 $(M+1)^+$；滯留時間：0.56分鐘。提交外消旋混合物以進行對掌性SFC純化，得到個別對映異構體。

【0392】 峰A **(_R_)-N-[3-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-苯基]乙醯胺**：高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.70 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, 5.55 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.67 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.67 (dd, *J* = 13.5, 10.2 Hz, 1H), 3.63 - 3.49 (m, 1H), 3.40 (q, *J*

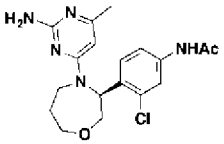
= 7.0 Hz, 1H), 1.99 (d, *J* = 4.4 Hz, 6H), 1.84 - 1.73 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值375.14，實驗值376.27 $(M+1)^+$；滯留時間：0.56分鐘。

【0393】 峰B **(*S*)-N-[3-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-苯基]乙醯胺**：高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.71 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, 5.55 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.67 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.67 (dd, *J* = 13.5, 10.2 Hz, 1H), 3.63 - 3.49 (m, 1H), 3.40 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.99 (d, *J* = 4.4 Hz, 6H), 1.84 - 1.73 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值375.14，實驗值376.27 $(M+1)^+$；滯留時間：0.56分鐘。$[\alpha]_D$ = +41.2°。

根據合成流程1製備以下類似物：




8




9

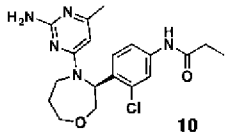
**(+/-)-*N*-(4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-氯苯基)乙醯胺I-141**

【0394】 高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.77 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.36-5.30 (m, 1H), 4.63-4.59 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.75-3.48 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.78-1.74 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值375.15，實驗值376.27 $(M+1)^+$；滯留時間：0.55分鐘。

【0395】 提交外消旋材料以用於SFC對掌性分離。

【0396】 峰A：(*R*)-*N*-(4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-氯苯基)乙醯胺**(8)** $[\alpha]_D$ = -19.49 (c = 4.1 mg/0.8 mL MeOH)；高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.83 (s, 1H), 7.99 - 7.73 (m, 1H), 7.54 - 7.33 (m, 1H), 7.34 - 7.12 (m, 1H), 5.83 - 5.23 (m, 4H), 4.88 - 4.54 (m, 1H), 4.28 - 4.02 (m, 1H), 4.07 - 3.85 (m, 1H), 3.85 - 3.45 (m, 3H), 2.20 - 1.93 (m, 6H), 1.95 - 1.65 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值375.15，實驗值376.31 $(M+1)^+$；滯留時間：0.55分鐘。**I-310**

【0397】 峰B：(*S*)-*N*-(4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-氯苯基)乙醯胺(**9**) $[\alpha]_D$ = +13.75 (c = 4.3mg/0.8 mL MeOH)；高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.79 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 39.5 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.08 (dd, *J* = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.78 - 3.47 (m, 3H), 2.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 6H), 1.83 - 1.46 (m, 2H)；ESI-MS m/z計算值375.15，實驗值376.31 $(M+1)^+$；滯留時間：0.55分鐘。**I-162**

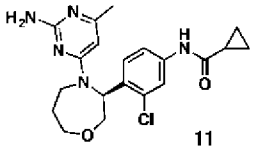



10

**(*S*)-*N*-(4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-氯苯基)丙醯胺(10) I-204**

【0398】 來自SFC對掌性分離之峰B：99.8%ee；$^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.01-4.90 (br s, 3H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 4.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.79 - 3.58 (m, 3H), 2.39 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.00 - 1.78 (m, 2H), 1.24 - 1.16 (m, 3H)。ESI-MS *m/z*計算值389.2，實驗值

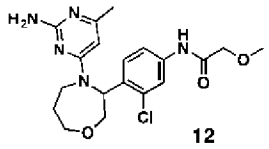
390.4 $(M+1)^+$；滯留時間：0.58分鐘。



11

**(*S*)-*N*-(4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-氯苯基)丙醯胺(11) I-207**

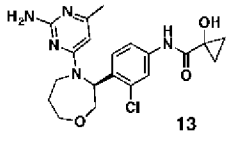
【0399】來自SFC對掌性分離之峰B：99.8%ee；加熱(360K) $^1$H NMR (400 MHz, *d*6-DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.63 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 13.4, 10.2 Hz, 1H), 3.66 - 3.50 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.76-1.72 (m, 3H), 0.83-0.75 (m, 4H)；ESI-MS *m/z*計算值401.2，實驗值402.3 $(M+1)^+$；滯留時間：0.59分鐘。



12

**(+/-)-*N*-[4-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-苯基]-2-甲氧基-乙醯胺(12) I-192**

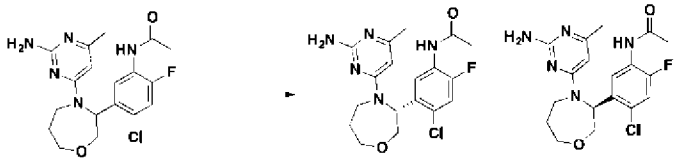
【0400】加熱(360K) $^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.50 (br s, 3H), 4.14 (dd, *J* = 13.6, 5.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.68 - 3.43 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.75 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值405.2，實驗值406.3 $(M+1)^+$；滯留時間：0.56分鐘。



13

**(*S*)-*N*-(4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-氯苯基)丙醯胺(13) I-197**

【0401】來自SFC對掌性分離之峰B：99.4% ee；$^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.45 (s, 3H), 4.15 (dd, *J* = 13.8, 4.9 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.68 - 3.45 (m, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.75 (dd, *J* = 41.1, 11.5 Hz, 2H), 1.17 (dd, *J* = 7.7, 4.5 Hz, 2H), 0.94 (dd, *J* = 7.7, 4.5 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值417.2，實驗值418.3 $(M+1)^+$；滯留時間：0.56分鐘。



14 15 16

**(+/-)-*N*-[5-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-2-氟-苯基]乙醯胺(14) I-85**

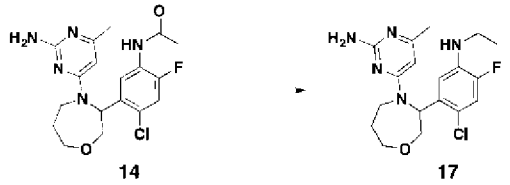
【0402】$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.18 (dd, *J* = 19.2, 10.3 Hz, 1H), 6.02 - 5.77 (m, 1H), 5.28 - 5.09 (m, 1H), 4.28 (dt, *J* = 13.7, 5.1 Hz, 1H), 4.20 - 3.95 (m, 2H), 3.84 - 3.49 (m, 4H), 2.42 - 2.27 (m, 3H), 2.22 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 2.03 - 1.82 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值393.1，實驗值394.1 $(M+1)^+$；滯留時間：0.59分鐘。

提交外消旋材料以用於SFC對掌性分離。條件：20 × 250 mm IC管柱，移動相：40% MeOH (5 mM氨水)，60% $CO_2$

【0403】峰A：*N*-[5-[(3*R*)-4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-2-氟-苯基]乙醯胺(**15**)：$^1$H NMR (300 MHz, 甲醇-*d*4) δ 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H),

4.28 (dd, *J* = 13.6, 5.1 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 12.0, 4.5 Hz, 1H), 3.88 - 3.54 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.90 (d, *J* = 18.8 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值393.1，實驗值394.1 $(M+1)^+$；滯留時間：0.59分鐘；旋光度：5 mg/1 mL MeOH，C=1，[α] = -62.24°。**I-270**

【0404】 峰B：*N*-[5-[(3S)-4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-2-氟-苯基]乙醯胺(**16**)：$^1$H NMR (300 MHz, 甲醇-*d*4) δ 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.28 (dd, *J* = 13.6, 5.1 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 12.0, 4.5 Hz, 1H), 3.88 - 3.54 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.90 (d, *J* = 18.8 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值393.1，實驗值394.2 $(M+1)^+$；旋光度：5 mg/1 mL MeOH，C=1，[α] = 59.6°。**I-271**



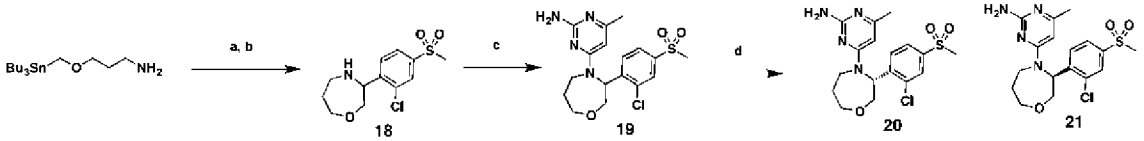

**(+/-)-4-[3-[2-氯-5-(乙胺基)-4-氟-苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(17) I-272**

【0405】 向*N*-[5-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-2-氟-苯基]乙醯胺**14** (0.05 g，0.12 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中，添加含氫化鋰鋁(0.08 mL，2 M，0.16 mmol)之THF。在室溫下攪拌混濁溶液隔夜。添加額外氫化鋰鋁(0.10 mL)，且將反應混合物加熱至60℃隔夜。用水(0.25 mL)稀釋混合物且攪拌10分鐘。添加二氯甲烷(10 mL)，且過濾所得白色固體且用二氯甲烷洗滌。真空濃縮經合併之有機相。藉由矽膠層析，使用4g ISCO管柱，0-10% MeOH/二氯甲烷梯度溶離來純化所得殘餘物，得到呈白色固體之所需產物：$^1$H NMR (300

MHz, 氯仿-d) δ 7.02 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.95 (s, 3H), 4.30 (dd, *J* = 13.6, 5.0 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 10.8, 6.6 Hz, 1H), 3.83 - 3.39 (m, 5H), 3.10 (qd, *J* = 7.1, 5.2 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.09 - 1.91 (m, 1H), 1.89 - 1.76 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)；ESI-MS *m/z*計算值379.2，實驗值379.8 $(M+1)^+$；滯留時間：0.66分鐘。

**實例2**

**合成流程2：(+/-)-4-(3-(2-氯-4-(甲磺醯基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(19) I-66**




(a) 4Å分子篩，2-氯-4-(甲磺醯基)苯甲醛，$CH_2Cl_2$；(b) 2,6-二甲基吡啶，$Cu(OTf)_2$，六氟異丙醇，$CH_2Cl_2$；c) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，NMP，150℃；(d) SFC對掌性分離

**(+/-)-3-(2-氯-4-(甲磺醯基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷(18)之形成**

【0406】 向3-(三丁基甲錫烷基甲氧基)丙-1-胺(2.69 g，7.11 mmol)於二氯甲烷(11 mL)中之溶液中，添加2-氯-5-甲磺醯基-苯甲醛(1.00 g，4.57 mmol)，隨後添加4埃分子篩。攪拌混合物14 h，過濾以移除篩，且用二氯甲烷(50 mL)洗滌及稀釋。

【0407】 在含有六氟異丙醇(15 mL)之單獨燒瓶中，添加2,6-二甲基吡啶(0.53 mL，4.58 mmol)，隨後添加$Cu(OTf)_2$ (1.65 g，4.56 mmol)。攪拌混合物1 h，隨後一次性添加上文所製備之亞胺溶液。在室溫攪拌反應物隔夜。混合物用飽和$NaHCO_3$水溶液及10%氫氧化銨之2:1混合物稀釋。在攪拌10分鐘之後，移出有機層，且用飽和$NaHCO_3$水溶液隨後鹽水洗滌。使有機層通過相分離漏斗且真空濃縮濾液。藉由逆相層析，使用

ISCO-100公克c18-aq管柱，用甲酸/$H_2O$及甲酸/$CH_3CN$梯度運行來純化殘餘物。殘餘物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液中和。有機相通過相分離器，且真空濃縮，得到688 mg所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.93 (dd, J = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 7.90 - 7.87 (m, 2H), 4.31 (dd, J = 8.7, 3.3 Hz, 1H), 3.92 - 3.77 (m, 2H), 3.71 (dt, J = 12.2, 6.2 Hz, 1H), 3.35 - 3.27 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.10 (dt, J = 13.7, 5.1 Hz, 1H), 2.89 (dt, J = 13.3, 6.4 Hz, 2H), 1.93 - 1.81 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值289.05396，實驗值290.05 $(M+1)^+$；滯留時間：0.5分鐘

**(*R*)-4-(3-(2-氯-4-(甲磺醯基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(20) I-67及(*S*)-4-(3-(2-氯-4-(甲磺醯基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(21) I-68之形成**

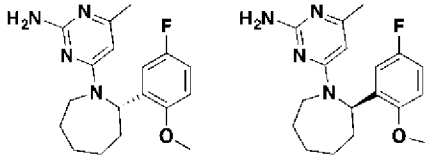
【0408】 向3-(2-氯-4-(甲磺醯基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷**18** (0.67 g，2.31 mmol)於NMP (7.5 mL)中之溶液中，添加4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.40 g，2.79 mmol)。將反應混合物加熱至150℃隔夜。使混合物冷卻至室溫，且直接負載於100 g ISCO c18-aq管柱上，且藉由逆相，用0.1% TFA/$H_2O$及0.1% TFA/$CH_3CN$運行來純化。真空濃縮純級分。所得殘餘物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液中和。混合物通過相分離器，且真空濃縮有機相，得到550 mg所需產物。提交外消旋混合物以用於SFC對掌性純化，得到155 mg立體異構體A及153 mg立體異構體B：

【0409】 峰A：(*R*)-4-(3-(2-氯-4-(甲磺醯基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(**20**)，加熱$^1$H NMR (360K) (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.97 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 5.78 - 5.65 (m, 1H), 5.65 - 5.51 (m, 1H), 5.46 (s,

2H), 4.60 - 4.41 (m, 1H), 4.25 - 4.07 (m, 1H), 4.02 - 3.87 (m, 1H), 3.85 - 3.68 (m, 2H), 3.68 - 3.44 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.10 - 1.99 (m, 3H), 1.89 - 1.70 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值396.10，實驗值397.16 $(M+1)^+$；滯留時間：0.57分鐘；[α]D = -71.67 (c = 5.4 mg/1.5mL MeOH)。**I-67**

【0410】峰B：(*S*)-4-(3-(2-氯-4-(甲磺醯基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(**21**)，加熱$^1$H NMR (360K) (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.72 - 5.63 (m, 1H), 5.63 - 5.52 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.58 - 4.37 (m, 1H), 4.14 (dd, *J* = 13.5, 4.8 Hz, 1H), 3.97 - 3.85 (m, 1H), 3.85 - 3.64 (m, 2H), 3.57 (dt, *J* = 12.4, 7.4 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.90 - 1.70 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值396.10，實驗值397.16 $(M+1)^+$；滯留時間：0.56分鐘；[α]D = +58.36 (c = 5.3 mg/1.5mL MeOH)。**I-68**

【0411】根據合成流程2製備以下類似物：



22　　23

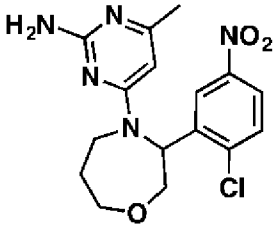
**(*R*)-4-(2-(2-氟-5-甲氧苯基)氮雜環庚烷-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(22) I-26 及(*S*)-4-(2-(2-氟-5-甲氧苯基)氮雜環庚烷-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(23) I-27**

【0412】以相同方式合成外消旋混合物，且隨後提交以進行對掌性SFC純化，得到個別對映異構體：

峰A：98.6% ee；高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.10 - 6.9 4 (m, 2H), 6 .84 (dd, J = 9.5, 2.8 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.54 -

5.29 (m, 3H), 4.70 - 4.47 (m, 1H), 4.16 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz , 1H), 3.9 9 - 3 .77 (m, 4H ), 3.72 - 3.40 (m, 3H ), 2.00 (s , 3H), 1.86 - 1.61 (m, 2H)；$[\alpha]^D$ = -34.12 (c = 19 mg/ 3 mL MeOH)。**I-26**

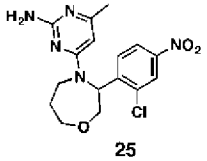
峰B：97.4% ee；高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.08 - 6.93 (m, 2H), 6.84 (dd, *J* = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.44 - 5.31 (m, 1H), 4.68 - 4.50 (m, 1H), 4.16 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 3.96 - 3.77 (m, 4H), 3.72 - 3.38 (m, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.89 - 1.60 (m, 2H); $[\alpha]^D$ = +40.44 (c = 19 mg/ 3 mL MeOH)；ESI-MS *m/z*計算值333.21，實驗值333.18 $(M+1)^+$；滯留時間：0.61分鐘。**I-27**



**24**

**4-(3-(2-氯-**5-**硝基苯基)**-1,4-**氧氮雜環庚烷**-4-基)-6-**甲基嘧啶**-2-胺**(24) I-72**

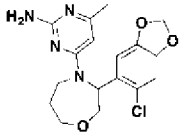
【0413】 高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.14 - 8.01 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.68 - 5.53 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.56 - 4.39 (m, 1H), 4.12 (dd, J = 13.6, 4.8 Hz, 1H), 3.95 - 3.69 (m, 3H), 3.68 - 3.53 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.85 - 1.73 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值363.11，實驗值364.16 $(M+1)^+$；滯留時間：0.61分鐘。



**25**

**(+/-)-4-[3-(2-氯-4-硝基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(25) I-125**

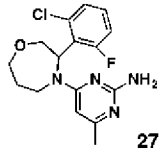
【0414】 高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.22 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.59 (dd, *J* = 9.9, 4.7 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.46 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 13.5, 4.8 Hz, 1H), 3.90 (dt, *J* = 11.5, 3.6 Hz, 1H), 3.77 (ddd, *J* = 16.3, 13.0, 8.2 Hz, 3H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.85 - 1.77 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值363.11，實驗值364.25 $(M+1)^+$；滯留時間：0.6分鐘。



26

**(+/-)-4-[3-(6-氯-1,3-苯并二氧雜環戊烯-5-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(26) I-113**

【0415】 加熱(360K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.00 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.09 (s, 2H), 6.01 (s, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.68 - 4.50 (m, 1H), 4.05 (dd, *J* = 13.6, 4.9 Hz, 1H), 3.93 - 3.51 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.78 (p, *J* = 4.5, 3.9 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值362.1，實驗值363.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.71分鐘。

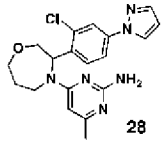


27

**(+/-)-4-(3-(2-氯-6-氟苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(27) I-59**

【0416】 $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) (加熱，360K) δ 7.30 (td, *J* = 3.8, 2.7 Hz, 2H), 7.10 (ddd, *J* = 11.3, 6.1, 3.4 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.54 (dd, *J* = 10.6, 5.6 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.48 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 3H), 3.71 (dd, *J* = 15.6, 11.2 Hz, 1H), 3.53 (td, *J* = 12.1,

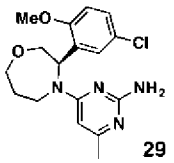
3.1 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.82 - 1.57 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值336.12，實驗值337.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.7分鐘。



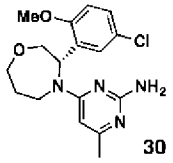
28

**(+/-)-4-(3-(2-氯-4-(*1H*-吡唑-1-基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(28) I-133**

【0417】 $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) (加熱，360K) δ 8.42 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 2.6, 1.8 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 13.5, 4.9 Hz, 1H), 3.96 - 3.80 (m, 2H), 3.80 - 3.69 (m, 1H), 3.68 - 3.55 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.88 - 1.75 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值384.15，實驗值385.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.72分鐘。



29



30

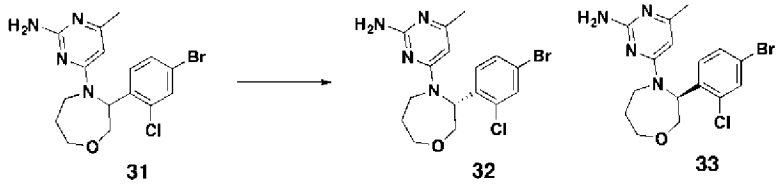
**(*R*)-4-(3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(29) I-131**

【0418】 $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) (加熱，360K) δ 7.29 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 5.95 (d, *J* = 35.3 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.17 (dd, J = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.82 - 3.68 (m, 2H), 3.57 (ddd, *J* = 12.2, 8.3, 5.7 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.79 (h, *J* = 3.9 Hz, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值348.14，實驗值349.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.72分鐘。

**(*S*)-4-(3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺**

**(30) I-132**

【0419】 $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) (加熱，360K) δ 7.29 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 5.95 (d, *J* = 35.3 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.17 (dd, *J* = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.82 - 3.68 (m, 2H), 3.57 (ddd, *J* = 12.2, 8.3, 5.7 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.79 (h, *J* = 3.9 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值348.14，實驗值349.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.72分鐘。




**(+/-)-4-(3-(4-溴-2-氯苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(31)**

**I-194**

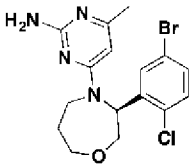
【0420】 高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.70 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 4.15 (dd, *J* = 13.6, 5.0 Hz, 1H), 3.96 - 3.72 (m, 3H), 3.64 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.85 (s, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值396.0，實驗值397.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.64分鐘。

【0421】 提交外消旋材料以用於SFC對掌性分離。

【0422】 峰A：ESI-MS *m/z*計算值396.0，實驗值399.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.8分鐘；(*R*)-4-(3-(4-溴-2-氯苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺**(32)**。**I-200**

【0423】 峰B：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (s, 3H), 6.01 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.49 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J*

= 13.6, 4.9 Hz, 1H), 3.91 - 3.78 (m, 3H), 3.62 (ddd, *J* = 12.2, 9.4, 4.9 Hz, 1H), 2.19 (s, 4H), 1.82 (dp, *J* = 10.1, 3.6, 3.1 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z* 計算值396.0，實驗值397.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.8分鐘；[α] = +79.9 (c = 1, MeOH) 7.1 mg/mL；(*S*)-4-(3-(4-溴-2-氯苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺**(33)**。**I-201**

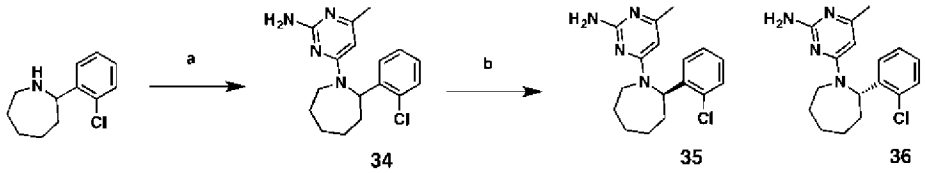


**4-[(3*S*)-3-(5-溴-2-氯-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺I-245**

【0424】 $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.47 (m, 3H), 6.52 (brs, 1H), 5.99 (brs, 1H), 3.90 (m, 4H), 3.66 (br, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.89 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值396.03，實驗值397.01 $(M+1)^+$；滯留時間：0.65分鐘；$[\alpha]_D$ = +66.68° (c = 0.5, MeOH)。

**實例3**

**合成流程3：(*R*)-4-(2-(2-氯苯基)氮雜環庚烷-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺及(*S*)-4-(2-(2-氯苯基)氮雜環庚烷-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺)**




(a) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，nBuOH，200℃，微波；(b)對掌性HPLC分離

**(+/-)-(2-(2-氯苯基)氮雜環庚烷-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(34)之形成**

【0425】 將4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(3.02 g，21.03 mmol)、2-(2-氯苯基)氮雜環庚烷(3.99 g，19.01 mmol)於正丁醇(15 mL)中之懸浮液，密

封於微波管中，在200℃下照射2小時。真空濃縮粗混合物，用飽和$KHCO_3$水溶液稀釋，且用二氯甲烷萃取兩次。真空濃縮有機相。隨後，由異丙醇及乙醚再結晶殘餘物，得到3.61 g外消旋產物：$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 13.9 Hz, 3H), 5.47 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.32 (s, 1H), 2.58 - 2.45 (m, 1H), 2.17 (d, *J* = 22.1 Hz, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.91 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 1.66 (s, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.50 - 1.33 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值316.15，實驗值317.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.8分鐘。

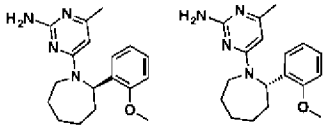
【0426】藉由分析性對掌性HPLC (AD-H，4.6×100mm，40% MeOH，5 mM氨水，60% $CO_2$，在5 ml/min下，含10 μM等度注射之1mg/mL甲醇，120巴，UV 254 nM)來分離外消旋混合物。RT峰A 0.432 min，ee 97.2%，峰B 0.479 min。

【0427】峰A：2.10 g，97.2% ee；旋光度：$[\alpha]_D$ = -0.096 (c= 1.04, MeOH)；$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (s, 1H), 7.17 (s, 3H), 5.81 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.03 - 3.20 (m, 1H), 2.63 - 2.43 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.02 (s, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 2H), 1.76 - 1.51 (m, 2H), 1.51 - 1.31 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值316.15，實驗值317.24 $(M+1)^+$；滯留時間：0.83分鐘。(*R*)-4-(2-(2-氯苯基)氮雜環庚烷-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺**(35) I-13**

【0428】峰B：2.09 g，96% ee；旋光度：$[\alpha]_D$ = +1.373 (c= 1.02, MeOH)；$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.46 - 1.31 (m, 2H), 1.72 - 1.53 (m, 2H), 1.96 - 1.82 (m, 2H), 2.04 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H), 2.39 - 2.05 (m, 3H), 2.61 - 2.42 (m, 1H), 4.08 - 3.22 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.89 (s, 1H),

5.43 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 7.16 (s, 3H), 7.35 (s, 1H)；ESI-MS *m/z*計算值316.15，實驗值317.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.82分鐘。(*S*)-4-(2-(2-氯苯基)氮雜環庚烷-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺**(36) I-14**

【0429】 根據合成流程3製備以下類似物：

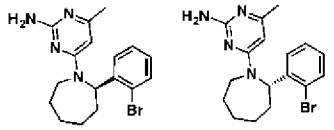


37 38

**(*R*)-4-(2-(2-甲氧基苯基)氮雜環庚烷-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(37) I-11及(*S*)-4-(2-(2-甲氧基苯基)氮雜環庚烷-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(38) I-12**

【0430】 來自SFC對掌性分離之峰A：$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.01 (dd, *J* = 118.6, 38.8 Hz, 4H), 5.60 (2s, 1H), 5.24 - 4.44 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.32 (dd, J = 63.5, 46.9 Hz, 1H), 2.49 (2s, 1H), 2.30 - 1.91 (m, 3H), 1.94 - 0.56 (m, 9H)；ESI-MS *m/z*計算值312.20，實驗值313.13 $(M+1)^+$；滯留時間：0.78分鐘。(**38**) **I-12**

【0431】 來自SFC對掌性分離之峰B：$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 - 6.27 (m, 4H), 5.59 (2s, 1H), 5.29 - 4.36 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.54 - 2.79 (m, 1H), 2.33 (d, *J* = 61.8 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.93 - 0.44 (m, 10H)；ESI-MS *m/z*計算值312.12，實驗值313.13 $(M+1)^+$；滯留時間：0.8分鐘。(**37**) **I-11**



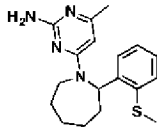
41 42

**(*R*)-4-(2-(2-溴)氮雜環庚烷-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(41) I-2及(*S*)-4-(2-(2-溴)氮雜環庚烷-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(42) I-3**

【0432】 來自SFC對掌性分離之峰A：$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ 7.46 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 42.6 Hz, 3H), 5.95 - 5.43 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.77 (d, *J* = 37.2 Hz, 3H), 3.98 - 3.08 (m, 2H), 2.46 - 2.32 (m, 1H), 2.08 (d, *J* = 40.4 Hz, 3H), 1.94 (s, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 2H), 1.65 - 1.44 (m, 2H), 1.42 - 1.26 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值360.09，實驗值361.12 $(M+1)^+$；滯留時間：0.91分鐘。(**41**) **I-2**

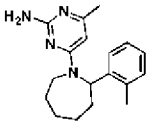
【0433】來自SFC對掌性分離之峰B：$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (s, 1H), 6.99 (t, *J* = 70.7 Hz, 3H), 6.02 - 5.47 (m, 1H), 5.21 (t, *J* = 62.8 Hz, 4H), 4.78 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.17 (m, 2H), 2.48 - 2.33 (m, 1H), 2.27 - 2.03 (m, 3H), 1.96 - 1.72 (m, 3H), 1.68 - 1.42 (m, 2H), 1.42 - 1.23 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值360.09，實驗值361.12 $(M+1)^+$；滯留時間：0.93分鐘。(**42**) **I-3**



43

**(+/-)- 4-甲基-6-(2-(2-(甲硫基)苯基)氮雜環庚烷-1-基)嘧啶-2-胺(43) I-5**

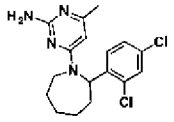
【0434】$^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 5.45 (s, 1H), 3.41 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.38 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 2.02 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.96 - 1.81 (m, 2H), 1.72 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 1H), 1.50 - 1.27 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值328.17，實驗值329.11 $(M+1)^+$；滯留時間：0.75分鐘。



44

**(+/-)- 4-甲基-6-(2-(2-(甲基)苯基)氮雜環庚烷-1-基)嘧啶-2-胺(44) I-6**

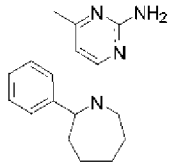
【0435】 $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*4) δ 7.19 - 6.99 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.27 (ddd, *J* = 14.3, 8.4, 5.1 Hz, 1H), 2.22 - 1.96 (m, 4H), 1.95 - 1.82 (m, 3H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 1.59 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.42 (dtt, *J* = 23.7, 12.2, 6.3 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值296.20，實驗值297.14 $(M+1)^+$；滯留時間：0.74分鐘。



45

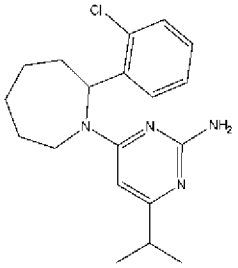
**(+/-)-4-(2-(2,4-二氯苯基)氮雜環庚烷-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(45) I-1**

【0436】 $^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.71 - 7.07 (m, 3H), 6.53 - 5.02 (m, 2H), 4.28 - 3.43 (m, 2H), 2.66 - 2.37 (m, 1H), 2.25 (2s 3H), 2.17 - 1.28 (m, 7H)；ESI-MS *m/z*計算值350.11，實驗值351.11 $(M+1)^+$；滯留時間：3.13分鐘。



**(+/-)-4-甲基-6-(2-苯基氮雜環庚-1-基)嘧啶-2-胺(45) I-4**

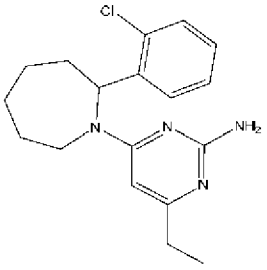
【0437】 $^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.48 - 7.17 (m, 5H), 6.39 - 5.94 (2s, 1H), 4.04 - 3.36 (m, 1H), 2.52 (td, *J* = 14.5, 6.2 Hz, 1H), 2.27 (d, *J* = 61.1 Hz, 3H), 2.04 - 1.79 (m, 4H), 1.76 - 1.05 (m, 3H)。



**(+/-)-4-(2-(2-氯苯基)氮雜環庚烷-1-基)-6-異丙基嘧啶-2-胺I-16**

【0438】 $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.47 - 7.34 (m, 1H),

7.34 - 7.17 (m, 3H), 5.57 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.21 (s, 1H), 4.55 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.55 - 3.40 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.34 (ddd, *J* = 13.8, 8.1, 5.0 Hz, 1H), 1.98 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.92 - 1.64 (m, 3H), 1.61 - 1.18 (m, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)；ESI-MS *m/z*實驗值345。

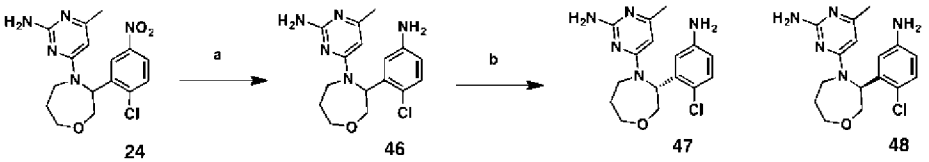


**(+/-)-4-(2-(2-氯苯基)氮雜環庚烷-1-基)-6-乙基嘧啶-2-胺I-17**

【0439】$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.45 - 7.32 (m, 1H), 7.28 - 7.13 (m, 3H), 5.56 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.21 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.51 - 3.38 (m, 1H), 2.52 - 2.49 (m, 1H), 2.38 - 2.22 (m, 3H), 2.01 - 1.64 (m, 2H), 1.59 - 1.21 (m, 4H), 1.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)；ESI-MS *m/z*實驗值331。

**實例4**

**合成流程4：(+/-)-4-(3-(5-胺基-2-氯苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(46) I-71**




(a)鋅，$NH_4Cl$，2% TPGS-750-M，於水中，75℃；(b) SFC對掌性分離

**(*R*)-4-(3-(5-胺基-2-氯苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(47)及(*S*)-4-(3-(5-胺基-2-氯苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-**

**胺(48)之形成**

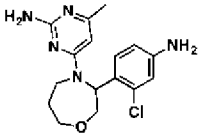
【0440】 在含2% TPGS-750-M之水(28 mL)中，攪拌4-[3-(2-氯-5-硝基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺**24** (1.00 g，2.75 mmol)、$NH_4Cl$ (0.31 g，5.85 mmol)及Zn (0.87 g，13.36 mmol)。劇烈攪拌反應混合物，且加熱至75℃持續24小時。使混合物冷卻至室溫，且稀釋至飽和$NaHCO_3$水溶液及二氯甲烷中。使有機相脫水($MgSO_4$)，過濾且真空濃縮。經由矽膠層析，利用40 g isco GOLD管柱，使用0-50% (20% MeOH-$CH_2Cl_2$/$CH_2Cl_2$)來純化粗殘餘物，得到390 mg呈外消旋混合物之化合物**46**。提交外消旋混合物以用於SFC對掌性分離：在AD-H上，在50% IPA、50%己烷、0.2%二乙胺下進行製備型分離，得到個別立體異構體。

【0441】 峰A，藉由對掌性HPLC 99%純；(*R*)-4-[3-(5-胺基-2-氯-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(**47**)：高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.26 - 5.10 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.82 - 4.64 (m, 1H), 4.10 (dd, J = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 3.69 - 3.46 (m, 3H), 1.99 (s, 2H), 1.82 - 1.65 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值333.14，實驗值334.26 $(M+1)^+$；滯留時間：0.51分鐘；$[\alpha]^D$ = -118.67 (c = 12 mg/4mL MeOH)。**I-86**

【0442】 峰B，藉由對掌性HPLC 99.9%純；(*S*)-4-[3-(5-胺基-2-氯-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(**48**)：高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.01 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.47 (dt, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.44 (s, 2H),

5.26 - 5.07 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.84 - 4.66 (m, 1H), 4.11 (ddd, *J* = 13.4, 5.0, 1.5 Hz, 1H), 3.97 - 3.84 (m, 1H), 3.69 - 3.42 (m, 3H), 2.05 - 1.92 (m, 3H), 1.83 - 1.66 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值333.14，實驗值334.26 $(M+1)^+$；滯留時間：0.51分鐘；$[\alpha]^D$ = +175 (c = 8 mg/4mL MeOH )。**I-87**

【0443】根據合成流程4製備以下類似物：



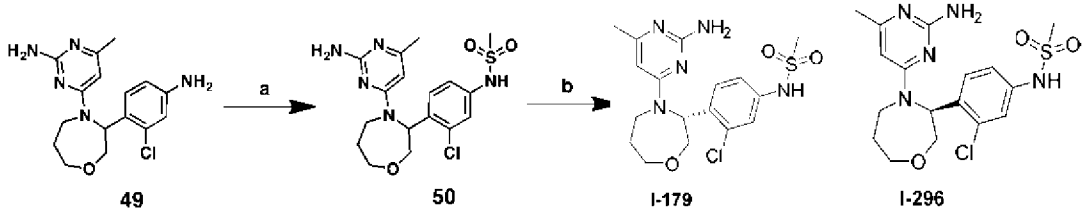
49

**(+/-)-4-[3-(4-胺基-2-氯-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺 (49) I-140**

【0444】高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.01 (m, 3H), 6.65 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 5.95 (br s, 1H), 5.49 - 5.36 (m, 2H), 4.70 - 4.49 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 10.4, 5.8 Hz, 2H), 3.75 - 3.58 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.86 - 1.75 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值333.14，實驗值334.26 $(M+1)^+$；滯留時間：0.51分鐘。

**實例5**

**合成流程5：(+/-)-*N*-[4-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-苯基]甲磺醯胺I-139、I-179及I-296**



49　50　I-179　I-296

(a)甲磺醯氯，$NEt_3$，THF；(b) SFC對掌性分離

**(+/-)-3-(2-氯-5-硝基苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷(50) I-139之形成**

【0445】 向4-[3-(4-胺基-2-氯-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺**49** (0.034 g，0.103 mmol)及三乙胺(0.050 mL，0.360 mmol)於THF (1.5 mL)中之溶液中，添加甲磺醯氯(0.009 mL，0.113 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。添加額外5 μL甲磺醯氯。在20分鐘之後，真空濃縮反應混合物。在逆相50 g ISCO c18-aq管柱上，用0.1% TFA/$H_2O$及0.1% TFA/$CH_3CN$運行，進行純化。真空濃縮純級分，且隨後將其溶解於MeOH中且通過兩個串連排列之SPE碳酸氫鹽筒柱(Agilent Stratospheres 100 mg/6 mL)且濃縮，得到7.3 mg所需產物：高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.97 - 9.55 (br s, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.09 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.36 (s, 1H), 4.60 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 13.5, 10.2 Hz, 1H), 3.66 - 3.50 (m, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.76 (s, 3H)；ESI-MS *m/z*計算值411.11，實驗值412.24 $(M+1)^+$；滯留時間：0.56分鐘。

【0446】 對掌性HPLC分離得到個別對映異構體

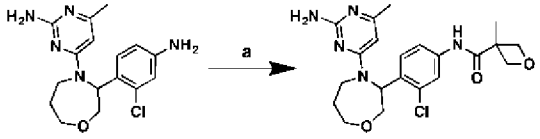
【0447】 峰A：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.66 (s, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.13 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.39 (s, 1H), 4.59 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.71 (dd, *J* = 13.5, 10.1 Hz, 1H), 3.66 - 3.49 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.81 - 1.70 (m, 2H). **I-179**

【0448】 峰B：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.33 - 7.22 (m, 2H), 7.13 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.44 - 5.34 (m, 1H), 4.59 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 13.4, 5.0 Hz, 1H),

3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.71 (dd, *J* = 13.5, 10.1 Hz, 1H), 3.67 - 3.49 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.77 (ddt, *J* = 10.2, 8.0, 3.4 Hz, 2H). **I-296**

**實例6**

**合成流程6：(+/-)-*N*-[4-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-苯基]甲磺醯胺(51) I-282**

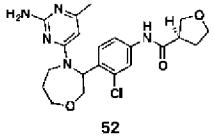



(a) 3-甲基環氧丙烷-3-甲酸，$iPr_2NEt$，HATU，DMF。

**(+/-)-*N*-(4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-氯苯基)-3-甲基環氧丙烷-3-甲醯胺(51) I-282之形成**

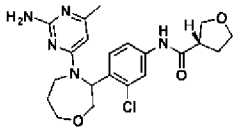
【0449】 向4-[3-(4-胺基-2-氯-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.05 g，0.15 mmol)、3-甲基環氧丙烷-3-甲酸(0.02 g，0.16 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.05 mL，0.30 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中，添加*N*-[(二甲胺基)-1*H*-1,2,3-三唑并-[4,5-b]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨六氟磷酸鹽*N*-氧化物(HATU) (0.08 g，0.21 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。藉由逆相製備型HPLC ($CH_3CN$/0.1% TFA水溶液)來純化所得殘餘物。用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌來將含有所需產物之級分鹼化，且用二氯甲烷萃取。有機相通過相分離器，真空濃縮，得到所需產物

【0450】 根據合成流程6製備以下類似物：




**(3*R*)-*N*-(4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-氯苯基)-四氫呋喃-3-甲醯胺(52) I-280**

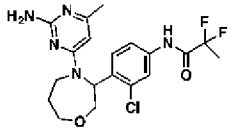
【0451】(氧氮雜環庚烷3-位上之外消旋混合物) $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.29 (dd, J = 13.6, 5.0 Hz, 1H), 4.10 - 3.97 (m, 3H), 3.99 - 3.75 (m, 2H), 3.66 - 3.43 (m, 3H), 3.11 - 2.95 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.02 - 1.89 (m, 1H), 1.80 (d, J = 14.3 Hz, 3H)。ESI-MS *m/z*計算值431.17，實驗值432.18 $(M+1)^+$；滯留時間：0.57分鐘



53

**(3*S*)-*N*-(4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-氯苯基)-四氫呋喃-3-甲醯胺(53) I-281**

【0452】(氧氮雜環庚烷3-位上之外消旋混合物) 7.74 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.30 (dd, J = 13.6, 5.0 Hz, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 3H), 3.95 - 3.79 (m, 2H), 3.65 - 3.43 (m, 3H), 3.11 - 2.95 (m, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.04 - 1.89 (m, 1H), 1.87 - 1.72 (m, 3H)。ESI-MS *m/z*計算值431.17，實驗值432.14 $(M+1)^+$；滯留時間：0.57分鐘

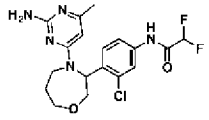


54

**(+/-)-*N*-(4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-氯苯基)-2,2-二氟丙醯胺(54) I-228**

【0453】$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.60 (s, 2H),

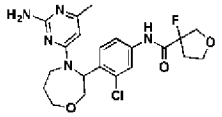
4.31 (dd, *J* = 13.6, 5.0 Hz, 2H), 4.06 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.65 - 3.47 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.89 (t, *J* = 19.3 Hz, 5H)；ESI-MS *m/z*計算值425.1，實驗值426.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.64分鐘。



55

**(+/-)-*N*-(4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-氯苯基)-2,2-二氟乙醯胺(55) I-278**

【0454】 $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.01 (t, *J* = 54.2 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.31 (dd, *J* = 13.6, 4.9 Hz, 1H), 4.15 - 4.01 (m, 1H), 3.68 - 3.46 (m, 3H), 2.13 (s, 3H), 2. 0 6 - 1.91 (m, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值411.1，實驗值412.1 $(M+1)^+$；滯留時間：0.6分鐘。



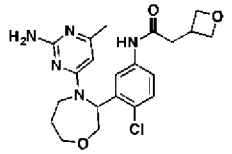
56

**(+/-)-*N*-(4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-氯苯基)-3-氟四氫呋喃-3-甲醯胺(56) I-279**

【0455】 $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (td, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.30 (dd, *J* = 13.6, 5.0 Hz, 1H), 4.19 - 4.02 (m, 6H), 3.68 - 3.49 (m, 3H), 2.77 - 2.56 (m, 1H), 2.44 - 2.27 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值449.2，實驗值450.1 $(M+1)^+$；滯留時間：0.6分鐘。

【0456】 根據方案6，使用4-(3-(5-胺基-2-氯苯基)-1,4-氧氮雜環庚

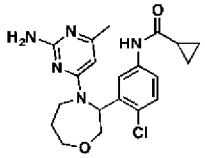
烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺**46**作為起始物質製備以下類似物：



57

**(+/-)-*N*-[3-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-苯基]-2-(氧雜環丁-3-基)乙醯胺(57) I-185**

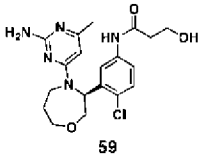
【0457】 $^1$H NMR (300 MHz, 甲醇-d4) δ 6.07 - 5.93 (m, 1H), 5.75 (br, 2H), 5.26 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.87 (br, 2H), 2.80 (m, 4H), 2.52 - 2.21 (m, 5H), 1.74 - 1.35 (m, 2H), 0.83 (s, 3H), 0.56 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值431.2，實驗值432.1 $(M+1)^+$；滯留時間：0.55分鐘。



58

**(+/-)-*N*-[3-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-苯基]環丙烷甲醯胺(58) I-241**

【0458】 加熱(360K) $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.38 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.74 - 7.30 (m, 8H), 6.65 (s, 1H), 5.95 (dd, *J* = 10.3, 5.4 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.18 (dd, *J* = 10.1, 4.9 Hz, 1H), 5.10 - 4.93 (m, 1H), 4.34 - 4.10 (m, 3H), 4.02 - 3.55 (m, 7H), 2.29 (s, 3H), 2.00 - 1.63 (m, 6H), 0.79 (d, *J* = 7.3 Hz, 6H)；ESI-MS *m/z*計算值401.2，實驗值402.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.62分鐘。

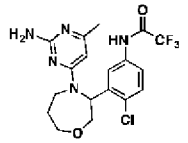


59

**(*S*)-*N*-[3-[(3S)-4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-苯基]-3-羥基-丙醯胺(59) I-283**

【0459】 使用類似程序獲得外消旋材料，且隨後提交以用於對掌性HPLC純化(管柱(OJ-H 20×250m)，移動相(80%己烷/20% IPA/0.2%二乙胺)，流速20 mL/min)。

【0460】 峰B：ee：91%；$[\alpha]_D$ (c=0.5, MeOH) +32.4；$^1$H NMR (300 MHz, 甲醇-*d*4) δ 7.63 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.46 (br, 3H), 4.30 (dd, *J* = 13.6, 5.0 Hz, 1H), 4.11 - 3.97 (m, 1H), 3.85 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.79 - 3.48 (m, 3H), 2.53 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.87 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值405.2，實驗值406.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.58分鐘。

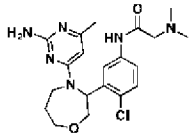


60

**N-(3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-氯苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺(60) I-177**

【0461】 使用類似程序獲得外消旋材料，且隨後提交以用於對掌性HPLC純化(管柱(OJ-H 20×250m)，移動相(80%己烷/20% IPA/0.2%二乙胺)，流速20 mL/min)。

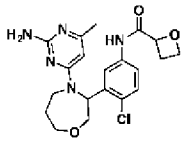
【0462】 峰B：ee：99%；$[\alpha]_D$ (c=0.5, MeOH) +157.3；$^1$H NMR (300 MHz, 甲醇-*d*4) δ 6.35 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 6.16 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.22 (br, 1H), 3.02 (dd, *J* = 13.6, 5.1 Hz, 1H), 2.88 - 2.67 (m, 1H), 2.56 - 2.23 (m, 3H), 2.03 (m, 2H), 0.59 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值429.1，實驗值429.9 $(M+1)^+$；滯留時間：0.65分鐘。



61

**(+/-)-*N*-[3-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-苯基]-2-(二甲胺基)乙醯胺(61) I-168**

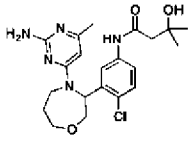
【0463】加熱(360K) $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.90 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.96 (brs, 2H), 5.03 (br, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.74 - 3.47 (m, 3H), 3.33 (s, 6H), 3.04 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.98 (br, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值418.2，實驗值419.1 $(M+1)^+$；滯留時間：0.58分鐘。



62

**(+/-)-*N*-[3-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-苯基]氧雜環丁烷-2-甲醯胺(62) I-184**

【0464】$^1$H NMR (300 MHz, 甲醇-d4) δ 8.60 (s, 1H), 6.59 - 6.42 (m, 1H), 6.37 - 6.19 (m, 1H), 6.10 (dd, *J* = 22.6, 8.7 Hz, 1H), 5.20 (s, 0.5H), 4.76 (dd, *J* = 10.2, 5.2 Hz, 0.5H), 4.34 (s, 0.5H), 4.04 (dd, *J* = 10.2, 5.0 Hz, 0.5H), 3.78 (dd, *J* = 9.1, 6.7 Hz, 1H), 3.48 - 3.29 (m, 2H), 3.16 - 2.91 (m, 2H), 2.81 - 2.26 (m, 4H), 1.85 - 1.25 (m, 2H), 1.02 (s, 1.5H), 0.89 (d, *J* = 0.8 Hz, 1.5H), 0.61 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值417.2，實驗值418.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.6分鐘。



63

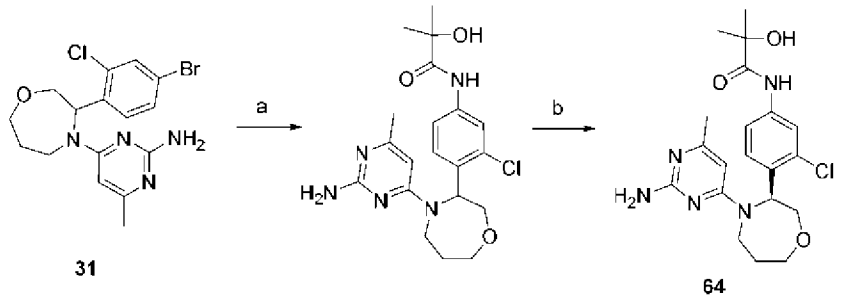
**(+/-)-*N*-[3-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-苯基]-3-羥基-3-甲基-丁醯胺(63) I-251**

【0465】$^1$H NMR (300 MHz, 甲醇-*d*4) δ 7.75 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H),

7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 1H), 6.52 (s, 0.5H), 6.08 (dd, *J* = 10.3, 5.3 Hz, 0.5H), 5.65 (d, *J* = 3.3 Hz, 0.5H), 5.35 (dd, *J* = 10.5, 5.1 Hz, 0.5H), 5.20 (d, *J* = 14.4 Hz, 0.5H), 4.46 - 4.19 (m, 1.5H), 4.14 - 3.55 (m, 4H), 2.48 (d, *J* = 1.4 Hz, 1.5H), 2.34 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 2.21 (t, *J* = 0.9 Hz, 1.5H), 2.09 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 1.47 - 1.21 (m, 6H)；ESI-MS *m/z*計算值433.2，實驗值434.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.59分鐘。

**實例7**

**合成流程7：(+/-)-*N*-(4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-氯苯基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺I-277**




31 64

(a) 2-羥基-2-甲基丙醯胺，NaOtBu，tBuXPhos Pd G3，tBuOH，60℃；(b) SFC對掌性分離

**(*S*)-*N*-(4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-氯苯基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺(64) I-276之形成**

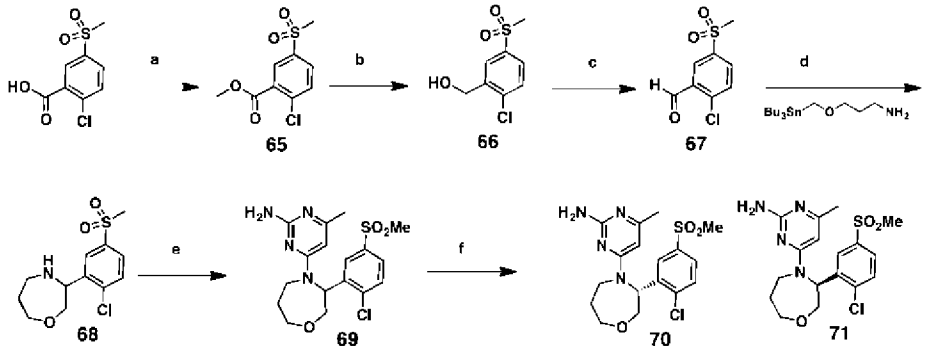
【0466】 在微波管中，將4-[3-(4-溴-2-氯-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺**31** (0.77 g，1.86 mmol)、2-羥基-2-甲基-丙醯胺(0.45 g，4.36 mmol)、第三丁醇鈉(0.56 g，5.78 mmol)及[2-(2-胺基苯基)苯基]-甲基磺醯氧基-鈀；二第三丁基-[2-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]膦(tBuXPhos Pd G3) (0.06 g，0.08 mmol)於2-甲基-2-丙醇(14 mL)中之混合物抽真空，且用氮氣回填三次。隨後將試管加熱至60℃持續3小時。反應混合物用二氯甲烷稀釋，且用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且真

空濃縮。經由逆相矽膠層析，使用C-18 (150 g) ISCO管柱，用0-90% $CH_3CN/H_2O$ (甲酸銨調節劑)溶離，來純化所得殘餘物。真空濃縮純級分，用二氯甲烷稀釋且用水洗滌。有機相通過相分離器且真空濃縮，得到207 mg所需產物。提交外消旋混合物以用於SFC對掌性純化(管柱：IA，20×250mm，移動相：20% MeOH (5 mM氨水)，80% $CO_2$，流速：80 mL/min)。

【0467】 峰B：$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.30 (dd, *J* = 13.6, 5.0 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.64 - 3.45 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 14.3 Hz, 4H), 1.54 (s, 6H)；ESI-MS *m/z*計算值419.2，實驗值420.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.58分鐘。

**實例8**

**合成流程8：(+/-)-4-(3-(2-氯-5-(甲磺醯基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(69) I-311**




(a) TMS-重氮甲烷，甲苯，甲醇；(b) NaBH4，MeOH；(c)戴斯-馬丁高碘烷，二氯甲烷；(d) 4Å分子篩，3-((三丁基錫烷基)甲氧基)丙-1-胺，$CH_2Cl_2$；隨後2,6-二甲基吡啶，$Cu(OTf)_2$，六氟異丙醇，$CH_2Cl_2$；(e) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，NMP，150℃；(f) SFC對掌性分離

**2-氯-5-(甲磺醯基)苯甲酸甲酯(65)之形成**

【0468】 向2-氯-5-甲磺醯基-苯甲酸(3.0 g，12.8 mmol)於甲苯(45 mL)及MeOH (10 mL)中之溶液中，逐滴添加TMS-重氮甲烷(10.7 mL，2 M於己烷中，21.4 mmol)。攪拌反應混合物3小時，且真空濃縮溶劑，得到3公克呈棕褐色蓬鬆固體狀之所需產物，其不經進一步純化即使用：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO- *d*6) δ 8.32 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.30 (s, 6H)；ESI-MS m/z計算值247.99，實驗值249.12 $(M+1)^+$；滯留時間：0.71分鐘。

**(2-氯-5-(甲磺醯基)苯基)甲醇(66)之形成**

【0469】 向2-氯-5-甲磺醯基-苯甲酸甲酯**65** (3.0 g，12.1 mmol)於EtOH (45 mL)中之懸浮液中，添加$NaBH_4$ (1.83 g，48.4 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時，隨後加熱至50℃以溶解混合物。在3小時之後，藉由減緩添加至飽和$NH_4Cl$水溶液中來淬滅混合物。用EtOAc萃取水相兩次。經合併之有機相用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌，脫水($MgSO_4$)，過濾且真空濃縮，得到2.5公克呈橙色油狀之所需產物。經由矽膠層析，利用40g isco管柱，使用0-30% EtOAc/$CH_2Cl_2$梯度，來純化粗殘餘物，得到2.0公克呈白色固體狀之產物：ESI-MS m/z計算值219.99，實驗值221.06 $(M+1)^+$；滯留時間：0.61分鐘。

**2-氯-5-(甲磺醯基)苯甲醛(67)之形成**

【0470】 將(2-氯-5-甲磺醯基-苯基)甲醇**66** (1.00 g，4.50 mmol)溶解於二氯甲烷(23 mL)中。添加戴斯-馬丁高碘烷(2.49 g，5.87 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物16小時。將溶液稀釋至飽和$NaHCO_3$水溶液中，

且用EtOAc萃取兩次。經合併之有機相用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌，脫水($MgSO_4$)，過濾且真空濃縮。經由矽膠層析，利用40g isco管柱，使用0-20% EtOAc/$CH_2Cl_2$梯度，來純化粗殘餘物，得到760 mg所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.36 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H)。

**3-(2-氯-5-(甲磺醯基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷(68)之形成**

【0471】 向3-(三丁基甲錫烷基甲氧基)丙-1-胺(0.88 g，2.33 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液中，添加2-氯-5-甲磺醯基-苯甲醛**67** (0.51 g，2.33 mmol)，隨後添加4Å分子篩。攪拌混合物隔夜，過濾以移除篩，且用二氯甲烷(25 mL)稀釋。

【0472】 在含有六氟異丙醇(7 mL)之單獨燒瓶中，添加2,6-二甲基吡啶(0.28 mL，2.39 mmol)，隨後添加$Cu(OTf)_2$ (0.85 g，2.34 mmol)。攪拌混合物1小時，隨後一次性添加上文所製備之亞胺溶液。在室溫下攪拌反應物3天。混合物用飽和$NaHCO_3$水溶液及10%氫氧化銨之60 mL 2:1混合物稀釋。在攪拌30分鐘之後，移出有機層，且用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌兩次，隨後用鹽水洗滌。使有機層通過相分離漏斗且真空濃縮。藉由逆相矽膠層析，使用ISCO-100公克c18-aq管柱，用0.1% TFA/$H_2O$及0.1% TFA/$CH_3CN$運行，來純化所得殘餘物。真空濃縮含有產物之級分，且殘餘物用二氯甲烷稀釋且用飽和$NaHCO_3$水溶液中和。使有機相通過相分離器且真空濃縮。$^1$H NMR顯示所需產物加額外雜質。未經進一步純化即使用產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 3.91 - 3.76 (m, 2H), 3.76 - 3.63 (m,

1H), 3.22 (s, 3H), 3.12 (dd, *J* = 12.7, 8.7 Hz, 1H), 2.89 (dt, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 2H), 1.93 - 1.78 (m, 2H)；ESI-MS m/z計算值390.05，實驗值390.09 $(M+1)^+$；滯留時間：0.50分鐘。

**4-(3-(2-氯-5-(甲磺醯基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(69)之形成**

【0473】 向3-(2-氯-5-甲磺醯基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷**68** (0.200 g，0.690 mmol)於NMP (6 mL)中之溶液中，添加4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.123 g，0.857 mmol)。將反應混合物加熱至150℃持續18小時。使反應混合物冷卻至室溫，且將材料直接負載於50 g ISCO c18-aq管柱上，且藉由逆相矽膠層析，使用50公克ISCO管柱，用0.1% TFA/$H_2O$及0.1% TFA/$CH_3CN$運行來純化。合併純級分且真空濃縮。殘餘物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液中和，通過相分離器，且真空濃縮所得有機相，得到84 mg棕色固體：高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.85 - 7.73 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.7 5 - 5.54 (m, 2H), 5.50 - 5.34 (m, 2H) , 4.48 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 13.5, 4.9 Hz, 1H), 3.92 - 3.65 (m, 3H), 3.67 - 3.50 (m, 1H), 3.18 - 3.11 (m, 3H), 2.03 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H), 1.80 (s, 2H)。

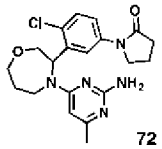
【0474】 提交外消旋混合物以用於SFC對掌性分離：在AD-H上，在50% IPA、50%己烷、0.2%二乙胺下進行製備型分離

【0475】 峰A：(*R*)-4-(3-(2-氯-5-(甲磺醯基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺**(70)**，藉由HPLC，96.4% ee；加熱(360K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.81 (ddd, *J* = 8.3, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.62

(dd, *J* = 9.9, 4.8 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.48 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 13.4, 4.9 Hz, 1H), 3.97 - 3.68 (m, 3H), 3.66 - 3.52 (m, 1H), 3.16 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.04 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.89 - 1.70 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值396.10，實驗值397.25 $(M+1)^+$；滯留時間：0.56分鐘；$[\alpha]_D$ = -42.40 (c = 5 mg/2mL MeOH)。**I-102**

【0476】 峰B：(*S*)-4-(3-(2-氯-5-(甲磺醯基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺**(71)**，藉由HPLC，98+% ee；加熱(360K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.81 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.62 (dd, *J* = 9.9, 4.9 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.48 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 13.5, 4.9 Hz, 1H), 3.94 - 3.70 (m, 3H), 3.60 (ddd, *J* = 12.0, 9.5, 4.7 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.80 (dt, J = 8.3, 4.2 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值396.10，實驗值397.20 $(M+1)^+$；滯留時間：0.55分鐘；$[\alpha]_D$ = +77.82 (c = 5.5 mg/2mL MeOH)。**I-103**

【0477】 根據合成流程8製備以下類似物：




72

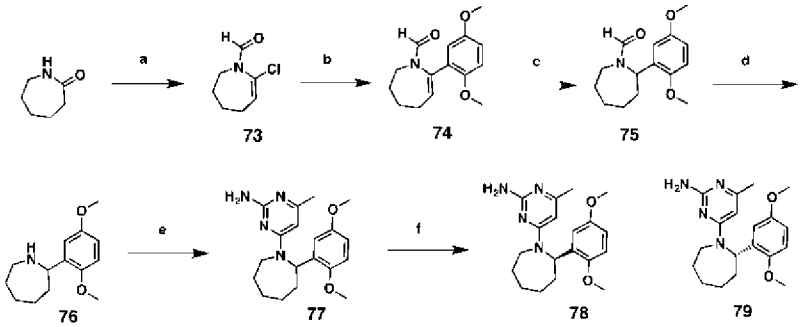
**1-(3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-氯苯基)吡咯啶-2-酮(72) I-119**

【0478】 $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.76 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.42 (s, 3H), 4.63 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 3.91 (dt, *J* = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 2H), 3.72 - 3.52 (m, 3H), 2.47 - 2.40 (m, 2H), 2.08 - 2.01 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.80 (ddt, *J*

= 10.9, 7.5, 4.2 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值401.16，實驗值402.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.65分鐘。

**實例9**

**合成流程9：(+/-)-4-(2-(2,5-二甲氧基苯基)氮雜環庚烷-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(77) I-25**




(a) DMF，$POCl_3$，$CH_2Cl_2$，0℃至40℃；(b) 2,5-二甲氧基苯基硼酸，$Pd(Ph_3P)_2Cl_2$，DME，50℃；(c) Pd/C，HOAc，EtOAc，MeOH；(d) EtMgBr，THF，0℃；(e) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，NMP，150℃；(f) SFC對掌性分離

**7-氯-2,3,4,5-四氫-1*H*-氮呯-1-甲醛(73)之形成**

【0479】向配備有頂置式攪拌器、溫度探針、加料漏斗、氮氣進口及回流冷凝器之3頸3 L圓底燒瓶，饋入含DMF (360 mL，4.65 mol)之二氯甲烷(500 mL)，且攪拌5分鐘，且隨後冷卻至0℃。在維持內部溫度低於7℃同時，在60分鐘內，添加含$POCl_3$ (220 mL，2.36 mol)之二氯甲烷(300 mL)。使反應混合物溫熱至40℃(觀測到無色溶液轉為淡橙色)，在此溫度下攪拌45分鐘。在回流下，在45分鐘內，添加含氮雜環庚烷-2-酮(85 g，751.2 mmol)之二氯甲烷(450 mL) (所觀測的Tmax 45℃)。在此溫度下攪拌所得反應混合物3 h，此時HPLC分析顯示起始物質耗盡。使反應混合物冷卻至環境溫度，倒入碎冰(3 L)中，且隨後在12 h內使其至環境溫度。

分離水層，用固體$K_2CO_3$鹼化直至pH 9為止，使其溫熱至環境溫度，且在此溫度下攪拌18 h。用二氯甲烷(2 L)稀釋混合物，且分離有機層。用二氯甲烷(1 L)萃取水層，且經合併之有機萃取物用水(100 mL)、鹽水(200 mL)洗滌，經$Na_2SO_4$脫水，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠塞，使用0%→30%乙酸乙酯/庚烷(其含有1% $Et_3N$)來純化殘餘物，收集含有所需產物之級分，在減壓下濃縮，得到呈澄清無色油狀狀之7-氯-2,3,4,5-四氫氮呼-1-甲醛(110 g，92%)。

**7-(2,5-二甲氧基苯基)-2,3,4,5-四氫-1*H*-氮呼-1-甲醛(74)之形成**

【0480】 在氮氣下，向2頸圓底燒瓶饋入7-氯-2,3,4,5-四氫氮呼-1-甲醛**73** (3.00 g，18.80 mmol)、(2,6-二甲氧基苯基)硼酸(4.45 g，24.44 mmol)、DME (24.67 mL)及雙(三苯膦)氯化鈀(II)(0.53 g，0.75 mmol)。在50℃下攪拌反應混合物隔夜。混合物用水及二氯甲烷稀釋。經由相分離器分離各層，且真空濃縮有機相。藉由矽膠層析，ISCO 12 g GOLD管柱，使用10-100% EtOAc/庚烷來純化粗殘餘物，得到呈淡黃色油狀之所需產物。$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.79 (s, 1H), 7.27 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.41 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.69 - 3.48 (m, 2H), 2.31 - 2.12 (m, 2H), 1.83 - 1.48 (m, 4H)；ESI-MS *m/z*計算值261.14，實驗值262.15 $(M+1)^+$；滯留時間：0.84分鐘。

**2-(2,5-二甲氧基苯基)氮雜環庚烷-1-甲醛(75)之形成**

【0481】 向7-(2,6-二甲氧基苯基)-2,3,4,5-四氫氮呼-1-甲醛**74** (3.00 g，11.48 mmol)於MeOH (30 mL)及EtOAc (30 mL)中之溶液中，添加HOAc (9 mL)及Pd/C (0.24 g，2.30 mmol)。在用真空吹掃三次之後，向燒瓶中饋入氫氣球。在室溫下攪拌混合物隔夜。經由矽藻土過濾混合物，

且蒸發溶劑。所得粗物質油不經進一步純化即使用。

**(+/-)-2-(2,5-二甲氧基苯基)氮雜環庚烷(76)之形成**

【0482】在0℃下，向2-(2,4-二甲氧基苯基)氮雜環庚烷-1-甲醛**75** (1.80 g，6.51 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中，添加溴化乙基鎂(2.21 g，2.17 mL，3 M溶液於乙醚中，6.51 mmol)。在0℃下攪拌混合物3小時。藉由添加2 N NaOH溶液小心地淬滅混合物，且隨後用EtOAc萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，且經$MgSO_4$脫水，過濾且真空濃縮。藉由ISCO，用甲醇/二氯甲烷梯度溶離，來純化粗殘餘物。

**(*R*)-4-(2-(2,5-二甲氧基苯基)氮雜環庚烷-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(78)及(*S*)-4-(2-(2,5-二甲氧基苯基)氮雜環庚烷-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(79)之形成**

【0483】在小瓶中，向固體4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.15 g，1.02 mmol)及2-(2,4-二甲氧基苯基)氮雜環庚烷**76** (0.24 g，1.02 mmol)之混合物中，添加EtOH (2 mL)。將小瓶置於加熱板上，且在未覆蓋之情況下於180℃下加熱2小時。藉由矽膠層析，40g ISCO管柱，用20% MeOH-二氯甲烷/二氯甲烷梯度溶離，來純化粗殘餘物，得到32 mg所需產物：$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.19 (s, 2H), 6.91 (dd, *J* = 36.7, 8.5 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.52 - 6.36 (m, 2H), 5.70 (s, 1H), 4.78 (dd, *J* = 67.0, 11.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 5H), 3.62 - 3.14 (m, 6H), 2.18 (d, *J* = 39.5 Hz, 5H), 1.95 - 1.70 (m, 5H), 1.34 (dd, *J* = 49.7, 10.8 Hz, 3H)；ESI-MS *m/z*計算值342.21，實驗值343.32 $(M+1)^+$；滯留時間：0.72分鐘。

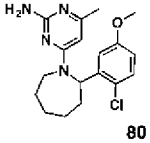
【0484】提交外消旋體(4.0 g)以用於SFC分離(管柱：IC，

4.6×100mm IC，20×250mm；移動相：40% EtOH (5 mM氨水)，60% $CO_2$，40% EtOH (5 mM氨水)，60% $CO_2$，得到：

【0485】 峰A：1.61公克(*R*)-4-(2-(2,5-二甲氧基苯基)氮雜環庚烷-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(**78**)：ee=98%；$[\alpha]_D$ (c= 1.0, MeOH) +111.98；$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 6.94 (br, 1H), 6.75 (br, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.89 (s, 3H), 4.76 (brs, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.32 (brs, 2H), 1.94 (br, 3H), 1.81 - 0.95 (m, 8H)；ESI-MS *m/z*計算值342.21，實驗值343.27 $(M+1)^+$；滯留時間：0.74分鐘。**I-40**

【0486】 峰B：1.21公克(*S*)-4-(2-(2,5-二甲氧基苯基)氮雜環庚烷-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(**79**)：ee=96%；$[\alpha]_D$ (c= 1.0 , MeOH) -147.32；$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.56 - 7.10 (br, 2H), 6.89 (br, 2H), 6.64 - 6.39 (m, 1H), 5.86 - 5.65 (m, 1H), 4.83 (br, 1H), 4.05 (d, J = 15.3 Hz, 0.5H), 3.83 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.59 - 3.41 (m, 1.5H), 2.22 (d, J = 37.7 Hz, 3H), 2.00 - 0.94 (m, 8H)；ESI-MS *m/z*計算值342.21，實驗值343.32 $(M+1)^+$；滯留時間：0.76分鐘。**I-41**

【0487】 根據合成流程9製備以下類似物：

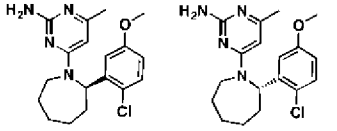


80

**(+/-)-4-(2-(2-氯-5-甲氧苯基)氮雜環庚烷-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(80) I-117**

【0488】 $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.77 (s, 1H), 7.52 - 7.28 (m, 2H), 6.90 (ddd, *J* = 20.8, 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.58 (s, 0H), 5.82 - 5.46 (m, 1H), 5.03 - 4.69 (m, 1H), 4.13 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.58 - 3.25 (m, 12H), 2.28 (s, 2H), 2.04 - 1.08 (m, 9H)；ESI-MS m/z計算值

346.16，實驗值347.17 $(M+1)^+$；滯留時間：0.72分鐘。



81 82

**(*R*)-4-(2-(2-氯-5-甲氧苯基)氮雜環庚烷-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(81) I-135及(*S*)-4-(2-(2-氯-5-甲氧苯基)氮雜環庚烷-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(81) I-136**

【0489】 提交4-[2-(2-氯-5-甲氧基-苯基)氮雜環庚烷-1-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(450 mg，1.289 mmol)以用於SFC分離。SFC條件：管柱：IC，20×250mm；移動相：30% MeOH (5 mM氨水)，70% $CO_2$；流速：75 mL/min；濃度：~40 mg/mL (MeOH)；注射體積：500 μL；波長：214 nm；方法類型等度

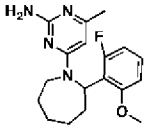
【0490】 峰A：$[\alpha]_D$ (c = 0.5, MeOH) +74.56；99.4% ee

【0491】 (*R*)-4-[2-(2-氯-5-甲氧基-苯基)氮雜環庚烷-1-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(**81**)：$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.07 (br, 2H), 4.78 (brs, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.29 (br, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.88 - 1.09 (m, 8H)；ESI-MS m/z計算值346.16，實驗值347.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.72分鐘。**I-135**

【0492】 峰B：$[\alpha]_D$ (c = 0.5, MeOH) -76.80；99% ee

【0493】 (*S*)-4-[2-(2-氯-5-甲氧基-苯基)氮雜環庚烷-1-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(**82**) (200 mg，89%)：$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.78 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.01 - 6.77 (m, 1H), 6.62 (d, 3.0 Hz, 1H), 6.49 (s, 0.5H), 5.72 (dd, *J* = 12.5, 5.1 Hz, 0.5H), 5.55 (s, 0.5H), 5.07 - 4.89 (m, 0.5H), 4.79 (d, *J* = 13.8 Hz, 0.5H), 4.13 (d, *J* = 15.3 Hz, 0.5H), 3.73 (d,

*J* = 3.3 Hz, 3H), 3.57 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.28 (s, 1.5H), 2.15 (s, 1.5H), 2.05 - 0.97 (m, 8H)；ESI-MS m/z計算值346.16，實驗值347.15 $(M+1)^+$；滯留時間：0.72分鐘。**I-136**

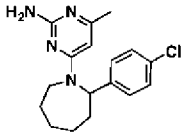


83

**(+/-)-4-[2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)氮雜環庚烷-1-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(83)**

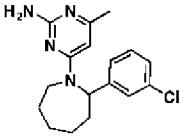
**I-50**

【0494】$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.44 - 6.59 (m, 5H), 5.68 (s, 1H), 5.04 (d, *J* = 11.0 Hz, 0.5H), 4.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 0.5H), 3.94 (s, 3H), 3.60 - 3.10 (m, 2H), 2.29 - 1.69 (m, 8H), 1.53 - 0.87 (m, 3H)；ESI-MS m/z計算值330.19，實驗值331.29 $(M+1)^+$；滯留時間：0.72分鐘。



**(+/-)-4-[2-(4-氯苯基)氮雜環庚烷-1-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(I-43)**

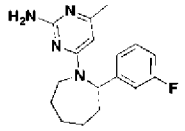
【0495】$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.84 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 4.76 (br, 1H), 4.00 - 2.99 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.95 - 0.97 (m, 8H)；ESI-MS m/z計算值316.15，實驗值317.24 $(M+1)^+$；滯留時間：0.72分鐘。



**(+/-)-4-[2-(3-氯苯基)氮雜環庚烷-1-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(I-44)**

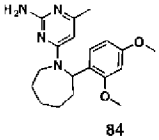
【0496】$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.78 - 7.12 (m, 5H), 6.29 (s, 2H), 6.10 - 5.47 (m, 1H), 4.43 - 3.61 (m, 1H), 3.34 - 2.92 (m,

2H), 2.14 (s, 3H), 1.98 - 0.89 (m, 8H)；ESI-MS m/z計算值316.15，實驗值317.19 $(M+1)^+$；滯留時間：0.72分鐘。



**(+/-)-4-[2-(3-氟苯基)氮雜環庚烷-1-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺I-29**

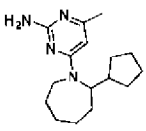
【0497】 高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.31 (dd, J = 14.4, 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 14.0, 5.8 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 5.43 (br s, 3H), 4.07 (br s, 1H), 3.16 (dd, J = 13.4, 11.5 Hz, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.88-1.62 (m, 4H), 1.62 - 1.50 (m, 1H), 1.41 - 1.21 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值300.18，實驗值301.21 $(M+1)^+$；滯留時間：0.64分鐘。



84

**(+/-)-4-[2-(2,4-二甲氧基苯基)氮雜環庚烷-1-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(84) I-51**

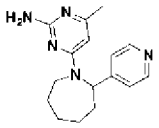
【0498】 $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.19 (s, 2H), 6.91 (dd, *J* = 36.7, 8.5 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.52 - 6.36 (m, 2H), 5.70 (s, 1H), 4.78 (dd, *J* = 67.0, 11.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 5H), 3.62 - 3.14 (m, 6H), 2.18 (d, *J* = 39.5 Hz, 5H), 1.95 - 1.70 (m, 5H), 1.34 (dd, *J* = 49.7, 10.8 Hz, 3H)；ESI-MS m/z計算值342.20，實驗值343.32 $(M+1)^+$；滯留時間：0.72分鐘。



**(+/-)-4-(2-環戊基氮雜環庚烷-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺I-9**

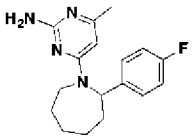
【0499】 將4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.094 g，0.657 mmol)、2-環戊

基氮雜環庚烷(0.100 g，0.598 mmol)及$^{i}Pr_2NEt$ (0.230 mL，1.320 mmol)於IPA (0.6 mL)中之懸浮液，密封於微波管中，且在160℃下照射2小時。真空濃縮混合物，且藉由逆相層析(0.1% TFA/乙腈)來純化。將材料轉化為HCl鹽，得到46 mg所需產物：$^{1}H$ NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.31 (2s, 1H), 5.06 - 4.91 (m, 1H), 4.48 - 3.34 (m, 2H), 2.35 - 2.27 (m, 3H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 2.02 (qd, *J* = 16.7, 8.3 Hz, 1H), 1.92 - 1.15 (m, 14H), 1.14 - 0.96 (m, 1H)；ESI-MS *m/z*計算值274.22，實驗值275.18 $(M+1)^{+}$；滯留時間：2.84分鐘



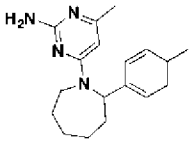
**(+/-)-4-甲基-6-[2-(4-吡啶基)氮雜環庚烷-1-基]嘧啶-2-胺I-35**

【0500】 ESI-MS *m/z*計算值283.18，實驗值284.22 $(M+1)^{+}$；滯留時間：2.14分鐘。



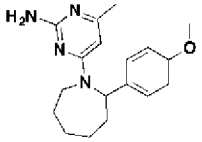
**(+/-)-4-[2-(4-氟苯基)氮雜環庚烷-1-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺I-34**

【0501】 高溫(360 K) $^{1}H$ NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.42 (m, 3H), 4.03 (s, 1H), 3.15 (dd, J = 13.3, 11.6 Hz, 1H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.90 - 1.65 (m, 4H), 1.63 - 1.48 (m, 1H), 1.42 - 1.21 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值300.18，實驗值301.22 $(M+1)^{+}$；滯留時間：2.97分鐘。



**(+/-)-4-甲基-6-[2-(對甲苯基)氮雜環庚烷-1-基]嘧啶-2-胺I-33**

【0502】 高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.12 - 7.04 (m, 4H), 5.70 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.39 (s, 1H), 5.39 - 5.20 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.88 - 1.66 (m, 4H), 1.63 - 1.50 (m, 1H), 1.31 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值296.20，實驗值297.25 $(M+1)^+$；滯留時間：3.07分鐘。

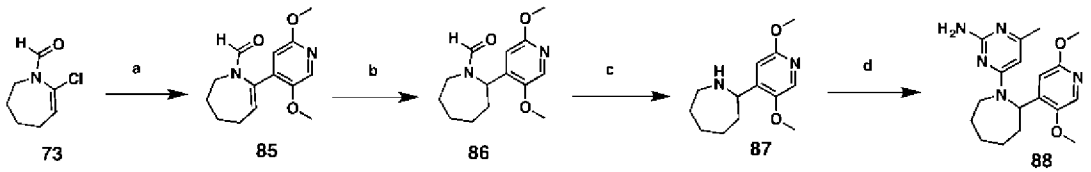


**(+/-)-4-[2-(4-甲氧苯基)氮雜環庚烷-1-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺I-23**

【0503】 高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.12 - 7.04 (m, 4H), 5.70 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.39 (s, 1H), 5.39 - 5.20 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.88 - 1.66 (m, 4H), 1.63 - 1.50 (m, 1H), 1.31 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值296.20，實驗值297.25 $(M+1)^+$；滯留時間：3.07分鐘。

**實例10**

**合成流程10：(+/-)-4-[2-(2,5-二甲氧基-4-吡啶基)氮雜環庚烷-1-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(88) I-116**




(a) (2,5-二甲氧基-4-吡啶基)硼酸，$Pd(Ph_3P)_2Cl_2$，$NaHCO_3$，DME，水，60℃；(b) Pd/C，甲酸，EtOAc，MeOH；(c) nBuLi，THF，-78℃；(d) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，NMP，150℃

**7-(2,5-二甲氧基-4-吡啶基)-2,3,4,5-四氫氮呯-1-甲醛(85)之形成**

【0504】 在氮氣下，向2頸rb燒瓶饋入7-氯-2,3,4,5-四氫氮呯-1-甲

醛**73** (0.79 g，4.95 mmol)、含(2,5-二甲氧基-4-吡啶基)硼酸(1.00 g，5.46 mmol)之DME (10 mL)，隨後饋入$NaHCO_3$ (8 mL，1.2 M溶液，9.6 mmol)及雙(三苯膦)氯化鈀(II)(0.14 g，0.20 mmol)。在60℃下攪拌隔夜。添加水及二氯甲烷。經由相分離器分離各層，且在第二次萃取之後真空濃縮有機物。藉由矽膠層析(40g GOLD管柱；10-100% EtOAc/庚烷梯度)進行純化，得到1 g (47%)所需產物：$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.80 - 3.69 (m, 2H), 2.43 - 2.29 (m, 2H), 1.87 (dd, *J* = 8.5, 3.8 Hz, 2H), 1.71 - 1.64 (m, 2H)；ESI-MS m/z計算值262.13，實驗值263.07 $(M+1)^+$；滯留時間：0.75分鐘。

**2-(2,5-二甲氧基-4-吡啶基)氮雜環庚烷-1-甲醛(86)之形成**

【0505】 在$N_2$氛圍下，向7-(2,5-二甲氧基-4-吡啶基)-2,3,4,5-四氫氮呼-1-甲醛**85** (1.0 g，3.8 mmol)於MeOH (20 ml)及EtOAc (20 mL)中之溶液中，添加甲酸(1.7 g，37.0 mmol)及Pd/C (40 mg，0.4 mmol)。隨後向反應混合物饋入$H_2$ (氣球)，且在室溫下攪拌隔夜。經由矽藻土過濾，蒸發溶劑。藉由在ISCO中之矽膠管柱(40g)，用0%至50% EtOAc/庚烷梯度溶離，來純化殘餘物。收集所需級分且蒸發，得到1.0公克(51%)所需產物：ESI-MS m/z計算值264.15，實驗值265.14 $(M+1)^+$；滯留時間：0.72分鐘。

**2-(2,5-二甲氧基-4-吡啶基)氮雜環庚烷(87)之形成**

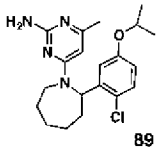
【0506】 在-78℃下，向2-(2,5-二甲氧基-4-吡啶基)氮雜環庚烷-1-甲醛**86** (1.00 g，3.78 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中，添加正丁基鋰(5.0 mL，1.6 M，8.00 mmol)。在-78℃下攪拌混合物2小時。藉由添加

MeOH小心地淬滅反應混合物。向混合物中添加2N HCl溶液，直至達成pH = 2為止。隨後藉由添加6N NaOH，來鹼化所得溶液，直至達成pH = 10為止。用EtOAc萃取水溶液，且經合併之有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$脫水，過濾且真空濃縮，得到230 mg所需產物：ESI-MS m/z計算值236.15，實驗值237.15 $(M+1)^+$；滯留時間：0.58分鐘。

**4-[2-(2,5-二甲氧基-4-吡啶基)氮雜環庚烷-1-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(88) I-116之形成**

【0507】在小瓶中，向固體4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.12 g，0.81 mmol)及2-(2,5-二甲氧基-4-吡啶基)氮雜環庚烷(0.23 g，0.90 mmol)之混合物中，添加EtOH (2 mL)。將小瓶置於加熱板上，且在未覆蓋之情況下於160℃下加熱2小時。藉由在ISCO中之矽膠層析(40g)，用20% MeOH/二氯甲烷-二氯甲烷溶離，來純化粗固體，得到6.5 mg所需產物：$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.85 (s, 1H), 7.56 (br, 2H), 6.48 (s, 0.5H), 6.30 (s, 0.5H), 5.69 (s, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.61 - 3.25 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.99 - 1.07 (m, 8H)；ESI-MS m/z計算值343.20，實驗值344.16 $(M+1)^+$；滯留時間：0.65分鐘。

【0508】根據合成流程10製備以下類似物：

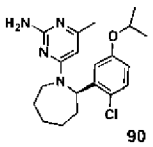


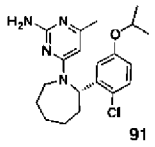
89

**4-[2-(2-氯-5-異丙氧基-苯基)氮雜環庚烷-1-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(89) I-104**

【0509】$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.78 (s, 1H), 7.50 - 7.25 (m, 2H), 6.88 (ddd, *J* = 20.5, 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.68 - 6.39 (m, 1H), 5.81 - 5.46 (m, 1H), 5.09 - 4.72 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.13 (d, *J* = 14.6

Hz, 1H), 3.87 - 3.46 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.05 - 1.34 (m, 8H), 1.23 (d, $J$ = 5.4 Hz, 6H)；ESI-MS m/z計算值374.19，實驗值375.07 $(M+1)^+$；滯留時間：0.76分鐘。


90

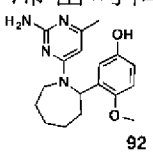

91

**(*R*)-4-[2-(2-氯-5-異丙氧基-苯基)氮雜環庚烷-1-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(90) I-108**

【0510】 SFC條件：管柱：IC，4.6×100mm IC，20×250mm；移動相：40% EtOH (5 mM氨水)，60% $CO_2$。

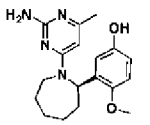
【0511】 峰A：$[\alpha]_D$ (c = 0.5, MeOH) +58.56；99% ee；(*R*)-4-[2-(2-氯-5-異丙氧基-苯基)氮雜環庚烷-1-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(**90**)：$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.31 (s, 1H), 6.82 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.76 (br, 3H), 5.00 - 4.37 (m, 3H), 4.01 - 3.81 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.86 - 1.29 (m, 8H), 1.21 (m, 6H)；ESI-MS m/z計算值374.19，實驗值375.07 $(M+1)^+$；滯留時間：0.75分鐘。**I-108**

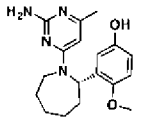
【0512】 峰B：$[\alpha]_D$ (c = 0.5, MeOH) -70.52；98.4% ee；(*S*)-4-[2-(2-氯-5-異丙氧基-苯基)氮雜環庚烷-1-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(**91**)：$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.32 (brs, 1H), 6.83 (brs, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.83 (br, 3H), 4.96 - 4.43 (m, 2H), 4.02 (br, 2H), 3.17 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.86 - 1.31 (m, 8H), 1.26 - 1.15 (m, 6H)；ESI-MS m/z計算值374.19，實驗值375.12 $(M+1)^+$；滯留時間：0.77分鐘。**I-109**


92

**3-[1-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)氮雜環庚烷-2-基]-4-甲氧基-酚(92) I-107**

【0513】 $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.99 (br, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.85 (dd, *J* = 20.5, 8.7 Hz, 1H), 6.69 - 6.57 (m, 1H), 6.53 - 6.43 (m, 1H), 6.31 (d, *J* = 2.8 Hz, 0.5H), 5.77 (s, 0.5H), 5.70 (s, 1H), 5.09 - 4.57 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.98 - 1.01 (m, 8H)；ESI-MS m/z計算值328.19，實驗值329.17 $(M+1)^+$；滯留時間：0.67分鐘。


93


94

**(*R*)-3-[1-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)氮雜環庚烷-2-基]-4-甲氧基-酚(93) I-127**

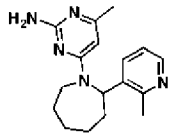
【0514】 SFC條件：管柱：IC，4.6×100mm IC，20×250mm；移動相：30% MeOH (5 mM氨水)，70% $CO_2$。

【0515】 峰A：$[\alpha]_D$ (c = 0.5, MeOH) +100.16；87.6% ee

【0516】 3-[1-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)氮雜環庚烷-2-基]-4-甲氧基-酚(**93**)：$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.84 (br, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.79 (m, 3H), 3.30 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.82 - 0.64 (m, 8H)；ESI-MS m/z計算值328.19，實驗值329.25 $(M+1)^+$；滯留時間：0.65分鐘。**I-127**

【0517】 峰B：$[\alpha]_D$ (c=0.5, MeOH) -98.32；94% ee

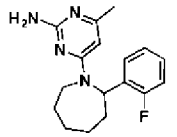
【0518】 3-[1-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)氮雜環庚烷-2-基]-4-甲氧基-酚(**94**)：$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.85 (br, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.83 - 0.84 (m, 8H)；ESI-MS m/z計算值328.19，實驗值329.1 $(M+1)^+$；滯留時間：0.65分鐘。**I-128**



95

**(+/-)-4-甲基-6-(2-(2-甲基吡啶-3-基)氮雜環庚烷-1-基)嘧啶-2-胺(95) I-24**

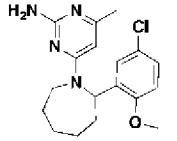
【0519】$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$^d$6) δ 8.30 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.18 - 6.00 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.63 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.00-1.73 (m, 3H), 1.56-1.28 (m, 4H)；ESI-MS *m/z*計算值297.2，實驗值298.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.49分鐘。



96

**4-(2-(2-氟苯基)氮雜環庚烷-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(96) I-36**

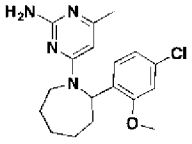
【0520】$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.28 (m, 2H), 7.20 - 7.06 (m, 3H), 6.30 (s, 2H), 6.20 - 5.62 (m, 1H), 3.48 - 3.07 (m, 2H), 2.10 (brs, 3H), 1.98 - 1.18 (m, 8H)；ESI-MS *m/z*計算值300.2，實驗值301.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.7分鐘。



**4-(2-(5-氯-2-甲氧基苯基)氮雜環庚烷-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺I-21**

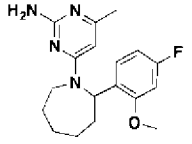
【0521】$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.46 (brs, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 2H), 7.17 - 6.96 (m, 2H), 6.87 (s, 0.5H), 6.43 (s, 0.5H), 5.84 - 5.59 (m, 1H), 4.96 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 15.1 Hz, 3H), 3.55 (dt, *J* = 42.6, 12.7 Hz, 1H), 2.20 (d, *J* = 38.7 Hz, 3H), 2.01 - 1.03 (m, 8H)；ESI-MS m/z計算值346.16，實驗值347.23

$(M+1)^+$；滯留時間：0.73分鐘。



**4-(2-(4-氯-2-甲氧基苯基)氮雜環庚烷-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺I-20**

【0522】$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.44 - 6.85 (m, 6H), 6.39 (s, 0.5H), 5.62 (s, 0.5H), 4.81 (dd, *J* = 71.0, 12.5 Hz, 1H), 4.18 - 3.80 (m, 4H), 3.68 - 3.23 (m, 4H), 2.18 (d, *J* = 39.0 Hz, 4H), 2.01 - 1.07 (m, 7H)；ESI-MS m/z計算值346.16，實驗值347.23 $(M+1)^+$；滯留時間：0.74分鐘。

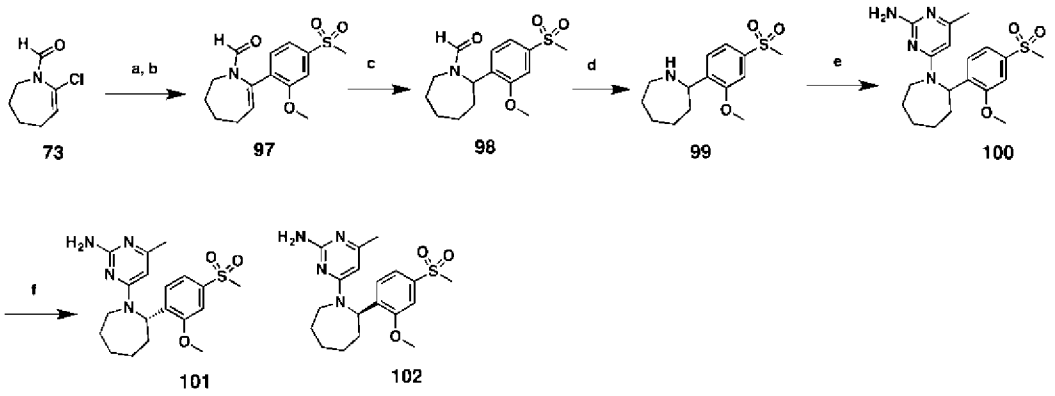


**4-(2-(4-氟-2-甲氧苯基)氮雜環庚烷-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺I-22**

【0523】$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 6.98 (dd, *J* = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 11.2, 2.5 Hz, 1H), 6.61 (td, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.36 - 3.26 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.81 (d, *J* = 47.9 Hz, 3H), 1.69 - 1.44 (m, 2H), 1.40 - 1.18 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值330.2，實驗值331.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.67分鐘。

**實例11**

**合成流程11：(+/-)-4-(2-(2-甲氧基-4-(甲磺醯基)苯基)氮雜環庚烷-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(100) I-88**




(a) 1-溴-2-甲氧基-4-甲磺醯基-苯，雙(頻那醇二硼)，$PdCl_2(Ph_3P)_2$，KOAc，二噁烷，水，85℃；(b) (c) Pd/C，甲酸，EtOAc，MeOH；(d) nBuLi，THF，-78℃；(e) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，NMP，150℃；(f) SFC對掌性分離

**7-(2-甲氧基-4-甲磺醯基-苯基)-2,3,4,5-四氫氮呯-1-甲醛(97)之形成**

【0524】步驟-1：向1-溴-2-甲氧基-4-甲磺醯基-苯(1.00 g，3.77 mmol)於二噁烷(50 mL)中之溶液中，添加雙(頻那醇二硼) (1.44 g，5.66 mmol)、乙酸鉀(1.11 g，11.32 mmol)。用氮氣吹掃混合物15分鐘，且添加二氯-雙(三苯基正膦基)-鈀(0.27 g，0.37 mmol)。將反應加熱至85℃持續18小時。混合物用EtOAc稀釋，且經由矽藻土過濾，用EtOAc (60 mL)洗滌。真空濃縮有機相。所得深棕色固體不經進一步純化即使用。

【0525】步驟-2：將以上粗產物溶解於DME (30 mL)中。添加7-氯-2,3,4,5-四氫氮呯-1-甲醛**73** (0.60 g，3.77 mmol)，隨後添加$NaHCO_3$ (6.3 mL，1.2 M溶液，7.54 mmol)。向混合物鼓泡通入氮氣，且添加$Pd(dppf)Cl_2$催化劑。覆蓋燒瓶，且在80℃下加熱12小時。藉由矽膠層析，使用(40g ISCO管柱) 20% MeOH-二氯甲烷/二氯甲烷梯度來純化殘餘物。收集所需級分且蒸發。收集級分，且直接用於下一步驟。

**2-(2-甲氧基-4-甲磺醯基-苯基)氮雜環庚烷-1-甲醛(98)之形成**

【0526】 向7-(2-甲氧基-4-甲磺醯基-苯基)-2,3,4,5-四氫氮呼-1-甲醛**97** (1.00 g，3.23 mmol)於MeOH (10 mL)及EtOAc (10 mL)中之溶液中，添加乙酸(1 mL)。在氮氣氛圍下，添加10% Pd/C (10 mol%)。用氫氣吹掃反應混合物3次，且隨後在氫氣氛圍下攪拌14小時。LCMS指示向所需產物之轉化不佳。經由矽藻土過濾混合物，且在真空中部分濃縮溶劑。重複以上程序，不同之處在於使用甲酸置換乙酸。在攪拌隔夜之後，起始物質轉化為所需產物。經由矽藻土過濾混合物，且真空濃縮濾液。藉由矽膠層析(40 g ISCO管柱)，用EtOAc/庚烷(0-75%)梯度溶離，來純化所得殘餘物，得到760 mg所需產物：$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, s, 1H), 7.63 - 7.38 (m, 2H), 7.35 - 7.16 (m, 1H), 5.41 (dd, *J* = 12.3, 4.7 Hz, 0.6H), 5.00 (dd, *J* = 11.7, 5.6 Hz, 0.4H), 4.35 (d, *J* = 13.7 Hz, 0.4H), 3.96 (s, 3H), 3.91 - 3.79 (m, 0.6H), 3.56 (dd, *J* = 14.9, 11.3 Hz, 0.6H), 3.06 (s, 3H), 3.01 - 2.85 (m, 0.4H), 2.46 (m, 1H), 2.19 - 1.17 (m, 7H)。

**2-(2-甲氧基-4-甲磺醯基-苯基)氮雜環庚烷(99)之形成**

【0527】 向2-(2-甲氧基-4-甲磺醯基-苯基)氮雜環庚烷-1-甲醛**98** (0.76 g，2.44 mmol)於MeOH (20 ml)中之溶液中，添加HCl (10 mL，12 M，120 mmol)。在100℃下加熱混合物4小時。真空濃縮溶劑，得到600 mg所需產物，其不經進一步純化即使用：$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.49 (br, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.48 (m, 2H), 4.59 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 2.34 - 1.51 (m, 8H)；ESI-MS m/z計算值283.12，實驗值284.27 $(M+1)^+$；滯留時間：0.56分鐘。

**(+/-)-4-[2-(2-甲氧基-4-甲磺醯基-苯基)氮雜環庚烷-1-基]-6-甲基-嘧啶-2-**

**胺(100) I-88之形成**

【0528】在小瓶中，向固體4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.10 g，0.68 mmol)及2-(2-甲氧基-4-甲磺醯基-苯基)氮雜環庚烷-HCl **99** (0.25 g，0.78 mmol)之混合物中，添加EtOH (2 mL)。將小瓶置於加熱板上，且在未覆蓋之情況下於170℃下加熱2小時。藉由矽膠層析(40g ISCO管柱)，用20% MeOH-二氯甲烷/二氯甲烷溶離，來純化粗固體，得到182 mg所需產物：$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.59 - 7.38 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.06 - 5.23 (m, 3H), 4.82 (brs, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.31 (brs, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.87-1.01 (m, 8H)；ESI-MS m/z計算值390.17，實驗值391.09 $(M+1)^+$；滯留時間：0.66分鐘。

【0529】提交外消旋混合物(182 mg)以用於SFC對掌性分離。

【0530】SFC條件：管柱：AD-H，4.6×100mm AD-H，10×250mm；移動相：40% EtOH (5 mM氨水)，60% $CO_2$

【0531】**I-98** 峰A：$[\alpha]_D$ (c = 0.5, MeOH) -72.39；ee=99%

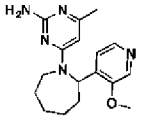
【0532】4-[2-(2-甲氧基-4-甲磺醯基-苯基)氮雜環庚烷-1-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(**101**)：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.59 - 7.40 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.40 (br, 2H), 4.39 (brs, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.57 - 3.34 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.48 - 2.29 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.93 - 1.04 (m, 8H)。ESI-MS m/z計算值390.17，實驗值391.09 $(M+1)^+$；滯留時間：0.67分鐘。

【0533】**I-99** 峰B：$[\alpha]_D$ (c = 0.5, MeOH) +86.51；ee=99.6%

【0534】4-[2-(2-甲氧基-4-甲磺醯基-苯基)氮雜環庚烷-1-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(**102**)：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.39 (d, *J* = 1.6

Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.28 (brs, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.35 - 3.20 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.40 - 2.26 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.87 - 1.10 (m, 8H)；ESI-MS m/z計算值390.17，實驗值391.05 $(M+1)^+$；滯留時間：0.66分鐘。

【0535】 根據合成流程11製備以下類似物：

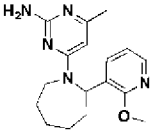


103

**(+/-)-4-[2-(3-甲氧基-4-吡啶基)氮雜環庚烷-1-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(103)**

**I-80**

【0536】 $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.36 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.69 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.78 - 3.37 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.03 - 1.14 (m, 8H)；ESI-MS m/z計算值313.19，實驗值314.14 $(M+1)^+$；滯留時間：0.56分鐘。

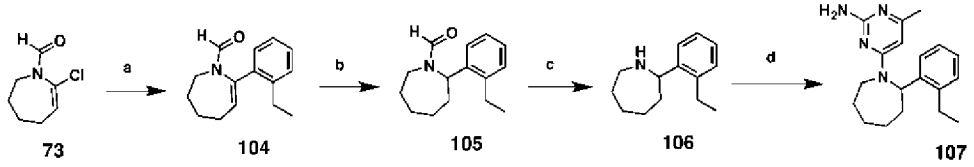


**(+/-)-4-(2-(2-甲氧基吡啶-3-基)氮雜環庚烷-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺I-18**

【0537】 $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.00 (dd, *J* = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.37 - 3.28 (m, 1H), 2.96 (s, 5H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.88 (s, 1H), 1.75 (s, 2H), 1.70 - 1.44 (m, 3H), 1.41 - 1.20 (m, 2H)；ESI-MS *m/z* 計算值313.2，實驗值314.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.61分鐘。

**實例12**

**合成流程12：(+/-)-4-(2-(2-乙基苯基)氮雜環庚烷-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(107) I-45**




(a) (2-乙基苯基)硼酸，$PdCl_2$(dppf)，$NaHCO_3$，DMF，水，85℃；(b) Pd/C，甲酸，EtOAc，MeOH；(c) nBuLi，THF，-78℃；(d) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，NMP，150℃；(e) SFC對掌性分離

**7-(2-乙基苯基)-2,3,4,5-四氫-1*H*-氮呯-1-甲醛(104)之形成**

【0538】 在80℃下，用微波輻射，加熱7-氯-2,3,4,5-四氫氮呯-1-甲醛**73** (1.5 g，9.4 mmol)、(2-乙基苯基)硼酸(1.4 g，9.4 mmol)及$PdCl_2$(dppf) (0.4 g，0.5 mmol)於DMF (30 mL)及飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)中之混合物30分鐘。經由矽藻土過濾混合物，用EtOAc稀釋，且用水洗滌。有機層經硫酸鎂脫水，過濾且真空濃縮。經由矽膠層析，用0-50% EtOAc/庚烷溶離，來純化所得殘餘物。合併純級分且濃縮，得到1.68 g呈無色油狀之所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 7.7, 6.3, 2.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 3H), 5.39 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 2H), 2.57 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 2H), 1.92 (tt, *J* = 6.2, 5.2 Hz, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)；ESI-MS *m/z*計算值229.1，實驗值230.0 $(M+1)^+$；滯留時間：1.05分鐘。

**(+/-)-2-(2-乙基苯基)氮雜環庚烷-1-甲醛(105)之形成**

【0539】 在55 psi氫氣下，使7-(2-乙基苯基)-2,3,4,5-四氫-1*H*-氮呯-1-甲醛**104** (1.68 g，7.33 mmol)及濕潤Pd/C (0.79 g，0.37 mmol)於乙酸

乙酯(25 mL)及MeOH (25 mL)中之混合物振盪隔夜。經由矽藻土墊過濾反應混合物，且用EtOAc沖洗過濾墊。濾液經硫酸鎂脫水，過濾且真空濃縮，得到1.47 g淺黃色油：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.06 (d, *J* = 55.7 Hz, 1H), 7.22 - 7.05 (m, 4H), 5.04 (ddd, *J* = 106.0, 12.0, 4.9 Hz, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 0.5H), 3.90 - 3.78 (m, 1H), 3.63 - 3.50 (m, 1H), 3.25 - 3.15 (m, 0.5H), 2.84 - 2.63 (m, 2H), 2.22 - 1.66 (m, 5H), 1.49 - 1.11 (m, 6H)；ESI-MS *m/z*計算值231.2，實驗值232.0 $(M+1)^+$；滯留時間：1.03分鐘。

**(+/-)-2-(2-乙基苯基)氮雜環庚烷(106)之形成**

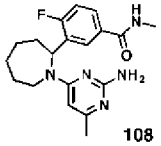
【0540】 使2-(2-乙基苯基)氮雜環庚烷-1-甲醛**105** (1.47 g，6.35 mmol)於MeOH (5 mL)及濃HCl (5 mL，12.1 M溶液，60.50 mmol)中之溶液回流隔夜。使所得混合物濃縮至乾燥，將其溶解於少量MeOH中，且在劇烈攪拌同時將其滴至冷二乙醚中。過濾所得白色沈澱且乾燥，得到1.15 g呈HCl鹽之所需產物：$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.72 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.76 - 7.61 (m, 1H), 7.41 - 7.18 (m, 3H), 4.43 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.42 - 3.02 (m, 2H), 2.72 (ddt, *J* = 19.3, 14.6, 7.3 Hz, 2H), 2.33 - 1.45 (m, 6H), 1.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)；ESI-MS *m/z*計算值203.2，實驗值204.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.67分鐘。

**(+/-)-4-(2-(2-乙基苯基)氮雜環庚烷-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(107) I-45之形成**

【0541】 在密封管中，在150℃下，攪拌2-(2-乙基苯基)氮雜環庚烷-HCl **106** (0.15 g，0.63 mmol)、4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.09 g，0.63 mmol)及三乙胺(0.17 mL，1.25 mmol)於NMP (2 mL)中之混合物5小時。

藉由逆相矽膠層析，利用直接注射至50 g C18水性ISCO管柱上，且用5-50% MeCN/水+ 0.1% TFA溶離，來純化粗反應混合物。合併純級分，用飽和碳酸氫鈉中和，且用EtOAc萃取。有機層經硫酸鎂脫水，過濾，真空濃縮且凍乾，得到45 mg所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 5.67 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.27 (s, 1H), 4.33 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.54 - 3.40 (m, 1H), 2.88 - 2.69 (m, 2H), 2.16 (ddd, *J* = 14.2, 8.2, 5.1 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.96 - 1.67 (m, 3H), 1.52 (q, *J* = 12.9, 12.4 Hz, 1H), 1.46 - 1.33 (m, 2H), 1.33 - 1.24 (m, 4H)；ESI-MS *m/z*計算值310.2，實驗值311.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.84分鐘。

【0542】 根據合成流程12製備以下類似物：



108

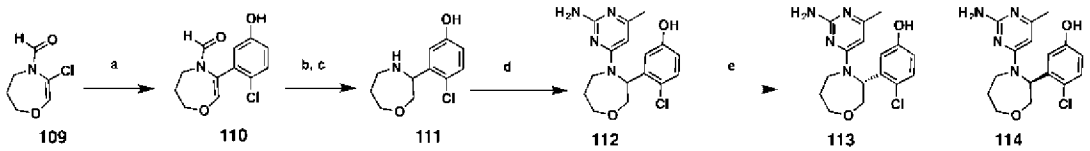
**3-(1-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)氮雜環庚烷-2-基)-4-氟-N-甲基苯甲醯胺 (108) I-55**

【0543】 $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.14 - 8.06 (m, 1H), 7.71 (ddd, *J* = 8.5, 5.0, 2.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 7.4, 2.3 Hz, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.41 (d, *J* = 35.0 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 2.76 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 2.32 (dt, *J* = 14.3, 7.1 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.95 - 1.69 (m, 4H), 1.55 (p, *J* = 11.5 Hz, 1H), 1.45 - 1.22 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值357.2，實驗值358.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.67分鐘。

**實例13**

**合成流程13：(+/-)-3-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-**

**基]-4-氯-酚(112) I-147**




(a) 2,5-二甲氧基苯基硼酸，$Pd(Ph_3P)_2Cl_2$，DME，50℃；(b) *n*BuLi，THF，-78℃；(c) $NaBH_4$，MeOH；(d) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，EtOH，160℃；(e) SFC對掌性分離

**3-氯-6,7-二氫-1,4-噁氮呯-4(5*H*)-甲醛(109)之形成**

【0544】 根據合成流程9，使用1,4-氧氮雜環庚烷-3-酮替代氮雜環庚烷-2-酮，來製備中間物**109**。

**3-(2-氯-5-羥苯基)-6,7-二氫-1,4-噁氮呯-4(5*H*)-甲醛(110)之形成**

【0545】 在氮氣下，向2頸rb燒瓶饋入含3-氯-6,7-二氫-5*H*-1,4-噁氮呯-4-甲醛**109** (0.46 g，2.80 mmol)、$NaHCO_3$ (6.0 mL，1.2 M溶液，7.2 mmol)及(2-氯-5-羥基-苯基)硼酸(0.50 g，2.90 mmol)之二甲氧基乙烷(10 mL)。隨後添加雙(聯三苯膦)氯化鈀(II)(0.10 g，0.14 mmol)，在60℃下加熱反應混合物隔夜。將混合物稀釋至水及二氯甲烷中。經由相分離器分離各層，且在第二次萃取之後真空濃縮有機物。藉由矽膠層析(40g GOLD管柱；10-100% EtOAc/庚烷梯度)進行純化，得到650 mg所需產物：$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1H), 7.28 (s, 0H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.25 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.11 (t, *J* = 6.3 Hz, 3H), 2.15 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H)；ESI-MS m/z計算值253.05，實驗值252.29 $(M+1)^+$；滯留時間：0.55分鐘。

**(+/-)-4-氯-3-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)酚(111)之形成**

【0546】 向3-(2-氯-5-羥基-苯基)-6,7-二氫-5*H*-1,4-噁氮呯-4-甲醛

**110** (0.65 g，1.55 mmol)於THF (10 mL)中之冷(-78℃)溶液中，添加正丁基鋰(3 mL，1.6 M溶液，4.80 mmol)。在此溫度下攪拌混合物50分鐘。藉由添加甲醇小心地淬滅反應混合物。添加另外MeOH (30 mL)，且使溶液溫熱至室溫。所得溶液直接用於下一步驟；ESI-MS m/z計算值225.06，實驗值226.08 $(M+1)^+$；滯留時間：0.54分鐘。

【0547】向以上溶液中添加$NaBH_4$ (0.09 g，2.38 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。藉由添加MeOH且隨後2N HCl溶液來淬滅反應物。隨後，用6N NaOH鹼化酸性溶液，且用EtOAc萃取水相三次。經合併之有機相用鹽水洗滌，經$MgSO_4$脫水，過濾且蒸發。獲得粗產物(300 mg，77%)且直接使用；ESI-MS m/z計算值227.07，實驗值228.09 $(M+1)^+$；滯留時間：0.54分鐘。

**(+/-)-3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-氯苯酚(112) I-147之形成**

【0548】在小瓶中，向固體4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.30 g，2.04 mmol)及4-氯-3-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)酚**111** (1.43 g，2.22 mmol)之混合物中，添加EtOH (2 mL)。將小瓶置於加熱板上，且在未覆蓋之情況下於160℃下加熱2小時。藉由在ISCO中之矽膠管柱(40g)，用20% MeOH-DCM/DCM梯度(0% B至50% B)溶離，來純化粗固體，得到192 mg所需產物：$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.80 (s, 1H), 7.72 (brs, 1H), 7.48 - 7.18 (m, 2H), 6.90 - 6.54 (m, 2.5H), 5.93 (br, 0.5H), 5.59 (s, 0.5H), 5.26 - 5.07 (m, 0.5H), 4.99 (m, 0.5H), 4.43 - 4.04 (m, 1.5H), 3.86 (m, 3H), 3.62 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.84 (m, 2H)；ESI-MS m/z計算值334.12，實驗值335.10 $(M+1)^+$；滯留時間：0.6分鐘。提交外

消旋混合物(180 mg)以進行對掌性SFC純化，得到個別對映異構體。SFC條件：管柱：Cellulose-2，20×250mm；移動相：30% EtOH (5 mM氨水)，70% $CO_2$；流速：80 mL/min；濃度：~18 mg/mL (MeOH)；注射體積：250 μL；波長：220 nm

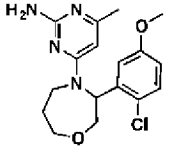
**(I-169)** 峰A：96.8% ee $[\alpha]_D$ (c = 0.5, MeOH) -85.10

【0549】 (*R*)-3-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-酚(**113**)：$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.73 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.75 - 6.60 (m, 2H), 6.40 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.68 - 4.54 (m, 1H), 4.12 (br, 1H), 3.99 - 3.86 (m, 2H), 3.83 - 3.48 (m, 3H), 2.04 (brs, 3H), 1.76 (m, 2H)；ESI-MS m/z計算值334.12，實驗值335.11 $(M+1)^+$；滯留時間：0.61分鐘。

**(I-170)** 峰B：95.4% ee $[\alpha]_D$ (c = 0.5, MeOH) +79.40

【0550】 (*S*)-3-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-酚(**114**)：$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.75 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.79 - 6.63 (m, 2H), 6.57 (s, 1.5H), 5.34 (brs, 0.5H), 5.01 (brs, 1H), 4.71 - 4.53 (m, 1H), 4.13 (br, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.83 - 3.48 (m, 3H), 2.06 (br, 3H), 1.77 (m, 2H)；ESI-MS m/z計算值334.12，實驗值335.10 $(M+1)^+$；滯留時間：0.63分鐘。

【0551】 根據合成流程13製備以下類似物：

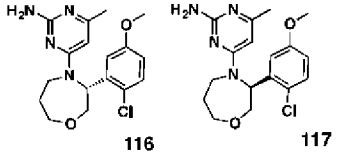


115

**(+/-)-4-(3-(2-氯-5-甲氧基苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(115)**

**I-118**

【0552】 $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.95 (brs, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 24.4, 8.7 Hz, 1H), 7.07 - 6.88 (m, 1H), 6.84 - 6.72 (m, 1H), 6.07 - 5.47 (m, 1H), 5.09 (dd, *J* = 58.8, 11.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.05 (m, 2H), 4.01 - 3.48 (m, 7H), 2.29 (s, 3H), 1.84 (br, 2H)。ESI-MS m/z計算值348.13，實驗值349.11 $(M+1)^+$；滯留時間：0.67分鐘。



116 117

**(+/-)-4-(3-(2-氯-5-甲氧基苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(115)**

**I-118**

【0553】 提交外消旋混合物**115**以進行對掌性SFC純化，得到個別對映異構體。

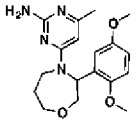
【0554】 SFC條件：管柱：AD-H，20×250mm；移動相：30% IPA (5 mM氨水)，70% $CO_2$；流速：75 mL/min；濃度：~75 mg/mL (MeOH)；注射體積：500 μL；波長：214 nm。

【0555】 峰A：白色固體，ee 99.4%；$[\alpha]_D$ (c = 0.5, MeOH) -67.96

(*R*)-4-[3-(2-氯-5-甲氧基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(**116**)：$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.94 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 - 7.16 (m, 1H), 7.09 - 6.88 (m, 1H), 6.86 - 6.75 (m, 1H), 6.58 (s, 0.5H), 5.95 (br, 0.5H), 5.60 (s, 0.5H), 5.17 (s, 0.5H), 4.99 (br, 0.5H), 4.22 (m, 1H), 4.17 - 4.03 (m, 0.5H), 3.88 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 2.23 (s, s, 3H), 1.84 (br, 2H)；ESI-MS m/z計算值348.13，實驗值

349.15 $(M+1)^+$；滯留時間：0.64分鐘。**I-137**

【0556】 峰B：白色固體，ee 99.2%；$[\alpha]_D$ (c = 0.5, MeOH) +60.08 (*S*)-4-[3-(2-氯-5-甲氧基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(**117**) $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 6.75 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.11 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.85 - 3.66 (m, 5H), 3.57 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.25 (d, *J* = 43.7 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.77 (s, 2H)；ESI-MS m/z計算值348.14，實驗值349.15 $(M+1)^+$；滯留時間：0.64分鐘。**I-138**

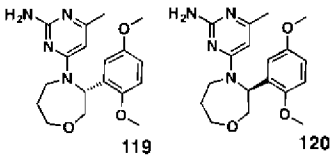


118

**(+/-)-4-[3-(2,5-二甲氧基苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺 (118)**

**I-93**

【0557】 $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.61 - 7.24 (br, 2H), 7.10 - 6.77 (m, 2H), 6.77 - 6.42 (br, 1H), 5.84 (br, 1H), 5.04 (br, 1H), 4.22 (br, 1H), 4.00 - 3.44 (m, 12H), 2.34 - 1.62 (m, 3H), 1.75 (br, 2H)；ESI-MS m/z計算值344.18，實驗值345.06 $(M+1)^+$；滯留時間：0.65分鐘。



119 120

【0558】 提交外消旋混合物以進行對掌性SFC純化，得到個別對映異構體。**SFC條件：**管柱：AD-H，10×250mm；移動相：30% EtOH (5 mM氨水)，70% $CO_2$；流速：15 mL/min；濃度：~40 mg/mL (MeOH)；

注射體積：100 μL；波長：214 nm。

【0559】 峰A：白色固體，ee 97.6%；$[\alpha]_D$ (c = 0.5, MeOH) -96.56

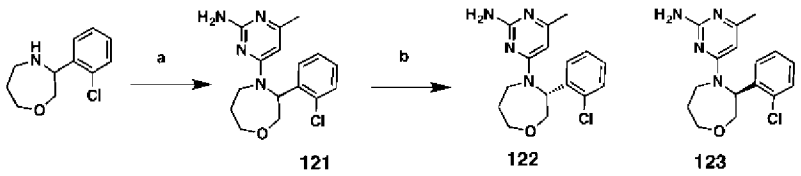
(*R*)-4-[3-(2,5-二甲氧基苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(**119**)：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 6.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.24 (s, 3H), 5.81 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.18 (dd, *J* = 13.1, 5.2 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 7H), 3.60 - 3.48 (m, 2H), 2.11 (s, 2H), 1.89 - 1.70 (m, 3H)；ESI-MS m/z計算值344.18，實驗值345.06 $(M+1)^+$；滯留時間：0.65分鐘。**I-100**

【0560】 峰B：白色固體，ee 99.6%；$[\alpha]_D$ (c = 0.5, MeOH) +98.16；

(*S*)-4-[3-(2,5-二甲氧基苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(**120**)：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 6.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.64 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.65 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.50 (td, J = 11.5, 4.0 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.75 (m, 2H)。ESI-MS m/z計算值344.18，實驗值345.1 $(M+1)^+$；滯留時間：0.65分鐘。**I-101**

**實例14**

**合成流程14：(+/-)-4-[3-(2-氯苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(121) I-19**




(a) 4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺，EtOH，160℃；(b) SFC對掌性純化

**(+/-)-4-[3-(2-氯苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(121) I-19之形成**

【0561】在小瓶中，向固體4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.45 g，3.07 mmol)及3-(2-氯苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷(0.65 g，3.07 mmol)之混合物中，添加EtOH (9 mL)。將小瓶置於加熱板上，且在未覆蓋之情況下於160℃下加熱2小時。藉由在ISCO中之矽膠層析(40g)，用20% MeOH-二氯甲烷/二氯甲烷溶離，來純化粗固體。收集所需級分且真空濃縮。提交外消旋混合物以進行對掌性SFC純化，得到個別對映異構體。SFC條件：管柱：Cellulose-2，20×250mm；移動相：40% EtOH (5 mM氨水)，60% $CO_2$；流速：80 mL/min；濃度：~30 mg/mL (MeOH)；波長：254 nm；方法類型等度。

【0562】峰A：97% ee；$[\alpha]_D$ (c = 1.0, MeOH) -16.26。

(*R*)-4-[3-(2-氯苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(**122**)：$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.48 (dd, *J* = 6.2, 3.1 Hz, 1H), 7.32 (m, 3H), 6.58 (br, 2H), 4.61 (br, 0.5H), 4.15 (br, 1H), 3.93 (br, 1H), 3.84 - 3.69 (m, 2H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 3.44 (m, 0.5H), 2.09 (s, 3H), 1.78 (br, 2H)；

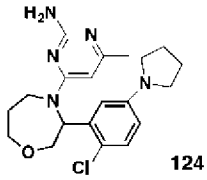
ESI-MS m/z計算值318.12，實驗值319.13 $(M+1)^+$；滯留時間：0.64分鐘。**I-30**

【0563】峰B：89% ee；$[\alpha]_D$ (c = 1.0, MeOH) +39.92。

(*S*)-4-[3-(2-氯苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(**123**) $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.83 - 7.23 (m, 6H), 6.59 (s, 0.5H), 6.00 (brs, 0.5H), 5.59 (s, 0.5H), 5.24 (brs, 0.5H), 4.98 (br, 0.5H), 4.58 (br, 0.5H), 4.04 (m, 4H), 3.61 (td, *J* = 11.3, 3.9 Hz, 1H), 2.22 (br, 3H), 1.84 (s, 2H)。

ESI-MS m/z計算值318.12，實驗值319.13 $(M+1)^+$；滯留時間：0.64分鐘。**I-31**

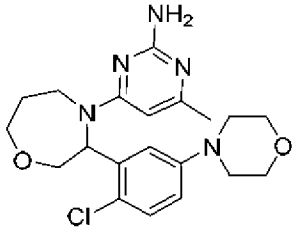
【0564】 根據合成流程14製備以下類似物：




124

**(+/-)-4-[3-(2-氯-5-吡咯啶-1-基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(124) I-199**

【0565】 $^1$H NMR (300 MHz, 甲醇-*d*4) δ 7.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.52 (brs, 1H), 5.20 (br, 1H), 4.28 (dd, *J* = 13.6, 4.9 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 3.80 - 3.50 (m, 3H), 3.30 - 3.04 (m, 5H), 2.05 (s, 3H), 2.02 - 1.94 (m, 4H), 1.91 - 1.64 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值387.2，實驗值388.33 $(M+1)^+$；滯留時間：0.71分鐘。

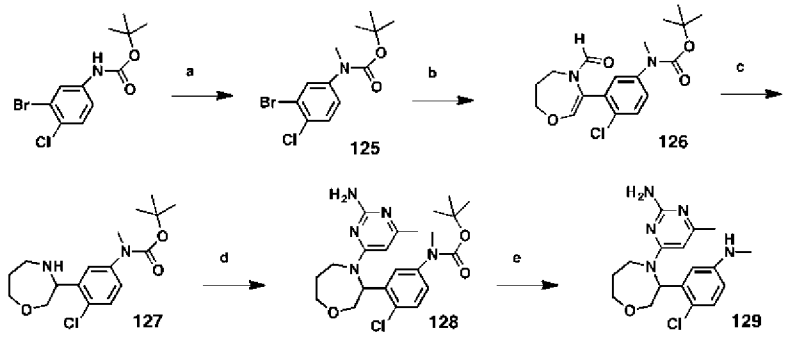



**(+/-)-4-(3-(2-氯-5-嗎啉基苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺 I-226**

【0566】 $^1$H NMR (300 MHz, 甲醇-*d*4) δ 7.29 (dd, *J* = 18.3, 8.8 Hz, 2H), 6.91 (ddd, *J* = 16.6, 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 26.7, 3.0 Hz, 0.5H), 6.48 (s, 1H), 6.10 (dd, *J* = 9.5, 5.1 Hz, 0.5H), 5.68 (s, 1H), 5.39 - 5.10 (m, 2H), 4.42 - 4.17 (m, 1H), 4.09 - 3.59 (m, 11H), 3.09 (t, *J* = 4.9 Hz, 6H), 2.28 (dd, *J* = 40.8, 0.8 Hz, 5H), 2.09 - 1.84 (m, 4H)；ESI- MS m/z計算值403.18，實驗值404.21 $(M+1)^+$；滯留時間：0.62分鐘。

**實例15**

**合成流程15：(+/-)-4-[3-[2-氯-5-(甲胺基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(129) I-175**




(a) NaH，DMF，0℃；(b)雙(頻那醇二硼)，$Pd(Ph_3P)_2Cl_2$，KOAc，二噁烷，85℃；(c) nBuLi，THF，-78℃；(d) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，MeOH，125℃；(e) TFA，$CH_2Cl_2$

**(3-溴-4-氯苯基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(125)之形成**

【0567】 在0℃下，向*N*-(3-溴-4-氯-苯基)胺基甲酸第三丁酯(2.00 g，6.20 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中，添加NaH (0.30 g，7.50 mmol)。在0℃下攪拌混合物30分鐘。向反應混合物中添加碘甲烷(0.47 mL，7.55 mmol)。將反應混合物稀釋至水中，且用EtOAc萃取。有機相經脫水($MgSO_4$)，過濾且真空濃縮，得到1.5公克所需產物：$^1$H NMR

(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)；ESI-MS *m/z*計算值319.0，實驗值320.0 $(M+1)^+$；滯留時間：1.06分鐘。

**(4-氯-3-(4-甲醯基-4,5,6,7-四氫-1,4-噁氮呯-3-基)苯基)-(甲基)胺基甲酸第三丁酯(126)之形成**

【0568】 步驟-1：向*N*-(3-溴-4-氯-苯基)-N-甲基-胺基甲酸第三丁酯**125** (1.5 g，4.7 mmol)於二噁烷(75 mL)中之溶液中，添加雙(頻那醇二硼) (1.5 g，5.9 mmol)、乙酸鉀(1.4 g，14.0 mmol)。對此混合物用氮氣吹掃15分鐘，且添加二氯-雙(三苯基正膦基)鈀(0.3 g，0.5 mmol)。將反應加熱至85℃持續18小時。反應混合物用EtOAc稀釋，且經由矽藻土過濾，用EtOAc (60 mL)洗滌。真空濃縮有機相。所得深棕色固體不經進一步純化即使用：ESI-MS *m/z*計算值367.2，實驗值367.6 $(M+1)^+$；滯留時間：1.0分鐘。

【0569】 步驟-2：向溶解於DME (45 mL)中之以上粗產物中，添加3-氯-6,7-二氫-5*H*-1,4-噁氮呯-4-甲醛**109** (0.76 g，4.70 mmol)，隨後添加$NaHCO_3$水溶液(8 mL，1.2 M，9.60 mmol)。向混合物鼓泡通入氮氣，且向反應混合物中添加$PdCl_2$(dppf)。覆蓋燒瓶，且在80℃下加熱12小時。真空濃縮混合物，且藉由矽膠層析(40g ISCO管柱)，用20% MeOH/二氯甲烷溶離，來純化。收集所需級分，且真空濃縮，得到500 mg所需產物：ESI-MS *m/z*計算值366.1，實驗值367.1 $(M+1)^+$；滯留時間：0.92分鐘。

**(+/-)-(4-氯-3-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(127)之形成**

【0570】 在-78℃下，向*N*-[4-氯-3-(4-甲醯基-6,7-二氫-5*H*-1,4-噁氮呯-3-基)苯基]-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯**126** (0.40 g，1.09 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中，添加nBuLi (2.1 mL，1.6 M溶液，3.3 mmol)。在-78℃下攪拌反應混合物50分鐘。向此混合物中小心地添加MeOH以淬滅反應物。添加額外MeOH (30 mL)，且使溶液溫熱至室溫：ESI-MS *m/z*計算值338.1，實驗值339.1 $(M+1)^+$；滯留時間：0.63分鐘。向此溶液中添加$NaBH_4$ (0.07 g，1.81 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。將混合物稀釋至水中，且用EtOAc萃取兩次。經合併之有機相經脫水($MgSO_4$)，過濾且真空濃縮，得到200 mg所需產物，其不經進一步純化即使用：ESI-MS *m/z*計算值340.1，實驗值341.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.64分鐘。

**(+/-)-(3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-氯苯基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(128)之形成**

【0571】 將4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.08 g，0.54 mmol)及*N*-[4-氯-3-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯基]-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯**127** (0.30 g，0.77 mmol)之混合物混合於少量甲醇中。在開口燒瓶中，在125℃下加熱所得懸浮液16小時，以便使溶劑蒸發。將所得固體溶解於MeOH中，且藉由矽膠層析(40g ISCO管柱)，用20% MeOH-二氯甲烷/二氯甲烷溶離來純化。收集所需級分且蒸發，得到220 mg所需產物：$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.95 (br, 2H), 6.46 (br, 1H), 5.95 (br, 1H), 5.11 (br, 1H), 4.15 (br, 2H), 4.02 - 3.70 (m, 3H), 3.57 (td, *J* = 11.4, 4.0 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.15 (br, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.28 (s, 9H)；ESI-MS *m/z*計算值447.2，實驗值448.1 $(M+1)^+$；滯留時間：0.68分鐘。

**(+/-)-4-[3-[2-氯-5-(甲胺基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(129)之形成**

【0572】 向*N*-[3-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-苯基]-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯**128** (0.25 g，0.53 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中，添加三氟乙酸(0.74 g，6.49 mmol)。在室溫下攪拌混合物12小時，且真空蒸發溶劑。藉由逆相ISCO，用0.1% TFA-乙腈/0.1% TFA-水溶離來純化所得殘餘物，得到183 mg所需產物：$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.82 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.17 (dd, *J* = 19.2, 8.6 Hz, 1H), 6.73 - 6.34 (m, 2H), 5.93 (dd, *J* = 10.1, 5.4 Hz, 0H), 5.16 - 5.07 (m, 0H), 5.06 - 4.90 (m, 10H), 4.35 - 4.05 (m, 1H), 4.00 - 3.47 (m, 3H), 2.62 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 2.23 (d, *J* = 35.1 Hz, 2H), 1.94 - 1.67 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值347.2，實驗值348.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.57分鐘。**I-175**

【0573】 SFC對掌性分離，得到個別對映異構體。管柱：Cellulose-2，20×250mm；移動相：30% MeOH (5 mM氨水)，70% $CO_2$；流速：80 mL/min；濃度：~40 mg/mL (MeOH)；注射體積：250 μL；波長：220 nm；方法類型等度

【0574】 峰A：ee: 97% **[α]$_D$ (c=0.5 , MeOH) -296.96 I-312**

4-[3-[2-氯-5-(甲胺基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(38.5 mg，47%) 1H NMR (300 MHz, 甲醇-d4) δ 5.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.05 - 4.96 (m, 2H), 4.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.78 - 3.61 (m, 2H), 2.78 (ddd, J = 27.1, 13.7, 5.1 Hz, 2H), 2.57 - 2.03 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 0.67 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 0.37 (td, J = 9.1,

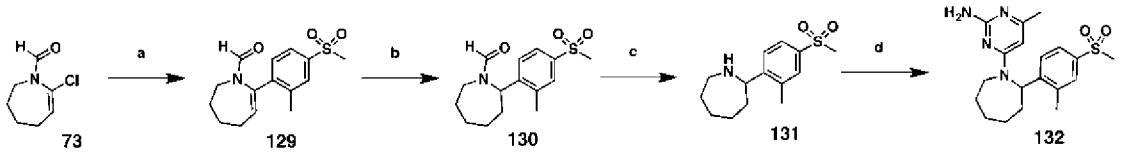
7.4, 4.1 Hz, 3H)。ESI-MS *m/z*計算值347.15128，實驗值348.15 $(M+1)^+$；滯留時間：0.57分鐘

【0575】 峰B：ee: 95.4% **[α] $_D$ (c=0.5 , MeOH) +254.02 I-178**

4-[3-[2-氯-5-(甲胺基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(36.0 mg，44%) 1H NMR (300 MHz, 甲醇-d4) δ 5.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.29 - 5.07 (m, 2H), 4.21 (br, 1H), 3.78 (br, 2H), 2.99 (dd, J = 13.6, 5.0 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 12.2, 4.8 Hz, 1H), 2.54 - 2.20 (m, 3H), 1.39 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.68 - 0.41 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值347.15128，實驗值348.15 $(M+1)^+$；滯留時間：0.57分鐘

**實例16**

**合成流程16：(+/-)-4-甲基-6-(2-(2-甲基-4-(甲磺醯基)苯基)氮雜環庚烷-1-基)嘧啶-2-胺(132) I-37**




(a) (2-甲基-4-甲磺醯基-苯基)硼酸，$Pd(Ph_3P)_2Cl_2$，$Et_3N$，DMF；(b) Pd/C，HOAc，EtOAc，MeOH；(c) nBuLi，THF，-78℃；(d) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，NMP，150℃

**7-(2-甲基-4-(甲磺醯基)苯基)-2,3,4,5-四氫-1*H*-氮呼-1-甲醛(129)之形成**

【0576】 在氮氣下，向rb燒瓶饋入7-氯-2,3,4,5-四氫氮呼-1-甲醛**73** (0.60 g，3.76 mmol)、(2-甲基-4-甲磺醯基-苯基)硼酸(1.00 g，4.67 mmol)、DMF (3.5 mL)、三乙胺(2.5 mL，17.9 mmol)，隨後饋入雙(三苯膦)氯化鈀II (0.11 g，0.15 mmol)。混合物用氮氣流沖洗，且在50℃下加熱7小時。添加水，且用EtOAc萃取兩次。經合併之有機相用鹽水洗滌兩

次，脫水($MgSO_4$)，過濾且真空濃縮。藉由管柱層析(40g gold ISCO管柱；0-30% EtOAc/$CH_2Cl_2$梯度)，來純化所得殘餘物，得到161 mg所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.83 - 7.58 (m, 3H), 7.57 - 7.33 (m, 1H), 5.82 - 5.50 (m, 1H), 3.83 - 3.60 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.39 - 2.31 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值293.1，實驗值294.1 $(M+1)^+$；滯留時間：0.71分鐘。

**(+/-)-2-(2-甲基-4-(甲磺醯基)苯基)氮雜環庚烷-1-甲醛(130)之形成**

【0577】 在氫氣氛圍下，攪拌7-(2-甲基-4-甲磺醯基-苯基)-2,3,4,5-四氫氮呯-1-甲醛**129** (0.162 g，0.552 mmol)及鈀/碳(0.056 g，0.526 mmol)於乙酸乙酯(3 mL)、甲醇(3 mL)及乙酸(1 mL)中之混合物。在21小時之後，經由氟矽酸小墊過濾混合物，且用EtOAc洗滌。真空濃縮濾液，得到190 mg呈油狀之所需產物，其不經進一步純化即使用：ESI-MS *m/z*計算值295.12，實驗值296.17 $(M+1)^+$；滯留時間：0.69分鐘，峰RT = 0.69 (M+H) 296為所需產物。

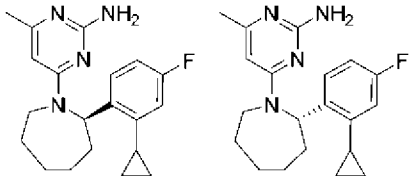
**(+/-)-2-(2-甲基-4-(甲磺醯基)苯基)氮雜環庚烷(131)之形成**

【0578】 向2-(2-甲基-4-甲磺醯基-苯基)氮雜環庚烷-1-甲醛**130** (0.170 g，0.576 mmol)於THF (4 mL)中之冷(-78℃)溶液中，添加正丁基鋰(0.450 mL，1.6 M溶液，於己烷中，0.720 mmol)。在30分鐘之後，添加另一0.4 mL nBuLi溶液。在額外10分鐘之後，藉由將反應混合物減緩添加至水中來終止反應。用EtOAc萃取水相兩次。經合併之有機相經脫水($MgSO_4$)，過濾且真空濃縮，得到90 mg粗橙色油，其不經進一步純化即用於下一步驟：ESI-MS *m/z*計算值267.13，實驗值268.16 $(M+1)^+$；滯留時間：0.69 分鐘，峰RT = 0.69 (M+H) 296為所需產物。

**(+/-)-4-甲基-6-(2-(2-甲基-4-(甲磺醯基)苯基)氮雜環庚烷-1-基)嘧啶-2-胺(132) I-37之形成**

【0579】 向2-(2-甲基-4-甲磺醯基-苯基)氮雜環庚烷**131** (0.090 g，0.337 mmol)於NMP (2 mL)中之溶液中，添加4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.048 g，0.337 mmol)。在可用鐵氟龍隔膜密封的小瓶中，將反應混合物加熱至150℃隔夜。在15小時之後，使混合物冷卻至室溫，且直接負載於15 g ISCO c18-aq管柱上，且藉由逆相矽膠層析，用0.1% TFA/$H_2O$及0.1% TFA/$CH_3CN$運行來純化。真空濃縮含有所需產物之經合併級分，且所得殘餘物用二氯甲烷稀釋且用飽和$NaHCO_3$水溶液中和。混合物通過相分離器，且真空濃縮所得有機相，得到46 mg呈淺棕色固體狀之所需產物：高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.71 - 7.53 (m, 3H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.51-2.40 (m, 1H), 2.29 - 2.08 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.88 - 1.59 (m, 2H), 1.59 - 1.13 (m, 3H)；ESI-MS *m/z*計算值374.18，實驗值375.23 $(M+1)^+$；滯留時間：0.61分鐘。

【0580】 以相同方式製備以下類似物：



**(*R*)-4-(2-(2-環丙基-4-氟苯基)氮雜環庚烷-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺I-47及(*S*)-4-(2-(2-環丙基-4-氟苯基)氮雜環庚烷-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺I-46**

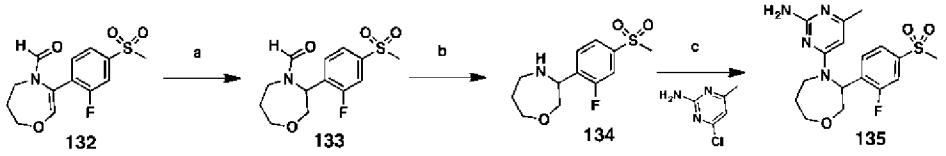
【0581】 峰A： $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.06 (dd, *J* = 8.7, 6.1 Hz, 1H), 6.83 (td, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 10.7, 2.8

Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 5.46 - 5.19 (m, 3H), 4.39 (s, 1H), 3.42 (dd, *J* = 14.6, 11.1 Hz, 1H), 2.33 (dt, *J* = 14.1, 6.4 Hz, 1H), 2.22 (p, *J* = 8.3 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.60 (m, 3H), 1.52 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.44 - 1.18 (m, 2H), 1.13 - 0.91 (m, 2H), 0.78 (dtd, *J* = 13.8, 10.6, 10.0, 4.6 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*實驗值341.24 $(M+1)^+$；滯留時間：0.70分鐘；$[a]_D$ = -12.57 (c = 21 mg/3mL)。

【0582】 峰B：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.13 - 6.98 (m, 1H), 6.83 (td, *J* = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 6.75 - 6.64 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.49 - 5.25 (m, 3H), 4.40 (s, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.42 (dd, *J* = 14.7, 11.0 Hz, 1H), 2.41 - 2.25 (m, 1H), 2.28 - 2.11 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 3H), 1.92 (s, 1H), 1.88 - 1.62 (m, 3H), 1.61 - 1.44 (m, 1H), 1.44 - 1.18 (m, 2H), 1.14 - 0.94 (m, 2H), 0.87 - 0.64 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*實驗值341.24 $(M+1)^+$；滯留時間：0.70分鐘；$[a]_D$ = + 31.94 (c = 23 mg/3mL)。

**實例17**

**合成流程17：(+/-)-4-(3-(2-氟-4-(甲磺醯基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基-嘧啶-2-胺(135) I-60**




(a) Pd/C，HOAc，EtOAc，MeOH；(b) HCl，MeOH，回流；(c) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，NMP，150℃

**3-(2-氟-4-(甲磺醯基)苯基)-6,7-二氫-1,4-噁氮呼-4(5*H*)-甲醛(133)之形成**

【0583】 根據合成流程13，使用2-氟-4-(甲磺醯基)-苯甲醛替代2-氯-5-羥基苯甲醛，來製備中間物**132**。

**(+/-)-3-(2-氟-4-(甲磺醯基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲醛(133)之形成**

【0584】 在氫氣氛圍下，攪拌3-(2-氟-4-甲磺醯基-苯基)-6,7-二氫-5H-1,4-噁氮呼-4-甲醛**132** (0.73 g，2.30 mmol)、鈀/碳(0.23 g，2.18 mmol)於EtOAc (6 mL)及MeOH (6 mL)以及乙酸(3 mL)中之混合物。在8天之後，反應停止。經由氟矽酸小墊過濾混合物，且用EtOAc洗滌。有機相藉由用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌來中和，脫水($MgSO_4$)，過濾且真空濃縮濾液，得到280 mg無色油。所得殘餘物不經進一步純化即使用。

**(+/-)-3-(2-氟-4-(甲磺醯基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷(134)之形成**

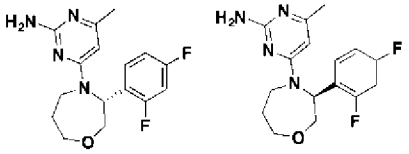
【0585】 加熱3-(2-氟-4-甲磺醯基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲醛**133** (0.28 g，0.93 mmol)於甲醇(6 mL)及濃HCl (5.5 mL，12.1 M，66.55 mmol)中之溶液至回流2.5小時。使混合物冷卻至室溫，且稀釋至水中。藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液中和混合物，且隨後用EtOAc萃取三次。有機相經脫水($MgSO_4$)，過濾且真空濃縮，得到所需產物。ESI-MS *m/z*計算值274，實驗值274 $(M+1)^+$；滯留時間：0.48分鐘。

**(+/-)-4-(3-(2-氟-4-(甲磺醯基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基-嘧啶-2-胺(135) I-60之形成**

【0586】 向3-(2-氟-4-甲磺醯基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷(0.25 g，0.81 mmol)於NMP (10 mL)中之溶液中，添加三乙胺(1.00 mL，8.89 mmol)及4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.13 g，0.87 mmol)。將反應混合物加熱至150℃。在17小時之後，冷卻混合物至室溫，且將材料直接負載至100 g ISCO c18-aq管柱上，且藉由逆相，用0.1% TFA/$H_2O$及0.1% TFA/$CH_3CN$運行來純化。真空濃縮含有所需產物之純級分，用二氯甲烷稀釋。混合物通過相分離器，且真空濃縮有機相，得到69 mg呈淺棕色固

體狀之所需產物：高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.71 - 7.56 (m, 2H), 7.52 - 7.40 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.66 - 5.59 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.32 - 4.16 (m, 1H), 4.09 (dd, *J* = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 3.74 (dd, *J* = 13.3, 10.0 Hz, 1H), 3.63 - 3.38 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.84 - 1.60 (m, 2H)。

【0587】 根據合成流程17製備以下類似物：



137 138

**4-[3-(2,4-二氟苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(136) I-58**

【0588】 高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 6.97 (td, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.58 - 5.50 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.37 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 12.9, 5.7 Hz, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.78 (dd, *J* = 13.3, 10.0 Hz, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.89 - 1.68 (m, 2H)；ESI-MS *m/z* 計算值320.14，實驗值321.11 $(M+1)^+$；滯留時間：0.6分鐘。提交外消旋混合物以用於SFC對掌性分離。

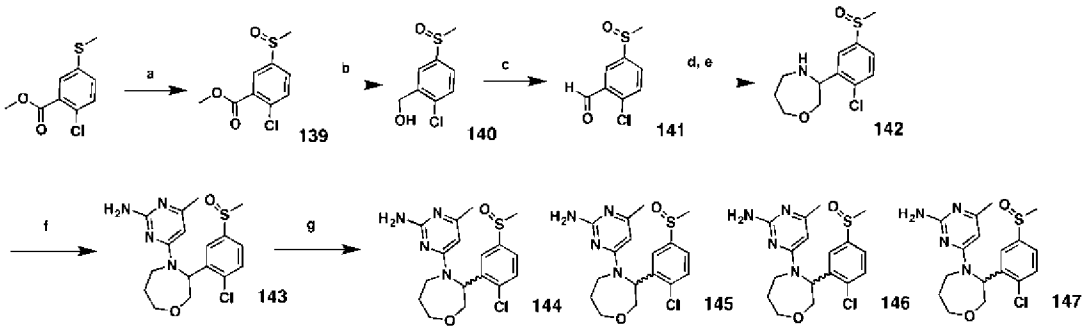
【0589】 峰A：(*R*)-4-[3-(2,4-二氟苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(**137**)；99.5% ee；高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 6.97 (td, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.58 - 5.50 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.37 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 12.9, 5.7 Hz, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.78 (dd, *J* = 13.3, 10.0 Hz, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.89 - 1.68 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值320.14，實驗值321.13 $(M+1)^+$；滯留

時間：0.6分鐘。**I-61**

【0590】 峰B：(*S*)-4-[3-(2,4-二氟苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(**138**)；99.5% ee；高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 6.97 (td, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.58 - 5.50 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.37 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 12.9, 5.7 Hz, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.78 (dd, *J* = 13.3, 10.0 Hz, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.89 - 1.68 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值320.14，實驗值321.16 $(M+1)^+$；滯留時間：0.6分鐘。**I-62**

**實例18**

**合成流程18：(+/-)-4-(3-(2-氯-5-(甲亞磺醯基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(143) I-110**




(a) mCPBA，$CH_2Cl_2$，0℃；(b) $NaBH_4$，EtOH；(c)戴斯-馬丁高碘烷，$CH_2Cl_2$；(d) 4Å分子篩，3-((三丁基錫烷基)甲氧基)丙-1-胺，$CH_2Cl_2$；(e) 2,6-二甲基吡啶，$Cu(OTf)_2$，六氟異丙醇，$CH_2Cl_2$；(f) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，NMP，150℃；(g) SFC對掌性分離

**2-氯-5-(甲亞磺醯基)苯甲酸甲酯(139)之形成**

【0591】 向2-氯-5-甲基磺醯基-苯甲酸甲酯(2.0 g，9.2 mmol)於二氯甲烷(40 mL)中之冷(0℃)溶液中，添加3-氯過氧苯甲酸(2.1 g，77%

w/w，9.4 mmol)。將反應混合物在3小時內緩慢溫熱至室溫。在3.5小時之後，將反應混合物稀釋至飽和$NaHCO_3$水溶液中，且用二氯甲烷萃取兩次。經合併之有機相用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌兩次，且隨後通過相分離器。真空濃縮所得濾液。經由矽膠層析，使用80g isco管柱，使用0-30% EtOAc/$CH_2Cl_2$梯度，來純化粗殘餘物，得到1.8 g呈白色固體狀之產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.11 (dd, *J* = 2.2, 0.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.4, 0.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.80 (s, 3H)；ESI-MS *m/z*計算值232.00，實驗值233.08 $(M+1)^+$；滯留時間：0.63分鐘。

**(2-氯-5-(甲亞磺醯基)苯基)甲醇(140)之形成**

【0592】向2-氯-5-甲亞磺醯基-苯甲酸甲酯**139** (0.88 g，3.79 mmol)於EtOH (15 mL)中之溶液中，逐份添加$NaBH_4$ (0.57 g，15.09 mmol)。在室溫下攪拌反應物30分鐘，且隨後加熱至50℃。在3小時之後，藉由減緩添加至飽和$NaHCO_3$水溶液中來淬滅反應混合物，且用EtOAc萃取兩次。經合併之有機相用飽和$NH_4Cl$水溶液洗滌，脫水($MgSO_4$)，過濾且真空濃縮，得到486 mg所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.92 - 7.81 (m, 1H), 7.69 - 7.53 (m, 2H), 5.58 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.62 (dt, *J* = 5.6, 0.8 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H)；ESI-MS *m/z*計算值204.00，實驗值205.07 $(M+1)^+$；滯留時間：0.55分鐘。

**2-氯-5-(甲亞磺醯基)苯甲醛(141)之形成**

【0593】將(2-氯-5-甲亞磺醯基-苯基)甲醇**140** (0.48 g，2.35 mmol)溶解於二氯甲烷(9.6 mL)中。添加戴斯-馬丁高碘烷(1.20 g，2.83 mmol)，且在室溫下攪拌反應溶液16小時。將溶液稀釋至飽和$NaHCO_3$水

溶液中，且用$CH_2Cl_2$萃取兩次。經合併之有機相經由相分離器過濾並真空濃縮。經由矽膠層析，利用40g isco管柱，使用0-20% EtOAc/$CH_2Cl_2$梯度，來純化粗殘餘物，得到429 mg所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.37 (s, 1H), 8.17 - 8.15 (m, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 1H), 2.81 (s, 3H)；ESI-MS *m/z*計算值202.0，實驗值203.0 $(M+1)^+$，滯留時間：0.59分鐘。

**3-(2-氯-5-(甲亞磺醯基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷(142)之形成**

【0594】向3-(三丁基甲錫烷基甲氧基)丙-1-胺**141** (0.78 g，2.05 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中，添加2-氯-5-甲亞磺醯基-苯甲醛(0.42 g，1.99 mmol)，隨後添加4埃分子篩。攪拌混合物隔夜，過濾以移除篩，且用二氯甲烷(20 mL)洗滌。

【0595】在含有六氟異丙醇(5.5 mL)之單獨燒瓶中，添加2,6-二甲基吡啶(0.24 mL，2.05 mmol)，隨後添加$Cu(OTf)_2$ (0.72 g，2.00 mmol)。攪拌混合物1小時。隨後，一次性添加上文所製備之亞胺溶液。在室溫下攪拌反應物。在3天之後，混合物用飽和$NaHCO_3$水溶液及10%氫氧化銨之60 mL 2:1混合物稀釋。在攪拌30分鐘之後，移出有機層，且用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌兩次，隨後用鹽水洗滌。使有機層通過相分離漏斗且真空濃縮。將含有六氟異丙醇之粗殘餘物直接負載至100公克c18-aq管柱上，且經由逆相層析，用0.1% TFA/$H_2O$及0.1% TFA/$CH_3CN$溶離來純化。真空濃縮含有產物之級分，用二氯甲烷稀釋且用飽和$NaHCO_3$水溶液中和。混合物通過相分離器，且真空濃縮有機濾液，得到110 mg所需產物：ESI-MS *m/z*計算值270.06，實驗值271.11 $(M+1)^+$；滯留時間：0.46分鐘。

**(+/-)-3-(2-氯-5-(甲亞磺醯基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷(143)之形成**

【0596】 向3-(2-氯-5-甲亞磺醯基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷**142** (0.11 g，0.40 mmol)於NMP (5 mL)中之溶液中，添加4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.08 g，0.52 mmol)。將反應混合物加熱至150℃持續17小時。使混合物冷卻至室溫，且直接負載至50 g ISCO c18-aq管柱上，且藉由逆相，用0.1% TFA/$H_2O$及0.1% TFA/$CH_3CN$梯度溶離來純化粗物質。真空濃縮含有所需產物之級分，用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液中和，且使混合物通過相分離器。真空濃縮有機相，得到50 mg呈4種立體異構體之混合物之所需產物：高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.69 - 7.48 (m, 3H), 5.66 (s, 1H), 5.58 - 5.50 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.60 - 4.46 (m, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.85 - 3.66 (m, 2H), 3.65 - 3.49 (m, 1H), 2.68 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.86 - 1.67 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值380.11，實驗值381.22 $(M+1)^+$；滯留時間：0.53分鐘。

【0597】 提交混合物(34 mg)以用於SFC對掌性分離，得到4種立體異構體：

【0598】 峰A：(**144**) 高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.72 - 7.50 (m, 3H), 5.66 (s, 1H), 5.62 - 5.50 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.64 - 4.45 (m, 1H), 4.12 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 1H), 3.84 - 3.49 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.03 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 1.89 - 1.67 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值380.11，實驗值381.22 $(M+1)^+$；滯留時間：0.53分鐘。**I-120**

【0599】 峰B：(**145**) 高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)

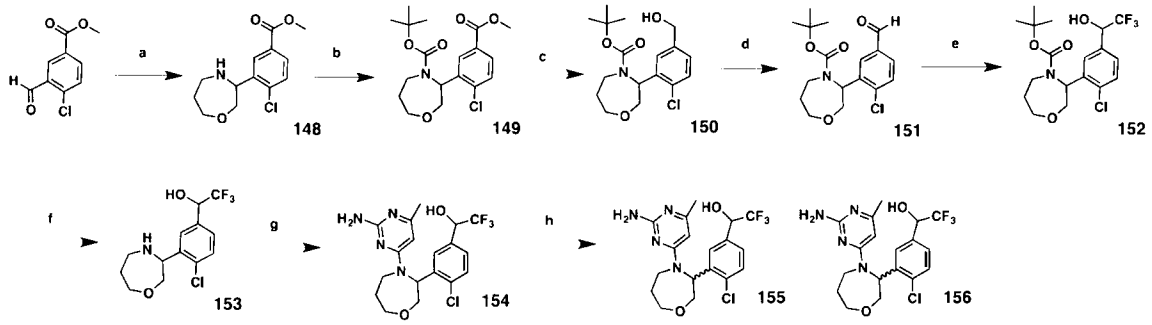
δ 7.68 - 7.47 (m, 3H), 5.65 (s, 1H), 5.62 - 5.50 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.61 - 4.46 (m, 1H), 4.13 (dd, *J* = 13.4, 4.9 Hz, 1H), 3.99 - 3.66 (m, 3H), 3.64 - 3.47 (m, 1H), 2.70 - 2.67 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.85 - 1.69 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值380.11，實驗值381.22 $(M+1)^+$；滯留時間：0.53分鐘。**I-121**

【0600】峰C：(**146**) 高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.68 - 7.47 (m, 3H), 5.65 (s, 1H), 5.62 - 5.50 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.61 - 4.46 (m, 1H), 4.13 (dd, *J* = 13.4, 4.9 Hz, 1H), 3.99 - 3.66 (m, 3H), 3.64 - 3.47 (m, 1H), 2.70 - 2.67 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.85 - 1.69 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值380.11，實驗值381.22 $(M+1)^+$；滯留時間：0.53分鐘。**I-122**

【0601】峰D：(**147**) 高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.68 - 7.48 (m, 3H), 5.65 (s, 1H), 5.61 - 5.49 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.59 - 4.42 (m, 1H), 4.12 (dd, *J* = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.65 (m, 3H), 3.65 - 3.45 (m, 1H), 2.72 - 2.66 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.86 - 1.68 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值380.11，實驗值381.22 $(M+1)^+$；滯留時間：0.53分鐘。**I-123**

**實例19**

**合成流程19：(+/-)-1-(3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-氯苯基)-2,2,2-三氟乙-1-醇(154) I-134**



(a) 4Å分子篩，3-((三丁基錫烷基)甲氧基)丙-1-胺，$CH_2Cl_2$；隨後2,6-二甲基吡啶，$Cu(OTf)_2$，六氟異丙醇，$CH_2Cl_2$；(b) $Boc_2O$，$Et_3N$，$CH_2Cl_2$；THF；(c) $NaBH_4$，EtOH，50℃至80℃；(d)戴斯-馬丁高碘烷，$CH_2Cl_2$；(e) TBAF，$(CH_3)_3SiCF_3$，THF，0℃ 至rt；(f)三氟乙酸，$CH_2Cl_2$；(g) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，NMP，150℃；(h) SFC對掌性分離

**4-氯-3-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯甲酸甲酯(148)之形成**

【0602】 向3-(三丁基甲錫烷基甲氧基)丙-1-胺(2.09 g，5.53 mmol)於二氯甲烷(14 mL)中之溶液中，添加4-氯-3-甲醯基-苯甲酸甲酯(1.12 g，5.36 mmol)，隨後添加4埃分子篩。攪拌混合物隔夜，過濾以移除篩，用二氯甲烷(50 mL)洗滌。

【0603】 在含有六氟異丙醇(14 mL)之單獨燒瓶中，添加2,6-二甲基吡啶(0.64 mL，5.52 mmol)，隨後添加$Cu(OTf)_2$ (1.95 g，5.40 mmol)。攪拌混合物1小時，隨後一次性添加上文所製備之亞胺溶液。反應混合物自藍色變成綠色，且在室溫下攪拌混合物隔夜。混合物用120 mL之2:1飽和$NaHCO_3$水溶液及10%氫氧化銨稀釋。在攪拌40分鐘之後，用二氯甲烷(50 mL)稀釋混合物，且移出有機層且用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌兩次。使有機層通過相分離漏斗且真空濃縮。藉由逆相ISCO，使用100公克c18-aq管柱，用0.1% TFA/$H_2O$及0.1% TFA/$CH_3CN$溶離來純化粗殘餘物。真

空濃縮含有所需產物之級分，用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液中和，且使混合物通過相分離器。真空濃縮有機相，得到754 mg呈黃色油狀之所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.23 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 8.9, 3.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.72 (ddd, *J* = 12.0, 6.7, 6.0 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 12.3, 8.9 Hz, 1H), 3.10 (dt, *J* = 13.5, 5.1 Hz, 1H), 2.88 (ddd, *J* = 13.0, 7.2, 5.3 Hz, 2H), 1.89 (dtd, *J* = 7.9, 6.1, 5.0 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值269.08，實驗值270.19 $(M+1)^+$；滯留時間：0.53分鐘。

**3-(2-氯-5-(甲氧羰基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(149)之形成**

【0604】向4-氯-3-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯甲酸甲酯**148** (0.51 g，1.80 mmol)及三乙胺(0.28 mL，2.00 mmol)於THF (8 mL)中之混合物中，添加碳酸第三丁氧基羰基酯第三丁酯(0.41 g，1.90 mmol)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。將反應混合物稀釋至飽和$NH_4Cl$水溶液中，且用二氯甲烷萃取。使有機相通過相分離漏斗且真空濃縮。藉由矽膠層析，使用40 g ISCO管柱(0-20% EtOAc/$CH_2Cl_2$梯度)來純化粗殘餘物，得到545 mg呈無色油狀之所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.92 - 7.78 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.48 - 5.23 (m, 1H), 4.37 - 4.24 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.76 - 3.43 (m, 3H), 1.87 - 1.56 (m, 2H), 1.42 - 1.04 (m, 9H)；ESI-MS *m/z*計算值369.13，實驗值370.33 $(M+1)^+$；滯留時間：0.92分鐘。

**3-(2-氯-5-(羥甲基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(150)之形成**

【0605】 向3-(2-氯-5-甲氧羰基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯**149** (0.52 g，1.47 mmol)於EtOH (9 mL)中之溶液中，逐份添加$NaBH_4$ (0.22 g，5.84 mmol)。在室溫下攪拌反應物15分鐘，且隨後加熱至50℃持續23小時。使溫度升至80℃，且在此溫度下攪拌12小時。藉由減緩添加至飽和$NaHCO_3$水溶液中來淬滅反應物。用EtOAc萃取水相兩次。經合併之有機相用飽和$NH_4Cl$水溶液洗滌，脫水($MgSO_4$)，過濾且真空濃縮。經由矽膠層析，利用40g isco管柱，使用0-60% (EtOAc/$CH_2Cl_2$)，來純化粗殘餘物，得到270 mg呈白色固體狀之所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 5.28 (dt, *J* = 11.5, 5.2 Hz, 2H), 4.46 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.37 - 3.97 (m, 1H), 3.92 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 3.52 (dq, *J* = 23.3, 12.7, 11.9 Hz, 3H), 1.72 (d, *J* = 28.4 Hz, 2H), 1.52 - 1.03 (m, 9H)。

**3-(2-氯-5-甲醯基苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(151)之形成**

【0606】 將3-[2-氯-5-(羥甲基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯**150** (0.27 g，0.78 mmol)溶解於二氯甲烷(6 mL)中。添加戴斯-馬丁高碘烷(0.40 g，0.93 mmol)，且在室溫下攪拌反應溶液18小時。將混合物稀釋至飽和$NaHCO_3$水溶液中，且用EtOAc萃取兩次。經合併之有機相經脫水($MgSO_4$)，過濾且真空濃縮。經由矽膠層析，利用40g isco管柱，使用0-30% EtOAc/$CH_2Cl_2$梯度，來純化粗殘餘物，得到187 mg呈白色固體狀之所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.02 (s, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.50 - 5.26 (m, 1H), 4.43 - 4.11 (m, 1H), 4.07 - 3.85 (m, 2H), 3.79 - 3.40 (m, 3H), 1.89 - 1.49 (m, 2H), 1.47 - 1.04 (m, 9H)；ESI-MS *m/z*計算值339.12，實驗值338.54

$(M+1)^+$；滯留時間：0.87分鐘。

**3-(2-氯-5-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(152)之形成**

【0607】 向3-(2-氯-5-甲醯基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯**151** (0.17 g，0.48 mmol)及三甲基(三氟甲基)矽烷(0.09 mL，0.58 mmol)於THF (2 mL)中之冷(0℃)攪拌溶液中，添加氟化四丁基銨(0.05 mL，1 M溶液，於THF中，0.05 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物40分鐘，且隨後在室溫下攪拌3小時。隨後，用1 N HCl水溶液(2 ml)稀釋混合物，且繼續攪拌另外3天。混合物用二氯甲烷稀釋且用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。用二氯甲烷再次萃取水相。經合併之有機相經由相分離器過濾並真空濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用12公克ISCO管柱，用0至20% EtOAc/$CH_2Cl_2$梯度溶離來純化所得殘餘物，得到80 mg呈白色固體狀之所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.56 - 7.30 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 5.43 - 5.13 (m, 2H), 4.42 - 4.07 (m, 1H), 3.98 - 3.80 (m, 2H), 3.65 - 3.34 (m, 3H), 1.85 - 1.48 (m, 2H), 1.43 - 1.03 (m, 9H)。

**1-(4-氯-3-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯基)-2,2,2-三氟乙-1-醇(153)之形成**

【0608】 向3-[2-氯-5-(2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯**152** (0.08 g，0.18 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中，添加三氟乙酸(2 mL)。在室溫下攪拌反應混合物一小時，且真空濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷中，且藉由用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌來中和。用二氯甲烷反萃取水相。經合併之有機相通過相分離器，且真空濃縮，得到大致40 mg所需產物，其不經進一步純化即使用：ESI-MS *m/z*計算值309.07，實驗值310.17 $(M+1)^+$；滯留時間：0.55分鐘。

**(+/-)-1-(3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-氯苯基)-2,2,2-三氟乙-1-醇(154)之形成**

【0609】 向1-[4-氯-3-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯基]-2,2,2-三氟-乙醇(0.040 g，0.129 mmol)於NMP (1.5 mL)中之溶液中，添加4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.024 g，0.168 mmol)。將反應混合物加熱至150℃持續17小時。在將混合物冷卻至室溫之後，將混合物直接負載至15 g ISCO c18-aq管柱上，且藉由逆相，用0.1% TFA/$H_2O$及0.1% TFA/$CH_3CN$運行來純化。真空濃縮含有所需產物之級分，用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液中和，且使混合物通過相分離器。真空濃縮有機相，得到41 mg所需產物：加熱(360K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.50 - 7.29 (m, 3H), 6.65 - 6.48 (m, 1H), 5.63 (d, *J* = 19.0 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.09 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.19 - 4.05 (m, 1H), 3.97 - 3.81 (m, 0H), 3.78 - 3.47 (m, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.78 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值416.12，實驗值417.28 $(M+1)^+$；滯留時間：0.61分鐘。

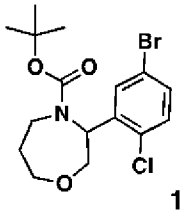
【0610】 提交外消旋產物以用於SFC對掌性分離。SFC條件：(30% MeOH (5 mM氨水)，在Cellulose-2上)，得到兩種分開的外消旋產物：

【0611】 峰A，(*S*)-1-(3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-氯苯基)-2,2,2-三氟乙-1-醇(**155**)；藉由HPLC，98.5%純：加熱(360K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.54 - 7.30 (m, 3H), 6.56 (s, 1H), 5.63 (d, J = 19.0 Hz, 1H), 5.55 - 5.37 (m, 3H), 5.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 13.4, 4.9 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.76 - 3.41 (m, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.89 - 1.71 (m,

2H)。ESI-MS *m/z*計算值416.12268，實驗值417.33 $(M+1)^+$；滯留時間：0.6分鐘。**I-145**

【0612】 峰B：(*R*)-1-(3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-氯苯基)-2,2,2-三氟乙-1-醇(**156**)；藉由HPLC，99.5 %純：加熱(360K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.57 - 7.33 (m, 3H), 5.60 (s, 1H), 5.56 - 5.36 (m, 3H), 5.09 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 13.4, 4.9 Hz, 1H), 3.99 - 3.79 (m, 1H), 3.79 - 3.48 (m, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.81 (d, *J* = 19.9 Hz, 2H). **I-146**

【0613】 根據合成流程19製備以下類似物：



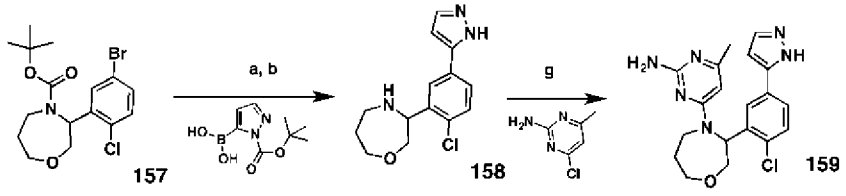

157

**3-(5-溴-2-氯-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(157)**

【0614】 $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.50 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.33 (m, 2H), 5.38 - 5.14 (m, 1H), 4.38 - 4.03 (m, 1H), 3.89 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.75 - 3.52 (m, 2H), 3.49 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.71 (d, *J* = 32.1 Hz, 2H), 1.45 - 1.05 (m, 9H)；ESI-MS *m/z*計算值389.04，實驗值390.27 $(M+1)^+$；滯留時間：1.0分鐘。

**實例20**

**合成流程20：(+/-)-4-(3-(2-氯-5-(1*H*-吡唑-5-基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基-嘧啶-2-胺(159) I-157**



(a) (2-第三丁氧羰基吡唑-3-基)硼酸，$Pd(dppf)Cl_2$-$CH_2Cl_2$，1,4-二噁烷，水，$Na_2CO_3$，105℃，微波；(b)二氯甲烷，三氟乙酸；(g) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，NMP，150℃

**3-(2-氯-5-(1*H*-吡唑-5-基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷(158)之形成**

【0615】 向3-(5-溴-2-氯-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯**157** (0.48 g，0.89 mmol)及(2-第三丁氧羰基吡唑-3-基)硼酸(0.53 g，2.48 mmol)於1,4-二噁烷(7.3 mL)及水(0.73 mL)中之懸浮液中，添加$Pd(dppf)Cl_2$.DCM (0.20 g，0.25 mmol)及$Na_2CO_3$ (0.39 g，3.72 mmol)。向混合物鼓泡通入氮氣10分鐘，且隨後在105℃下於微波中加熱30分鐘。將混合物稀釋至水中，且用EtOAc萃取兩次。經合併之有機相用鹽水洗滌，脫水($MgSO_4$)，過濾且真空濃縮。用二氯甲烷(5 mL)稀釋粗材料，且向反應混合物中添加三氟乙酸(5 mL)。在室溫下攪拌混合物30分鐘，且真空濃縮。將所得殘餘物直接負載於15 g ISCO c18-aq管柱上，且藉由逆相，用0.1% TFA/$H_2O$及0.1% TFA/$CH_3CN$運行來純化。

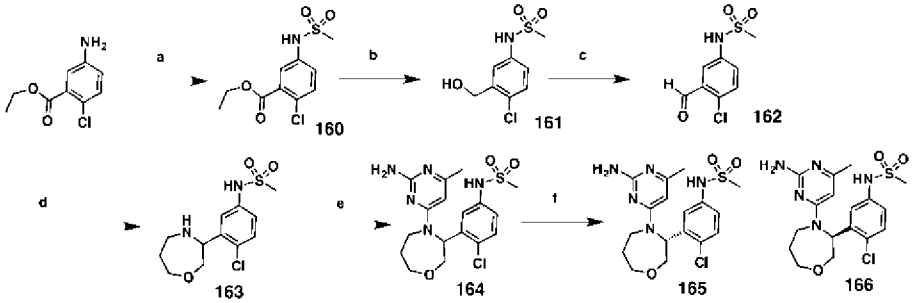
**(+/-)-4-(3-(2-氯-5-(1*H*-吡唑-5-基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基-嘧啶-2-胺(159) I-157之形成**

【0616】 向3-[2-氯-5-(1H-吡唑-5-基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷**158** (0.22 g，0.50 mmol)於NMP (4.5 mL)中之溶液中，添加4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.09 g，0.65 mmol)。將混合物加熱至150℃持續18小時。冷卻材料至室溫，且將其直接負載至50 g ISCO c18-aq管柱上，且藉由逆相，用0.1% TFA/$H_2O$及0.1% TFA/$CH_3CN$運行來純化。真空濃縮含有所需產物與雜質之級分，用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液中和，且使混合物通過相分離器。真空濃縮有機相，得到420 mg所需產物：加熱(360K)

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)。再次經由矽膠層析，用40g isco GOLD管柱，使用5-100% (20% MeOH-$CH_2Cl_2$/$CH_2Cl_2$)梯度來純化混合物，得到5 mg所需產物：$^1$H NMR (加熱，360K) (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.66 (s, 1H), 7.84 - 7.53 (m, 2H), 7.53 - 7.27 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.77 - 5.55 (m, 2H), 5.43 (s, 3H), 4.79 - 4.46 (m, 1H), 4.24 - 4.03 (m, 1H), 3.98 - 3.84 (m, 1H), 3.84 - 3.65 (m, 2H), 3.65 - 3.39 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.92 - 1.65 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值384.15，實驗值385.32 $(M+1)^+$；滯留時間：0.57分鐘。

**實例21**

**合成流程21：(+/-)-*N*-(3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-氯苯基)甲磺醯胺(164) I-74**




(a) $CH_3SO_2Cl$，吡啶，$CH_2Cl_3$；(b) $LiBH_4$，THF，50℃；(c) $MnO_2$，DMF，$CH_2Cl_2$；(d) 4Å分子篩，3-((三丁基錫烷基)甲氧基)丙-1-胺，$CH_2Cl_2$；隨後2,6-二甲基吡啶，$Cu(OTf)_2$，六氟異丙醇，$CH_2Cl_2$；(e) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，NMP，150℃；(f) SFC對掌性分離

**2-氯-5-(甲基磺醯胺基)苯甲酸乙酯(160)之形成**

【0617】向5-胺基-2-氯-苯甲酸乙酯(2.95 g，14.80 mmol)於二氯甲烷(60 mL)中之溶液中，添加吡啶(1.32 mL，16.30 mmol)，隨後逐滴添加甲磺醯氯(1.26 mL，16.30 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物22小時。將混合物稀釋至飽和$NH_4Cl$水溶液中，且用EtOAc萃取。使有機相脫水

($MgSO_4$)，過濾且真空濃縮。經由矽膠層析，用80g isco GOLD管柱，使用0-2 0% (EtOAc/$CH_2Cl_2$)來純化所得殘餘物，得到2.6公克所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.08 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)；ESI-MS *m/z*計算值277.02，實驗值278.16 $(M+1)^+$；滯留時間：0.75分鐘。

**_N_-(4-氯-3-(羥甲基)苯基)甲磺醯胺(161)之形成**

【0618】向2-氯-5-(甲磺醯胺基)苯甲酸乙酯**160** (1.20 g，4.10 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中，添加硼氫化鋰(0.26 g，11.80 mmol)。在室溫下攪拌反應物10分鐘，且隨後加熱至50℃持續8小時，且隨後在室溫3天。將混合物稀釋至飽和$NH_4Cl$水溶液中，且用EtOAc萃取兩次。使經合併之有機相脫水($MgSO_4$)，過濾且真空濃縮，得到900 mg呈白色固體狀之所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.84 (s, 1H), 7.44 (dd, *J* = 2.8, 0.9 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.11 (ddd, *J* = 8.6, 2.8, 0.7 Hz, 1H), 5.43 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H)。

**_N_-(4-氯-3-甲醯基苯基)甲磺醯胺(162)之形成**

【0619】向*N*-[4-氯-3-(羥甲基)苯基]甲磺醯胺**161** (1.8 g，7.6 mmol)於二氯甲烷(60 mL)及DMF (10 mL)中之溶液中，添加二氧化錳(10.9 g，125.0 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物7小時。用二氯甲烷稀釋混合物，且經由矽藻土塞過濾且用二氯甲烷洗滌。真空濃縮濾液。將所得混合物稀釋至鹽水中，且用EtOAc萃取兩次。經合併之有機相用鹽水洗滌，脫水($MgSO_4$)，過濾且真空濃縮。粗固體主要不溶於二氯甲烷及

EtOAc。用50% EtOAc/二氯甲烷稀釋固體。藉由矽膠層析，用40g isco管柱，使用0-30% EtOAc/$CH_2Cl_2$梯度來純化濾液。將含有干淨產物之級分與沈澱合併，得到1.08公克灰白色固體：ESI-MS m/z計算值232.99，實驗值234.03 $(M+1)^+$；滯留時間：0.69分鐘。

**_N_-(4-氯-3-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯基)甲磺醯胺(163)之形成**

【0620】 向3-(三丁基甲錫烷基甲氧基)丙-1-胺(1.79 g，4.73 mmol)於二氯甲烷(12 mL)中之溶液中，添加*N*-(4-氯-3-甲醯基-苯基)甲磺醯胺**162** (1.07 g，4.58 mmol)，隨後添加4埃分子篩。攪拌混合物2天，過濾以移除篩，用二氯甲烷(45 mL)洗滌。

【0621】 在含有六氟異丙醇(12 mL)之單獨燒瓶中，添加2,6-二甲基吡啶(0.55 mL，4.72 mmol)，隨後添加雙(三氟甲基磺醯氧基)銅(1.77 g，4.89 mmol)。攪拌混合物1 h，隨後一次性添加上文所製備之亞胺溶液。混合物自藍色變成綠色。在室溫下攪拌混合物2天。混合物用150 mL之2:1飽和$NaHCO_3$水溶液及10%氫氧化銨稀釋。在攪拌30分鐘之後，移出有機層，且用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌兩次。使有機層通過相分離漏斗且真空濃縮。藉由逆相，ISCO-150公克c18-aq管柱，用0.1% TFA/$H_2O$及0.1% TFA/$CH_3CN$運行來純化粗殘餘物。再次藉由逆相ISCO-100公克c18-aq管柱，用0.1% TFA/$H_2O$及0.1% TFA/$CH_3CN$運行，來純化所得產物。真空濃縮含有產物之所有級分，且用飽和$NaHCO_3$水溶液稀釋殘餘物，且用二氯甲烷萃取三次且隨後用10% MeOH/二氯甲烷萃取三次。混合物通過相分離器，且真空濃縮有機相，得到163 mg所需產物：ESI-MS *m/z*計算值304.06，實驗值305.18 $(M+1)^+$；滯留時間：0.51分鐘。LCMS仍顯示產物在水相中。真空濃縮水相。所得白色固體用乙腈稀釋，且劇烈

攪拌30分鐘，過濾，用乙腈洗滌，且真空濃縮濾液，得到500 mg含有大部分所需產物之混合物。

**(*R*)-*N*-(3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-氯苯基)甲磺醯胺(165)及(*S*)-*N*-(3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-氯苯基)甲磺醯胺(166)之形成**

【0622】 向*N*-[4-氯-3-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯基]甲磺醯胺**163** (0.16 g，0.53 mmol)於NMP (4 mL)中之溶液中，添加4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.10 g，0.69 mmol)。將反應混合物加熱至150℃持續16小時。使反應混合物冷卻至室溫，且直接負載於50 g ISCO c18-aq管柱上，且藉由逆相，用0.1% TFA/$H_2O$及0.1% TFA/$CH_3CN$運行來純化。真空濃縮含有產物之所有級分，且所得殘餘物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液中和，且通過相分離器。真空濃縮有機相，得到233 mg呈淺棕色固體狀之所需產物。提交外消旋混合物以用於SFC對掌性分離。

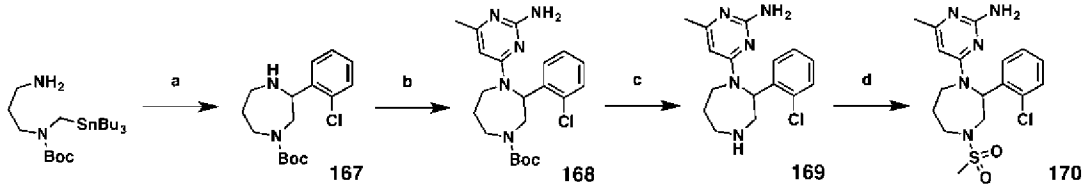
【0623】 峰A：(*R*)-*N*-(3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-氯苯基)甲磺醯胺(**165**)；74 mg黃色固體。$[\alpha]_D$ = -128.77 (c = 3.5 mg/0.8 mL MeOH)，藉由對掌性HPLC，99+%；98+% ee。$^1H$ NMR加熱(360K) (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.79 - 9.44 (m, 1H), 7.62 - 7.33 (m, 1H), 7.36 - 6.98 (m, 2H), 5.85 - 5.25 (m, 4H), 4.81 - 4.46 (m, 1H), 4.38 - 4.09 (m, 1H), 3.94 (s, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.98 - 1.62 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值411.11，實驗值412.28 $(M+1)^+$；滯留時間：0.57分鐘。**I-160**

【0624】 峰B：(*S*)-*N*-(3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-氯苯基)甲磺醯胺(**166**)；65 mg黃色固體。$[\alpha]_D$ = +124.74 (c

= 3.1 mg/0.8 mL MeOH)；藉由對掌性HPLC，99+%；98+% ee。$^1$H NMR加熱(360K) (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.54 (s, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.03 (m, 2H), 5.47 (t, *J* = 40.2 Hz, 4H), 4.58 (s, 1H), 4.19 - 4.02 (m, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.80 - 3.40 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.88 - 1.69 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值411.11，實驗值412.28 $(M+1)^+$；滯留時間：0.57分鐘。**I-161**

**實例22**

**合成流程22：(+/-)-4-(2-(2-氯苯基)-4-(甲磺醯基)-1,4-二氮雜環庚-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(170) I-28**




(a) 2-氯苯甲醛，4Å分子篩，$CH_2Cl_2$，隨後2,6-二甲基吡啶，$Cu(OTf)_2$，六氟異丙醇，$CH_2Cl_2$；(b) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，$Et_3N$，NMP，150℃；(c) HCl，1,4-二噁烷；(d)甲磺醯氯，$Et_3N$，$CH_2Cl_2$。

**(+/-)-3-(2-氯苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(167)之形成**

【0625】向(3-胺基丙基)((三丁基錫烷基)甲基)胺基甲酸第三丁酯(SnAP-DA) (3.0 g，6.3 mmol)於無水二氯甲烷(16 mL)中之溶液中，添加2-氯苯甲醛(0.71 mL)，隨後添加4A MS (0.64 g)。在室溫下攪拌混濁黃色混合物2小時，隨後經由矽藻土過濾。用25 mL二氯甲烷沖洗過濾墊，且濃縮濾液至乾燥。

【0626】在含有六氟異丙醇(25 mL)之單獨250 mL RB燒瓶中，添加2,6-二甲基吡啶(0.73 mL，6.28 mmol)，隨後添加$Cu(OTf)_2$ (0.40 g，6.295 mmol) (在高真空下乾燥$Cu(OTf)_2$ 30分鐘，且用加熱槍加熱)。在添

加$Cu(OTf)_2$後，懸浮液即刻變成暗藍色。在室溫下攪拌混合物1 h。

【0627】 將上文所製備之亞胺溶液溶解於二氯甲烷(100 mL)中，且直接倒入至淺綠色/藍色二甲基吡啶-$Cu(OTf)_2$-六氟異丙醇混合物中。反應物緊接著變成極其暗的綠色，且在室溫下攪拌隔夜。反應物用飽和碳酸氫鈉水溶液及10%氫氧化銨之150 mL 2:1混合物淬滅。攪拌混合物15分鐘，且隨後分離。用2 × 150 mL二氯甲烷萃取水層。經合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾且濃縮，得到13 g琥珀色油。經由矽膠層析，用0-100% EtOAc/庚烷(40 g ISCO管柱)溶離來純化粗材料。TLC w/茚三酮染色用於鑑別含有所需產物之級分。將含有所需產物之級分合併，且濃縮，得到1.7 g淺橙色油。經由矽膠層析，用0-75% EtOAc/庚烷(40 g ISCO管柱)溶離來第二次純化材料。合併純級分且濃縮，得到700 mg呈無色油狀之所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (ddd, *J* = 13.2, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.14 (m, 2H), 4.32 (dd, *J* = 10.2, 3.4 Hz, 1H), 4.18 - 3.88 (m, 2H), 3.41 - 3.18 (m, 2H), 3.01 - 2.72 (m, 2H), 1.99 - 1.72 (m, 2H), 1.50 (d, *J* = 4.4 Hz, 9H)；ESI-MS *m/z*計算值310.1，實驗值311.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.71分鐘。

**(+/-)-4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-3-(2-氯苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(168)之形成**

【0628】 在150℃下，攪拌3-(2-氯苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯**167** (0.42 g，1.35 mmol)、4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.19 g，1.34 mmol)及三乙胺(0.38 mL，2.69 mmol)於NMP (6 mL)中之混合物1天，且隨後在室溫下攪拌3天。用水稀釋反應物且用EtOAc萃取。有機層經硫酸鎂脫水，過濾且濃縮至乾燥。經由矽膠層析，用0-15% MeOH/二氯甲烷

溶離來純化粗產物。合併純級分且濃縮，得到163 mg呈棕色油狀之所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 3H), 5.78 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.54 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.8, 5.7 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 3.16 (dd, *J* = 14.9, 11.2 Hz, 1H), 2.86 (t, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.87 - 1.52 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)；ESI-MS *m/z*計算值417.2，實驗值418.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.81分鐘。

**(+/-)-4-(2-(2-氯苯基)-1,4-二氮雜環庚-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(169)之形成**

【0629】在室溫下攪拌含4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-3-(2-氯苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯**168** (0.08 g，0.19 mmol)之HCl (3 mL，4 M溶液，12.00 mmol)於二噁烷中之溶液隔夜，且隨後濃縮至乾燥。粗殘餘物不經進一步純化即使用：ESI-MS *m/z*計算值317.1，實驗值318.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.49分鐘。

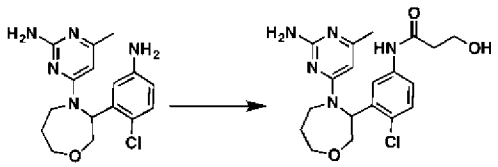
**(+/-)-4-(2-(2-氯苯基)-4-(甲磺醯基)-1,4-二氮雜環庚-1-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(170) I-28之形成**

【0630】向4-[2-(2-氯苯基)-1,4-二氮雜環庚-1-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺**169** (0.03 g，0.09 mmol)及三乙胺(0.53 mL，0.38 mmol)於二氯甲烷(1.9 mL)中之溶液中，逐滴添加甲烷磺醯氯(0.008 mL，0.0969 mmol)於二氯甲烷(1.2 mL)中之溶液。攪拌反應物5分鐘，且隨後濃縮至乾燥。藉由矽膠層析，用0-10% MeOH/二氯甲烷(4 g ISCO管柱)溶離，來純化粗殘餘物。合併純級分，濃縮且凍乾，得到15 mg所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.50 - 7.39 (m, 1H), 7.36 - 7.20 (m, 3H), 5.96 (s, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.60 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.21 (ddd, *J* = 15.4, 5.3, 1.2

Hz, 1H), 3.80 - 3.61 (m, 2H), 3.28 (dd, *J* = 15.4, 11.1 Hz, 1H), 3.08 - 3.01 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.92 - 1.72 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H)；ESI-MS *m/z*計算值395.1，實驗值396.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.65分鐘。

**實例23**

**合成流程23：(+/-)-*N*-[3-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-苯基]-3-羥基-丙醯胺(171) I-174**



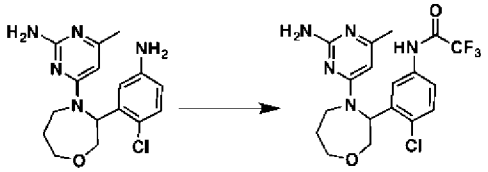
46 171

**(+/-)-*N*-[3-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-苯基]-3-羥基-丙醯胺(171) I-174**

【0631】向4-[3-(5-胺基-2-氯-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺**46** (0.22 g，0.66 mmol)於DMF (18 mL)中之溶液中，添加3-羥丙酸(0.08 g，0.89 mmol)、二異丙基乙基胺(0.26 g，2.01 mmol)及HATU (0.46 g，1.21 mmol)。在室溫下攪拌混合物10小時。粗混合物用EtOAc稀釋，且用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌三次。使有機相脫水($MgSO_4$)，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析(40g ISCO管柱)，用DCM、10% MeOH/DCM (0%至65%梯度)溶離來純化粗產物，得到54 mg (20%)：$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.67 (br, 1H), 10.08 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 7.83 (br, 1H), 7.74 - 7.31 (m, 4H), 6.67 (s, 0.5H), 5.95 (dd, *J* = 10.3, 5.4 Hz, 0.5H), 5.57 (d, *J* = 3.0 Hz, 0.5H), 5.18 (dd, *J* = 9.6, 4.7 Hz, 0.5H), 5.01 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.23 (ddd, *J* = 30.9, 13.7, 5.2 Hz, 2H), 4.01 - 3.53 (m, 4H), 2.81 (t, *J* =

5.9 Hz, 1H), 2.42 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.29 (s, 1.5H), 2.20 (s, 1.5H), 1.83 (m, 2H)；ESI-MS m/z計算值405.16，實驗值406.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.57分鐘。

【0632】 根據合成流程23製備以下類似物：




**(+/-)-*N*-[3-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-苯基]-2,2,2-三氟-乙醯胺(172) I-159**

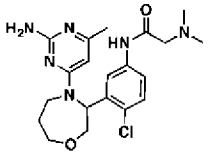
【0633】 加熱(360K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.12 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.13 (brs, 1H), 5.66 (brs, 1H), 4.56 (br, 1H), 4.23 (dd, *J* = 13.6, 5.1 Hz, 1H), 4.01 - 3.75 (m, 3H), 3.72 - 3.57 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.89 (d, *J* = 14.5 Hz, 2H)；ESI-MS m/z計算值429.12，實驗值430.14 $(M+1)^+$；滯留時間：0.68分鐘。

【0634】 提交外消旋混合物以用於SFC對掌性分離。SFC條件：管柱：IC，20×250mm；移動相：30% MeOH (5 mM氨水)，70% $CO_2$；流速；75 mL/min；濃度：~24 mg/mL (MeOH)；注射體積250 μL；波長：254 nM；方法類型等度。

【0635】 峰A：*(R)-N*-[3-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-苯基]-2,2,2-三氟-乙醯胺(**173**)；$[\alpha]_D$ (c = 0.5 , MeOH) -159.04 (98% ee)；ESI-MS *m/z*計算值429.1，實驗值431.8 $(M+1)^+$；滯留時間：0.54分鐘。**I-176**

【0636】 峰B：*(S)-N*-[3-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜

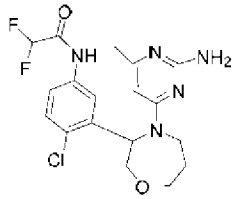
環庚烷-3-基]-4-氯-苯基]-2,2,2-三氟-乙醯胺(**174**)：$[\alpha]_D$ (c = 0.5 , MeOH) +157.28 (99% ee)；$^1$H NMR (300 MHz, 甲醇-*d*4) δ 6.35 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 6.16 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.22 (br, 1H), 3.02 (dd, *J* = 13.6, 5.1 Hz, 1H), 2.88 - 2.67 (m, 1H), 2.56 - 2.23 (m, 3H), 2.03 (m, 2H), 0.59 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值429.12，實驗值429.99 $(M+1)^+$；滯留時間：0.65分鐘。**I-177**



175

**(+/-)-*N*-[3-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-苯基]-2-(二甲胺基)乙醯胺(175) I-168**

【0637】$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.90 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.96 (brs, 2H), 5.03 (br, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.74 - 3.47 (m, 3H), 3.33 (s, 6H), 3.04 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.98 (br, 2H)；ESI-MS m/z計算值418.19，實驗值419.09 $(M+1)^+$；滯留時間：0.58分鐘。



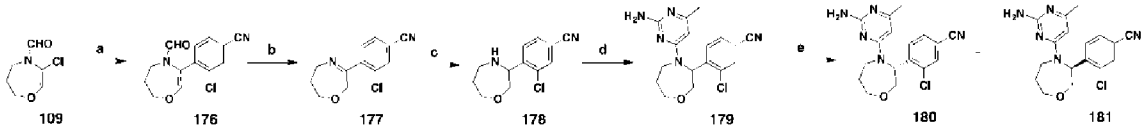
**(+/-)-*N*-(3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-氯苯基)-2,2-二氧乙醯胺I-250**

【0638】$^1$H NMR (300 MHz, 甲醇-*d*4) δ 7.78 (dd, *J* = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.67 - 7.35 (m, 2H), 6.63 - 6.48 (m, 0H), 6.36 - 5.91 (m, 1H), 5.65 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J* = 10.2, 5.0 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.21 (m, 1H), 4.12 - 3.53 (m, 4H), 2.35 (d, *J* = 0.8 Hz,

1H), 2.21 (d, $J$ = 0.8 Hz, 2H), 1.96 (d, $J$ = 10.7 Hz, 2H)；ESI-MS m/z計算值411.13，實驗值412.23 $(M+1)^+$；滯留時間：0.62分鐘。

**實例24**

**合成流程24：(+/-)-4-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-苯甲腈(179) I-97**




(a) 2-氯-4-氰苯基硼酸，$Pd(Ph_3P)_2Cl_2$，DME，50℃；(b) MeMgBr，DME；(c) $NaBH_4$，MeOH；(d) 4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺，NMP，150℃；(e)對掌性SFC層析。

**(+/-)-3-氯-4-(2,5,6,7-四氫-1,4-噁氮呼-3-基)苯甲腈(176)之形成**

【0639】根據合成流程13，使用2-氯-4-氰苯基硼酸替代2-氯-5-羥苯基硼酸來製備中間物176。

**(+/-)-3-氯-4-(2,5,6,7-四氫-1,4-噁氮呼-3-基)苯甲腈(177)之形成**

【0640】在氮氣下，向在-5至0℃下之3-氯-4-(4-甲醯基-6,7-二氫-5*H*-1,4-噁氮呼-3-基)苯甲腈**176** (1.0 g，3.8 mmol)於DME (60 mL)中之溶液中，添加MeMgBr (2 mL，2M溶液，於2-MeTHF中，6.4 mmol)。在15分鐘之後，用1M酒石酸鈉鉀淬滅反應物，且劇烈攪拌1小時。部分濃縮反應混合物，且隨後用二氯甲烷萃取兩次。藉助於相分離器分離各層，且真空濃縮經合併之有機物，得到呈黃色半固體狀之所需產物。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟中：ESI-MS *m/z*計算值252.07實驗值253.12 $(M+1)^+$；滯留時間：0.55分鐘。

**(+/-)-3-氯-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯甲腈(178)之形成**

【0641】在室溫下，向3-氯-4-(2,5,6,7-四氫-1,4-噁氮呼-3-基)苯甲

腈**177** (0.84 g，3.59 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中，添加$NaBH_4$ (0.68 g，18.00 mmol)。在1.5之後，在50℃下加熱混合物。在另外3小時之後，在50℃下添加額外1.0 g $NaBH_4$，且隨後在室溫下攪拌隔夜。濃縮反應混合物，且用二氯甲烷萃取兩次。藉助於相分離器分離各層，且真空濃縮有機物。在逆相100 g ISCO c18-aq管柱上，用0.1% TFA/$H_2O$及0.1% TFA/$CH_3CN$運行，進行純化。部分真空濃縮純級分，添加一定量1M NaOH，且混合物用二氯甲烷萃取三次且真空濃縮，得到294 mg所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.00 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 4.28 (dd, *J* = 8.7, 3.3 Hz, 1H), 3.85 - 3.78 (m, 2H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 1.91 - 1.81 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值236.07，實驗值237.1 $(M+1)^+$；滯留時間：0.49分鐘。

**(+/-)-4-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-苯甲腈(179) I-97之形成**

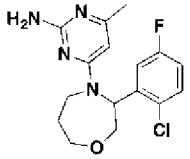
【0642】在160℃下，加熱3-氯-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯甲腈(0.19 g，0.80 mmol)及4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.10 g，0.70 mmol)於NMP (1.5 mL)中之混合物3.5 h。在逆相50 g ISCO c18-aq管柱上，用0.1% TFA/$H_2O$及0.1% TFA/$CH_3CN$運行，進行純化。真空濃縮純級分，添加三乙胺(1 mL)，且再次真空濃縮。藉由管柱層析(40 g管柱；0-10% MeOH/二氯甲烷)來純化，得到124 mg所需產物：高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.96 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.37 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.47 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 13.6, 4.9 Hz, 1H), 3.93 - 3.76 (m, 3H),

3.65 - 3.57 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.87 - 1.79 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值343.12，實驗值344.15 $(M+1)^+$；滯留時間：0.57分鐘。提交外消旋混合物以進行對掌性SFC純化，得到個別對映異構體：

【0643】 峰A：(*R*)-4-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-苯甲腈(**180**)；>99% ee；高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.93 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.54 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.47 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 13.5, 4.8 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 8.5, 3.6 Hz, 1H), 3.73 (ddd, *J* = 15.2, 12.9, 7.7 Hz, 2H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.83 - 1.74 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值343.12，實驗值344.17 $(M+1)^+$；滯留時間：0.58分鐘。**I-96**

【0644】 峰B：(*S*)-4-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-苯甲腈(**181**)；>99%ee；高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.93 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.54 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.47 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 13.5, 4.8 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 8.5, 3.6 Hz, 1H), 3.73 (ddd, *J* = 15.2, 12.9, 7.7 Hz, 2H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.83 - 1.74 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值343.12，實驗值344.17 $(M+1)^+$；滯留時間：0.58分鐘。**I-97**

【0645】 根據合成流程24，以適當硼酸起始，製備以下類似物：




**182**

**(+/-)-4-[3-(2-氯-5-氟-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺**

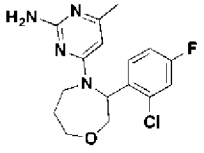
**(182) I-70**

【0646】 高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.47 (dd, *J* = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.11 (td, *J* = 8.2, 3.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.49-5.41 (m, 3H), 4.60-4.50 (m, 1H), 4.11 (dd, *J* = 13.5, 4.9 Hz, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.76 (dd, *J* = 13.5, 10.0 Hz, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 1H), 3.56 (dd, *J* = 14.4, 12.0 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.80 - 1.74 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值336.12，實驗值337.14 $(M+1)^+$；滯留時間：0.62分鐘。提交外消旋混合物以進行對掌性SFC純化，得到個別對映異構體：

【0647】 峰A： (*R*)-4-[3-(2-氯-5-氟-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(**183**)；99.9% ee，高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.93 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.54 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.47 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 13.5, 4.8 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 8.5, 3.6 Hz, 1H), 3.73 (ddd, *J* = 15.2, 12.9, 7.7 Hz, 2H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.83 - 1.74 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值343.12，實驗值344.17 $(M+1)^+$；滯留時間：0.58分鐘。**I-78**

【0648】 峰B：(*S*)-4-[3-(2-氯-5-氟-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(**184**)；98% ee；高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.93 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.54 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.47 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 13.5, 4.8 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 8.5, 3.6 Hz, 1H), 3.73 (ddd, *J* = 15.2, 12.9, 7.7 Hz, 2H), 3.61 - 3.52

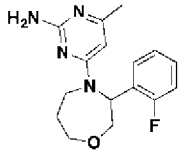
(m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.83 - 1.74 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值343.12，實驗值344.17 $(M+1)^+$；滯留時間：0.58分鐘。**I-79**



185

**(+/-)-4-[3-(2-氯-4-氟-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(185) I-63**

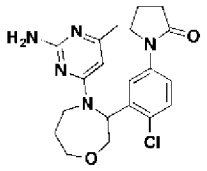
【0649】 高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.35 (dd, *J* = 8.8, 6.4 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.47-5.41 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.08 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.75-3.50 (m, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.77 (s, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值336.12，實驗值337.14 $(M+1)^+$；滯留時間：0.62分鐘。



186

**(+/-)-4-[3-(2-氟苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(186) I-32**

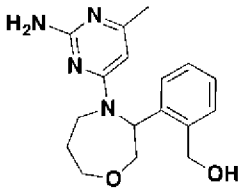
【0650】 高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.14 (dd, *J* = 13.0, 5.0 Hz, 2H), 5.71 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.43 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 13.3, 10.2 Hz, 1H), 3.63 - 3.49 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.89 - 1.68 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值302.15，實驗值303.19 $(M+1)^+$；滯留時間：0.58分鐘。



187

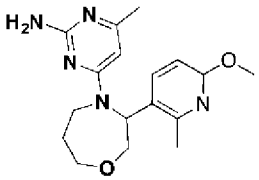
**(+/-)-1-[3-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-苯基]吡咯啶-2-酮(187) I-119**

【0651】 高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.76 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.42 (s, 3H), 4.63 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 3.91 (dt, *J* = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 2H), 3.72 - 3.52 (m, 3H), 2.47 - 2.40 (m, 2H), 2.08 - 2.01 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.80 (ddt, *J* = 10.9, 7.5, 4.2 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值401.2，實驗值402.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.65分鐘。



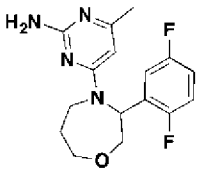
**(+/-)-(2-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯基)甲醇 I-91**

【0652】 高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.77 (s, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 7.36 (td, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.18 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.18 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.93 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值233.11，實驗值234.17 $(M+1)^+$；滯留時間：0.62分鐘



**(+/-)-4-[3-(6-甲氧基-2-甲基-3-吡啶基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺I-77**

【0653】高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.56 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.04 - 5.62 (m, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.89-3.85 (m, 5H), 3.75-3.55 (m, 2H), 3.33-3.27 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.01-1.75 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值329.19，實驗值330.24 $(M+1)^+$；滯留時間：0.47分鐘。888

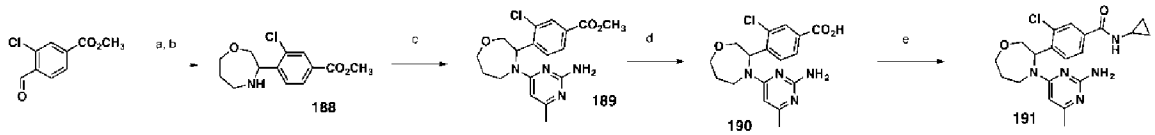


**(+/-)-4-[3-(2,5-二氟苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺I-52**

【0654】高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.23 - 7.15 (m, 1H), 7.12 - 6.98 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.36 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 13.3, 10.0 Hz, 1H), 3.65 - 3.50 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.87 - 1.68 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值320.14，實驗值321.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.6分鐘。

**實例25**

**合成流程25：(+/-)-4-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-*N*-環丙基-苯甲醯胺(191) I-155**



(a) 3-(三丁基甲錫烷基甲氧基)丙-1-胺，4Å分子篩，$CH_2Cl_2$；(b) 2,6-二甲基吡啶，$Cu(OTf)_2$，六氟異丙醇，$CH_2Cl_2$；c) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，NMP，150℃；(d) LiOH，MeOH，$H_2O$；(e)環丙基胺，HATU，$Et_3N$，DMF。

**3-氯-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯甲酸甲酯(188)之形成**

【0655】 向3-(三丁基甲錫烷基甲氧基)丙-1-胺(8.0 g，21.0 mmol)於無水二氯甲烷(60 mL)中之溶液中，添加3-氯-4-甲醯基-苯甲酸甲酯(4.2 g，21.0 mmol)，隨後添加4Å分子篩(5 g)。在室溫下攪拌反應物2小時，經由矽藻土過濾，且用無水二氯甲烷(180 mL)稀釋。向含有六氟異丙醇(60 mL)之單獨燒瓶中，添加2,6-二甲基吡啶(2.5 mL，21.7 mmol)，隨後添加$Cu(OTf)_2$ (7.6 g，21.0 mmol)。在室溫下攪拌藍色懸浮液2 h，且隨後一次性添加上文所製備之亞胺溶液。攪拌反應混合物隔夜，且隨後用飽和碳酸氫鈉水溶液及10%氫氧化銨之100 mL 2:1混合物淬滅。攪拌混合物15分鐘，且隨後分離。有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，隨後用鹽水洗滌。真空濃縮有機層，且經由矽膠層析，用0-70% EtOAc/庚烷溶離來純化。合併純級分且真空濃縮，得到2.9 g (51%)所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.91 (ddd, *J* = 8.1, 1.7, 0.5 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.49 (dd, *J* = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (dt, *J* = 12.3, 6.2 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 12.4, 9.0 Hz, 1H), 3.24 (dt, *J* = 13.6, 5.0 Hz, 1H), 3.07 (dt, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 2.00 (qd, *J* = 6.4, 5.0 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值269.08，實驗值270.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.58分鐘。

**(+/-)-4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-氯苯甲酸**

**甲酯(189)之形成**

【0656】 在150℃下，攪拌3-氯-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯甲酸甲酯**188** (0.37 g，1.35 mmol)及4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.19 g，1.35 mmol)於NMP (4 mL)中之混合物3小時。將反應混合物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋且用水洗滌。濃縮有機層至乾燥，且經由矽膠層析，用0-15%MeOH/二氯甲烷溶離來純化，得到252 mg (47%)所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.94 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.09 (d, *J* = 26.9 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.51 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 13.7, 4.9 Hz, 1H), 3.97 - 3.79 (m, 6H), 3.71 - 3.56 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.86 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值376.13，實驗值377.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.72分鐘。

**(+/-)-4-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-苯甲酸-三氟乙酸鹽(190)之形成**

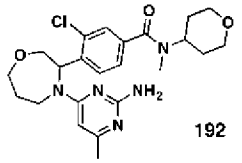
【0657】 向4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-氯苯甲酸甲酯**189** (0.23 g，0.61 mmol)於MeOH (4 mL)及水(4.0 mL)中之溶液中，添加LiOH (0.10 g，4.18 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，用1M HCl水溶液酸化，且濃縮至乾燥。藉由逆相層析，用0-60% MeCN/水+ 0.1% TFA溶離，來純化所得粗殘餘物。合併含有所需產物之級分，且真空濃縮，得到134 mg所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.93 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 23.9 Hz, 2H), 6.46 - 5.31 (m, 2H), 5.04 - 4.28 (m, 1H), 4.20 (dd, *J* = 13.7, 5.0 Hz, 1H), 3.96 - 3.80 (m, 3H),

3.65 (ddd, *J* = 12.2, 10.0, 4.3 Hz, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 4H), 1.91 - 1.85 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值362.11，實驗值363.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.63分鐘。

**(+/-)-4-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-*N*-環丙基-苯甲醯胺(191) I-155之形成**

【0658】 向4-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-苯甲酸(三氟乙酸鹽) **190** (0.050 g，0.100 mmol)於DMF(0.33 mL)中之溶液中，添加HATU (0.057 g，0.150 mmol)，隨後添加$Et_3N$ (0.041 mL，0.290 mmol)。在攪拌15分鐘之後，添加環丙胺(0.011 mL，0.150 mmol)，且攪拌混合物隔夜。反應混合物用0.25 mL水稀釋，且用1 mL EtOAc萃取。濃縮有機層至乾燥，且經由矽膠層析，用0-12% MeOH/二氯甲烷溶離，來純化產物。合併純級分，真空濃縮且凍乾，得到7 mg所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)(加熱，360K) δ 8.22 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.64 - 4.50 (m, 1H), 4.13 (dd, *J* = 13.6, 4.9 Hz, 1H), 3.97 - 3.85 (m, 1H), 3.85 - 3.67 (m, 2H), 3.67 - 3.53 (m, 1H), 2.83 (tt, *J* = 7.7, 3.9 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 0.68 (td, *J* = 7.1, 4.6 Hz, 2H), 0.60 - 0.50 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*實驗值402.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.62分鐘。

【0659】 根據合成流程**25**製備以下類似物：

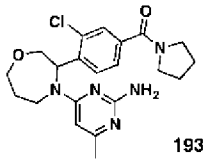



192

**(+/-)-4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-氯-*N*-甲**

**基-*N*-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)苯甲醯胺(192) I-153**

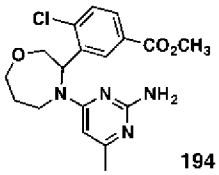
【0660】$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) (加熱，360K) δ 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.29 (ddd, *J* = 8.3, 6.7, 1.7 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.54 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 13.6, 5.0 Hz, 1H), 3.94 - 3.75 (m, 5H), 3.70 - 3.58 (m, 1H), 3.43 - 3.11 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.92 - 1.72 (m, 4H), 1.58 (ddt, *J* = 13.5, 5.2, 2.7 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*實驗值460.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.62分鐘。



193

**(+/-)- (4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-氯苯基)(吡咯啶-1-基)甲酮(193) I-151**

【0661】$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) (加熱，360K) δ 7.54 (d, *J* =1.6 Hz, 1H), 7.47-7.33 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.56 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 3.90 (dt, *J* = 12.0, 4.1 Hz, 1H), 3.86-3.71 (m, 2H), 3.60 (dt, *J* = 12.2, 7.4 Hz, 1H), 3.14-3.10 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.85 (dq, *J* = 11.9, 3.6 Hz, 8H)；ESI-MS *m/z*實驗值416.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.75分鐘。

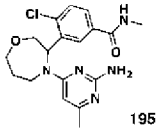


194

**(+/-)-3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-氯苯甲酸甲酯(194) I-126**

【0662】$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) (加熱，360K) δ 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.65 - 7.53 (m, 1H), 6.47 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 5.66 (s,

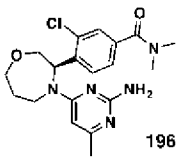
1H), 4.53 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 13.6, 4.9 Hz, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 - 3.75 (m, 1H), 3.65 (dt, *J* = 12.2, 7.1 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.85 (dq, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值376.13，實驗值377.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.7分鐘。



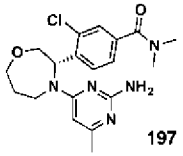
195

**(+/-)-3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-氯-*N*-甲基苯甲醯胺(195) I-129**

【0663】 $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) (加熱，360K) δ 8.21 (s, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.16 (dd, *J* = 13.7, 5.0 Hz, 1H), 3.89 (qd, *J* = 9.5, 3.5 Hz, 3H), 3.64 (ddd, *J* = 12.3, 10.3, 4.2 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.85 (dt, *J* = 17.6, 5.7 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值375.15，實驗值376.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.59分鐘。



196



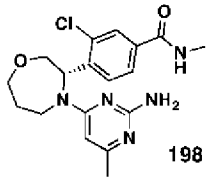
197

***(R)*-4-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-*N,N*-二甲基-苯甲醯胺(196) I-143及*(S)*-4-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-*N,N*-二甲基-苯甲醯胺(197) I-144**

【0664】 峰A：4-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-*N,N*-二甲基苯甲醯胺(**196**)；$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) (加熱，360K) δ 7.47 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.54 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 13.7, 5.0 Hz, 1H), 3.96 - 3.75 (m,

3H), 3.64 (ddd, *J* = 12.2, 9.2, 4.9 Hz, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 1.84 (dp, *J* = 9.9, 3.7, 3.2 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值389.16，實驗值390.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.61分鐘。

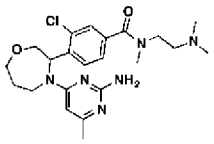
【0665】 峰B：4-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-*N,N*-二甲基-苯甲醯胺(**197**) 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.47 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.54 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 13.7, 5.0 Hz, 1H), 3.96 - 3.75 (m, 3H), 3.64 (ddd, *J* = 12.2, 9.2, 4.9 Hz, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 1.84 (dp, J = 9.9, 3.7, 3.2 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值389.16187，實驗值390.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.61分鐘。




198

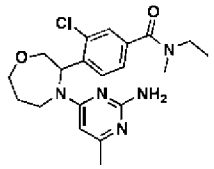
**(*S*)-4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-氯-*N*-甲基苯甲醯胺(198) I-150**

【0666】 $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) (加熱，360K) δ 8.20 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.55 - 5.38 (m, 2H), 4.59 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 13.5, 4.9 Hz, 1H), 3.90 (dt, *J* = 11.9, 3.9 Hz, 1H), 3.81 - 3.64 (m, 2H), 3.64 - 3.51 (m, 1H), 2.77 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.78 (dt, *J* = 7.8, 3.9 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值375.15，實驗值376.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.58分鐘。



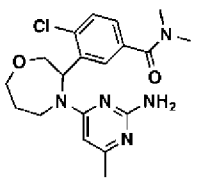
**(+/-)-4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-氯-*N*-(2-(二甲胺基)乙基)-*N*-甲基苯甲醯胺I-154**

【0667】$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) (加熱，360K) δ 7.53 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.18 (dd, *J* = 13.6, 4.9 Hz, 1H), 3.94 - 3.75 (m, 3H), 3.73 - 3.59 (m, 3H), 3.55 (td, *J* = 10.2, 9.3, 5.6 Hz, 1H), 3.34 - 3.25 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.73 - 2.65 (m, 6H), 2.19 (s, 3H), 1.92 - 1.83 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*實驗值447.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.52分鐘。



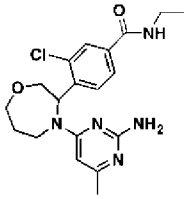
**(+/-)-4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-氯-*N*-乙基-N-甲基苯甲醯胺I-152**

【0668】$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) (加熱，360K) δ 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.53 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 13.6, 5.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.77 (m, 3H), 3.64 (ddd, *J* = 12.2, 9.3, 4.9 Hz, 1H), 3.11 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.92 - 2.86 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；ESI-MS *m/z*實驗值404.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.64分鐘。



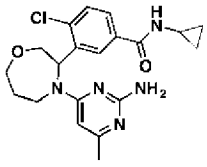
**(+/-)-3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-氯-*N*,*N*-二甲基苯甲醯胺I-130**

【0669】$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) (加熱，360K) δ 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 6.71 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.52 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 13.6, 4.9 Hz, 1H), 3.96 - 3.73 (m, 3H), 3.65 (ddd, *J* = 12.2, 9.2, 6.1 Hz, 1H), 2.89 (d, *J* = 3.4 Hz, 6H), 2.19 (s, 3H), 1.85 (dt, *J* = 7.6, 4.3 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值389.16，實驗值390.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.61分鐘。



**(+/-)-4-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-*N*-乙基-苯甲醯胺I-171**

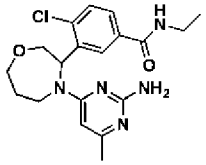
【0670】$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) (加熱，360K) δ 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 6.71 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.52 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 13.6, 4.9 Hz, 1H), 3.96 - 3.73 (m, 3H), 3.65 (ddd, *J* = 12.2, 9.2, 6.1 Hz, 1H), 2.89 (d, *J* = 3.4 Hz, 6H), 2.19 (s, 3H), 1.85 (dt, *J* = 7.6, 4.3 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值389.16，實驗值390.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.61分鐘。



**(+/-)-3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-氯-*N*-環丙基苯甲醯胺I-172**

【0671】$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.25 (s, 1H), 7.76 -

7.66 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.15 (dd, *J* = 13.7, 5.0 Hz, 1H), 3.89 (ddd, *J* = 16.0, 9.1, 3.7 Hz, 3H), 3.64 (ddd, *J* = 12.2, 10.3, 4.2 Hz, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.80 (tq, *J* = 7.7, 4.0 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.95 - 1.76 (m, 2H), 0.69 (td, *J* = 7.0, 4.6 Hz, 2H), 0.56 (dt, *J* = 6.9, 4.3 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*實驗值402 (M+1)。

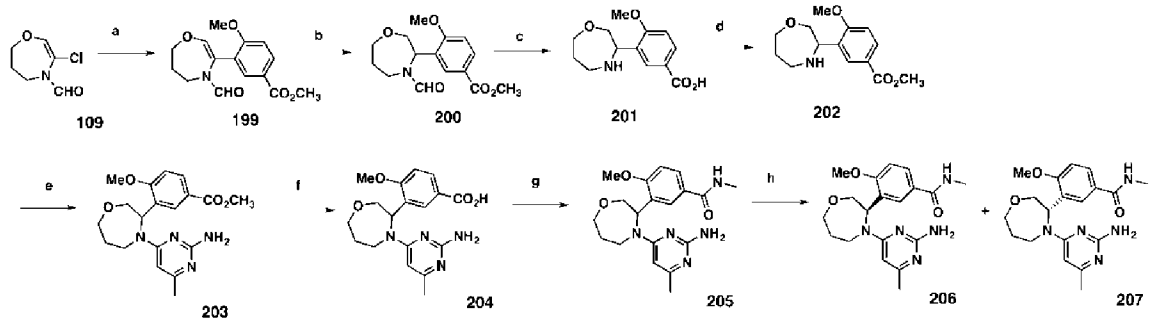


**(+/-)-3-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-*N*-乙基-苯甲醯胺I-173**

【0672】$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.24 (s, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.52 (dd, *J* = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.59 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 13.6, 5.0 Hz, 1H), 3.96 - 3.78 (m, 3H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 3.27 (dtd, *J* = 8.0, 7.2, 5.9 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.89 - 1.76 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；ESI-MS *m/z*實驗值390。

**實例26**

**合成流程26：(+/-)-3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-甲氧基-*N*-甲基苯甲醯胺I-313**



(a) 3-甲醯基-4-甲氧基苯甲酸甲酯，$PdCl_2(dppf)$，DMF，

$NaHCO_3$，$H_2O$，80℃，微波輻射；(b) $H_2$，Pd/C，MeOH-EtOAc；(c) HCl，MeOH，100℃；(d)重氮甲基(三甲基)矽烷，甲苯，MeOH；(e) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，NMP，150℃；(f) LiOH，MeOH，$H_2O$；(g) $MeNH_2$，HATU，$Et_3N$，DMF；(h) SFC對掌性層析。

**3-(4-甲醯基-4,5,6,7-四氫-1,4-噁氮呯-3-基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯(199)之形成**

【0673】在微波反應器中，在80℃下，加熱3-氯-6,7-二氫-5*H*-1,4-噁氮呯-4-甲醛**109** (2.0 g，12.4 mmol)、(2-甲氧基-5-甲氧羰基-苯基)硼酸(2.6 g，12.4 mmol)及$PdCl_2$(dppf) (1.0 g，1.3 mmol)於DMF (37 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(12 mL)中之混合物30分鐘。反應混合物用水稀釋，用水洗滌，且隨後濃縮有機相至乾燥。經由矽膠層析，用40-100% EtOAc/庚烷，隨後10% MeOH/二氯甲烷沖洗液溶離，來純化所得殘餘物。合併含有所需產物之級分，且真空濃縮，得到2.4 g (63%)呈無色油狀之所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.24 (dd, *J* = 6.3, 5.3 Hz, 2H), 4.06 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.18 - 2.09 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值291.11，實驗值290.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.9分鐘。

**(+/-)-3-(4-甲醯基-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯(200)之形成**

【0674】在55 psi氫氣下，將3-(4-甲醯基-4,5,6,7-四氫-1,4-噁氮呯-3-基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯**199** (2.4 g，8.2 mmol)及Pd/C (1.5 g，0.7 mmol)於乙酸乙酯(25 mL)及MeOH (25 mL)中之混合物振盪隔夜。經由矽

藻土過濾反應混合物，且濃縮所得濾液至乾燥。經由矽膠層析，用40-100% EtOAc/庚烷溶離來純化所得殘餘物。將含有所需產物之幾種混合級分按原樣用於下一步驟：ESI-MS *m/z*計算值293.13，實驗值294.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.77分鐘。

**(+/-)-4-甲氧基-3-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯甲酸鹽酸鹽(201)之形成**

【0675】 在100℃下，攪拌3-(4-甲醯基-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯**200** (2.4 g，8.2 mmol)於MeOH (40 mL)及濃HCl (40 mL，12.1 M溶液，484.0 mmol)中之溶液隔夜。濃縮混合物至乾燥。將產物溶解於MeOH中，且稀釋至二乙醚中，隨後過濾且乾燥，得到2.2 g (84%)白色固體：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.12 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (ddd, *J* = 8.7, 3.3, 2.1 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.77 - 4.55 (m, 1H), 4.00 (dd, *J* = 13.5, 8.9 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 3.91 - 3.85 (m, 2H), 3.49 - 3.41 (m, 2H), 3.26 (ddd, *J* = 13.4, 9.4, 3.4 Hz, 1H), 2.83 (ddt, *J* = 47.7, 12.7, 7.3 Hz, 0.5H), 2.31 - 2.05 (m, 1H), 2.05 - 1.75 (m, 0.5H)；ESI-MS *m/z*計算值251.12，實驗值252.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.5分鐘。

**(+/-)-4-甲氧基-3-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯甲酸甲酯(202)之形成**

【0676】 向4-甲氧基-3-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯甲酸鹽酸鹽**201** (0.53 g，1.65 mmol)於甲苯(22 mL)及MeOH (2.5 mL)中之溶液中，添加含重氮甲基(三甲基)矽烷(0.84 mL，2 M溶液，1.69 mmol)之己烷。攪拌混合物15分鐘，隨後濃縮至乾燥，得到487 mg無色油狀物：ESI-MS *m/z*計算值265.13，實驗值266.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.57分鐘。

**(+/-)-3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-甲氧基苯**

**甲酸甲酯(203)之形成**

【0677】 在150℃下，在密封管中，攪拌4-甲氧基-3-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯甲酸甲酯**202** (0.44 g，1.65 mmol)及4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.26 g，1.82 mmol)於NMP (5.5 mL)中之混合物4小時。混合物用水稀釋，且用EtOAc萃取。濃縮有機層至乾燥，且經由矽膠層析，用0-12% MeOH/二氯甲烷溶離來純化所得殘餘物。合併純級分且真空濃縮，得到89 mg (14%)所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) (加熱，360K) δ 7.89 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.60 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (dt, *J* = 12.0, 3.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.80 (dt, *J* = 7.7, 4.2 Hz, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值372.18，實驗值373.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.66分鐘。

**(+/-)-3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-甲氧基苯甲酸三氟乙酸鹽(204)之形成**

【0678】 向3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯**203** (0.090 g，0.230 mmol)於MeOH (1 mL)及水(1 mL)中之溶液中，添加LiOH (0.025 g，1.044 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時，用1 M HCl酸化，且藉由逆相層析，用10-90% MeCN/水 + 0.1% TFA溶離來純化混合物。合併純級分，濃縮且凍乾，得到50 mg (58%)所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) (加熱，360K) δ 7.92 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 4H), 3.80 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.64 (dt,

*J* = 12.2, 7.4 Hz, 1H), 2.33 - 1.65 (m, 6H)；ESI-MS *m/z*計算值358.16，實驗值359.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.6分鐘。

**(*R*)-3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-甲氧基-*N*-甲基苯甲醯胺及(*S*)-3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-甲氧基-*N*-甲基苯甲醯胺(205)之形成**

【0679】 向3-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-苯甲酸(三氟乙酸鹽) **204** (0.085 g，0.180 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中，添加HATU (0.102 g，0.268 mmol)，隨後添加$Et_3N$ (0.125 mL，0.897 mmol)。在攪拌10分鐘之後，添加含甲胺(0.700 mL，2 M，1.40 mmol)之THF，且攪拌反應物隔夜。反應混合物用水稀釋，且用EtOAc萃取。濃縮有機層至乾燥，且經由矽膠層析，用0-10% MeOH/二氯甲烷溶離來純化。合併純級分，真空濃縮且經受SFC純化，得到外消旋混合物**205**，隨後將其提交以進行SFC對掌性分離。

【0680】 峰A：(*R*)-3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-甲氧基-*N*-甲基苯甲醯胺(**206**)；$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) (加熱，360K) δ 7.90 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 27.7 Hz, 3H), 5.25 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.45 (dd, *J* = 14.5, 11.2 Hz, 1H), 2.74 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.34 (dt, *J* = 14.0, 6.9 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.97 - 1.62 (m, 2H), 1.52 (q, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.43 - 1.21 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值369.22，實驗值370.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.68分鐘。**I-314**

【0681】 峰B：(*S*)-3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-甲氧基-*N*-甲基苯甲醯胺(**207**)；$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-

*d*6) (加熱，360K) δ 7.90 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 27.7 Hz, 3H), 5.25 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.45 (dd, *J* = 14.5, 11.2 Hz, 1H), 2.74 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.34 (dt, *J* = 14.0, 6.9 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.97 - 1.62 (m, 2H), 1.52 (q, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.43 - 1.21 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值369.22，實驗值370.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.68分鐘。**I-315**

【0682】 根據合成流程26製備以下類似物：

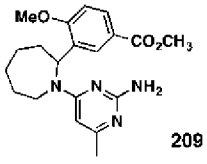



208

**(+/-)-4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-甲氧基-*N*-甲基苯甲醯胺(208) I-316**

【0683】 $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) (加熱，360K) δ 8.12 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.24 (dd, *J* = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 4H), 3.81 (dt, *J* = 13.4, 7.9 Hz, 2H), 3.60 (ddd, *J* = 12.1, 9.4, 5.1 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.91 - 1.74 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值371.20，實驗值372.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.55分鐘。

【0684】 根據合成流程12製備以下氮雜環庚烷。醯胺的製備係根據合成流程26

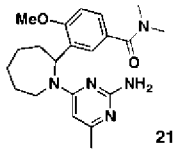



209

**(+/-)-3-(1-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)氮雜環庚烷-2-基)-4-甲氧基苯甲酸甲**

**酯(209) I-111**

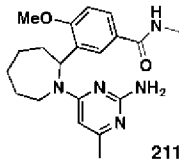
【0685】 $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) (加熱，360K) δ 7.82 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 45.8 Hz, 3H), 5.25 (s, 1H), 4.36 (d, *J* = 44.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.39 - 3.28 (m, 1H), 2.39 (dt, *J* = 14.1, 6.9 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.95 - 1.71 (m, 3H), 1.71 - 1.44 (m, 2H), 1.45 - 1.16 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值370.20，實驗值371.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.78分鐘。




210

**(+/-)-3-(1-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)氮雜環庚烷-2-基)-4-甲氧基-*N*,*N*-二甲基苯甲醯胺(210) I-115**

【0686】 $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) (加熱，360K) δ 7.31 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.15 - 6.93 (m, 4H), 6.02 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.54 (s, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.01 - 1.68 (m, 4H), 1.63 - 1.20 (m, 3H)；ESI-MS *m/z*計算值383.23，實驗值384.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.7分鐘。

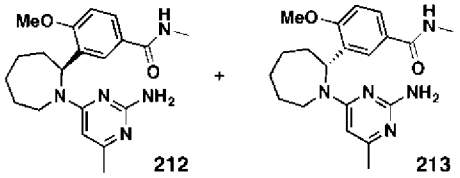



211

**(+/-)-3-(1-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)氮雜環庚烷-2-基)-4-甲氧基-*N*-甲基苯甲醯胺(211) I-114**

【0687】 $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) (加熱，360K) δ 7.90 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* =

8.6 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 27.7 Hz, 3H), 5.25 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.45 (dd, *J* = 14.5, 11.2 Hz, 1H), 2.74 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.34 (dt, *J* = 14.0, 6.9 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.97 - 1.62 (m, 2H), 1.52 (q, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.43 - 1.21 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值369.22，實驗值370.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.68分鐘。

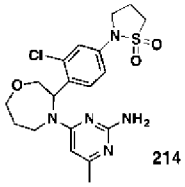



**(*S*)-3-(1-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)氮雜環庚烷-2-基)-4-甲氧基-*N*-甲基苯甲醯胺(212) I-149；(*R*)-3-(1-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)氮雜環庚烷-2-基)-4-甲氧基-*N*-甲基苯甲醯胺(213) I-148**

【0688】(*S*)-3-[1-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)氮雜環庚烷-2-基]-4-甲氧基-*N*-甲基-苯甲醯胺(**212**)；1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.90 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 27.7 Hz, 3H), 5.25 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.45 (dd, *J* = 14.5, 11.2 Hz, 1H), 2.74 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.34 (dt, *J* = 14.0, 6.9 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.97 - 1.62 (m, 2H), 1.52 (q, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.43 - 1.21 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值369.21646，實驗值370.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.68分鐘。**I-149**

【0689】(*R*)-3-[1-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)氮雜環庚烷-2-基]-4-甲氧基-*N*-甲基-苯甲醯胺(**213**)；$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) (加熱，360K) δ 7.90 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 27.7 Hz, 3H), 5.25 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.45 (dd, *J* = 14.5, 11.2 Hz, 1H), 2.74 (d, *J* =

4.6 Hz, 3H), 2.34 (dt, *J* = 14.0, 6.9 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.97 - 1.62 (m, 2H), 1.52 (q, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.43 - 1.21 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值369.22，實驗值370.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.68分鐘。**I-148**

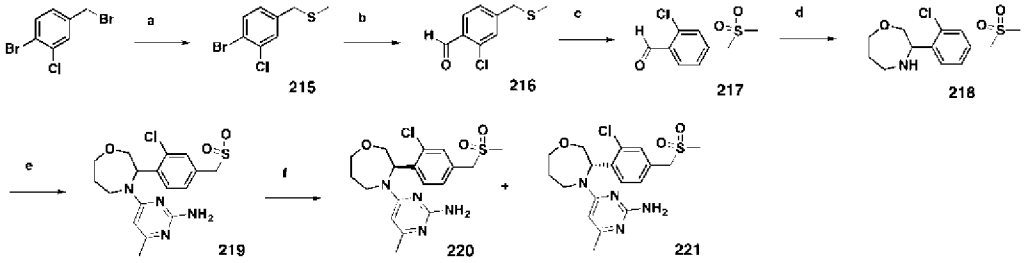



**(+/-)-4-[3-[2-氯-4-(1,1-二側氧基-1,2-噻唑啶-2-基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(214) I-193**

【0690】加熱(360K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.60 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.77 - 3.71 (m, 3H), 3.70 - 3.50 (m, 2H), 3.46 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.44 - 2.35 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.78 (tt, *J* = 8.3, 4.3 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值437.1，實驗值438.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.67分鐘。

**實例27**

**合成流程27：(+/-)-4-(3-(2-氯-4-((甲磺醯基)甲基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(219) I-208**




(a) NaSMe，MeOH，0℃ 至RT；(b) nBuLi，THF，-78℃，隨後DMF；(c) mCPBA，$CH_2Cl_2$；(d) i) 4Å分子篩，3-((三丁基錫烷基)甲氧基)丙-1-胺，$CH_2Cl_2$；ii) 2,6-二甲基吡啶，$Cu(OTf)_2$，六氟異丙醇，

$CH_2Cl_2$；(e) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，nBuOH，135℃；(f) SFC對掌性層析。

**(4-溴-3-氯苯甲基)(甲基)硫烷(215)之形成**

【0691】 將1-溴-4-(溴甲基)-2-氯-苯(120 g，422 mmol)溶解於配備有頂置式攪拌器、溫度探針及500 mL加料漏斗之2L圓底燒瓶中之MeOH (1 L)中。在鹽水浴中，將溶液冷卻至0℃。在保持溫度低於10℃之速率下，逐滴添加NaSMe (235 g，15% w/w，503 mmol)溶液。沈澱出白色固體。攪拌溶液過週末。將反應物倒入1N NaOH中，且用二氯甲烷萃取三次。合併萃取物，脫水($MgSO_4$)，過濾且真空蒸發，得到呈澄清微紫色油狀之1-溴-2-氯-4-(甲硫基甲基)苯(105 g，99%)。$^1$H NMR顯示油為純的產物，且與先前各批次一致：$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 7.54 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.07 (dd, $J$ = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 1.99 (s, 2H) ppm。

**2-氯-4-((甲硫基)甲基)苯甲醛(216)之形成**

【0692】 在配備有磁性攪拌棒之火焰乾燥的250 mL圓底燒瓶中，將1-溴-2-氯-4-(甲硫基甲基)苯**215** (2.9 g，11.4 mmol)溶解於THF (75 mL)中。將黃色溶液在乾冰/丙酮浴中冷卻至-78℃。經由注射器，在保持溫度低於-60℃之速率下，逐滴添加nBuLi (6.6 mL，1.9 M溶液，12.5 mmol)。在nBuLi添加期間，反應物最初變成淡紅-橙色，但在攪拌15分鐘之後變成棕色。經由注射器，在保持溫度低於-60℃之速率下，添加DMF (1.2 mL，15.5 mmol)。在-78℃下攪拌反應物30分鐘，且隨後自冷卻浴移出，且使其溫熱至室溫。將反應混合物倒入1N HCl中，且用MTBE萃取。萃取物經脫水($MgSO_4$)，過濾且真空蒸發，得到2.2 g呈黃色油狀之粗

產物。經由矽膠層析，使用120 g ISCO矽膠柱，使用50%二氯甲烷/庚烷之等度梯度來純化產物。合併含有最大峰之級分且真空蒸發，得到呈微黃色油狀之2-氯-4-(甲硫基甲基)苯甲醛(1.95 g，85%)。$^1$H NMR與產物一致：$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 10.45 (s, 1H), 7.89 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, $J$ = 1.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.02 (s, 3H) ppm。

**2-氯-4-((甲磺醯基)甲基)苯甲醛(217)之形成**

【0693】 在配備有磁性攪拌棒之1 L圓底燒瓶中，將2-氯-4-(甲硫基甲基)苯甲醛2-氯-4-(甲硫基甲基)苯甲醛**216** (8.75 g，43.60 mmol)溶解於二氯甲烷(400 mL)中。添加mCPBA (22.2 g，89.97 mmol)完全溶解。在15分鐘之後，沈澱出白色固體。在攪拌1小時之後，將反應混合物倒入飽和$NaHCO_3$水溶液中，且用二氯甲烷萃取。有機相經脫水($MgSO_4$)，且經由矽膠塞過濾。塞用25% EtOAc/二氯甲烷溶離，且真空蒸發濾液，得到呈白色固體狀之2-氯-4-(甲磺醯基甲基)苯甲醛(9.1 g，90%)。$^1$H NMR與產物一致：$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 10.48 (s, 1H), 7.97 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.56 ( s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 2.86 (s, 4H) ppm。

**3-(2-氯-4-((甲磺醯基)甲基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷(218)之形成**

【0694】 攪拌3-(三丁基甲錫烷基甲氧基)丙-1-胺(3.4 g，8.9 mmol)、2-氯-4-(甲磺醯基甲基)苯甲醛**217** (2.0 g，8.6 mmol)及4埃分子篩於二氯甲烷(40 mL)中之混合物20小時。過濾混合物。在含有六氟異丙醇(10.0 mL)之單獨燒瓶中，添加2,6-二甲基吡啶(1.1 mL，9.5 mmol)，隨後添加$Cu(OTf)_2$ (3.3 g，9.1 mmol)及二氯甲烷(10 mL)。在室溫下攪拌混

合物3小時。向第二燒瓶中一次性全部添加所過濾之亞胺溶液。攪拌所得反應混合物隔夜，過濾且隨後用飽和$NaHCO_3$水溶液及10%氫氧化銨之100 mL 2:1混合物處理。分離有機相，且用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析，使用80公克ISCO管柱，用0-15%甲醇/二氯甲烷溶離來純化所得殘餘物，得到1.1公克呈黃色油狀之所需產物。需要藉由矽膠層析，使用40公克ISCO管柱，用0-8%甲醇/二氯甲烷溶離進行第二次純化，得到690 mg呈黃色油狀之純的所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.07 - 3.92 (m, 2H), 3.85 (dt, *J* = 12.3, 6.2 Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.44 (dd, *J* = 12.4, 9.1 Hz, 3H), 3.24 (dt, *J* = 13.6, 5.0 Hz, 1H), 3.06 (dt, *J* = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 2.00 (qd, *J* = 6.4, 4.9 Hz, 2H), 1.81 (s, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值303.8，實驗值304.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.48分鐘。

**4-(3-(2-氯-4-((甲磺醯基)甲基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(219)之形成**

【0695】 在密封管中，在135℃下，攪拌3-[2-氯-4-(甲磺醯基甲基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷**218** (1.02 g，3.37 mmol)及4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.58 g，4.05 mmol)於*n*-BuOH (15 mL)中之溶液隔夜，隨後濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於EtOAc中，且用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。濃縮有機層至乾燥，且經由矽膠層析，用0-10% MeOH/二氯甲烷溶離來純化。合併純級分且濃縮，得到830 mg所需產物：ESI-MS *m/z*計算值410.1，實驗值411.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.63分鐘。

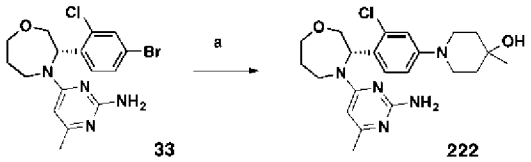
【0696】 提交外消旋混合物以用於SFC純化：AD-H 20×250 mm管柱，使用40% MeOH (5 mM氨水) 60% $CO_2$等度方法。濃縮純級分至乾燥，且穿過矽膠塞，用0-10% MeOH/二氯甲烷溶離。濃縮級分且凍乾。

【0697】 峰A：(*R*)-4-[3-[2-氯-4-(甲磺醯基甲基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(**220**) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.50 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 5.59 (s, 1H), 5.46 (s, 3H), 4.59 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.13 (dd, *J* = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.74 (dd, *J* = 13.6, 10.3 Hz, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 3.55 (ddd, *J* = 12.0, 9.8, 4.6 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.82 - 1.72 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值410.1，實驗值411.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.62分鐘。**I-223**

【0698】 峰B：(S)-4-[3-[2-氯-4-(甲磺醯基甲基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(**221**)；$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.50 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 5.60 (s, 1H), 5.46 (s, 3H), 4.59 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.14 (dd, *J* = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.74 (dd, *J* = 13.5, 10.2 Hz, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 3.55 (ddd, *J* = 12.0, 9.9, 4.6 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.84 - 1.73 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值410.1，實驗值411.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.64分鐘；旋光度：+47.7° (3.1 mg，於1 mL MeOH中)。**I-224**

**實例28**

**合成流程28：(*S*)-1-(4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-氯苯基)-4-甲基哌啶-4-醇(222) I-242**

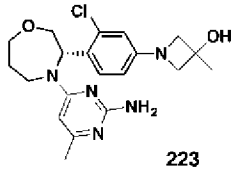



(a) 4-甲基哌啶-4-醇，NaOtBu，2,6-二甲基吡啶，tBuXPhos鈀環G3

**1-[4-[(3*S*)-4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-苯基]-4-甲基-六氫吡啶-4-醇(222)之形成**

【0699】 對(*S*)-4-[(3S)-3-(4-溴-2-氯-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺**33** (3.1 g，7.8 mmol)、4-甲基哌啶-4-醇(3.5 g，30.4 mmol)及NaOtBu (3.0 g，31.2 mmol)於2,6-二甲基吡啶(40 mL)中之溶液，用氮氣脫氣5分鐘。添加tBuXPhos鈀環G3 (0.9 g，1.2 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物2小時。混合物用水稀釋，且用EtOAc萃取3次。經合併之有機相經硫酸鎂脫水，過濾且真空濃縮。經由矽膠層析，用0-15% MeOH/二氯甲烷溶離來純化所得殘餘物。合併含有所需產物之級分且濃縮，得到淺棕色油。使用逆相矽膠層析(275 g C18-aqueous管柱)，用5-60% MeCN/水+ 0.1%TFA溶離來進行第二次純化。合併純級分，用飽和碳酸氫鈉水溶液中和，且用EtOAc萃取兩次。經合併之有機相經硫酸鎂脫水，過濾，真空濃縮且凍乾，得到850 mg產物：加熱(360K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.60 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.63 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.11 - 3.95 (m, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.67 (dd, *J* = 13.4, 10.0 Hz, 1H), 3.63 - 3.47 (m, 2H), 3.31 - 3.08 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.75 (dp, *J* = 12.3, 4.5 Hz, 2H), 1.57 - 1.45 (m, 4H), 1.13 (s, 3H)；ESI-MS *m/z*計算值431.2，實驗值432.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.58分鐘。

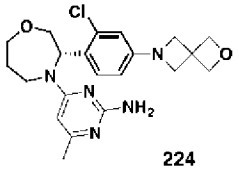
【0700】 根據合成流程28製備以下類似物：



223

**(*S*)-1-(4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-氯苯基)-3-甲基氮雜環丁-3-醇(223) I-261**

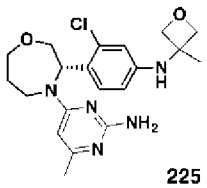
【0701】 加熱(360K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.60 (s, 1H), 5.24 (d, *J* = 22.4 Hz, 2H), 4.66 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 3.87 (dt, *J* = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.55 (ddd, *J* = 12.4, 9.6, 5.0 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.76 (tt, *J* = 8.3, 3.6 Hz, 2H), 1.43 (s, 3H)；ESI-MS *m/z*計算值403.2，實驗值404.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.7分鐘。



224

**4-[(3S)-3-[2-氯-4-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(224) I-259**

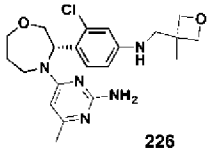
【0702】 加熱(360K) 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 11.6 Hz, 4H), 5.26 (s, 1H), 4.68 (s, 4H), 4.02 (dd, *J* = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.67 (dd, *J* = 13.4, 10.1 Hz, 1H), 3.63 - 3.50 (m, 2H), 2.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.74 (dd, *J* = 8.4, 4.3 Hz, 3H), 1.25 (s, 3H)；ESI-MS *m/z*計算值415.2，實驗值416.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.7分鐘。



225

**4-[(3S)-3-[2-氯-4-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)胺基]苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(225) I-266**

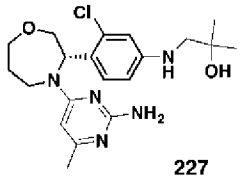
【0703】$^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 5.56 (br s, 1H), 5.27 - 4.97 (br s, 2H), 4.73 (dd, *J* = 5.9, 2.3 Hz, 2H), 4.53 (dd, *J* = 5.9, 1.8 Hz, 2H), 4.19 (dd, *J* = 13.6, 5.1 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 13.6, 10.5 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 16.6, 7.8 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.98-1.82 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.61 (s, 3H)。ESI-MS *m/z*計算值403.1775，實驗值404.25 $(M+1)^+$；滯留時間：0.6分鐘。



226

**4-[(3*S*)-3-[2-氯-4-[(3-甲基氧雜環丁-3-基)甲胺基]苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(226) I-240**

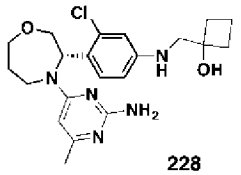
【0704】$^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 5.75-4.80 (m, 3H), 4.53 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.38 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.19 (dd, *J* = 13.6, 5.1 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 13.6, 10.5 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 13.7, 10.7 Hz, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.96 - 1.71 (m, 2H), 1.36 (s, 3H)；ESI-MS *m/z*計算值417.2，實驗值418.3 $(M+1)^+$；滯留時間：0.63分鐘。



227

**1-[4-[(3*S*)-4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-苯胺基]-2-甲基-丙-2-醇(227) I-247**

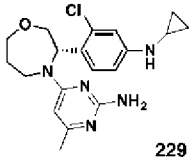
【0705】$^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 5.57 (br s, 1H), 5.14 (br s, 2H), 4.19 (dd, *J* = 13.6, 5.1 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.75 - 3.52 (m, 3H), 3.03 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.00-1.70 (m, 2H), 1.23 (s, 6H)；ESI-MS *m/z*計算值405.2，實驗值406.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.6分鐘。



228

**1-[[4-[(3*S*)-4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-苯胺基]甲基]-環丁醇(228) I-263**

【0706】$^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 5.56 (br s, 1H), 5.07 (br s, 2H), 4.19 (dd, *J* = 13.6, 5.1 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.73-3.55 (m, 1H), 3.59 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.16 - 1.98 (m, 6H), 1.96 - 1.70 (m, 3H), 1.64-1.56 (m, 1H)；ESI-MS *m/z*計算值417.2，實驗值418.1 $(M+1)^+$；滯留時間：2.72分鐘。

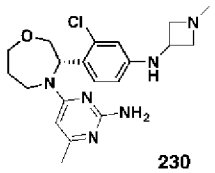


229

**4-[(3*S*)-3-[2-氯-4-(環丙胺基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-**

**2-胺(229) I-248**

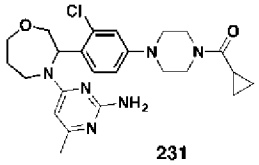
【0707】 $^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 5.57 (br s, 1H), 5.35-4.80 (br s, 2H), 4.19 (dd, *J* = 13.6, 5.1 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.65 (ddd, *J* = 24.2, 17.3, 11.3 Hz, 4H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.95 - 1.72 (m, 3H), 0.73 - 0.65 (m, 2H), 0.42 (td, *J* = 6.6, 4.4 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值373.2，實驗值374.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.65分鐘。



230

**4-[(3*S*)-3-[2-氯-4-[(1-甲基氮雜環丁-3-基)胺基]苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(230) I-246**

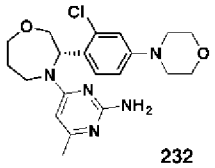
【0708】 $^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 5.53 (br s, 1H), 5.09 (br s, 2H), 4.18 (dd, *J* = 13.6, 5.1 Hz, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 3.82 - 3.74 (m, 2H), 3.68 (dd, *J* = 13.6, 10.5 Hz, 1H), 3.59 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.02 - 2.94 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.96 - 1.73 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值402.2，實驗值403.3 $(M+1)^+$；滯留時間：0.53分鐘。



231

**(+/-)-[4-[4-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-苯基]哌嗪-1-基]-環丙基-甲酮(231) I-273**

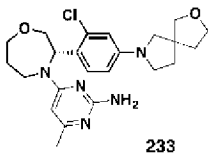
【0709】 $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.31 (dd, *J* = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.01 - 3.05 (m, 11H), 2.15 (s, 3H), 1.92 - 1.62 (m, 3H), 1.14 - 0.98 (m, 2H), 0.91 - 0.65 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值470.2，實驗值471.2 $(M+1)^+$；滯留時間：2.72分鐘。



232

**4-[(3*S*)-3-(2-氯-4-嗎啉基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(232) I-216**

【0710】 加熱(360K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.14 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 5.60 (s, 3H), 5.31 (s, 1H), 4.65 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 5H), 3.65 - 3.50 (m, 2H), 3.14 - 3.08 (m, 4H), 2.01 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 1.76 (dt, *J* = 8.3, 4.1 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值403.2，實驗值404.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.7分鐘。

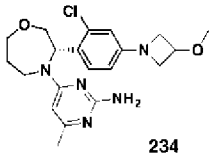


233

**4-[(3*S*)-3-[2-氯-4-(2-氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬-7-基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(233) I-219**

【0711】 加熱(360K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H),

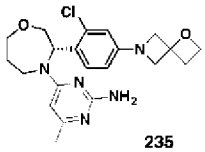
5.56 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.69 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 3.87 (dt, *J* = 12.0, 3.9 Hz, 1H), 3.80 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.67 (dd, *J* = 13.4, 10.1 Hz, 1H), 3.59 - 3.49 (m, 3H), 3.29 (dddd, *J* = 9.6, 7.3, 4.9, 2.4 Hz, 2H), 3.20 (q, *J* = 3.0, 2.3 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.98 - 1.80 (m, 4H), 1.76 (tt, *J* = 8.3, 4.4 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z* 計算值443.2，實驗值444.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.74分鐘。



234

**4-[(3*S*)-3-[2-氯-4-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(234) I-217**

【0712】 加熱(360K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.29 (d, *J* = 33.3 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.29 (tt, *J* = 6.2, 4.2 Hz, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 3H), 3.87 (dt, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 3.71 - 3.48 (m, 5H), 3.24 (s, 3H), 1.99 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 1.81 - 1.67 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值403.2，實驗值404.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.74分鐘。

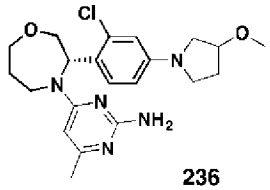


235

**4-[(3*S*)-3-[2-氯-4-(1-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(235) I-260**

【0713】 加熱(360K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.44 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.34 (dt, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 5.70

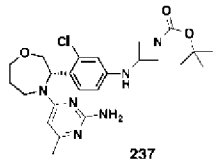
(s, 2H), 5.60 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.65 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.43 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 2H), 4.12 - 4.00 (m, 3H), 3.93 - 3.83 (m, 3H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.65 - 3.50 (m, 2H), 2.83 (td, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 2H), 2.02 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.76 (h, *J* = 5.1, 4.4 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值415.2，實驗值416.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.74分鐘。



236

**4-[(3*S*)-3-[2-氯-4-(3-甲氧基吡咯啶-1-基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(236) I-218 (2種非對映異構體之混合物)**

【0714】加熱(360K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) 7.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.53 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 6.46 (dd, *J*=8.6, 2.5Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.27 (d, *J*=35.5 Hz, 1H), 4.70 (d, *J*=15.4Hz, 1H), 4.10-3.99 (m, 2H), 3.87 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J*=13.4, 10.1Hz, 1H), 3.55 (qd, *J*=12.0, 10.9, 3.8Hz, 2H), 3.39 (ddd, *J*=10.7, 5.3, 2.5Hz, 1H), 3.28-3.16 (m, 6H), 2.09-2.02 (m, 1H), 2.00 (d, *J*=3.9Hz, 3H), 1.81-1.69 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值417.2，實驗值418.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.78分鐘。



237

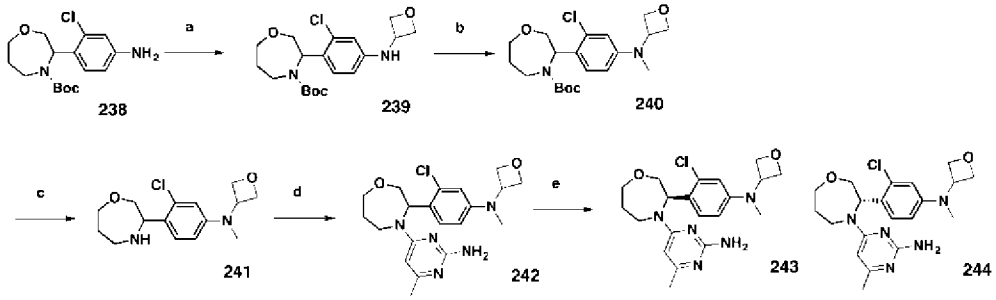
**3-[4-[(3*S*)-4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-苯胺基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(237) I-256**

【0715】$^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 5.54 (br s, 1H),

5.28 - 4.90 (m, 3H), 4.30 - 4.14 (m, 4H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.72-3.58 (m, 5H), 2.07 (s, 3H), 1.94-1.73 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)；ESI-MS *m/z*計算值488.2，實驗值489.3 $(M+1)^+$；滯留時間：0.69分鐘。

**實例29**

**合成流程29：(+/-)-4-[3-[2-氯-4-[甲基(氧雜環丁-3-基)胺基]苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺I-186**




(a)氧雜環丁-3-酮，$Na(OAc)_3BH$，AcOH，$CH_2Cl_2$；(b) NaH，碘甲烷，DMF；(c) TFA，$CH_2Cl_2$；(d) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，nBuOH，130℃；(e) SFC對掌性分離

**3-(2-氯-4-(氧雜環丁-3-基胺基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(239)之形成**

【0716】向3-(4-胺基-2-氯-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯**238** (0.67 g，2.04 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中，添加氧雜環丁-3-酮(0.22 g，3.05 mmol)，隨後添加AcOH (0.15 mL，2.65 mmol)。在3分鐘之後，向反應混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.65 g，3.05 mmol)。在4小時之後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液，且使有機相通過相分離器，且真空濃縮所得濾液。所得殘餘物藉由矽膠層析(12g ISCO管柱；20-100% EtOAc/庚烷)來純化，隨後藉由管柱層析(C18 AQ 40g管柱；0.1% TFA-水/0.1% TFA-MeCN)來第二次純化。真空濃縮含有所需產物之級分，且隨後用MeOH稀釋，且過濾出300 mg (39%)呈白色固體狀之所需

產物：$^1$H NMR (400 MHz, *d*6-DMSO) δ 7.00 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 5.18-5.14 (m, 1H), 4.82 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.51 (dd, *J* = 12.8, 6.4 Hz, 1H), 4.36 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.25 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.44 (m, 4H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.17 (s, 9H)；ESI-MS *m/z*計算值382.2，實驗值383.3 $(M+1)^+$；滯留時間：0.81分鐘。

**3-[2-氯-4-[甲基(氧雜環丁-3-基)胺基]苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(240)之形成**

【0717】向在氮氣氛圍下之3-[2-氯-4-(氧雜環丁-3-基胺基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯**239** (0.117 g，0.306 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中，添加NaH (0.021 g，60% w/w，0.525 mmol)。在20分鐘之後，向反應混合物中添加碘甲烷(0.070 mL，1.124 mmol)，隨後在室溫下攪拌。在60分鐘之後，向混合物中添加額外NaH (0.060 g)及碘甲烷(0.100 mL)。添加水，且隨後用二氯甲烷萃取兩次。使有機相通過相分離器且真空濃縮。藉由矽膠層析(40 g ISCO管柱；20-100% EtOAc/庚烷梯度)進行純化，得到101 mg呈無色油狀之所需產物：ESI-MS *m/z*計算值396.2，實驗值397.34 $(M+1)^+$；滯留時間：0.87分鐘。

***N*-[3-氯-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯基]-N-甲基-氧雜環丁-3-胺(241)之形成**

【0718】向3-[2-氯-4-[甲基(氧雜環丁-3-基)胺基]苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯**240** (0.10 g，0.25 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中，添加三氟乙酸(1.0 mL，12.9 mmol)。攪拌反應混合物20分鐘且真空濃縮。所得殘餘物用甲醇稀釋，且隨後通過SPE碳酸氫鹽柱(5 g/60

mL)，且濃縮，得到71 mg無色油狀物，其不經進一步純化即使用：ESI-MS *m/z*計算值296.1，實驗值297.3 $(M+1)^+$；滯留時間：0.52分鐘。

**(+/-)-4-[3-[2-氯-4-[甲基(氧雜環丁-3-基)胺基]苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(242) I-186之形成**

【0719】 在130℃下，加熱*N*-[3-氯-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯基]-*N*-甲基-氧雜環丁-3-胺**241** (0.07 g，0.24 mmol)及4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.03 g，0.22 mmol)於nBuOH (2 mL)中之混合物隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，隨後藉由矽膠層析(C18 AQ 50g管柱；0.1% TFA-水/0.1% TFA-MeCN)進行純化。真空濃縮純級分，且隨後將其溶解於MeOH中且通過SPE碳酸氫鹽柱(Agilent Stratospheres 500 mg/6 mL)且真空濃縮。添加乙醚且再次濃縮，得到42 mg呈白色固體狀之產物：$^1$H NMR (400 MHz, *d*6- DMSO) δ 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.85 (br s, 2H), 5.45 - 5.26 (br s, 1H), 5.05 - 4.88 (br s, 1H), 4.78-4.70 (m, 3H), 4.57 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.70-3.46 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.72 (s, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值403.2，實驗值404.4 $(M+1)^+$；滯留時間：0.57分鐘。

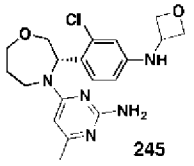
【0720】 提交外消旋混合物以用於SFC分離：AD-H 20×250 mm管柱，使用40% MeOH (5 mM氨水) 60% $CO_2$等度方法。

【0721】 峰A：(*R*)-4-[3-[2-氯-4-[甲基(氧雜環丁-3-基)胺基]苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(**243**)；99+% ee；$^1$H NMR (400 MHz, *d*6-DMSO) δ 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.85 (br s, 2H), 5.45 - 5.26 (br s, 1H), 5.05 - 4.88 (br s,

1H), 4.78-4.70 (m, 3H), 4.57 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.70-3.46 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.72 (s, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值403.2，實驗值404.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.58分鐘。**I-189**

【0722】 峰B：(*S*)-4-[3-[2-氯-4-[甲基(氧雜環丁-3-基)胺基]苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(**244**)；99.4% ee；$^1$H NMR (400 MHz, *d*6-DMSO) δ 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.85 (br s, 2H), 5.45 - 5.26 (br s, 1H), 5.05 - 4.88 (br s, 1H), 4.78-4.70 (m, 3H), 4.57 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.70-3.46 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.72 (s, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值403.2，實驗值404.3 $(M+1)^+$；滯留時間：0.58分鐘。**I-190**

【0723】 根據合成流程29製備以下類似物：



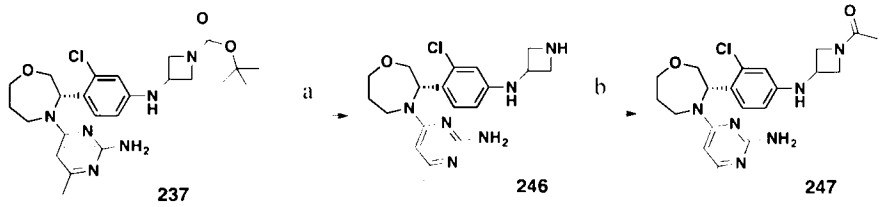

245

**4-[(3S)-3-[2-氯-4-(氧雜環丁-3-基胺基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(245) I-215**

【0724】 $^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.88 (td, *J* = 6.3, 2.3 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.55 - 4.33 (m, 3H), 4.26 - 4.11 (m, 2H), 4.03 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.58 - 3.26 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.83 (s, 1H), 1.73 (s, 1H)；ESI-MS *m/z*計算值389.2，實驗值390.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.6分鐘；旋光度：+32.4 (MeOH)。

**實例30**

**合成流程30：(*S*)-1-(3-((4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-氯苯基)胺基)氮雜環丁-1-基)乙-1-酮(247) I-262**




(a) TFA，$CH_2Cl_2$；(b) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，nBuOH，130℃。

**4-[(3*S*)-3-[4-(氮雜環丁-3-基胺基)-2-氯-苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(246) I-257之形成**

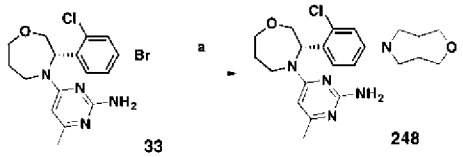
【0725】向3-[4-[(3S)-4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-苯胺基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯**237** (0.118 g，0.239 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中，添加三氟乙酸(1.0 mL)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘，且隨後部分真空濃縮。添加1M HCl (2 mL)，且混合物用二氯甲烷洗滌兩次。水層用2M NaOH (5 mL)鹼化，且隨後用二氯甲烷萃取。藉助於相分離器分離各層。水層用二氯甲烷再萃取，且再次經由相分離器分離各層，且真空濃縮經合併之有機相，得到51 mg呈白色固體狀之所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 5.53 (br s, 1H), 5.08 (br s, 2H), 4.35 - 4.26 (m, 1H), 4.18 (dd, *J* = 13.6, 5.1 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.88 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.74 - 3.45 (m, 5H), 2.06 (s, 3H), 1.94-1.68 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值388.2，實驗值389.3 $(M+1)^+$；滯留時間：0.53分鐘。

**1-[3-[4-[(3*S*)-4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-苯胺基]氮雜環丁烷-1-基]乙酮(247)之形成**

【0726】 向4-[(3*S*)-3-[4-(氮雜環丁-3-基胺基)-2-氯-苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺**246** (0.040 g，0.088 mmol)於二氯甲烷(4 mL)及THF (1 mL)中之懸浮液中，添加三乙胺(0.025 mL，0.176 mmol)，隨後添加乙醯氯(0.007 mL，0.097 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物。在1小時之後，添加額外乙醯氯(0.002 mL)，且在室溫下繼續攪拌隔夜。過濾所得沈澱，且用少量二氯甲烷洗滌。白色固體經脫水，得到25 mg所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 4.0, 2.4 Hz, 1H), 6.51 - 6.44 (m, 1H), 5.55 (br s, 1H), 4.93 (br s, 2H), 4.57 - 4.49 (m, 1H), 4.35 - 4.15 (m, 3H), 4.04 - 3.90 (m, 2H), 3.79 - 3.53 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.95-1.70 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值430.2，實驗值431.3 $(M+1)^+$；滯留時間：0.57分鐘。

**實例31**

**合成流程31：4-[(3*S*)-3-[4-(1,3,3a,4,6,6a-六氫呋喃并[3,4-c]吡咯-5-基)-2-氯-苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(248) I-220**



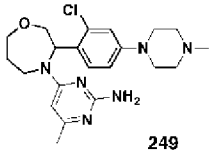

(a) CuI，(3a*S*,6a*R*)-3,3a,4,5,6,6a-六氫-1*H*-呋喃并[3,4-c]吡咯，$K_2CO_3$，*N*,*N*-二甲基甘胺酸

**4-[(3*S*)-3-[4-(1,3,3a,4,6,6a-六氫呋喃并[3,4-c]吡咯-5-基)-2-氯-苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(248)之形成**

【0727】 以彼順序，向Schlenck管饋入4-[(3S)-3-(4-溴-2-氯-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺**33** (0.30 g，0.75 mmol)、(3a*S*,6a*R*)-3,3a,4,5,6,6a-六氫-1*H*-呋喃并[3,4-c]吡咯(0.36 g，3.19

mmol)、*N,N*-二甲基甘胺酸(0.05 g，0.4364 mmol)、CuI (0.10 g，0.50 mmol)、$K_2CO_3$ (0.63 g，4.53 mmol)及DMSO (4 mL)，且真空/氮氣循環五次。將燒瓶加熱至90℃。在24小時之後，添加含10% MeOH之EtOAc，且混合物經由矽藻土過濾且濃縮(DMSO仍存在)。藉由矽膠層析(80 g GOLD ISCO管柱；0-10% MeOH/二氯甲烷梯度)進行純化，且真空濃縮含有產物之級分。產物經受藉由矽膠層析(C18 aqueous 80g ISCO管柱，用0.1% TFA-水/0.1% TFA-MeCN溶離)之第二次純化：$^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 5.70-4.70 (br m, 3H), 4.20 (dd, *J* = 13.6, 5.1 Hz, 1H), 4.06 - 3.89 (m, 3H), 3.75-7.53 (m, 5H), 3.38 (dd, J = 8.8, 7.1 Hz, 2H), 3.23-3.15 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.95-1.75 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值429.2，實驗值430.3 $(M+1)^+$；滯留時間：0.63分鐘。

根據合成流程31製備以下類似物：

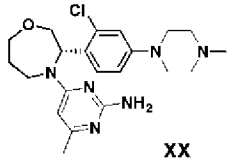



249

**(+/-)-4-[3-[2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(249) I-225**

【0728】 加熱(360K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 12.9 Hz, 3H), 5.28 (s, 1H), 4.66 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 1H), 3.87 (dt, *J* = 12.1, 3.9 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 13.4, 10.1 Hz, 1H), 3.64 - 3.49 (m, 2H), 3.20 - 3.09 (m, 4H), 2.46 - 2.41 (m, 4H),

2.22 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.76 (tt, *J* = 7.9, 3.9 Hz, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值416.2，實驗值417.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.56分鐘。

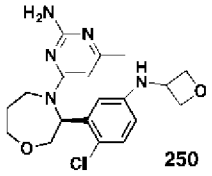


XX

**(*S*)-4-[3-[2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(249) I-275**

【0729】 $^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 6.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.13 (dd, *J* = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.51 - 3.25 (m, 2H), 3.13 - 2.97 (m, 4H), 2.43 - 2.33 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.91 - 1.80 (m, 1H), 1.68 - 1.45 (m, 1H)；ESI-MS *m/z*計算值416.21，實驗值417.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.51分鐘。

【0730】 根據合成流程31製備以下類似物，不同之處在於使用*N*-甲基甘胺酸替代*N,N*-二甲基甘胺酸：

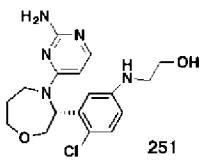


250

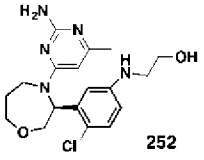
**4-[(3S)-3-[2-氯-5-(氧雜環丁-3-基胺基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(250) I-258**

【0731】 $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*4) δ 7.16 (dd, *J* = 25.4, 8.6 Hz, 1H), 6.53 - 6.35 (m, 2H), 6.05 (dd, *J* = 9.5, 5.1 Hz, 0H), 5.67 (s, 1H), 5.26 (dd, *J* = 10.2, 4.8 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.91 (dt, *J* = 12.7, 6.3 Hz, 2H), 4.50 (ddt, *J* = 21.1, 11.9, 4.5 Hz, 2H), 4.40 - 4.13 (m, 1H), 4.11 - 3.56 (m, 4H), 2.44 - 2.15 (m, 3H), 1.92 (s, 3H)；ESI-MS

*m/z*計算值389.16187，實驗值390.13 $(M+1)^+$；滯留時間：0.6分鐘；$[\alpha]_D$ = + 60.6° (c = 1, MeOH)。



251



252

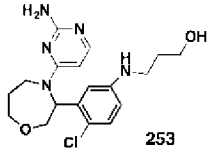
**2-[3-[(3*R*)-4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-苯胺基]乙醇(251) I-252及2-[3-[(3*S*)-4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-苯胺基]乙醇(252) I-253**

【0732】(外消旋混合物)：$^1$H NMR (300 MHz, 甲醇-*d*4) δ 7.21 (dd, *J* = 8.5, 4.9 Hz, 1H), 6.79 - 6.51 (m, 2H), 6.06 (dd, *J* = 9.8, 5.1 Hz, 0.5H), 5.76 - 5.58 (m, 1H), 5.32 - 5.09 (m, 1.5H), 4.46 - 4.15 (m, 2H), 4.12 - 3.87 (m, 2H), 3.86 - 3.54 (m, 5H), 3.20 (dt, *J* = 17.0, 5.7 Hz, 2H), 2.21 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 2.05 - 1.81 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值377.2，實驗值378.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.57分鐘。**I-237**

【0733】SFC條件：管柱：AD-H，20×250mm；移動相：40% MeOH (5 mM氨水)，60% $CO_2$；流速：80 mL/min；濃度：~50 mg/mL (MeOH)

【0734】峰A：ee：99.2%；$[\alpha]_D$ = -190.45° (c=0.5, MeOH)；2-[3-[(3*R*)-4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-苯胺基]乙醇(**251**)：$^1$H NMR (300 MHz, 甲醇-*d*4) δ 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.63 - 6.46 (m, 2H), 5.54 (brs, 1H), 5.17 (brs, 1H), 4.28 (dd, *J* = 13.7, 5.0 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.82 - 3.53 (m, 4H), 3.14 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.90 (br, 2H); ESI-MS *m/z*計算值377.2，實驗值378.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.57分鐘。**I-252**

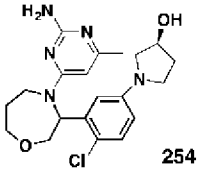
【0735】 峰B：ee 99 %；$[\alpha]_D$ = +172.58° (c=0.5, MeOH)；2-[3-[(3*S*)-4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-苯胺基]乙醇(**252**)：$^1$H NMR (300 MHz, 甲醇-*d*4) δ 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.68 - 6.46 (m, 2H), 5.48 (brs, 1H), 5.13 (brs, 1H), 4.27 (dd, *J* = 13.6, 5.0 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 12.1, 4.7 Hz, 1H), 3.77 - 3.52 (m, 4H), 3.13 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.97 - 1.71 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值377.2，實驗值378.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.57分鐘。**I-253**



253

**(+/-)-3-[3-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-苯胺基]丙-1-醇(253) I-249**

【0736】 $^1$H NMR (300 MHz, 甲醇-*d*4) δ 7.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.05 (dd, *J* = 9.8, 5.2 Hz, 0.5H), 5.68 (s, 1H), 5.31 - 5.12 (m, 1.5H), 4.32 (ddd, *J* = 27.7, 13.8, 5.1 Hz, 2H), 4.09 - 3.52 (m, 7H), 2.35 (s, 1.5H), 2.21 (s, 1.5H), 2.04 - 1.65 (m, 4H)；ESI-MS *m/z*計算值391.2，實驗值392.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.56分鐘。

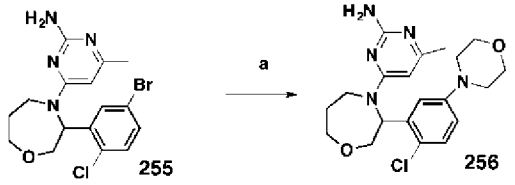


254

**(3*S*)-1-[3-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-苯基]吡咯啶-3-醇(254) I-234**

【0737】 $^1$H NMR (300 MHz, 甲醇-*d*4) δ 7.33 - 7.11 (m, 2H), 6.59 - 6.25 (m, 3H), 5.68 (s, 1H), 5.36 - 5.11 (m, 2H), 4.57 - 4.17 (m, 2H),

4.13 - 3.58 (m, 5H), 3.51 - 2.97 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.13 - 1.79 (m, 4H)；ESI-MS *m/z*計算值403.2，實驗值404.21 $(M+1)^+$；滯留時間：0.62分鐘。




(a) tBuXPhos Pd G3，嗎啉，二噁烷，t-BuOH，$Cs_2CO_3$，75℃

**4-(3-(5-溴-2-氯苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(255)之形成**

【0738】 根據合成流程2，使用中間物3-(5-溴-2-氯苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯**157**來製備中間物**255**。

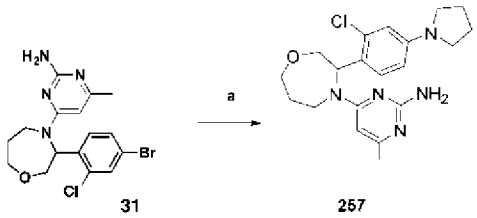
**(+/-)-4-[3-(2-氯-5-嗎啉基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(256) I-195之形成**

【0739】 向250 mL燒瓶饋入4-[3-(5-溴-2-氯-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺**255** (0.30 g，0.75 mmol)、嗎啉(0.20 mL，2.29 mmol)、二噁烷(7 mL)及t-BuOH (8 mL)。攪拌反應混合物，得到澄清溶液。隨後，用氮氣流脫氣溶液10分鐘。添加[2-(2-胺基苯基)苯基]-甲基磺醯氧基-鈀；二第三丁基-[2-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]膦(0.03 g，0.04 mmol) (tBuXPhos Pd G3)，隨後繼續氮氣鼓泡5分鐘。在氮氣氛圍下放入$Cs_2CO_3$ (0.59 g，1.81 mmol)，且隨後加熱至75℃。在90分鐘之後，將反應混合物分配於EtOAc與水之間。有機相用水及鹽水洗滌，脫水($MgSO_4$)，過濾且真空濃縮。經由矽膠層析，使用40公克ISCO管柱，用0-100% EtOAc/庚烷線性梯度溶離來純化所得殘餘物，得到17 mg所需產物：$^1$H NMR (300 MHz, 甲醇-*d*4) δ 7.29 (dd, *J* = 18.3, 8.8 Hz, 2H), 6.91

(ddd, *J* = 16.6, 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 26.7, 3.0 Hz, 0.5H), 6.48 (s, 1H), 6.10 (dd, *J* = 9.5, 5.1 Hz, 0.5H), 5.68 (s, 1H), 5.39 - 5.10 (m, 2H), 4.42 - 4.17 (m, 1H), 4.09 - 3.59 (m, 11H), 3.09 (t, *J* = 4.9 Hz, 6H), 2.28 (dd, *J* = 40.8, 0.8 Hz, 5H), 2.09 - 1.84 (m, 4H)；ESI-MS *m/z*計算值403.2，實驗值404.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.62分鐘。

**實例32**

**合成流程32：(+/-)-4-[3-(2-氯-4-吡咯啶-1-基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(257) I-227**




(a) $Ir(dF(CF_3)ppy)_2(dtbpy)PF_6$，二溴化鎳；1-甲氧基-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷，吡咯啶，DABCO，二甲基乙醯胺，*流動反應器*，30℃

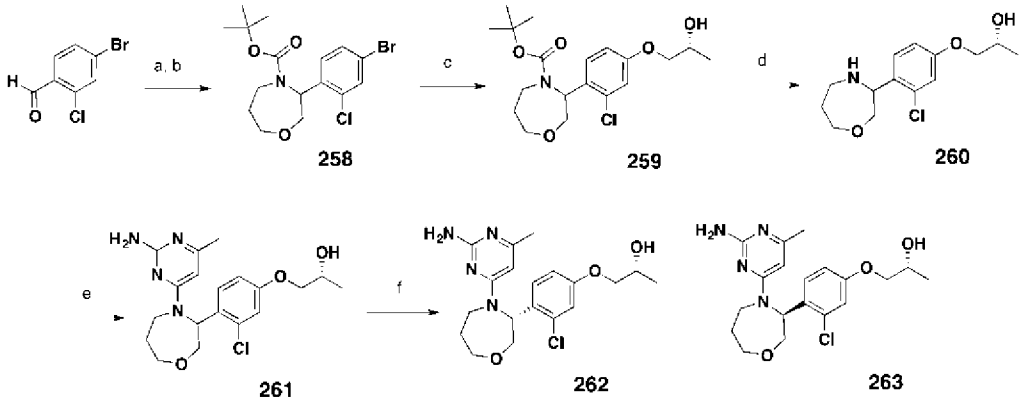
**(+/-)-4-[3-(2-氯-4-吡咯啶-1-基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(257) I-227之形成**

【0740】 向4-[3-(4-溴-2-氯-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺**31** (0.050 g，0.120 mmol)、吡咯啶(0.015 mL，0.180 mmol)及1,4-二氮雜雙環[2,2,2]辛烷(DABCO) (0.025 g，0.223 mmol)於二甲基乙醯胺(2 mL)中之溶液，鼓泡通入氮氣流。向反應瓶添加含$Ir(dF(CF_3)ppy)_2(dtbpy)PF_6$ (0.3 mg)之二甲基乙醯胺(0.1 mL)及二溴鎳；含1-甲氧基-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷(2.2 mg，0.006 mmol)之二甲基乙醯胺(0.1 mL)。在Vapourtec流動反應器中，以0.2 mL/min，在30℃下，進行反應。所得混合物用EtOAc稀釋，用$H_2O$洗滌，經$Na_2SO_4$脫水，過濾且真空濃縮。藉由4 g矽膠柱，用0-10% MeOH/二氯甲烷溶離來純化，得到

2 mg所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.30 (dd, *J* = 13.5, 5.1 Hz, 1H), 3.34 - 3.16 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.08 - 1.92 (m, 4H), 1.80 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H)；ESI-MS *m/z*計算值387.2，實驗值388.1 $(M+1)^+$；滯留時間：3.13分鐘。

**實例33**

**合成流程33：(+/-)-1-(4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-氯苯氧基)丙-2-醇(261) I-232**




(a) 3-(三丁基錫烷基)甲氧基)丙-1-胺4Å分子篩，$CH_2Cl_2$；隨後2,6-二甲基吡啶，$Cu(OTf)_2$，六氟異丙醇，$CH_2Cl_2$；(b) $Boc_2O$，$Et_3N$，THF；(c)二-第三丁基XPhos，$Cs_2CO_3$，(2R)-丙烷-1,2-二醇，100℃；(d) TFA，$CH_2Cl_2$；(e) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，nBuOH，120℃；(f) SFC對掌性分離

**(+/-)-3-(4-溴-2-氯-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(258)之形成**

【0741】在室溫下攪拌4-溴-2-氯-苯甲醛(10.0 g，45.6 mmol)、3-(三丁基甲錫烷基甲氧基)-丙-1-胺(17.2 g，45.6 mmol)及4埃分子篩(5.2 g)於二氯甲烷(180 mL)中之混合物2小時，過濾，且用額外二氯甲烷(540 mL)稀釋。向含有六氟異丙醇(180 mL)之單獨燒瓶中，添加2,6-二甲基吡

啶(5.3 mL，45.6 mmol)，隨後添加$Cu(OTf)_2$ (16.5 g，45.7 mmol)。攪拌反應混合物2小時，且隨後一次性添加上文所製備之亞胺溶液。攪拌反應混合物隔夜，且隨後用飽和碳酸氫鈉水溶液及10%氫氧化銨之2:1混合物處理。分離有機層，且用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，經由相分離器過濾且濃縮至乾燥。經由矽膠層析，用0-75% EtOAc/庚烷溶離，來純化所得殘餘物。合併純級分且真空濃縮，得到6.2 g呈黃色油狀之3-(4-溴-2-氯苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷：$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 9.0, 3.4 Hz, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 3.82 (dt, *J* = 12.3, 6.2 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 12.4, 9.0 Hz, 1H), 3.20 (dt, *J* = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 3.04 (dt, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.98 (qd, *J* = 6.4, 5.0 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值289.0，實驗值290.0 $(M+1)^+$；滯留時間0.6分鐘。

【0742】 向3-(4-溴-2-氯-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷(1.97 g，6.78 mmol)及三乙胺(1.04 mL，7.46 mmol)於THF (40 mL)中之溶液中，添加Boc酸酐(1.67 g，7.65 mmol)。在室溫攪拌反應混合物隔夜，且接著用EtOAc稀釋並用1 M HCl洗滌。濃縮有機層至乾燥，且經由矽膠層析，用0-40% EtOAc/庚烷溶離來純化。合併含有所需產物之級分且濃縮，得到2.28 g呈無色油狀之所需產物**258**，其在靜置後固化：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.63 (dt, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.29 (dd, *J* = 10.4, 4.9 Hz, 1H), 4.26 - 4.12 (m, 1H), 4.00 - 3.84 (m, 2H), 3.63 - 3.44 (m, 3H), 1.83 - 1.64 (m, 2H), 1.25 (s, 7H)；ESI-MS *m/z*計算值389.0，實驗值390.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.69分鐘。

**3-(2-氯-4-((*R*)-2-羥丙氧基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(259)之形成**

【0743】 在氮氣下，將3-(4-溴-2-氯-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯**258** (1.13 g，2.89 mmol)及$Cs_2CO_3$ (1.40 g，4.30 mmol)置於微波小瓶中。添加甲苯(3.0 mL)及(2*R*)-丙烷-1,2-二醇(1.10 mL，14.98 mmol)。攪拌混合物5分鐘。添加二第三丁基-[6-甲氧基-3-甲基-2-(2,4,6-三異丙基苯基)-苯基]膦:甲烷磺酸酯鈀(2+):2-苯基苯胺(二-tBu-XPhos) (0.12 g，0.14 mmol)。在100℃下加熱反應混合物1小時。混合物用水及二氯甲烷稀釋。在相分離器上分離各相，且真空濃縮有機相。藉由矽膠層析(乙酸乙酯/庚烷)來純化所得殘餘物，得到820 mg所需產物：ESI-MS *m/z*計算值385.2，實驗值386.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.85分鐘。

**(2*R*)-1-(3-氯-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯氧基丙-2-醇(260)之形成**

【0744】 將3-[2-氯-4-[(2*R*)-2-羥丙氧基]苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯**259** (0.82 g，2.13 mmol)溶解於二氯甲烷(20 mL)中，且添加三氟乙酸(10 mL)。在旋轉式蒸發器上移除揮發物。添加飽和碳酸氫鈉水溶液及二氯甲烷。於相分離器上分離各相。真空濃縮有機相。經由矽膠層析(溶離液：乙酸乙酯/庚烷)來純化所得殘餘物，得到330 mg所需產物：ESI-MS *m/z*計算值285.1，實驗值286.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.5分鐘。

**(2*R*)-1-(4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-氯苯氧基)丙-2-醇(261)之形成**

【0745】 將4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.12 g，0.83 mmol)及(2R)-1-[3-氯-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯氧基]丙-2-醇**260** (0.33 g，0.83 mmol)

溶解於1-丁醇(2.4 mL)中。在130℃下加熱反應混合物16小時。在旋轉式蒸發器上移除揮發物。經由矽膠層析(溶離液：甲醇/二氯甲烷)來純化粗殘餘物。使用ISCO胺基-矽膠管柱(溶離液：乙酸乙酯/庚烷)進行第二次純化，得到270 mg呈2種非對映異構體之混合物之所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.24 - 7.10 (m, 1H), 7.01 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.91 - 6.78 (m, 1H), 4.22 (dd, *J* = 13.6, 5.1 Hz, 1H), 4.12 - 3.96 (m, 2H), 3.90 - 3.77 (m, 2H), 3.75 - 3.54 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.89 (dddd, *J* = 35.0, 32.2, 11.8, 9.7 Hz, 2H), 1.24 (dd, *J* = 6.4, 2.5 Hz, 3H)；ESI-MS *m/z*計算值392.2，實驗值393.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.59分鐘。

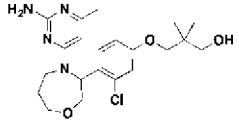
SFC對掌性分離：管柱：AD-H，20×250mm；移動相：40% MeOH (5 mM氨水)，60% $CO_2$；流速：80 mL/min；濃度：~50 mg/mL (MeOH)

【0746】峰A： (*R*)-1-(4-((*R*)-4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-氯苯氧基)-丙-2-醇(**262**)，旋光度：5.0 mg於0.5 mL MeOH中= -17.20°；$^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 13.7, 5.0 Hz, 1H), 4.15 - 3.95 (m, 2H), 3.85 (ddd, *J* = 16.2, 9.7, 5.4 Hz, 2H), 3.77 - 3.53 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.86 (d, *J* = 29.4 Hz, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)；ESI-MS *m/z*計算值392.2，實驗值393.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.58分鐘。**I-264**

【0747】峰B：(*R*)-1-(4-((*S*)-4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-氯苯氧基)-丙-2-醇(**263**)：旋光度：4.8 mg於0.5 mL MeOH中= -22.76°；$^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* =

13.6, 5.1 Hz, 1H), 4.13 - 3.94 (m, 2H), 3.85 (ddd, *J* = 16.2, 9.6, 5.4 Hz, 2H), 3.76 - 3.52 (m, 2H), 2.07 (s, 2H), 1.86 (d, *J* = 33.1 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值392.2，實驗值393.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.57分鐘。**I-265**

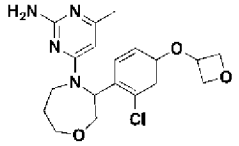
【0748】 根據合成流程33製備以下類似物：



264

**(+/-)-[1-[[4-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-苯氧基]甲基]-環丙基]甲醇(264) I-233**

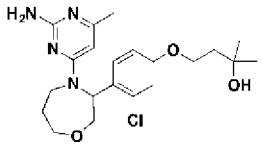
【0749】 $^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 13.6, 5.0 Hz, 1H), 4.05 - 3.45 (m, 8H), 2.17 (s, 3H), 1.89 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 0.58 (dt, *J* = 5.2, 1.9 Hz, 4H)；ESI-MS *m/z*計算值418.2，實驗值419.3 $(M+1)^+$；滯留時間：0.62分鐘。



265

**(+/-)-4-[3-[2-氯-4-(氧雜環丁-3-基氧基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(265) I-231**

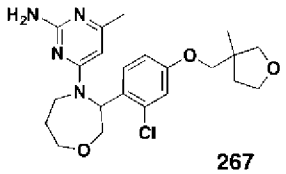
【0750】 $^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 5.32 - 5.16 (m, 1H), 5.04 - 4.90 (m, 2H), 4.71 - 4.50 (m, 2H), 4.22 (dd, *J* = 13.6, 5.1 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.73 - 3.53 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.86 (d, *J* = 34.4 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值390.1，實驗值391.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.61分鐘。



266

**(+/-)-4-[4-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-苯氧基]-2-甲基-丁-2-醇(266) I-230**

【0751】 $^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 13.6, 5.0 Hz, 1H), 4.10 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.06 - 3.90 (m, 1H), 3.67 (ddd, *J* = 45.9, 13.8, 10.6 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.00 - 1.71 (m, 3H), 1.26 (s, 6H)；ESI-MS *m/z*計算值420.2，實驗值421.3 $(M+1)^+$；滯留時間：0.63分鐘。



267

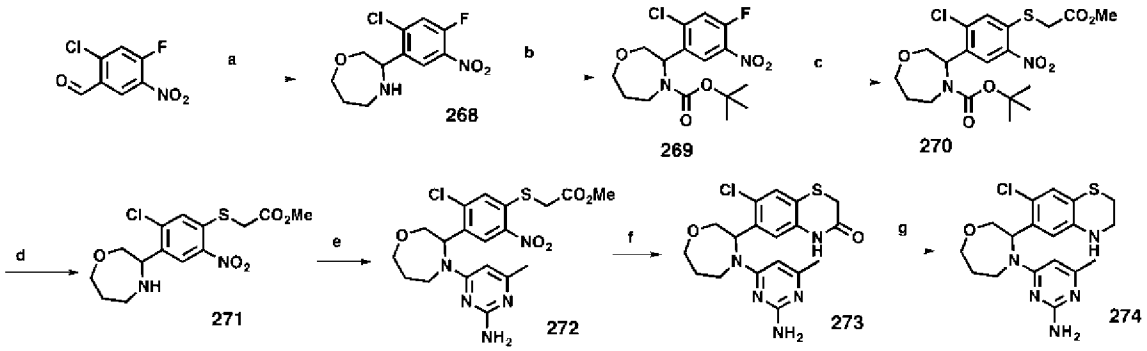
**(+/-)-4-[3-[2-氯-4-[(3-甲基四氫呋喃-3-基)甲氧基]苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(267) I-229**

【0752】 $^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 13.6, 5.0 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.93 - 3.54 (m, 8H), 3.53 - 3.38 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.03 - 1.66 (m, 4H), 1.23 (s, 3H)；ESI-MS *m/z*計算值432.2，實驗值433.3 $(M+1)^+$；滯留時間：0.67分鐘。

**實例34**

**合成流程34：(+/-)-6-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-7-氯-2*H*-苯 并[*b*][1,4]噻 嗪-3(4*H*)-酮(273) I-268及(+/-)-4-(3-(7-氯-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噻嗪-6-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶**

**-2-胺(274) I-274**



(a) 3-(三丁基錫烷基)甲氧基)丙-1-胺，4Å分子篩，$CH_2Cl_2$；隨後2,6-二甲基吡啶，$Cu(OTf)_2$，六氟異丙醇，$CH_2Cl_2$；b) $Boc_2O$，$CH_2Cl_2$；c) 2-磺醯基乙酸甲酯，$K_2CO_3$，DMF，50℃；d) TFA，$CH_2Cl_2$；e) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，nBuOH，120℃；f)鐵，乙酸，60℃；g) $LiAlH_4$，THF，60℃。

**3-(2-氯-4-氟-5-硝基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷(268)之形成**

【0753】 向2-氯-4-氟-5-硝基-苯甲醛(2.0 g，9.8 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中，添加3-(三丁基甲錫烷基甲氧基)丙-1-胺(3.8 g，9.9 mmol)及4埃分子篩(1.5 g)。在室溫下攪拌反應混合物兩小時，且經由矮矽藻土層過濾，且用二氯甲烷沖洗。真空濃縮濾液，得到粗亞胺。

【0754】 向2,6-二甲基吡啶(1.4 mL，12.1 mmol)於六氟異丙醇(50 mL)中之單獨溶液中，添加$Cu(OTf)_2$ (4.3 g，11.9 mmol) (1.20當量，在高真空下於110℃下預熱1 h)，且在室溫下攪拌1小時。一次性添加亞胺於二氯甲烷(160 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌所得混合物12小時。在室溫下，用飽和$NaHCO_3$水溶液(40 mL)及10%氫氧化銨水溶液(20 mL)之混合物淬滅反應物，且劇烈攪拌15分鐘。分離各層，且用二氯甲烷(3 × 50 mL)萃取水層。經合併之有機層用水(3 × 5 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經$Na_2SO_4$脫水，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析(0-6% MeOH/二氯甲烷梯

度)進行純化，得到420 mg所需產物：$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 - 8.04 (m, 1H), 7.36 - 7.05 (m, 1H), 4.03 (ddd, *J* = 15.7, 7.3, 4.1 Hz, 1H), 3.95 - 3.72 (m, 2H), 3.72 - 3.47 (m, 2H), 3.50 - 3.30 (m, 2H), 2.13 - 1.51 (m, 2H)；ESI-MS m/z計算值274.1，實驗值275.2 (M+1)；滯留時間：0.84分鐘。

**3-(2-氯-4-氟-5-硝基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(269)之形成**

【0755】向含3-(2-氯-4-氟-5-硝基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷**268** (0.42 g，1.53 mmol)之二氯甲烷(5 mL)添加$Boc_2O$ (0.50 g，2.29 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。真空濃縮混合物，且藉由矽膠層析(12g ISCO管柱，用10-100% EtOAc/庚烷溶離)來純化，得到350 mg呈黃色結晶固體狀之所需產物：$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.50 (ddd, *J* = 33.9, 10.1, 4.4 Hz, 1H), 4.55 - 3.94 (m, 3H), 3.68 - 3.23 (m, 3H), 2.17 - 1.72 (m, 2H), 1.34 (d, *J* = 59.9 Hz, 9H)；ESI-MS m/z計算值374.1，實驗值375.2；滯留時間：0.93分鐘。

**3-[2-氯-4-(2-甲氧基-2-側氧基-乙基)磺醯基-5-硝基-苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(270)之形成**

【0756】在小瓶中，將3-(2-氯-4-氟-5-硝基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯**269** (0.31 g，0.83 mmol)及$K_2CO_3$ (0.24 g，1.77 mmol)溶解於DMF (2 mL)中。向混合物添加2-磺醯基乙酸甲酯(0.09 mL，0.95 mmol)。將混合物加熱至50℃持續6小時。在真空移除DMF之後，粗物質用EtOAc (5 mL)稀釋。過濾有機層，且真空移除溶劑，得到

380 mg呈黃色固體狀之所需產物：ESI-MS m/z計算值460.1，實驗值461.10；滯留時間：0.92分鐘。

**2-((5-氯-2-硝基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯基)硫基)乙酸甲酯(271)之形成**

【0757】向含3-[2-氯-4-(2-甲氧基-2-側氧基-乙基)磺醯基-5-硝基-苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯**270** (50 mg，0.1085 mmol)之二氯甲烷(1.5 mL)添加三氟乙酸(0.25 mL，3.25 mmol)，且在室溫下攪拌1小時。LCMS指示不再有起始物質存在。真空移除溶劑，且粗產物(TFA鹽)不經進一步純化即直接使用。

**2-((4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-5-氯-2-硝基苯基)硫基)乙酸甲酯(272)之形成**

【0758】在微波小瓶中，在120℃下，加熱含2-[5-氯-2-硝基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯基]磺醯基乙酸甲酯(三氟乙酸鹽)**271** (0.05 g)及4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.03 g，0.17 mmol)之*n*-BuOH (2 mL)隔夜。LCMS指示起始物質消失。獲得甲酯及*n*-Bu酯產物兩者。移除*n*-BuOH，得到呈黃色固體之粗產物，且不經進一步純化即直接使用。

**6-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-7-氯-4*H*-1,4-苯并噻嗪-3-酮(273) I-268之形成**

【0759】在小瓶中，向3-[2-氯-4-(2-甲氧基-2-側氧基-乙基)磺醯基-5-硝基-苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯**272** (0.05 g，0.11 mmol)及鐵(0.06 g，1.07 mmol)，添加乙酸(2 mL)。將混合物加熱至60℃且攪拌1小時。移除乙酸，且藉由矽膠層析(12g ISCO管柱，用0-10% MeOH/二氯甲烷梯度溶離)來純化粗混合物，得到24 mg呈白色固體之所需產物：

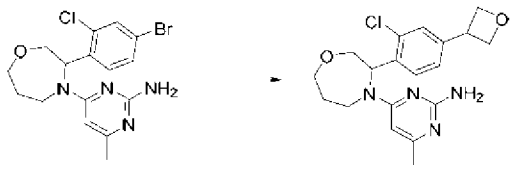
$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.01 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 52.9 Hz, 2H), 5.87 (d, *J* = 52.3 Hz, 1H), 5.50 - 4.71 (m, 2H), 4.26 (dd, *J* = 13.7, 5.0 Hz, 1H), 4.12 - 3.92 (m, 1H), 3.72 - 3.37 (m, 3H), 3.31 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 2.01 (d, *J* = 17.2 Hz, 4H), 1.81 (s, 2H)；ESI-MS m/z計算值405.1，實驗值406.1 $(M+1)^+$；滯留時間：0.61分鐘。

**4-[3-(7-氯-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻嗪-6-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(274) I-274之形成**

【0760】在室溫下，向含6-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-7-氯-4*H*-1,4-苯并噻嗪-3-酮**273** (0.02 g，0.05 mmol)之THF (2.0 mL)，添加$LiAlH_4$ (0.05 mL，2 M溶液，於THF中，0.10 mmol)之溶液。攪拌混濁溶液隔夜。添加額外$LiAlH_4$溶液(0.10 mL)，且將混合物加熱至60℃隔夜。添加冰-水(0.25 mL)，且攪拌混合物10分鐘。添加二氯甲烷(10 mL)。過濾所得白色固體，且用二氯甲烷洗滌。真空濃縮經合併之有機相。藉由矽膠層析(4g ISCO管柱，用0-10% MeOH/二氯甲烷梯度溶離)來純化粗殘餘物，得到7.5 mg呈白色固體之所需產物：$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.92 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.49 (s, 3H), 5.06 (s, 2H), 4.23 (dd, *J* = 13.6, 5.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.61 - 3.35 (m, 6H), 3.00 - 2.85 (m, 2H), 2.11 (s, 4H), 1.74 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H)；ESI-MS m/z計算值391.1，實驗值392.1 $(M+1)^+$；滯留時間：0.67分鐘。

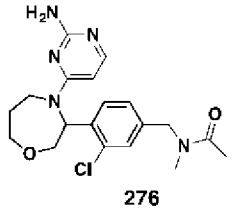
**實例35**

**合成流程35：(+/-)-4-[3-[2-氯-4-(氧雜環丁-3-基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(275) I-255**



31 275

【0761】 向Pyrex管饋入3-溴氧雜環丁烷(0.025 g，0.180 mmol)、$NiCl_2$ glyme (0.003 g，0.014 mmol)、1,10-啡 啉(0.005 g，0.028 mmol)、$NaBF_4$ (0.007 g，0.065 mmol)、錳(0.013 g，0.240 mmol)。向試管鼓泡通入氮氣5分鐘。向混合物添加MeOH (0.5 mL)、4-乙基吡啶(0.007 g，0.060 mmol)及4-[3-(4-溴-2-氯-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺**31** (0.050 g，0.120 mmol)。在60℃下攪拌反應混合物隔夜。反應混合物用EtOAc稀釋，且經由一層矽藻土過濾。真空濃縮濾液，且藉由矽膠層析，使用4 g ISCO管柱，用0-10% MeOH溶離來純化殘餘物。所回收之產物具有微量去溴雜質。再次藉由逆相HPLC層析來純化產物，得到9.0 mg所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.07 (ddd, *J* = 8.3, 6.1, 0.9 Hz, 2H), 4.74 (ddd, *J* = 6.8, 6.1, 0.9 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.35 (dd, *J* = 13.6, 5.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.02 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.10 - 1.95 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 1H)；ESI-MS *m/z*計算值374.2，實驗值375.0 $(M+1)^+$；滯留時間：2.63分鐘。

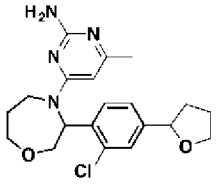


276

**(+/-)-*N*-(4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-氯苯甲基)-*N*-甲基乙醯胺(276) I-254**

【0762】 $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 - 7.17 (m, 2H), 7.13 -

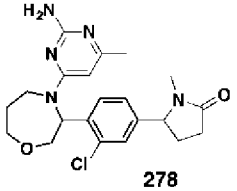
6.99 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.79 - 4.56 (m, 3H), 4.56 - 4.43 (m, 2H), 4.34 (ddd, *J* = 13.6, 5.0, 3.6 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.70 - 3.47 (m, 1H), 2.97 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.17 (d, *J* = 13.1 Hz, 7H)；ESI-MS *m/z*計算值403.2，實驗值404.0 $(M+1)^+$；滯留時間：2.55分鐘。



277

**(+/-)-4-(3-(2-氯-4-(四氫呋喃-2-基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(277) I-235**

【0763】$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.10 (m, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.85 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.35 (ddd, *J* = 13.6, 5.1, 2.1 Hz, 1H), 4.10 (dtd, *J* = 8.7, 6.8, 2.2 Hz, 2H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 3.70 - 3.46 (m, 3H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.02 (ttd, *J* = 8.1, 6.7, 6.2, 5.3 Hz, 2H), 1.90 - 1.74 (m, 2H), 1.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H)；ESI-MS *m/z*計算值388.2，實驗值389.0 $(M+1)^+$；滯留時間：3.09分鐘。



278

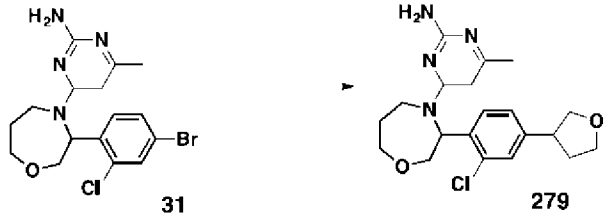
**(+/-)-5-(4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-氯苯基)-1-甲基吡咯啶-2-酮(278) I-239**

【0764】$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (s, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.18 - 7.03 (m, 1H), 5.68 (s, 5H), 4.60 - 4.26 (m, 2H), 4.21 - 4.02 (m, 1H), 3.65 (dd, J = 26.2, 13.5 Hz, 4H), 3.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H),

2.71 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 2.64 - 2.34 (m, 2H), 2.35 - 1.76 (m, 6H)；ESI-MS *m/z*計算值415.2，實驗值416.27 $(M+1)^+$；滯留時間：0.66分鐘。

**實例36**

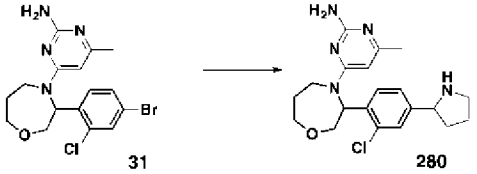
**合成流程36：(+/-)-4-(3-(2-氯-4-(四氫呋喃-3-基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(279) I-238**




【0765】向pyrex管饋入3-溴四氫呋喃(0.027 g，0.179 mmol)二氯化鎳；1,2-二甲氧基乙烷(0.003 g，0.014 mmol)、1,10-啡啉(0.005 g，0.028 mmol)、BF4 (鈉鹽) (0.007 g，0.064 mmol)、錳(0.013 g，0.237 mmol)。向反應混合物鼓泡通入氮氣5分鐘。向混合物添加MeOH (4 mL)、4-乙基吡啶(0.007 g，0.061 mmol)，且隨後添加4-[3-(4-溴-2-氯-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺**31** (0.050 g，0.121 mmol)。在55℃下攪拌混合物隔夜。反應混合物用EtOAc稀釋，經由一層矽藻土過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析，使用4 g ISCO矽膠柱，用0-10% MeOH溶離來純化所得殘餘物。藉由逆相層析再純化所回收之產物。得到6.7 mg所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.51 - 4.26 (m, 1H), 4.18 - 4.05 (m, 2H), 3.92 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.73 (ddd, *J* = 8.7, 7.0, 1.8 Hz, 1H), 3.69 - 3.49 (m, 3H), 3.37 (p, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.45 - 2.27 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.08 - 1.95 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值388.2，實驗值389.0 $(M+1)^+$；滯留時間：3.06分鐘。

**實例37**

**合成流程37：(+/-)-4-(3-(2-氯-4-(吡咯啶-2-基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)嘧啶-2-胺(280) I-267**



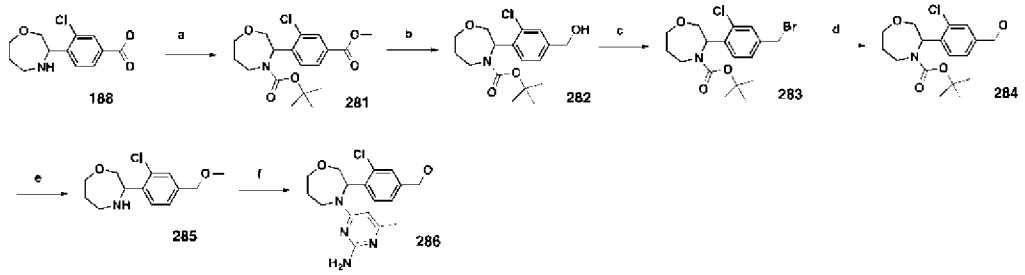

【0766】向pyrex小瓶饋入含$NiCl_2$-$6H_2O$ (0.029 g，0.121 mmol)及4,7-二甲氧基-1,10-啡啉(0.125 mL，0.1 M，0.013 mmol)之DMSO (1 mL)。對試管進行超聲處理5分鐘，直至材料溶解為止。在反應瓶中，饋入含4-[3-(4-溴-2-氯-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺**31** (0.050 g，0.121 mmol)、$Ir(dF(CF_3)ppy)_2(dtbpy)PF_6$ (0.0013 g，0.0012 mmol)、吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(0.050 mL，0.285 mmol)、乙酸哌啶-3-基酯(0.270 mL，0.5 M溶液，0.135 mmol)之DMSO (0.40 mL)及4,7-二甲氧基-1,10-啡啉(0.125 mL，0.1 M溶液，於DMSO中，0.013 mmol)。向試管鼓泡通入氮氣5分鐘。向混合物中添加$H_2O$ (0.090 mL，4.996 mmol)。將反應管暴露於藍色LED燈，且攪拌隔夜。混合物用EtOAc稀釋，用$H_2O$及鹽水洗滌。有機相經$Na_2SO_4$脫水，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析，使用4 g ISCO管柱，用0-10% MeOH/二氯甲烷溶離來純化所得殘餘物，得到大部分純的所需產物，其不經進一步純化即用於下一步驟。

【0767】向以上產物溶解於二氯甲烷(1 mL)中之溶液中，添加三氟乙酸(0.500 mL，6.490 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物20分鐘。直接提交反應混合物以進行逆相HPLC純化，得到16 mg呈TFA鹽之所需產物。藉由穿過PL-$HCO_3$ MPS PE柱，將產物轉化為游離鹼，且真空濃縮濾

液，得到5.6 mg所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 4.59 (s, 3H), 4.35 (ddd, *J* = 13.6, 5.0, 1.7 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 3.69 - 3.49 (m, 4H), 3.27 - 3.14 (m, 1H), 3.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.64 (s, 6H), 2.30 - 2.09 (m, 4H)；ESI-MS *m/z*計算值387.2，實驗值388.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.5分鐘。

**實例38**

**合成流程38：(+/-)-4-(3-(2-氯-4-(甲氧基甲基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(286) I-205**




(a) $Boc_2O$，$Et_3N$，THF；(b) $NaBH_4$，EtOH；(c) NBS，$Ph_3P$，$CH_2Cl_2$；(d) NaOMe，MeOH，70℃；(e) HCl，二噁烷；(f) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，nBuOH，120℃。

**(+/-)-3-(2-氯-4-(甲氧羰基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(281)之形成**

【0768】向3-氯-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯甲酸甲酯**188** (5.69 g，21.10 mmol)及三乙胺(3.25 mL，23.32 mmol)於THF (80 mL)中之溶液中，添加Boc酸酐(5.07 g，23.23 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3天，用1 M HCl稀釋且用EtOAc萃取兩次。濃縮經合併之有機物至乾燥，且經由矽膠層析，用0-50% EtOAc/庚烷溶離來純化。合併純級分且真空濃縮，得到6.27 g呈淺黃色油狀之所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* =

8.2 Hz, 1H), 5.56 (dd, *J* = 10.6, 4.6 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 15.0, 5.5 Hz, 1H), 4.31 - 4.06 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.58 - 3.33 (m, 3H), 2.07 - 1.91 (m, 1H), 1.85 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 1.22 (s, 10H)。

**(+/-)-3-[2-氯-4-(羥甲基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(282)之形成**

【0769】 向3-(2-氯-4-甲氧羰基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯**281** (6.25 g，16.05 mmol)於EtOH (80 mL)中之溶液中，添加$NaBH_4$ (6.07 g，160.4 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜，且隨後用1M HCl水溶液小心地淬滅至pH ~ 1。產物用EtOAc萃取三次，且濃縮經合併之有機物至乾燥且經由矽膠層析，用0-65% EtOAc/庚烷溶離來純化。合併純級分且真空濃縮，得到4.94 g產物：$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 5.52 (dd, *J* = 10.8, 4.7 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 4.54 (dd, *J* = 15.1, 5.3 Hz, 1H), 4.12 (ddd, *J* = 28.6, 13.6, 4.6 Hz, 2H), 3.57-3.28 (m, 3H), 2.08-1.90 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.24 (s, 9H)；ESI-MS *m/z*計算值341.2，實驗值342.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.96分鐘。

**(+/-)-3-[4-(溴甲基)-2-氯-苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(283)之形成**

【0770】 向3-[2-氯-4-(羥甲基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯**282** (4.94 g，13.73 mmol)及三苯膦(4.35 g，16.58 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中，添加*N*-溴丁二醯亞胺(3.75 g，21.07 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物20分鐘，且隨後用水稀釋。濃縮有機層至乾燥，且經由矽膠層析，用0-40% EtOAc/庚烷溶離來純化。合併純級分且濃縮，

得到5.0 g呈無色油狀之所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 2H), 5.51 (dd, *J* = 10.8, 4.7 Hz, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.35 - 3.98 (m, 2H), 3.48 (dddd, *J* = 17.1, 14.3, 11.4, 3.1 Hz, 3H), 2.09 - 1.90 (m, 1H), 1.90 - 1.71 (m, 1H), 1.31 - 1.18 (m, 9H)；ESI-MS *m/z*計算值403.1，實驗值404.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.63分鐘。

**(+/-)-3-[2-氯-4-(甲氧基甲基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(284)之形成**

【0771】在70℃下，在密封管中，將(+/-)-3-[4-(溴甲基)-2-氯-苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯**283** (0.37 g，0.88 mmol)之懸浮液攪拌於甲醇鈉(3 mL，25 w/v%溶液，於MeOH中，14 mmol)中隔夜。混合物用水稀釋，且用EtOAc萃取。濃縮有機層至乾燥，且經由矽膠層析，用0-50% EtOAc/庚烷溶離來純化。合併含有所需產物之級分且濃縮，得到161 mg無色油狀物：$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 5.52 (dd, *J* = 10.9, 4.7 Hz, 1H), 4.62 - 4.49 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.55 - 3.43 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.98 (qdd, *J* = 11.2, 5.8, 2.2 Hz, 1H), 1.87 - 1.72 (m, 1H), 1.47 -1.24 (m, 9H)；ESI-MS *m/z*計算值355.2，實驗值356.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.55分鐘。

**(+/-)-3-[2-氯-4-(甲氧基甲基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷(285)之形成**

【0772】在室溫下，攪拌(+/-)-3-[2-氯-4-(甲氧基甲基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯**284** (0.16 g，0.45 mmol)於HCl (3.0 mL，4 M，12.00 mmol)中之溶液1小時。隨後，濃縮反應混合物至乾燥，得到132 mg呈HCl鹽之所需產物且不經進一步純化即用於下一步驟中：ESI-

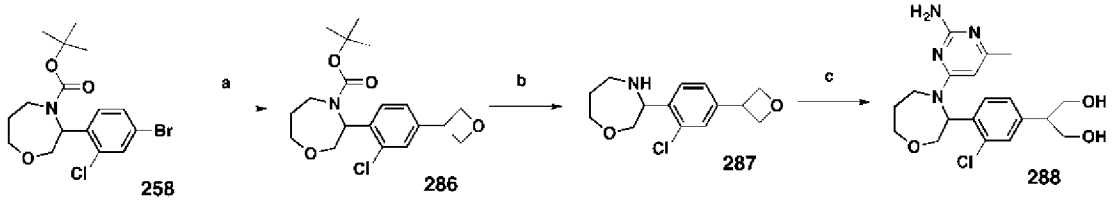
MS *m/z*計算值255.1，實驗值256.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.56分鐘。

**(+/-)-4-[3-[2-氯-4-(甲氧基甲基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(286) I-205之形成**

【0773】 在密封管中，在120℃下，加熱(+/-)-3-[2-氯-4-(甲氧基甲基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-HCl **285** (0.13 g，0.45 mmol)、4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.10 g，0.70 mmol)及三乙胺(0.19 mL，1.36 mmol)於n-BuOH (2 mL)中之混合物隔夜。濃縮反應混合物至乾燥，隨後溶解於EtOAc中，且用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。分離有機相且濃縮至乾燥。經由矽膠層析，用0-10% MeOH/二氯甲烷溶離來純化所得殘餘物。合併純級分，濃縮且凍乾，得到18 mg所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.36 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.63 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.11 (dd, *J* = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.76 - 3.60 (m, 2H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 3.30 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.77 (p, *J* = 4.1 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值362.2，實驗值363.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.7分鐘。

**實例39**

**合成流程39：(+/-)-2-(4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-氯苯基)丙烷-1,3-二醇(288) I-236**




(a) $Ir(dF(CF_3)ppy)_2(dtbpy)PF_6$，$NiCl_2$ glyme，TTMMS，$Na_2CO_3$，DME，LED藍光；(b) TFA，$CH_2Cl_2$；(c) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，

nBuOH，130℃

**(+/-)-3-(2-氯-4-(氧雜環丁-3-基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(286)之形成**

【0774】 向反應瓶中添加$NiCl_2$ glyme (0.003 g，0.014 mmol)、4-第三丁基-2-(4-第三丁基-2-吡啶基)吡啶(0.004 g，0.015 mmol)及DME (1 mL)。向混合物鼓泡通入氮氣5分鐘，直至固體溶解於DME (1 mL)中為止。在另一小瓶中，添加3-(4-溴-2-氯-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯**258** (0.200 g，0.510 mmol)、3-溴氧雜環丁烷(0.110 g，0.800 mmol)、$Ir[dF(CF3)ppy]_2(dtbby)PF_6$ (0.003 g，0.0034 mmol)、TTMSS (0.170 mL，0.550 mmol)及$Na_2CO_3$ (0.062 g，0.590 mmol)及DME (2 mL)。向混合物中添加$NiCl_2$ glyme溶液，且在藍色LED燈前面攪拌18 h。混合物用$H_2O$稀釋，用二氯甲烷萃取，且真空濃縮有機相。藉由矽膠層析，使用12 g ISCO管柱，用0-50% EtOAc/庚烷溶離來純化殘餘物，得到80 mg所需產物：$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (s, 1H), 7.11 (s, 2H), 5.47 - 5.27 (m, 1H), 4.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.57 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.16 - 3.76 (m, 3H), 3.49 - 3.12 (m, 4H), 1.74 (d, *J* = 46.8 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.08 (s, 9H)。

**3-(2-氯-4-(氧雜環丁-3-基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷(287)之形成**

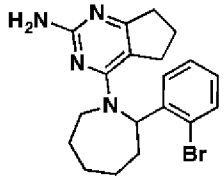
【0775】 向3-[2-氯-4-(氧雜環丁-3-基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯**286** (0.080 g，0.220 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中，添加三氟乙酸(0.20 mL，2.60 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。真空濃縮混合物。藉由穿過PL-HCO3 MP SPE柱，其中MeOH作為溶劑，將粗TFA鹽轉化為母體形式。真空濃縮濾液。粗產物不經進一步純化即繼續

用於下一步驟：ESI-MS *m/z*計算值267.1實驗值268.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.66分鐘。

**(+/-)-2-(4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-氯苯基)丙烷-1,3-二醇(288) I-236之形成**

【0776】在130℃下，加熱3-[2-氯-4-(氧雜環丁-3-基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷**287** (0.050 g，0.190 mmol)及4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.035 g，0.240 mmol)於n-BuOH (5 mL)中之混合物隔夜。LC-MS顯示氧雜環丁烯開環產物。真空濃縮混合物。藉由矽膠層析，使用4 g ISCO管柱，用0-10% MeOH/二氯甲烷溶離來純化所得殘餘物，得到11.4 mg所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (s, 1H), 7.23 - 7.10 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.35 (dd, *J* = 13.6, 5.1 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 12.3, 4.8 Hz, 1H), 4.02 - 3.84 (m, 4H), 3.67 - 3.53 (m, 2H), 3.13 - 2.89 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.83 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 1.38 - 1.14 (m, 1H)；ESI-MS *m/z*計算值392.2，實驗值393.0 $(M+1)^+$；滯留時間：2.82分鐘。

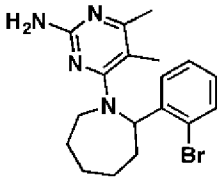
根據合成流程3製備以下類似物：




**(+/-)-4-(2-(2-溴苯基)氮雜環庚烷-1-基)-6,7-二氫-5*H*-環戊[d]嘧啶-2-胺I-7**

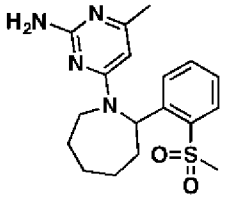
【0777】$^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.58 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 65.1 Hz, 3H), 5.61 (d, *J* = 166.6 Hz, 2H), 4.54 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.27 - 3.21 (m, 1H), 3.20 - 1.31 (m, 12H)；ESI-MS *m/z*計算值

272.16，實驗值272.92 $(M+1)^+$；滯留時間：0.58分鐘。



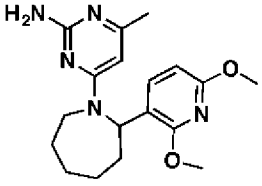
**(+/-)-4-(2-(2-溴苯基)氮雜環庚烷-1-基)-5,6-二甲基嘧啶-2-胺I-8**

【0778】 $^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.15 (dd, *J* = 11.3, 5.2 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.90 - 3.51 (m, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.84 (dd, J = 33.6, 27.8 Hz, 5H), 1.59 - 1.37 (m, 2H)；ESI-MS *m/z* 計算值375.0，實驗值375.1 $(M+1)^+$；滯留時間：2.95分鐘。



**4-甲基-6-(2-(2-(甲磺醯基)苯基)氮雜環庚烷-1-基)嘧啶-2-胺I-38**

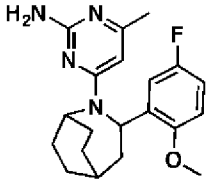
【0779】 高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.93 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 6.05 - 5.80 (m, 1H), 5.65 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 5.56 - 5.29 (m, 2H), 4.14 - 3.80 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.66 - 2.54 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.97 - 1.76 (m, 2H), 1.81 - 1.54 (m, 2H), 1.56 - 1.11 (m, 4H)。



**4-[2-(2,6-二甲氧基-3-吡啶基)氮雜環庚烷-1-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺，I-73**

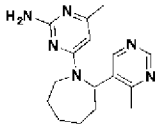
【0780】 $^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.37 (br, 1H), 7.11 (s,

2H), 6.31 (s, 1H), 5.66 (br, 1H), 4.73 (br, 1H), 4.02 - 3.72 (m, 6H), 3.68 - 3.01 (m, 2H), 2.17 (brs, 3H), 1.98 - 0.93 (m, 8H)；ESI-MS m/z計算值343.20，實驗值344.35 $(M+1)^+$；滯留時間：0.72分鐘。



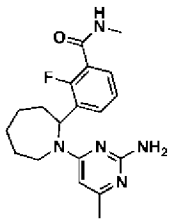
**4-(3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-氮雜雙環[3.2.2]壬-2-基)-6-甲基嘧啶-2-胺I-76**

【0781】 高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 6.99 (dd, *J* = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 6.95 - 6.81 (m, 2H), 5.65 (s, 1H), 5.53 - 5.33 (m, 2H), 5.26 - 5.11 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 2.10 - 1.96 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.88 - 1.74 (m, 1H), 1.73 - 1.42 (m, 7H)；ESI-MS *m/z*計算值356.20，實驗值357.25 $(M+1)^+$；滯留時間：0.68分鐘。



**(+/-)-4-甲基-6-[2-(4-甲基嘧啶-5-基)氮雜環庚烷-1-基]嘧啶-2-胺I-42**

【0782】 高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.81 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.41-5.33 (m, 3H), 4.10 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 15.0, 11.0 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.93 (s, 1H), 1.87 - 1.72 (m, 2H), 1.56 - 1.28 (m, 4H)；ESI-MS *m/z*計算值298.19，實驗值299.19 $(M+1)^+$；滯留時間：0.53分鐘。

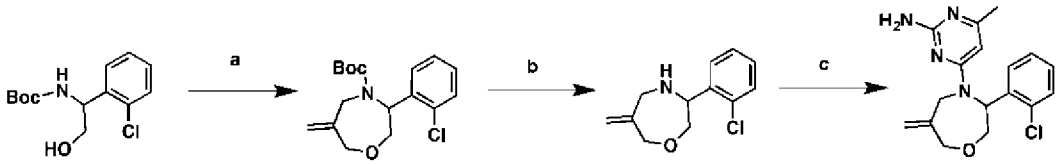


**3-(1-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)氮雜環庚烷-2-基)-2-氟-*N*-甲基苯甲醯胺I-54**

【0783】 $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.87 (s, 1H), 7.43 (td, *J* = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.22 (td, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.20 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.42 - 3.29 (m, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.80 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.43 - 2.29 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.97 - 1.71 (m, 4H), 1.67 - 1.23 (m, 3H)。ESI-MS *m/z*計算值357.1965，實驗值358.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.66分鐘。

**實例40**

**合成流程40：(+/-)-4-(3-(2-氯苯基)-6-亞甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺I-75**



(a) 3-氯-2-(氯甲基)丙-1-烯，LiI，NaH，DMF，rt，隨後50℃；(b) TFA，$CH_2Cl_2$；(c) $NH_4OH$，$CH_3CN$，70℃

**(+/-)-3-(2-氯苯基)-6-亞甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯之形成**

【0784】 向*N*-[1-(2-氯苯基)-2-羥基-乙基]胺基甲酸第三丁酯(5.00 g，18.40 mmol)、3-氯-2-(氯甲基)丙-1-烯(2.60 g，20.80 mmol)及碘化鋰(0.11 g，0.84 mmol)於DMF (200 mL)中之溶液中，逐份添加一當量NaH (0.75 g，18.62 mmol)。在室溫下攪拌混合物15小時。隨後添加第2當量NaH (0.75 g，18.62 mmol)。在24小時之後，加熱反應混合物至50℃持續

3天。將反應混合物稀釋至飽和$NH_4Cl$水溶液中，且用EtOAc萃取兩次。經合併之有機相用鹽水洗滌兩次，脫水($MgSO_4$)，過濾且真空濃縮。經由矽膠層析，用80g ISCO管柱，使用0-30% (EtOAc/庚烷)來純化所得殘餘物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.50 - 7.25 (m, 4H), 5.50 - 5.19 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.72 - 4.23 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.09 - 3.74 (m, 3H), 1.54 - 1.02 (m, 9H)。

**(+/-)-3-(2-氯苯基)-6-亞甲基-1,4-氧氮雜環庚烷之形成**

【0785】 向3-(2-氯苯基)-6-亞甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(0.76 g，2.23 mmol)於二氯甲烷(8 mL)中之溶液中，添加三氟乙酸(6 mL)。在室溫下攪拌反應混合物1小時，且真空濃縮。殘餘物用二氯甲烷稀釋，且用飽和$NaHCO_3$水溶液中和。有機相通過相分離器，且真空濃縮所得濾液，得到485 mg呈黃色油狀之產物。

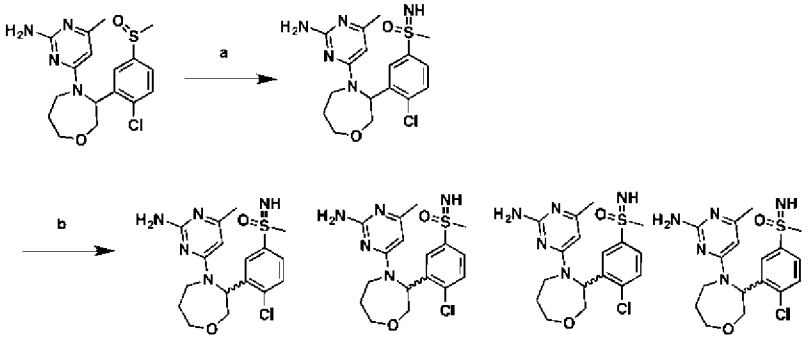
**(+/-)-4-(3-(2-氯苯基)-6-亞甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺I-75之形成**

【0786】 向3-(2-氯苯基)-6-亞甲基-1,4-氧氮雜環庚烷(0.49 g，2.17 mmol)於NMP (6 mL)中之溶液中，添加4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.38 g，2.61 mmol)。將反應混合物加熱至150℃持續16小時。使混合物冷卻至室溫，且直接負載至100 g ISCO c18-aq管柱上，且藉由逆相，用0.1% TFA/$H_2O$及0.1% TFA/$CH_3CN$梯度溶離來純化粗物質。真空濃縮含有所需產物之級分，用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液中和，且使混合物通過相分離器。真空濃縮有機相，得到575 mg橙色固體：加熱$^1$H NMR (360K) (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.69 - 7.52 (m, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.20 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.52 (s,

2H), 5.05 (d, J = 51.9 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.29 - 4.09 (m, 2H), 4.08 - 3.97 (m, 2H), 3.92 (d, J = 16.0 Hz,

**實例41**

**合成流程41：(+/-)-(3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-氯苯基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-磺基肟(I-156)**



(a) $PhI(OAc)_2$，$(NH_4)_2CO_3$；MeOH；(b) SFC對掌性分離

**(+/-)-(3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-氯苯基)(亞胺基)(甲基)-λ⁶-磺基肟I-156之形成**

【0787】 將4-[3-(2-氯-5-甲亞磺醯基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.25 g，0.59 mmol)、胺基甲酸銨(0.18 g，2.34 mmol)及(二(乙醯氧)碘基)苯(0.57 g，1.78 mmol)合併於圓底燒瓶中，隨後添加MeOH (4 mL)，且繼續攪拌75分鐘。將反應混合物稀釋至EtOAc中，且用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。用EtOAc萃取水相。經合併之有機相經脫水($MgSO_4$)，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析，50 g ISCO c18-aq管柱，用0.1% TFA/$H_2O$及0.1% TFA/$CH_3CN$運行來純化粗殘餘物。真空濃縮純級分，殘餘物用二氯甲烷稀釋且用飽和$NaHCO_3$水溶液中和。混合物通過相分離器，且真空濃縮濾液，得到27 mg呈淡黃色固體狀之所需外消旋產物：加熱NMR (360K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.90 - 7.70 (m, 2H), 7.63 (dd, *J* = 14.2, 8.3 Hz, 1H), 6.35 - 5.32 (m, 4H), 4.91 - 4.41

(m, 1H), 4.18 - 3.50 (m, 5H), 3.06 - 3.00 (m, 3H), 2.12 - 1.99 (m, 3H), 1.87 - 1.64 (m, 2H)。

提交外消旋混合物以用於SFC對掌性分離

【0788】 峰A，2.9 mg (89.8% ee)。4-[3-[2-氯-5-(甲磺醯亞胺醯基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(2.9 mg，5%)：ESI-MS *m/z*計算值395.12，實驗值396.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.52分鐘。**I-164**

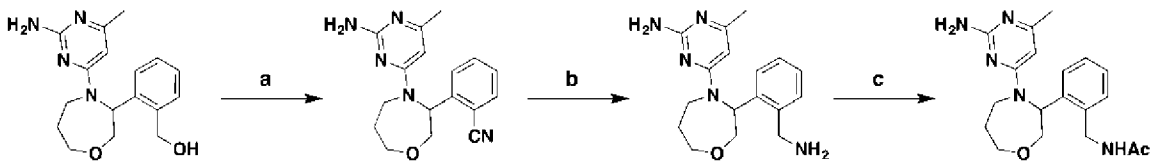
【0789】 峰B，4.3 mg (97.4% ee)。4-[3-[2-氯-5-(甲磺醯亞胺醯基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(4.3 mg，7%)：ESI-MS *m/z*計算值395.12，實驗值396.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.52分鐘。**I-165**

【0790】 峰C，3.2 mg (98% ee)。4-[3-[2-氯-5-(甲磺醯亞胺醯基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(3.2 mg，5%)：ESI-MS *m/z*計算值395.12，實驗值396.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.52分鐘。**I-166**

【0791】 峰D，4.7 mg (98% ee)。4-[3-[2-氯-5-(甲磺醯亞胺醯基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(4.7 mg，8%)：ESI-MS *m/z*計算值395.12，實驗值396.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.52分鐘。**I-167**

**實例42**

**合成流程42：(+/-)-2-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]苯甲腈、(+/-)-4-[3-[2-(胺甲基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺及(+/-)-N-[[2-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]苯基]甲基]乙醯胺**




(a) $MnO_2$，$MgSO_4$，氨水，THF；(b) $LiAlH_4$，THF；(c) $Ac_2O$，

$NEt_3$，DCM。

**(+/-)-2-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]苯甲腈I-89之形成**

【0792】向[2-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]苯基]甲醇(0.16 g，0.52 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中，添加氨水(2 mL，2 M溶液，4.00 mmol)，隨後添加無水$MgSO_4$ (1.07 g，8.89 mmol)及最終添加$MnO_2$ (135 μL，7.78 mmol)。第二天上午，添加1 g另外$MgSO_4$、1 g另外$MnO_2$及氨水(4 mL，2 M，8.000 mmol)，且在45℃下加熱混合物。在1 h之後，藉助於含10% MeOH之EtOAc，使反應混合物經由矽藻土過濾，且真空濃縮。添加乙醚，且過濾出160 mg所需產物：高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.76 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.55 (dd, *J* = 10.6, 5.2 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.38 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 13.6, 5.1 Hz, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 2H), 3.74 (dd, *J* = 15.3, 12.7 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 14.6, 12.1 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.83 - 1.75 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值309.16，實驗值310.22 $(M+1)^+$；滯留時間：0.55分鐘。

**(+/-)-4-[3-[2-(胺甲基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺I-94之形成**

【0793】在氮氣下，在用冰浴冷卻之情況下，向2-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]苯甲腈(0.055 g，0.177 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中，添加$LiAlH_4$ (0.034 g， 0.873 mmol)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。小心地逐滴添加水，且隨後添加二氯甲烷。藉助於

飽和碳酸氫鈉水溶液，經由矽藻土過濾反應混合物。分離各層，且水層用二氯甲烷再萃取且真空濃縮。將殘餘物直接負載於30 g ISCO c18-aq管柱上，且藉由逆相，用0.1% TFA/$H_2O$及0.1% TFA/$CH_3CN$運行來純化。真空濃縮純級分，且隨後將其溶解於MeOH中且通過SPE碳酸氫鹽柱(Agilent Stratospheres 500 mg/6 mL)且真空濃縮，得到粉紅色油。添加乙醚，且超聲處理混合物，且過濾出43 mg所需產物：高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.37 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (tt, *J* = 7.4, 5.9 Hz, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.54 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.47 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 13.5, 4.9 Hz, 1H), 4.00 - 3.80 (m, 3H), 3.75 (dd, *J* = 13.5, 9.7 Hz, 1H), 3.59 (ddd, *J* = 16.7, 14.1, 7.3 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.76 (s, 4H)；ESI-MS *m/z*計算值313.19，實驗值314.23 $(M+1)^+$；滯留時間：0.48分鐘。

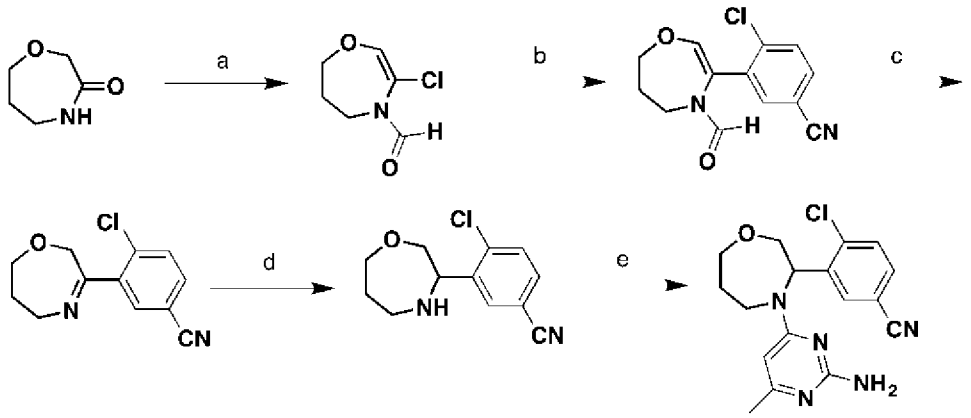
**(+/-)-N-[[2-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]苯基]甲基]乙醯胺I-95之形成**

【0794】 在室溫下，向4-[3-[2-(胺甲基)苯基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.015 g，0.049 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中，添加三乙胺(0.035 mL，0.251 mmol)，隨後添加乙酸酐(0.006 mL，0.064 mmol)。在20分鐘之後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液及二氯甲烷，且分離各層。水層用二氯甲烷再萃取。藉助於相分離器分離各層，且真空濃縮有機物，得到2.8 mg所需產物：高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.07 (br s, 1H), 7.28 - 7.13 (m, 4H), 5.75 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.48-5.44 (m, 1H), 4.76 (dd, *J* = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 4.42-4.22 (m, 2H), 3.98 (dd, *J* = 13.6, 4.9 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.78 -

3.64 (m, 2H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.76 (dd, *J* = 8.2, 4.2 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值355.20，實驗值356.28 $(M+1)^+$；滯留時間：0.53分鐘。

**實例43**

**合成流程43：(+/-)-3-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-苯甲腈.I-65**




(a) DMF，$POCl_3$；(b) 2-氯-5-腈苯基硼酸，$PdCl_2(PPh_3)_2$，$Et_3N$，DMF，70℃；(c) nBuLi，2-MeTHF，-78℃；(d) $NaBH_4$，2-MeTHF，MeOH；(e) 4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺，NMP，160℃。

**3-氯-6,7-二氫-1,4-噁氮呯-4(5*H*)-甲醛之形成**

【0795】向配備有頂置式攪拌器、溫度探針、加料漏斗、氮氣進口及回流冷凝器之3頸2 L圓底燒瓶，饋入含DMF (150 mL，1.94 mol)之二氯甲烷(300 mL)。攪拌混合物5分鐘，且隨後冷卻至0℃。在維持內部溫度低於6℃同時，在30分鐘內，添加含$POCl_3$ (90 mL，0.97 mol)之二氯甲烷(100 mL)。使反應混合物升溫至40℃，且在此溫度下攪拌45分鐘。在40分鐘內，添加含1,4-氧氮雜環庚烷-3-酮(50 g，0.43 mol)之二氯甲烷(300 mL)，觀測放熱，將內部溫度維持在~40℃。在此溫度下攪拌所得反應混合物90分鐘，此時TLC (10% 甲醇/二氯甲烷)及LCMS分析顯示起始

物質耗盡，主峰RT = 0.51分鐘$(M+H)^+$ 189/191，該主峰對應於脒中間物。將反應混合物冷卻至環境溫度，倒入碎冰(1.2 L)中，且隨後在1小時內使其溫熱至環境溫度，且攪拌另外1小時。分離水層，用固體$K_2CO_3$鹼化直至pH 9為止，使其至環境溫度，在此溫度下攪拌12小時。反應混合物用二氯甲烷(300 mL)稀釋，且分離有機層。用二氯甲烷(2 × 100 mL)萃取水層。經合併之有機萃取物經$Na_2SO_4$脫水，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠層析(330 g isco管柱線性梯度，20 CV，0%→50%乙酸乙酯/庚烷(其含有1% $Et_3N$))來純化殘餘物，得到呈澄清無色油狀之3-氯-6,7-二氫-5*H*-1,4-噁氮呼-4-甲醛(40 g，57%)，其含有痕量DMF。

**4-氯-3-(4-甲醯基-4,5,6,7-四氫-1,4-噁氮呼-3-基)苯甲腈之形成**

【0796】 在氮氣下，向具有減壓閥帽之20 mL小瓶饋入(2-氯-5-氰基-苯基)硼酸(2.98 g，16.43 mmol)、3-氯-6,7-二氫-5*H*-1,4-噁氮呼-4-甲醛(2.00 g，11.76 mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.40 g，0.58 mmol)、DMF (9 mL)及三乙胺(5.0 mL，35.9 mmol)。在70℃下加熱混合物隔夜。添加水、鹽水及EtOAc，且隨後分離各層。水層用EtOAc再萃取，且經合併之有機物用水(×3)洗滌，脫水($MgSO_4$)，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析(120 g ISCO管柱；0-100% EtOAc/庚烷)進行純化，得到呈淺綠色固體狀之所需產物(1.5 g，49%)：$^1$H NMR (400 MHz, ACN) δ 7.85 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.28 - 4.24 (m, 2H), 4.00 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.11 - 2.05 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值262.05，實驗值263.08 $(M+1)^+$；滯留時間：0.74分鐘。

**4-氯-3-(2,5,6,7-四氫-1,4-噁氮呼-3-基)苯甲腈之形成**

【0797】在氮氣氛圍下，在2分鐘內，向在-78℃下之4-氯-3-(4-甲醯基-6,7-二氫-5*H*-1,4-噁氮呯-3-基)苯甲腈(1.5 g，5.7 mmol)於2-MeTHF (23 mL)中之溶液中，添加nBuLi (4.7 mL，1.6 M，7.5 mmol)。添加水，且隨後移除冷浴。用二氯甲烷萃取，藉助於相分離器分離各層。水層用二氯甲烷再萃取，且經由相分離器再次分離各層，且濃縮經合併之有機物，得到所需產物(1.34 g，100%)：ESI-MS *m/z*計算值234.06，實驗值235.11 $(M+1)^+$；滯留時間：0.74分鐘。

**(+/-)-4-氯-3-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯甲腈及(+/-)-3-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯甲腈之形成**

【0798】向4-氯-3-(2,5,6,7-四氫-1,4-噁氮呯-3-基)苯甲腈(1.34 g，5.71 mmol)於2-MeTHF (15 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (2.16 g，57.10 mmol)並在室溫下攪拌隔夜。反應混合物於冰浴中冷卻，且添加MeOH (5 mL)。在10分鐘之後，移除冷浴，且繼續在室溫下攪拌。在50℃下加熱反應物隔夜。添加水及過量固體$K_2CO_3$，且部分濃縮混合物。添加二氯甲烷，且繼續攪拌隔夜。藉助於相分離器分離各層。水層用二氯甲烷再萃取，且再次經由相分離器分離各層，且真空濃縮經合併之有機物。經由矽膠層析，用40 g isco管柱，使用0-100% EtOAc/庚烷梯度，隨後0-30% MeOH/二氯甲烷來純化粗殘餘物，得到283 mg呈淡黃色油狀之所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.01 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.75 (dt, *J* = 6.2, 3.1 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.92 - 2.83 (m, 1H) 1.86 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值236.07，實驗值237.14 $(M+1)^+$；滯留時間：0.52分鐘。

【0799】亦在再純化一些級分之後，分離出副產物3-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯甲腈：100 g ISCO c18-aq逆相管柱，用0.1% TFA/$H_2O$及0.1% TFA/$CH_3CN$運行，且真空濃縮純級分。將殘餘物溶解於MeOH中，且通過SPE碳酸氫鹽柱(Agilent Stratospheres 500 mg/6 mL)且濃縮，得到64 mg呈無色油狀之所需產物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.81 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 9.0, 3.4 Hz, 1H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 3.69 (dd, J = 12.4, 6.1 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J* = 12.2, 9.1 Hz, 1H), 3.08 - 3.01 (m, 1H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 1.85 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值202.11，實驗值203.14 $(M+1)^+$；滯留時間：0.5分鐘。

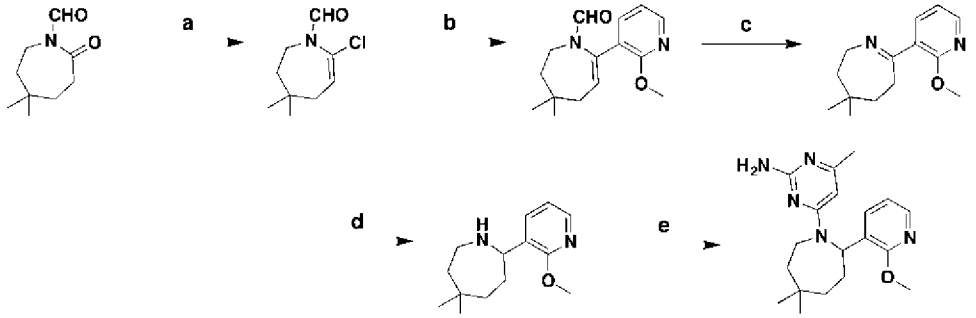
**(+/-)-3-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-苯甲腈I-65之形成**

【0800】在160℃下，在閃爍小瓶中，在加熱塊上，加熱4-氯-3-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯甲腈(0.078 g，0.333 mmol)及4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.047 g，0.330 mmol)於NMP (0.60 mL)中之混合物。使混合物冷卻至室溫，且直接負載於50 g ISCO c18-aq管柱上，且藉由逆相，用0.1% TFA/$H_2O$及0.1% TFA/$CH_3CN$運行來純化。部分真空濃縮純級分。添加1M NaOH，且混合物用二氯甲烷萃取兩次。藉助於相分離器分離各層，且真空濃縮有機物。用乙醚濕磨，得到64 mg呈白色固體狀之所需產物：高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.72 - 7.61 (m, 3H), 5.69 (s, 1H), 5.55 (dd, *J* = 9.9, 4.9 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.46 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 13.5, 4.9 Hz, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.83 - 1.75 (m, 2H)；

ESI-MS *m/z*計算值343.12，實驗值344.17 $(M+1)^+$；滯留時間：0.59分鐘。

**實例44**

**合成流程44：(+/-)-4-[2-(2-甲氧基-3-吡啶基)-5,5-二甲基-氮雜環庚烷-1-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺**I-64




(a) $POCl_3$，$CH_2Cl_2$；(b) (2-甲氧基-3-吡啶基)硼酸，$PdCl_2(PPh_3)_2$，$Et_3N$，DMF；(c) n-BuLi，THF，-78℃；(d) $LiBH_4$，THF；(e) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，NMP，150℃

**(+/-)-7-氯-4,4-二甲基-2,3,4,5-四氫-1*H*-氮呼-1-甲醛之形成**

【0801】在氮氣氛圍下，向具有電磁攪拌器之250 mL圓底燒瓶饋入含DMF (8.2 mL，106 mmol)之二氯甲烷(15 mL)，且在冰浴中冷卻至0℃。在5分鐘內，添加含$POCl_3$ (5 mL，53.6 mmol)之二氯甲烷(10 mL)。使反應混合物溫熱至40℃，且在此溫度下攪拌30分鐘。在10分鐘內，添加含5,5-二甲基氮雜環庚烷-2-酮(2.5 g，17.7 mmol)之二氯甲烷(20 mL)。在此溫度下攪拌所得反應混合物4小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，倒入碎冰(200 mL)中，且隨後在1 h內使其溫熱至環境溫度，且攪拌另外1 h。水層用固體$K_2CO_3$鹼化，直至pH 9-10為止，且在室溫下攪拌過週末。反應混合物用二氯甲烷(200 mL)稀釋，且分離有機層。用二氯甲烷萃取水層。經合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經由相分離器分離且真空

濃縮。藉由矽膠層析，使用80 g isco管柱(0-40% EtOAc/$CH_2Cl_2$梯度)來純化殘餘物，得到1.56公克所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.53 - 8.04 (m, 1H), 5.92 - 5.77 (m, 1H), 3.56 - 3.38 (m, 2H), 2.05 - 1.82 (m, 2H), 1.63 - 1.39 (m, 2H), 0.97 - 0.83 (m, 6H)。

**(+/-)-7-(2-甲氧基-3-吡啶基)-4,4-二甲基-3,5-二氫-2H-氮呼-1-甲醛之形成**

【0802】 在氮氣下，於70℃下，在具有減壓閥帽之20 mL小瓶中，加熱(2-甲氧基-3-吡啶基)硼酸(0.86 g，5.61 mmol)、7-氯-4,4-二甲基-3,5-二氫-2*H*-氮呼-1-甲醛(0.74 g，3.74 mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$ (128 mg，0.182 mmol)、DMF (8 mL)、$NEt_3$ (2 mL，14.4 mmol)之混合物2 h。添加水及EtOAc且分離各層。水層用EtOAc再萃取，且經合併之有機物用水洗滌，隨後用鹽水洗滌，脫水(硫酸鈉)，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析(40 g GOLD管柱；0-75% EtOAc/庚烷)進行純化，得到750 mg呈棕色油狀之所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3CN$) δ 8.14 (dd, *J* = 5.0, 1.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 7.3, 5.0 Hz, 1H), 5.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.67 - 1.63 (m, 2H), 1.01 (s, 6H)。ESI-MS *m/z*計算值260.15，實驗值261.18 $(M+1)^+$；滯留時間：0.85分鐘。

**7-(2-甲氧基-3-吡啶基)-4,4-二甲基-2,3,5,6-四氫氮呼之形成**

【0803】 在氮氣下，向在-78℃下之7-(2-甲氧基-3-吡啶基)-4,4-二甲基-3,5-二氫-2*H*-氮呼-1-甲醛(0.75 g，2.88 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中，添加n-BuLi (2.3 mL，1.6 M溶液，3.68 mmol)。在15分鐘之後，添加額外1 mL *n*-BuLi。在5分鐘之後，用水淬滅反應物，且溫熱至室溫。添加鹽水，且用二氯甲烷萃取混合物。真空濃縮，得到669 mg呈棕

色油狀之所需產物：ESI-MS *m/z*計算值232.16，實驗值233.17 $(M+1)^+$；滯留時間：0.57分鐘。

**2-(2-甲氧基-3-吡啶基)-5,5-二甲基-氮雜環庚烷之形成**

【0804】 在RT下，向7-(2-甲氧基-3-吡啶基)-4,4-二甲基-2,3,5,6-四氫氮呼(300 mg，1.29 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中，添加$LiBH_4$ (250 mg，11.5 mmol)，且攪拌混合物隔夜。添加1M HCl (1 mL)，且混合物用DCM萃取兩次。藉助於相分離器分離各層，且濃縮有機物，得到72 mg呈淡黃色油狀之所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.99 (dd, J = 4.9, 1.9 Hz, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 6.93 (dd, J = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 8.1, 3.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 1.74 (ddd, J = 10.4, 7.8, 3.9 Hz, 1H), 1.52 - 1.38 (m, 5H), 0.92 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)。ESI-MS *m/z*計算值234.17，實驗值235.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.57分鐘

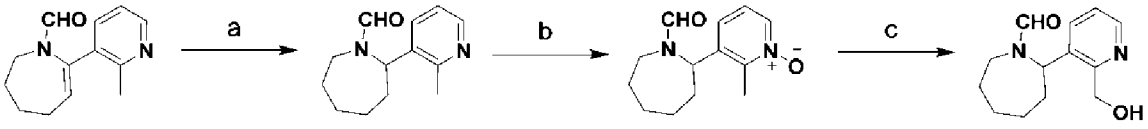
**4-[2-(2-甲氧基-3-吡啶基)-5,5-二甲基-氮雜環庚烷-1-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺之形成**

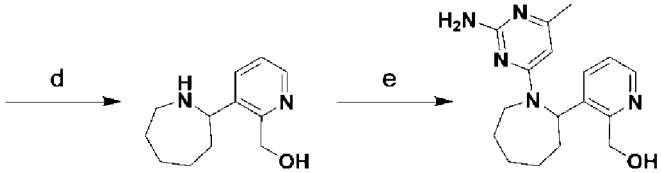
【0805】 在微波中，在175℃下，加熱2-(2-甲氧基-3-吡啶基)-5,5-二甲基-氮雜環庚烷(0.21 g，0.88 mmol)及4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.11 g，0.77 mmol)於NMP (1.3 mL)中之混合物30分鐘。在逆相50 g ISCO c18-aq管柱上，用0.1% TFA/$H_2O$及0.1% TFA/$CH_3CN$運行，進行純化。部分濃縮純級分，添加一定量之1M NaOH，且用二氯甲烷萃取兩次。藉助於相分離器分離各層，且真空濃縮有機物，得到18 mg呈黃色固體狀之所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.00 (dd, *J* = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 6.86 (dd, *J* = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.38 (s,

2H), 5.12 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.43 - 3.32 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.54 - 1.23 (m, 4H), 0.96 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)；ESI-MS *m/z*計算值341.22，實驗值342.23 $(M+1)^+$；滯留時間：0.67分鐘。

**實例45**

**合成流程45：(+/-)-[3-[1-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)氮雜環庚烷-2-基]-2-吡啶基]甲醇I-57**




(a) $H_2$，10% Pd/C，MeOH，EtOAc，AcOH；(b) mCPBA，DCM；(c) TFAA，DCM，隨後$Na_2CO_3$水溶液；(d)濃HCl，100℃；(e) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，NMP，150℃

**(+/-)-2-(2-甲基-3-吡啶基)氮雜環庚烷-1-甲醛之形成**

【0806】在氫氣氛圍下，攪拌7-(2-甲基-3-吡啶基)-2,3,4,5-四氫氮呯-1-甲醛(1.60 g，7.40 mmol)、Pd/C (10% Degussa濕潤類型，400 mg)、MeOH (10 mL)、EtOAc (10 mL)及AcOH (2 mL)之混合物。在2小時之後，藉助於MeOH，反應混合物經由矽藻土過濾，且隨後真空濃縮，得到1.61 g呈淡黃色油狀之所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.27 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.15 (dd, *J* = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 12.8, 4.7 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 15.0, 4.9

Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 14.8, 10.2 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.82 - 1.61 (m, 2H), 1.37 - 1.28 (m, 4H)。ESI-MS *m/z*計算值218.14，實驗值219.17 $(M+1)^+$；滯留時間：0.49分鐘。

**(+/-)-2-(2-甲基-3-吡啶基)氮雜環庚烷-1-甲醛之形成**

【0807】 向2-(2-甲基-3-吡啶基)氮雜環庚烷-1-甲醛(1.61 g，7.38 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中，添加mCPBA (2.54 g，14.80 mmol)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。過濾出白色固體，用一定量之二氯甲烷洗滌。小心地向濾液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液。有機物用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌第二次。藉助於相分離器分離各層，且真空濃縮有機物，得到600 mg呈黃色油狀之所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.18 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.04 - 4.95 (m, 1H), 3.89 (dd, *J* = 15.1, 5.3 Hz, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.11 - 1.83 (m, 2H), 1.82 - 1.59 (m, 2H), 1.32 (d, *J* = 5.8 Hz, 4H)；ESI-MS *m/z*計算值234.14，實驗值235.16 $(M+1)^+$；滯留時間：0.53分鐘。

**(+/-)-2-[2-(羥甲基)-3-吡啶基]氮雜環庚烷-1-甲醛之形成**

【0808】 在室溫下，向2-(2-甲基-1-氧離子基-吡啶-1-鎓-3-基)氮雜環庚烷-1-甲醛(0.60 g，2.56 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液中，添加TFAA (0.36 mL，2.59 mmol)。在7小時之後，小心地添加飽和$Na_2CO_3$水溶液，且繼續攪拌隔夜。添加水及二氯甲烷。藉助於相分離器分離各層。水層用二氯甲烷再萃取，且再次經由相分離器分離各層，且真空濃縮經合併之有機物。經由矽膠層析，用12 g isco GOLD管柱，使用0-12.5% MeOH/二氯甲烷來純化粗殘餘物，得到324 mg呈棕色固體狀之所需產

物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 7.0, 4.0 Hz, 1H), 4.91 (dd, *J* = 12.4, 7.0 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J* = 12.4, 3.9 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 14.9, 4.5 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 15.0, 10.2 Hz, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.97 - 1.70 (m, 3H), 1.38 - 1.22 (m, 4H)；ESI-MS *m/z*計算值234.14，實驗值235.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.48分鐘。

**(+/-)-[3-(氮雜環庚烷-2-基)-2-吡啶基]甲醇之形成**

【0809】 在100℃下，加熱2-[2-(羥甲基)-3-吡啶基]氮雜環庚烷-1-甲醛(0.28 g，1.20 mmol)及HCl (1.5 mL，38 w/v%，15.6 mmol)之混合物隔夜。在逆相50 g ISCO c18-aq管柱上，用0.1% TFA/$H_2O$及0.1% TFA/$CH_3CN$運行，進行純化。真空濃縮純級分，且隨後將其溶解於MeOH中且通過SPE碳酸氫鹽柱(Agilent Stratospheres 5 g/60 mL)，且濃縮，得到150 mg呈橙色油狀之所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.35 (dd, *J* = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 4.62 (dd, *J* = 28.7, 12.7 Hz, 2H), 4.00 (dd, *J* = 9.4, 3.5 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 11.6, 6.6 Hz, 1H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 1.87 (ddd, *J* = 13.9, 6.6, 3.2 Hz, 1H), 1.80 - 1.72 (m, 1H), 1.72 - 1.45 (m, 6H)；ESI-MS *m/z*計算值206.14，實驗值207.19 $(M+1)^+$；滯留時間：0.25分鐘。

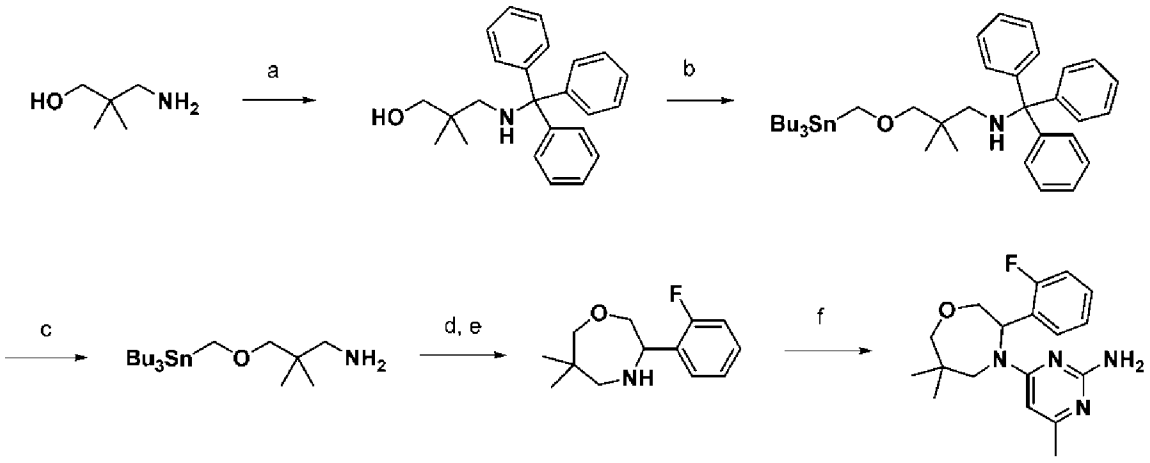
**(+/-)-[3-[1-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)氮雜環庚烷-2-基]-2-吡啶基]甲醇之形成**

【0810】 在170℃下，在閃爍小瓶中，將[3-(氮雜環庚烷-2-基)-2-吡

啶基]甲醇(0.15 g，0.72 mmol)及4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.09 g，0.66 mmol)之混合物攪拌於NMP (1 mL)中3 h。在逆相50 g ISCO c18-aq管柱上，用0.1% TFA/$H_2O$及0.1% TFA/$CH_3CN$運行，進行純化。真空濃縮純級分，且隨後添加HCl (2 mL，2 M，4.00 mmol)及MeCN (5 mL)，且再次真空濃縮，得到119 mg呈灰白色固體之所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, $D_2O$) δ 8.55 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.46 - 5.36 (m, 2H), 5.14 - 5.07 (m, 1H), 4.08 (dd, *J* = 15.5, 4.5 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 15.7, 10.8 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.05 - 1.77 (m, 4H), 1.60-1.25 (m, 3H)；ESI-MS *m/z*計算值313.19，實驗值314.23 $(M+1)^+$；滯留時間：0.49分鐘。

**實例46**

**合成流程46：(+/-)-4-(3-(2-氟苯基)-6,6-二甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺I-49**




(a) 三苯甲基氯，$Et_3N$，$CH_2Cl_2$；(b) NaH，DMF，三丁基(碘甲基)錫烷；(c) 2,2,2-三氟乙醇，AcOH，$CH_2Cl_2$；(d) 2-氟苯甲醛；4Å分子篩，$CH_2Cl_2$；(e) 2,6-二甲基吡啶，$Cu(OTf)_2$，六氟異丙醇，$CH_2Cl_2$；(f) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，NMP，150℃。

**2,2-二甲基-3-(三苯甲基胺基)丙-1-醇之形成**

【0811】向在0℃下之3-胺基-2,2-二甲基-丙-1-醇(5.1 g，49.2 mmol)及三乙胺(13.5 mL，96.9 mmol)於$CH_2Cl_2$ (50 mL)中之溶液中，逐滴添加三苯甲基氯(13.6 g，48.8 mmol)於$CH_2Cl_2$ (50 mL)中之溶液。攪拌反應混合物48小時，逐漸升溫至室溫。反應混合物用50 mL水洗滌，且有機層用50 mL $CH_2Cl_2$萃取。濃縮經合併之有機相至乾燥，且經由矽膠層析，用0-25% EtOAc/庚烷溶離來純化。合併純級分且真空濃縮，得到14.4 g (85%)呈無色油狀之所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 - 7.42 (m, 6H), 7.36 - 7.29 (m, 6H), 7.27 - 7.21 (m, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.17 (s, 2H), 0.89 (s, 6H)；ESI-MS *m/z*計算值345.21，實驗值346.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.82分鐘。

**2,2-二甲基-3-((三丁基錫烷基)甲氧基)-*N*-三苯甲基丙-1-胺之形成**

【0812】在氮氣下，氫化鈉(1.0 g，26.0 mmol，60%於礦物油中)用庚烷洗滌，隨後懸浮於無水DMF (85 mL)中，且冷卻至0℃。在15分鐘內，逐滴添加2,2-二甲基-3-(三苯甲基胺基)丙-1-醇(6.0 g，17.4 mmol)於DMF (85 mL)中之溶液，且隨後使反應物溫熱至室溫且攪拌1小時。將混合物再次冷卻至0℃，且隨後逐滴添加三丁基(碘甲基)錫烷(8.2 g，19.0 mmol)。在0℃下攪拌反應物，在4小時內逐步升溫至室溫。在0℃下，藉由減緩添加85 mL飽和氯化銨水溶液來淬滅反應物。分離各層，且用水洗滌有機層。濃縮有機層，將其溶解於500 mL MTBE中且用3 × 150 mL水洗滌。濃縮有機層至乾燥，無水負載至矽藻土上，且經由矽膠層析，用0-35% EtOAc/庚烷溶離來純化。合併純級分且濃縮，得到4.55 g (40%)呈淺黃色油狀之產物：$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 - 7.54 (m, 7H), 7.32 (dd, *J* = 8.4, 6.9 Hz, 7H), 7.25 - 7.18 (m, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.17 (s,

2H), 2.04 (d, $J$ = 7.8 Hz, 2H), 1.85 (t, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 5H), 1.38 - 1.30 (m, 10H), 0.98 - 0.93 (m, 18H)；ESI-MS *m/z*計算值649.34，實驗值649.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.95分鐘。

**2,2-二甲基-3-((三丁基錫烷基)甲氧基)丙-1-胺之形成**

【0813】 將2,2-二甲基-3-((三丁基錫烷基)甲氧基)-*N*-三苯甲基丙-1-胺(4.55 g，7.02 mmol)溶解於二氯甲烷(150 mL)、2,2,2-三氟乙醇(43 mL)及乙酸(22 mL)中，且在室溫下攪拌隔夜。藉由在90分鐘內逐份添加飽和碳酸氫鈉水溶液中和反應物。移出有機層，且水層用二氯甲烷萃取三次。經合併之有機相經硫酸鎂脫水，過濾且真空濃縮，得到4.7 g含有白色ppt之淺黃色油。經由矽膠層析，用0-5% MeOH/二氯甲烷+ 0.1%三乙胺溶離來純化粗產物。合併純級分且濃縮，得到1.21 g (42%)呈無色油狀之產物：$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.68 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.52 (s, 2H), 1.60 - 1.45 (m, 6H), 1.36 - 1.28 (m, 6H), 0.95 - 0.87 (m, 15H), 0.86 (s, 6H)；ESI-MS *m/z*計算值407.22，實驗值408.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.76分鐘。

**(+/-)-3-(2-氟苯基)-6,6-二甲基-1,4-氧氮雜環庚烷之形成**

【0814】 向2,2-二甲基-3-((三丁基錫烷基)甲氧基)丙-1-胺(1.21 g，2.979 mmol)於無水二氯甲烷(8 mL)中之溶液中，添加2-氟苯甲醛(0.33 mL，2.25 mmol)，隨後添加4Å分子篩(0.32 g)。在室溫下攪拌混濁無色混合物2小時，隨後經由矽藻土過濾。過濾墊用55 mL二氯甲烷沖洗，且將濾液儲存在氮氣下。在於氮氣下含有六氟異丙醇(15 mL)之單獨250 mL圓底燒瓶中，添加無水2,6-二甲基吡啶(0.35 mL，3.02 mmol)，隨後添加$Cu(OTf)_2$ (0.19 g，2.99 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時，隨後添加上

文所製備之亞胺溶液。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，且用飽和碳酸氫鈉水溶液及10%氫氧化銨之75 mL 2:1混合物淬滅。攪拌混合物15分鐘，且隨後分離。用2 × 75 mL二氯甲烷萃取水層。經合併之有機物用鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾且真空濃縮。經由矽膠層析，用0-8% MeOH/二氯甲烷溶離來純化粗材料。合併純級分且濃縮，得到90 mg (13%)所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (td, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 7.14 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.02 (ddd, *J* = 10.5, 8.1, 1.3 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 9.9, 4.4 Hz, 1H), 4.05 (ddd, *J* = 12.0, 4.4, 0.7 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.50 - 3.41 (m, 2H), 2.86 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 0.98 (s, 6H)。ESI-MS *m/z*計算值223.14，實驗值224.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.56分鐘。

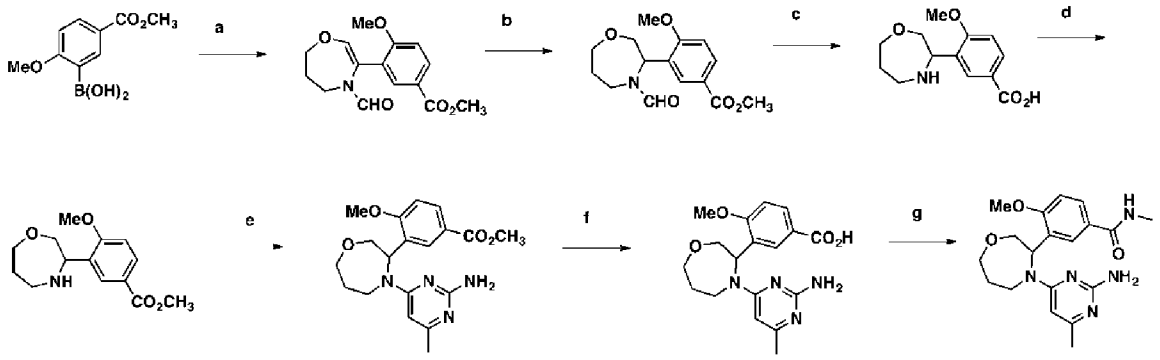
**(+/-)-4-(3-(2-氟苯基)-6,6-二甲基-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺I-49之形成**

【0815】在密封管中，在150℃下，加熱3-(2-氟苯基)-6,6-二甲基-1,4-氧氮雜環庚烷(0.09 g，0.38 mmol)及4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.06 g，0.38 mmol)於NMP (1.2 mL)中之混合物150分鐘。經由逆相層析，用5-50% MeCN/水+ 0.1% TFA溶離來純化反應混合物。合併純級分，使用碳酸氫鈉溶液中和且用EtOAc萃取。有機層經硫酸鎂脫水，過濾，真空濃縮且凍乾，得到12 mg (9%)所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) (加熱，360K) δ 7.30 - 7.18 (m, 2H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.47 - 5.35 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 1H), 3.71 (dd, *J* = 13.4, 11.0 Hz, 1H), 3.53 - 3.38 (m, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 0.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 6H)；ESI-MS *m/z*計算值

330.18，實驗值331.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.74分鐘。

**實例47**

**合成流程47：(+/-)-3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-甲氧基-*N*-甲基苯甲醯胺I-82**




(a) 3-氯-6,7-二氫-5H-1,4-噁氮呼-4-甲醛，$PdCl_2$(dppf)，DMF，$NaHCO_3$，$H_2O$，80℃，微波輻射；(b) $H_2$，Pd/C，MeOH-EtOAc；(c) HCl，MeOH，100℃；(d)重氮甲基(三甲基)矽烷，甲苯，MeOH；(e) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，NMP，150℃；(f) LiOH，MeOH，$H_2O$；(g) $MeNH_2$，HATU，$Et_3N$，DMF。

**3-(4-甲醯基-4,5,6,7-四氫-1,4-噁氮呼-3-基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯之形成**

【0816】在微波反應器中，在80℃下，加熱3-氯-6,7-二氫-5*H*-1,4-噁氮呼-4-甲醛(2.0 g，12.4 mmol)、(2-甲氧基-5-甲氧羰基-苯基)硼酸(2.6 g，12.4 mmol)及$PdCl_2$(dppf) (1.0 g，1.3 mmol)於DMF (37 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(12 mL)中之混合物30分鐘。反應混合物用水稀釋，用水洗滌，且隨後濃縮有機相至乾燥。經由矽膠層析，用40-100% EtOAc/庚烷，隨後10% MeOH/二氯甲烷沖洗液溶離，來純化所得殘餘物。合併含有所需產物之級分，且真空濃縮，得到2.4 g (63%)呈無色油狀之所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H),

4.24 (dd, *J* = 6.3, 5.3 Hz, 2H), 4.06 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.18 - 2.09 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值291.11，實驗值290.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.9分鐘。

**(+/-)-3-(4-甲醯基-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯之形成**

【0817】 在55 psi氫氣下，將3-(4-甲醯基-4,5,6,7-四氫-1,4-噁氮呼-3-基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯(2.4 g，8.2 mmol)及Pd/C (1.5 g，0.7 mmol)於乙酸乙酯(25 mL)及MeOH (25 mL)中之混合物振盪隔夜。經由矽藻土過濾反應混合物，且濃縮所得濾液至乾燥。經由矽膠層析，用40-100% EtOAc/庚烷溶離來純化所得殘餘物。將含有所需產物之幾種混合級分按原樣用於下一步驟：ESI-MS *m/z*計算值293.13，實驗值294.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.77分鐘。

**(+/-)-4-甲氧基-3-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯甲酸鹽酸鹽之形成**

【0818】 在100℃下，攪拌3-(4-甲醯基-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯(2.4 g，8.2 mmol)於MeOH (40 mL)及濃HCl (40 mL，12.1 M溶液，484.0 mmol)中之溶液隔夜。濃縮混合物至乾燥。將產物溶解於MeOH中，且稀釋至二乙醚中，隨後過濾且乾燥，得到2.2 g (84%)白色固體：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.12 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (ddd, *J* = 8.7, 3.3, 2.1 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.77 - 4.55 (m, 1H), 4.00 (dd, *J* = 13.5, 8.9 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 3.91 - 3.85 (m, 2H), 3.49 - 3.41 (m, 2H), 3.26 (ddd, *J* = 13.4, 9.4, 3.4 Hz, 1H), 2.83 (ddt, *J* = 47.7, 12.7, 7.3 Hz, 0.5H), 2.31 - 2.05 (m, 1H), 2.05 - 1.75 (m, 0.5H)；ESI-MS *m/z*計算值251.12，實驗值252.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.5分鐘。

**(+/-)-4-甲氧基-3-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯甲酸甲酯之形成**

【0819】 向4-甲氧基-3-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯甲酸鹽酸鹽(0.53 g，1.65 mmol)於甲苯(22 mL)及MeOH (2.5 mL)中之溶液中，添加含重氮甲基(三甲基)矽烷(0.84 mL，2 M溶液，1.69 mmol)之己烷。攪拌混合物15分鐘，隨後濃縮至乾燥，得到487 mg無色油狀物：ESI-MS *m/z*計算值265.13，實驗值266.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.57分鐘。

**(+/-)-3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯之形成**

【0820】 在150℃下，在密封管中，攪拌4-甲氧基-3-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯甲酸甲酯(0.44 g，1.65 mmol)及4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.26 g，1.82 mmol)於NMP (5.5 mL)中之混合物4小時。混合物用水稀釋，且用EtOAc萃取。濃縮有機層至乾燥，且經由矽膠層析，用0-12% MeOH/二氯甲烷溶離來純化所得殘餘物。合併純級分且真空濃縮，得到89 mg (14%)所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) (加熱，360K) δ 7.89 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.60 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (dt, *J* = 12.0, 3.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.80 (dt, *J* = 7.7, 4.2 Hz, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值372.18，實驗值373.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.66分鐘。

**(+/-)-3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-甲氧基苯甲酸三氟乙酸鹽之形成**

【0821】 向3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-

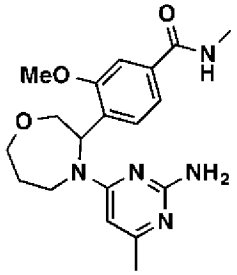
基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯(0.090 g，0.230 mmol)於MeOH (1 mL)及水(1 mL)中之溶液中，添加LiOH (0.025 g，1.044 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時，用1 M HCl酸化，且藉由逆相層析，用10-90% MeCN/水+0.1% TFA溶離來純化混合物。合併純級分，濃縮且凍乾，得到50 mg (58%)所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) (加熱，360K) δ 7.92 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 4H), 3.80 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.64 (dt, *J* = 12.2, 7.4 Hz, 1H), 2.33 - 1.65 (m, 6H)；ESI-MS *m/z*計算值358.16，實驗值359.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.6分鐘。

**(+/-)-3-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-4-甲氧基-*N*-甲基苯甲醯胺I-82之形成**

【0822】 向3-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-苯甲酸(三氟乙酸鹽) (0.085 g，0.180 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中，添加HATU (0.102 g，0.268 mmol)，隨後添加$Et_3N$ (0.125 mL，0.897 mmol)。在攪拌10分鐘之後，添加含甲胺(0.700 mL，2 M，1.40 mmol)之THF，且攪拌反應物隔夜。反應混合物用水稀釋，且用EtOAc萃取。濃縮有機層至乾燥，且經由矽膠層析，用0-10% MeOH/二氯甲烷溶離來純化。合併純級分，真空濃縮，得到所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) (加熱，360K) δ 7.90 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 27.7 Hz, 3H), 5.25 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.45 (dd, *J* = 14.5, 11.2 Hz, 1H), 2.74 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.34 (dt, *J* = 14.0, 6.9 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.97 - 1.62 (m, 2H), 1.52 (q, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.43 -

1.21 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值369.22，實驗值370.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.68分鐘。

【0823】 根據合成流程47製備以下類似物：

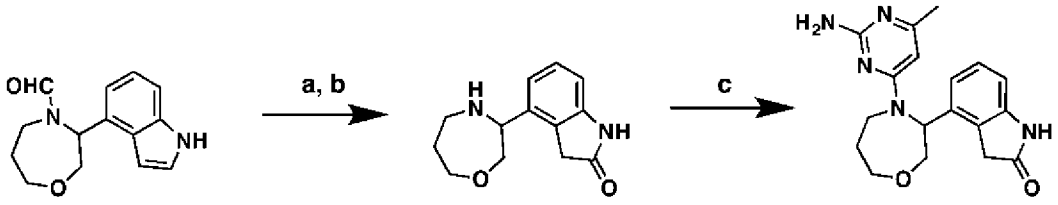


**(+/-)-4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-3-甲氧基-*N*-甲基苯甲醯胺I-83**

【0824】 $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) (加熱，360K) δ 8.12 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.24 (dd, *J* = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 4H), 3.81 (dt, *J* = 13.4, 7.9 Hz, 2H), 3.60 (ddd, *J* = 12.1, 9.4, 5.1 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.91 - 1.74 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值371.20，實驗值372.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.55分鐘。

**實例48**

**合成流程48：(+/-)-4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)吲哚啉-2-酮I-105**




(a) NBS，t-BuOH，$CH_2Cl_2$；(b) HCl水溶液(4M)，二噁烷，110℃；(c) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，NMP，150℃。

**(+/-)-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)吲哚啉-2-酮之形成**

【0825】 在室溫下，向3-(1*H*-吲哚-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲醛(0.22 g，0.91 mmol)於tBuOH (5 mL)中之懸浮液中，添加NBS (0.18 g，1.00 mmol)。在2小時之後，添加二氯甲烷(5 mL)以輔助溶解。在1小時之後，添加額外NBS (0.08 g)。在另一1小時之後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液，且混合物用二氯甲烷萃取兩次。經合併之有機物用水洗滌，且隨後藉助於相分離器分離各層，且濃縮有機物。將棕色殘餘物溶解於二噁烷(4 mL)中，且添加HCl水溶液(4 mL，4M)，且在微波反應器中在100℃下加熱混合物10 min，且隨後在110℃下加熱額外50 min。部分濃縮反應物，且隨後藉由管柱層析(C18 AQ 50g管柱；0.1% TFA-水/0.1%TFA-MeCN)來純化。濃縮純級分，且隨後將其溶解於MeOH中且通過SPE碳酸氫鹽柱(Agilent Stratospheres 5 g/60 mL)，且濃縮，得到72 mg所需產物。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.32 (s, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.89 - 3.65 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.08 (dt, *J* = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 2.80 (dt, *J* = 13.9, 7.1 Hz, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值232.12，實驗值233.26 $(M+1)^+$；滯留時間：0.46分鐘。

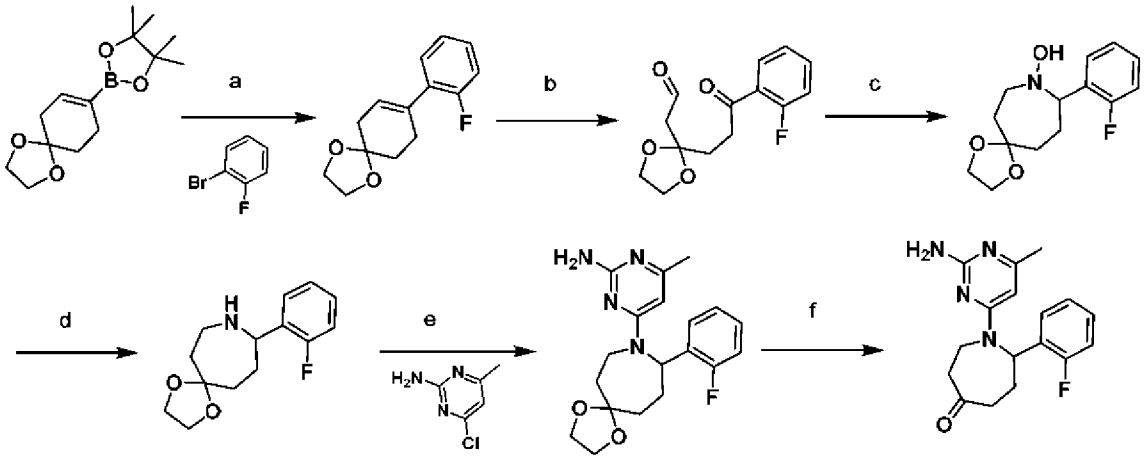
**(+/-)-4-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]吲哚啉-2-酮I-105之形成**

【0826】 在配備有減壓閥帽之反應瓶中，在150℃下，加熱4-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)吲哚啉-2-酮(0.07 g，0.30 mmol)及4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.04 g，0.28 mmol)於NMP (1.5 mL)中之混合物隔夜。使混合物冷卻至室溫，且直接負載於50 g ISCO c18-aq管柱上，且藉由逆相，用0.1%

TFA/$H_2O$及0.1% TFA/$CH_3CN$運行來純化。真空濃縮純級分，且隨後將其溶解於MeOH中且通過SPE碳酸氫鹽柱(Agilent Stratospheres 500 mg/6 mL)且濃縮，得到74.1 mg所需產物：高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.97 (s, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.98 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 13.5, 9.6 Hz, 2H), 3.45 (t, *J* = 15.5 Hz, 3H), 3.24 (d, *J* = 22.5 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.66 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值339.17，實驗值340.25 $(M+1)^+$；滯留時間：0.51分鐘。

**實例49**

**合成流程49：(+/-)-4-(9-(2-氟苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.6]十一烷-8-基)-6-甲基嘧啶-2-胺及(+/-)-1-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-7-(2-氟苯基)氮雜環庚烷-4-酮**




(a) $PdCl_2$(dppf)，$NaHCO_3$水溶液，DME，80℃；(b)臭氧，$CH_2Cl_2$，-78℃，隨後$Ph_3P$；(c) $NH_2OH$-HCl，$NaCNBH_3$，MeOH；(d) $H_2$，Pd/C，MeOH；(e) EtOH，180℃；(f) HCl，丙酮，50℃

**8-(2-氟苯基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯之形成**

【0827】在氮氣氛圍下，向1-溴-2-氟-苯(0.98 g，5.64 mmol)及2-

(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷(1.50 g，5.64 mmol)於DME (20 mL)中之溶液中，添加$NaHCO_3$ (9.4 mL，1.2 M水溶液，11.27 mmol)及$PdCl_2$(dppf) (0.43 g，0.52 mmol)。在80℃下加熱混合物20小時。反應混合物經由矽藻土墊過濾，且真空濃縮。藉由矽膠層析(40g ISCO管柱)，用庚烷/EtOAc (0%至40%梯度)溶離來純化所得殘餘物，得到1.0 g (76%)所需產物：$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 - 7.16 (m, 2H), 7.14 - 6.90 (m, 2H), 5.87 (qd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 4.05 (s, 4H), 2.66 (tdd, *J* = 5.5, 2.6, 1.5 Hz, 2H), 2.55 - 2.43 (m, 2H), 1.99 - 1.86 (m, 2H)。

**2-(2-(3-(2-氟苯基)-3-側氧基丙基)-1,3-二氧環戊-2-基)乙醛之形成**

【0828】 在-78℃下，向8-(2-氟苯基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯(1.00 g，4.27 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中，鼓泡通入臭氧，直至所剩餘的溶液變藍為止。斷開臭氧產生器，且向混合物鼓泡通入空氣30分鐘。隨後添加三苯膦(1.12 g，4.27 mmol)，且使混合物升溫至室溫，且攪拌12小時。藉由矽膠層析(40g ISCO管柱)，用EtOAc/庚烷溶離來純化粗產物。收集所需級分且蒸發，得到所需產物：$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.77 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.86 (td, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (dddd, *J* = 8.3, 7.1, 5.0, 1.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 1H), 7.15 (ddd, *J* = 11.3, 8.3, 1.1 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 3.10 (ddd, *J* = 7.6, 6.8, 2.9 Hz, 2H), 2.74 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 2.23 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 0.9 Hz, 2H)。

**9-(2-氟苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.6]十一烷-8-醇之形成**

【0829】 向2-[2-[3-(2-氟苯基)-3-側氧基-丙基]-1,3-二氧環戊-2-基]

乙醛(1.00 g，3.76 mmol)於MeOH (20 ml)中之溶液中，添加羥胺鹽酸鹽(0.26 g，3.76 mmol)及$NaHCO_3$。在添加氰基硼氫化鈉(1.18 g，18.78 mmol)之前，在室溫下攪拌混合物30分鐘。在室溫下攪拌反應物隔夜。藉由添加乙二胺淬滅混合物。蒸發溶劑，且藉由矽膠層析(40g ISCO管柱)，用EtOAc/庚烷溶離來純化殘餘物。收集所需級分且蒸發。所需產物不經進一步純化即使用。

**(+/-)-9-(2-氟苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.6]十一烷之形成**

【0830】 在氮氣氛圍下，向9-(2-氟苯基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.6]十一烷-8-醇(0.20 g，0.75 mmol)於MeOH (15 mL)中之溶液中，添加10% Pd/C。向燒瓶中饋入氫氣球，且用真空及氫氣沖洗三次。在室溫下於氮氣氛圍下攪拌反應物隔夜。經由矽藻土過濾混合物，且真空濃縮濾液。所需產物不經進一步純化即使用。

**(+/-)-4-[8-(2-氟苯基)-1,4-二氧雜-9-氮雜螺[4.6]十一烷-9-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺I-53之形成**

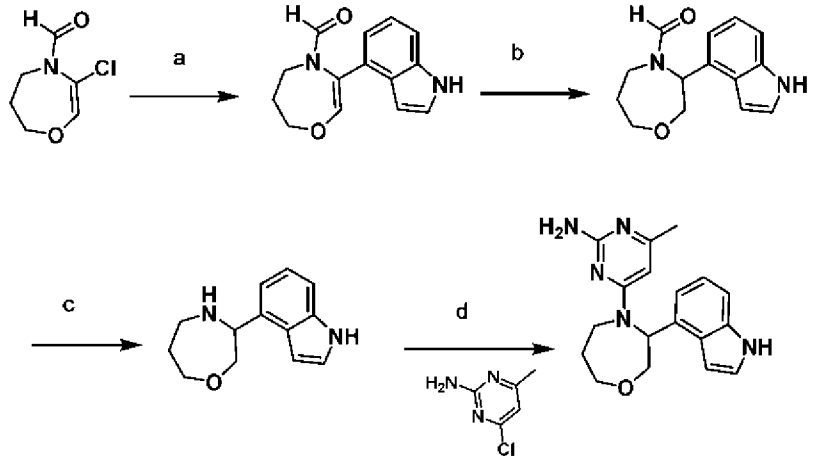
【0831】 在小瓶中，向固體4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.14 g，0.95 mmol)及8-(2-氟苯基)-1,4-二氧雜-9-氮雜螺[4.6]十一烷(0.24 g，0.95 mmol)之混合物中，添加EtOH (2 mL)。將小瓶置於加熱板上，且在未覆蓋之情況下於180℃下加熱2小時。藉由矽膠層析(40g ISCO管柱)，用DCM、20% MeOH/DCM溶離來純化粗固體。收集所需級分且蒸發，得到260.0 mg (72%)所需產物：$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.39 - 7.10 (m, 4H), 6.90 (s, 2H), 5.80 (m, 1H), 4.74 - 4.38 (m, 1H), 3.89 (m, 4H), 3.35 (m, 2H), 2.33 - 1.51 (m, 9H)；ESI-MS m/z計算值358.18，實驗值359.21 $(M+1)^+$；滯留時間：0.66分鐘。

**(+/-)-1-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-7-(2-氟苯基)氮雜環庚烷-4-酮I-56之形成**

【0832】 在室溫下，向4-[8-(2-氟苯基)-1,4-二氧雜-9-氮雜螺[4.6]十一烷-9-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.22 g，0.59 mmol)於丙酮(10 mL)中之溶液中，添加HCl水溶液(10 mL，6 M，59.47 mmol)。在50℃下加熱混合物3小時。蒸發溶劑，且藉由矽膠層析(40 g ISCO管柱)，用DCM、10% MeOH/DCM溶離來純化殘餘物。收集所需級分且蒸發，得到57 mg (28%)所需產物：$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.31 (m, 1H), 7.26 - 7.06 (m, 3H), 5.93 (s, 2H), 5.77 (br, 1H), 4.43 (br, 1H), 3.74 (t, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 24.5 Hz, 2H), 2.83 - 2.68 (m, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 2.04 (s, 3H)；ESI-MS m/z計算值314.15，實驗值315.26 $(M+1)^+$；滯留時間：0.61分鐘。

**實例50**

**合成流程50：(+/-)-4-(3-(1H-吲哚-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺**




(a) 1*H*-吲哚-4-基硼酸，$Pd(Ph_3P)_2Cl_2$，$Et_3N$，DMF，70℃；(b) $H_2$，Pd/C，MeOH；(c) *n*BuLi，THF；(d) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，NMP，140℃

**3-(1*H*-吲哚-4-基)-6,7-二氫-1,4-噁氮呼-4(5*H*)-甲醛之形成**

【0833】向在氮氣下具有減壓閥帽之40 mL小瓶饋入含3-氯-6,7-二氫-5*H*-1,4-噁氮呼-4-甲醛(3.4 g，20.0 mmol)、1*H*-吲哚-4-基硼酸(3.2 g，20.0 mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.55 g，0.78 mmol)及三乙胺(11 mL，79 mmol)之DMF (16 mL)，且向混合物鼓泡通入氮氣10分鐘。在70℃下加熱反應混合物隔夜。將混合物稀釋至水及EtOAc中，且過濾出暗固體。向濾液添加鹽水，且隨後分離各層。水層用EtOAc再萃取，且真空濃縮經合併之有機物。藉由矽膠層析(120 g管柱；20-100% EtOAc/庚烷)進行純化，得到大部分純的所需產物，其不經進一步純化即使用。

**(+/-)-3-(1*H*-吲哚-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲醛之形成**

【0834】在氫氣氛圍下，在55 psi $H_2$下之Parr加氫器中，將3-(1*H*-吲哚-4-基)-6,7-二氫-5*H*-1,4-噁氮呼-4-甲醛(4.8 g，19.8 mmol)及Pd/C (10 wt% Degussa，1.6 g)於MeOH (30 mL)中之混合物振盪隔夜。藉助於MeOH，經由氟羅里矽土(Florisil)過濾反應混合物，且隨後濃縮，沈澱出白色固體1.05 g。丟棄濾液。分離固體，得到1.05 g (22%，2步驟)所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (在RT下，旋轉異構) 11.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.35 - 7.33 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.54 - 6.47 (m, 1H), 5.62 (dd, *J* = 10.5, 5.1 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 13.4, 5.7 Hz, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.57 - 3.49 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值244.12，實驗值245.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.62分鐘。

**(+/-)-3-(1*H*-吲哚-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷之形成**

【0835】向3-(1*H*-吲哚-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲醛(0.11 g，

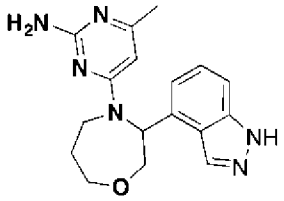
0.44 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中，添加nBuLi (0.82 mL，1.6 M溶液，1.30 mmol)。在室溫下進行反應，此係因為在較冷溫度下之不可溶問題。在30分鐘之後，將混合物稀釋至水中，且用二氯甲烷萃取。用二氯甲烷再次萃取水相。經由相分離器分離經合併之有機相，且真空濃縮，得到90 mg (95%)呈淡黃色泡沫狀之所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.06 (s, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 2H), 6.55 (ddd, *J* = 3.0, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 9.7, 3.3 Hz, 1H), 3.96 - 3.81 (m, 2H), 3.75 (dt, *J* = 12.0, 6.7 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 11.9, 9.7 Hz, 1H), 3.16 (dt, *J* = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 1.89 (td, *J* = 11.8, 6.4 Hz, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值216.13，實驗值217.19 $(M+1)^+$；滯留時間：0.49分鐘。

**(+/-)-4-(3-(1H-吲哚-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺I-142之形成**

【0836】在140℃下，在配備有減壓閥帽之小瓶中，加熱3-(1*H*-吲哚-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷(0.09 g，0.42 mmol)及4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.06 g，0.40 mmol)於NMP (1.5 mL)中之混合物隔夜。將粗反應物直接負載至C18 AQ 50 g ISCO管柱上，且藉由逆相層析，用0.1% TFA/MeCN及0.1% TFA/水溶離來純化。部分濃縮純級分，添加一定量之1M NaOH，且用二氯甲烷萃取兩次且真空濃縮。添加乙醚且真空濃縮，得到79 mg (54%)呈白色固體狀之所需產物：(加熱，360K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.86 (br s, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.23 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 3.94 - 3.80

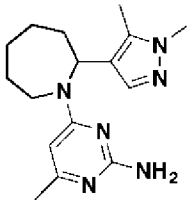
(m, 2H), 3.57 (ddd, *J* = 29.7, 18.9, 8.2 Hz, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.87 (s, 1H), 1.73 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H)；ESI-MS *m/z*計算值323.17，實驗值324.27 $(M+1)^+$；滯留時間：0.56分鐘。

【0837】 製備以下類似物：



**(+/-)-4-(3-(1H-吲唑-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺I-112**

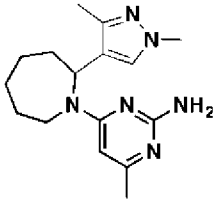
【0838】 高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.83 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.34 (s, 1H), 4.27 (dd, *J* = 13.2, 5.3 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 13.2, 8.8 Hz, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.75 (m, 1H)；ESI-MS *m/z*計算值324.17，實驗值325.26 $(M+1)^+$；滯留時間：0.52分鐘。



**(+/-)-4-[2-(1,5-二甲基吡唑-4-基)氮雜環庚烷-1-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺I-48**

【0839】 高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.36 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.13 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.81 (dt, *J* = 15.9, 6.8 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.20 (dd, *J* = 11.5, 5.8 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.18 - 2.10 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.54 (dt, *J* = 13.7, 6.9 Hz, 2H), 1.49 - 1.40 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值300.21，實驗值

301.26 $(M+1)^+$；滯留時間：0.55分鐘。

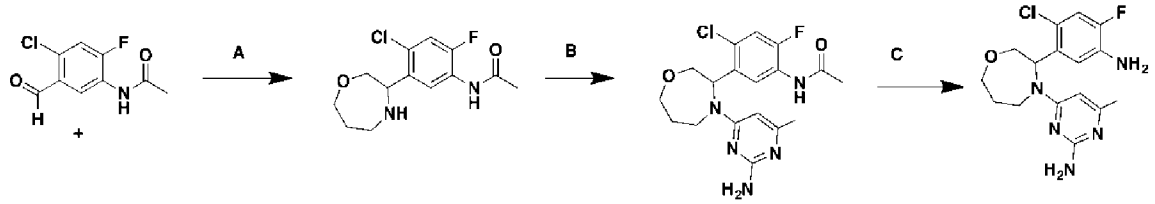


**(+/-)-4-[2-(1,3-二甲基吡唑-4-基)氮雜環庚烷-1-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺I-39**

【0840】 高溫(360 K) $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.50 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.13 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.81 - 5.73 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.23 - 3.16 (m, 2H), 2.26 - 2.12 (m, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.79 - 1.14 (m, 8H)；ESI-MS *m/z*計算值300.21，實驗值301.26 $(M+1)^+$；滯留時間：0.54分鐘。

**實例51**

**合成流程51：4-(3-(5-胺基-2-氯-4-氟苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺**



(a) 3-(三丁基甲錫烷基甲氧基)丙-1-胺，$Cu(OTf)_2$，2,6-二甲基吡啶，$CH_2Cl_2$；(b) *n*BuOH，μω 170℃，45 min；(C) HCl，MeOH，回流

***N*-[4-氯-2-氟-5-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯基]乙醯胺之形成**

【0841】 向*N*-(4-氯-2-氟-5-甲醯基-苯基)乙醯胺(0.66 g，3.06 mmol)於$CH_2Cl_2$ (20 mL)中之溶液中，添加胺基三丁基錫烷-SnAP試劑3-(三丁基甲錫烷基甲氧基)丙-1-胺(1.20 g，3.17 mmol) (1.00當量)及分子篩(0.9 g)。在室溫下攪拌反應混合物2 h，且經由矮矽藻土層過濾($CH_2Cl_2$沖洗)。濾液直接使用。

【0842】 分開地，向2,6-二甲基吡啶(440 μL，3.798 mmol)於HFIP (15 mL) (4 mL/mmol，經無水$MgSO_4$脫水)中之溶液中，添加$Cu(OTf)_2$ (1.35 g，3.73 mmol) (1.20當量，在110℃下在高真空下預熱1 h))，且在室溫下攪拌1 h，在此期間，形成均質懸浮液，其中仍存在一定量之白色固體。

【0843】 一次性添加亞胺於$CH_2Cl_2$ (40 mL) (160 ml，總16 mL/mmol)中之溶液，且在室溫下攪拌所得混合物12 h且變成澄清均質溶液。在室溫下，用飽和$NaHCO_3$水溶液(40 mL)及10% $NH_4OH$水溶液(20 mL)之混合物淬滅反應物，且劇烈攪拌15 min。分離各層且用$CH_2Cl_2$ (3 × 50 mL)萃取水層。經合併之有機層用$H_2O$ (3 × 5 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經$Na_2SO_4$脫水，過濾且真空濃縮。藉由矽膠層析，在Teledyne ISCO ($MeOH/CH_2Cl_2$ 0-8%，20 min)上進行純化，得到435 mg呈黃色液體狀之所需產物，隨後在真空下變成固體(50%)：$^1H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 9.3, 3.4 Hz, 1H), 4.02 - 3.87 (m, 2H), 3.79 (ddd, *J* = 12.3, 6.7, 5.9 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 12.4, 9.3 Hz, 1H), 3.21 (dt, *J* = 13.7, 5.0 Hz, 1H), 3.01 (ddd, *J* = 13.6, 8.2, 5.4 Hz, 1H), 2.51 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.07 - 1.82 (m, 2H)；ESI-MS m/z計算值286.09，實驗值287.09 $(M+1)^+$；滯留時間：0.53分鐘。

**_N_-[5-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-2-氟-苯基]乙醯胺I-85之形成**

【0844】 在170℃下，在微波中照射含4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.11 g，0.77 mmol)及*N*-[4-氯-2-氟-5-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)苯基]乙醯胺

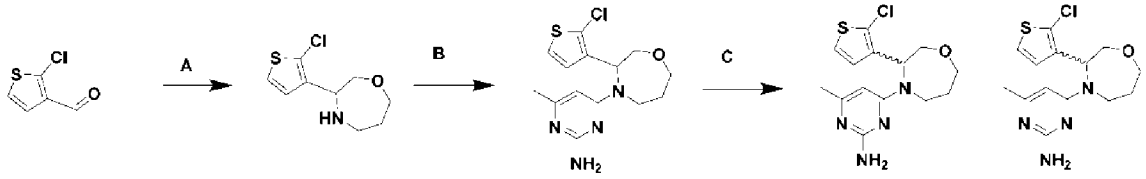
(0.20 g，0.70 mmol)之nBuOH (5 mL) 45分鐘。真空移除nBuOH，且藉由矽膠層析：12g ISCO管柱，用0-10% MeOH/$CH_2Cl_2$溶離來純化粗殘餘物，得到186 mg呈黃色固體之所需產物。NMR顯示兩種旋轉異構體。(67%)：$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.18 (dd, *J* = 19.2, 10.3 Hz, 1H), 6.02 - 5.77 (m, 1H), 5.28 - 5.09 (m, 1H), 4.28 (dt, *J* = 13.7, 5.1 Hz, 1H), 4.20 - 3.95 (m, 2H), 3.84 - 3.49 (m, 4H), 2.42 - 2.27 (m, 3H), 2.22 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 2.03 - 1.82 (m, 2H)；ESI-MS m/z計算值393.14，實驗值394.09 $(M+1)^+$；滯留時間：0.59分鐘。

**4-[3-(5-胺基-2-氯-4-氟-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺 I-269之形成**

【0845】 向*N*-[5-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-4-氯-2-氟-苯基]乙醯胺(0.065 g，0.162 mmol)於甲醇(0.25 mL)中之溶液中，添加HCl (1 mL，2 M，2.000 mmol)。將溶液加熱至100℃，直至LCMS指示不再有起始胺為止(2 h)。真空移除大部分溶劑，且其餘溶液用飽和$NaHCO_3$水溶液中和。隨後用$CH_2Cl_2$ (3 × 5 mL)萃取水相。經合併之有機層經脫水($MgSO_4$)，過濾且真空濃縮，得到42 mg呈黃色固體狀之所需產物(73%)：$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.06 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.53 (s, 4H), 4.30 (dd, *J* = 13.7, 5.0 Hz, 1H), 4.17 - 4.01 (m, 1H), 3.82 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 3.71 - 3.51 (m, 3H), 3.50 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.04 - 1.75 (m, 2H)；ESI-MS m/z計算值351.13，實驗值352.15 $(M+1)^+$；滯留時間：0.61分鐘。

**實例52**

**合成流程52：(+/-)-4-(3-(2-氯噻吩-3-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺I-163**



(a) 3-(三丁基甲錫烷基甲氧基)丙-1-胺，$Cu(OTf)_2$，2,6-二甲基吡啶，$CH_2Cl_2$，HFIP；(b) nBuOH，μω 170℃，45 min；(c)對掌性HPLC分離

**3-(2-氯噻吩-3-基)-1,4-氧氮雜環庚烷之形成**

【0846】向在室溫下之3-(三丁基甲錫烷基甲氧基)丙-1-胺(SnAP試劑) (13.0 g，34.4 mmol)於$CH_2Cl_2$ (170 mL)中之溶液中，添加2-氯噻吩-3-甲醛(5.0 g，34.1 mmol)及分子篩(5.0 g)。在室溫下攪拌反應混合物2小時，且經由矮矽藻土層過濾($CH_2Cl_2$沖洗)。減壓濃縮濾液，得到亞胺(含有10%醛SM，δ，9.96)。$^1H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1H), 7.31 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.08 - 6.92 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.58 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.31 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.85 (p, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.44 (qd, *J* = 9.0, 8.0, 6.1 Hz, 6H), 1.23 (h, *J* = 7.1 Hz, 8H), 0.82 (td, *J* = 8.0, 7.3, 3.7 Hz, 15H)。

【0847】單獨地，向2,6-二甲基吡啶(4.8 mL，41.4 mmol)於六氟異丙醇(150 mL)中之溶液中添加$Cu(OTf)_2$ (雙(三氟甲基磺醯氧基)銅) (15.0 g，41.5 mmol)，且在室溫下攪拌1小時，在此期間，形成大部分均質懸浮液，其中仍存在一定量之白色固體。一次性添加亞胺於$CH_2Cl_2$ (500 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌所得混合物12小時。在室溫下，用飽和$NaHCO_3$水溶液(60 mL)及10% $NH_4OH$水溶液(40 mL)之混合物淬滅反應

物，且劇烈攪拌15 min。分離各層且用$CH_2Cl_2$ (3 × 50 mL)萃取水層。經合併之有機層用$H_2O$ (3 × 5 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經$Na_2SO_4$脫水，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(MeOH/$CH_2Cl_2$ 0-10%梯度)進行純化，得到2.4公克呈淺棕色液體狀之所需產物(32%)；ESI-MS m/z計算值217.03，實驗值215.13 $(M+1)^+$；滯留時間：0.36分鐘。

**4-[3-(2-氯-3-噻吩基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺之形成**

【0848】 在微波中，在密封管中，在170℃下，照射4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.21 g，1.46 mmol)及3-(2-氯-3-噻吩基)-1,4-氧氮雜環庚烷(0.32 g，1.41 mmol)於正丁醇(3 mL)中之混合物1小時。濃縮混合物至乾燥，且經由矽膠層析，用0-10% MeOH/$CH_2Cl_2$溶離來純化。合併純級分且濃縮，得到455 mg呈淡黃色固體狀之所需產物(99%)：$^1$H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 7.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.34 - 4.17 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.74 - 3.42 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.18 - 1.80 (m, 2H)；ESI-MS m/z計算值324.08，實驗值325.05 $(M+1)^+$；滯留時間：0.67分鐘；ESI-MS m/z計算值324.08115，實驗值325.05 (M+1)+；滯留時間：0.67分鐘。

提交標題化合物以用於對掌性HPLC分離對映異構體：

**峰A：I-211**

【0849】 4-[3-(2-氯-3-噻吩基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(128 mg)：$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.98 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.12 (dd, *J* = 13.5, 5.4 Hz, 1H), 4.05 - 3.84 (m, 1H), 3.75 - 3.57 (m, 1H), 3.57 - 3.25 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.01 - 1.52 (m, 2H)；ESI-MS m/z計算

值324.08，實驗值325.15 $(M+1)^+$；滯留時間：0.62分鐘，對掌性HPLC：>98% ee，Acq.方法：20% MeOH-30% EtOH-50% HEX，20 min，在ChiralPAK IC管柱上

旋光度：T =20.6℃，5 mg於1 mL $CHCl_3$中，C=1，[α] = 0.92°

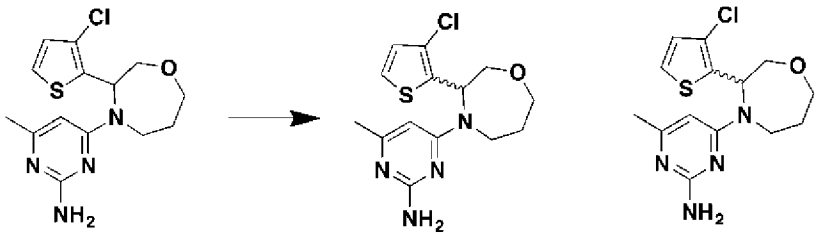
**峰B：I-212**

【0850】 4-[3-(2-氯-3-噻吩基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(142 mg)：$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.98 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.12 (dd, *J* = 13.5, 5.4 Hz, 1H), 4.05 - 3.84 (m, 1H), 3.75 - 3.57 (m, 1H), 3.57 - 3.25 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.01 - 1.52 (m, 2H)；ESI-MS m/z計算值324.08，實驗值325.15 $(M+1)^+$；滯留時間：0.62分鐘；滯留時間：0.62分鐘，對掌性HPLC：>98% ee，Acq.方法：20% MeOH，30% EtOH，50% HEX，20 min，在ChiralPAK IC管柱上

旋光度：T =23.2℃，5 mg於1 mL $CHCl_3$中，C=1，[α] = 2.0°

【0851】 根據合成流程52製備以下類似物：

**I-209及I-210：**




【0852】 E29862-1390之SFC分離：4-[3-(3-氯-2-噻吩基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(295 mg，0.9082 mmol)；管柱：Cellulose-2，20×250mm；移動相：40% MeOH (5 mM氨水)，60% $CO_2$等度

**峰A：I-210**

【0853】 4-[3-(3-氯-2-噻吩基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(122 mg，82%) 1H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 7.19 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.33 (dd, J = 13.5, 5.5 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 12.6, 5.1 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 13.5, 10.1 Hz, 1H), 3.68 - 3.47 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.00 (dddd, J = 14.0, 11.4, 5.4, 2.7 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 14.3, 2.5 Hz,1H)。ESI-MS m/z計算值324.08115，實驗值325.1 (M+1)+；滯留時間：0.63分鐘

【0854】 對掌性HPLC：>98% ee，Acq.方法：20% MEOH-30% ETOH-50% HEX，20 min，在ChiralPAK IC管柱上，旋光度：T =24.2℃，5 mg於1 mL $CHCl_3$中，C=1，[α] = 6.8°

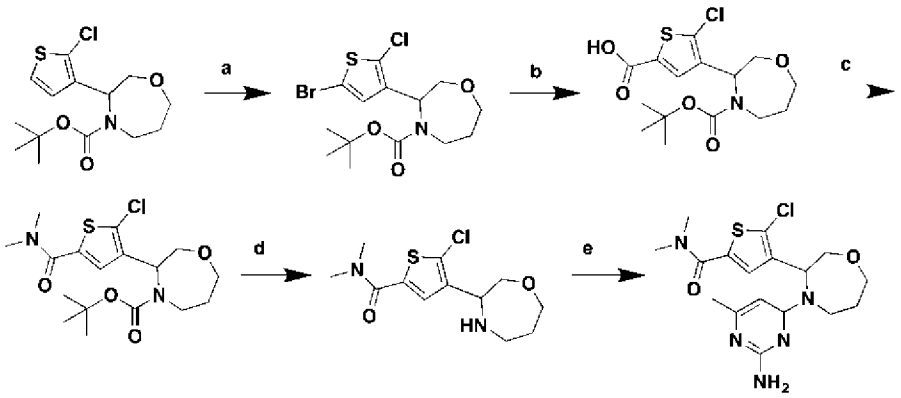
**峰B：I-209**

【0855】 4-[3-(3-氯-2-噻吩基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(121 mg，82%) 1H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 7.19 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.33 (dd, J = 13.5, 5.5 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 12.6, 5.1 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 13.5, 10.1 Hz, 1H), 3.68 - 3.47 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.00 (dddd, J = 14.0, 11.4, 5.4, 2.7 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 14.3, 2.5 Hz,1H)。ESI-MS m/z計算值324.08115，實驗值325.1 (M+1)+；滯留時間：0.62分鐘

對掌性HPLC：>98% ee，Acq.方法：20% MEOH-30% ETOH-50% HEX，20 min，在ChiralPAK IC管柱上，旋光度：T =24.3℃，5 mg於1 mL $CHCl_3$中，C=1，[α] = -7.4°

**實例53**

**合成流程53：4-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-5-氯-*N*,*N*-二甲基-噻吩-2-甲醯胺I-244**



(a) NBS，$CH_3CN$；(b) nBuLi，$CO_2$，THF，-78℃；(c) $Me_2NH$，$iPr_2NEt$，T3P，EtOAc；(d) HCl，MeOH，回流；(e) *n*BuOH，μω，170℃，45 min

**3-(5-溴-2-氯-3-噻吩基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯之形成**

【0856】在室溫下，向3-(2-氯-3-噻吩基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(0.42 g，1.30 mmol)於$CH_3CN$ (5 mL)中之溶液中，添加NBS (0.25 g，1.40 mmol)。在室溫下攪拌反應物1小時。蒸發溶液，且藉由矽膠層析，使用40 g ISCO管柱，用EtOAc/己烷(0-30%)溶離來純化，得到495 mg呈澄清黃色油狀之產物(95%)：$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.73 (s, 1H), 5.45 - 5.00 (m, 1H), 4.39 - 3.78 (m, 3H), 3.35 (dt, *J* = 60.4, 12.8 Hz, 3H), 1.86 (dtdd, *J* = 13.7, 10.9, 5.0, 2.7 Hz, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 1H), 1.51 - 1.22 (m, 9H)。旋轉異構體，比率：1:2.5；ESI-MS m/z計算值395.00，實驗值395.75 $(M+1)^+$；滯留時間：1.07分鐘。

**4-(4-第三丁氧基羰基-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-5-氯-噻吩-2-甲酸之形成**

【0857】向3-(5-溴-2-氯-3-噻吩基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(0.186 g，0.468 mmol)於THF (4 mL)中之冷(-70℃)溶液中，逐滴添

加n-BuLi (0.220 mL，2.5 M，0.550 mmol)。溶液顏色立即自淺黃色變成深棕色。在15分鐘之後，添加乾冰$CO_2$ (0.5 g，10 mmol)，且攪拌反應物30分鐘，且隨後使其升溫至室溫，隨後用飽和$NH_4Cl$水溶液及EtOAc處理。有機相經脫水($MgSO_4$)，過濾且真空濃縮，得到160 mg粗產物(93%)：$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (s, 1H), 5.19 (d, *J* = 40.5 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.95 (d, *J* = 37.3 Hz, 2H), 3.68 - 2.98 (m, 3H), 1.93 - 1.51 (m, 2H), 1.20 (qd, *J* = 6.9, 6.2, 2.7 Hz, 9H)；ESI-MS m/z計算值361.08，實驗值362.1 $(M+1)^+$；滯留時間：0.87分鐘。

**3-[2-氯-5-(二甲基胺甲醯基)-3-噻吩基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯之形成**

【0858】 向4-(4-第三丁氧基羰基-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-5-氯-噻吩-2-甲酸(0.150 g，0.415 mmol)於EtOAc (2 mL)中之溶液中，依序添加二甲胺(1.0 mL，2 M，2.0 mmol)、二異丙基乙基胺(0.150 mL，0.861 mmol)及含T3P (0.50 mL，50 % w/w，0.84 mmol)之EtOAc。攪拌反應物隔夜。LCMS指示僅產物。水相用飽和$NH_4Cl$水溶液及鹽水洗滌。有機相經$MgSO_4$脫水，過濾且真空濃縮，得到157 mg呈黃色固體狀之粗產物(97%)：$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.09 (d, *J* = 37.5 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 49.8 Hz, 1H), 4.43 - 3.78 (m, 4H), 3.66 - 3.38 (m, 2H), 3.09 (s, 6H), 1.94 - 1.54 (m, 2H), 1.45 - 1.21 (m, 9H)；ESI-MS m/z計算值388.12，實驗值389.27 $(M+1)^+$；滯留時間：0.85分鐘。

**5-氯-*N*,*N*-二甲基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)噻吩-2-甲醯胺之形成**

【0859】 向3-[2-氯-5-(二甲基胺甲醯基)-3-噻吩基]-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(0.16 g，0.41 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液

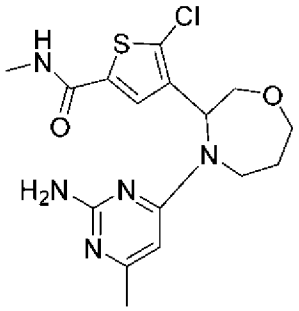
中，添加HCl (1.0 mL，4 M，4.0 mmol)。在於室溫下攪拌1小時之後，移除揮發物，得到120 mg呈TFA鹽之所需產物，其不經進一步純化即使用：ESI-MS m/z計算值288.07，實驗值289.16 $(M+1)^+$；滯留時間：0.53分鐘。

**4-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基]-5-氯-*N*,*N*-二甲基-噻吩-2-甲醯胺I-244之形成**

【0860】在微波反應器中，在170℃下，照射5-氯-*N*,*N*-二甲基-4-(1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)噻吩-2-甲醯胺-TFA鹽(0.120 g)及4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(0.075 g，0.522 mmol)於n-BuOH (3 mL)中之溶液45分鐘。減壓移除nBuOH，且藉由矽膠層析，使用12g ISCO管柱，用0-10% MeOH/$CH_2Cl_2$溶離來純化粗殘餘物，得到40 mg呈白色固體之所需產物(25%)：$^1$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.15 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.19 (dd, *J* = 13.5, 5.2 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 13.4, 9.5 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.50 (t, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.15 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.83 (d, J = 14.4 Hz, 1H)；ESI-MS m/z計算值395.11，實驗值396.16 $(M+1)^+$；滯留時間：0.59分鐘。

【0861】根據合成流程53製備以下類似物：

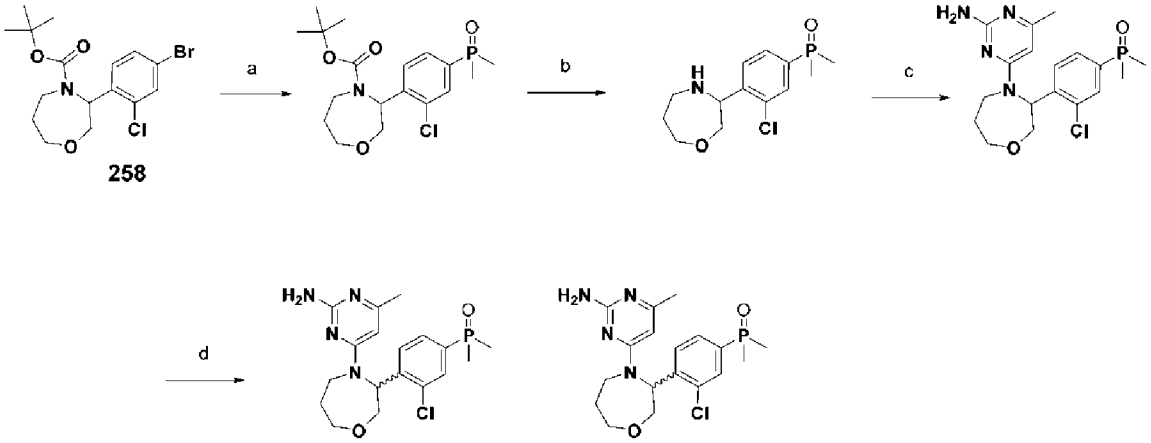
**4-(4-(2-胺基-6-甲基嘧啶-4-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-3-基)-5-氯-*N*-甲基噻吩-2-甲醯胺I-182**



【0862】 $^1$H NMR (300 MHz, 甲醇-d4) δ 7.53 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 6.46-5.88 (s, 1H), 6.02-5.19 (dd, *J* = 9.3, 5.4 Hz, 1H), 4.29-3.60 (m, 6H), 2.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 2.30 (d, *J* = 24.3 Hz, 3H), 1.56-1.34 (m, 3H)。

**實例54**

**合成流程54：(+/-)-4-[3-(2-氯-4-二甲基磷醯基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺I-202**




(a)甲基膦醯基甲烷，$K_3PO_4$，$Pd(OAc)_2$，Xantphos，DMF；(b) TFA，$CH_2Cl_2$；(c) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，nBuOH，120℃；(d)對掌性HPLC分離

**(+/-)-3-(2-氯-4-二甲基磷醯基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯之形成**

【0863】 向Schlenk管饋入3-(4-溴-2-氯-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(223 mg，0.542 mmol)、Xantphos (37 mg，0.065

mmol)、$Pd(OAc)_2$ (12.2 mg，0.054 mmol)、甲基膦醯基甲烷(70 mg，0.897 mmol)、$K_3PO_4$ (230 mg，1.08 mmol)、DMF (3 mL)，且真空/氮氣循環三次，隨後浸沒設置成120℃之在熱浴中隔夜。向反應混合物中添加DCM及水，且藉助於相分離器分離各層。水層用DCM再萃取，藉助於相分離器分離，且濃縮經合併之有機物。經由矽膠層析，用30-100% EtOAc/庚烷，隨後0-10% MeOH/DCM溶離來純化所得殘餘物。合併純級分，且真空濃縮，得到63 mg呈草稈色油狀之3-(2-氯-4-二甲基磷醯基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯。$^1$H NMR (400 MHz, MeOH-$d_4$) δ 7.84 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.9, 3.0 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J* = 10.7, 4.2 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 3.71 - 3.52 (m, 3H), 1.86 (s, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.24 (s, 6H)；ESI-MS *m/z*計算值387.1，實驗值388.3 $(M+1)^+$；滯留時間0.67分鐘。

**(+/-)-3-(2-氯-4-二甲基磷醯基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷之形成**

【0864】將3-(2-氯-4-二甲基磷醯基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(63 mg，0.162 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中，且添加三氟乙酸(0.5 mL)。在15 min之後，在旋轉式蒸發器上移除揮發物。濃縮反應混合物，且隨後將其溶解於MeOH中，且通過SPE碳酸氫鹽柱(Agilent Stratospheres 500 mg/6 mL)且濃縮，得到38 mg呈草稈色油狀之所需產物。$^1$H NMR (400 MHz, MeOH-$d_4$) δ 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 2H), 4.49 (dd, *J* = 9.2, 3.5 Hz, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 2H), 3.90 - 3.82 (m, 1H), 3.49 (dd, *J* = 12.5, 9.2 Hz, 1H), 3.25 (dt, *J* = 13.9, 5.0 Hz, 1H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.82 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 1.79

(d, $J$ = 2.9 Hz, 3H)。ESI-MS $m/z$計算值287.1，實驗值288.3 $(M+1)^+$；滯留時間：0.46分鐘。

**(+/-)-4-[3-(2-氯-4-二甲基磷醯基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺之形成**

【0865】 在125℃下，加熱4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(18.4 mg，0.128 mmol)及3-(2-氯-4-二甲基磷醯基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷(38 mg，0.132 mmol)於nBuOH (1.3 mL)中之混合物隔夜。濃縮反應混合物，且經由矽膠層析，用0-30% MeOH/DCM溶離來純化所得殘餘物，得到14 mg白色固體。$^1$H NMR (400 MHz, MeOH-$d_4$) δ 7.89 (d, $J$ = 11.5 Hz, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.51 (dd, $J$ = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 7.00-4.90 (br s, 3H), 4.35 (dd, $J$ = 13.7, 5.0 Hz, 1H), 4.06 (d, $J$ = 11.8 Hz, 1H), 3.83 (dd, $J$ = 13.7, 10.3 Hz, 2H), 3.68 (dd, $J$ = 18.9, 8.2 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.00-1.82 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.79 (s, 3H)。ESI-MS $m/z$計算值394.1，實驗值395.4 $(M+1)^+$；滯留時間：0.51分鐘。

【0866】 對掌性HPLC分離：管柱：AD-H，20×250mm；移動相：70%己烷，30% EtOH/MeOH (0.2%二乙胺)；流速：20 mL/min；濃度：~15 mg/mL (MeOH)。未指定各峰之絕對立體化學。

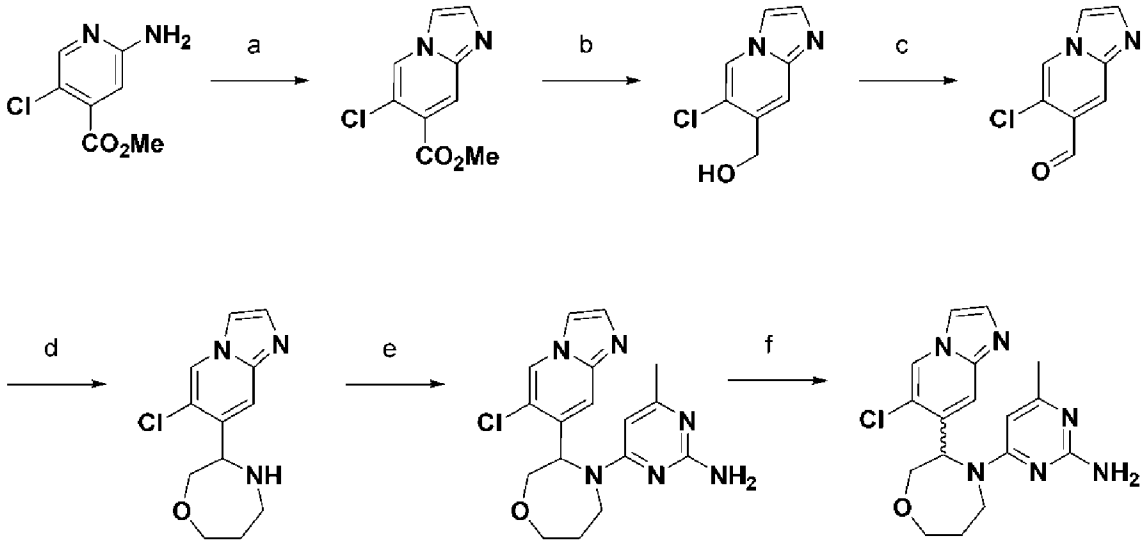
【0867】 峰A：4-[3-(2-氯-4-二甲基磷醯基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺；99+% ee；$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.77 (dd, $J$ = 11.3, 1.3 Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.43 (dd, $J$ = 7.9, 2.9 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.14 (dd, $J$ = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 3.90 (d, $J$ = 11.7 Hz, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 3.56 (dd, $J$ = 14.6, 12.2 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.81-1.75 (m, 2H),

1.65 (s, 3H), 1.62 (s, 3H)。ESI-MS *m/z*計算值394.1，實驗值395.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.5分鐘。**I-213**

【0868】 峰B：4-[3-(2-氯-4-二甲基磷醯基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺；99+% ee；$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.77 (dd, *J* = 11.3, 1.3 Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.43 (dd, *J* = 7.9, 2.9 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.14 (dd, *J* = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 3.56 (dd, *J* = 14.6, 12.2 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.62 (s, 3H)。ESI-MS *m/z*計算值394.1，實驗值395.1 $(M+1)^+$；滯留時間：0.5分鐘。**I-214**

**實例55**

**合成流程55：4-(3-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺**




(a) 2-氯乙醛，EtOH；(b) DIBAL-H，DCM，THF；(c) $MnO_2$，DCM，2-MeTHF，丙酮；(d) 3-(三丁基錫烷基)甲氧基)丙-1-胺4Å分子篩，$CH_2Cl_2$；隨後2,6-二甲基吡啶，$Cu(OTf)_2$，六氟異丙醇；(e) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，NMP，150℃；(f)對掌性HPLC分離

**6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲酯之形成**

【0869】 在回流下加熱2-胺基-5-氯-吡啶-4-甲酸甲酯(7.15 g，38.3 mmol)、2-氯乙醛(7.3 mL，115 mmol)及EtOH (60 mL)之混合物。在3 h之後，添加另外3 mL氯乙醛，且繼續攪拌隔夜。部分濃縮反應混合物。添加水及6 M NaOH，且混合物用EtOAc萃取兩次。經合併之有機物經脫水($Na_2SO_4$)，過濾且濃縮，得到8 g呈淺灰棕色固體狀之6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲酯：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.96 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H)。ESI-MS *m/z*計算值210.0，實驗值211.1 $(M+1)^+$；滯留時間：0.48分鐘。

**(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)甲醇之形成**

【0870】 在-78℃下，在1 h內，向6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲酯(8 g，37.98 mmol)於DCM (60 mL)及THF (100 mL，輔助溶解)中之溶液中，添加DIBAL-H (1 M，45.6 mmol)。使反應混合物使溫熱至RT隔夜。在冰浴冷卻之情況下，添加另外15 mL DIBAL-H。在相同溫度下2 h之後，添加羅謝爾氏鹽(Rochelle's salt) (1.5 M，200 mL)，且繼續攪拌另外2 h。在用水洗滌之後，過濾出3.7 g呈白色固體狀之所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.82 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 5.55 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 5.6, 1.3 Hz, 2H)。ESI-MS *m/z*計算值182.0，實驗值183.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.44分鐘。

**6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲醛之形成**

【0871】 向(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)甲醇(3.7 g，20.3 mmol)於DCM (60 mL)、2-MeTHF (50 mL)及丙酮(50 mL)中之懸浮液中，添加

活化$MnO_2$ (10 g，115 mmol)。在50℃下三天之後，藉助於EtOAc，經由矽藻土過濾反應混合物且濃縮。添加EtOAc，超聲處理混合物，且過濾出2.93 g呈黃色固體狀之所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.18 (s, 1H), 8.97 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H)。ESI-MS *m/z*計算值180.0，實驗值181.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.45分鐘。

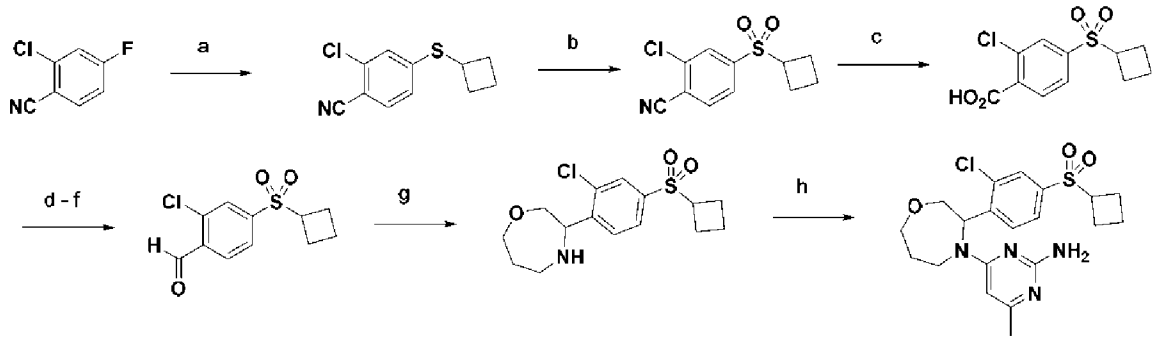
**3-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-1,4-氧氮雜環庚烷及4-(3-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(I-191)之形成**

【0872】 形成氧氮雜環庚烷環系統產物，隨後以如合成流程55中所示之方式相同的方式添加至2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶中，得到外消旋4-[3-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺**I-191**。

【0873】 對掌性HPLC分離：管柱：AD-H，20×250mm；移動相：70%己烷，30% EtOH/MeOH (0.2%二乙胺)；流速：20 mL/min；濃度：~15 mg/mL (MeOH)，得到單一對映異構體(**I-221**)：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.78 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.45 (s, 3H), 4.51 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 13.5, 4.8 Hz, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 2H), 3.73 (ddd, *J* = 15.2, 9.5, 3.5 Hz, 1H), 3.60 (ddd, *J* = 12.1, 9.7, 4.7 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.83-1.79 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值358.1，實驗值359.1 $(M+1)^+$；滯留時間：0.45分鐘。

**實例56**

**合成流程56：4-(3-(2-氯-4-(環丁磺醯基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺I-222**



(a)環丁硫醇，$Et_3N$，$CH_3CN$，60℃；(b)過硫酸氫鉀，MeOH，$H_2O$；(c) NaOH，$H_2O$，隨後HCl；(d) TMS-重氮甲烷，甲苯，甲醇：(e) $NaBH_4$，MeOH；(f) 戴斯-馬丁高碘烷，二氯甲烷；(g) 4Å分子篩，3-((三丁基錫烷基)甲氧基)丙-1-胺，$CH_2Cl_2$；隨後2,6-二甲基吡啶，$Cu(OTf)_2$，六氟異丙醇，$CH_2Cl_2$；(h) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，NMP，150℃；

**2-氯-4-(環丁硫基)苯甲腈之形成**

【0874】在密封管中，在60℃下，攪拌2-氯-4-氟-苯甲腈(1.00 g，6.43 mmol)、環丁硫醇(1.15 g，13.04 mmol)及三乙胺(1.79 mL，12.84 mmol)於乙腈(8 mL)中之混合物隔夜。混合物用水稀釋，且用EtOAc萃取。濃縮有機層至乾燥，無水負載至疏鬆矽膠上，且經由矽膠層析，用0-25% EtOAc/庚烷溶離來純化。合併含有所需產物之級分，且濃縮，得到1.0 g呈無色油狀之所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 3.98 (dq, *J* = 9.5, 7.1, 6.3 Hz, 1H), 2.65 - 2.50 (m, 2H), 2.21 - 2.02 (m, 4H)

**2-氯-4-(環丁磺醯基)苯甲腈之形成**

【0875】 向2-氯-4-(環丁硫基)苯甲腈(2.8 g，11.9 mmol)於MeOH (150 mL)中之溶液中，添加過硫酸氫鉀(14.6 g，23.8 mmol)於水(75 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物2天，且隨後濃縮至乾燥。將所得白色沈澱分配於水與EtOAc之間。濃縮有機層至乾燥，且經由矽膠層析，用0-50% EtOAc/庚烷溶離來純化。合併純級分且濃縮，得到1.07 g呈白色固體狀之所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.02 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 3.83 (pd, *J* = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 2.66 - 2.50 (m, 2H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 2.12 - 1.96 (m, 2H)。

**2-氯-4-(環丁磺醯基)苯甲酸之形成**

【0876】 使2-氯-4-(環丁磺醯基)苯甲腈(1.14 g，4.46 mmol)及NaOH (0.40 g，10.00 mmol)集結粒(pellet)於水(30 mL)中之溶液回流4小時，冷卻至室溫，且使用HCl (10 mL，6 M，60 mmol)酸化至pH ~ 3。過濾所得白色沈澱，用水洗滌，且真空乾燥隔夜，得到1.21 g呈白色粉末狀之所需產物：$^1$H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 3.71 - 3.59 (m, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 2H), 2.09 - 1.97 (m, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 2H)。

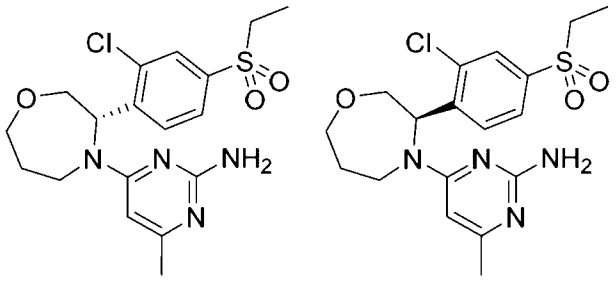
**4-(3-(2-氯-4-(環丁磺醯基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺之形成**

【0877】 根據合成流程8中所列之程序，將2-氯-4-(環丁磺醯基)苯甲酸轉化為標題化合物：$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.83 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.69 - 5.51 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.48 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.12 (dq, *J* = 12.3, 7.8, 6.8 Hz, 2H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 3.84 - 3.64 (m, 2H), 3.57 (q, *J* = 10.1,

8.6 Hz, 1H), 2.34 (p, *J* = 9.6, 9.0 Hz, 2H), 2.22 - 2.07 (m, 2H), 2.02 (d, *J* = 3.7 Hz, 3H), 1.93 - 1.87 (m, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 2H)；ESI-MS *m/z*計算值436.1，實驗值437.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.68分鐘。

根據合成流程56製備以下類似物：

**4-(3-(2-氯-4-(乙磺醯基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺I-183及I-317**



【0878】 峰A：**4-[3-(2-氯-4-乙磺醯基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺：**$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.89 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.58 (dd, *J* = 10.2, 4.8 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.50 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 13.5, 4.9 Hz, 1H), 3.90 (dt, *J* = 12.3, 3.9 Hz, 1H), 3.83 - 3.69 (m, 2H), 3.62 - 3.52 (m, 1H), 3.30 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.80 (dq, *J* = 11.0, 6.7, 5.4 Hz, 2H), 1.12 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H)；ESI-MS *m/z*計算值410.12，實驗值411.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.64分鐘。

【0879】 峰B：**4-[3-(2-氯-4-乙磺醯基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺** $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.88 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.58 (dd, *J* = 10.0, 4.8 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.50 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 13.5, 4.9 Hz, 1H), 3.90 (dt, *J* = 11.9, 3.9 Hz, 1H), 3.75 (ddd, *J* = 18.4, 14.4, 8.0 Hz, 2H), 3.57 (dt, *J* = 12.1, 7.2 Hz, 1H),

3.30 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.80 (dq, *J* = 7.2, 4.2 Hz, 2H), 1.12 (dd, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 3H)；ESI-MS *m/z*計算值410.12，實驗值411.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.64分鐘。

**實例57**

【0880】 在Bruker 400 MHz光譜儀上，使用氘化溶劑之殘差信號作為內部參考，記錄$^1$H NMR。化學位移(δ)以相對於殘餘溶劑信號(對於在DMSO-d6中之1H NMR，δ = 2.49 ppm)之ppm報導。1H NMR資料報導如下：化學位移(多重性，偶合常數及氫的數目)。多重性縮寫如下：s (單峰)、d (二重峰)、t (三重峰)、q (四重峰)、m (多重峰)、br (寬峰)。

【0881】 LCMS分析係在以下條件下進行：

方法：A：0.1% TFA/$H_2O$，B：0.1% TFA/ACN

運行時間：6.5 min

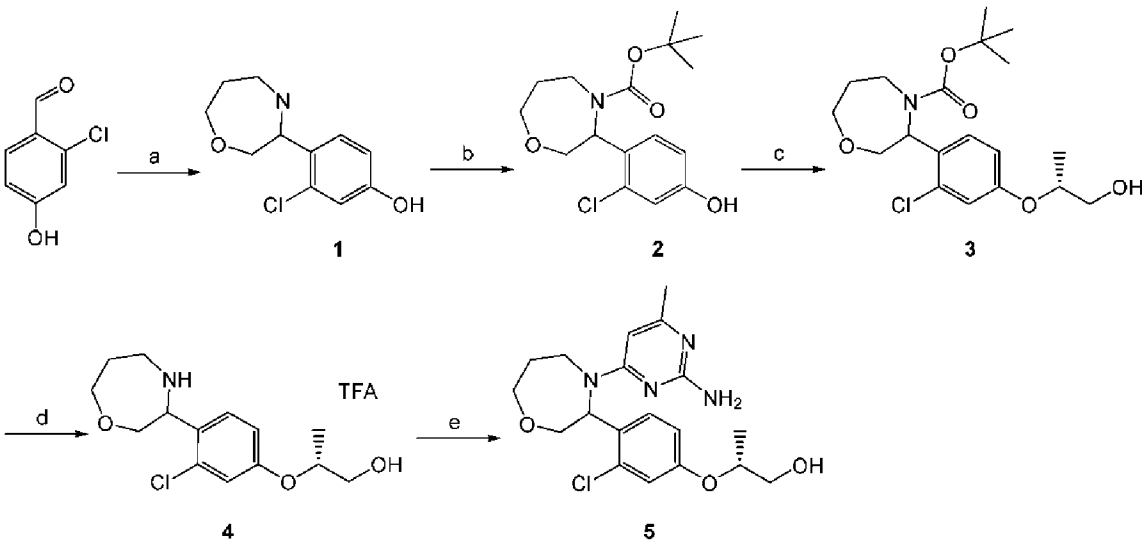
流速：1.0 mL/min

梯度：5-95% B，4.5 min，波長254及215 nM。

管柱：Waters Sunfire C18，3.0×50mm，3.5μm，陽性模式

質量掃描：100-900 Da

流程1：合成化合物**C-60**



【0882】 試劑：a) i) 4Å分子篩，3-((三丁基錫烷基)甲氧基)丙-1-胺，$CH_2Cl_2$；ii) 2,6-二甲基吡啶，$Cu(OTf)_2$，六氟異丙醇，$CH_2Cl_2$；b) 二碳酸二第三丁酯，TEA，DCM；c) (r)-(-)-2-氯丙-1-醇，KOH，DMF；d) TFA，DCM；e) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，nBuOH，135℃。

**3-氯-4-[1,4]氧氮雜環庚烷-3-基-酚(1)之形成**

【0883】 攪拌3-(三丁基甲錫烷基甲氧基)丙-1-胺(2.42 g，6.4 mmol)、2-氯-4-羥基苯甲醛(1.0 g，6.4 mmol)及4埃分子篩於二氯甲烷(10 mL)中之混合物20小時。過濾混合物。在含有六氟異丙醇(20.0 mL)之單獨燒瓶中，添加2,6-二甲基吡啶(0.9 mL，7.6 mmol)，隨後添加$Cu(OTf)_2$(2.78 g，7.6 mmol)及二氯甲烷(3 mL)。在室溫下攪拌混合物3小時。向第二燒瓶中一次性全部添加所過濾之亞胺溶液。攪拌所得反應混合物隔夜，過濾且隨後用飽和$NaHCO_3$水溶液及10%氫氧化銨之100 mL 2:1混合物處理。分離有機相，且用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且真空濃縮。使用Biotage系統，100 g管柱，使用2-15% MeOH:DCM來純化粗混合物，得到1000 mg (55%產率)呈無色油狀之產物。LC-MS $(M+H)^+$：228。

**3-(2-氯-4-羥基-苯基)-[1,4]氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(2)之形成**

【0884】 向3-氯-4-[1,4]氧氮雜環庚烷-3-基-酚(1.6 g；7.03 mmol；1.00當量)於DCM (15.00 ml；234.01 mmol；33.30當量)中之攪拌溶液中，添加二碳酸二第三丁酯(1.68 g；7.73 mmol；1.10當量)及TEA (2.94 ml；21.08 mmol；3.00當量)。在rt下攪拌反應物1 h。蒸發溶劑，且使粗混合物脫水，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(2.3 g，產率：100%)。LC-MS $(M-Boc)^+$：228。

**3-[2-氯-4-((R)-2-羥基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-[1,4]氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(3)之形成**

【0885】 在微波小瓶中，向3-(2-氯-4-羥基-苯基)-[1,4]氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(50.00 mg；0.15 mmol；1.00當量)於DMF (1.50 ml；19.45 mmol；127.54當量)中之攪拌溶液中，添加氫氧化鉀(34.23 mg；0.61 mmol；4.00當量)及(R)-(-)-2-氯丙烷-1-醇。在100℃下攪拌反應混合物隔夜。反應物使用水淬滅，且用DCM萃取。真空濃縮有機層，且使用Biotage系統，10 g管柱，使用5-50% AcOEt:PS來純化粗混合物，得到55 mg (93%產率)標題化合物。LC-MS $(M\text{-}Boc)^+$：286。

**(R)-2-(3-氯-4-[1,4]氧氮雜環庚烷-3-基-苯氧基)-丙-1-醇(4)之形成**

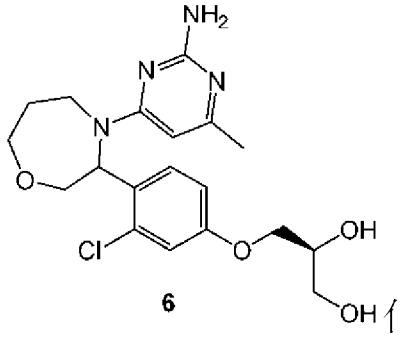
【0886】 向在rt下之3-[2-氯-4-((R)-2-羥基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-[1,4]氧氮雜環庚烷-4-甲酸第三丁酯(55.00 mg；0.14 mmol；1.00當量)於DCM (2.00 ml；31.20 mmol；218.91當量)中之攪拌溶液中，添加TFA (0.50 ml；6.53 mmol；45.81當量)。繼續反應30 min。蒸發溶劑，且使粗混合物脫水，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(40 mg，產率：100%)。LC-MS $(M\text{-}Boc)^+$：286。

**(R)-2-{4-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,4]氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-苯氧基}-丙-1-醇(5)**化合物**C-60之形成**

【0887】 向(R)-2-(3-氯-4-[1,4]氧氮雜環庚烷-3-基-苯氧基)-丙-1-醇(15.00 mg；0.05 mmol；1.00當量)於1-丁醇(1.50 ml)中之攪拌溶液中，添加2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶(15.07 mg；0.10 mmol；2.00當量)及TEA (0.02 ml；0.16 mmol；3.00當量)。在135℃下加熱反應物隔夜。第二天，記錄LCMS以確認反應完成。如在Intershim製備型系統上一樣，使用

鹼性條件10-90%乙腈:$H_2O$裝載反應混合物，得到3.7 mg (18%產率)標題產物。LC-MS $(M+H)^+$：393。$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.34 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 5.86 (s, 3H), 4.05 (dd, J = 13.6, 5.0 Hz, 1H), 3.91 (dt, J = 11.6, 5.6 Hz, 2H), 3.80 (dd, J = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 13.4, 10.6 Hz, 2H), 3.55 - 3.49 (m, 2H), 3.37 (s, 5H, 與$H_2O$峰重疊), 1.98 (s, 3H), 1.73 (s, 2H)。

**類似於**化合物**C-60製備化合物：**

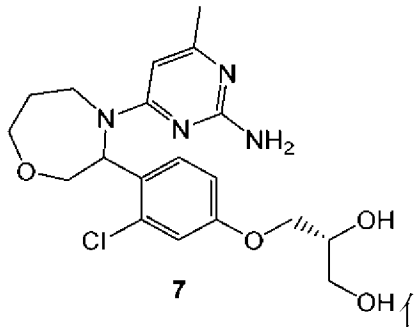



**6**

化合物**C-42**

**(S)-3-{4-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,4]氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇(6)**化合物**C-42之形成**

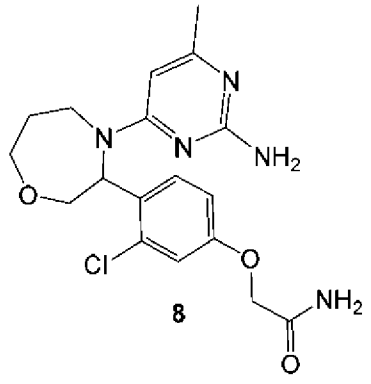
【0888】 得到呈白色固體之(S)-3-{4-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,4]氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇(51 mg，63%產率)。LC-MS $(M+H)^+$：409。$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 5.91 (s, 3H), 4.92 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 6.4, 4.9 Hz, 1H), 4.11 - 3.96 (m, 2H), 3.94 - 3.82 (m, 2H), 3.79 - 3.58 (m, 3H), 3.58 - 3.48 (m, 1H), 3.42 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.73 (s, 2H)。



7 化合物**C-61**

**(R)-3-{4-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,4]氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇(7)**化合物**C-61**之形成

【0889】得到呈白色固體之(R)-3-{4-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,4]氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇(6 mg，11%產率)。LC-MS $(M+H)^+$：409。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 5.84 (s, 3H), 4.93 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.11 - 3.96 (m, 2H), 3.95 - 3.82 (m, 2H), 3.79 - 3.58 (m, 3H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 3.41 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.74 (d, J = 9.9 Hz, 2H)。

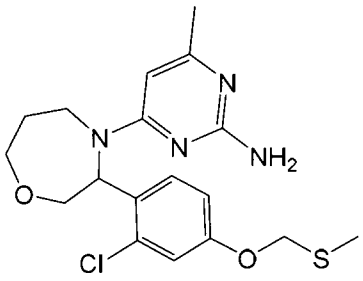


8 化合物**C-53**

**2-{4-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,4]氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-苯氧基}-乙醯胺(8)**化合物**C-53**之形成

【0890】得到呈白色固體狀之2-{4-[4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,4]氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-苯氧基}-乙醯胺(2.8 mg，4.8%產率)。LC-MS $(M+H)^+$：392。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.49 (s, 1H), 7.28 (d,

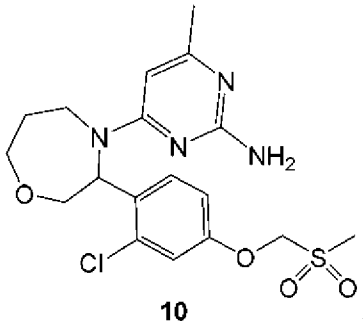
*J* = 8.7 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.22-5.19 (br s, 3H), 4.52 (s, 2H), 4.26 (dd, *J* = 13.7, 5.1 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 13.7, 10.1 Hz, 2H), 3.67 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.96-1.90 (m, 2H)。



9 化合物**C-105**

**4-[3-(2-氯-4-甲磺醯基甲氧基-苯基)-[1,4]氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-基胺(9)**化合物**C-105之形成**

【0891】得到呈灰白色固體狀之4-[3-(2-氯-4-甲磺醯基甲氧基-苯基)-[1,4]氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-基胺(25 mg，6.1%產率)。LC-MS $(M+H)^+$：395。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 7.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.02 - 5.32 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 4.26 (dd, *J* = 13.6, 5.1 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 12.3, 4.7 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 13.6, 10.5 Hz, 1H), 3.63 (td, *J* = 12.2, 3.7 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.93 (ddd, *J* = 11.2, 5.2, 2.5 Hz, 1H), 1.88 - 1.75 (m, 1H)。



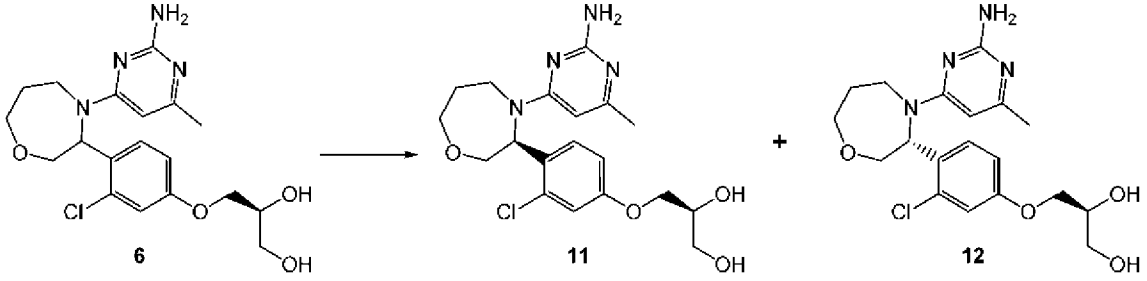
10 化合物**C-120**

**4-[3-(2-氯-4-甲烷磺醯基甲氧基-苯基)-[1,4]氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-**

**嘧啶-2-基胺(10)**化合物**C-120**之形成

【0892】 得到呈灰白色固體狀之4-[3-(2-氯-4-甲烷磺醯基甲氧基-苯基)-[1,4]氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-基胺(20 mg，13%產率)。LC-MS $(M+H)^+$：427。$^1H$ NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 7.29-7.27 (m, 2H), 7.08 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 6.00 - 5.29 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 4.25 (dd, $J$ = 13.6, 5.1 Hz, 1H), 4.12 - 3.95 (m, 1H), 3.82 - 3.54 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.82 (d, $J$ = 14.9 Hz, 1H)。

**對掌性SFC純化得到個別對映異構體：化合物C-64及C-65**



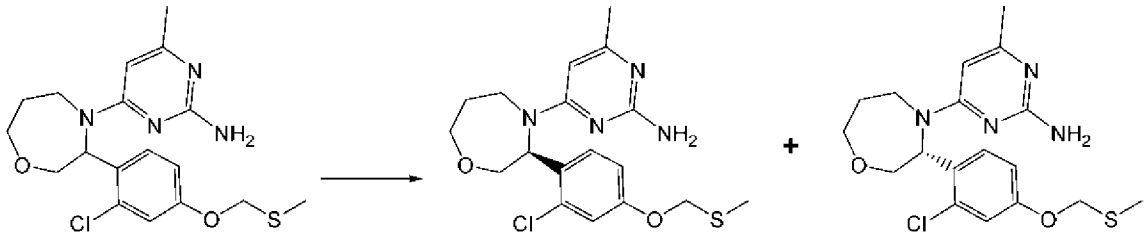

**(S)-3-{4-[(S)-4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,4]氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇(11)**化合物**C-64**

【0893】 提交外消旋混合物(**6**)以用於SFC純化：AD-H 10×250 mm管柱，使用5-60% MeOH (0.5% DMEA)梯度方法，5 min。LC-MS $(M+H)^+$：409。$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 5.83 (s, 3H), 4.93 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.09 - 3.95 (m, 2H), 3.93 - 3.82 (m, 2H), 3.81 - 3.61 (m, 3H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 3.41 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.73 (s, 2H)。滯留時間：3.58分鐘。

**(S)-3-{4-[(R)-4-(2-胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,4]氧氮雜環庚烷-3-基]-3-氯-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇(12)**化合物**C-65**

【0894】 提交外消旋混合物(**6**)以用於SFC純化：AD-H 10×250 mm

管柱，使用5-60% MeOH (0.5% DMEA)梯度方法，5 min。LC-MS $(M+H)^+$：409。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 5.84 (s, 3H), 4.97 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.05 (dd, J = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 3.99 (dt, J = 10.0, 4.1 Hz, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 2H), 3.80 - 3.58 (m, 3H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 3.42 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.73 (s, 2H)。滯留時間：4.16分鐘。



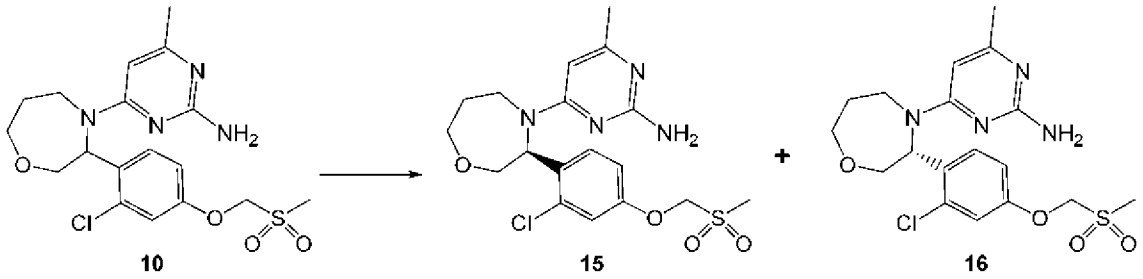

**4-[(S)-3-(2-氯-4-甲磺醯基甲氧基-苯基)-[1,4]氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-基胺(13)**化合物**C-121**

【0895】 提交外消旋混合物(**9**)以用於SFC純化：IA-H 4.6×100 mm管柱，使用5-50% MeOH (0.5% DMEA)梯度方法5 min，隨後50% MeOH (0.5% DMEA)等度方法3 min。LC-MS $(M+H)^+$：395。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.07 - 5.43 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 4.25 (dd, *J* = 13.6, 5.1 Hz, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 1H), 3.63 (dd, *J* = 13.9, 10.5 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.02 - 1.87 (m, 1H), 1.82 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H)。滯留時間：3.20分鐘。

**4-[(R)-3-(2-氯-4-甲磺醯基甲氧基-苯基)-[1,4]氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-基胺(14)**化合物**C-122**

【0896】 提交外消旋混合物(**9**)以用於SFC純化：IA-H 4.6×100 mm

管柱，使用5-50% MeOH (0.5% DMEA)梯度方法5 min，隨後50% MeOH (0.5% DMEA)等度方法3 min。LC-MS $(M+H)^+$：395。$^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 7.21 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 7.07 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 7.00 - 6.84 (m, 1H), 6.09 - 5.22 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 4.25 (dd, $J$ = 13.6, 5.1 Hz, 1H), 4.03 (dd, $J$ = 12.9, 4.4 Hz, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 3.70 - 3.57 (m, 2H), 2.22 (d, $J$ = 1.6 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.93 (dd, $J$ = 12.3, 4.1 Hz, 1H), 1.87 - 1.74 (m, 1H)。滯留時間：3.34分鐘。




**4-[(S)-3-(2-氯-4-甲烷磺醯基甲氧基-苯基)-[1,4]氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-基胺(15)**化合物**C-153**

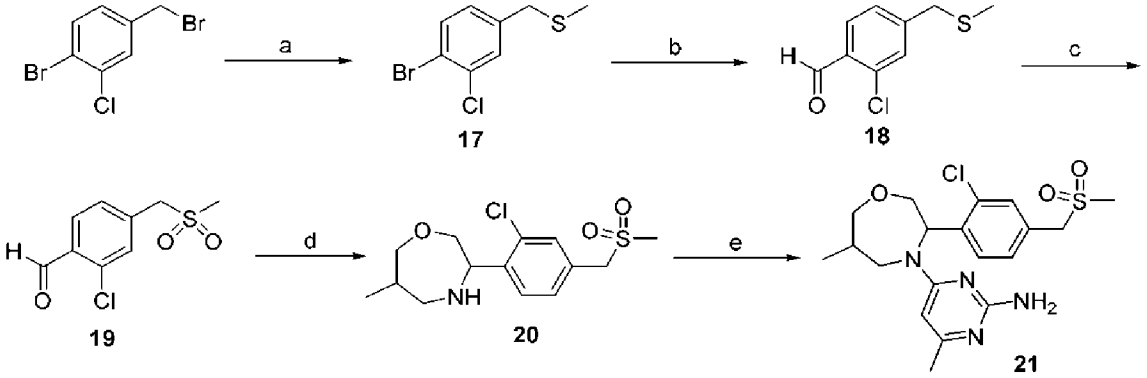
【0897】提交外消旋混合物(**10**)以用於SFC純化：IA-H 4.6×250 mm管柱，使用5-60% MeOH (0.5% DMEA)梯度方法5 min，隨後50% MeOH (0.5% DMEA)等度方法3 min。LC-MS $(M+H)^+$：427。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.32 (s, 1H), 7.24 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 5.83 (br s, 3H), 5.34 (s, 2H), 4.07 (d, $J$ = 12.6 Hz, 1H), 3.91 (d, $J$ = 13.3 Hz, 1H), 3.77 - 3.60 (m, 2H), 3.52 (d, $J$ = 14.3 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.74 (br s, 2H)。滯留時間：4.72分鐘。

**4-[(R)-3-(2-氯-4-甲烷磺醯基甲氧基-苯基)-[1,4]氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-基胺(16)**化合物**C-154**

【0898】提交外消旋混合物(**10**)以用於SFC純化：IA-H 4.6×250 mm管柱，使用5-60% MeOH (0.5% DMEA)梯度方法5 min，隨後50%

MeOH (0.5% DMEA)等度方法3 min。LC-MS $(M+H)^+$：427。$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.32 (s, 1H), 7.24 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 7.17 - 7.03 (m, 1H), 6.06 - 5.64 (m, 3H), 5.34 (s, 2H), 4.07 (d, $J$ = 11.8 Hz, 1H), 3.91 (d, $J$ = 12.7 Hz, 1H), 3.77 - 3.43 (m, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.74 (br s, 2H)。滯留時間：5.38分鐘。

**流程2：合成化合物C-63**




【0899】試劑：(a) NaSMe，MeOH，0℃至RT；(b) nBuLi，THF，-78℃，隨後DMF；(c) mCPBA，$CH_2Cl_2$；(d) i) 4Å分子篩，2-甲基-3-三丁基錫烷基甲氧基-丙胺，$CH_2Cl_2$；ii) 2,6-二甲基吡啶，$Cu(OTf)_2$，六氟異丙醇，$CH_2Cl_2$；(e) 2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶，nBuOH，135℃。

**(4-溴-3-氯苯甲基)(甲基)硫烷(17)之形成**

【0900】將1-溴-4-(溴甲基)-2-氯-苯(3.5 g，12.3 mmol)溶解於配備有頂置式攪拌器、溫度探針及25 mL加料漏斗之250 ml圓底燒瓶中之MeOH (40 ml)中。在鹽水浴中，將溶液冷卻至0℃。以保持溫度低於10℃之速率，逐滴添加NaSMe (2.1 g，29.5 mmol於5 ml MeOH中)溶液。沈澱出白色固體。溶液在rt下運行24 h。將反應物倒入1N NaOH中，且用二氯甲烷萃取三次。合併萃取物，脫水($MgSO_4$)，過濾且真空蒸發，得到呈透明油狀之1-溴-2-氯-4-(甲硫基甲基)苯(2.8 g，86%產率)。$^1H$ NMR (300

MHz, $CDCl_3$) 7.54 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.07 (dd, $J$ = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 1.99 (s, 2H) ppm。

**2-氯-4-甲硫基甲基-苯甲醛(18)之形成**

【0901】 向在-78℃下之1-溴-2-氯-4-甲硫基甲基-苯(4800.00 mg；19.08 mmol；1.00當量)於THF (130.00 ml)中之攪拌溶液中，添加正丁基鋰(8.40 ml；20.99 mmol；1.10當量)。攪拌反應物30 min，隨後添加DMF (2.00 ml)。在-78℃下繼續攪拌另外15 min，隨後在rt下攪拌3 h。將反應混合物倒入1N HCl中，且用MTBE萃取。萃取物經脫水($MgSO_4$)，過濾且真空蒸發，得到呈黃色油狀之粗產物。使用Biotage系統，100 g管柱，使用10-50%二氯甲烷/己烷來純化產物。獲得3000 mg (76%產率)所需化合物。LC-MS $(M+H)^+$：201。

**2-氯-4-甲烷磺醯基甲基-苯甲醛(19)之形成**

【0902】 在rt下，向2-氯-4-甲硫基甲基-苯甲醛(2000.00 mg；9.97 mmol；1.00當量)於DCM (80.00 ml)中之攪拌溶液中，添加3-氯過氧苯甲酸(3783.47 mg；21.92 mmol；2.20當量)。在15 min之後，沈澱出白色固體。在攪拌1小時之後，將反應混合物倒入飽和$NaHCO_3$水溶液中，且用二氯甲烷萃取。使用Biotage系統，100 g管柱，使用5-40% AcOEt:DCM來純化粗混合物。獲得2000 mg (78%產率)產物。LC-MS $(M+H)^+$：233。

**3-(2-氯-4-甲烷磺醯基甲基-苯基)-6-甲基-[1,4]氧氮雜環庚烷(20)之形成**

【0903】 此為2步反應。**步驟1：**攪拌2-氯-4-甲烷磺醯基甲基-苯甲醛(75 mg；0.32 mmol；1.00當量)、2-甲基-3-三丁基錫烷基甲氧基-丙胺(126 mg；0.32 mmol；1.00當量)及4埃分子篩於DCM (1 ml)中之混合物

20小時。過濾混合物且繼續進行下一反應。**步驟2：**向在rt下之三氟甲磺酸銅(II)(139.50 mg；0.39 mmol；1.50當量)於1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇(4 ml)中之攪拌溶液中，添加2,6-二甲基吡啶(0.04 ml；0.39 mmol；1.50當量)。攪拌反應混合物1.5小時，隨後添加[1-(2-氯-4-甲烷磺醯基甲基-苯基)-甲基-(E)-亞基]-(3-三丁基錫烷基甲氧基-丙基)-胺(195 mg；0.32 mmol；1.00當量)。在rt下攪拌所得反應混合物隔夜。反應混合物用$CH_2Cl_2$稀釋，用12% NH4OH水溶液及鹽水(1:1)之溶液處理，且在rt下劇烈攪拌15 min。分離各層且用$CH_2Cl_2$萃取水層。經合併之有機層用$H_2O$及鹽水洗滌，經無水$Na_2SO_4$脫水，過濾且濃縮。藉由Biotage系統，330 g管柱，使用10-40% AcOEt:DCM，隨後5-20% MeOH:DCM進行純化。分離出75 mg (51%產率)標題化合物。LC-MS $(M+H)^+$：318。

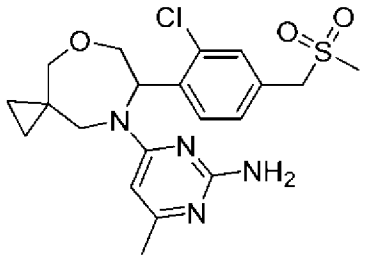
**4-[3-(2-氯-4-甲烷磺醯基甲基-苯基)-6-甲基-[1,4]氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-基胺(21)**化合物**C-63之形成**

【0904】向3-(2-氯-4-甲烷磺醯基甲基-苯基)-6-甲基-[1,4]氧氮雜環庚烷(75.00 mg；0.24 mmol；1.00當量)及2-胺基-4-氯-6-甲基嘧啶(67.76 mg；0.47 mmol；2.00當量)之混合物中，添加1-丁醇(2.00 ml)。在135℃下加熱反應混合物16小時。

【0905】第二天，記錄LCMS以確認反應完成。如在Intershim製備型系統上一樣，使用鹼性條件10-90%乙腈:$H_2O$上載反應混合物，得到44 mg (44%產率)純產物。LC-MS $(M+H)^+$：425。$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.43 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.51 - 4.38 (m, 2H), 4.03 (dd, J = 13.6, 4.4 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.72

- 3.51 (m, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.07 (s, 2H), 1.93 (s, 3H), 0.87 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

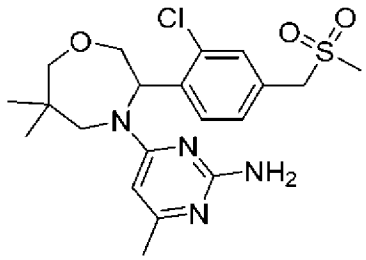
**類似於(21)製備化合物：**



22 化合物**C-62**

**4-[7-(2-氯-4-甲烷磺醯基甲基-苯基)-5-氧雜-8-氮雜-螺[2.6]壬-8-基]-6-甲基-嘧啶-2-基胺(22)**化合物**C-62之形成**

【0906】得到呈白色固體狀之4-[7-(2-氯-4-甲烷磺醯基甲基-苯基)-5-氧雜-8-氮雜-螺[2.6]壬-8-基]-6-甲基-嘧啶-2-基胺(30 mg，30%產率)。LC-MS $(M+H)^+$：437。$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.56 - 4.38 (m, 3H), 4.10 (dd, J = 13.7, 4.6 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 13.4, 10.3 Hz, 2H), 3.09 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 0.89 (d, J = 22.3 Hz, 1H), 0.57 (dt, J = 9.3, 4.7 Hz, 1H), 0.39 (ddt, J = 33.0, 9.5, 4.8 Hz, 2H)。

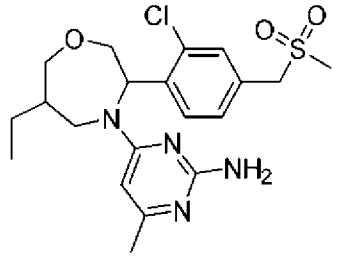


23 化合物**C-73**

**4-[3-(2-氯-4-甲烷磺醯基甲基-苯基)-6,6-二甲基-[1,4]氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-基胺(23)**化合物**C-73之形成**

【0907】得到呈白色固體狀之4-[3-(2-氯-4-甲烷磺醯基甲基-苯基)-

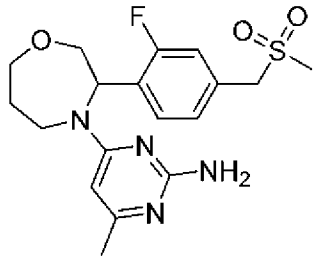
6,6-二甲基-[1,4]氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-基胺(50 mg，50%產率)。LC-MS $(M+H)^+$：439。$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 13.6, 4.9 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 13.5, 11.1 Hz, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 4H, 與$H_2O$峰重疊), 2.75 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 0.88 (d, J = 4.3 Hz, 6H)。



24 化合物**C-74**

**4-[3-(2-氯-4-甲烷磺醯基甲基-苯基)-6-乙基-[1,4]氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-基胺(24)**化合物**C-74**之形成

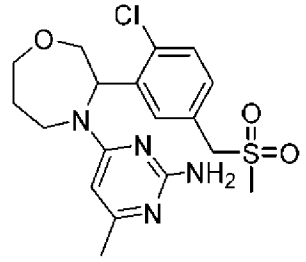
【0908】得到呈白色固體之4-[3-(2-氯-4-甲烷磺醯基甲基-苯基)-6-乙基-[1,4]氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-基胺(40 mg，40%產率)。LC-MS $(M+H)^+$：439。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.50 - 4.38 (m, 2H), 4.00 (dd, J = 13.6, 4.4 Hz, 1H), 3.83 - 3.75 (m, 2H), 3.69 (dd, J = 13.6, 10.0 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 12.1, 2.8 Hz, 1H), 3.33 (d, J = 2.7 Hz, 3H, 與$H_2O$峰重疊), 2.75 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.40 (tq, J = 12.7, 7.4, 6.5 Hz, 1H), 1.29 - 1.14 (m, 1H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。



25 化合物**C-11**

**4-[3-(2-氟-4-甲烷磺醯基甲基-苯基)-[1,4]氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-基胺(25)**化合物**C-11**之形成

【0909】得到呈白色固體之4-[3-(2-氟-4-甲烷磺醯基甲基-苯基)-[1,4]氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-基胺(15 mg，44%產率)。LC-MS $(M+H)^+$：395。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.31 - 7.18 (m, 3H), 5.97 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 4.25 - 4.14 (m, 1H), 3.96 - 3.90 (m, 1H), 3.74 (t, $J$ = 12.0 Hz, 1H), 3.63 (d, $J$ = 11.9 Hz, 1H), 3.52 (td, $J$ = 11.7, 3.9 Hz, 1H), 3.32 (s, 2H, 與$H_2O$峰重疊), 2.92 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.77 - 1.69 (m, 2H)。



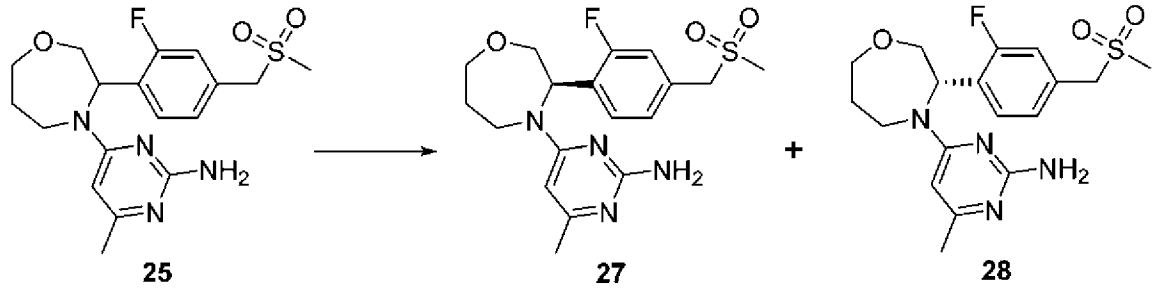
26 化合物**C-12**

**4-[3-(2-氯-5-甲烷磺醯基甲基-苯基)-[1,4]氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-基胺(26)**化合物**C-12**之形成

【0910】得到呈白色固體之4-[3-(2-氯-5-甲烷磺醯基甲基-苯基)-[1,4]氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-基胺(55 mg，54%產率)。LC-MS $(M+H)^+$：411。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 144.9 Hz, 3H), 4.55 - 4.39 (m, 2H), 4.15 (dd, J = 13.4, 5.0 Hz,

1H), 3.92 (dt, J = 12.2, 3.8 Hz, 1H), 3.72 - 3.48 (m, 3H), 3.33 (s, 2H, 與$H_2O$峰重疊), 2.83 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.77 (q, J = 3.7 Hz, 2H)。

**對掌性SFC純化得到個別對映異構體：化合物C-49及C-50**



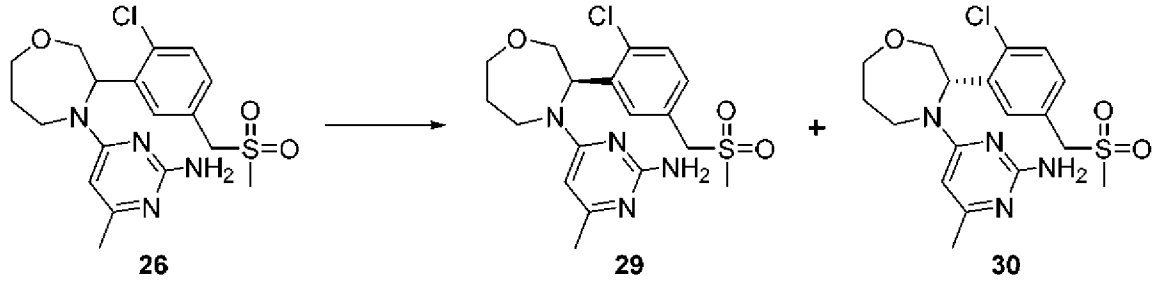

**4-[(R)-3-(2-氟-4-甲烷磺醯基甲基-苯基)-[1,4]氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-基胺(27)**化合物**C-49**之形成

【0911】 提交外消旋混合物(**25**)以用於SFC純化：IC 4.6×100 mm管柱，使用5-60% MeOH (0.5% DMEA)梯度方法5 min，隨後50% MeOH (0.5% DMEA)等度方法3 min。LC-MS $(M+H)^+$：395。$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.31 - 7.18 (m, 3H), 5.97 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 4.25 - 4.14 (m, 1H), 3.96 - 3.90 (m, 1H), 3.74 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.52 (td, *J* = 11.7, 3.9 Hz, 1H), 3.32 (s, 2H, 與$H_2O$峰重疊), 2.92 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.77 - 1.69 (m, 2H)。滯留時間：5.06分鐘。

**4-[(S)-3-(2-氟-4-甲烷磺醯基甲基-苯基)-[1,4]氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-基胺(27)**化合物**C-50**之形成

【0912】 提交外消旋混合物(**25**)以用於SFC純化：IC 4.6×100 mm管柱，使用5-60% MeOH (0.5% DMEA)梯度方法5 min，隨後50% MeOH (0.5% DMEA)等度方法3 min。LC-MS $(M+H)^+$：395。$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.31 - 7.18 (m, 3H), 5.97 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 4.25 - 4.14 (m, 1H), 3.96 - 3.90 (m, 1H), 3.74 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* =

11.9 Hz, 1H), 3.52 (td, *J* = 11.7, 3.9 Hz, 1H), 3.32 (s, 2H, 與$H_2O$峰重疊), 2.92 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.77 - 1.69 (m, 2H)。滯留時間：5.50分鐘。




**4-[(R)-3-(2-氯-5-甲烷磺醯基甲基-苯基)-[1,4]氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-基胺(29)**化合物**C-51**

【0913】提交外消旋混合物(**26**)以用於SFC純化：OD-H 4.6×100 mm管柱，使用5-60% MeOH (0.5% DMEA)梯度方法5 min，隨後50% MeOH (0.5% DMEA)等度方法3 min。LC-MS $(M+H)^+$：411。$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 144.9 Hz, 3H), 4.55 - 4.39 (m, 2H), 4.15 (dd, J = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 3.92 (dt, J = 12.2, 3.8 Hz, 1H), 3.72 - 3.48 (m, 3H), 3.33 (s, 2H, 與$H_2O$峰重疊), 2.83 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.77 (q, J = 3.7 Hz, 2H)。滯留時間：2.37分鐘。

**4-[(R)-3-(2-氯-5-甲烷磺醯基甲基-苯基)-[1,4]氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-基胺(30)**化合物**C-52**

【0914】提交外消旋混合物(**26**)以用於SFC純化：OD-H 4.6×100 mm管柱，使用5-60% MeOH (0.5% DMEA)梯度方法5 min，隨後50% MeOH (0.5% DMEA)等度方法3 min。LC-MS $(M+H)^+$：411。$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 144.9 Hz, 3H), 4.55 -

4.39 (m, 2H), 4.15 (dd, J = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 3.92 (dt, J = 12.2, 3.8 Hz, 1H), 3.72 - 3.48 (m, 3H), 3.33 (s, 2H, 與$H_2O$峰重疊), 2.83 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.77 (q, J = 3.7 Hz, 2H)。滯留時間：2.77分鐘。

**實例58**

**Colo 205報導子分析**

【0915】 使用下文描述之針對β-連環蛋白-TCF介導之報導子轉錄活性之分析程序，篩選本文所描述之本發明化合物。

【0916】 在具有活化WNT信號傳導之細胞中，吾人發現，藉由此等化合物之機制之ER應激誘導促成此報導基因之活性的迅速降低，且分析中之活性與作為ER應激及UPR之誘導劑的此等化合物之活性以及此等化合物之比活性之所有其他量度(包括鈣釋放、存活力及此等化合物之放射性標記形式自其在細胞中之特異性結合位點的移位)相關。

【0917】 報導子細胞珠係藉由用包括驅動螢火蟲螢光素酶基因之表現之TCF/LEF啟動子的質體報導子構築體(來自SABiosciences，QIAGEN company)穩定轉染癌細胞株(例如結腸癌)之細胞來產生。製備TCF/LEF報導子構築體，其中TCF/LEF啟動子(一種由SABiosceinces設計之具有最佳TCF/LEF結合位點數目的啟動子)連接在螢火蟲螢光素酶基因之上游。此構築體亦可包括作為可選標記物之嘌呤黴素抗性基因。此構築體亦可用於穩定轉染Colo 205細胞，一種具有產生組成性活性β-連環蛋白之突變APC基因的結腸癌細胞株。對照細胞株係使用含有螢光素酶基因之另一質體構築體在不由β-連環蛋白活化之CMV基礎啟動子之控制下產生。

【0918】 將具有穩定轉染之報導子構築體的Colo 205培養細胞以每孔大致10,000個細胞塗鋪至384孔多孔盤中，保持二十四小時。隨後使用

二十微莫耳最高濃度以2倍連續稀釋將測試化合物添加至該等孔中。用於每一細胞類型之一系列對照孔僅接受化合物溶劑。添加化合物五小時後，藉由添加SteadyGlo螢光試劑(Promega)分析螢光素酶之報導子活性。使用Pherastar板讀取器(BMG Labtech)來量測報導子螢光活性。讀數以僅經DMSO處理之細胞標準化，且隨後將標準化活性用於IC50計算。Colo 205報導子分析資料概述於**表3**中：A < 0.3 μM；0.3 μM ≤ B < 1.0 μM；1.0 μM ≤ C < 5.0 μM；D ≥ 5.0 μM。

**HepG2 XBP1報導子分析**

【0919】 HepG2肝腫瘤細胞用編碼未經剪接之(u) XBP1之cDNA之反轉錄病毒轉導，該cDNA含有未處理的內含子，與螢火蟲螢光素酶之cDNA融合。在誘導ER應激後，未處理的XBP1(u)之內含子由活性IRE1α核酸內切酶剪接掉。所得經剪接(s)之XBP1現與螢光素酶同框，此使得產生活性螢光素酶蛋白，從而引起生物發光。

【0920】 塗鋪HepG2 XBP1(u)-Luc細胞，將具有穩定轉染之報導子構築體的Colo 205培養細胞以每孔大致30,000個細胞塗鋪至96孔多孔盤中，保持二十四小時。隨後使用二十七微莫耳最高濃度以3倍連續稀釋將測試化合物添加至該等孔中。用於每一細胞類型之一系列對照孔僅接受化合物溶劑。添加化合物六小時後，藉由添加SteadyGlo螢光試劑(Promega)分析螢光素酶之報導子活性。使用Pherastar板讀取器(BMG Labtech)來量測報導子螢光活性。讀數以僅經DMSO處理之細胞標準化，且隨後將標準化活性用於IC50計算。HepG2 XBP1報導子分析資料概述於**表3-5**中：A < 0.6 μM；0.6 μM ≤ B < 2.0 μM；2.0 μM ≤ C < 5.0 μM；D ≥ 5.0 μM。

**鈣通量分析**

【0921】本文所描述之化合物藉由產生細胞內鈣通量來誘導ER應激。使用FLIPR® Calcium 5分析套組，根據製造商之方案(Molecular Devices，目錄號R8186)在FLIPR3系統(Molecular Devices)上量測Colo-205細胞中之鈣通量。在36分鐘內測得鈣通量。Colo-205鈣通量分析資料概述於**表3**中：A < 0.6 μM；0.6 μM ≤ B < 2.0 μM；2.0 μM ≤ C < 10.0 μM；D ≥ 10.0 μM。

**細胞培養方法**

【0922】自液氮儲存器移出細胞，解凍且在適合的生長培養基中擴增。在擴增之後，細胞在經組織培養物處理之384孔盤中以500個細胞/孔接種。24小時後，用測試化合物(在100 nM及2 μM之濃度下)將細胞處理0小時或處理96小時。0小時或96小時結束時，使用ATPLite (Perkin Elmer)分析細胞狀態以評定細胞對測試化合物之生物反應。NCI-H929 (多發性骨髓瘤細胞)及DU4475 (乳癌細胞)中之IC50資料概述於**表4及5**中：A < 1 μM；1 μM ≤ B < 10.0 μM；10.0 μM ≤ C < 25.0 μM；D ≥ 25.0 μM。

**表3**

| 化合物編號 | Colo205 IC50 | Colo 205鈣通量分析384孔Boston Ca分析FLIPR3 Colo EC50 | XBP1-luc HepG2 1 EC50 |
|---|---|---|---|
| **I-3** | A | | A |
| **I-4** | B | | C |
| **I-5** | B | | |
| **I-243** | A | | A |
| **I-6** | B | | C |
| **I-11** | A | | C |
| **I-14** | A | | A |
| **I-16** | B | B | C |
| **I-17** | B | B | A |
| **I-19** | A | | |
| **I-20** | B | B | B |
| **I-21** | B | B | C |
| **I-22** | B | A | B |
| **I-23** | B | | D |
| **I-25** | A | | B |
| **I-27** | A | A | |
| **I-31** | A | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **I-32** | A | | |
| **I-36** | B | | |
| **I-37** | B | A | |
| **I-40** | A | A | A |
| **I-45** | B | | B |
| **I-47** | B | B | |
| **I-50** | B | | B |
| **I-51** | B | A | A |
| **I-55** | B | A | |
| **I-59** | B | A | |
| **I-62** | B | A | |
| **I-63** | B | | |
| **I-66** | C | | |
| **I-68** | B | A | A |
| **I-69** | B | | A |
| **I-70** | B | A | |
| **I-71** | A | A | |
| **I-72** | B | | |
| **I-74** | A | A | |
| **I-79** | A | A | |
| **I-82** | B | B | |
| **I-84** | A | | |
| **I-85** | B | | B |
| **I-87** | A | | |
| **I-88** | B | | |
| **I-90** | B | | |
| **I-92** | A | A | A |
| **I-93** | B | | |
| **I-97** | B | | |
| **I-98** | B | | A |
| **I-99** | A | | |
| **I-101** | A | | |
| **I-106** | A | | |
| **I-107** | A | | |
| **I-108** | A | | |
| **I-110** | B | | |
| **I-111** | B | | |
| **I-113** | B | | |
| **I-114** | B | | |
| **I-115** | B | | |
| **I-117** | B | | |
| **I-118** | B | | |
| **I-119** | B | | |
| **I-122** | B | | |
| **I-123** | B | | |
| **I-124** | A | | B |
| **I-126** | B | | |
| **I-127** | A | | |
| **I-129** | B | | |
| **I-132** | B | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **I-133** | B | | |
| **I-134** | B | | |
| **I-135** | B | | |
| **I-138** | A | | |
| **I-139** | B | | |
| **I-140** | A | | |
| **I-141** | A | | |
| **I-144** | B | | |
| **I-146** | B | | |
| **I-147** | A | | |
| **I-148** | A | | |
| **I-150** | B | A | C |
| **I-151** | B | | |
| **I-153** | B | | |
| **I-157** | B | | |
| **I-158** | B | | |
| **I-159** | A | | |
| **I-161** | A | | A |
| **I-162** | A | A | A |
| **I-168** | B | | |
| **I-170** | A | A | |
| **I-171** | C | A | B |
| **I-172** | B | A | C |
| **I-173** | B | A | B |
| **I-174** | B | | B |
| **I-175** | A | A | A |
| **I-176** | B | A | B |
| **I-177** | A | A | A |
| **I-178** | A | A | A |
| **I-179** | A | A | A |
| **I-181** | A | A | A |
| **I-183** | B | A | A |
| **I-184** | B | A | C |
| **I-185** | B | A | C |
| **I-186** | A | A | A |
| **I-188** | A | A | B |
| **I-190** | A | A | A |
| **I-191** | B | A | B |
| **I-192** | B | A | A |
| **I-193** | A | A | A |
| **I-195** | A | A | A |
| **I-197** | B | A | A |
| **I-199** | B | A | B |
| **I-201** | B | A | A |
| **I-202** | B | B | D |
| **I-204** | A | A | A |
| **I-205** | B | A | A |
| **I-207** | A | A | A |
| **I-208** | A | A | A |
| **I-214** | B | A | C |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **I-215** | A | A | A |
| **I-216** | A | A | A |
| **I-217** | A | A | A |
| **I-218** | A | A | A |
| **I-219** | B | A | A |
| **I-220** | A | A | A |
| **I-221** | A | A | A |
| **I-222** | B | A | B |
| **I-224** | A | A | A |
| **I-225** | B | | B |
| **I-226** | B | A | A |
| **I-227** | B | | B |
| **I-228** | B | | A |
| **I-229** | B | | A |
| **I-230** | B | | A |
| **I-231** | A | | A |
| **I-232** | A | | A |
| **I-233** | A | | B |
| **I-234** | B | | A |
| **I-235** | A | | A |
| **I-236** | A | | A |
| **I-237** | A | | A |
| **I-238** | A | | A |
| **I-239** | B | | A |
| **I-240** | A | | A |
| **I-241** | A | | A |
| **I-242** | A | | A |
| **I-245** | B | | A |
| **I-246** | A | | A |
| **I-247** | A | | A |
| **I-248** | A | | A |
| **I-249** | A | | A |
| **I-250** | A | | A |
| **I-251** | A | | B |
| **I-253** | A | | A |
| **I-254** | A | | A |
| **I-255** | A | | B |
| **I-256** | A | | A |
| **I-257** | B | | A |
| **I-258** | A | | A |
| **I-259** | A | | A |
| **I-260** | A | | A |
| **I-261** | A | | A |
| **I-262** | A | | A |
| **I-263** | A | | A |
| **I-265** | A | | A |
| **I-266** | A | | A |
| **I-267** | A | | A |
| **I-268** | A | | A |
| **I-271** | B | | A |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **I-272** | B | | B |
| **I-273** | A | | A |
| **I-274** | B | | D |
| **I-275** | B | | A |
| **I-277** | A | | A |
| **I-278** | A | | A |
| **I-279** | A | | A |
| **I-280** | B | | A |
| **I-281** | B | | B |
| **I-282** | B | | B |
| **I-284** | B | | |
| **I-285** | B | | C |
| **I-286** | B | | |
| **I-287** | B | | D |
| **I-288** | A | A | C |
| **I-289** | B | A | |
| **I-290** | B | | |
| **I-291** | B | | |
| **I-292** | B | | |
| **I-293** | B | | |
| **I-294** | B | | |
| **I-295** | B | A | B |
| **I-297** | B | A | A |
| **I-298** | A | A | C |
| **I-299** | B | A | B |
| **I-300** | B | A | B |
| **I-301** | A | | |
| **I-302** | A | | A |
| **I-303** | B | A | A |
| **I-304** | B | A | B |
| **I-305** | B | A | A |
| **I-306** | B | A | A |
| **I-307** | A | | A |
| **I-308** | A | | A |
| **I-309** | A | A | A |

表4.

| 化合物編號 | XBP1 (IC50) | H929 (IC50) | DU4475 (IC50) |
|---|---|---|---|
| **C-1** | A | A | A |
| **C-2** | B | B | B |
| **C-3** | B | B | B |
| **C-4** | B | B | B |
| **C-5** | A | A | A |
| **C-6** | B | B | A |
| **C-7** | B | B | B |
| **C-8** | B | | |
| **C-9** | B | | |
| **C-10** | C | | |
| **C-11** | B | A | A |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **C-12** | B | B | A |
| **C-13** | A | B | A |
| **C-14** | B | B | A |
| **C-15** | B | A | A |
| **C-16** | A | A | A |
| **C-17** | | D | D |
| **C-18** | C | B | B |
| **C-19** | B | B | A |
| **C-20** | A | A | A |
| **C-21** | A | A | A |
| **C-22** | | D | D |
| **C-23** | A | A | A |
| **C-24** | A | B | A |
| **C-25** | A | | |
| **C-26** | B | | |
| **C-27** | B | | |
| **C-28** | B | | |
| **C-29** | A | | |
| **C-30** | B | B | B |
| **C-31** | A | B | A |
| **C-32** | A | A | A |
| **C-33** | | B | B |
| **C-34** | D | B | B |
| **C-35** | A | A | A |
| **C-36** | A | A | A |
| **C-37** | | A | A |
| **C-38** | C | B | B |
| **C-39** | B | B | A |
| **C-40** | A | B | A |
| **C-41** | A | C | A |
| **C-42** | B | A | A |
| **C-43** | A | | |
| **C-44** | B | | |
| **C-45** | B | | |
| **C-46** | C | | |
| **C-47** | B | | |
| **C-48** | B | | |
| **C-49** | | | |
| **C-50** | A | | |
| **C-51** | | | |
| **C-52** | B | | |
| **C-53** | A | | |
| **C-54** | A | | |
| **C-55** | B | | |
| **C-56** | C | | |
| **C-57** | B | | |
| **C-58** | | | |
| **C-59** | A | | |
| **C-60** | B | | |
| **C-61** | A | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **C-62** | D | | |
| **C-63** | D | | |
| **C-64** | C | | |
| **C-65** | | | |
| **C-66** | | | |
| **C-67** | D | | |
| **C-68** | A | | |
| **C-69** | | | |
| **C-70** | A | | |
| **C-71** | D | | |
| **C-72** | A | | |
| **C-73** | | | |
| **C-74** | | | |
| **C-75** | A | | |
| **C-76** | A | | |
| **C-77** | B | | |
| **C-78** | A | | |
| **C-79** | D | | |
| **C-80** | A | | |
| **C-81** | D | | |
| **C-82** | B | | |
| **C-83** | | | |
| **C-84** | | | |
| **C-85** | A | | |
| **C-86** | D | | |
| **C-87** | B | | |
| **C-88** | C | | |
| **C-89** | B | | |
| **C-90** | A | | |
| **C-91** | B | | |
| **C-92** | | | |
| **C-93** | A | | |
| **C-94** | A | | |
| **C-95** | A | | |
| **C-96** | B | | |
| **C-97** | B | | |
| **C-98** | A | | |
| **C-99** | B | | |
| **C-100** | C | | |
| **C-101** | B | | |
| **C-102** | B | | |
| **C-103** | A | | |
| **C-104** | D | | |
| **C-105** | A | | |
| **C-106** | | | |
| **C-107** | | | |
| **C-108** | | | |
| **C-109** | | | |
| **C-110** | D | | |
| **C-111** | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **C-112** | B | | |
| **C-113** | A | | |
| **C-114** | D | | |
| **C-115** | A | | |
| **C-116** | | | |
| **C-117** | A | | |
| **C-118** | | | |
| **C-119** | A | | |
| **C-120** | A | | |
| **C-121** | D | | |
| **C-122** | A | | |
| **C-123** | B | | |
| **C-124** | A | | |
| **C-125** | B | | |
| **C-126** | B | | |
| **C-127** | C | | |
| **C-128** | B | | |
| **C-129** | D | | |
| **C-130** | B | | |
| **C-131** | B | | |
| **C-132** | | | |
| **C-133** | | | |
| **C-134** | A | | |
| **C-135** | | | |
| **C-136** | D | | |
| **C-137** | | | |
| **C-138** | | | |
| **C-139** | D | | |
| **C-140** | | | |
| **C-141** | A | | |
| **C-142** | | | |
| **C-143** | B | | |
| **C-144** | B | | |
| **C-145** | | | |
| **C-146** | A | | |
| **C-147** | | | |
| **C-148** | | | |
| **C-149** | C | | |
| **C-150** | B | | |
| **C-151** | A | A | A |
| **C-152** | A | A | A |
| **C-153** | A | A | A |
| **C-154** | A | A | A |
| **C-155** | | D | D |

**表5.**

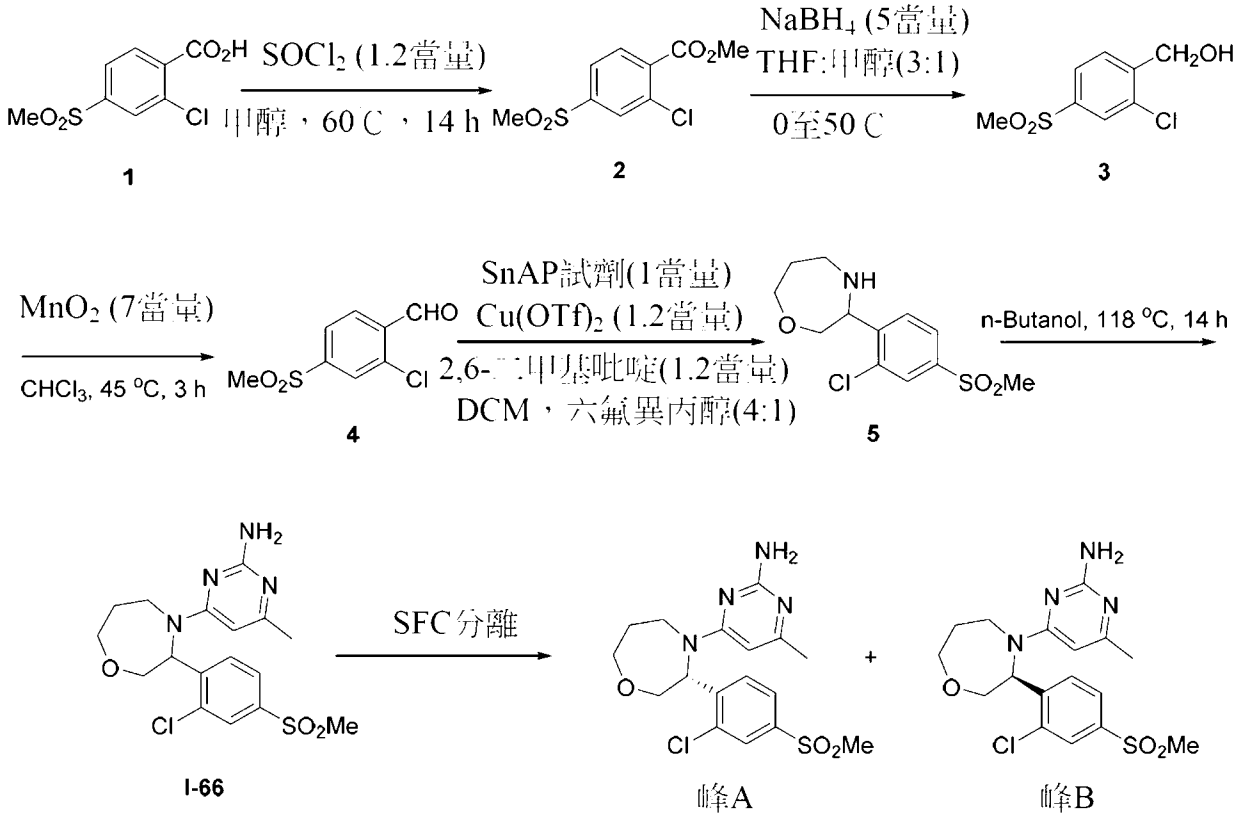
| 化合物編號 | XBP1 (IC50) | H929 (IC50) | 化合物編號 | XBP1 (IC50) | H929 (IC50) |
|---|---|---|---|---|---|
| **D-1** | B | D | **D-98** | A | |
| **D-2** | A | A | **D-99** | A | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **D-3** | B | D | **D-100** | B | |
| **D-4** | A | D | **D-101** | A | |
| **D-5** | B | B | **D-102** | D | |
| **D-6** | B | B | **D-103** | C | |
| **D-7** | B | A | **D-104** | A | A |
| **D-8** | B | D | **D-105** | A | |
| **D-9** | A | A | **D-106** | A | |
| **D-10** | A | A | **D-107** | B | |
| **D-11** | C | C | **D-108** | C | |
| **D-12** | B | B | **D-109** | A | |
| **D-13** | B | D | **D-110** | A | A |
| **D-14** | A | A | **D-111** | A | A |
| **D-15** | | | **D-112** | A | |
| **D-16** | B | | **D-113** | B | |
| **D-17** | B | B | **D-114** | D | |
| **D-18** | B | B | **D-115** | B | |
| **D-19** | B | B | **D-116** | A | A |
| **D-20** | A | A | **D-117** | A | A |
| **D-21** | A | B | **D-118** | B | |
| **D-22** | A | A | **D-119** | A | A |
| **D-23** | A | D | **D-120** | A | |
| **D-24** | A | D | **D-121** | D | |
| **D-25** | A | D | **D-122** | A | |
| **D-26** | A | A | **D-123** | C | |
| **D-27** | A | C | **D-124** | A | |
| **D-28** | A | A | **D-125** | A | |
| **D-29** | A | D | **D-126** | A | |
| **D-30** | A | A | **D-127** | A | |
| **D-31** | A | A | **D-128** | B | |
| **D-32** | B | | **D-129** | D | |
| **D-33** | C | D | **D-130** | D | |
| **D-34** | A | A | **D-131** | D | |
| **D-35** | C | C | **D-132** | A | |
| **D-36** | A | A | **D-133** | A | |
| **D-37** | B | D | **D-134** | D | |
| **D-38** | A | A | **D-135** | D | |
| **D-39** | B | B | **D-136** | A | |
| **D-40** | A | A | **D-137** | A | |
| **D-41** | A | A | **D-138** | D | |
| **D-42** | B | B | **D-139** | B | |
| **D-43** | B | B | **D-140** | D | |
| **D-44** | B | | **D-141** | D | B |
| **D-45** | A | A | **D-142** | D | A |
| **D-46** | A | A | **D-143** | D | D |
| **D-47** | B | | **D-144** | D | D |
| **D-48** | B | | **D-145** | D | D |
| **D-49** | A | A | **D-146** | D | D |
| **D-50** | A | A | **D-147** | | |
| **D-51** | A | A | **D-148** | | |
| **D-52** | A | A | **D-149** | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **D-53** | C | | **D-150** | | |
| **D-54** | A | B | **D-151** | | |
| **D-55** | A | A | **D-152** | D | D |
| **D-56** | D | C | **D-153** | D | D |
| **D-57** | A | A | **D-154** | D | D |
| **D-58** | A | A | **D-155** | D | D |
| **D-59** | A | A | **D-156** | D | |
| **D-60** | A | B | **D-157** | D | D |
| **D-61** | A | B | **D-158** | D | D |
| **D-62** | C | | **D-159** | D | D |
| **D-63** | A | A | **D-160** | D | |
| **D-64** | B | B | **D-161** | D | |
| **D-65** | A | A | **D-162** | D | |
| **D-66** | C | | **D-163** | D | |
| **D-67** | B | | **D-164** | D | |
| **D-68** | A | A | **D-165** | D | |
| **D-69** | B | | **D-166** | D | |
| **D-70** | C | | **D-167** | D | |
| **D-71** | A | A | **D-168** | D | |
| **D-72** | B | | **D-169** | D | |
| **D-73** | B | | **D-170** | D | |
| **D-74** | A | | **D-171** | D | |
| **D-75** | A | | **D-172** | D | |
| **D-76** | A | | **D-173** | D | |
| **D-77** | B | | **D-174** | D | |
| **D-78** | A | A | **D-175** | D | |
| **D-79** | B | | **D-176** | D | |
| **D-80** | A | A | **D-177** | D | |
| **D-81** | A | A | **D-178** | D | |
| **D-82** | B | | **D-179** | D | |
| **D-83** | A | | **D-180** | D | |
| **D-84** | B | | **D-181** | D | |
| **D-85** | B | | **D-182** | D | |
| **D-86** | A | A | **D-183** | D | |
| **D-87** | D | | **D-184** | D | |
| **D-88** | C | | **D-185** | D | |
| **D-89** | C | | **D-186** | D | |
| **D-90** | A | | **D-187** | D | |
| **D-91** | A | | **D-188** | D | |
| **D-92** | B | | **D-189** | D | |
| **D-93** | A | | **D-190** | D | |
| **D-94** | C | | **D-191** | D | |
| **D-95** | B | | **D-192** | | |
| **D-96** | B | | **D-193** | | |
| **D-97** | A | | | | |

**實例59**

**(+/-)-4-(3-(2-氯-4-(甲磺醯基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(I-66)、及(*R*)-4-(3-(2-氯-4-(甲磺醯基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(I-67)以及(*S*)-4-(3-(2-氯-4-(甲磺醯基)苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-6-甲基嘧啶-2-胺(I-68)之合成**




**2-氯-4-甲磺醯基-苯甲酸甲酯之形成**

【0923】向具有頂置式攪拌器、溫度探針、回流冷凝器及額外漏斗之5 L 3頸RB燒瓶，饋入含2-氯-4-甲磺醯基苯甲酸(100 g，426.2 mmol)之甲醇(1.5 L)，攪拌10分鐘，且隨後用冰浴冷卻至0℃。在20分鐘內添加亞硫醯二氯(40 mL，548.4 mmol)，使其在1 h內至環境溫度，且隨後溫熱至60℃，在此溫度下攪拌12 h (隔夜)，此時LCMS及HPLC分析顯示起始物質耗盡。

【0924】 HPLC顯示起始物質1峰滯留時間在1.23分鐘，所需產物2峰滯留時間在2.37分鐘。

【0925】 使反應混合物冷卻至環境溫度，減壓濃縮，將粗材料分配於乙酸乙酯(1 L)與飽和$NaHCO_3$水溶液(500 mL)之間，攪拌20分鐘，且隨後分離有機相。水層用乙酸乙酯(500 mL)萃取，經合併之有機相用水(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經$Na_2SO_4$脫水，過濾且減壓濃縮，得到呈白色固體狀之2-氯-4-甲磺醯基-苯甲酸甲酯(106 g，99%)。1H-NMR與結構相符。

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.08 (s, 3H)。

**(2-氯-4-甲磺醯基-苯基)甲醇之形成**

【0926】 向具有頂置式攪拌器、溫度探針及回流冷凝器之5 L 3頸RB燒瓶饋入含2-氯-4-甲磺醯基-苯甲酸甲酯(110 g，437.9 mmol)之THF (1.3 L)與甲醇(450 mL)之混合物，攪拌10分鐘，且隨後用冰浴冷卻至0℃。在30分鐘內，分四份添加$NaBH_4$ (85 g，2.247 mol)。在添加之後，移除冷卻浴，且使其至環境溫度(觀測放熱，Tmax 50℃)，在此溫度(40至50℃)下攪拌4 h，此時TLC及HPLC分析顯示起始物質耗盡。

【0927】 HPLC顯示起始物質1峰滯留時間在2.47分鐘，所需產物3峰滯留時間在1.48分鐘。TLC (50%乙酸乙酯/庚烷溶液)顯示起始物質Rf = 0.5且產物Rf = 0.4。

【0928】 使反應混合物冷卻至環境溫度，用減緩添加甲醇(100 mL)，隨後1 N HCl水溶液(~1 L)淬滅，直至pH ~7至8為止。用乙酸乙酯(2 × 500 mL)萃取反應混合物。經合併之有機相用鹽水(~300 mL)洗滌，

經$Na_2SO_4$脫水，過濾且減壓濃縮，得到呈白色固體狀之(2-氯-4-甲磺醯基-苯基)甲醇(90 g，92%)1H-NMR與結構相符。

【0929】 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H)。

【0930】 此物質不經進一步純化即用於下一步驟中。

**2-氯-4-甲磺醯基-苯甲醛之形成**

【0931】 向具有頂置式攪拌器、溫度探針及回流冷凝器之5 L 3頸RB燒瓶饋入含(2-氯-4-甲磺醯基-苯基)甲醇(96 g，435.0 mmol)之$CHCl_3$ (2.5 L)，攪拌15分鐘，且隨後添加二氧化錳(250 g，2.876 mol)。將所得反應混合物溫熱至45℃ (放熱Tmax 50℃)，在此溫度下攪拌所得反應混合物3 h，此時TLC分析顯示起始物質耗盡。TLC (50% EtOAc/庚烷)顯示不再有起始物質(Rf = 0.2)。

【0932】 反應混合物經由矽藻土床過濾，床用DCM (3 × 100 mL)洗滌，減壓濃縮經合併之濾液，得到呈白色固體狀之2-氯-4-甲磺醯基-苯甲醛(82.5 g，86%)。1H-NMR與結構相符。

【0933】 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 10.54 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 1H), 8.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.95 (ddd, J = 8.1, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H)。

**2-氯-甲磺醯基苯基氧氮雜環庚烷之形成**

【0934】 向3-(三丁基甲錫烷基甲氧基)丙-1-胺(70 g，185.1 mmol)於無水二氯甲烷(1.4 L)中之溶液中，添加2-氯-4-甲磺醯基-苯甲醛(40 g，182.9 mmol)，隨後添加4埃分子篩(130 g)。攪拌混合物12 h，此時等分

試樣之1H-NMR顯示起始物質耗盡。

【0935】 1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8.72 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 8.2, 1.8, 0.7 Hz, 1H), 3.89 -3.63 (m, 4H), 3.40 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.96 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 1.70 - 1.39 (m, 8H), 1.40 - 1.19 (m, 6H), 0.98 - 0.77 (m, 15H)。

【0936】 反應混合物經由矽藻土床過濾，床用二氯甲烷(1.5 L)洗滌。在含有六氟異丙醇(700 mL)之單獨燒瓶中，添加2,6-二甲基吡啶(25 mL，215.8 mmol)，隨後添加$Cu(OTf)_2$ (70 g，193.5 mmol) [在100℃下減壓乾燥$Cu(OTf)_2$ 8 h]。攪拌藍色懸浮液1 h，隨後一次性添加上文所製備之亞胺溶液(產物3)。在室溫下攪拌綠色反應混合物隔夜。

【0937】 LCMS顯示對應於所需產物之小峰-RT = 0.48分鐘 (M+H) 289.95。混合物用飽和$NaHCO_3$水溶液及10%氫氧化銨之1.7 L 2:1溶液稀釋。在攪拌30分鐘之後，分離有機相，用飽和$NaHCO_3$水溶液(2 × 200 mL)、鹽水(~200 mL)洗滌兩次，經$Na_2SO_4$脫水，過濾且減壓濃縮。

【0938】 殘餘物用乙腈(600 mL)稀釋，用庚烷(4 × 100 mL)洗滌以移除錫烷雜質。減壓蒸發乙腈相(底層)，得到黃色固體，該黃色固體用MTBE (400 mL)濕磨，經由中等燒結漏斗過濾，用MTBE (100 mL)沖洗，得到呈黃色固體狀之所需產物4 (28 g，52%產率)。1H-NMR及LCMS與結構相符。

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.96 - 7.92 (m, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 2H), 4.31 (dd, J = 8.7, 3.3 Hz, 1H), 3.94 - 3.78 (m, 2H), 3.78 - 3.62 (m, 1H), 3.36 - 3.28 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.18 - 3.04 (m, 1H), 3.00 - 2.82

(m, 2H), 1.98 - 1.71 (m, 2H)。

ESI-MS m/z計算值289.05396，實驗值290.1 (M+1)+；滯留時間：0.49分鐘。

【0939】 減壓濃縮濾液，得到淺棕色油，該淺棕色油藉由矽膠層析(330 g isco管柱線性梯度，20 CV，0%→100%乙酸乙酯(其含有1% $Et_3N/CH_2Cl_2$))純化，收集含有所需產物之級分，減壓濃縮，隨後用MTBE (~100 mL)濕磨，得到呈黃色固體狀之所需產物4 (5.8 g)。1H-NMR與結構相符。

**I-66之形成**

【0940】 向具有頂置式攪拌器、溫度探針、回流冷凝器及氮氣進口之2 L 3頸RB燒瓶，饋入含3-(2-氯-4-甲磺醯基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷(28 g，92.76 mmol)之n-BuOH (550 mL)，攪拌15分鐘，且隨後添加4-氯-6-甲基-嘧啶-2-胺(17 g，118.4 mmol)。將所得反應混合物溫熱至118 ℃，在此溫度下攪拌14 h (隔夜)，此時HPLC及LCMS分析顯示起始物質耗盡。使反應混合物冷卻至環境溫度(觀測沈澱)，用MTBE (500 mL)稀釋。攪拌30分鐘，形成白色沈澱，該白色沈澱經由中等燒結漏斗過濾，用MTBE (2 × 100 mL)沖洗。

【0941】 將沈澱(產物3之HCl鹽)分配於乙酸乙酯(500 mL)與飽和$NaHCO_3$水溶液(~700 mL)之間，攪拌30分鐘(pH ~8)，分離有機相。水相用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取，經合併之有機相用鹽水(~100 mL)洗滌，經$Na_2SO_4$脫水，過濾且減壓濃縮。

【0942】 藉由用10% 乙酸乙酯/MTBE (500 mL)濕磨來純化殘餘物，得到呈白色固體狀之4-[3-(2-氯-4-甲磺醯基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-

4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(32 g，86%)。1H-NMR及LCMS與結構相符。

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.96 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.61 (dd, J= 9.7, 4.6 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.52 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 13.5, 4.9 Hz, 1H), 3.92 (dt, J = 12.0, 3.8 Hz, 1H), 3.85 - 3.69 (m, 2H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.88 - 1.76 (m, 2H)。

ESI-MS m/z計算值396.1023，實驗值397.1 (M+1)+；滯留時間：0.55分鐘。

**I-67及I-68之形成**

【0943】 經由SFC，使用AD-H管柱，用30% MeOH + 0.2%氨水來分離**I-66** (66 g，166.3 mmol)。

【0944】 藉由SFC獲得之峰B為所需對映異構體(S-構象異構體)，將其溶解於$CH_2Cl_2$ (1 L)中，用飽和$NaHCO_3$水溶液(2 × 200 mL)、水(50 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經$Na_2SO_4$脫水，經由矽膠床(~80 g)過濾，床用DCM (60 mL)洗滌。減壓濃縮合併的濾液，得到~32 g呈非晶形材料之所需產物，將其溶解於乙酸乙酯(200 mL)中，減壓濃縮。此材料用MTBE (2 × 200 mL)濕磨，得到白色固體，隨後與乙酸乙酯(200 mL)及乙酸乙酯與庚烷之1:1混合物(2 ×200 mL)共沸，在真空烘箱中於50℃下乾燥14 h，得到按莫耳計含有~4.6%殘餘溶劑乙酸乙酯之所需產物，將其在真空烘箱中在70℃下進一步乾燥14 h，得到按莫耳計具有~2.6%殘餘乙酸乙酯之4-[(3S)-3-(2-氯-4-甲磺醯基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(28.7 g，85%)。

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.96 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.66 - 5.55 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.52 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 13.5, 4.9 Hz, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 2H), 3.65 - 3.52 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.88 - 1.72 (m, 2H)。

ESI-MS m/z計算值396.1023，實驗值397.15 (M+1)+；滯留時間：0.55分鐘

-XRPD確認材料為結晶。

-DSC顯示熔點194℃。

-峰B之小分子X射線晶體結構確認此為S-構象異構體。

$[\alpha]_D^{23}$ = 29.47 (*c* = 1.1, MeOH)，99.4% ee (峰B)

峰A (R-構象異構體)

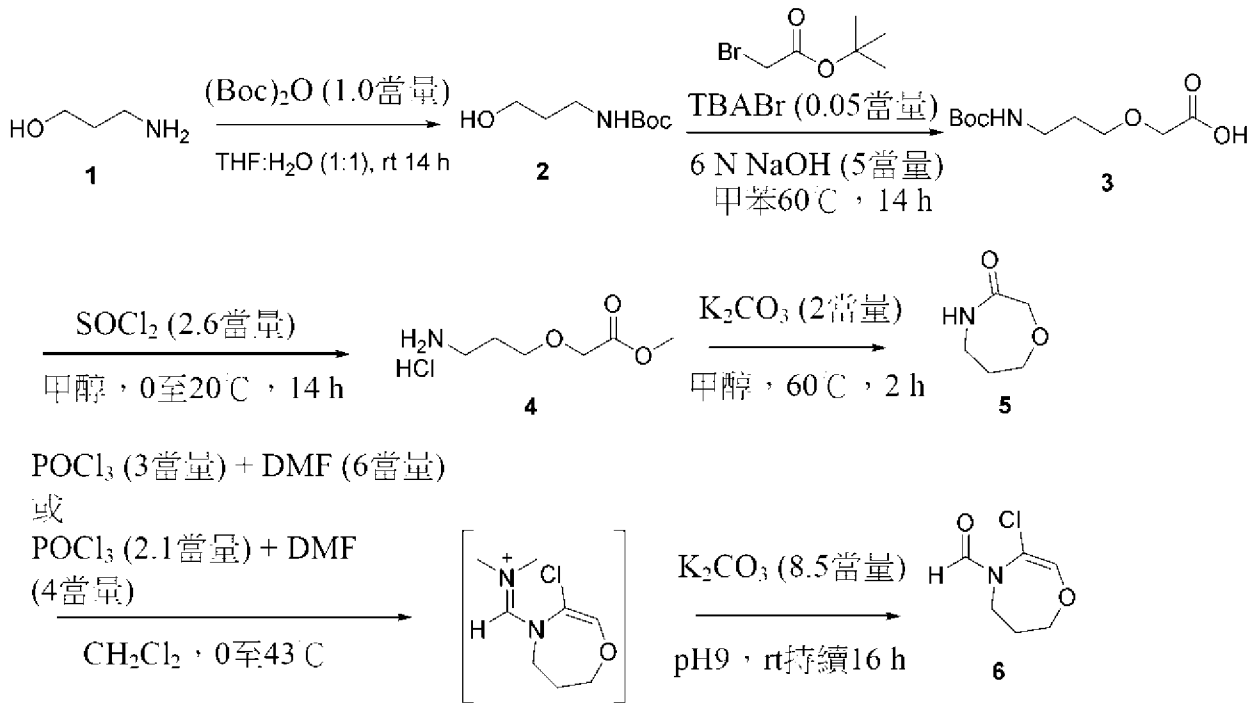
呈灰白色固體狀之4-[(3R)-3-(2-氯-4-甲磺醯基-苯基)-1,4-氧氮雜環庚烷-4-基]-6-甲基-嘧啶-2-胺(25 g，74%)。

ESI-MS m/z計算值396.1023，實驗值397.1 (M+1)+；滯留時間：0.55分鐘

$[\alpha]_D^{23}$ = -23.33 (*c* = 1.0, MeOH)，99% ee (峰A)

**實例60**

**3-氯-6,7-二氫-1,4-噁氮呯-4(5H)-甲醛之合成**




**N-(3-羥丙基)胺基甲酸第三丁酯之形成**

【0945】向具有電磁攪拌器、溫度探針之3頸2 L RB燒瓶饋入含3-胺基丙-1-醇(43 g，572.5 mmol)之THF (450 mL)與水(450 mL)之混合物，攪拌10分鐘，且隨後用冰浴冷卻至0℃。在10分鐘內，逐份添加碳酸第三丁氧基羰基酯第三丁基酯(131 g，600.2 mmol)，且隨後使所得反應混合物在12 h (隔夜)內緩慢至環境溫度，此時TLC (50%乙酸乙酯/庚烷溶液)分析顯示起始物質耗盡。濃縮反應混合物至~50%體積(以移除THF)，且隨後用DCM (2 × 500 mL)萃取。經合併之有機萃取物用水(100 mL)、鹽水(100 ml)洗滌，經$Na_2SO_4$脫水，過濾且減壓濃縮，得到呈澄清無色油狀之N-(3-羥丙基)胺基甲酸第三丁酯(98 g，98%)。1H-NMR與結構相符。

1H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 4.73 (s, 1H), 3.66 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.55 (s, 1H), 1.77 - 1.58 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

**2-[3-(第三丁氧羰基胺基)丙氧基]乙酸之形成**

【0946】 向具有頂置式攪拌器、溫度探針及回流冷凝器之3頸2 L RB燒瓶饋入含N-(3-羥丙基)胺基甲酸第三丁酯(42 g，239.7 mmol)及四丁銨(溴離子(1)) (4 g，12.41 mmol)之甲苯(300 mL)，攪拌5分鐘，且隨後用冰浴冷卻至0℃。在維持內部溫度低於10℃同時，添加NaOH (200 mL，6 M，1.200 mol)，且攪拌另外20分鐘。在5分鐘內，添加含2-溴乙酸第三丁酯(55 g，282.0 mmol)之甲苯(50 mL)。使所得反應混合物溫熱至60℃ (Tmax 65℃)，在此溫度下攪拌14 h。使反應混合物冷卻至環境溫度，且分離各層，水層用甲苯(60 mL)萃取。用冰浴將水相冷卻至0℃，且用12 N HCl酸化，直至pH為3為止。添加乙酸乙酯(150 mL)，且分離各層，水層用乙酸乙酯(50 mL)萃取。經合併之有機層經$Na_2SO_4$脫水，過濾且減壓濃縮，得到呈澄清無色油狀物之2-[3-(第三丁氧羰基胺基)丙氧基]乙酸(36 g，61%)，其含有少量乙酸乙酯。

1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 4.07 (s, 2H), 3.60-3.54 (m, 2H), 3.32-3.30 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)

【0947】 此物質不經進一步純化即用於下一步驟中。

**2-(3-胺基丙氧基)乙酸甲酯之形成**

【0948】 向具有電磁攪拌器、溫度探針之3頸1 L RB燒瓶饋入含2-[3-(第三丁氧羰基胺基)丙氧基]乙酸(12 g，51.44 mmol)之甲醇(120.0 mL)，攪拌5分鐘，且隨後用冰浴冷卻至0℃。在10分鐘內，添加亞硫醯二氯(10 mL，137.1 mmol)，且隨後使其緩慢至環境溫度持續12 h (隔夜)。減壓濃縮反應混合物。將殘餘物與DCM (2 ×60 mL)共沸，得到呈澄清無色黏稠油狀之2-(3-胺基丙氧基)乙酸甲酯(鹽酸鹽)(10 g，95%)，~90%純

度。1H-NMR與結構相符。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.05 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.54 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.95 - 1.75 (m, 2H)。

【0949】 此物質不經進一步純化即用於下一步驟中。

**1,4-氧氮雜環庚烷-3-酮之形成**

【0950】 向具有電磁攪拌器、溫度探針及回流冷凝器之3頸1 L RB燒瓶饋入含2-(3-胺基丙氧基)乙酸甲酯(鹽酸鹽) (10 g，49.01 mmol)之甲醇(100 mL)，攪拌5分鐘，且隨後添加$K_2CO_3$ (14 g，101.3 mmol)。將所得反應混合物溫熱至60℃，在此溫度下攪拌2 h，觀測所需產物2斑點(TLC 10%甲醇/DCM)，且基線斑點可為起始物質。使反應混合物冷卻至環境溫度，經由矽藻土床過濾，床用甲醇(2 × 25 mL)洗滌。減壓濃縮合併的濾液。將殘餘物分配於DCM (150 mL)與水(50 mL)之間，分離有機相，用鹽水(50 mL)洗滌，經$Na_2SO_4$脫水，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠層析(40 g isco管柱線性梯度，20 CV，0%→20%甲醇/DC)來純化殘餘物，收集含有所需產物之級分，減壓濃縮，得到呈白色固體狀之1,4-氧氮雜環庚烷-3-酮(1.8 g，32%)。1H-NMR與結構相符。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.65 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.83 - 3.61 (m, 2H), 3.25 - 3.06 (m, 2H), 1.87 - 1.62 (m, 2H)。

**3-氯-6,7-二氫-5H-1,4-噁氮呯-4-甲醛之形成**

【0951】 向具有頂置式攪拌器、溫度探針、額外漏斗、氮氣進口及回流冷凝器之3頸2 L RB燒瓶饋入含DMF (141.6 g，150.0 mL，1.937 mol)之DCM (300.0 mL)，攪拌5分鐘，且隨後用冰浴冷卻至0℃。在維持

內部溫度低於6℃同時，在30分鐘內添加含$POCl_3$ (90 mL，965.6 mmol)之DCM (100.0 mL)。使反應混合物溫熱至40℃ (注意：反應混合物變為澄清紅色溶液，且觀測到放熱，將內部溫度維持在~40℃)，在此溫度下攪拌45分鐘。在40分鐘內，添加含1,4-氧氮雜環庚烷-3-酮(50 g，434.3 mmol)之DCM (300 mL)，觀測放熱，將內部溫度維持在~40℃。在此溫度下攪拌所得反應混合物90分鐘，此時TLC (10% 甲醇/DCM)及LCMS分析顯示起始物質1耗盡，主峰RT = 0.51分鐘(M+H)+ 189/191，該主峰對應於脒中間物。將反應混合物冷卻至環境溫度，倒入碎冰(1.2 L)中，且隨後在1 h內使其至環境溫度，且攪拌另外1 h。分離水層，用固體$K_2CO_3$鹼化直至pH 9為止，使其至環境溫度，在此溫度下攪拌12 h(隔夜)，此時LCMS分析顯示主峰在0.69分鐘(M+1)+ 162.04，其對應於所需產物2。反應混合物用DCM (300 mL)稀釋，分離有機層。水層用DCM (100 mL)萃取，經合併之有機萃取物經$Na_2SO_4$脫水，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠層析(330 g isco管柱線性梯度，20 CV，0%→50%乙酸乙酯/庚烷(其含有1% Et3N))來純化殘餘物，收集含有所需產物之級分，減壓濃縮，得到呈澄清無色油狀之3-氯-6,7-二氫-5H-1,4-噁氮呯-4-甲醛(41 g，58%)。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.32 (旋轉異構體; d, J = 157.3 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.19 - 3.87 (m, 2H), 3.85 - 3.51 (m, 2H), 2.02 - 1.71 (m, 2H)。

【0952】 1H-NMR顯示旋轉異構體之混合物。

【0953】 藉由類似於如上文所描述之彼等之合成方法來製備表2A中之化合物。以下列舉化合物中之一些之分析資料。

| D# | NMR | LC/MS | HPLC 純度 | 對映異構體純度 | 熔點 (℃) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.32 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.83 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.06 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.76 - 3.61 (m, 2H), 3.54 (s, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.74 (s, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 427.9；實驗值 427.2 | 100 | 第一溶離異構體 (SFC ADH-100管柱) ee= >99% | |
| 2 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.32 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 5.83 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.07 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.77 - 3.58 (m, 2H), 3.55 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.74 (s, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 427.9；實驗值 427.2 | 100 | 第二溶離異構體 (SFC ADH管柱) ee= >99% | |
| 3 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.75 (s, 3H), 4.32 (dd, J = 13.6, 5.0 Hz, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 2H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 3.64 (td, J = 11.8, 3.5 Hz, 1H), 2.57 - 2.42 (m, 2H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.08 - 1.93 (m, 3H), 1.91 - 1.83 (m, 1H)。 | [M+H]+ 計算值 437.0；實驗值 437.1 | 100 | 第一溶離異構體 (SFC IA-100管柱) ee= >99% | |
| 4 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.20 (dd, J = 12.7, 6.7 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.3, 9.1 Hz, 1H), 5.84 (s, 3H), 5.53 - 4.77 (m, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.97 - 3.81 (m, 4H), 3.62 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 3.53 - 3.40 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.80 - 1.63 (m, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 351.4；實驗值 351.1 | 100 | 第一溶離異構體 (SFC IC-100管柱) ee= >99% | |
| 5 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.20 (dd, J = 12.7, 6.7 Hz, 1H), 7.13 - 6.97 (m, 1H), 5.84 (s, 3H), 5.55 - 4.86 (m, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.60 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.53 - 3.40 (m, 1H), 2.17 - 1.88 (m, 3H), 1.71 (s, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 351.4；實驗值 351.1 | 99 | 第二溶離異構體 (SFC IC-100管柱) ee= >99% | |
| 6 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.00 (s, 1H), 7.72 - 7.54 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.90 (s, 3H), 5.13 (d, J = 83.3 Hz, 3H), 4.63 (s, 1H), 4.14 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 3H), 3.54 (td, J = 11.6, 4.4 Hz, 1H), 2.41 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.77 (s, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 406.9；實驗值 406.1 | 97 | 第一溶離異構體 (SFC IC-100管柱) ee= >99% | |
| 7 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.00 (s, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.90 (s, 3H), 5.43 - 4.86 (m, 3H), 4.63 (s, 1H), 4.14 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.75 - 3.62 (m, 3H), 3.54 (td, J = 11.5, 4.5 Hz, 1H), 2.41 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.77 (s, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 406.9；實驗值 406.1 | 100 | 第二溶離異構體 (SFC IC-100管柱) ee= >99% | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 8 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.88 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.35 (t, J = 53.7 Hz, 1H), 5.83 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 3.92 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.76 - 3.60 (m, 2H), 3.52 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.75 (s, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 412.8；實驗值 412.1 | 100 | 第一溶離異構體 (SFC IC-100管柱) ee= >99% | |
| 9 | (300 MHz, DMSO-d6): 6.75 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.00 (dd, J = 13.5, 5.1 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.74-3.41 (m, 3H), 3.15 (s, 2H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.74 (s, 4H)。 | [M+H]+ 計算值 374.1；實驗值 374.1 | 97.7 | 第二溶離對映異構體(chiral PAK IG) | 117-119 |
| 10 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6，與一滴含DCl之氧化氘溶液混合，ppm) (含有兩種旋轉異構體) δ = 7.44 (s, 0.45 H), 7.35 (s, 0.55 H), 6.89-6.87 (m, 1 H), 6.67 (s, 0.55 H), 5.84-5.81 (m, 0.55 H), 5.56 (s, 0.45 H), 5.10-5.06 (m, 0.45 H), 4.98-4.94 (m, 0.45 H), 4.29-4.17 (m, 1.55 H), 3.93-3.81 (m, 2 H), 3.78-3.71 (m, 1 H), 3.63-3.57 (m, 1 H), 2.30 (s, 1.65 H), 2.20 (s, 1.35 H), 1.90-1.72 (m, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 402.1；實驗值 402.0 | 99.9 | chiral PAK IG | 190-192 |
| 11 | 1H NMR (300 MHz): 7.73 -7.71 (m, 1H), 7.19 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 5.70 - 5.67 (m, 1H), 4.47 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.13- 4.03 (m, 1H), 3.88-3.64 (m, 4H), 2.07 - 2.03 (m, 3H), 1.78 (d, J = 5.6 Hz, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 419.1；實驗值 419.1 | 99.2 | | 148-152 |
| 12 | 1HNMR (300MHz, DMSO, ppm) 8.93 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.46(s, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.66 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.07 (dd, J=13.4, 5.0Hz, 1H), 3.90 (d, J=11.3Hz, 1H), 3.78-3.43(m, 3H), 2.34 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.76 (s, 2H), 1.10 (t, J=7.5Hz, 3H)。 | [M+H]+ 計算值 404.2；實驗值 404.0 | 99.9 | | 131 |
| 13 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 7.04 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.66 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 3.97-3.81 (m, 1H), 3.77 - 3.43 (m, 3H), 2.98-2.83 (m, 2H), 2.83-2.67 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.75 (s, 2H), 1.60 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 1.18 (s, 3H)。 | [M+H]+ 計算值 446.1；實驗值 446.1 | 98.5 | | 220 |
| 14 | (300 MHz, DMSO-d6): 6.92 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.74 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.74-3.45 (m, 3H), 3.30 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.76 (s, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 374.1；實驗值 374.0 | 99.9 | 第二溶離對映異構體(chiral PAK IG) | 102-104 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 15 | 1HNMR (300MHz, DMSO, D2O) 6.63 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.40 (s, 1H), 5.00(s, 3H), 4.03-3.80 (m, 2H), 3.68 (s, 5H), 3.50 (t, J=13.5Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.70 (s, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 363.8；實驗值 363.9 | 99.2 | Chiral ART cellulose SB | 190 |
| 16 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 7.02 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.59 (d, J = 11.2 Hz, 3H), 5.33 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.07 (dd, J = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 11.6 Hz, 5H), 3.80 -3.64 (m, 1H), 3.54 (d, J = 20.5 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.75 (s, 2H), 0.61 (d, J = 3.1 Hz, 4H)。 | [M+H]+ 計算值 417.0；實驗值 417.0 | 99.7 | | 105 |
| 17 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 6.71 (s, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 5.58 (s, 1 H), 5.47 (br s, 2 H), 5.24-5.20 (m, 1 H), 4.72-4.68 (m, 1 H), 4.02 (dd, J = 13.5, 5.1 Hz, 1 H), 3.90-3.86 (m, 1 H), 3.76-3.52 (m, 6 H), 3.25-3.22 (m, 4 H), 2.00 (s, 3 H), 1.83-1.80 (m, 4 H), 1.76 (br s, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 418.2；實驗值 418.0 | 98.5 | | 180 |
| 18 | 1HNMR(300MHz,DMSO,ppm) 7.07(s,1H), 6.73 (s, 1H), 5.89(s,2H), 5.17(d,J=120.5Hz,3H), 4.13-3.83 (m, 4H), 3.70(s,5H), 3.51 (m,J=11.9,7.5Hz,1H), 2.60 (t, J=7.2Hz,2H), 2.12-1.84(m,5H), 1.72(s,2H)。 | [M+H]+ 計算值 431.9；實驗值 432.0 | 98.5 | | 130 |
| 19 | (300 MHz, DMSO-d6) 6.84 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.66 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.88-3.16 (m, 11H), 2.99-2.95 (m, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.76 (s, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 434.2；實驗值 434.4 | 99.1 | | 118 |
| 20 | HTEM- NMR (300 MHz, DMSO-d6) 9.14 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.50 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 5.21 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 5.1, 53.4 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 56.7Hz, 1H), 3.69- 3.49 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.89- 1.75 (m, 2H), | [M+H]+ 計算值 348.9；實驗值 348.9 | 99.4 | | 230 |
| 21 | 1H NMR (300 MHz, DMSO,ppm) 9.03 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.67 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.96 (qt, J = 16.3, 7.9 Hz, 3H), 3.79-3.64 (m, 1H), 3.00 (s, 6H), 2.00 (s, 3H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 4H)。 | [M+H]+ 計算值 379.0；實驗值 379.0 | 98.9 | | 110-112 |
| 22 | (300 MHz, DMSO-d6): 7.47-6.93 (m, 4H), 5.70 (s, 1H), 5.52 (d, J = 23.6 Hz, 3H), 4.44 (s, 3H), 4.14 (dd, J = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.79-3.45 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.76 (s, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 443.15；實驗值 443.1 | 99.6 | 第二溶離對映異構體(Chiral ART cellulose SB) | 102-104 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 23 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6)7.65 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.01 (s, 1.5 H), 5.67 (s, 1H), 5.33-5.31(m,1H), 4.67-4.66 (m, 1H), 4.13 (dd, J = 13.5, 5.1 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.85-3.44 (m, 3.5H), 2.06 (s, 3H), 1.77 (s, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 379.0；實驗值 379.0 | 95.3 | | 300 |
| 24 | 1HNMR (300MHz, DMSO, ppm) 6.98 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.58 (s,1H), 5.47 (s,2H), 5.31 (s,1H), 4.75 (s, 2H), 4.63 (s,1H), 4.04 (dd,J=13.4,5.0Hz,1H), 3.89 (d,J=11.3Hz,1H), 3.74(s,7H), 3.45-3.37 (m, 4H), 2.01 (s,3H), 1.77(s,2H), 1.58(d, J=5.1Hz,2H),1.49(s,4H)。 | [M+H]+ 計算值 490.2；實驗值 490.1 | 99.6 | | 115 |
| 25 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 6.90 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.09-3.94 (m, 1H), 3.91-3.80 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.66-3.51 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.81 (d, J = 7.4 Hz, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 362.2；實驗值 362.3 | 99.5 | chiral ART cellulose SB | 163-165 |
| 26 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 6.85 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.53 (d, J = 15.2 Hz, 3H), 5.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.00 (m, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.74-3.41 (m, 3H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.99 (d, J = 1.6 Hz, 6H), 1.73 (d, J = 5.8 Hz, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 362.3；實驗值 362.3 | 99.5 | chiral ART cellulose SB | 108-110 |
| 27 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 6.91 (s, 1 H), 6.43 (s, 1 H), 5.55 (s, 1 H), 5.49 (br s, 2 H), 5.22-5.19 (m, 1 H), 4.75-4.68 (m, 1 H), 3.99 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1 H), 3.90-3.86 (m, 1 H), 3.69-3.49 (m, 3 H), 3.28 (t, J = 8.4 Hz, 2 H), 2.81 (t, J = 8.4 Hz, 2 H), 2.69 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 1.73 (br s, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 374.9；實驗值 374.2 | 98.1 | 第一溶離對映異構體(chiral pak AG) | |
| 28 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 6.91 (s, 1 H), 6.43 (s, 1 H), 5.55 (s, 1 H), 5.49 (br s, 2 H), 5.22-5.19 (m, 1 H), 4.75-4.68 (m, 1 H), 3.99 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1 H), 3.90-3.86 (m, 1 H), 3.69-3.49 (m, 3 H), 3.28 (t, J = 8.4 Hz, 2 H), 2.81 (t, J = 8.4 Hz, 2 H), 2.69 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 1.73 (br s, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 374.9；實驗值 374.2 | 96.2 | 第二溶離對映異構體(chiral pak AG) | |
| 29 | 1H NMR (300 MHz, CD3OD, ppm) δ = 6.96 (d, J = 8.4, 1 H), 6.72 (d, J = 2.1, 1 H), 6.56 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 5.56 (br s, 1 H), 5.30-4.92 (br, 2 H), 4.18 (dd, J = 13.5, 5.1 Hz, 1 H), 4.03-3.98 (m, 1 H), 3.72-3.54 (m, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 1.93-1.75 (m, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 334.0；實驗值 334.0 | 99.6 | 第一溶離對映異構體(chiral pak IA) | |
| 30 | 1H NMR (300 MHz, CD3OD, ppm) δ = 6.96 (d, J = 8.4, 1 H), 6.72 (d, J = 2.1, 1 H), 6.56 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 5.56 (br s, 1 H), 5.30-4.92 (br, 2 H), 4.18 (dd, J = 13.5, 5.1 Hz, 1 H), 4.03-3.98 (m, 1 H), 3.72-3.54 (m, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 1.93-1.75 (m, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 334.0；實驗值 334.0 | 99.4 | 第二溶離對映異構體(chiral pak AI) | 85 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 31 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 6.99 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 5.61 (s, 1 H), 5.49 (br s, 2 H), 5.34-5.30 (m, 1 H), 4.60-4.55 (m, 1 H), 4.05 (dd, J = 13.5, 5.1 Hz, 1 H), 3.88-3.51 (m, 8 H), 2.01 (s, 3 H), 1.74 (br s, 2 H), 0.95 (s, 6 H)。 | [M+H]+ 計算值 419.0；實驗值 419.0 | 98.9 | 第二溶離對映異構體(Chiral PAK AG3) | |
| 32 | 1HNMR(300MHz,DMSO,ppm)7.45(s,1H),6.98(s,1H),6.75(s,1H),5.86(s,2H),5.37(s,1H),4.98(s,1H),4.41(s,2H),3.94(dd,J=26.6,12.4Hz,2H),3.73(s,5H),3.51(dd,J=18.2,8.9Hz,1H),1.97(s,3H),1.72(s,2H),1.26(s,10H)。 | [M+H]+ 計算值 477.9；實驗值 478.0 | 99.9 | | 192 |
| 33 | (300 MHz, DMSO-d6): 7.94-7.75 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 7.6, 2.1 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.56 (d, J = 29.6 Hz, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.33-4.07 (m, 2H), 3.97-3.76 (m, 2H), 3.72-3.45 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.91-1.62 (m, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 396.4；實驗值 396.1 | 97.3 | | 100-102 |
| 34 | | | 95.9 | | |
| 35 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 7.93 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 5.66 (s, 1 H), 5.56-5.51 (m, 1 H), 5.45 (br s, 2 H), 4.50-4.46 (m, 1 H), 4.12-4.05 (m, 3 H), 3.90-3.87 (m, 3 H), 3.77-3.65 (m, 2 H), 3.60-3.52 (m, 1 H), 2.02 (s, 3 H), 1.79 (br s, 2 H), 1.12 (t, J = 9.6 Hz, 3 H)。 | [M+H]+ 計算值 430.2；實驗值 430.2 | 94.7 | | |
| 36 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 6.62 (s, 2 H), 5.95 (s, 1 H), 5.88 (br s, 2 H), 5.66 (s, 1 H), 5.25-5.21 (m, 1 H), 4.67-4.63 (m, 1 H), 4.12-4.02 (m, 3 H), 3.89-3.83 (m, 1 H), 3.75-3.68 (m, 1 H), 3.63-3.51 (m, 3 H), 3.02-2.98 (m, 1 H), 2.02 (s, 3 H), 1.74 (br s, 2 H) 1.42 (s, 3 H), 1.12 (t, J = 9.6, 3 H)。 | [M+H]+ 計算值 462.9；實驗值 462.1 | 95.1 | 第三溶離異構體(Chiral PAK ADH) | |
| 37 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 6.62 (s, 2 H), 5.95 (s, 1 H), 5.78 (br s, 2 H), 5.63 (s, 1 H), 5.22-5.19 (m, 1 H), 4.70-4.65 (m, 1 H), 4.05-3.95 (m, 3 H), 3.89-3.82 (m, 1 H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 3 H), 3.02-2.98 (m, 1 H), 2.02 (s, 3 H), 1.74 (br s, 2 H) 1.42 (s, 3 H), 0.98 (t, J = 9.6, 3 H)。 | [M+H]+ 計算值 462.9；實驗值 462.2 | 98.2 | 第四溶離異構體(Chiral PAK ADH) | |
| 38 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 7.19 (s, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 5.79 (br s, 2 H), 5.69 (s, 1 H), 5.42-5.38 (m, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 4.63-4.58 (m, 1 H), 4.06 (dd, J = 13.5, 5.1 Hz, 1 H), 3.91-3.69 (m, 6 H), 3.60-3.53 (m, 1 H), 2.05 (s, 3 H), 1.79 (br s, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 405.0；實驗值 404.1 | 99.5 | 第二溶離對映異構體(chiral ART cellulose-SB) | 83-85 |
| 39 | 1HNMR(300MHz,DMSO,ppm)10.06(s,1H),7.68-7.54(m,2H),7.31(t,J=7.9Hz,2H),7.15-6.98(m,2H), 6.77 (s,1H), 5.86 (s,2H), 5.45(s,1H), 4.94(s,1H), 4.72(s,2H), 3.95(dd,J=30.9,11.3Hz, 2H), 3.75(s,5H), 3.65-3.39(m,1H), 1.97(s, 3H), 1.72(s,2H), 1.22(s,1H)。 | [M+H]+ 計算值 497.9；實驗值 498.0 | 97 | | 213 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 40 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 8.46 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 20.9 Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.17 (dd, J = 13.2, 5.5 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.56 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.78 (s, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 411.9；實驗值 412.05 | 96.6 | | 115-117 |
| 41 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 7.42-7.36 (m, 3 H), 5.67 (s, 1 H), 5.54-5.49 (m, 1 H), 5.41 (br s, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 4.49-4.42 (m, 1 H), 4.12-4.05 (m, 1 H), 3.90-3.75 (m, 2 H), 3.64-3.52 (m, 2 H), 2.88 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 1.85-1.72 (m, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 461.4；實驗值 461.1 | 99 | 第二溶離對映異構體(chiral pak IE) | 98-100 |
| 42 | 1H NMR (300 MHz): 7.00 -6.98 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.60 - 5.56 (m, 1H), 5.50 - 5.46 (m, 2H), 5.36 - 5.27 (m, 1H), 4.76 - 4.72 (m, 2H), 4.66 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.23- 4.16 (m, 2H), 4.08 - 3.99 (m, 3H), 3.90 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.79 - 3.59 (m, 3H), 2.05 - 2.00 (m, 3H), 1.80 -1.72 (m, 2H), 1.29 -1.20 (m, 6H)。 | [M+H]+ 計算值 465.2；實驗值 465.0 | 96.3 | | 135-138 |
| 43 | (300 MHz, DMSO-d6): 8.39 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 10.8, 1.8 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.36-4.09 (m, 2H), 4.06-3.77 (m, 3H), 3.63-3.47 (m, 1H), 3.00 (s, 3 H), 2.04 (s, 3H), 1.92-1.68 (m, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 396.4；實驗值 395.9 | 99.1 | | 110-112 |
| 44 | 1H NMR (300 MHz, DMSO,ppm) 6.99 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.21-5.38 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.60-4.66 (m, 1H), 3.55-4.08 (m, 10H), 2.01 (s, 1H), 1.66-1.86 (m, 2H), 1.20-1.31 (m, 3H)。 | [M+H]+ 計算值 451.9；實驗值 451.3 | 97.9 | | 199-201 |
| 45 | 1HNMR(300MHz,DMSO,ppm)7.17(d,J=1.6Hz,1H),6.84(s,1H),5.60(s,3H),5.29(s,3H),4.67(d,J=15.0Hz,1H),4.15(dd,J=13.5,5.0Hz,1H),3.93(d,J=12.1Hz,1H),3.66(ddd,J=22.6,14.0,9.3Hz,3H),2.06(s,3H),1.81(s,2H)。 | [M+H]+ 計算值 418.1；實驗值 417.9 | 99.4 | 第二溶離對映異構體(chiral pack IG) | 210 |
| 46 | (300 MHz, DMSO-d6) 7.24 (d, J = 42.0 Hz, 2H), 5.46 (t, J = 32.6 Hz, 4H), 4.69 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.18-3.83 (m, 2H), 3.81-3.39 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 2.01 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 1.87-1.71 (m, 2H), 1.54 (s, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 362.2；實驗值 362.4 | 99.5 | | 228-230 |
| 47 | 1H NMR (300 MHz, DMSO,ppm) 7.15 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.56 (d, J = 19.2 Hz, 3H), 5.25 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.12-3.83 (m, 4H), 3.80-3.50 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.28 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 1.28 (s, 12H)。 | [M+H]+ 計算值 492.0；實驗值 492.1 | 96.3 | | 105-107 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 48 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6，與一滴含DCl之氧化氘溶液混合，ppm) (含有兩種旋轉異構體) δ = 7.11 (s, 0.5 H), 7.03 (s, 0.5 H), 6.80 (s, 0.5 H), 6.78 (s, 0.5 H), 6.57 (s, 0.5 H), 6.10-5.89 (m, 2 H), 5.64 (s, 0.5 H), 5.42-5.35 (m, 1 H), 5.27-5.25 (m, 1 H), 5.13-5.10 (m, 0.5 H), 4.61-4.57 (m, 2 H), 4.21-3.80 (m, 6.5 H), 3.69-3.58 (m, 1 H), 2.30 (s, 1.5 H), 2.18 (s, 1.5 H), 1.87-1.70 (m, 2 H), 1.31-1.26 (m, 3 H)。 | [M+H]+ 計算值 419.2；實驗值 419.2 | 98 | | 132-135 |
| 49 | 1HNMR(300MHz,DMSO,ppm)8.48(s,1H),7.61(s,1H),5.72(s,1H),5.60(dd,J=9.9,4.9Hz,1H),5.45(s,2H),4.58(s,2H),4.41(d,J=15.2Hz,1H),4.12(dd,J=13.5,5.1Hz,1H),3.94-3.84(m,2H),3.85-3.71(m,1H),3.66-3.49(m, 1H), 2.48(m, J=1.9Hz,3H), 2.04(s,3H), 1.80(s,3H)。 | [M+H]+ 計算值 412.1；實驗值 411.9 | 97.7 | | 150 |
| 50 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 7.12 (s, 1 H), 7.03 (t, J = 75 Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 5.55 (s, 1 H), 5.49 (br s, 2 H), 5.29-5.25 (m, 1 H), 4.65-4.61 (m, 1 H), 4.10 (dd, J = 13.5, 5.1 Hz, 1H), 3.90-3.86 (m, 3 H), 3.71-3.50 (m, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 1.77 (br s, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 401.8；實驗值 400.9 | 98.3 | | 130-132 |
| 51 | (300 MHz, DMSO-d6) 7.22 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.66 -5.18 (m, 4H),4.70-4.54 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.76 (s, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 349.1；實驗值 349.3 | 98.3 | | 161-163 |
| 52 | (300 MHz, DMSO-d6) 7.50 (s, 1H), 7.33 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 5.70-5.31 (m, 4H), 4.45 (s, 3H), 4.12 (dd, J = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.80-3.61 (m, 2H), 3.59-3.46 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.35-2.18 (m, 2H), 1.77 (s, 2H), 1.10-0.94 (m, 3H)。 | [M+H]+ 計算值 425.1；實驗值 425.3 | 97.9 | | 108-110 |
| 53 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 7.93 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 5.67 (s, 1 H), 5.56-5.51 (m, 1 H), 5.44 (br s, 2 H), 4.50-4.43 (m, 1 H), 4.11 (dd, J = 13.5, 5.1 Hz, 1 H), 3.92-3.88 (m, 3 H), 3.78-3.53 (m, 6 H), 2.02 (s, 3 H), 1.79 (br s, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 416.8；實驗值 416.0 | 94.1 | | |
| 54 | 1HNMR(300MHz,DMSO,ppm) 8.00-7.42(m,2H), 7.32(d,J=7.7Hz,1H), 5.65(d,J=38.2Hz,4H), 4.53 (s, 2H), 4.38(s,1H), 4.17(dd,J=13.4,5.2Hz,1H), 3.92 (d, J=12.3Hz,1H), 3.83-3.58(m,2H), 3.52(td, J=11.6, 4.7Hz, 1H), 3.01(s,3H), 2.02(s,3H), 1.76(s,2H)。 | [M+H]+ 計算值 444.1；實驗值 444.0 | 97.5 | | 95 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 55 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 7.50 (s, 1 H), 7.34 (s, 2 H), 5.60 (s, 1 H), 5.45 (br s, 3 H), 4.62-4.57 (m, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 4.14 (dd, J = 13.5, 5.1 Hz, 1 H), 3.91-3.87 (m, 1 H), 3.78-3.51 (m, 3 H), 2.89 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 1.78 (br s, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 412.0；實驗值 410.9 | 99.1 | | 188-190 |
| 56 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 9.84 (br s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.00 (t, J = 75.0 Hz, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 5.56 (s, 1 H), 5.50 (br s, 2 H), 5.32-5.28 (m, 1 H), 4.65-4.60 (m, 1 H), 4.15-4.09 (m, 1 H), 3.91-3.86 (m, 1 H), 3.73-3.56 (m, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 1.77 (br s, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 401.8；實驗值 401.0 | 99.3 | 第一溶離對映異構體 ((R,R)WELK chromasil) | 118-120 |
| 57 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 9.84 (br s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.00 (t, J = 75.0 Hz, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 5.56 (s, 1 H), 5.50 (br s, 2 H), 5.32-5.28 (m, 1 H), 4.65-4.60 (m, 1 H), 4.15-4.09 (m, 1 H), 3.91-3.86 (m, 1 H), 3.73-3.56 (m, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 1.77 (br s, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 401.8；實驗值 401.0 | 98.8 | 第二溶離對映異構體 ((R,R)WELK chromasil) | 118-120 |
| 58 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.88 - 5.33 (m, 3H), 4.28 (dd, J = 13.6, 5.1 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.11 - 3.98 (m, 4H), 3.76 (dd, J = 13.6, 10.5 Hz, 1H), 3.72 - 3.58 (m, 2H), 2.69 - 2.54 (m, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.83 (d, J = 14.5 Hz, 1H)。 | [M+H]+ 計算值 450.9；實驗值 450.2 | 100 | 第一溶離異構體 (SFC whelk-01 管柱) ee= 98.4% | |
| 59 | (300 MHz, DMSO-d6) 7.50 (s, 1H), 7.34 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 5.47 (s, 3H), 4.65 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.12 (dd, J = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.80-3.67 (m, 2H), 3.61-3.50 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.37-2.20 (m, 2H), 1.78 (s, 2H), 1.12-0.91 (m, 3H)。 | [M+H]+ 計算值 425.3；實驗值 425.3 | 99.7 | 第二溶離對映異構體(chiral pak IA) | 115-117 |
| 60 | 1H NMR (300 MHz, DMSO, ppm) :7.13-7.08 (m, 1 H), 6.88-6.82 (m, 1 H), 5.66 -5.60 (m, 1 H), 5.48 (s, 2 H), 5.36 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 4.80 (d, J = 2.4 Hz, 2 H), 4.75- 4.60 (m, 1 H), 4.11-4.02 (m, 1 H), 3.92 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 3.82 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 3.77 (d, J = 8.1 Hz, 3 H), 3.71-3.53 (m, 2 H), 3.43-3.38 (m, 1 H), 2.04 (s, 3 H), 1.84-1.76 (m, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 403.8；實驗值 403.0 | 98.5 | | 174-176 |
| 61 | (300 MHz, DMSO-d6) 7.27-7.19 (m, 2H), 7.16-7.07 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.46 (s, 3H), 4.62 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.76-3.42 (m, 3H), 3.06-2.85 (m, 3H), 2.67-2.52 (m, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.86-1.60 (m, 4H), 1.53-1.38 (m, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 402.1；實驗值 402.1 | 96 | | 95-97 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 62 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.86 - 5.26 (m, 3H), 4.28 (dd, J = 13.6, 5.0 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 4H), 3.76 (dd, J = 13.6, 10.5 Hz, 1H), 3.72 - 3.56 (m, 2H), 2.61 (ddt, J = 30.5, 13.9, 8.3 Hz, 1H), 2.44 - 2.28 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.92 (dddd, J = 11.4, 8.1, 5.0, 2.6 Hz, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 1H)。 | [M+H]+ 計算值 450.9；實驗值 450.2 | 100 | 第二溶離異構體 (SFC whelk-01 管柱) ee= 97.7% | |
| 63 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.77 - 5.37 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.49 (dq, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 1H), 3.89 - 3.48 (m, 4H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 3.32 - 3.23 (m, 1H), 3.15 (dt, J = 10.3, 1.6 Hz, 1H), 2.12 (dd, J = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 1.97 (dddd, J = 25.8, 13.0, 5.5, 2.4 Hz, 2H), 1.89 - 1.77 (m, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 404.9；實驗值 404.9 | 92 | 第二溶離異構體 (SFC ODH管柱) ee= 99.7% | |
| 64 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.49 (dt, J = 4.9, 2.4 Hz, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.70 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 3.48 - 3.42 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 3.10 (dt, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 2.15 - 2.02 (m, 4H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 404.9；實驗值 404.9 | 82 | 第一溶離異構體 (SFC ODH管柱) ee= 100% | |
| 65 | 1HNMR(300MHz,DMSO,ppm) 9.83(s,1H), 7.33 (s, 1H), 6.87(s,1H), 5.56(s,1H), 5.48(s,2H), 5.32(d, J = 6.0Hz, 1H), 4.65(d,J=15.1Hz,1H), 4.46-4.24(m,2H), 4.16(dd,J=13.5,5.0Hz,1H), 3.90(d,J=11.9Hz,1H), 3.76-3.46(m,3H), 2.85(s,3H), 2.01(s,3H), 1.77(d, J = 6.2Hz,2H), 1.25(s,1H)。 | [M+H]+ 計算值 427.1；實驗值 427.0 | 96.4 | | |
| 66 | (300 MHz, DMSO-d6) 7.33-7.20 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.45(m, 3H), 4.63 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.76-3.42 (m, 3H), 3.02 (d, J = 12.5 Hz, 3H), 2.68-2.51 (m, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.83-1.60 (m, 4H), 1.53-1.34 (m, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 402.2；實驗值 402.1 | 95.2 | 第二溶離對映異構體(chiral pack IG) | 105-107 |
| 67 | 1H NMR (300 MHz, DMSOδppm) 7.86 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.88 (d, J = 73.1 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.23 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 3.80 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.71 - 3.57 (m, 1H), 3.48-3.26 (m, 2H), 3.05 - 2.90 (m, 1H), 1.98 -1.93 (m, 4H), 1.53 (s, 3H)。 | [M+H]+ 計算值 444.4；實驗值 444.0 | 97.3 | | 120-123 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 68 | (300 MHz, DMSO-d6) 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.44 (s, 3H), 4.60 (s, 1H), 4.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 13.5, 10.2 Hz, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.67-2.50 (m, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.86-1.60 (m, 4H), 1.47 (dd, J = 12.4, 8.4 Hz, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 402.2；實驗值 402.2 | 99.5 | 第一溶離對映異構體(chiral pack IG) | 120-122 |
| 69 | (300 MHz, DMSO-d6) 7.38-7.10 (m, 3H), 5.58 (s, 1H), 5.44 (s, 3H), 4.62 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.56- 4.48 (m, 2H), 4.48-4.37 (m, 2H), 4.11 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.77-3.38 (m, 4H), 2.80 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.95 (d, J = 25.7 Hz, 5H), 1.80-1.47 (m, 7H)。 | [M+H]+ 計算值 458.2；實驗值 458.1 | 99.2 | 第二溶離對映異構體(chiral pack IG) | 95-98 |
| 70 | (300 MHz, DMSO-d6) 7.34-7.08 (m, 3H), 5.58 (s, 1H), 5.44 (s, 3H), 4.68-3.90 (m, 7H), 3.79-3.41 (m, 4H), 2.80 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.09-1.86 (m, 5H), 1.76 (d, J = 9.9 Hz, 4H), 1.67-1.44 (m, 3H)。 | [M+H]+ 計算值 458.1；實驗值 458.0 | 94 | | 118-120 |
| 71 | 1HNMR(300MHz,DMSO,ppm)8.84(s,1H),6.94(d,J=4.2Hz,1H),6.72(s,1H),5.49(d,J=21.6Hz,3H),5.21(d,J=8.6Hz,1H),4.74(d,J=14.8Hz,1H),4.06(dd,J=13.4,5.0Hz,1H),3.96-3.83(m,1H),3.76(d,J=4.9Hz,3H),3.68-3.45 (m,3H), 2.39-2.18(m,2H), 1.76(s,2H), 1.05 (dd, J = 8.7, 6.4Hz,3H)。 | [M+H]+ 計算值 379.1；實驗值 379.0 | 98.5 | | 120 |
| 72 | 1H NMR (300 MHz, DMSO,ppm) 7.03 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.63 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.11-3.91 (m, 3H), 3.88 (m= 12.5 Hz, 1H), 3.74 (m = 13.4, 10.1 Hz, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.76 (s, 2H), 1.28 (m = 7.0 Hz, 3H)。 | [M+H]+ 計算值 435.9；實驗值 436.1 | 99.5 | | 138-140 |
| 73 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 7.40 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.43 (s, 3H), 4.42 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 13.6, 5.0 Hz, 1H), 3.88-3.74 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.68- 3.53 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.77 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.58 (s, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 362.2；實驗值 362.2 | 99.8 | | 210-212 |
| 74 | 1H NMR (300 MHz, DMSO, ppm) 7.32 - 7.29 (s, 1 H), 7.00 - 6.95 (s, 1 H), 5.60 - 5.57 (s, 1 H), 5.50 - 5.46 (m, 2H), 5.39- 5.30 (m, 1 H), 4.60 (d, J = 14.8 Hz, 1 H), 4.18 - 4.11 (s, 1 H), 3.93 - 3.85 (s, 1 H), 3.74- 3.56 (m, 3 H), 1.84 - 1.73 (m, 3 H), 1.27- 1.25 (m, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 419.9；實驗值 418.95 | 95.7 | | 120.00 - 122.00 |
| 75 | (300 MHz, DMSO-d6) 7.31 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.35 (s, 1H), 4.69 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.68-3.61 (m, 2H), 3.59-3.35 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.86 -1.73 (m, 2H), 1.65 (s, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 362.2；實驗值 362.2 | 98.2 | 第二溶離對映異構體(chiral pack IG) | 87-90 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 76 | 1HNMR (300MHz,DMSO,ppm) 8.48 (s,1H), 7.61(s, 1H), 5.73(s,1H), 5.60(dd,J=9.8,4.9Hz,1H), 5.45(s, 2H), 4.58(s,1H), 4.41(d,J=15.4Hz,1H), 4.12(dd, J = 13.5,5.0Hz,2H), 3.97-3.83(m,1H), 3.77(m, J=15.3, 10.4, 5.6Hz,1H), 3.68-3.52 (m,3H), 2.99 (s,6H), 2.04(s,3H), 1.79(d, J=6.9Hz,2H)。 | [M+H]+ 計算值 412.1；實驗值 412.1 | 98.9 | 第一溶離對映異構體(chiral pack IG) | 140 |
| 77 | (300 MHz, DMSO-d6, ppm): 8.11 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.60 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.42 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.21-3.99 (m, 1H), 3.99-3.68 (m, 6H), 3.58 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.81 (s, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 403.0；實驗值 402.1 | 93.9 | | 103-105 |
| 78 | (300 MHz, DMSO-d6, ppm): 9.13 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 5.50 (d, J = 8.3 Hz, 3 H), 5.22 (s, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 4.19-4.06 (m, 1 H), 3.92 (s, 1 H), 3.71-3.47 (m, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 1.77 (s, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 350.0；實驗值 349.1 | 99.8 | 第一溶離對映異構體(chiral pack IG) | 264 - 267 |
| 79 | 1H NMR (300 MHz, DMSO,ppm) 7.64 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.59 (m = 15.0 Hz, 1H), 4.19 (m= 13.5, 5.0 Hz, 1H), 3.93 (m = 12.1 Hz, 1H), 3.72 (m = 13.5, 10.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.81 (s, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 412.9；實驗值 413.10 | 96.3 | | 190-192 |
| 80 | (300 MHz, DMSO-d6) 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.34 (dd, J = 10.1, 5.0 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.71 -3.47 (m, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.75 (dd, J = 8.2, 4.0 Hz, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 349.1；實驗值 349.1 | 99.3 | 第二溶離對映異構體 (CHIRAL PAK IG) | 88.00 - 90.00 |
| 81 | (300 MHz, DMSO-d6) 8.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.20 (dd, J = 13.2, 5.4 Hz, 1H), 4.09-3.93 (m, 2H), 3.83 (dd, J = 13.3, 10.7 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 15.2, 12.0 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.89-1.72 (m, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 412.1；實驗值 412.1 | 99 | 第二溶離對映異構體chiral pack IG | 119-121 |
| 82 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 22.1 Hz, 2H), 4.24 (dd, J = 13.6, 5.1 Hz, 2H), 4.10 - 3.96 (m, 2H), 3.78 - 3.60 (m, 4H), 3.56 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.94 - 1.77 (m, 3H), 1.49 (d, J = 1.6 Hz, 8H), 1.36 - 1.29 (m, 1H)。 | [M+H]+ 計算值 504.04；實驗值 504.30 | 98 | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 83 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 5.76 - 5.30 (m, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.21 (dd, J = 13.5, 5.1 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 2H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 3.73 - 3.66 (m, 1H), 3.66 - 3.51 (m, 3H), 3.06 (dd, J = 7.4, 1.0 Hz, 2H), 2.56 (dt, J = 13.3, 6.3 Hz, 1H), 2.13 (dd, J = 7.8, 5.3 Hz, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 3H), 2.02 - 1.86 (m, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.69 (dd, J = 13.0, 6.4 Hz, 1H)。 | [M+H]+ 計算值 417.9；實驗值 418.2 | 100 | | |
| 84 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.68 - 5.46 (m, 2H), 4.24 (dd, J = 13.6, 5.1 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.83 - 3.57 (m, 5H), 3.53 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.98 - 1.75 (m, 3H), 1.23 (d, J = 6.2 Hz, 6H)。(2H與溶劑/水峰重疊) | [M+H]+ 計算值 432.0；實驗值 432.3 | 100 | | |
| 85 | 1HNMR(300MHz,DMSO,ppm)8.38(s,1H),7.66-7.01 (m,2H),5.68(s,1H),5.49(d,J=5.5Hz,1H),5.38(s,2H),4.50(s,2H),4.31(d,J=15.1Hz,1H),4.11-3.97(m, J=13.4, 5.1Hz,1H), 3.89-3.56(m,3H), 3.56-3.41(m,1H), 2.91 (s,3H),1.97(s,3H),1.71(s,2H)。 | [M+H]+ 計算值 444.1；實驗值 444.2 | 97.4 | | 100 |
| 86 | 1HNMR(300MHz,DMSO,ppm)9.81(s,1H),7.34(s,1H),6.87(s,1H),5.54(d,J=14.3Hz,3H),5.32(s,1H),4.65(d,J=15.4Hz,1H),4.46-4.03(m,3H), 3.90(d,J=12.0Hz, 1H), 3.78-3.38(m,3H), 2.85(s,3H), 2.01(s,3H), 1.78(s,2H)。 | [M+H]+ 計算值 427.1；實驗值 426.9 | 98.7 | (R,R)-Welk-01 | 300 |
| 87 | 1H NMR (300 MHz, DMSO,ppm) 7.61 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.41-5.32 (m, 1H), 4.59 (m= 15.1 Hz, 1H), 4.14 (m = 13.5, 4.9 Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.77-3.48 (m, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.42 (s, 1H), 2.31 (m= 7.6 Hz, 2H), 1.79 (m= 4.0 Hz, 1H), 1.77 (s, 2H), 1.06 (m= 7.6 Hz, 3H)。 | [M+H]+ 計算值 426.9；實驗值 427.0 | 97.9 | | 176-178 |
| 88 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 7.47 -7.34 (m, 1H), 7.30 -7.15 (m, 2H), 5.56 (s, 1H), 5.42 (d, J = 22.6 Hz, 3H), 4.64 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.17-3.99 (m, 2H), 3.90 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.78-3.46 (m, 3H), 3.10-2.79 (m, 3H), 2.21-2.04 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.85-1.62 (m, 4H), 1.59-1.36 (m, 1H)。 | [M+H]+ 計算值 388.9；實驗值 388.2 | 98.1 | Chiral Pak IG | 107-109 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 89 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 7.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.33- 7.13 (m, 2H), 5.57 (s, 1H), 5.42 (d, J = 23.4 Hz, 3H), 4.64 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.18-3.99 (m, 2H), 3.89 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.78-3.45 (m, 3H), 3.05-2.84 (m, 3H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.85-1.62 (m, 4H), 1.56-1.42 (m, 1H)。 | [M+H]+ 計算值 388.9；實驗值 388.2 | 99.2 | Chiral Pak IG | 106-108 |
| 90 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 7.40 (s, 1H), 7.30-7.12 (m, 2H), 5.57 (s, 1H), 5.43 (d, J = 14.4 Hz, 3H), 4.64 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.16-3.99 (m, 2H), 3.89 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.79-3.35 (m, 3H), 3.16-2.77 (m, 3H), 2.23-2.03 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.88-1.64 (m, 4H), 1.56-1.36 (m, 1H)。 | [M+H]+ 計算值 388.1；實驗值 388.1 | 97.6 | Chiral Pak IG | 96-98 |
| 91 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 7.41 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.43-5.33 (m, 1H), 4.64 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.18-3.99 (m, 2H), 3.95-3.83 (m, 1H), 3.79-3.37 (m, 4H), 2.99-2.78 (m, 2H), 2.10 (dtd, J = 12.5, 7.6, 5.4 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.88-1.61 (m, 4H), 1.53-1.36 (m, 1H)。 | [M+H]+ 計算值 388.9；實驗值 388.2 | 96 | Chiral Pak IG | 95-98 |
| 92 | 1H NMR (300 MHz, DMSO,ppm) 9.72 (s, 1H), 7.81 (m = 2.1 Hz, 1H), 7.37 (m = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (m = 8.5 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.64 (m = 15.0 Hz, 1H), 4.08 (m = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 3.89 (m = 11.8 Hz, 1H), 3.76 - 3.51 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.17 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.76 (s, 2H), 0.93 (m = 6.5 Hz, 6H)。 | [M+H]+ 計算值 418.9；實驗值 418.0 | 99.6 | | 134-136 |
| 93 | 1HNMR (300MHz,DMSO,ppm) 7.98-7.39(m,2H), 7.32(d,J=7.7Hz,1H), 5.73(s,1H), 5.45(s,3H), 4.51(s, 2H), 4.38(d,J=15.3Hz,1H), 4.21-4.08 (m, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 3.91(d,J=12.1Hz,1H),3.84-3.74 (m, J= 13.3, 10.2Hz,1H), 3.68(t,J=12.4Hz,1H), 3.54 (s, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.03(s,3H), 1.77(s,2H)。 | [M+H]+ 計算值 444.1；實驗值 444.0 | 99.9 | Chiral Pak IG | 100 |
| 94 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 9.68 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.57 (s, 1 H), 5.47 (br s, 2 H), 5.36-5.32 (m, 1 H), 4.69-4.63 (m, 1 H), 4.09 (dd, J = 13.5, 4.8 Hz, 1 H), 3.92-3.87 (m, 1 H), 3.75-3.53 (m, 3 H), 2.22 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 2.01 (s, 3 H), 1.77 (br s, 2 H), 1.09-1.01 (m, 1 H), 0.51-0.46 (m, 2 H), 0.21-0.17 (m, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 415.9；實驗值 416.1 | 98.3 | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 95 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 9.72 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.55 (s, 1 H), 5.46 (br s, 2 H), 5.35-5.31 (m, 1 H), 4.67-4.62 (m, 1 H), 4.07 (dd, J = 13.5, 4.8 Hz, 1 H), 3.91-3.87 (m, 1 H), 3.73-3.50 (m, 3 H), 2.26 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.99 (s, 3 H), 1.74 (br s, 2 H), 1.63-1.56 (m, 2 H), 2.26 (t, J = 7.5 Hz, 3 H)。 | [M+H]+ 計算值 403.9；實驗值 404.1 | 99.6 | | |
| 96 | 1H NMR (300 MHz, DMSO,ppm) 9.66 (s, 1H), 7.81 (m = 2.1 Hz, 1H), 7.37 (m = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (m = 8.5 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.64 (m = 15.2 Hz, 1H), 4.08 (m = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 3.89 (m = 12.0 Hz, 1H), 3.69 (m = 13.5, 10.2 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.18 (s, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.90 (s, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 433.0；實驗值 432.0 | 99.7 | | 140-142 |
| 97 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 9.72 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.50 (d, J = 13.8 Hz, 3H), 5.23 (s, 1H), 4.70 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 3.96-3.80 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 13.5, 10.1 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 14.5, 7.6 Hz, 2H), 2.44-2.27 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.76 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.08 (d, 3H)。 | [M+H]+ 計算值 406.8；實驗值 406.1 | 97.4 | | 155-158 |
| 98 | 1HNMR(300MHz,DMSO,ppm)9.86(s,1H),7.34(s,1H),6.86(s,1H),5.51(d,J=12.5Hz,3H),5.30(d,J=8.2Hz,1H),4.70(d,J=15.0Hz,1H),4.43-4.22(m,2H),4.20-4.11(m, J=13.4,4.9Hz,1H),3.90(d,J=12.1Hz,1H), 3.78-3.44(m, 3H), 2.84(s,2H),2.28(q,J=7.5Hz,3H), 1.79(s,2H), 1.03 (t,J=7.6Hz,3H)。 | [M+H]+ 計算值 441.1；實驗值 441.0 | 99.1 | | |
| 99 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 7.40 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.40 (d, J = 17.3 Hz, 3H), 4.42 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.00-3.46 (m, 7H), 2.37 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.91-1.65 (m, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 362.1；實驗值 362.1 | 99.3 | Chiral Pak IG | 110-112 |
| 100 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 9.32 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.53 (d, J = 16.3 Hz, 3H), 5.26 (s, 1H), 4.73 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 4.01 -3.82 (m, 1H), 3.70 (dd, J= 13.4, 10.0 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 2.44-2.27 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.78 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.24 (s, 6H)。 | [M+H]+ 計算值 450.9；實驗值 450.2 | 97 | | 160-162 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 101 | 1H NMR (300 MHz, DMSO,ppm) 7.08 (m = 9.6 Hz, 4H), 6.85 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.39 - 5.30 (m, 1H), 4.66 (m = 15.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.04 (m = 13.4, 6.0, 2.7 Hz, 3H), 3.90 (m = 12.3Hz, 1H), 3.76 (m = 13.4, 10.1 Hz, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.79 (m = 4.4 Hz, 2H), 1.31 (m = 6.9 Hz, 3H)。 | [M+H]+ 計算值 436.9；實驗值 436.0 | 99.9 | Chiral Pak AG | 112-114 |
| 102 | 1H NMR (300 MHz, DMSO,ppm) 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.44 (m = 8.3 Hz, 2H), 7.02 (s, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.32 (m = 14.7 Hz, 1H), 4.19 (m = 13.3, 5.4 Hz, 1H), 3.93 - 3.76 (m, 1H), 3.63 - 3.50 (m, 1H), 3.49 (m = 14.3 Hz, 1H), 2.98 (s, 2H), 2.40 (s, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 1.71 (m = 8.4 Hz, 1H)。 | [M+H]+ 計算值 364.4；實驗值 364.0 | 99.1 | | 140-142 |
| 103 | 1H NMR (300 MHz, DMSO,ppm) 5.92 - 5.76 (m, 4H), 5.60 (m = 6.0 Hz, 4H), 4.16 - 4.03 (m, 2H), 4.01 - 3.87 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.59 - 3.51 (m, 3H), 3.00 (m = 7.0 Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.34 (s, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 6H), 1.80 (s, 5H)。 | [M+H]+ 計算值 361.3；實驗值 360.0 | 99 | | 185-187 |
| 104 | 1HNMR (300MHz,DMSO,ppm) 8.86(s,1H), 6.94(s, 1H), 6.72(s,1H), 5.49(d,J=16.8Hz,3H), 5.21(d, J= 8.0 Hz, 1H),4.74(d,J=14.6Hz,1H),4.12-4.01(m,1H), 3.89 (d, J= 11.8Hz, 1H), 3.76(s,3H), 3.73-3.66(m,1H), 3.66 -3.48 (m,2H), 2.32-2.21(m,2H), 1.75(s,2H), 1.04(t, J=7.5Hz, 3H)。 | [M+H]+ 計算值 379.1；實驗值 378.9 | 99.7 | Chiral Pak AG-03 | 128 |
| 105 | 1H NMR (300 MHz):7.13- 7.10 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.81 - 4.77 (m, 2H), 4.66 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.07 (m, J = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 5H), 3.41 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.78 (s, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 403.0；實驗值 403.0 | 99.5 | Chiral Pak AD-03 | 78-80 |
| 106 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 7.34-7.24 (m, 1H), 7.23-7.02 (m, 3H), 5.66 (s, 1H), 5.48 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 5.4-5.32 (m, 2H), 4.42 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 13.6, 5.0 Hz, 1H), 3.89-3.71 (m, 2H), 3.68-3.47 (m, 2H), 2.87-2.63 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.89 -1.66 (m, 2H), 1.34-1.14 (m, 3H)。 | [M+H]+ 計算值 313.4；實驗值 313.2 | 99.3 | | 200-202 |
| 107 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 7.93 (s, 1 H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 5.67 (s, 1 H), 5.57-5.52 (m, 1 H), 5.47 (br s, 2 H), 4.50-4.43 (m, 1 H), 4.11 (dd, J = 13.5, 4.8 Hz, 1 H), 3.91-3.87 (m, 1 H), 3.80-3.67 (m, 2 H), 3.60-3.52 (m, 1 H), 1.99 (s, 3 H), 1.79 (br s, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 343.8；實驗值 344.05 | 97.8 | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 108 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 12.86 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 1H), 7.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.27 (m, J = 13.3, 5.3 Hz, 2H), 4.10-3.80 (m, 2H), 3.70-3.34 (m, 2H), 1.99 (s, 4H), 1.75 (s, 1H)。 | [M+H]+ 計算值 325.4；實驗值 325.0 | 99.3 | | 156-158 |
| 109 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 7.88 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.10 (m, J = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.74 - 3.62 (m, 1H), 3.59 - 3.42 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.75 (s, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 392.9；實驗值 392.1 | 99.6 | | 189-191 |
| 110 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 9.02 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.49 (d, J = 16.7 Hz, 3H), 5.25- 5.19 (m, 1H), 4.72 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.74 - 3.48 (m, 3H), 2.28 (q, J = 7.5 Hz, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.76 (s, 2H), 1.04 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。 | [M+H]+ 計算值 406.8；實驗值 406.1 | 99.7 | | 170-173 |
| 111 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm): 9.70 (s, 1 H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.03-6.88 (m, 1 H), 5.65 (s, 1 H), 5.47-5.21 (m, 3 H), 4.68 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 4.05-3.94 (m, 1H), 3.88 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 3.78-3.60 (m, 2 H), 3.60-3.46 (m, 1 H), 1.98 (s, 3 H), 1.82-1.70 (m, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 369.3；實驗值 369.1 | 98.8 | | 158-160 |
| 112 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 7.88 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.27 - 5.19 (m, 1H), 4.69 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 3.76 - 3.64 (m, 1H), 3.64 - 3.47 (m, 3H), 2.00 (s, 4H), 1.80 - 1.73 (m, 2H), 0.88 - 0.70 (m, 4H)。 | [M+H]+ 計算值 418.8；實驗值 418.1 | 98.7 | | |
| 113 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.28 (brs, 2 H), 5.58 (s, 1 H), 5.47 (s, 2 H), 4.76 - 4.76 (m, 1 H), 4.36 (s, 1 H), 4.20 - 4.16 (m, 1 H), 3.94 - 3.90 (m, 1 H), 3.73 - 3.65 (m, 2 H), 3.55 (brs, 1 H), 1.97 (s, 3 H), 1.76 (brs, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 309.2；實驗值 309.1 | 99.9 | | 205-208 |
| 114 | 1H NMR (400 MHz, CD3OD, ppm) 6.66 (d, J = 11.8 Hz, 2 H), 6.01-6.04(m, 0.2 H), 5.72 (s, 1 H), 5.19 (m, 0.8 H), 5.14-5.19(s, 0.6 H), 4.28-4.22 (m, 1 H), 4.22-4.14 (m, 0.4 H), 4.07-3.77 (m, 3 H), 3.72-3.59 (m, 2 H), 3.08 (m,1 H), 2.35 (s, 1 H), 2.23 (s, 2 H), 1.92 (m, 2 H), 1.52 (s, 3 H)。 | [M+H]+ 計算值 434.0；實驗值 434.0 | 99.7 | | 218-222 |
| 115 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm) :7.94 - 7.88 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.38 (s, 1H), 4.58 - 4.57 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 3.91 - 3.87 (m, 1H), 3.80 - 3.48 (m, 4H), 2.10 -1.93 (m, 3H), 1.77 (s, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 378.1；實驗值 348.1 | 94.4 | ee = 98.2 % | 220 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 116 | 1H NMR (300 MHz, DMSO, ppm) 7.46 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 5.57 (s, 1 H), 5.50 (s, 2 H), 5.21 (s, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 4.05 (s, 1 H), 3.90 (s, 1 H), 3.61 (m, 4 H), 3.37 (d, J = 11.7 Hz, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.02 (m, 3 H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.33 (s, 3H)。 | [M+H]+ 計算值 447.0；實驗值 447.0 | 98.9 | | 148-150 |
| 117 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 7.14 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 5.54 - 5.36 (m, 3 H), 5.30 - 5.22 (m, 1 H), 4.67 - 4.63 (m, 1 H), 4.22 - 4.09 (m, 1 H), 3.99 - 3.92 (m, 1 H), 3.78 - 3.50 (m, 3 H), 2.89 (s, 6 H), 2.03 (s, 3 H), 1.80 - 1.67 (m, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 406.2；實驗值 406.2 | 99.4 | ee = 97.8% | 179 |
| 118 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 8.70 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 5.60 (s, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 5.44 - 5.32 (m, 1 H), 4.62 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 4.20 - 4.10 (m, 1 H), 3.97 - 3.87 (m, 1 H), 3.81 - 3.49 (m, 3 H), 2.82 (s, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 1.79 -1.76 (m, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 392.1；實驗值 392.1 | 92.4 | ee = 96.9 % | 190 |
| 119 | 1H NMR (300 MHz, DMSO, ppm) 7.41-7.25 (s, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 5.62 (s, 1 H), 5.53 (s, 2 H), 5.42-5.30 (m, 1 H), 4.61 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 4.16 (dd, J = 13.5, 5.0 Hz, 1 H), 4.0-3.85 (m, 1 H), 3.85-3.72 (m, 1 H), 3.72-3.39 (m, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 1.91-1.72 (m, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 419.8；實驗值 419.1 | 98.2 | (R,R) Welk-O | 141-143 |
| 120 | 1H NMR (300 MHz, DMSO, ppm) 6.94 (s, 2 H), 6.74 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 5.57 (s, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 5.20 (s, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 4.13-4.00 (m, 1 H), 3.91 (s, 1 H), 3.75-3.40 (m, 4H), 2.02 (s, 3 H), 1.76 (m, 2 H), 1.35 (s, 3 H)。 | [M+H]+ 計算值 433.0；實驗值 433.0 | 98.5 | ee = 100% | 208-210 |
| 121 | 1H NMR (300 MHz, DMSO,ppm) 12.35 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.77-5.05 (m, 4 H), 4.73-4.49 (m, 1 H), 4.24-4.00 (m, 2 H), 4.00-3.45 (m, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 1.79 (s, 2 H), 1.34-0.93 (m, 6 H)。 | [M+H]+ 計算值 420.2；實驗值 420.1 | 96.4 | ee = 98.7 % | 192 |
| 122 | 1H NMR (300 MHz, DMSO ,ppm) 7.36 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 5.55 (s, 1 H), 5.47 (s, 2 H), 5.25 - 5.18 (m, 1 H), 4.72 - 4.68 (m, 1 H), 4.06 - 4.00 (m, 1 H), 3.91 - 3.87 (m, 1 H), 3.67 - 3.52 (m, 3 H), 3.47 - 3.39 (m, 1 H), 3.10 - 3.00 (m, 1 H), 2.70 - 2.60 (m, 1 H), 2.00 (s, 3 H), 1.80 - 1.72 (m, 2 H), 1.31 (s, 3 H), 0.62 - 0.50 (m, 2 H), 0.48 - 0.34 (m, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 474.0；實驗值 474.0 | 93.6 | ee = 95.6 % | 156-160 |
| 123 | 1H NMR (300 MHz, DMSO,ppm) 12.83 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.73 - 5.28 (m, 4 H), 4.62 - 4.58 (m, 1 H), 4.20 - 4.14 (m, 2 H), 3.95 - 3.91 (m, 1 H), 3.85 - 3.51 (m, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 1.88 - 1.79 (m, 2 H), 1.33 - 1.07 (m, 6 H)。 | [M+H]+ 計算值 420.2；實驗值 420.2 | 96.5 | ee = 98.3% | 192 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 124 | 1H NMR (300 MHz, DMSO, ppm) 7.04 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 5.95 (s, 1 H), 5.58 (s, 1 H), 5.48 (s, 2 H), 5.20 (s, 1 H), 4.73 (s, 1 H), 4.04 (m, 1 H), 3.96-3.77 (m, 2 H), 3.77-3.47 (m, 4 H), 3.41 (m, 1 H), 2.02 (s, 3 H), 1.77 (s, 2 H), 1.34 (s, 3 H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3 H)。 | [M+H]+ 計算值 474.9；實驗值 475.0 | 96.5 | ee = 95.7 % | 180-182 |
| 125 | 1H NMR (300 MHz, DMSO, ppm) 7.23 (s, 2 H), 6.67 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 6.10 (s, 2 H), 4.80 (s, 1 H), 4.67 (s, 1 H), 4.16 - 4.01 (m, 1 H), 3.99 - 3.47 (m, 7 H), 2.23 (s, 3 H), 1.84 (s, 2 H), 1.52 - 1.37 (m, 3 H), 1.17 - 1.01 (m, 3 H), 1.00 - 0.86 (m, 3 H)。 | [M+H]+ 計算值 476.0；實驗值 476.0 | 97.8 | | 175-180 |
| 126 | 1H NMR (300 MHz, DMSO, ppm) 6.65 (s, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 5.97 (s, 1 H), 5.57 (s, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 5.21 (s, 1 H), 4.69 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 4.07 (m , 1 H), 3.90 (d, 1 H), 3.80 - 3.38 (m, 12 H), 2.99 - 2.90 (m, 2 H), 2.02 (s, 3 H), 1.77 (s, 2 H), 1.47 (s, 3 H)。 | [M+H]+ 計算值 503.0；實驗值 503.0 | 95 | ee = 95.6% | 160-162 |
| 127 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 8.47-8.03 (brs, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 5.55 (s, 1 H), 5.44 (s, 2 H), 5.30-5.08 (m, 1 H), 4.81-4.60 (m, 1 H), 4.23-4.04 (m, 1 H), 4.00-3.85(m, 1H), 3.86-3.79 (m, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.51 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 1.84-1.60 (m, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 361.4；實驗值 361.1 | 98.3 | | 198-200 |
| 128 | 1H NMR (300 MHz, DMSO, ppm) 7.23 (s, 2 H), 6.67 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 6.10 (s, 2 H), 4.80 (s, 1 H), 4.67 (s, 1 H), 4.16 - 4.01 (m, 1 H), 3.99 - 3.47 (m, 7 H), 2.23 (s, 3 H), 1.84 (s, 2 H), 1.52 - 1.37 (m, 3 H), 1.17 - 1.01 (m, 3 H), 1.00 - 0.86 (m, 3 H)。 | [M+H]+ 計算值 477.0；實驗值 477.0 | 96.5 | | 156-160 |
| 129 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 8.14 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 6.64 (s, 2 H), 6.10 (s, 1 H), 5.90-5.50 (m, 1 H), 4.56-4.28 (m, 3 H), 4.28-4.05 (m, 1 H), 4.05-3.76 (m, 3 H), 3.76-3.55 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.04-1.72 (m, 2 H), 1.59-1.13 (m, 3 H)。 | [M+H]+ 計算值 416.8；實驗值 416.1 | 95.5 | | 210-212 |
| 130 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6,ppm) 8.82-8.78 (m, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 5.58 (s, 1 H), 5.48 (s, 2 H), 5.34 (s, 1 H),4.63-4.48(m,1H), 4.14 (dd, J = 13.5, 5.0 Hz, 1 H), 3.90 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 3.81-3.45 (m, 5 H), 3.38-3.35 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 1.78-1.76 (m, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 422.2；實驗值 422.2 | 90.6 | ee = 98.0 % | 170 |
| 131 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6,ppm) 12.61-12.19 (m, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.61 (s, 2 H), 5.90-5.87(m, 1 H), 5.54-5.52 (m, 1 H), 4.60-4.57 (m, 1 H), 4.16-4.14 (m, 1 H), 3.96-3.72 (m, 3 H), 3.63-3.54 (m, 1 H),2.90-2.87(m,1H), 2.17 (s, 3 H), 1.84-1.82 (m, 2 H), 0.72-0.61 (m, 4 H)。 | [M+H]+ 計算值 418.2；實驗值 418.1 | 98.2 | ee = 97.6% | 180 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 132 | 1H NMR (300 MHz, DMSO, ppm) 6.70 (s, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 6.50 (s, 2 H), 6.02 (s, 1 H), 5.85 (s, 1 H), 5.35 (s, 1 H), 4.61 (d, J = 15.1 Hz, 1 H), 4.06 (m, 1 H), 3.94 - 3.52 (m, 6 H), 2.93 (s, 6 H), 2.15 (s, 3 H), 1.81 (s, 2 H), 1.45 (s, 3 H)。 | [M+H]+ 計算值 460.9；實驗值 461.0 | 93.8 | ee = 94.9% | 215-218 |
| 133 | 1H NMR (300 MHz, DMSO, ppm) 7.36 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 5.95 (s, 1 H), 5.58 (s, 1 H), 5.48 (s, 2 H), 5.22 (s, 1 H), 4.72 (s , 1 H), 4.33 (s, 1 H), 4.16 - 4.02 (m, 1 H), 3.90 (d, J = 11.9 Hz, 1 H), 3.75 - 3.48 (m, 3 H), 3.48 - 3.31 (m, 3H), 3.17 (d, J = 7.7 Hz, 3 H), 2.02 (s, 3 H), 1.77 (s, 2 H), 1.35 (s, 3 H)。 | [M+H]+ 計算值 476.9；實驗值 477.2 | 97.3 | ee = 100% | 158-160 |
| 134 | 1H NMR (300 MHz, DMSO, ppm) 8.08 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 5.68-5.57 (m, 1 H), 5.43 (s, 2 H), 4.49-4.34 (m, 3 H), 4.10 (dd, J = 13.6, 4.7 Hz, 1 H), 3.97-3.78 (m, 3 H), 3.62 (d, J = 12.9Hz, 1 H), 2.07 (d, J = 1.4 Hz, 3 H), 1.82 (s, 2 H), 1.43-1.32 (m, 3 H)。 | [M+H]+ 計算值 416.1；實驗值 416.0 | 98.1 | | 210-212 |
| 135 | 1H NMR (300 MHz, DMSO,ppm) 8.09 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 5.68-5.57 (m, 1 H), 5.43 (s, 2 H), 4.41 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 4.10 (dd, J = 13.5, 4.7 Hz, 1 H), 3.98-3.78 (m, 6 H), 3.67-3.54 (m, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 1.84 (d, J = 10.6 Hz, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 402.1；實驗值 402.1 | 95.8 | | 219-221 |
| 136 | 1H NMR (300 MHz, DMSO, ppm) 7.63 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 8.3, 2.1 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 5.63 (s, 1 H), 5.47 (s, 3 H), 4.59 (d, J = 14.5 Hz, 1 H), 4.23-4.10 (m, 1 H), 3.91 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 3.83-3.47 (m, 3 H), 2.68 (d, J = 1.1 Hz, 3 H), 2.02 (s, 3 H), 1.75 (d, J = 1.5 Hz, 8 H)。 | [M+H]+ 計算值 439.1；實驗值 439.1 | 98.1 | | 142-144 |
| 137 | 1H NMR (300 MHz, DMSO, ppm) 10.18 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.94 (s, 2 H), 5.12 (d, J = 79.4 Hz, 2 H), 4.23-4.07 (m, 1 H), 3.92 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 3.71 (d, J = 11.7 Hz, 9 H), 3.16 (s, 2 H), 2.00 (s, 2 H), 1.75 (s, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 448.2；實驗值 448.2 | 99.2 | 第二溶離異構體 (Chiracel ODH管柱 - SFC) ee = 100% | 184.0 - 186.0 |
| 138 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 7.95 (s, 1 H), 7.83-7.72 (m, 2 H), 7.56 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 5.98 (br s, 2 H), 5.87 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 5.59 (br s, 1 H), 4.55-4.49 (m, 1 H), 4.16-4.12 (m, 1 H), 3.90-3.75 (m, 3 H), 3.60-3.56 (m, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 1.79 (br s, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 382.8；實驗值 383.05 | 99.8 | | |
| 139 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 7.51 (s, 1 H), 7.37-7.32 (m, 2 H), 5.62 (s, 1 H), 5.55-5.39 (m, 3 H), 4.70-4.44 (m, 2 H), 4.17-4.10 (m, 1 H), 4.00-3.82 (m, 1 H), 3.84-3.48 (m, 3 H), 2.80 (s, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 1.88-1.68 (m, 2 H), 1.61 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)。 | [M+H]+ 計算值 425.1；實驗值 424.95 | 99.7 | 第四溶離異構體 (管柱 Chiral pak ID) ee= 99.1 | 140.0 - 142.0 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 140 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.61 (d, J = 17.9 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.76 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 4.01 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.02 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.83 (s, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 448.25；實驗值 448.20 | 89 | | |
| 141 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.12 - 5.41 (m, 3H), 4.32 (dd, J = 13.6, 5.0 Hz, 1H), 4.11 - 3.97 (m, 2H), 3.88 - 3.72 (m, 2H), 3.65 (td, J = 11.8, 3.6 Hz, 1H), 2.60 - 2.42 (m, 2H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.09 - 1.91 (m, 3H), 1.89 (s, 1H)。 | [M+H]+ 計算值 437.0；實驗值 437.1 | 100 | 第二溶離異構體 (SFC IA-100管柱) ee= 98% | |
| 142 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.89 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.36 (t, J = 53.7 Hz, 1H), 5.84 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 4.10 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.54 (s, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.75 (s, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 412.8；實驗值 412.1 | 100 | 第二溶離異構體 (SFC IC-100管柱) ee= 99% | |
| 143 | (300 MHz, DMSO-d6): 6.75 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.14 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.73-3.43 (m, 3H), 3.22-3.08 (m, 2H), 2.58 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.84-1.58 (m, 4H)。 | [M+H]+ 計算值 374.1；實驗值 374.1 | 97.4 | 第一溶離對映異構體(chiral PAK IG) | 115-117 |
| 144 | (300 MHz, DMSO-d6): 6.93 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.55 (d, J = 16.2 Hz, 3H), 5.23 (s, 1H), 4.75 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.12-3.82 (m, 2H), 3.75-3.44 (m, 3H), 3.31 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.76-2.60 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.76 (s, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 374.1；實驗值 373.9 | 99.9 | 第一溶離對映異構體(chiral PAK IG) | 103-105 |
| 145 | 1HNMR(300MHz,DMSO,ppm) 7.34(s,1H), 6.77(s, 1H), 5.76(s,2H), 4.95(s,3H), 4.12(s,2H), 3.91(d, J= 11.5Hz,1H), 3.65(d,J=12.2Hz,1H), 3.62-3.48(m,3H), 1.99(s,3H),1.73(s,2H)。 | [M+H]+ 計算值 402.1；實驗值 402.0 | 99.7 | chiral PAK IG | 195-197 |
| 146 | (300 MHz, DMSO-d6): 11.37 (b, 1H), 7.25 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.55-4.24 (m, 4H), 3.89 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.70-3.40 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.89-1.64 (m, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 394.1；實驗值 394.1 | 98.1 | | 148-150 |
| 147 | 1HNMR(300MHz,DMSO,ppm) 7.01(s,1H), 6.82(s, 1H), 5.58(s,1H), 5.47(s,2H), 5.31(s,1H), 4.78(s,2H), 4.65(d,J=14.6Hz,1H),4.04(dd,J=13.4,5.0Hz,1H), 3.89(d,J=11.2Hz,1H),3.74(s,5H),3.57(dd,J=5.7,3.9Hz,5H),3.46(dd,J=5.7, 3.9Hz,4H), 2.01(s,3H), 1.76(d,J= 6.1Hz,2H)。 | [M+H]+ 計算值 492.2；實驗值 492.1 | 99.4 | | 115 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 148 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 6.90 (s, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 5.54 (s, 1 H), 5.46 (br s, 3 H), 5.22-5.18 (m, 1 H), 4.86-4.82 (m, 2 H), 4.72-4.67 (m, 1 H), 4.54-4.48 (m, 3 H), 4.00 (dd, J = 13.5, 5.1 Hz, 1 H), 3.90-3.86 (m, 1 H), 3.69-3.48 (m, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 1.73 (br s, 2 H)。 | n.a | 95 | | |
| 149 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 7.02 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.59 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 11.7 Hz, 5H), 3.80 -3.41 (m, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.74 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 0.60 (d, J = 3.1 Hz, 4H)。 | [M+H]+ 計算值 417.0；實驗值 417.0 | 99.8 | chiral pak IG | 105 |
| 150 | 1H NMR (300 MHz, DMSO,ppm)12.90 (s, 2H), 7.90 (s, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.96 (dd, J = 9.6, 5.3 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 9.6, 5.2 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.67-4.47 (m, 2H), 4.18-4.00 (m, 1H), 4.06-3.95 (m, 2H), 4.01-3.86 (m, 3H), 3.92-3.78 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.83 (s, 5H), 1.27 (ddd, J = 15.5, 6.4, 2.7 Hz, 18H)。 | [M+H]+ 計算值 421.0；實驗值 421.15 | 98.8 | | 139-141 |
| 151 | 1HNMR(300MHz,DMSO,D2O) 6.63(s,1H), 6.54(s, 1H), 5.86(s,2H), 5.40(s,1H), 5.00(s,3H), 3.93(m, J= 17.1,8.5Hz,2H), 3.68(s,5H), 3.50(s,1H), 1.96(s,3H), 1.70(s,2H)。 | n.a | 97.5 | Chiral ART cellulose SB | 150 |
| 152 | (300 MHz, DMSO-d6): 7.51-6.86 (m, 4H), 5.67 (s, 1H), 5.46 (s, 3H), 4.52 (d, J = 15.7 Hz, 3H), 4.14 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.77-3.45 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.76 (s, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 443.15；實驗值 443.1 | 99.8 | 第一溶離對映異構體(Chiral ART cellulose SB) | 101-103 |
| 153 | | | 99.7 | | |
| 154 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 6.99 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 5.61 (s, 1 H), 5.58 (br s, 2 H), 5.34-5.30 (m, 1 H), 4.60-4.55 (m, 1 H), 4.05 (dd, J = 13.5, 5.1 Hz, 1 H), 3.88-3.51 (m, 8 H), 2.01 (s, 3 H), 1.74 (br s, 2 H), 0.95 (s, 6 H)。 | [M+H]+ 計算值 419.0；實驗值 419.0 | 97 | 第一溶離對映異構體(chiral pak IG-3) | 110 |
| 155 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 6.61 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 5.54 (s, 1 H), 5.46 (br s, 2 H), 5.20-5.17 (m, 1 H), 4.72-4.65 (m, 1 H), 4.12-4.01 (m, 3 H), 3.89-3.85 (m, 1 H), 3.71-3.63 (m, 1 H), 3.58-3.51 (m, 3 H), 3.01-2.98 (m, 1 H), 1.99 (s, 3 H), 1.74 (br s, 2 H) 1.40 (s, 3 H), 1.12 (t, J = 9.6, 3 H)。 | [M+H]+ 計算值 462.9；實驗值 462.2 | 99.9 | 第一溶離異構體(Chiral ART cellulose SB) | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 156 | 1H NMR (300 MHz, D2O，與一滴含DCl之氧化氘溶液混合，ppm) (含有兩種旋轉異構體) δ = 7.86 (s, 0.3 H), 7.80 (s, 0.7 H), 7.27 (s, 0.3 H), 7.24 (s, 0.7 H), 6.39 (s, 0.7 H), 5.90-5.86 (m, 0.7 H), 5.50 (s, 0.3 H), 5.38-5.34 (m, 0.3 H), 5.01-4.94 (m, 3 H), 4.36-4.20 (m, 1.7 H), 4.07-3.93 (m, 1.7 H), 3.84-3.73 (m, 3.3 H), 3.63-3.58 (m, 1 H), 2.21 (s, 2.1 H), 2.09 (s, 0.9 H), 1.96-1.80 (m, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 402.8；實驗值 402.1 | 97.7 | | |
| 157 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 6.61 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 5.54 (s, 1 H), 5.46 (br s, 2 H), 5.20-5.17 (m, 1 H), 4.72-4.65 (m, 1 H), 4.04-3.84 (m, 4 H), 3.69-3.50 (m, 4 H), 3.01-2.98 (m, 1 H), 1.99 (s, 3 H), 1.74 (br s, 2 H) 1.40 (s, 3 H), 0.97 (t, J = 9.6, 3 H)。 | [M+H]+ 計算值 462.9；實驗值 462.1 | 99.7 | 第二溶離異構體 (Chiral ART cellulose SB) | |
| 158 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm, 353 K) δ = 7.42-7.36 (m, 3 H), 5.67 (s, 1 H), 5.54-5.49 (m, 1 H), 5.41 (br s, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 4.49-4.42 (m, 1 H), 4.08 (dd, J = 13.5, 5.1 Hz, 1 H), 3.90-3.75 (m, 2 H), 3.64-3.52 (m, 2 H), 2.88 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 1.85-1.72 (m, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 461.4；實驗值 461.1 | 99.5 | 第一溶離對映異構體(chiral pak IE) | 95-97 |
| 159 | (300 MHz, DMSO-d6): 7.20 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.63 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 5H), 3.58 (t, J = 13.4 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.79 (s, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 405.0；實驗值 404.1 | 98.3 | 第一溶離對映異構體(chiral ART cellulose-SB) | 82-84 |
| 160 | 1H NMR (300 MHz, DMSO,ppm)6.94 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.65 (d, J = 15.1 Hz, 3H), 5.33 (s, 1H), 4.67 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.14-3.86 (m, 3H), 3.77 (dd, J = 13.6, 10.1 Hz, 1H), 3.67-3.53 (m, 0H), 2.05 (s, 3H), 1.79 (s, 2H), 1.38-1.21 (m, 4H), 0.89 (s, 0H)。 | [M+H]+ 計算值 436.9；實驗值 437.0 | 97.5 | | 155-157 |
| 161 | 1HNMR(300MHz,DMSO,ppm) 7.14(d,J=1.6Hz,1H), 6.81(s,1H), 5.55(d,J=7.0Hz,3H), 5.26(s,3H), 4.67(s, 1H), 4.12(dd,J=13.5,5.0Hz,1H), 3.90(d, J=11.9Hz, 1H), 3.74-3.48(m,3H), 2.02(s,3H), 1.77(s,2H)。 | [M+H]+ 計算值 418.1；實驗值 417.9 | 99.4 | 第一溶離對映異構體(chiral pack IG) | 215 |
| 162 | (300 MHz, DMSO-d6) 7.50 (s, 1H), 7.34 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 5.58 (s, 1H), 5.50 (s, 3H), 4.64 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.12 (dd, J = 13.5, 4.9 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.79-3.65 (m, 2H), 3.54 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.29 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.79 (s, 2H), 1.04 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。 | [M+H]+ 計算值 425.3；實驗值 425.0 | 98.7 | 第一溶離對映異構體(chiral pak IA) | 108-110 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 163 | (300 MHz, DMSO-d6) 7.39-7.07 (m, 3H), 5.58 (s, 1H), 5.44 (s, 3H), 4.62 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.56- 4.49 (m, 2H), 4.48-4.41 (m, 2H), 4.11 (dd, J = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.72-3.43 (m, 4H), 2.80 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.97-1.86 (m, 2H), 1.76 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 1.70-1.52 (m, 3H)。 | [M+H]+ 計算值 458.2；實驗值 458.1 | 98.9 | 第一溶離對映異構體(chiral pack IG) | 100-102 |
| 164 | (300 MHz, DMSO-d6) 7.31 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.38 -5.29 (m, 1H), 4.69 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 13.5, 5.1 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.78-3.61 (m, 4H), 3.56- 3.46 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.67 (s, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 362.2；實驗值 362.2 | 99.1 | 第一溶離對映異構體(chiral pack IG) | 93-95 |
| 165 | (300 MHz, DMSO-d6, ppm): 9.12 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 5.49 (d, J = 10.8 Hz, 3 H), 5.22 (s, 1 H), 4.72 (d, J = 15.4 Hz, 1 H), 4.11 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 3.90 (d, J = 11.8 Hz, 1 H), 3.73-3.45 (m, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 1.76 (s, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 350.0；實驗值 349.1 | 99.7 | 第二溶離對映異構體(chiral pack IG) | 263-265 |
| 166 | 1HNMR(300MHz,DMSO,ppm) 8.51(s,1H), 7.63(s, 1H), 6.39(s,2H), 6.02(s,1H), 5.82-5.62(m,1H), 4.60 (s, 2H), 4.41(d,J=15.0Hz,1H), 4.25-4.05 (m,J=13.5, 5.0Hz,1H), 4.04-3.75(m,3H), 3.72-3.55(m,J=12.2, 11.5,4.8Hz,1H), 3.00(s,3H), 2.16(s,3H), 1.83(d,J= 4.6Hz,2H)。 | [M+H]+ 計算值 412.1；實驗值 412.1 | 99.5 | 第二溶離對映異構體(chiral pack IG) | 160 |
| 167 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 8.46 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.17 (dd, J = 13.3, 5.5 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.80 (dd, J = 13.3, 10.7 Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.77 (d, J = 3.7 Hz, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 412.1；實驗值 412.1 | 99.5 | 第一溶離對映異構體chiral pack IG | 120-122 |
| 168 | (300 MHz, DMSO-d6) 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.39-5.29 (m, 1H), 4.64 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 3.94-3.81 (m, 1H), 3.70 (dd, J = 13.5, 10.2 Hz, 4H), 3.64-3.49 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.75 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 349.1；實驗值 349.1 | 98.4 | 第一溶離對映異構體 (CHIRAL PAK IG) | 89-91 |
| 169 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm): 7.58 (s, 1 H), 6.46 (s, 3 H), 5.74 (s, 1 H), 5.31 (s, 1 H), 4.59 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 4.18-3.98 (m, 1 H), 3.87-3.77 (m, 1 H), 3.77-3.59 (m, 2 H), 3.57-3.44 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 1.73 (s, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 379.8；實驗值 379.1 | 98.9 | Chiral-pak-IG | 278.00 - 280.00 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 170 | (300 MHz, DMSO-d6, ppm): 7.58 (s, 1H), 6.50 (s, 3H), 5.76 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.59 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.18-4.01 (m, 1H), 3.89-3.60 (m, 3H), 3.60-3.39 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.74 (s, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 379.8；實驗值 379.1 | 98.2 | Chiral-pak-IG | 278.00 - 280.00 |
| 171 | 1HNMR(300MHz,DMSO,ppm) 9.83(s,1H), 7.34(s, 1H), 6.87(s,1H), 5.53(d,J=16.0Hz,3H), 5.32(s,1H), 4.65(d,J=15.1Hz,1H), 4.43-4.06(m,3H), 3.90(d,J= 11.7Hz, 1H), 3.79-3.37(m,3H), 2.85(s,3H), 2.01 (s, 3H), 1.77(d,J=6.0Hz,2H)。 | [M+H]+ 計算值 427.1；實驗值 427.0 | 99.3 | (R,R)-Welk-01 | 300 |
| 172 | 1HNMR(300MHz,甲醇,ppm) 8.03(s,0.5H), 7.95 (s, 0.5H), 6.43(s,0.5H), 6.00(s,0.5H), 5.77(s,0.5H), 5.18(s,0.5H), 4.78-3.57(m,2H), 4.48-3.96(m,4H), 3.95-3.50(m,2H),3.16-3.00(m,3H), 2.30(d,J= 19.6Hz, 3H),1.88(s,2H)。 | [M+H]+ 計算值 395.1；實驗值 395.0 | 98.8 | | 150 |
| 173 | 1HNMR(300MHz,DMSO,ppm) 8.01-7.41(m,2H), 7.32(d,J=7.7Hz,1H), 5.73(s,1H), 5.45(s,3H), 4.51 (s, 2H), 4.38(d,J=15.3Hz,1H), 4.25-4.08 (m, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 3.91(d,J=12.4Hz,1H),3.83-3.76 (m, J= 13.4, 10.2Hz, 1H), 3.74-3.60 (m,1H), 3.60-3.42 (m,1H), 2.99 (s,3H),2.03(s,3H),1.77(s,2H)。 | [M+H]+ 計算值 444.1；實驗值 444.0 | 99.3 | Chiral Pak IG | 80 |
| 174 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 7.43 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.45 (s, 3H), 4.45 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.13-3.39 (m, 7H), 2.40 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.87-1.64 (m, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 362.1；實驗值 362.1 | 99.6 | Chiral Pak AG | 106-108 |
| 175 | 1H NMR (300 MHz, DMSO,ppm) 8.79 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.77 (m = 9.1 Hz, 1H), 7.65 (m = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.25 (m = 13.2, 5.2 Hz, 2H), 4.03 (m = 13.4, 9.4 Hz, 1H), 3.92 (m = 10.6 Hz, 1H), 3.64 (m = 12.8 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.87 (s, 1H), 1.79 (s, 1H)。 | [M+H]+ 計算值 326.4；實驗值 326.0 | 95.3 | | 95-97 |
| 176 | 1H NMR (300 MHz, DMSO,ppm) 7.08 (m = 13.1 Hz, 3H), 6.85 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.39 - 5.30 (m, 1H), 4.66 (m = 14.9 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 4.15 - 3.95 (m, 2H), 3.91 (m = 12.1 Hz, 1H), 3.83 - 3.51 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.78 (m = 7.8, 3.8 Hz, 2H), 1.31 (m = 6.9 Hz, 3H)。 | [M+H]+ 計算值 436.9；實驗值 436.0 | 99.7 | Chiral Pak AG | 110-112 |
| 177 | 1H NMR (300 MHz): 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.69- 5.62 (m, 1H), 4.59 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 1H), 3.92 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 3H), 1.80 (s, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 363.8；實驗值 363.8 | 99 | | 260-262 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 178 | 1H NMR (300 MHz):7.13- 7.10 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.81 - 4.77 (m, 2H), 4.66 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.07 (m, J = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 5H), 3.41 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.78 (s, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 403.8；實驗值 403.8 | 98.8 | Chiral Pak AD-03 | 78-80 |
| 179 | 1HNMR(300MHz,DMSO,ppm)8.86(s,1H),6.94(s,1H),6.71(s,1H),5.52(s,1H),5.47(s,2H),5.26-5.13(m,1H), 4.74(d,J=14.9Hz,1H),4.14-3.98(m,1H), 3.89(d, J= 11.9Hz,1H),3.76(d,J=0.9Hz,3H),3.72-3.66(m,1H), 3.60-3.45(m,1H), 2.54-2.19(m, 2H),1.84-1.66(m,2H), 1.10-0.95(m, 3H)。 | [M+H]+ 計算值 379.1；實驗值 378.9 | 99.6 | Chiral Pak AG-3 | 135 |
| 180 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 7.92 (s, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 5.60 (s, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 5.36 (brs, 1 H), 4.63 (d, J = 14.8 Hz, 1 H), 4.21-4.10 (m, 1 H), 3.91 (d, J = 11.8 Hz, 1 H), 3.81-3.47 (m, 4 H), 2.03 (s, 3 H), 1.78 (brs, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 378.1；實驗值 378.1 | 95 | ee = 96.3 % | 220 |
| 181 | 1H NMR (300 MHz, DMSO, ppm) 6.70-6.59 (m, 2 H), 5.90 (m, 0.6 H), 5.70 (s, 1 H), 5.19 (m, 0.4 H), 4.87-5.19 (s, 0.6 H), 4.21-4.11 (m, 0.4 H), 4.03 (m, 1 H), 3.95-3.73 (m, 3 H), 3.52 (m, 2 H), 2.97 (m, 1 H), 2.28 (s, 1 H), 2.19 (s, 2 H), 1.79 (m, 2 H), 1.43 (s, 3 H)。 | [M+H]+ 計算值 434.0；實驗值 434.0 | 97.6 | | |
| 182 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6,ppm) 8.67 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.60 (s, 1 H), 5.48 (s, 2 H), 5.43-5.33 (m, 1 H), 4.61 (d, J = 15.4 Hz, 1 H), 4.18-4.08 (m, 1 H), 3.95-3.86 (m, 1 H), 3.79-3.52 (m, 3 H), 2.82 (s, 3 H), 2.02 (s, 3 H), 1.78 (s, 2 H). | [M+H]+ 計算值 392.1；實驗值 392.1 | 95 | ee = 96.6 % | 190 |
| 183 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6,ppm) 7.14 (s, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 5.57 (s, 1 H), 5.51 (s, 2 H), 5.40-5.26 (m, 1 H), 4.67 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 4.17 (s, 1 H), 3.96-3.87 (m, 1 H), 3.78-3.52 (m, 3 H), 2.88 (s, 6 H), 2.03 (s, 3 H), 1.80 (s, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 406.2；實驗值 406.2 | 99.5 | ee = 98.6 % | 179 |
| 184 | 1H NMR (300 MHz, DMSO, ppm) 7.34 (s, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 5.64 (s, 3 H), 5.31-5.45 (m, 1 H), 4.61 (d, J = 14.6 Hz, 1 H), 4.16 (dd, J = 13.5, 4.9 Hz, 1 H), 3.97-3.86 (m, 1 H), 3.83-3.51 (m, 4 H), 2.06 (s, 3 H), 1.91-1.70 (m, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 419.8；實驗值 419.1 | 95.9 | (R,R) Welk-O | 140-142 |
| 185 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6,ppm) 8.72-8.69 (m, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 5.60 (s, 1 H), 5.48 (s, 2 H), 5.43-5.30 (m, 1 H), 4.63 (d, J = 14.8 Hz, 1 H), 4.15 (dd, J = 13.4, 4.8 Hz, 1 H), 3.98-3.85 (m, 1 H), 3.81-3.48 (m, 5 H), 3.39 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.01 (s, 3 H), 1.79-1.76 (m, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 422.2；實驗值 422.1 | 93.6 | 第一溶離異構體 (Lux Cellulose-4) - ee = 97.6% | 170 |

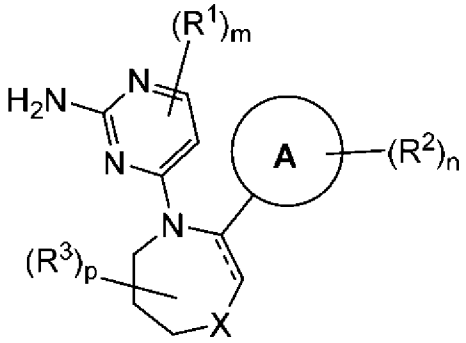
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 186 | 1H NMR (300 MHz, DMSO,ppm) 12.14 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H),7.90 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 5.60 (s, 1 H), 5.48 (s, 2 H), 5.37 (s, 1 H), 4.62 (d, J = 14.9 Hz, 1 H), 4.20-4.09 (m, 1 H), 3.90 (d, J = 11.8 Hz, 1 H), 3.83-3.48 (m, 3 H), 2.88 (s, 1 H), 2.03 (s, 3 H), 1.79 (s, 2 H), 0.74 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 0.62 (s, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 418.2；實驗值 418.1 | 97 | ee = 98.8% | 180 |
| 187 | 1H NMR (300 MHz, DMSO, ppm) 7.99-7.77 (m, 2 H), 7.52-7.36 (m, 1 H), 6.62 (s, 0.5 H), 5.98-5.85 (m, 0.5 H), 5.55 (s, 0.5 H), 4.94 (d, J = 14.4 Hz, 0.5 H), 4.32-4.09 (m, 2 H), 4.08-3.74 (m, 3 H), 3.56 (d, J = 13.3 Hz, 1 H), 2.21 (d, J = 35.9 Hz, 3 H), 1.97-1.64 (m, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 363.1；實驗值 363.1 | 97.3 | | |
| 188 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 7.96 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.17 (s, 3H), 5.65 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.15 (dd, J = 13.6, 4.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.78 (m, 3H), 3.69 - 3.53 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.84 (s, 2H). | [M+H]+ 計算值 450.9；實驗值 451.1 | 93.8 | | 248-250 |
| 189 | 1H NMR (300 MHz, DMSO, ppm) 10.12 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 5.94 (s, 2 H), 5.14 (d, J = 82.2 Hz, 2 H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1 H), 3.92 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 3.82-3.44 (m, 10 H), 3.16 (s, 2 H), 2.11-1.86 (m, 3 H), 1.75 (d, J = 5.9 Hz, 2 H)。 | [M+H]+ 計算值 448.2；實驗值 448.2 | 97.7 | 第一溶離異構體 (Chiracel ODH管柱 - SFC) ee = 100% | 184.0 - 186.0 |
| 190 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 8.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.11 (m, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.66 (m, J = 10.2, 4.9 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.27 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.14 (m, J = 13.6, 5.0 Hz, 1H), 3.93 (m, J = 10.4, 3.3 Hz, 2H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 3.21 - 3.29 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.81 (m, J = 8.2, 4.4 Hz, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 388.5；實驗值 388.0 | 98.2 | | 140.0 - 142.0 |
| 191 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 7.53 (s, 1 H), 7.36-7.29 (m, 2 H), 5.62 (s, 1 H), 5.55-5.39 (m, 3 H), 4.60-4.46 (m, 2 H), 4.16-4.11 (m, 1 H), 3.92-3.82 (m, 1 H), 3.84-3.47 (m, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 2.00 (s, 3 H), 1.88-1.68 (m, 2 H), 1.62 (d, J = 6.0 Hz, 3 H)。 | [M+H]+ 計算值 425.1；實驗值 424.95 | 99.8 | 第三溶離異構體 (管柱 Chiral pak ID) ee= 100% | 140.0 - 142.0 |
| 192 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 7.53 (s, 1 H), 7.48-7.24 (m, 2 H), 5.62 (s, 1 H), 5.55-5.31 (m, 3 H), 4.65-4.40 (m, 2 H), 4.21-4.02 (m, 1 H), 4.00-3.80 (m, 1 H), 3.80-3.46 (m, 3 H), 2.79 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 1.85-1.68 (m, 2 H), 1.64 (d, J = 7.2 Hz, 3 H)。 | [M+H]+ 計算值 425.1；實驗值 424.95 | 98.3 | 第二溶離異構體 (管柱 Chiral pak ID) ee= 99.5 | 135.0 - 137.0 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 193 | 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm) 7.53 (s, 1 H), 7.45-7.28 (m, 2 H), 5.62 (s, 1 H), 5.55-5.31 (m, 3 H), 4.69-4.43 (m, 2 H), 4.17-4.11 (m, 1 H), 4.00-3.82 (m, 1 H), 3.83-3.45 (m, 3 H), 2.80 (s, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 1.91-1.70 (m, 2 H), 1.61 (d, J = 6.0 Hz, 3 H)。 | [M+H]+ 計算值 425.1；實驗值 424.95 | 99.4 | 第一溶離異構體 (管柱 Chiral pak ID)ee= 99.5 | 135.0 - 137.0 |
| | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.61 (d, J = 17.9 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.76 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 4.01 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.02 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.83 (s, 2H)。 | [M+H]+ 計算值 448.25；實驗值 448.20 | 89 | | |

# 【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式I'化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



I'

其中：

環A為選自以下之環：苯基；5-7員飽和或部分不飽和碳環；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-12員飽和或部分不飽和雙環雜環；具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳環；或具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環雜芳環；

各$R^1$獨立地為氫或視情況經1-6個鹵素取代之$C_{1-3}$脂族；或

兩個$R^1$基團視情況與其間插原子一起形成5-8員部分不飽和稠合碳環；

$R^2$中之每一者獨立地為氫、鹵素、-CN、$-NO_2$、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、$-NR_2$、-NRC(O)R、-NRC(O)OR、$-NRS(O)_2R$、-OR、$-P(O)R_2$、-SR、-S(O)R、$-S(O)_2R$、$-S(O)(NH)R$、$-S(O)_2NR_2$或R；或

兩個$R^2$基團視情況結合在一起形成=O；或

兩個$R^2$基團視情況與其間插原子一起形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3-8員飽和螺環；

每一$R^3$獨立地為氫、-OH或$C_{1-3}$脂族；或

兩個$R^3$基團視情況結合在一起形成=O；或

兩個$R^3$基團視情況結合在一起形成=$CH_2$；或

兩個$R^3$基團視情況與其間插原子一起形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3-8員飽和螺環；或

兩個$R^3$基團視情況與其間插原子一形成具有0-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-8員飽和橋連雙環；

各R獨立地為氫或選自以下之視情況經取代之基團：$C_{1-6}$脂族；3-8員飽和或部分不飽和單環碳環；苯基；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的7-10員飽和螺雙環雜環；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的7-10員飽和或部分不飽和稠合雙環雜環；具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-8員飽和或部分不飽和單環雜環；或具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員單環雜芳環；或：

同一氮上之兩個R基團視情況與其間插原子一起形成除該氮以外具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子，視情況經1-2個側氧基取代的4-7員飽和、部分不飽和或雜芳基環；

------為單鍵或雙鍵；

X為-O-、-S-或-$CH_2$-；

m為0、1或2；

n為0、1、2、3、4或5；及

p為0、1或2。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A為苯基。

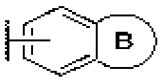
【請求項3】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-12員飽和或部分不飽和雙環雜環。

【請求項4】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A為具有1-5個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的8-10員雙環雜芳環。

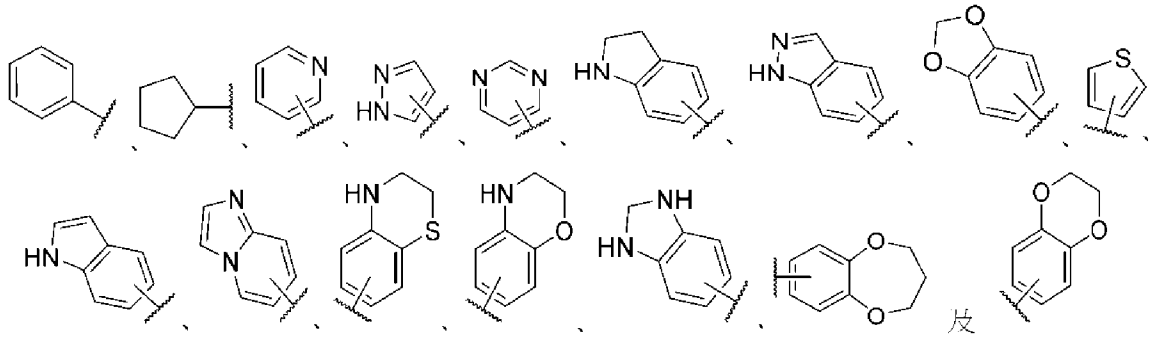
【請求項5】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A為 

，其中環B為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-7員部分不飽和雜環，或環B為具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳環。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A係選自：



及

。

【請求項7】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^1$中之至少一者為$C_{1-3}$脂族。

【請求項8】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^1$

中之至少一者為-$CH_3$。

【請求項9】

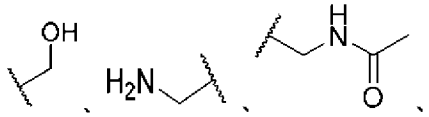
如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^1$中之至少一者與嘧啶之位置6連接。

【請求項10】

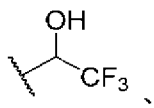
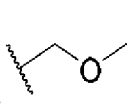
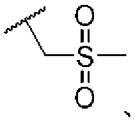
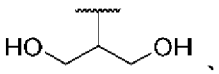
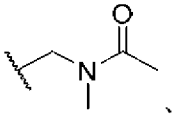
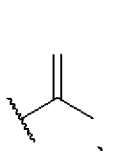
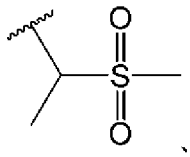
如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者為$C_{1-6}$脂族，該脂族視情況經以下取代1-4次：鹵素、-OH、$NH_2$、-$OCH_3$、-$NHC(O)CH_3$、-$S(O)_2CH_3$、-COOH、-$CO_2CH_3$、-$CO_2C_2H_5$或-$N(CH_3)C(O)CH_3$。

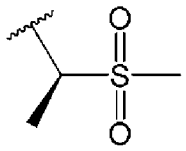
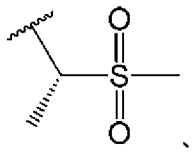
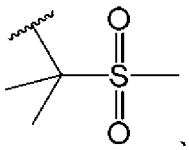
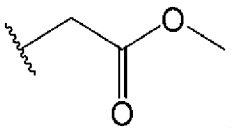
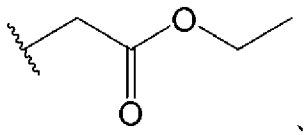
【請求項11】

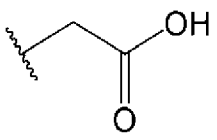
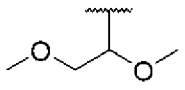
如請求項10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者係選自以下：-$CH_3$、-$CF_3$、-$CH_2CH_3$、-C≡CH、


、

、


、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、


及

。

【請求項12】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者為3-6員飽和單環碳環。

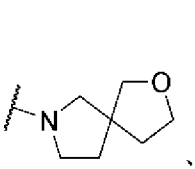
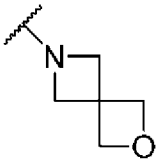
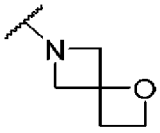
【請求項13】

如請求項12之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者為  。

【請求項14】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者為具有1-2個獨立地選自氮或氧之雜原子的7-10員飽和螺雙環雜環。

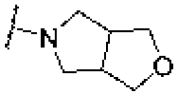
【請求項15】

如請求項14之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者係選自以下：  、  及  。

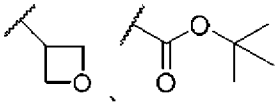
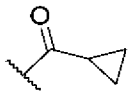
【請求項16】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者為具有1-2個獨立地選自氮或氧之雜原子的7-10員飽和稠合雙環雜環。

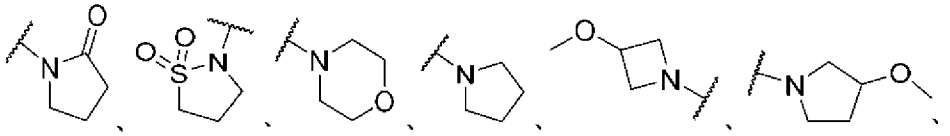
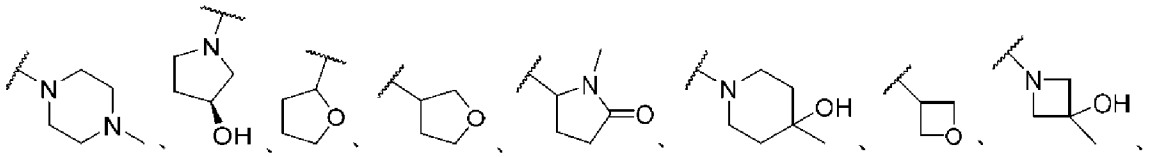
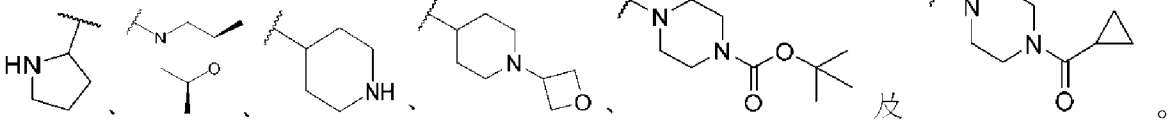
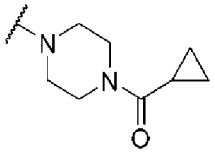
【請求項17】

如請求項16之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者為  。

【請求項18】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4-6員飽和單環雜環，該飽和單環雜環視情況經以下取代1-4次：鹵素、-OH、$-CH_3$、$-OCH_3$、=O、  或  。

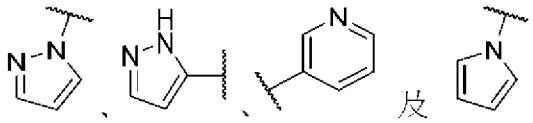
【請求項19】

如請求項18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者係選自以下：  、  、  及  。

【請求項20】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員單環雜芳環。

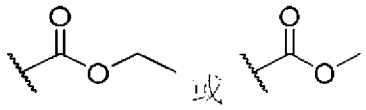
【請求項21】

如請求項20之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者係選自以下：  及。

【請求項22】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者為-C(O)OR，其中R為氫或$C_{1-6}$脂族。

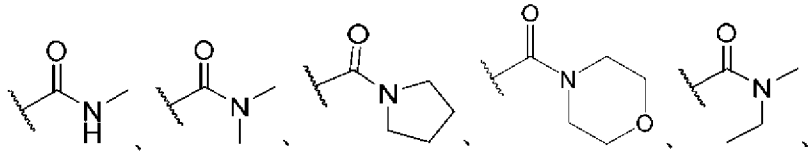
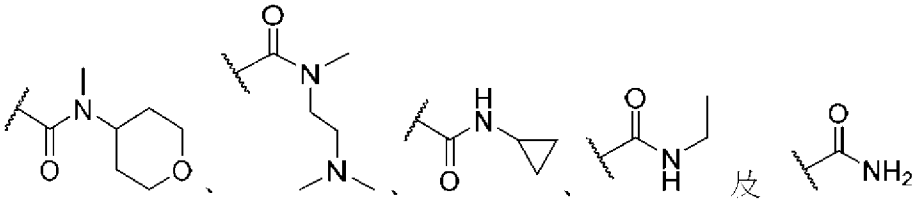
【請求項23】

如請求項22之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者為-C(O)OH、  或。

【請求項24】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者為-C(O)$NR_2$，其中R中之每一者獨立地為氫、視情況經-$N(CH_3)_2$取代的$C_{1-6}$脂族基、未經取代的3-6員飽和單環碳環環、或具有1-2個獨立地選自氮或氧之雜原子的未經取代的4-6員飽和單環雜環，或兩個R與其間插原子一起形成除氮以外具有0-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4-7員飽和且未經取代的環。

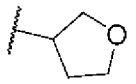
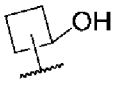
【請求項25】

如請求項24之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者係選自以下：  、  及。

【請求項26】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者為-$NR_2$，其中R中之每一者獨立地為：

氫；

$C_{1-6}$脂族，其視情況經以下取代1-2次：-OH、  、  或  ；

未經取代之3-6員飽和單環碳環；

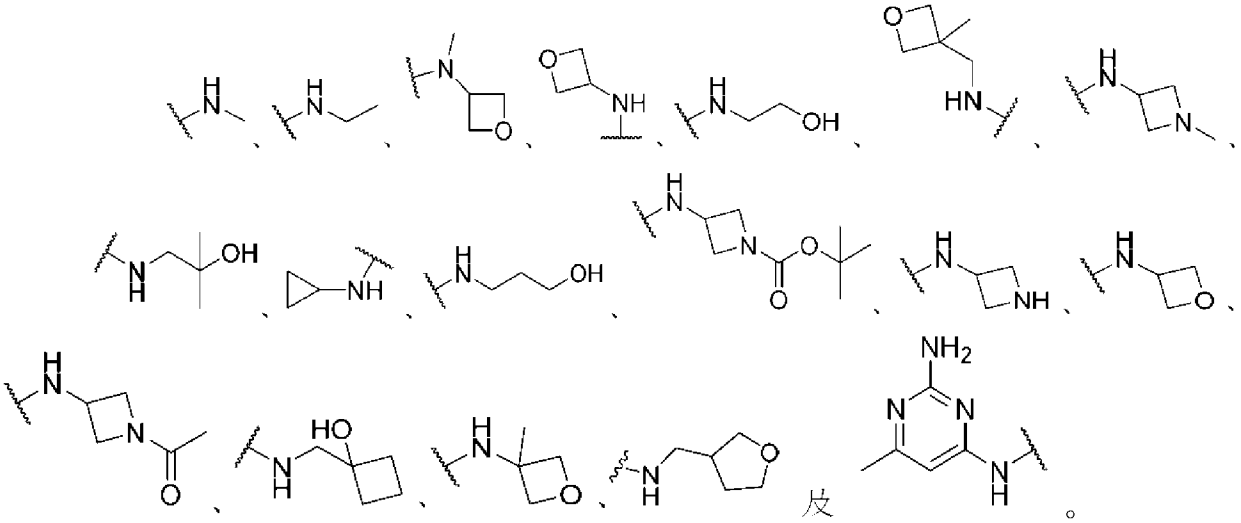
4-6員飽和單環雜環，其具有1-2個獨立地選自氮或氧之雜原子，其視情況經$CH_3$、-OH、-C(O)$OC(CH_3)_3$或-C(O)$CH_3$取代1-2次；或

6員單環雜芳環，其具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子，其

視情況經-$CH_3$或-$NH_2$取代1-2次。

【請求項27】

如請求項26之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者係選自以下：

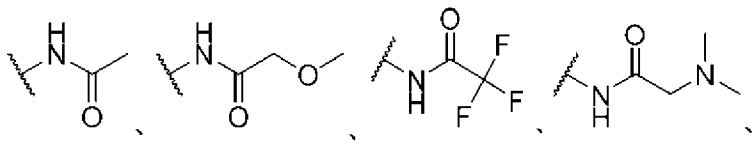


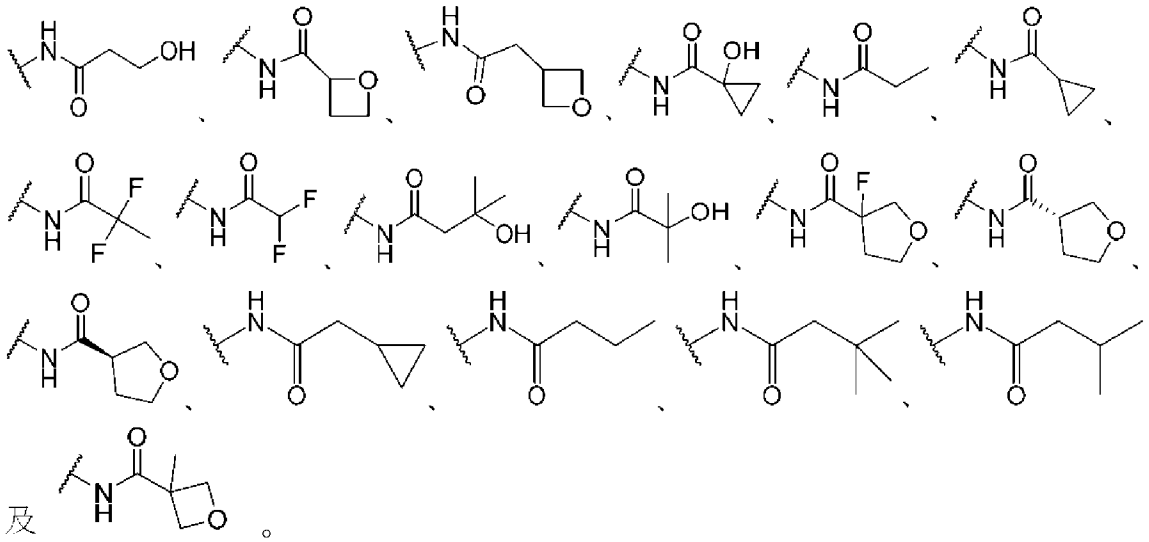
【請求項28】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者為-NHC(O)R，其中R為：$C_{1-6}$脂族，其視情況經鹵素、-$OCH_3$、-$N(CH_3)_2$或-OH取代1-3次；3-6員飽和單環碳環，其視情況經鹵素或-OH取代1-2次；或4-6員飽和單環雜環，其具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子，其視情況經鹵素、-OH或-$CH_3$取代1-2次。

【請求項29】

如請求項28之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者係選自以下：

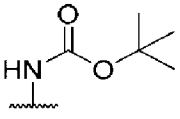




【請求項30】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者為-NHC(O)OR，其中R為未經取代之$C_{1-6}$脂族。

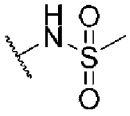
【請求項31】

如請求項30之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者為  。

【請求項32】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者為-NHS(O)$_2$R，其中R為未經取代之$C_{1-6}$脂族。

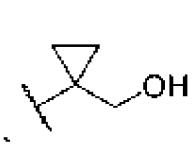
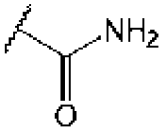
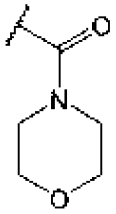
【請求項33】

如請求項32之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者為  。

【請求項34】

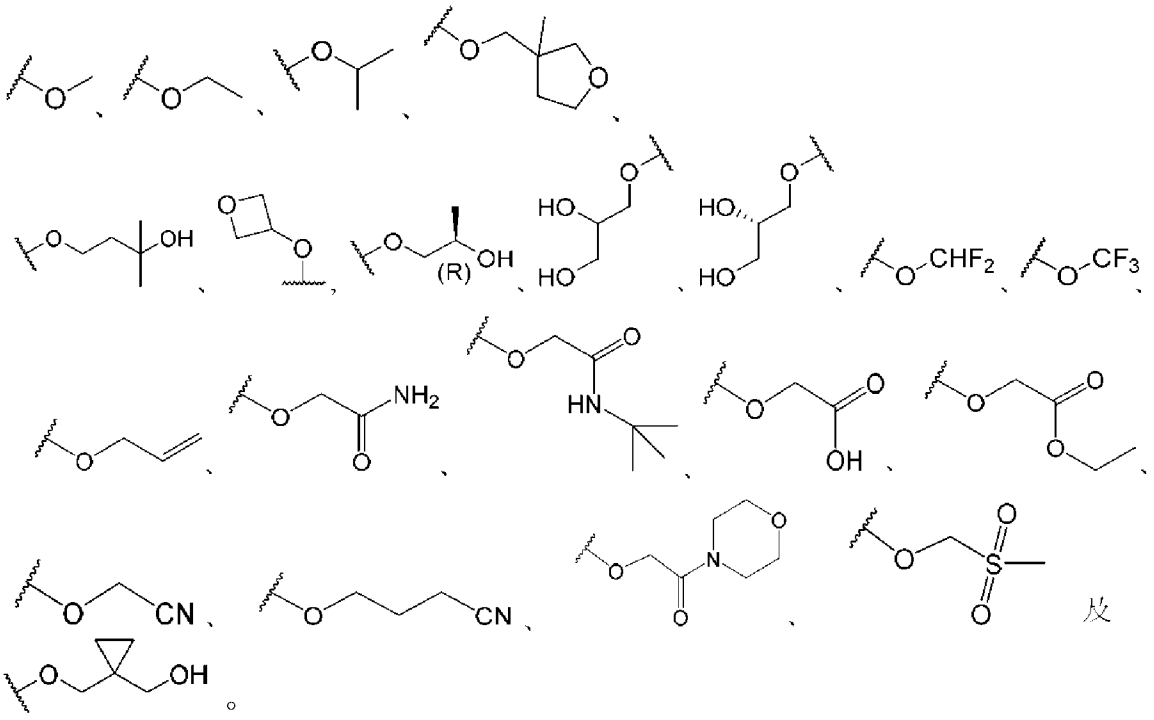
如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者為-OR，其中R為：

氫；

$C_{1-6}$脂族，其視情況經以下取代：鹵素、-OH、  、  、  、-C(O)NH$C_{1-4}$脂族、-COOH、-C(O)O$C_{1-4}$脂族、-CN、-$SO_2C_{1-4}$脂族或  ；或

4-6員飽和單環雜環，其具有1-2個獨立地選自氮或氧之雜原子。

【請求項35】

如請求項34之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者係選自以下：-OH、-O-$CH_2$-C≡CH、  。

【請求項36】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者為-P(O)$R_2$，其中R中之每一者獨立地為未經取代之$C_{1-6}$脂

族。

【請求項37】

如請求項36之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者為  。

【請求項38】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者為-SR，其中R為未經取代之$C_{1-6}$脂族。

【請求項39】

如請求項38之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者為  。

【請求項40】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者為-S(O)R，其中R為未經取代之$C_{1-6}$脂族。

【請求項41】

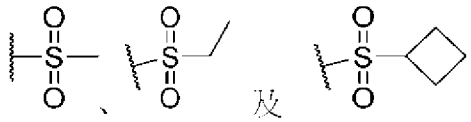
如請求項39之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者為  。

【請求項42】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者為-$S(O)_2R$，其中R為未經取代之$C_{1-6}$脂族或3-6員飽和單環碳環。

【請求項43】

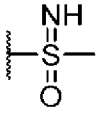
如請求項42之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一

者係選自以下：  、及。

【請求項44】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者為-S(O)(NH)R，其中R為未經取代之$C_{1-6}$脂族。

【請求項45】

如請求項44之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者為  。

【請求項46】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者為$-S(O)_2NR_2$。

【請求項47】

如請求項46之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^2$中之至少一者為$-S(O)_2NH_2$。

【請求項48】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^3$中之至少一者為$C_{1-3}$脂族。

【請求項49】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為-O-。

【請求項50】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中m為1。

【請求項51】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中p為0。

【請求項52】

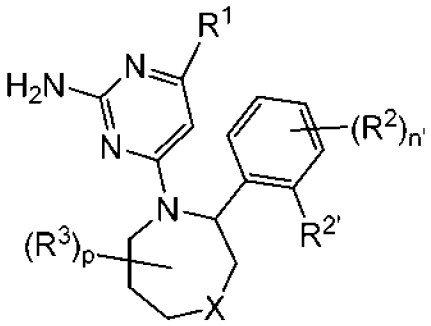
如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為1、2、3、4或5。

【請求項53】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中------為單鍵。

【請求項54】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式**VII**



**VII**

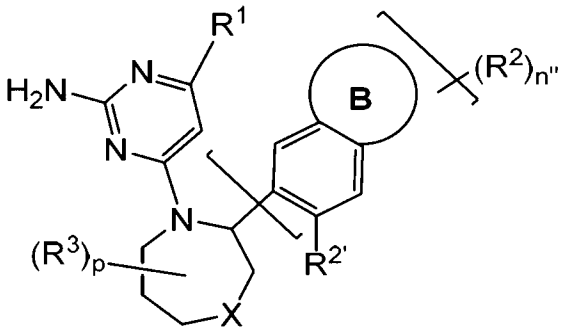
或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

n'為1或2；及

$R^{2'}$為鹵素或-$OC_{1-3}$脂族。

【請求項55】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式**VIII**



VIII

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環B為具有1-2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-7員部分不飽和雜環，或環B為具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳環；

n"為0、1、2、3或4；及

$R^{2'}$為鹵素或-$OC_{1-3}$脂族。

【請求項56】

如請求項54或55之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^{2'}$為鹵素或-$OC_{1-3}$脂族。

【請求項57】

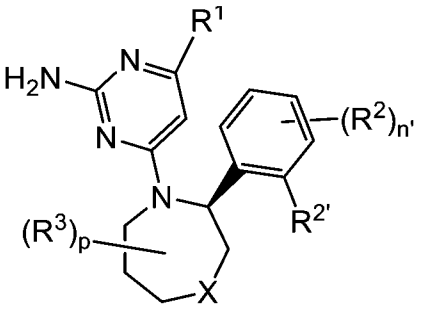
如請求項54或55之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^{2'}$為Cl。

【請求項58】

如請求項54或55之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^{2'}$為-$OCH_3$。

【請求項59】

如請求項54之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式VII-a

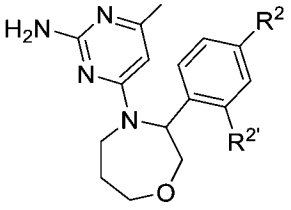


VII-a；

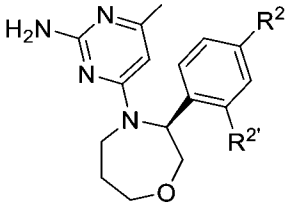
且$R^{2'}$為Cl。

【請求項60】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式XI或XI-a：



XI

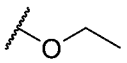
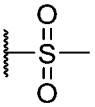
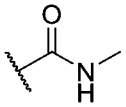
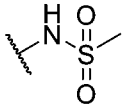
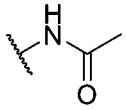
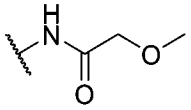
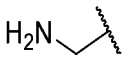
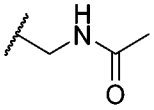
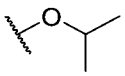
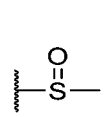
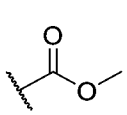
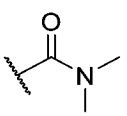
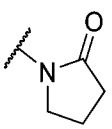
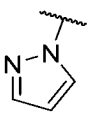
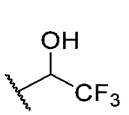
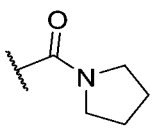


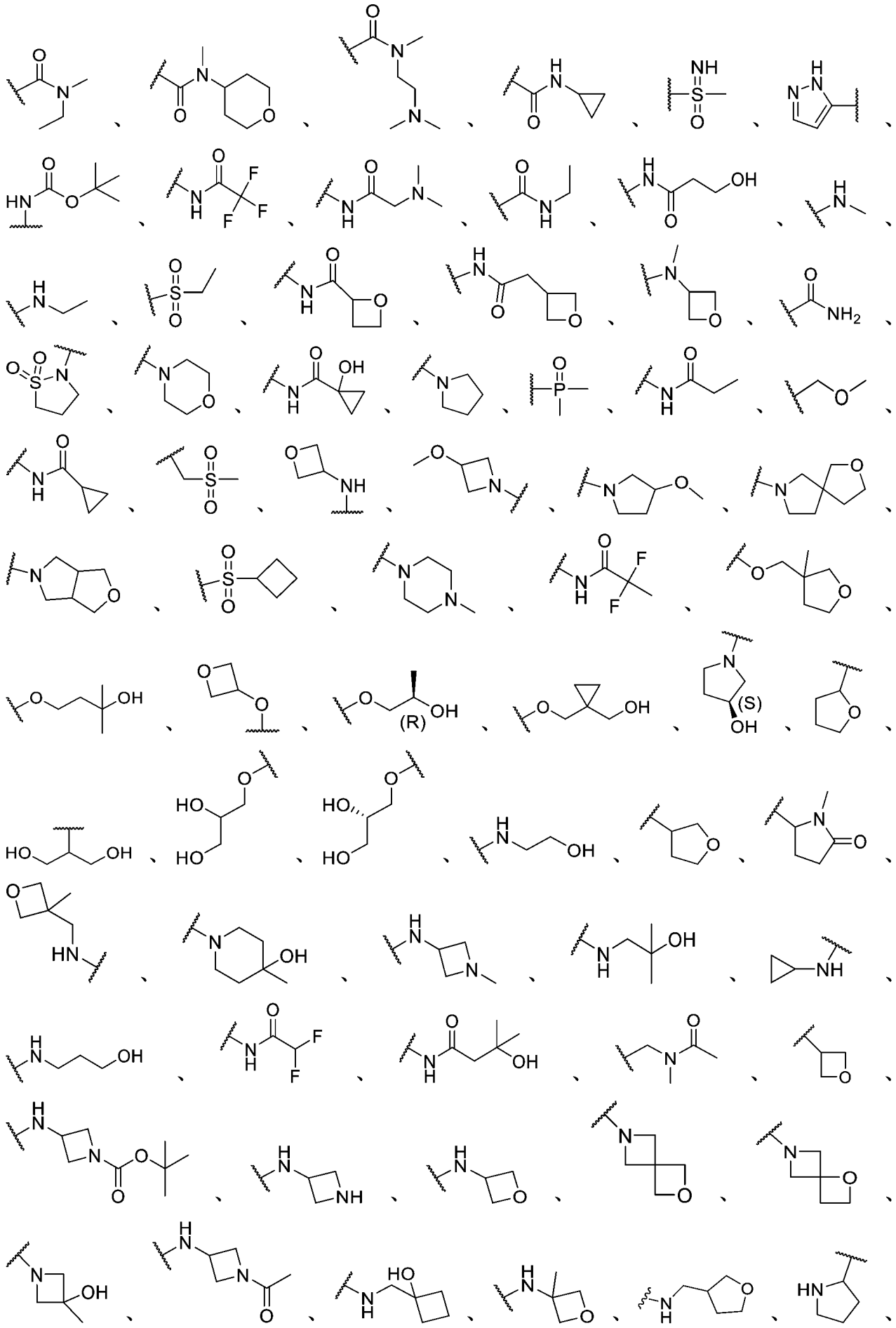
XI-a；

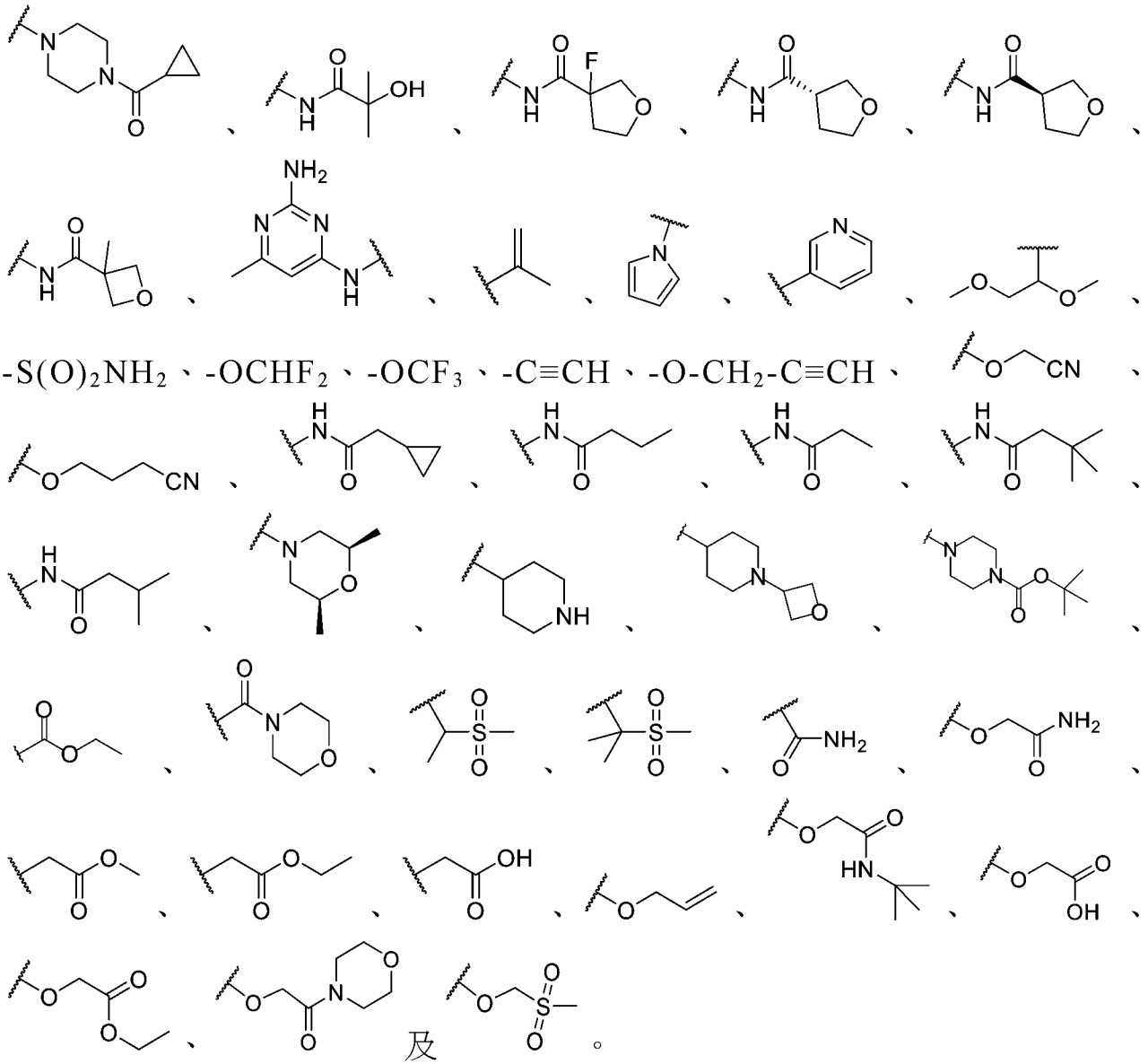
且$R^{2'}$為鹵素。

【請求項61】

如請求項60之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^{2'}$為Cl；以及

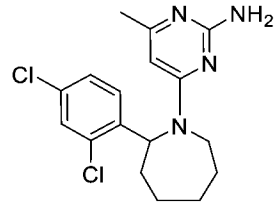
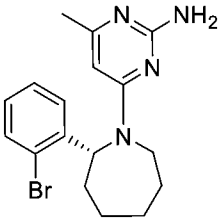
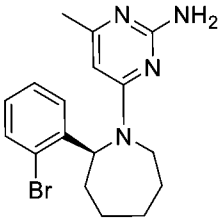
$R^2$係選自由以下組成之群：鹵素、$-NH_2$、$-CH_3$、$-CF_3$、  、  、  、  、$-CH_2CH_3$、  、  、  、  、  、  、  、  、  、=O、-OH、-COOH、  、  、  、  、  、  、  、

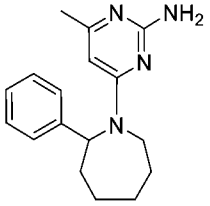
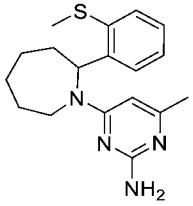
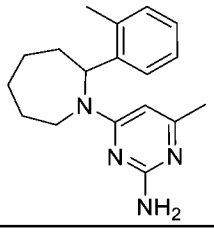
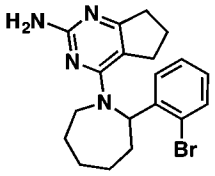
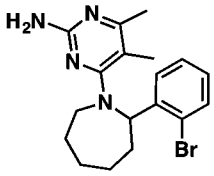
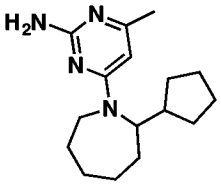
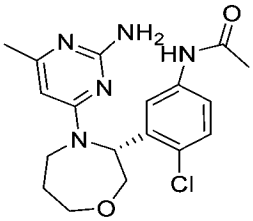
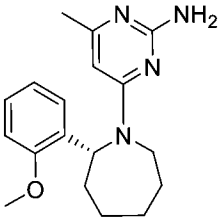
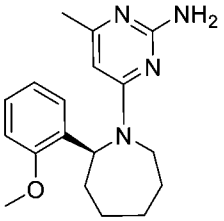
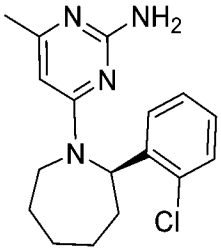
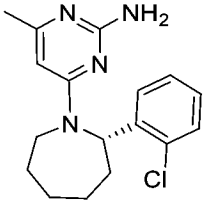
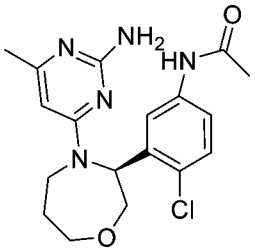
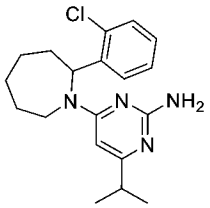
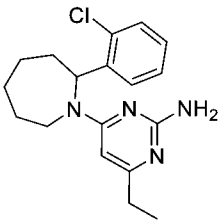
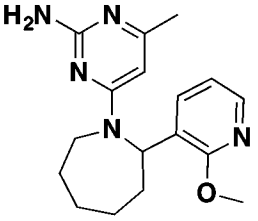
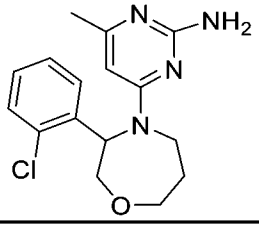
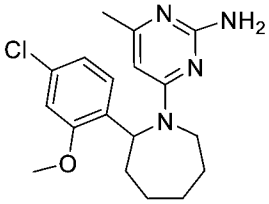
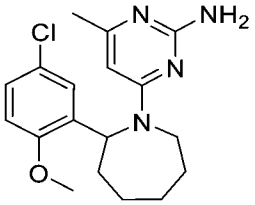
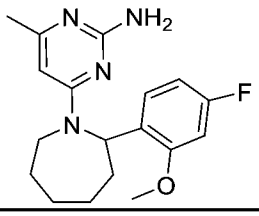
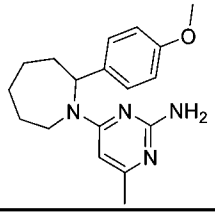
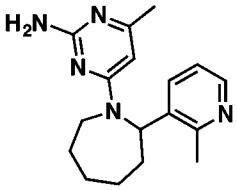


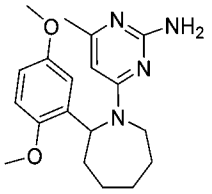
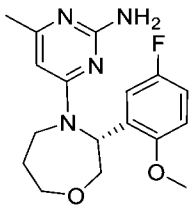
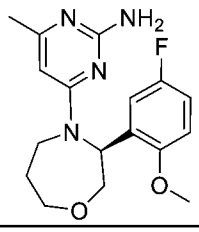
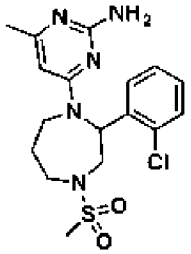
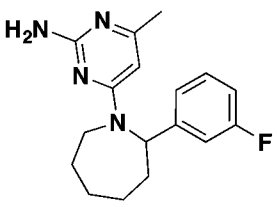
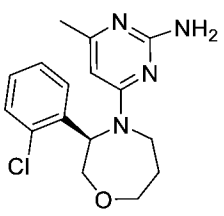
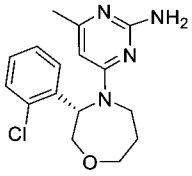
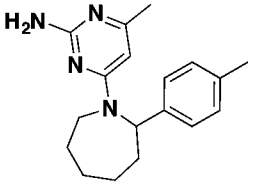
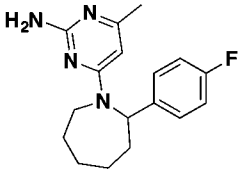
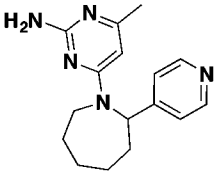
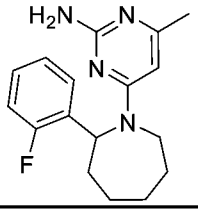
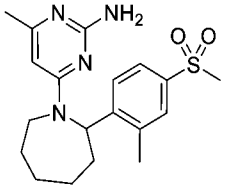
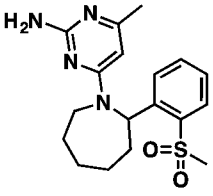
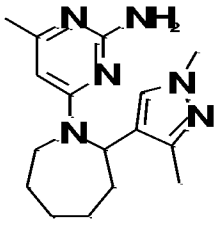
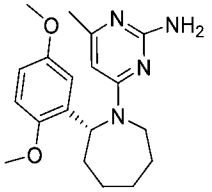
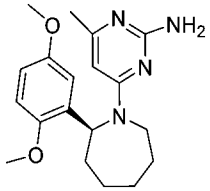
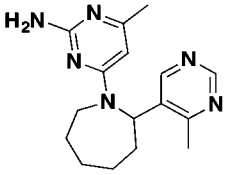
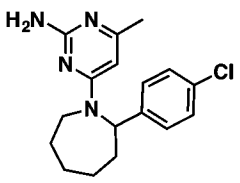
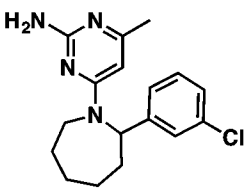
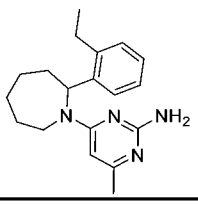


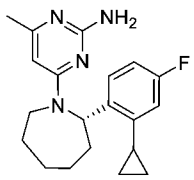
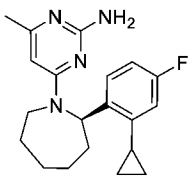
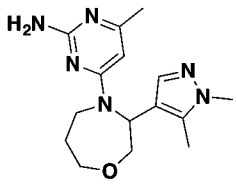
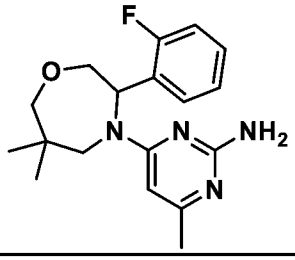
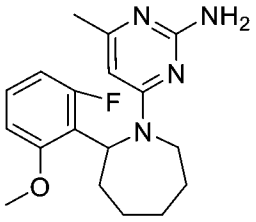
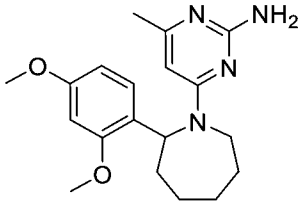
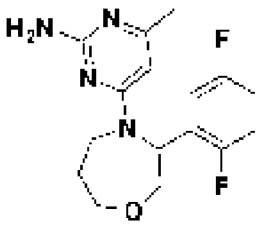
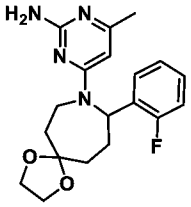
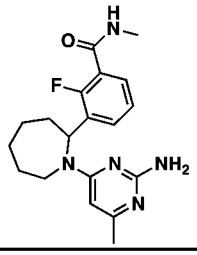
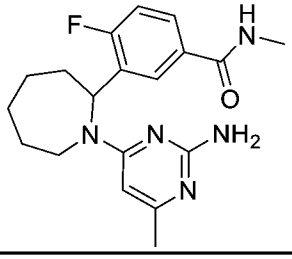
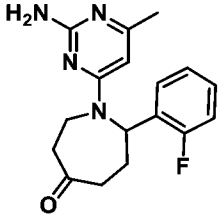
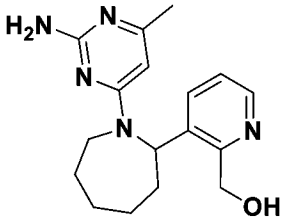
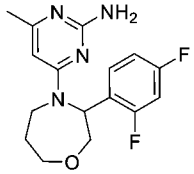
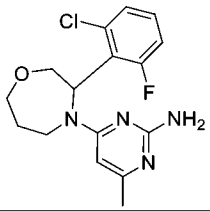
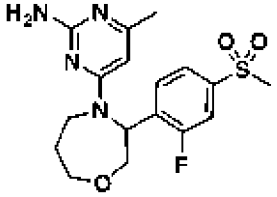
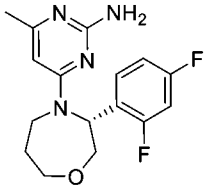
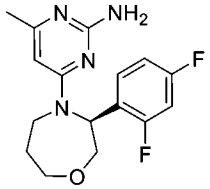
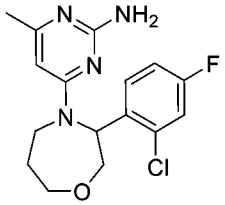
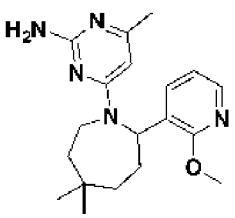
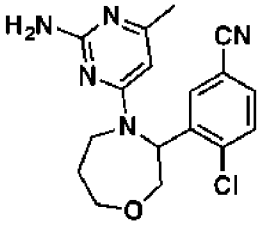
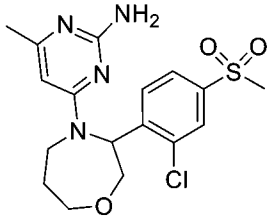

【請求項62】

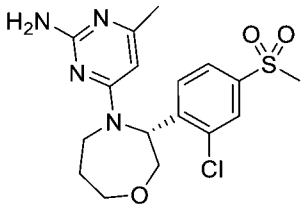
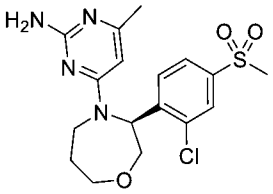
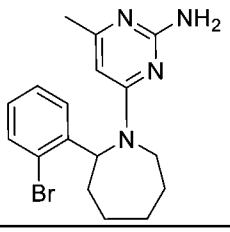
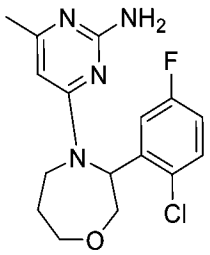
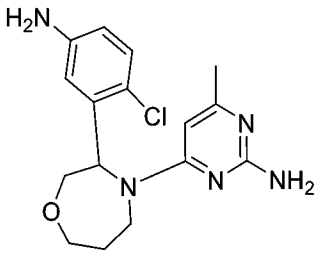
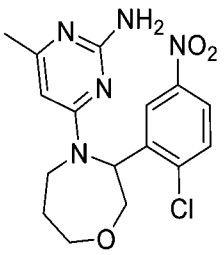
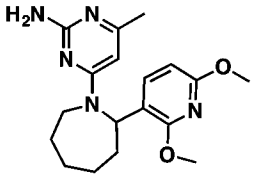
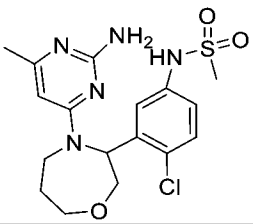
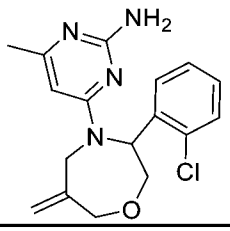
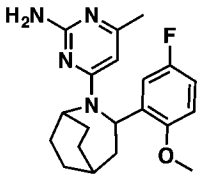
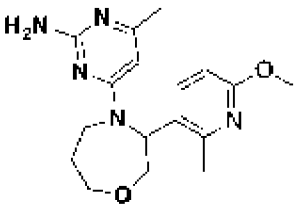
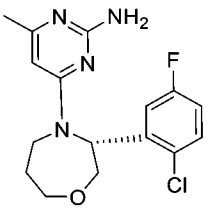
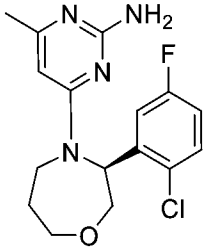
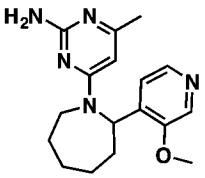
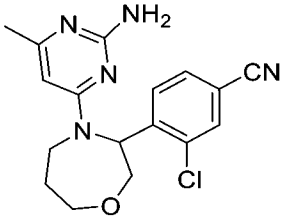
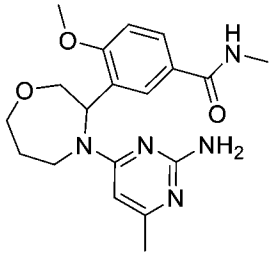
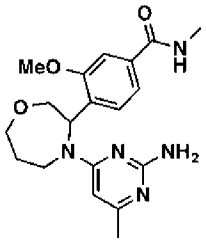
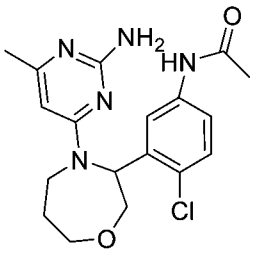
如請求項1至5、54及55中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自下列：

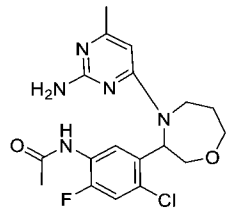
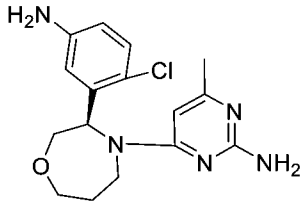
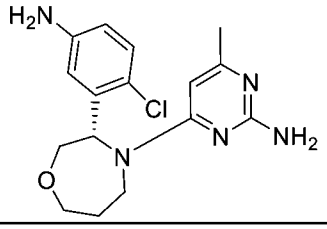
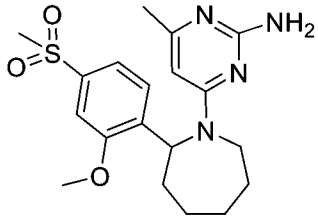
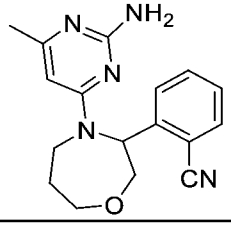
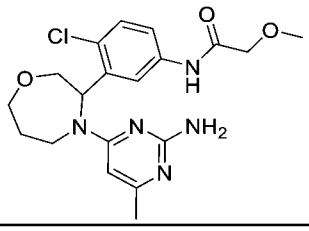
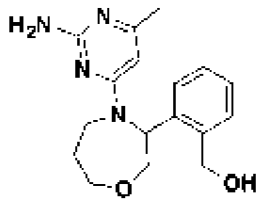
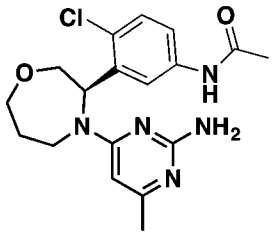
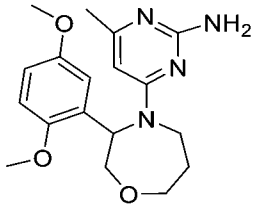
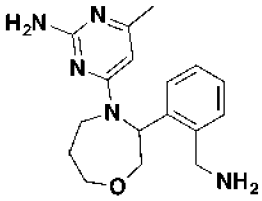
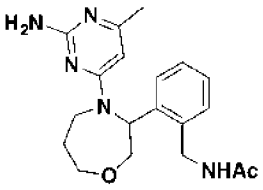
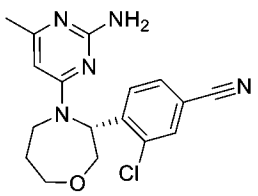
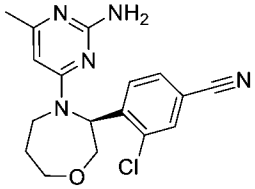
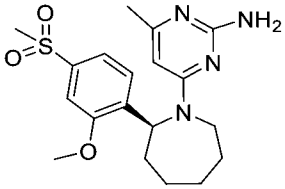
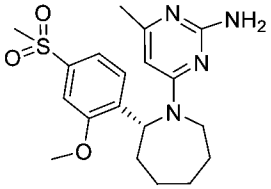
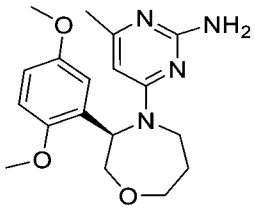
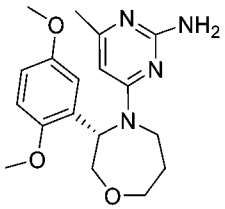
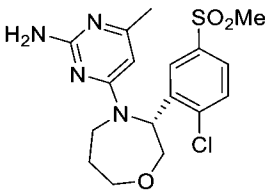
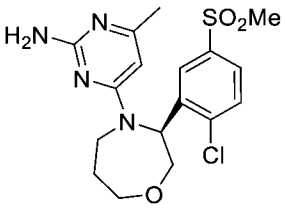
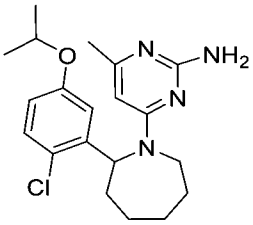
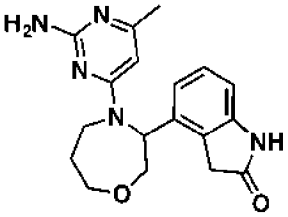
| I-1 | I-2 | I-3 |
|---|---|---|
|  |  |  |

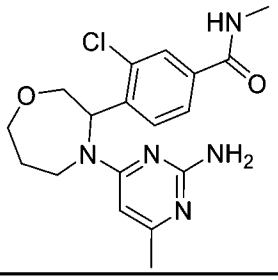
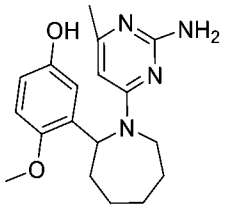
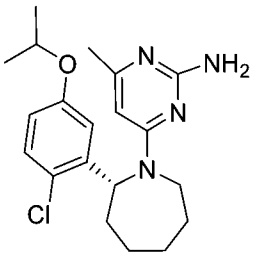
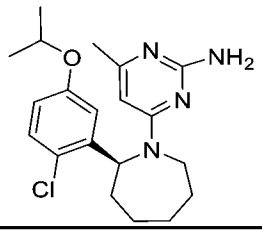
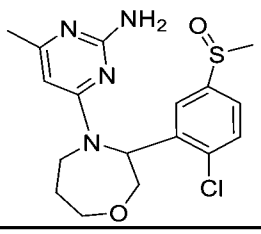
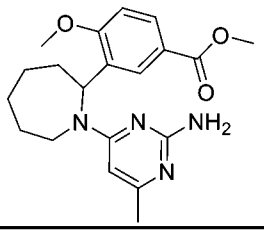
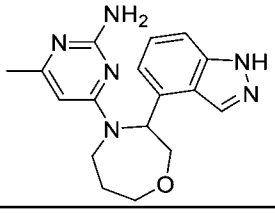
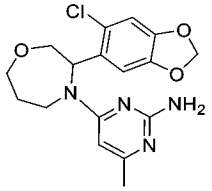
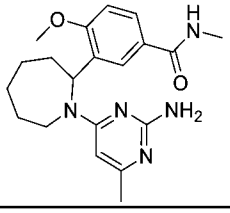
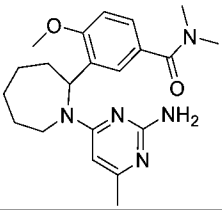
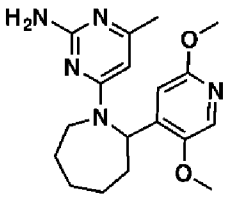
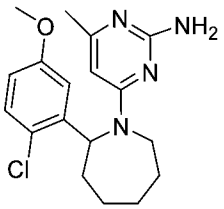
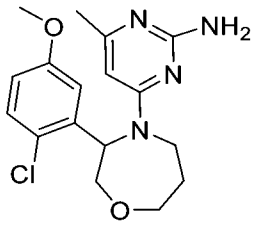
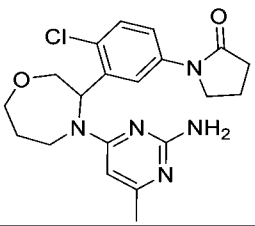
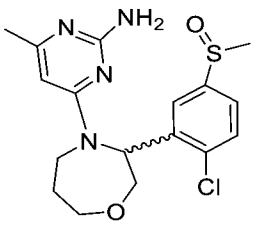
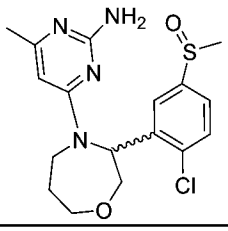
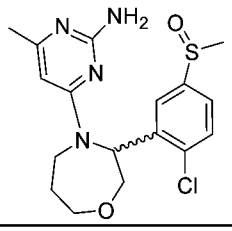
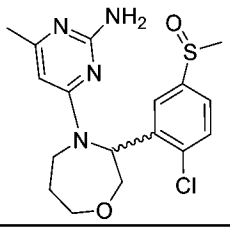
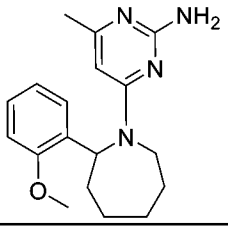
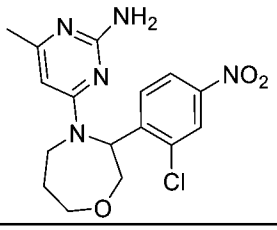
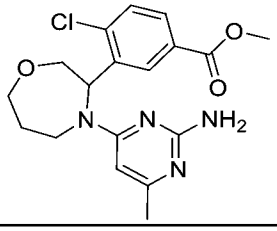
| | | |
|---|---|---|
| **I-4**  | **I-5**  | **I-6**  |
| **I-7**  | **I-8**  | **I-9**  |
| **I-10**  | **I-11**  | **I-12**  |
| **I-13**  | **I-14**  | **I-15**  |
| **I-16**  | **I-17**  | **I-18**  |
| **I-19**  | **I-20**  | **I-21**  |
| **I-22**  | **I-23**  | **I-24**  |

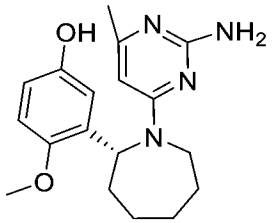
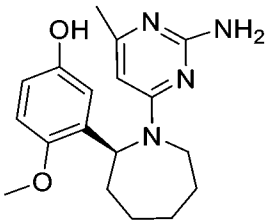
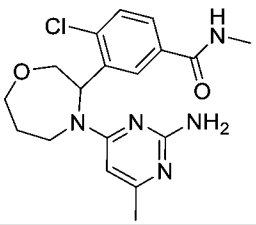
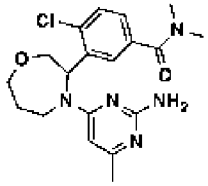
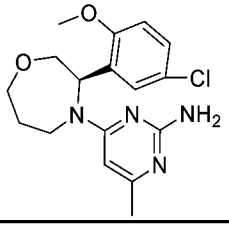
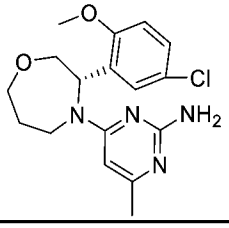
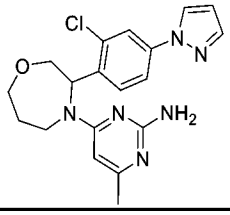
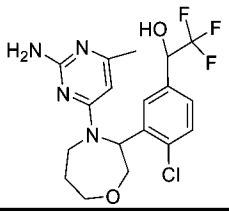
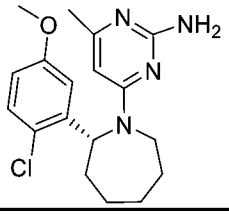
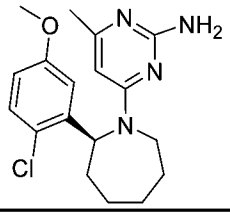
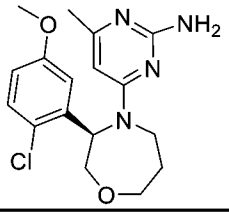
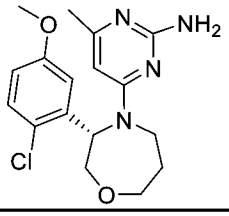
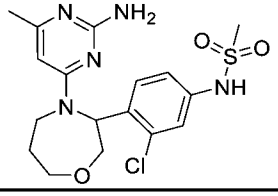
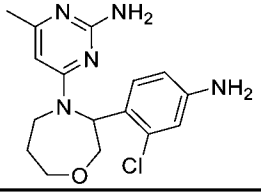
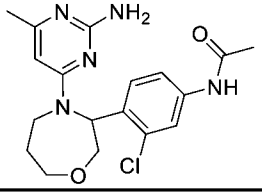
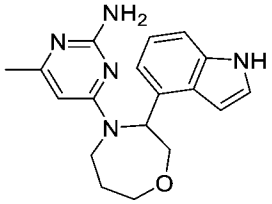
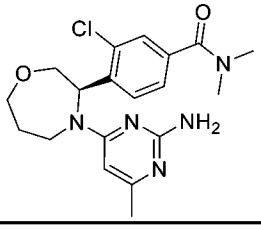
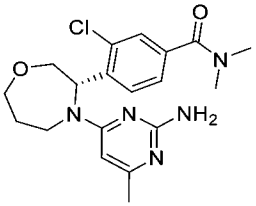
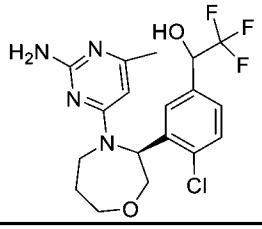
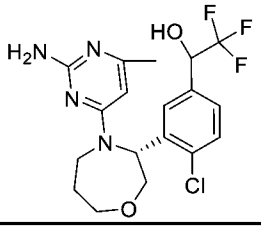
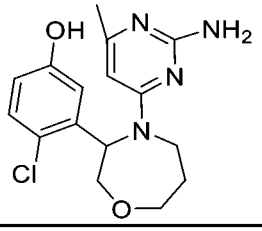
| | | |
|---|---|---|
| I-25  | I-26  | I-27  |
| I-28  | I-29  | I-30  |
| I-31  | I-32  | I-33  |
| I-34  | I-35  | I-36  |
| I-37  | I-38  | I-39  |
| I-40  | I-41  | I-42  |
| I-43  | I-44  | I-45  |

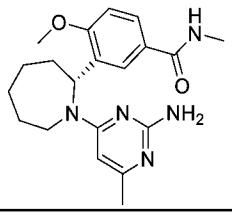
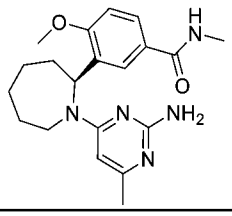
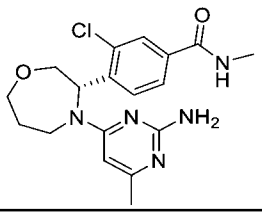
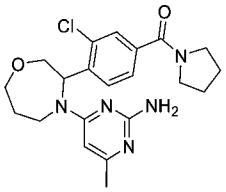
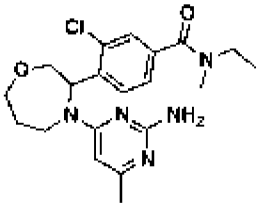
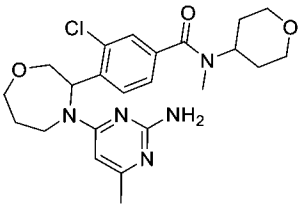
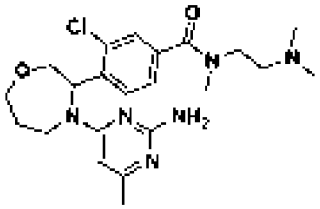
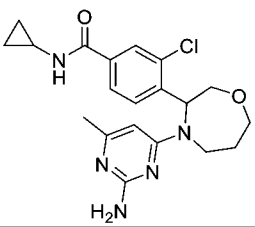
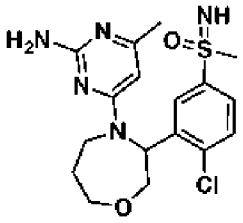
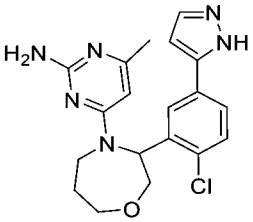
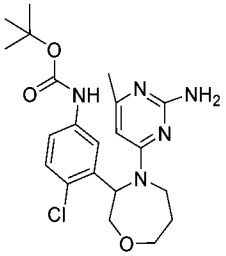
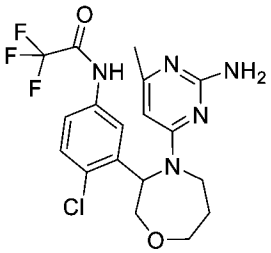
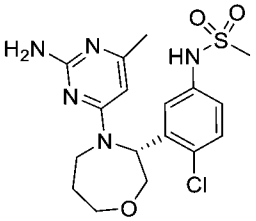
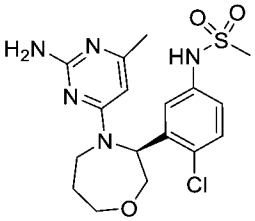
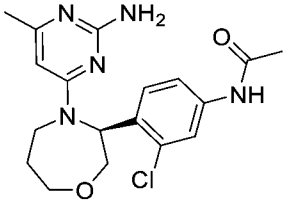
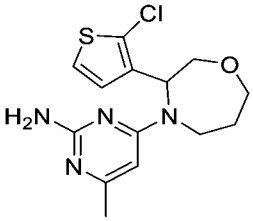
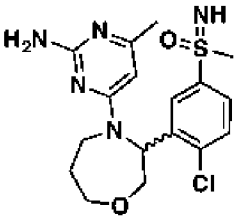
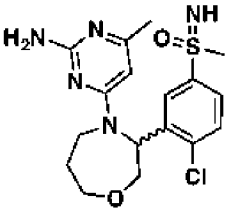
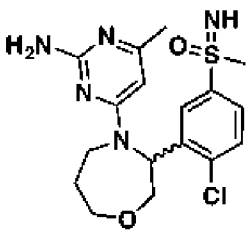
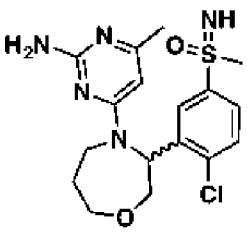
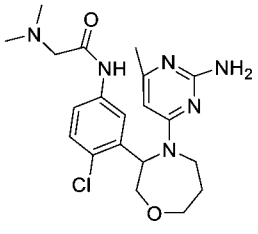
| | | |
|---|---|---|
| I-46  | I-47  | I-48  |
| I-49  | I-50  | I-51  |
| I-52  | I-53  | I-54  |
| I-55  | I-56  | I-57  |
| I-58  | I-59  | I-60  |
| I-61  | I-62  | I-63  |
| I-64  | I-65  | I-66  |

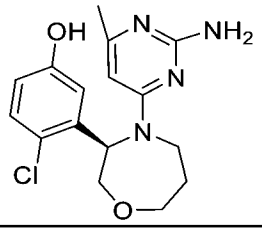
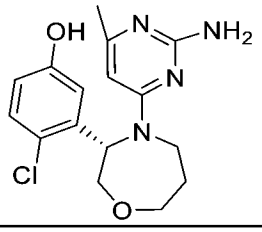
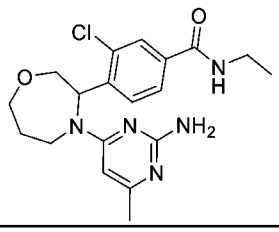
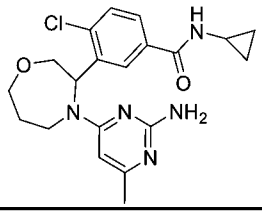
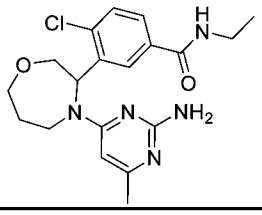
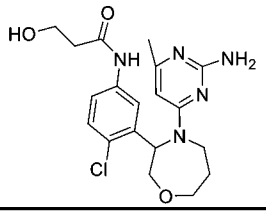
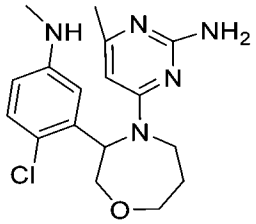
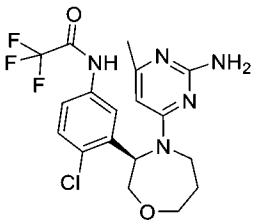
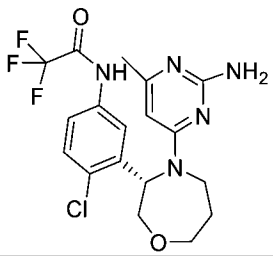
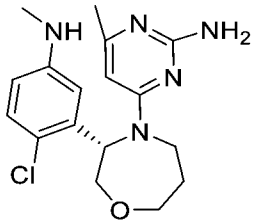
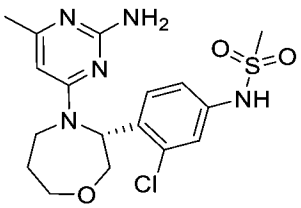
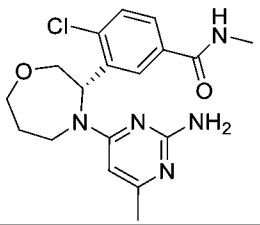
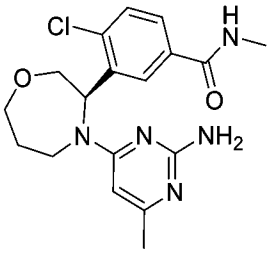
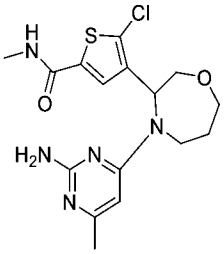
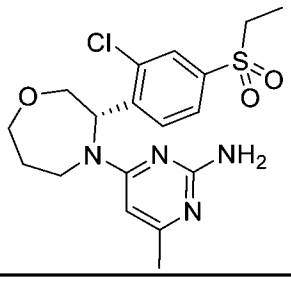
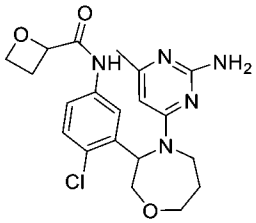
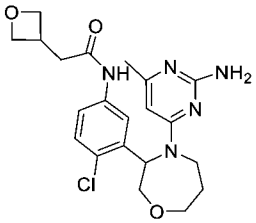
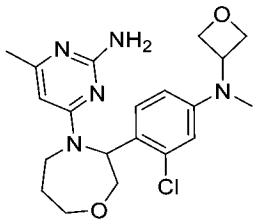
| | | |
|---|---|---|
| **I-67**  | **I-68**  | **I-69**  |
| **I-70**  | **I-71**  | **I-72**  |
| **I-73**  | **I-74**  | **I-75**  |
| **I-76**  | **I-77**  | **I-78**  |
| **I-79**  | **I-80**  | **I-81**  |
| **I-82**  | **I-83**  | **I-84**  |

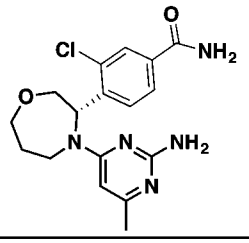
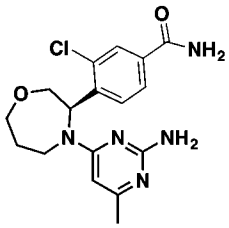
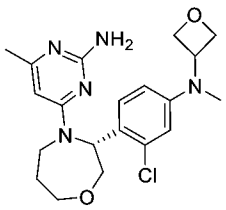
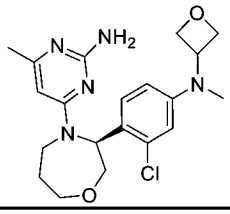
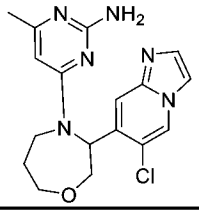
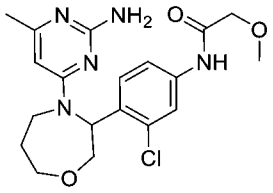
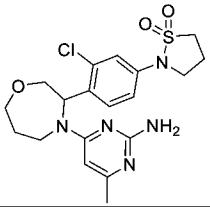
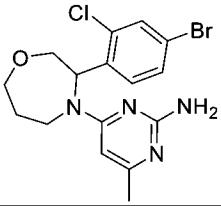
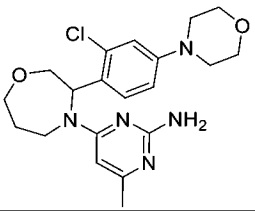
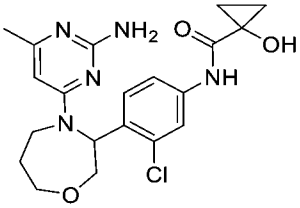
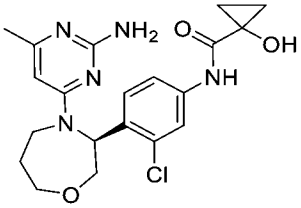
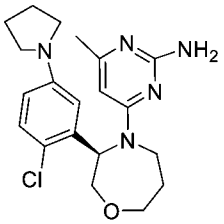
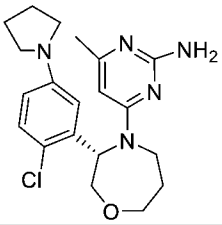
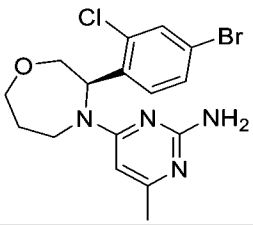
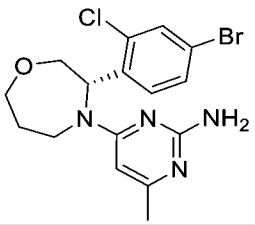
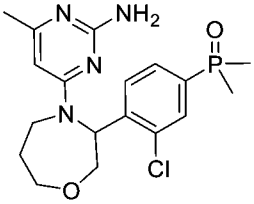
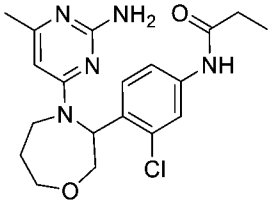
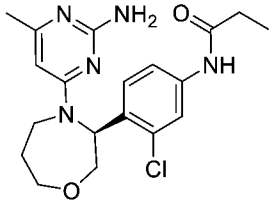
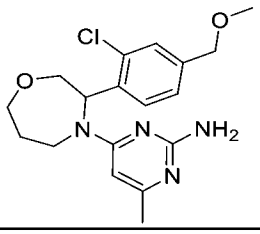
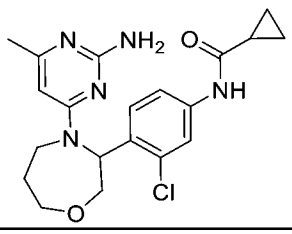
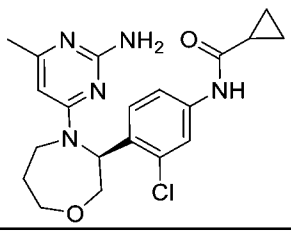
| | | |
|---|---|---|
| I-85  | I-86  | I-87  |
| I-88  | I-89  | I-90  |
| I-91  | I-92  | I-93  |
| I-94  | I-95  | I-96  |
| I-97  | I-98  | I-99  |
| I-100  | I-101  | I-102  |
| I-103  | I-104  | I-105  |

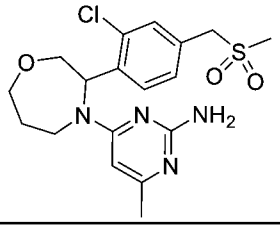
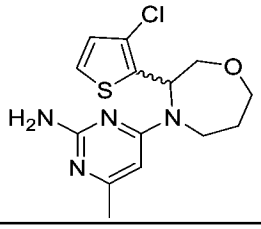
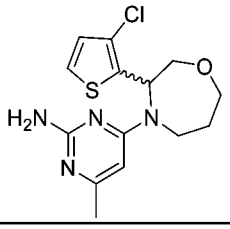
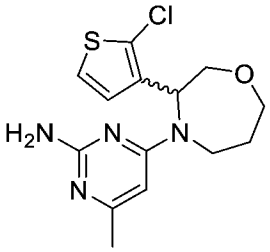
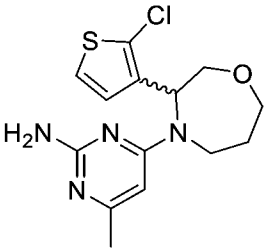
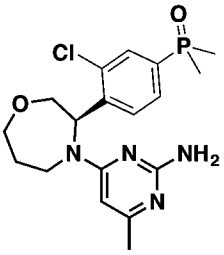
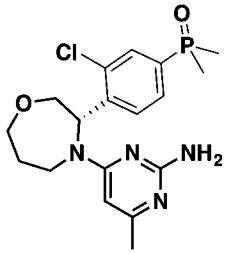
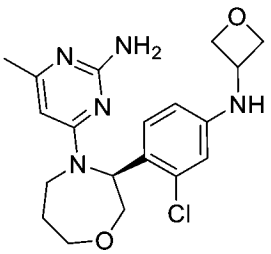
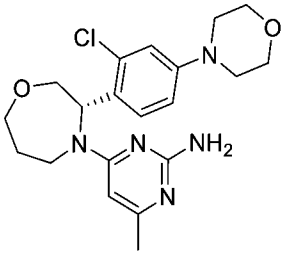
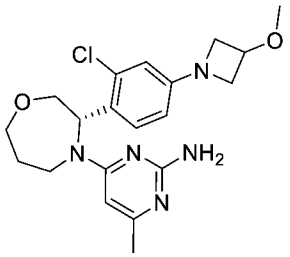
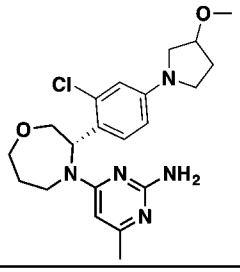
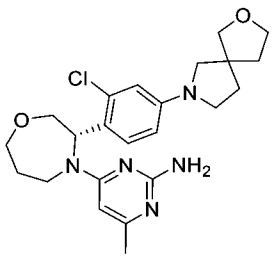
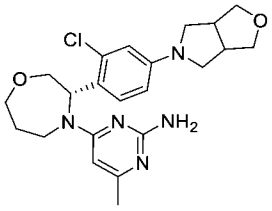
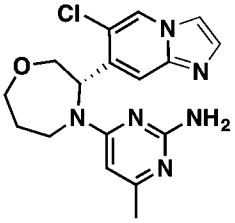
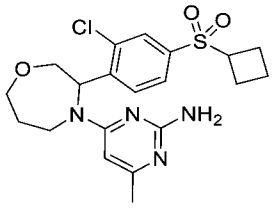
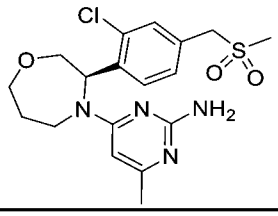
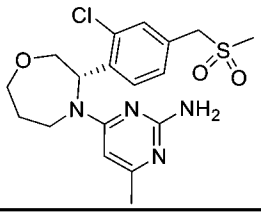
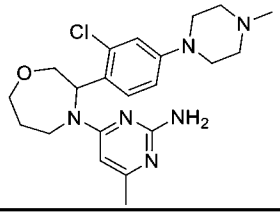
| | | |
|---|---|---|
| **I-106**  | **I-107**  | **I-108**  |
| **I-109**  | **I-110**  | **I-111**  |
| **I-112**  | **I-113**  | **I-114**  |
| **I-115**  | **I-116**  | **I-117**  |
| **I-118**  | **I-119**  | **I-120**  |
| **I-121**  | **I-122**  | **I-123**  |
| **I-124**  | **I-125**  | **I-126**  |

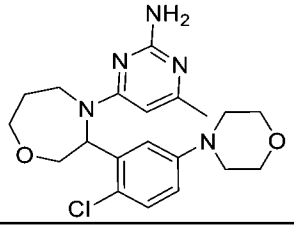
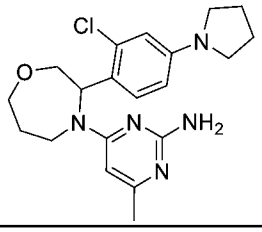
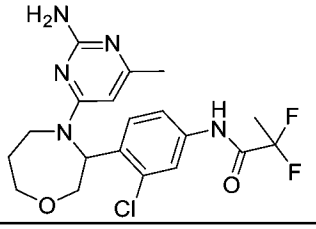
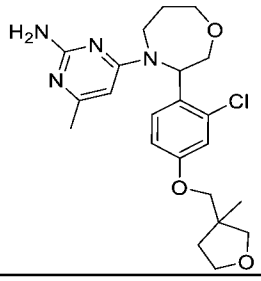
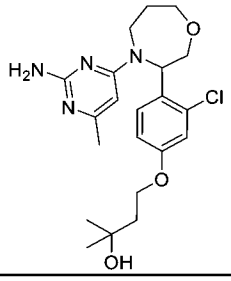
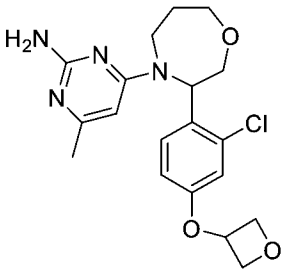
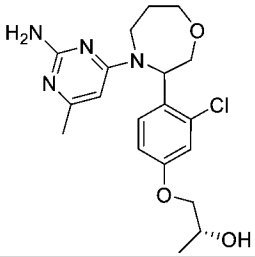
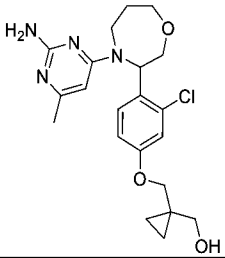
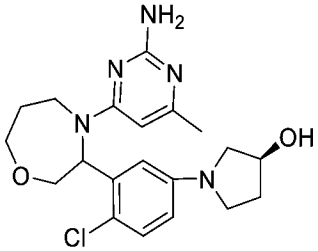
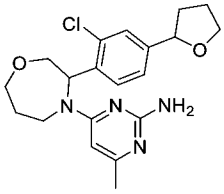
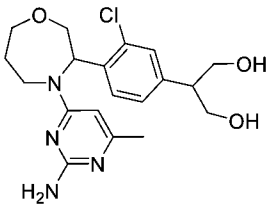
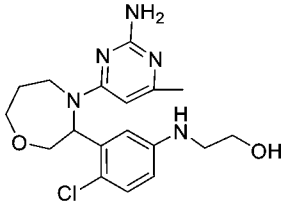
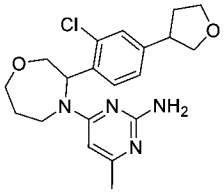
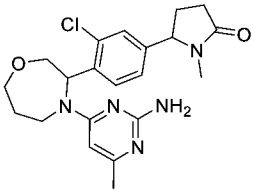
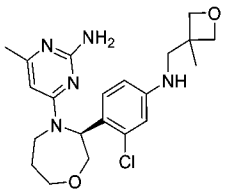
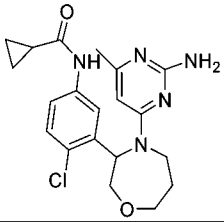
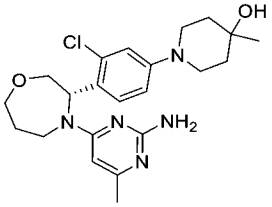
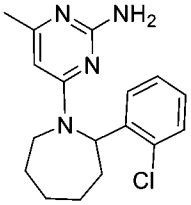
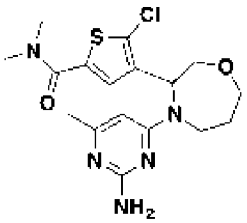
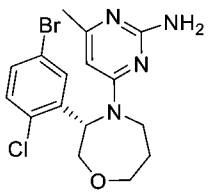
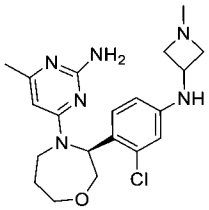
| | | |
|---|---|---|
| **I-127**  | **I-128**  | **I-129**  |
| **I-130**  | **I-131**  | **I-132**  |
| **I-133**  | **I-134**  | **I-135**  |
| **I-136**  | **I-137**  | **I-138**  |
| **I-139**  | **I-140**  | **I-141**  |
| **I-142**  | **I-143**  | **I-144**  |
| **I-145**  | **I-146**  | **I-147**  |

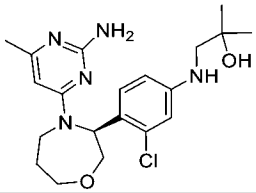
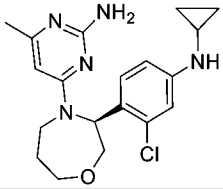
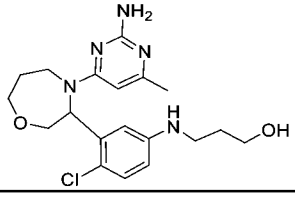
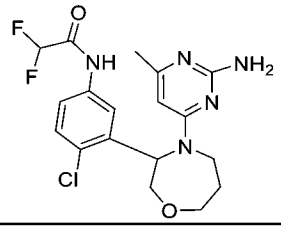
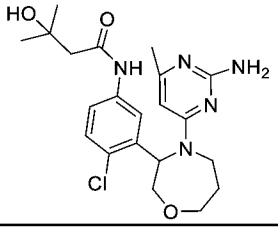
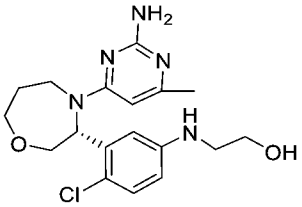
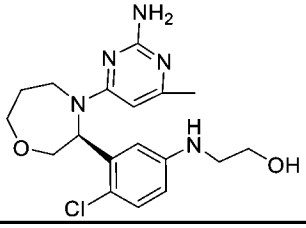
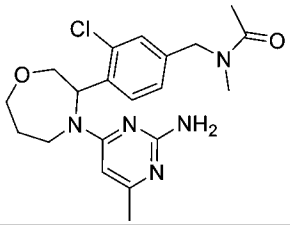
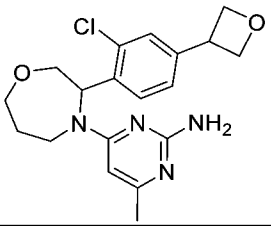
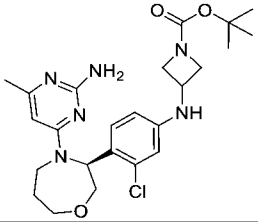
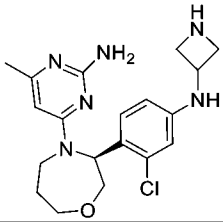
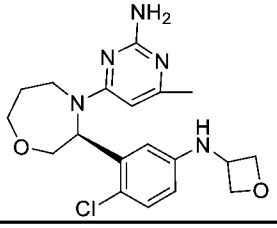
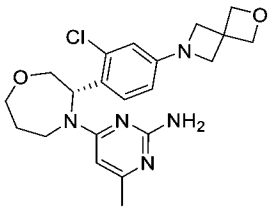
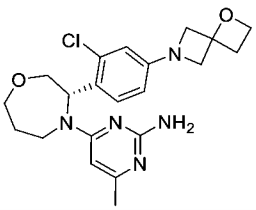
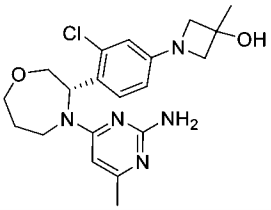
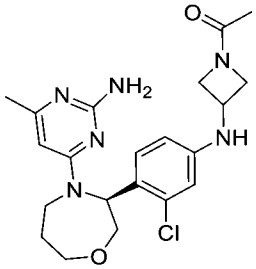
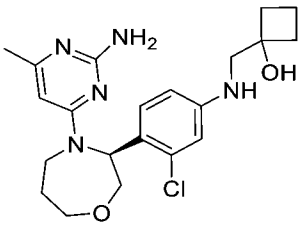
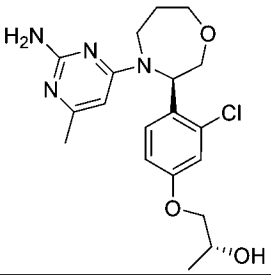
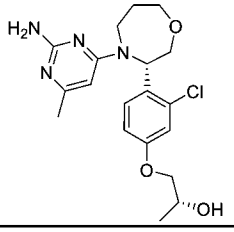
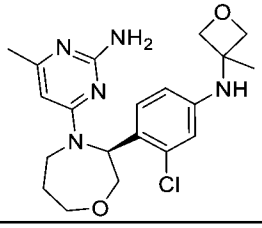
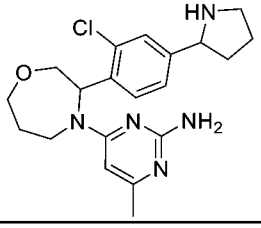
| | | |
|---|---|---|
| **I-148**  | **I-149**  | **I-150**  |
| **I-151**  | **I-152**  | **I-153**  |
| **I-154**  | **I-155**  | **I-156**  |
| **I-157**  | **I-158**  | **I-159**  |
| **I-160**  | **I-161**  | **I-162**  |
| **I-163**  | **I-164**  | **I-165**  |
| **I-166**  | **I-167**  | **I-168**  |

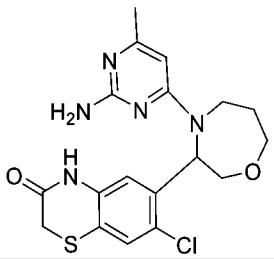
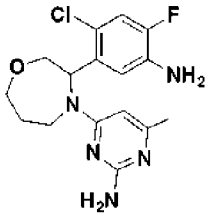
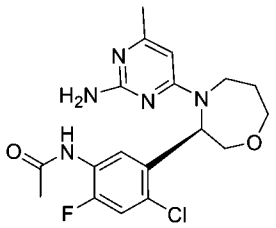
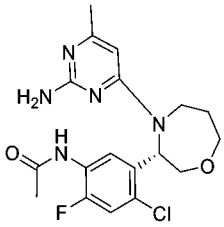
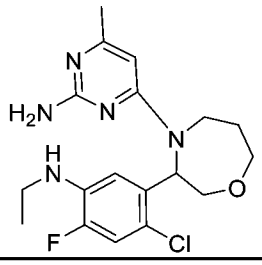
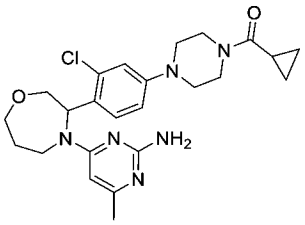
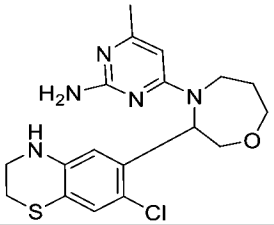
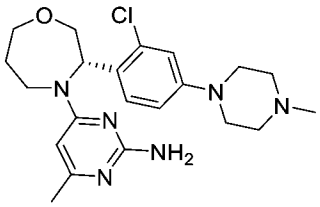
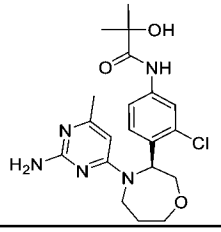
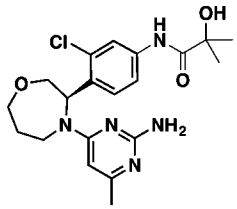
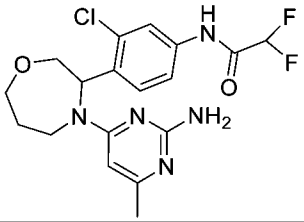
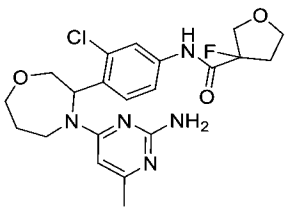
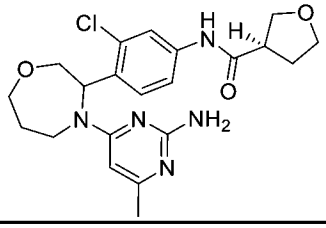
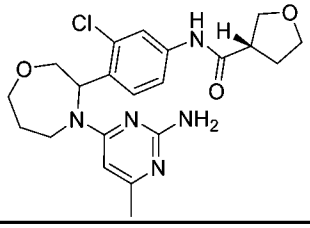
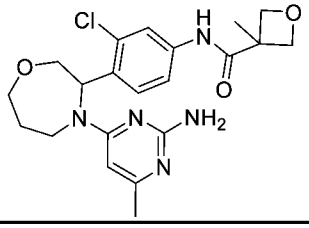
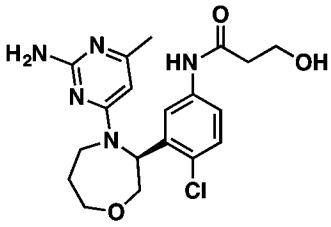
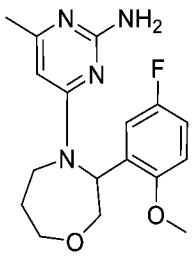
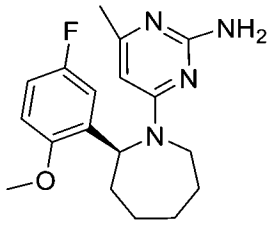
| | | |
|---|---|---|
| **I-169**  | **I-170**  | **I-171**  |
| **I-172**  | **I-173**  | **I-174**  |
| **I-175**  | **I-176**  | **I-177**  |
| **I-178**  | **I-179**  | **I-180**  |
| **I-181**  | **I-182**  | **I-183**  |
| **I-184**  | **I-185**  | **I-186**  |

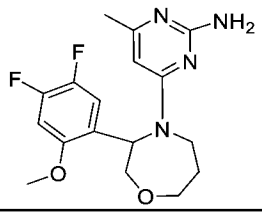
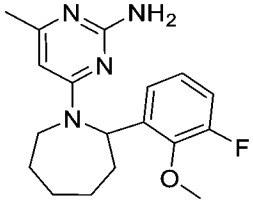
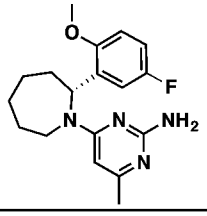
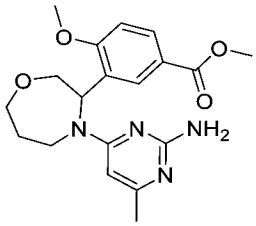
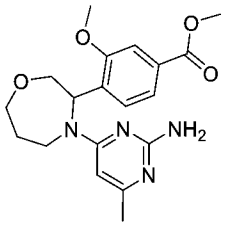
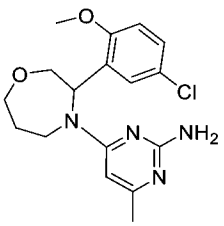
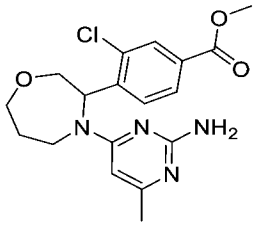
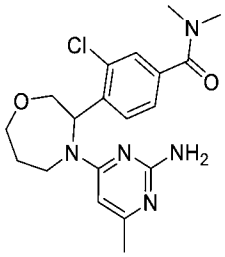
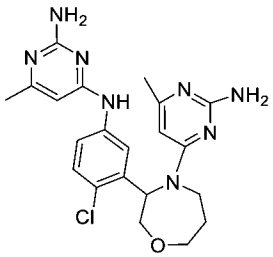
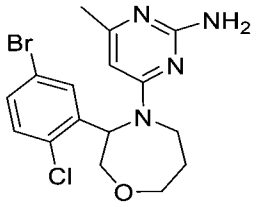
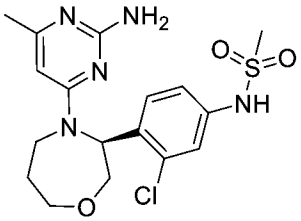
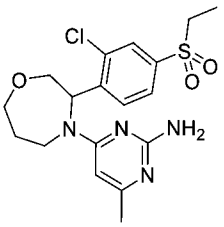
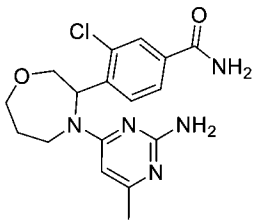
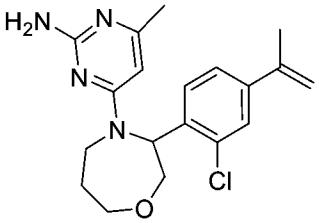
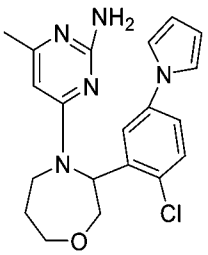
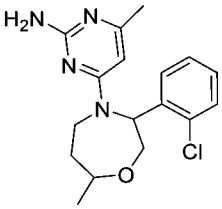
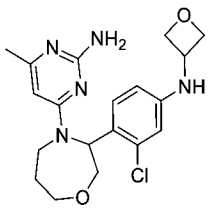
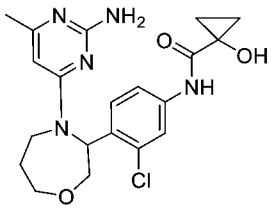
| | | |
|---|---|---|
| **I-187**  | **I-188**  | **I-189**  |
| **I-190**  | **I-191**  | **I-192**  |
| **I-193**  | **I-194**  | **I-195**  |
| **I-196**  | **I-197**  | **I-198**  |
| **I-199**  | **I-200**  | **I-201**  |
| **I-202**  | **I-203**  | **I-204**  |
| **I-205**  | **I-206**  | **I-207**  |

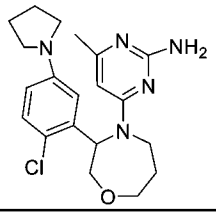
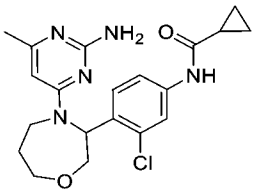
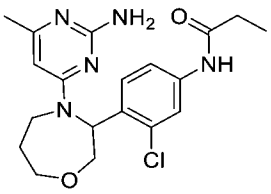
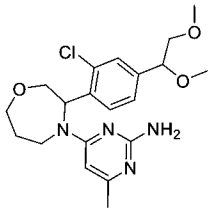
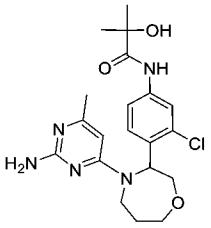
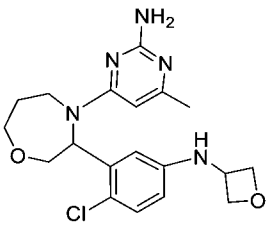
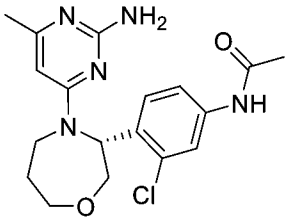
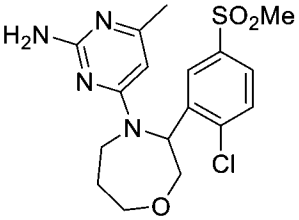
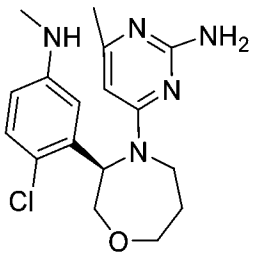
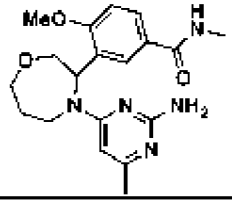
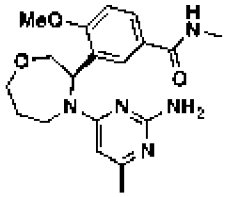
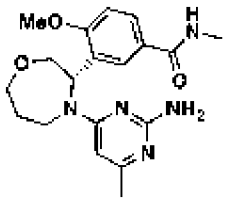
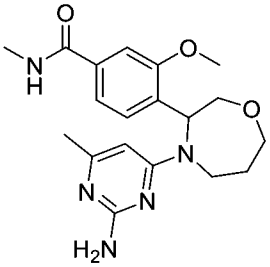
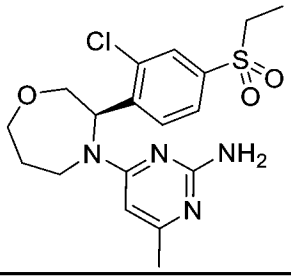
| | | |
|---|---|---|
| **I-208**  | **I-209**  | **I-210**  |
| **I-211**  | **I-212**  | **I-213**  |
| **I-214**  | **I-215**  | **I-216**  |
| **I-217**  | **I-218**  | **I-219**  |
| **I-220**  | **I-221**  | **I-222**  |
| **I-223**  | **I-224**  | **I-225**  |

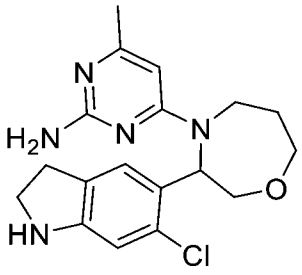
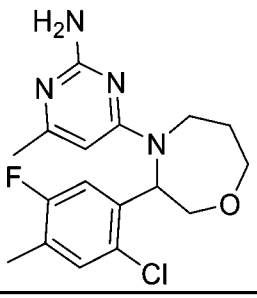
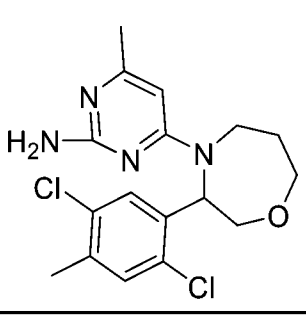
| | | |
|---|---|---|
| **I-226**  | **I-227**  | **I-228**  |
| **I-229**  | **I-230**  | **I-231**  |
| **I-232**  | **I-233**  | **I-234**  |
| **I-235**  | **I-236**  | **I-237**  |
| **I-238**  | **I-239**  | **I-240**  |
| **I-241**  | **I-242**  | **I-243**  |
| **I-244**  | **I-245**  | **I-246**  |

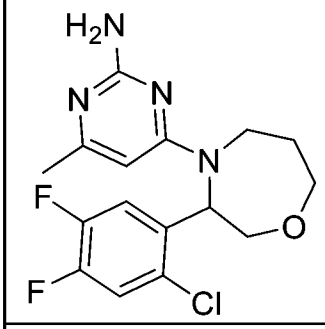
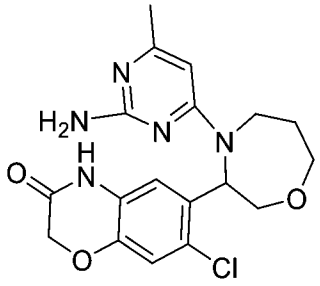
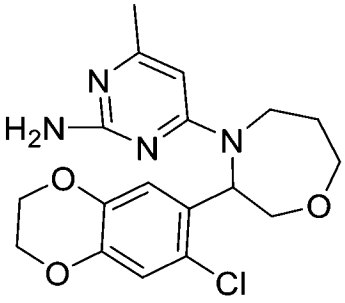
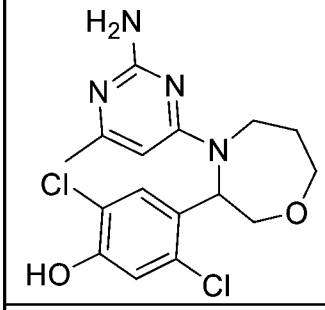
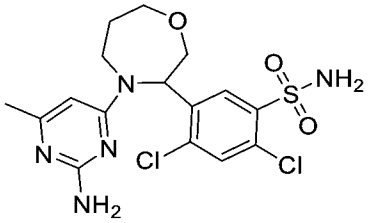
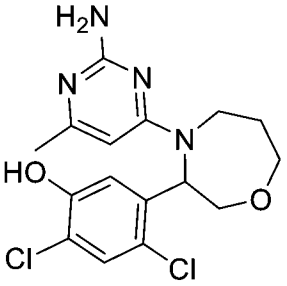
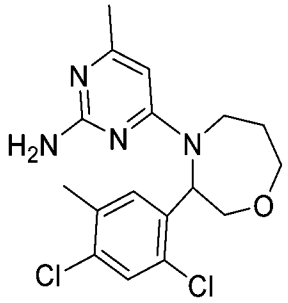
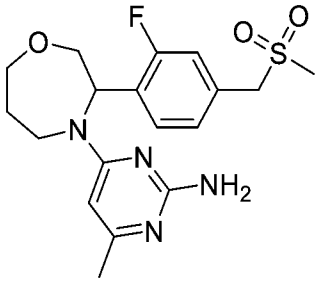
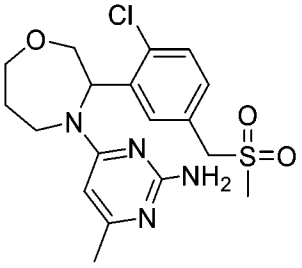
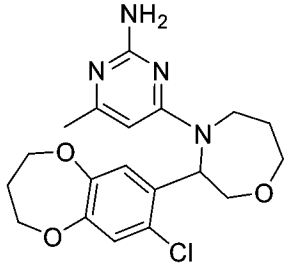
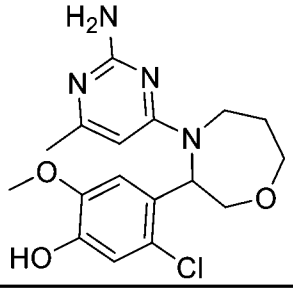
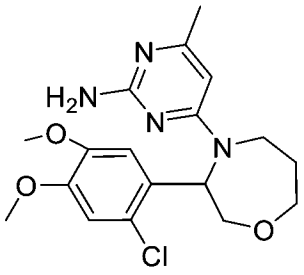
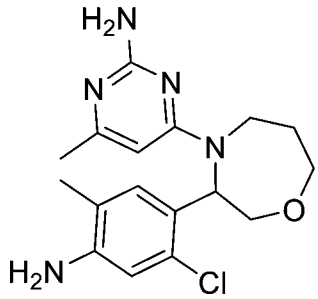
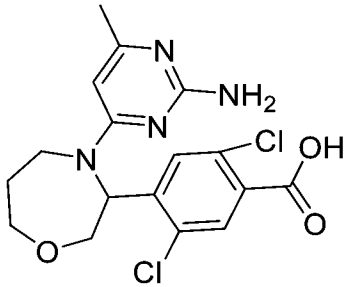
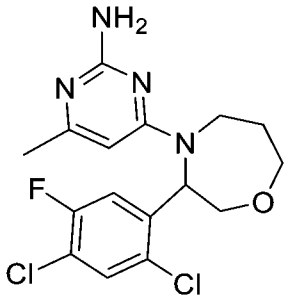
| | | |
|---|---|---|
| **I-247**  | **I-248**  | **I-249**  |
| **I-250**  | **I-251**  | **I-252**  |
| **I-253**  | **I-254**  | **I-255**  |
| **I-256**  | **I-257**  | **I-258**  |
| **I-259**  | **I-260**  | **I-261**  |
| **I-262**  | **I-263**  | **I-264**  |
| **I-265**  | **I-266**  | **I-267**  |

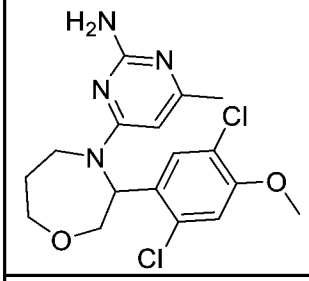
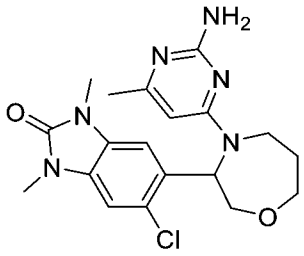
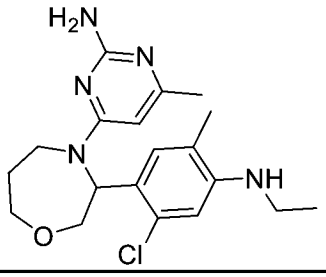
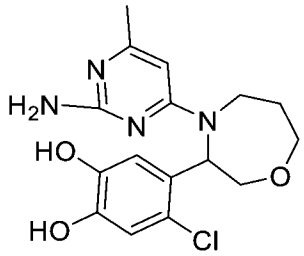
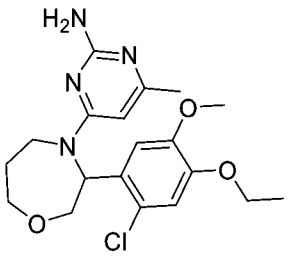
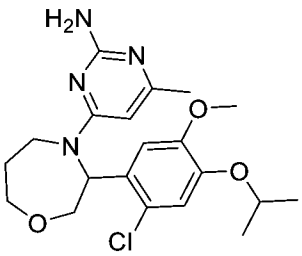
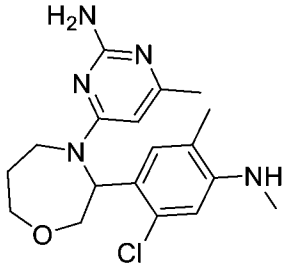
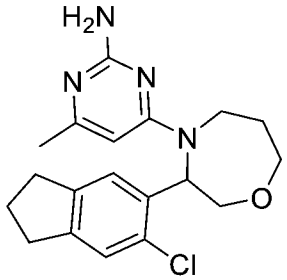
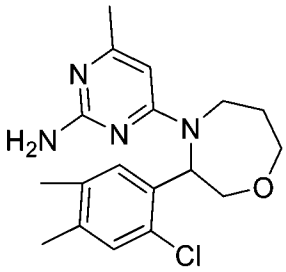
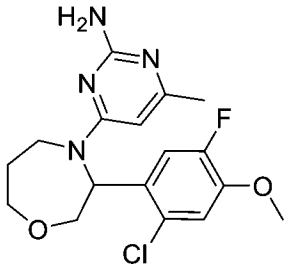
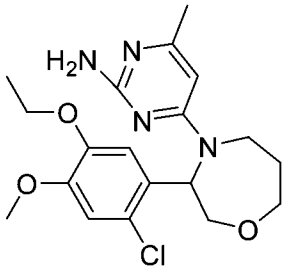
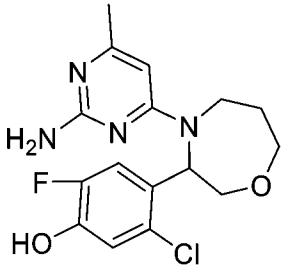
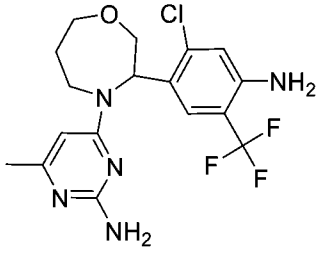
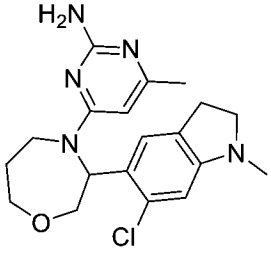
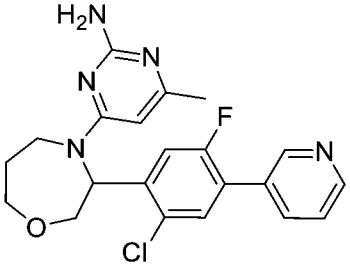
| | | |
|---|---|---|
| I-268  | I-269  | I-270  |
| I-271  | I-272  | I-273  |
| I-274  | I-275  | I-276  |
| I-277  | I-278  | I-279  |
| I-280  | I-281  | I-282  |
| I-283  | I-284  | I-285  |

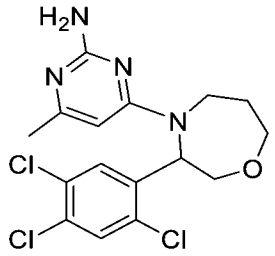
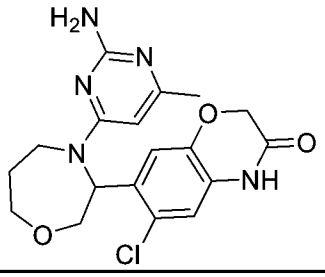
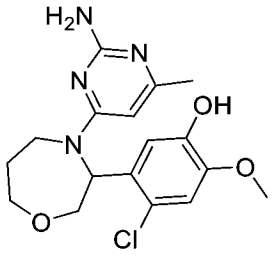
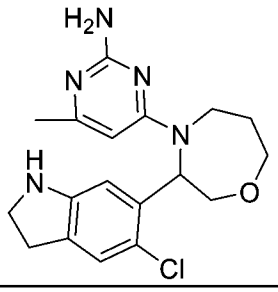
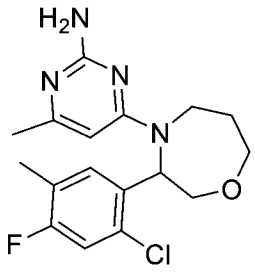
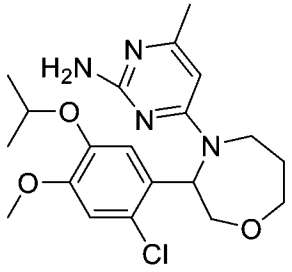
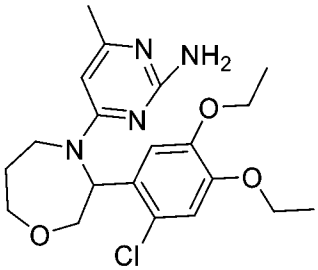
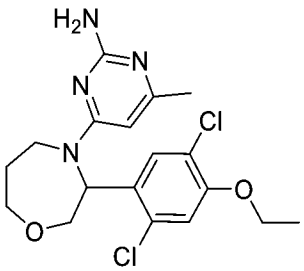
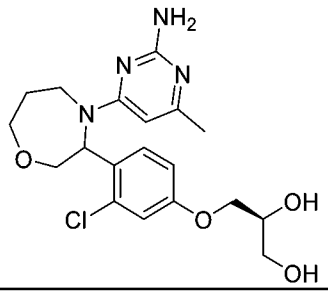
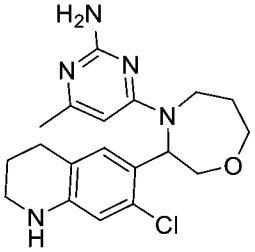
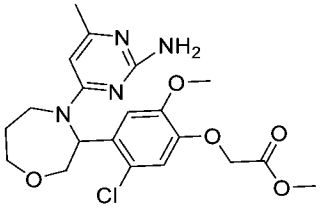
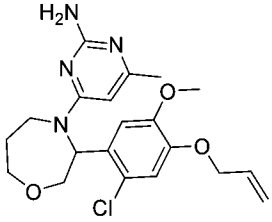
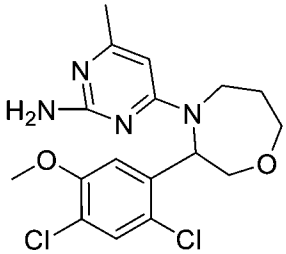
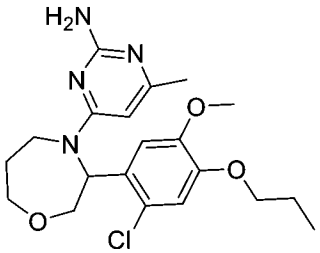
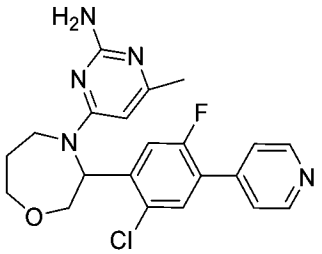
| | | |
|---|---|---|
| **I-286**  | **I-287**  | **I-288**  |
| **I-289**  | **I-290**  | **I-291**  |
| **I-292**  | **I-293**  | **I-294**  |
| **I-295**  | **I-296**  | **I-297**  |
| **I-298**  | **I-299**  | **I-300**  |
| **I-301**  | **I-302**  | **I-303**  |

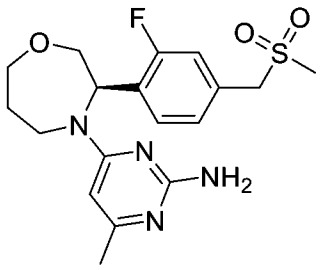
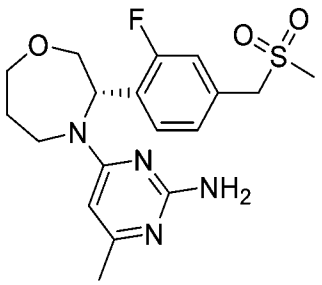
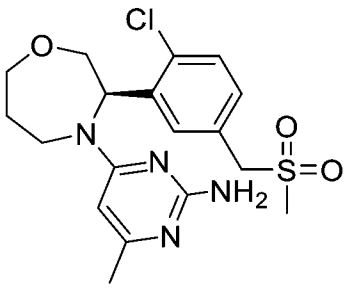
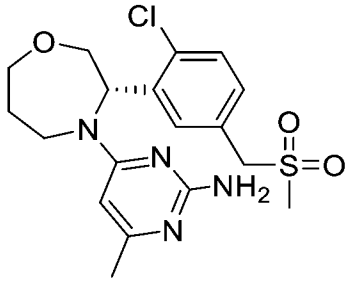
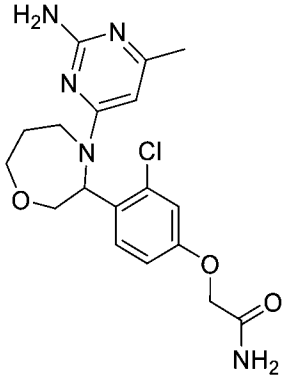
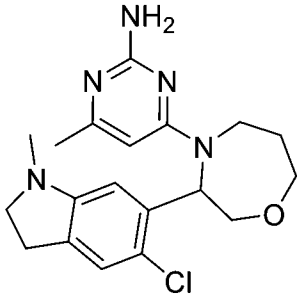
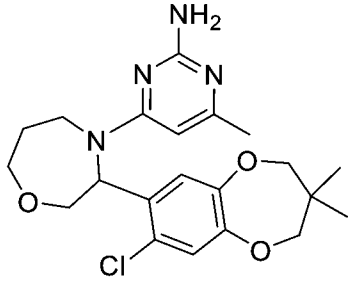
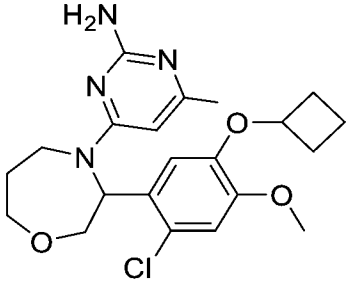
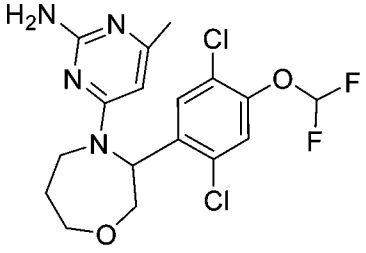
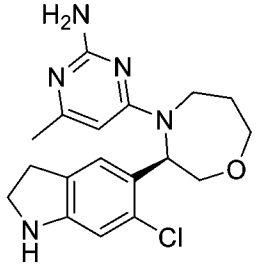
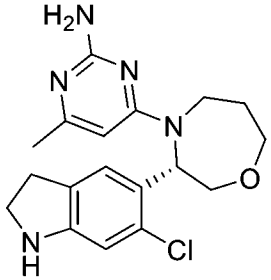
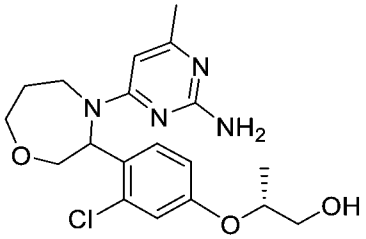
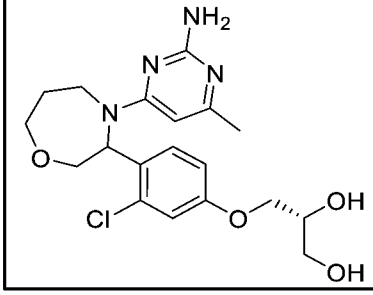
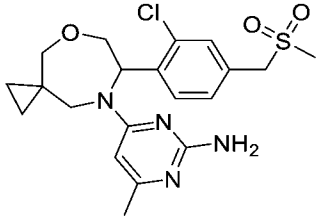
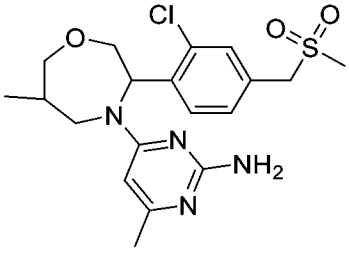
| | | |
|---|---|---|
| **I-304**  | **I-305**  | **I-306**  |
| **I-307**  | **I-308**  | **I-309**  |
| **I-310**  | **I-311**  | **I-312**  |
| **I-313**  | **I-314**  | **I-315**  |
| **I-316**  | **I-317**  | |

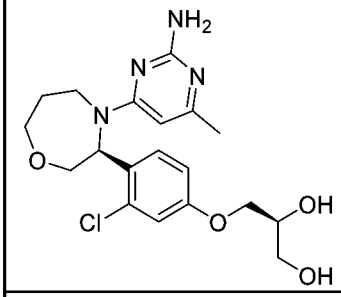
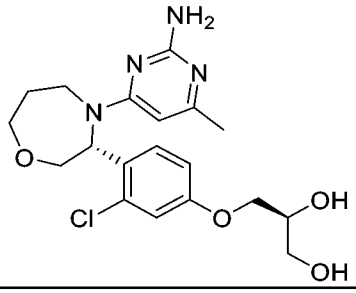
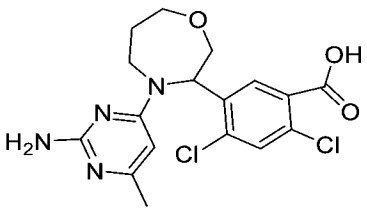
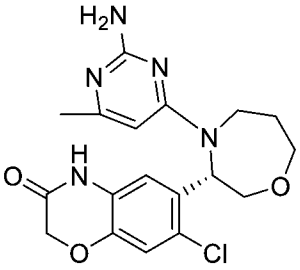
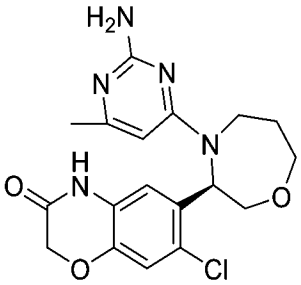
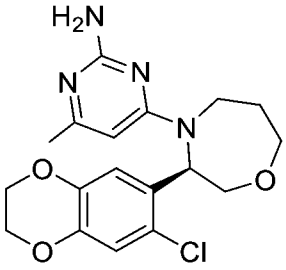
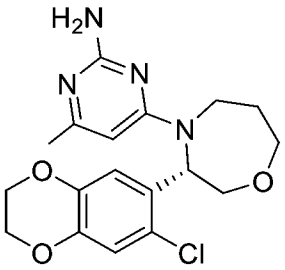
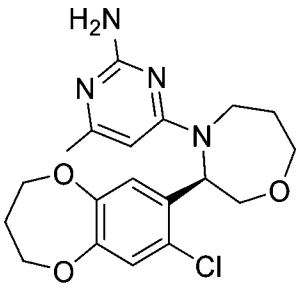
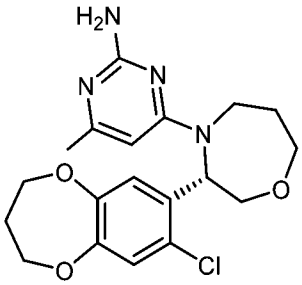
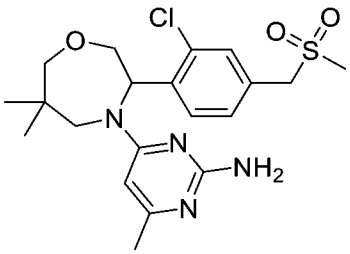
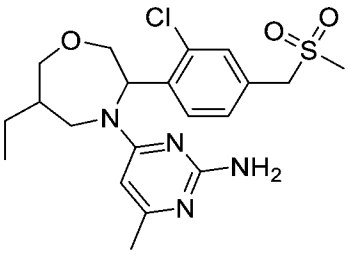
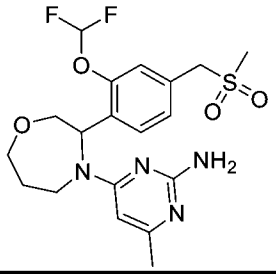
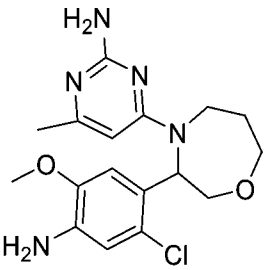
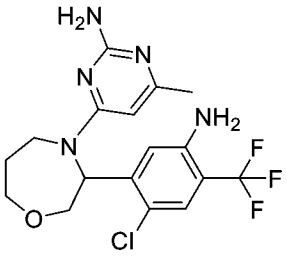
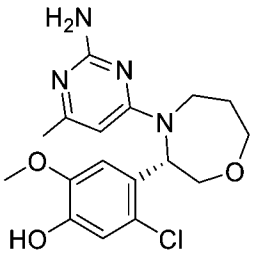
| | | |
|---|---|---|
| **C-1**  | **C-2**  | **C-3**  |

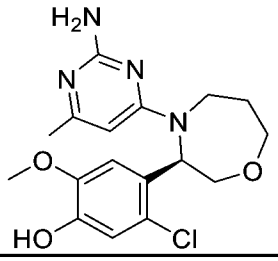
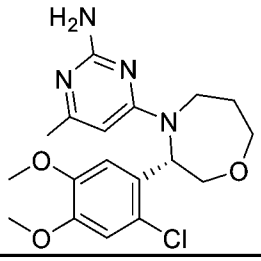
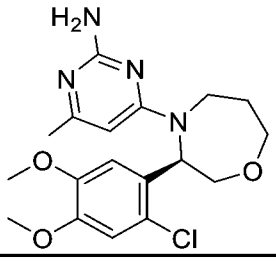
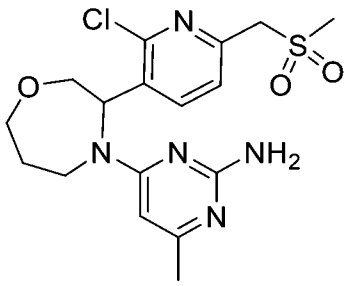
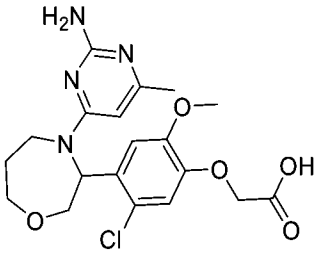
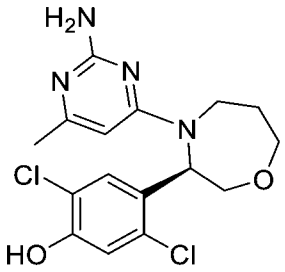
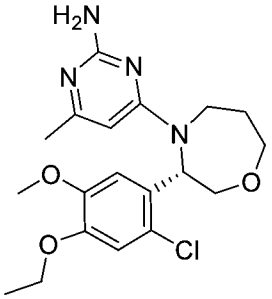
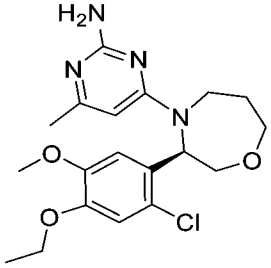
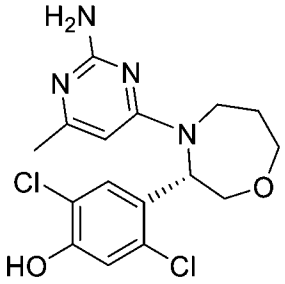
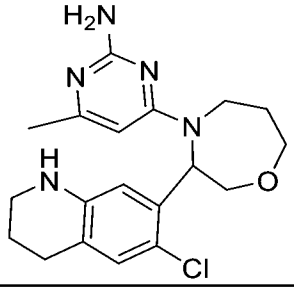
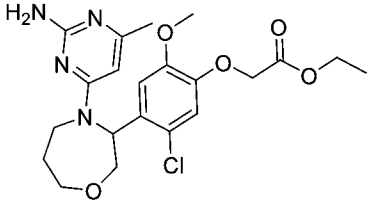
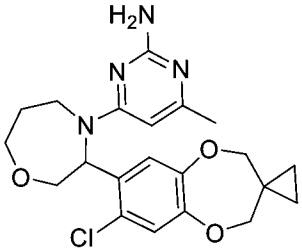
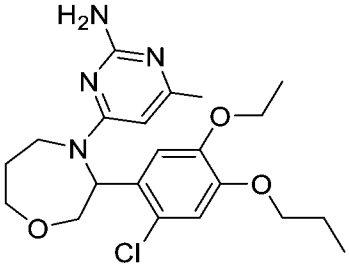
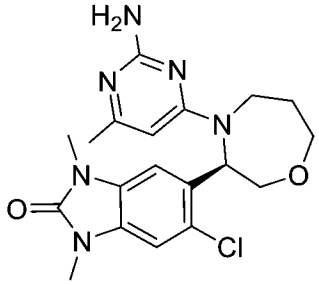
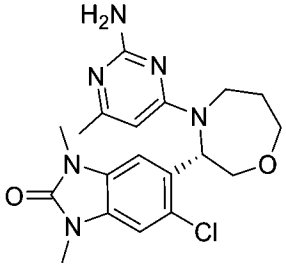
| | | |
|---|---|---|
| **C-4**  | **C-5**  | **C-6**  |
| **C-7**  | **C-8**  | **C-9**  |
| **C-10**  | **C-11**  | **C-12**  |
| **C-13**  | **C-14**  | **C-15**  |
| **C-16**  | **C-17**  | **C-18**  |

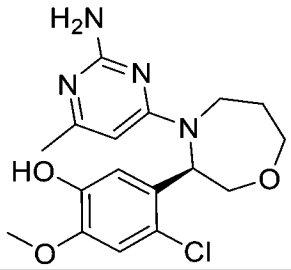
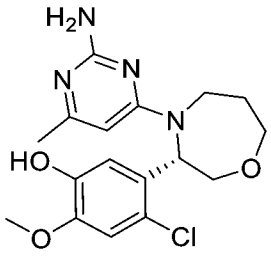
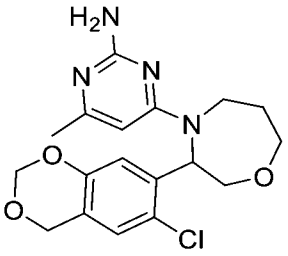
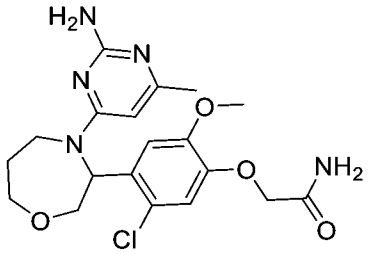
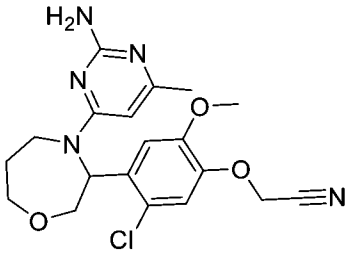
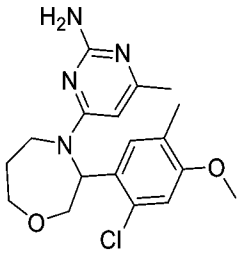
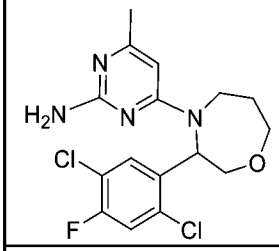
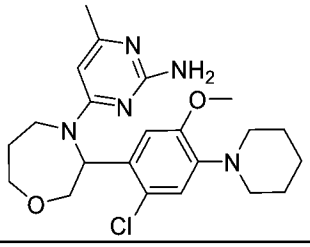
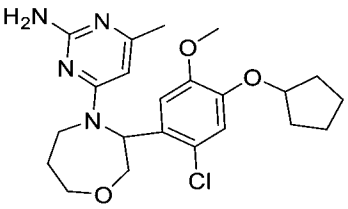
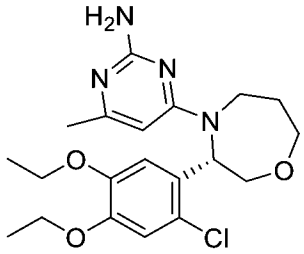
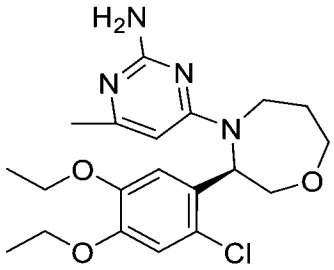
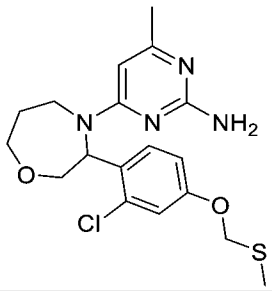
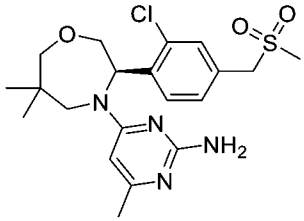
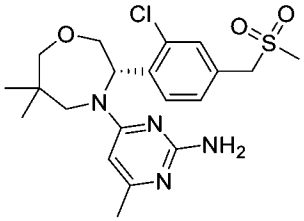
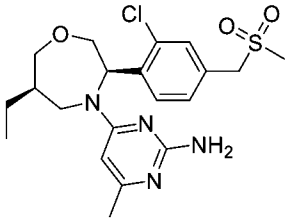
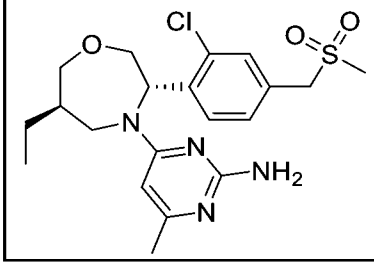
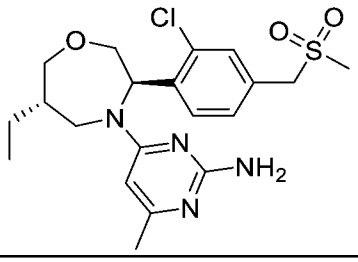
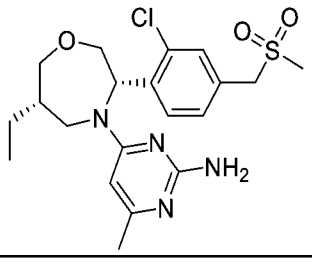
| | | |
|---|---|---|
| **C-19**  | **C-20**  | **C-21**  |
| **C-22**  | **C-23**  | **C-24**  |
| **C-25**  | **C-26**  | **C-27**  |
| **C-28**  | **C-29**  | **C-30**  |
| **C-31**  | **C-32**  | **C-33**  |

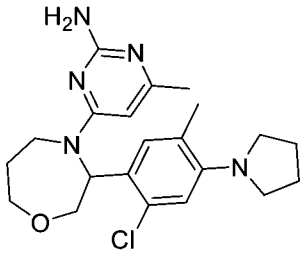
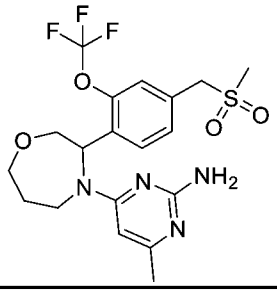
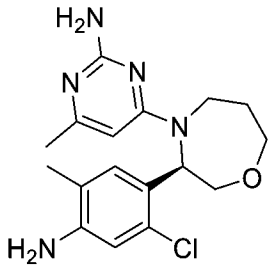
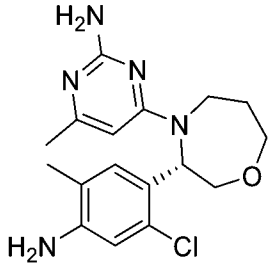
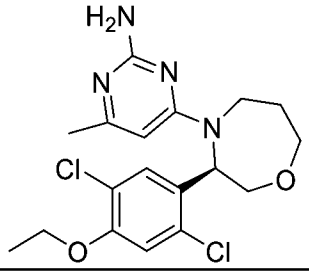
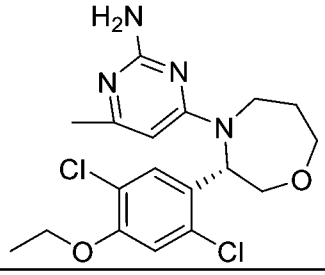
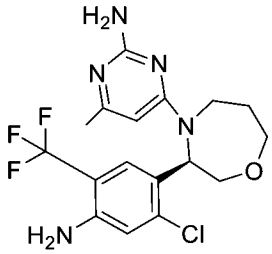
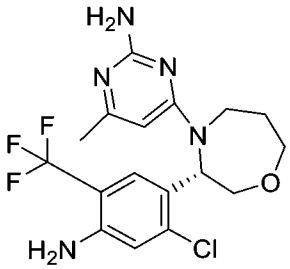
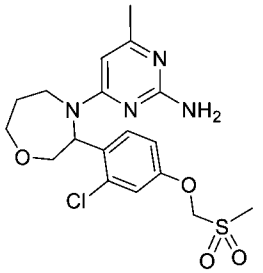
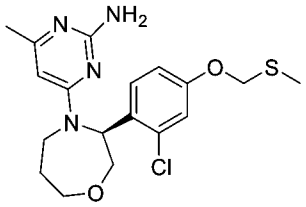
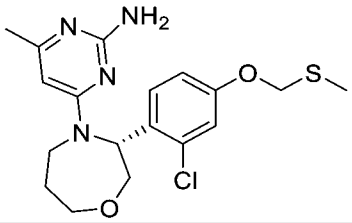
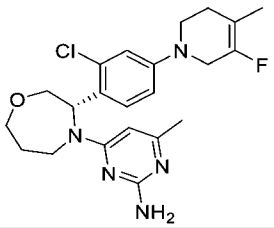
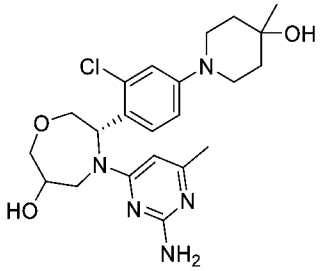
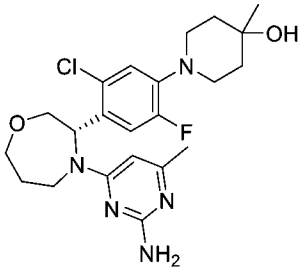
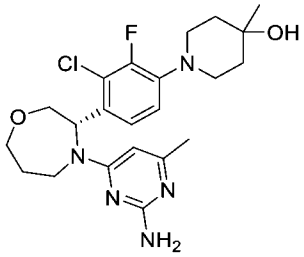
| | | |
|---|---|---|
| **C-34**  | **C-35**  | **C-36**  |
| **C-37**  | **C-38**  | **C-39**  |
| **C-40**  | **C-41**  | **C-42**  |
| **C-43**  | **C-44**  | **C-45**  |
| **C-46**  | **C-47**  | **C-48**  |

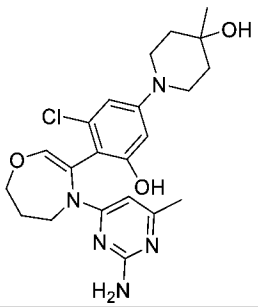
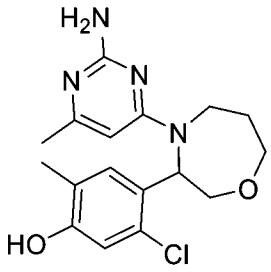
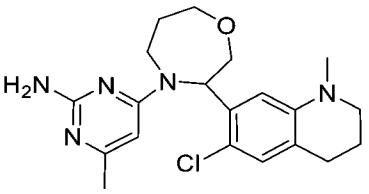
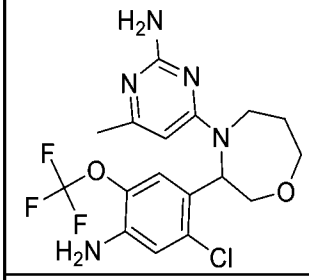
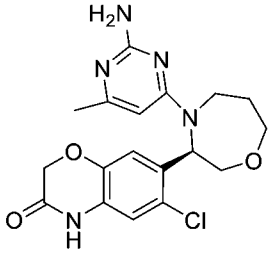
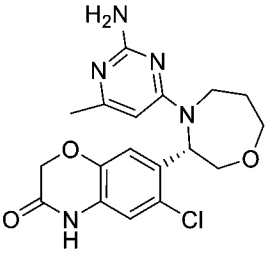
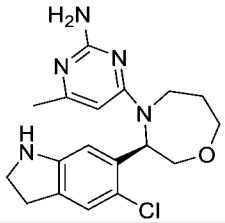
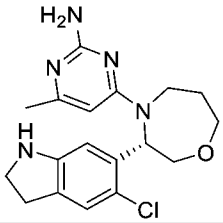
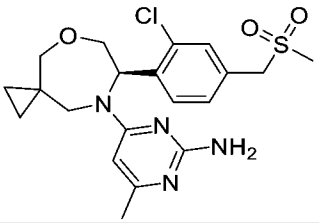
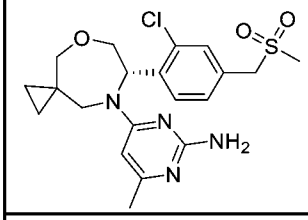
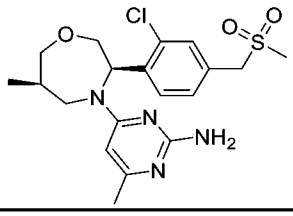
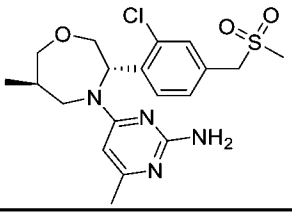
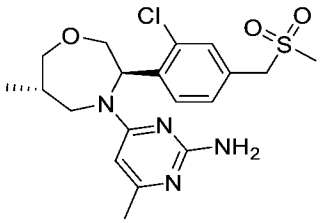
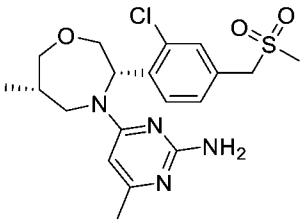
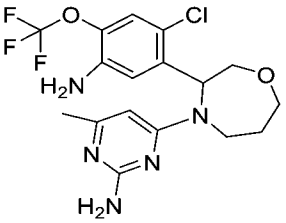
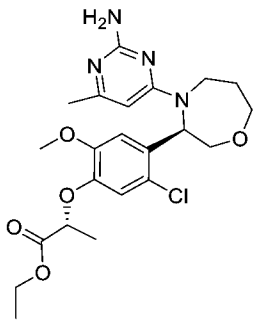
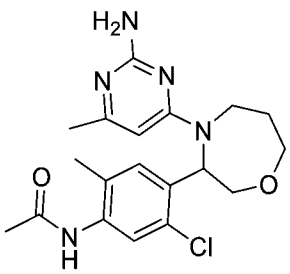
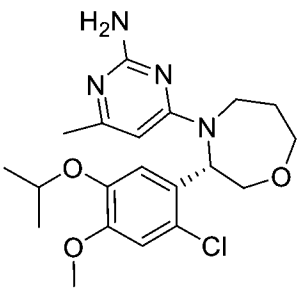
| | | |
|---|---|---|
| **C-49**  | **C-50**  | **C-51**  |
| **C-52**  | **C-53**  | **C-54**  |
| **C-55**  | **C-56**  | **C-57**  |
| **C-58**  | **C-59**  | **C-60**  |
| **C-61**  | **C-62**  | **C-63**  |

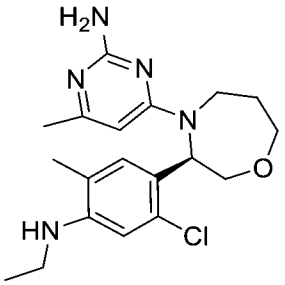
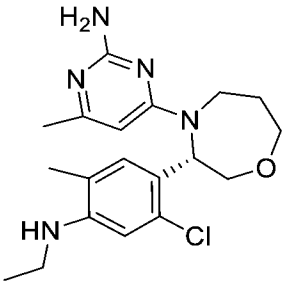
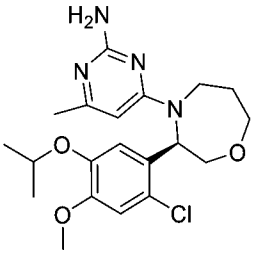
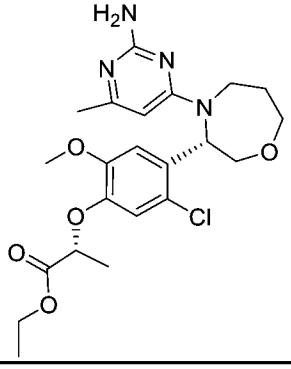
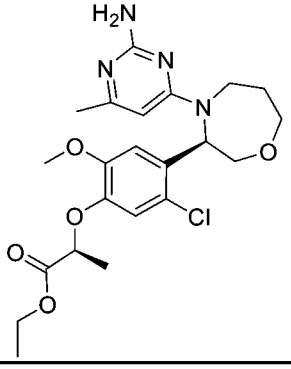
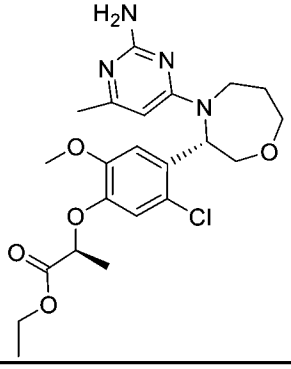
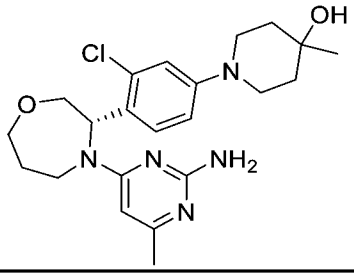
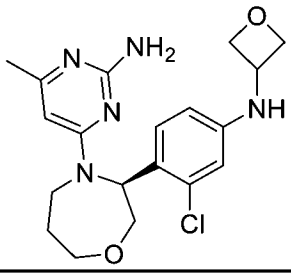
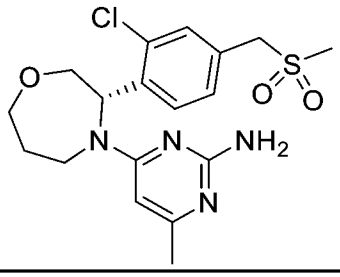
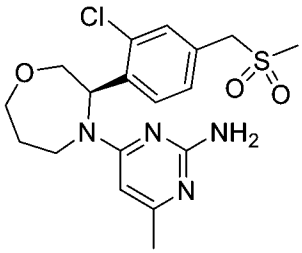
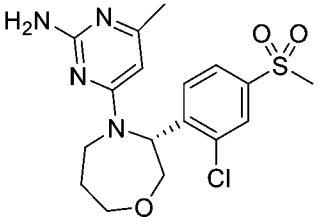
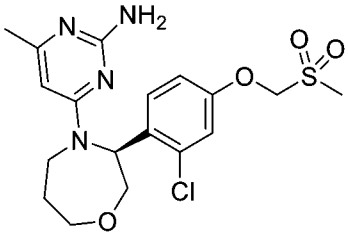
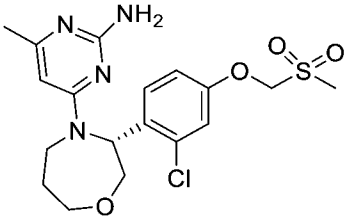
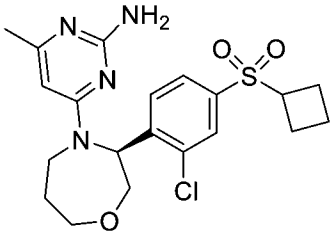
| | | |
|---|---|---|
| **C-64**  | **C-65**  | **C-66**  |
| **C-67**  | **C-68**  | **C-69**  |
| **C-70**  | **C-71**  | **C-72**  |
| **C-73**  | **C-74**  | **C-75**  |
| **C-76**  | **C-77**  | **C-78**  |

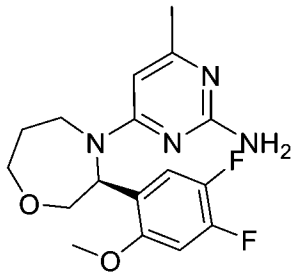
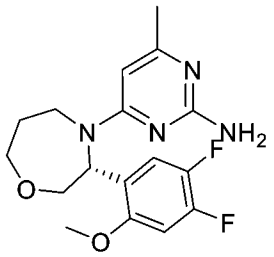
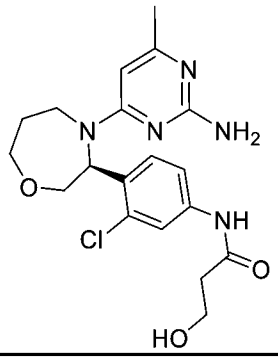
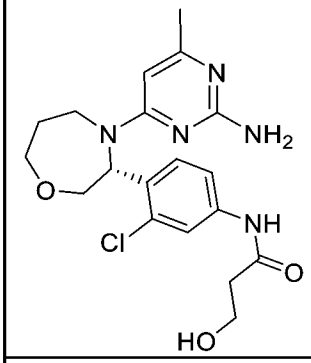
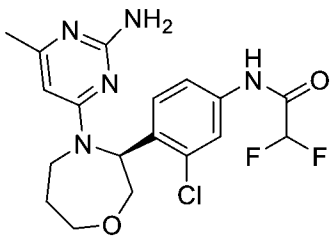
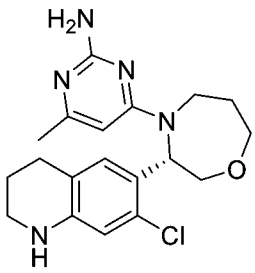
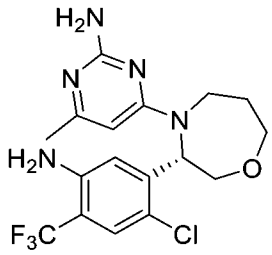
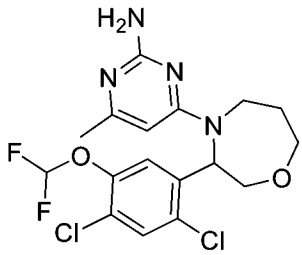
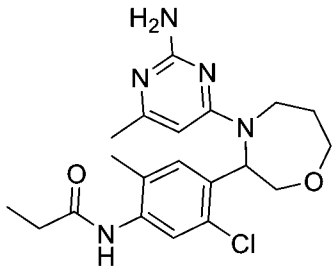
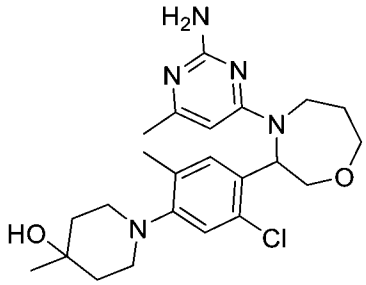
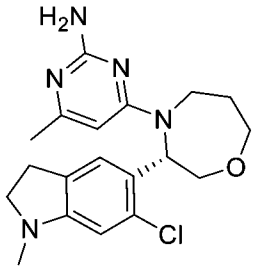
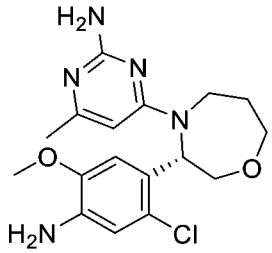
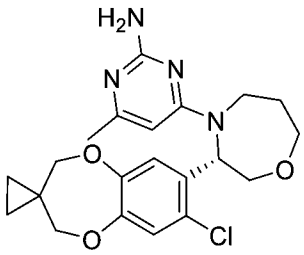
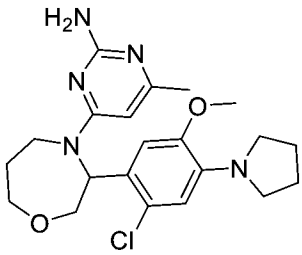
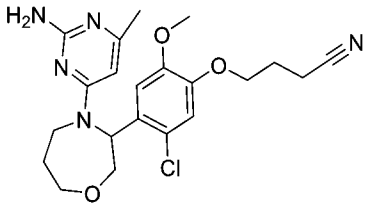
| | | |
|---|---|---|
| **C-79**  | **C-80**  | **C-81**  |
| **C-82**  | **C-83**  | **C-84**  |
| **C-85**  | **C-86**  | **C-87**  |
| **C-88**  | **C-89**  | **C-90**  |
| **C-91**  | **C-92**  | **C-93**  |

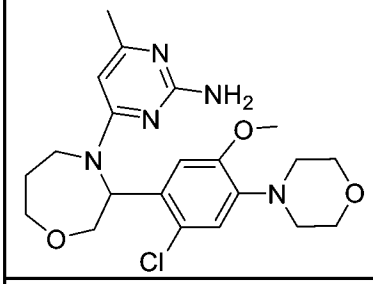
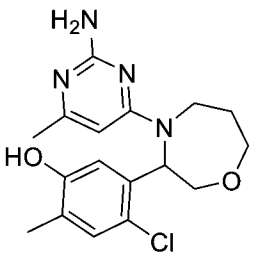
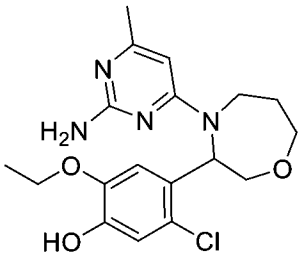
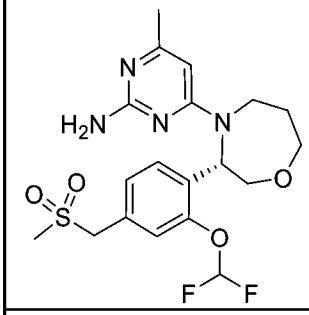
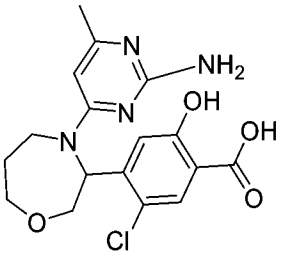
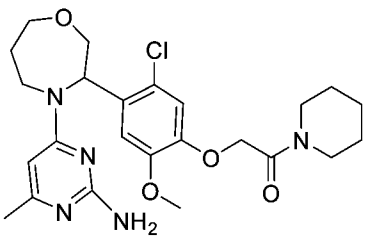
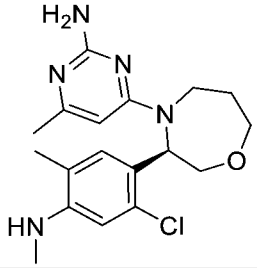
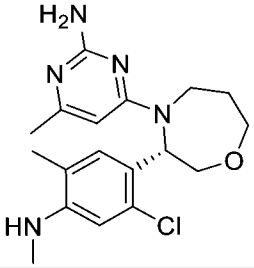
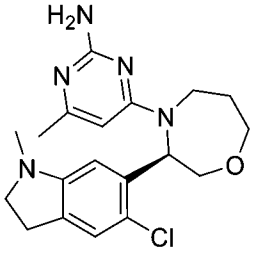
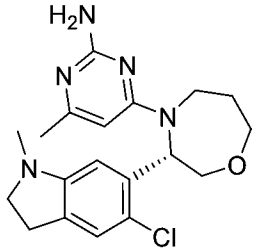
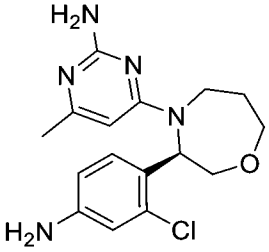
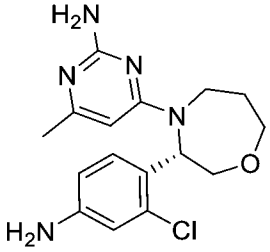
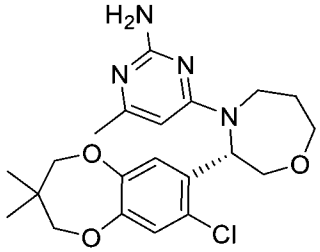
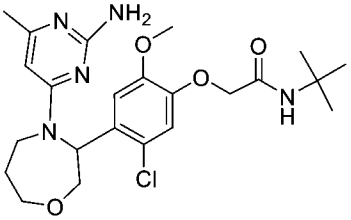
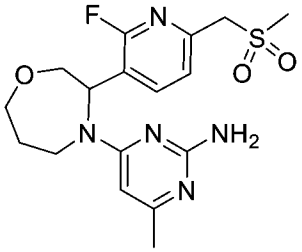
| | | |
|---|---|---|
| **C-94**  | **C-95**  | **C-96**  |
| **C-97**  | **C-98**  | **C-99**  |
| **C-100**  | **C-101**  | **C-102**  |
| **C-103**  | **C-104**  | **C-105**  |
| **C-106**  | **C-107**  | **C-108**  |
| **C-109**  | **C-110**  | **C-111**  |

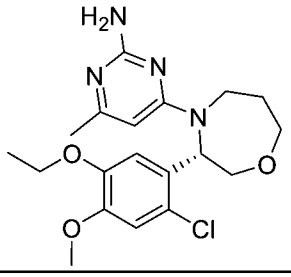
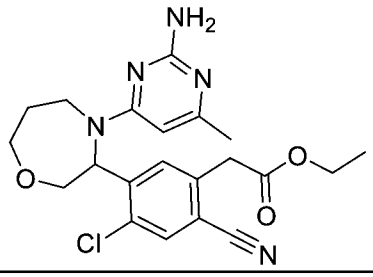
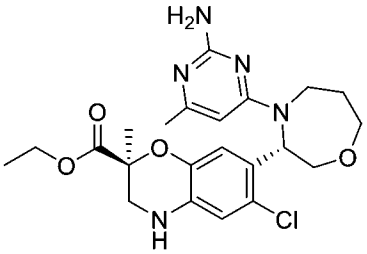
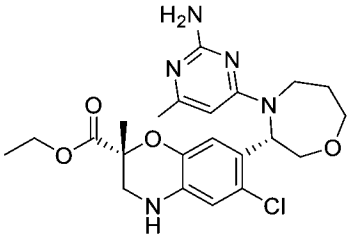
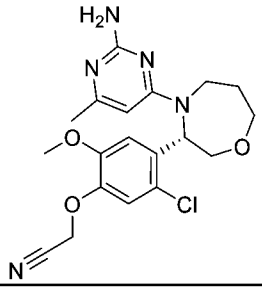
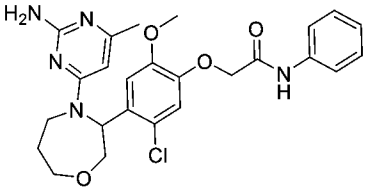
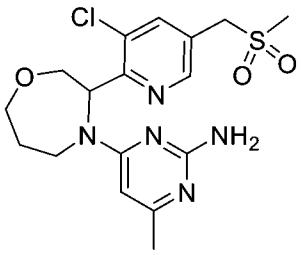
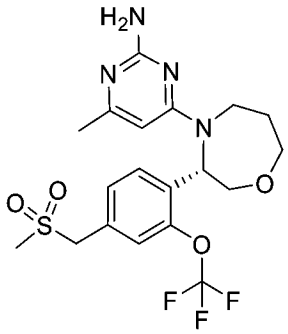
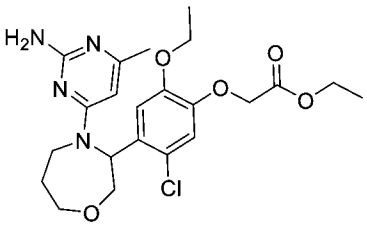
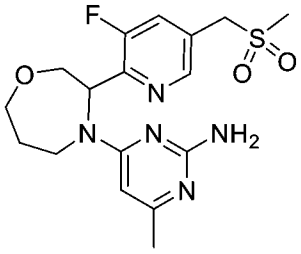
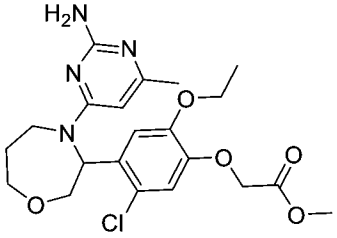
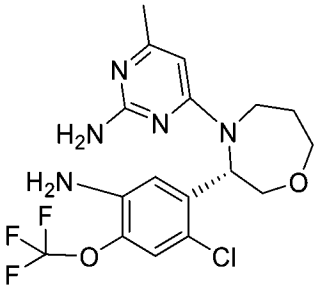
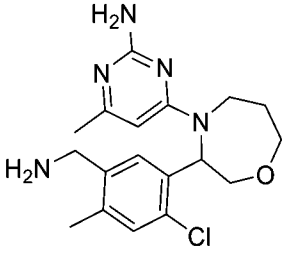
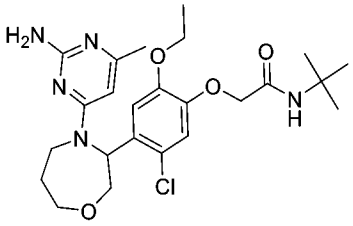
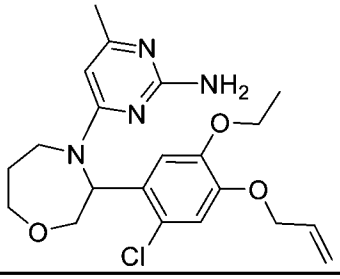
| | | |
|---|---|---|
| **C-112**  | **C-113**  | **C-114**  |
| **C-115**  | **C-116**  | **C-117**  |
| **C-118**  | **C-119**  | **C-120**  |
| **C-121**  | **C-122**  | **C-123**  |
| **C-124**  | **C-125**  | **C-126**  |

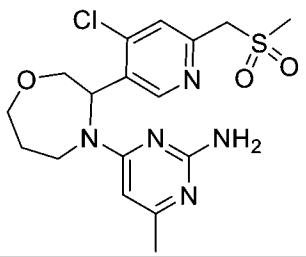
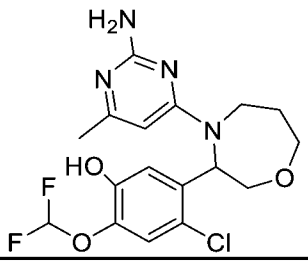
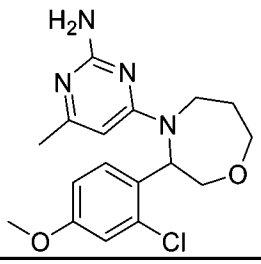
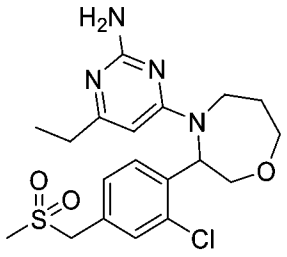
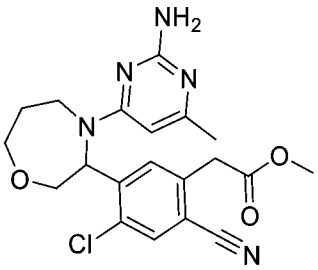
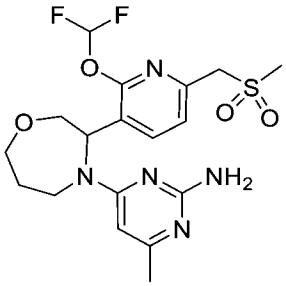
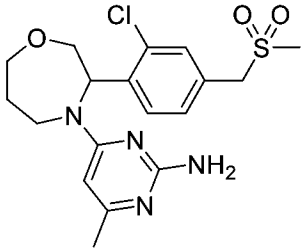
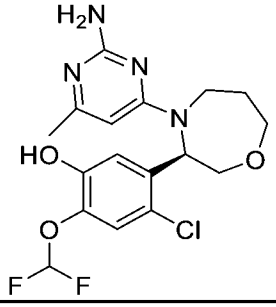
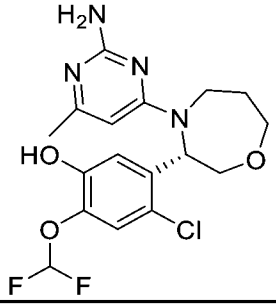
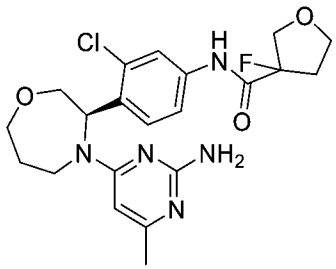
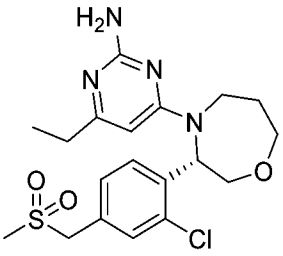
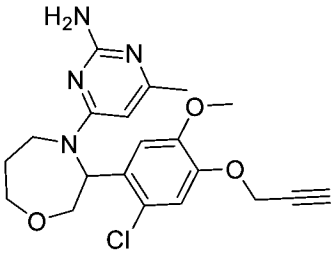
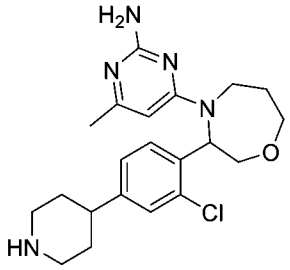
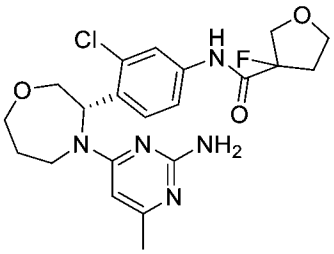
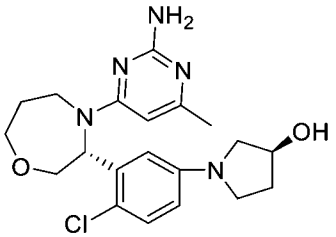
| | | |
|---|---|---|
| **C-127**  | **C-128**  | **C-129**  |
| **C-130**  | **C-131**  | **C-132**  |
| **C-133**  | **C-134**  | **C-135**  |
| **C-136**  | **C-137**  | **C-138**  |
| **C-139**  | **C-140**  | **C-141**  |
| **C-142**  | **C-143**  | **C-144**  |

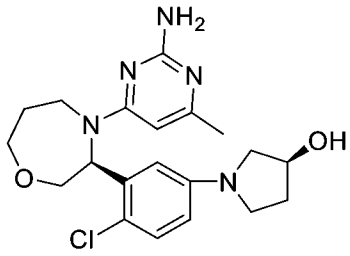
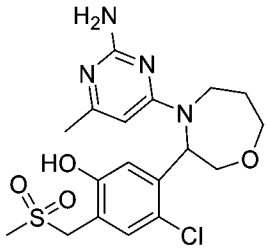
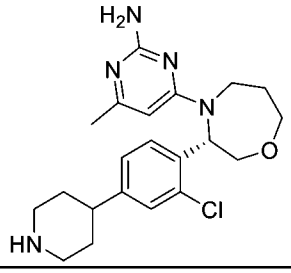
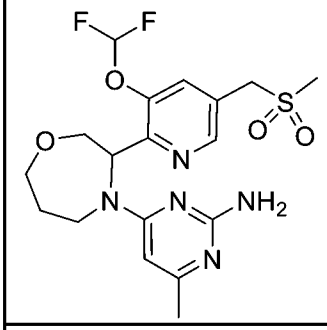
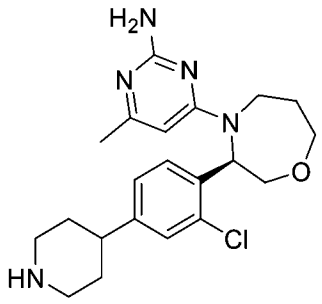
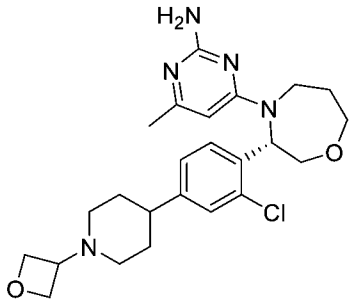
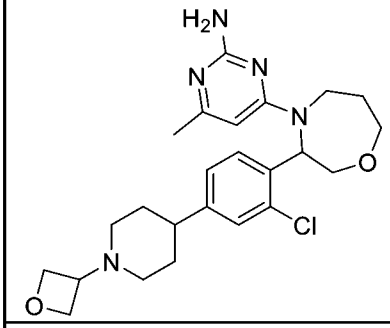
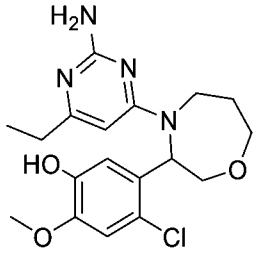
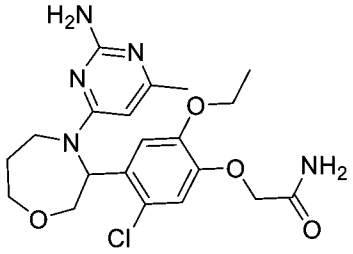
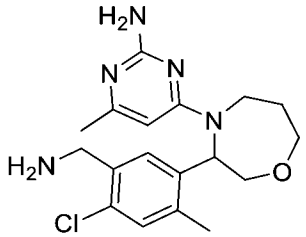
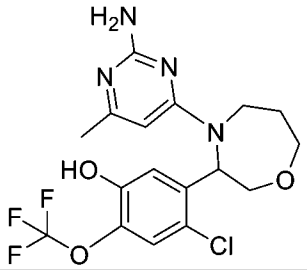
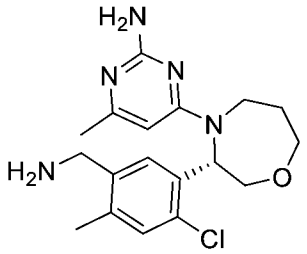
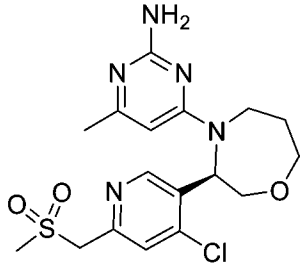
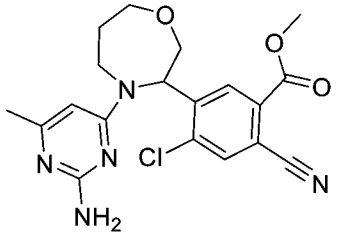
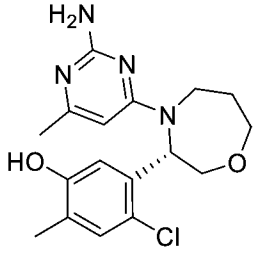
| | | |
|---|---|---|
| **C-145**  | **C-146**  | **C-147**  |
| **C-148**  | **C-149**  | **C-150**  |
| **C-151**  | **C-152**  | **C-153**  |
| **C-154**  | **C-155**  | |
| **D-1**  | **D-2**  | **D-3**  |

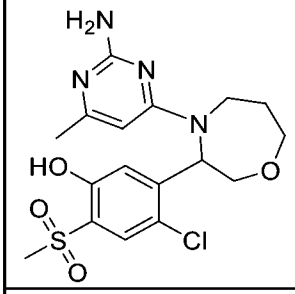
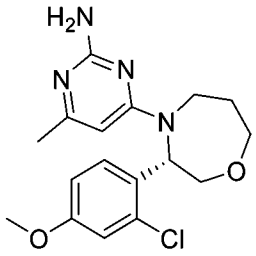
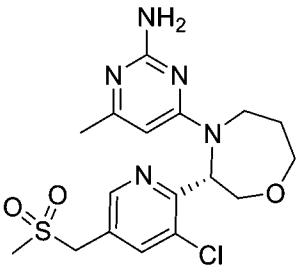
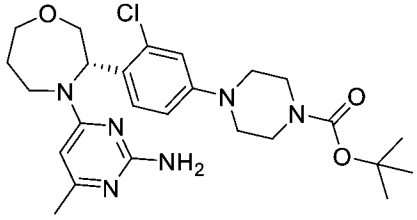
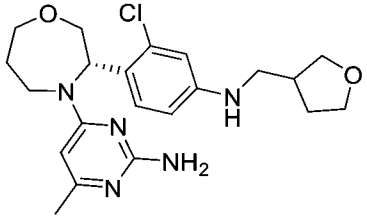
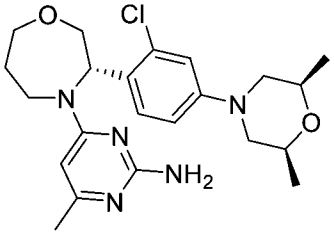
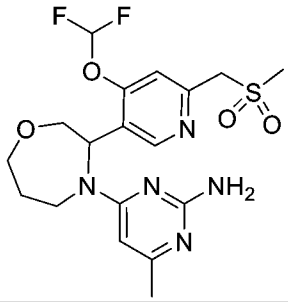
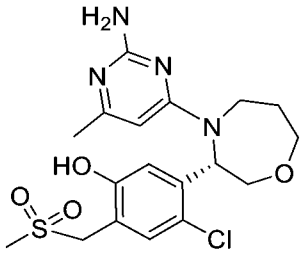
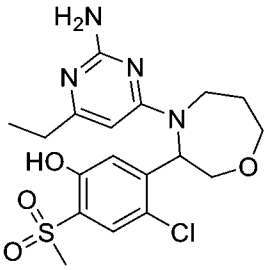
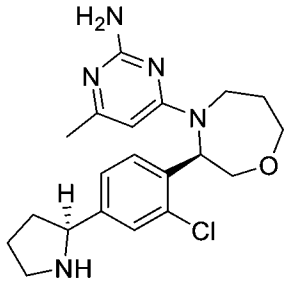
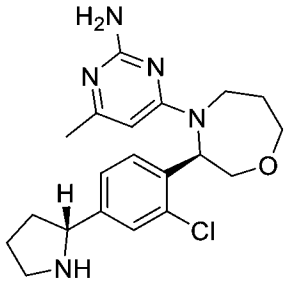
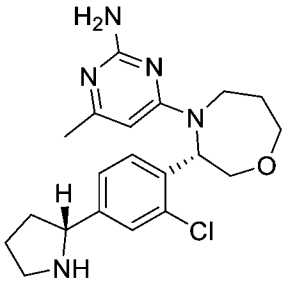
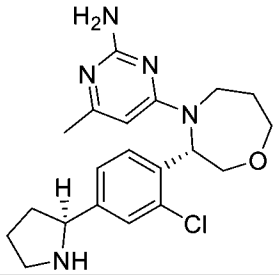
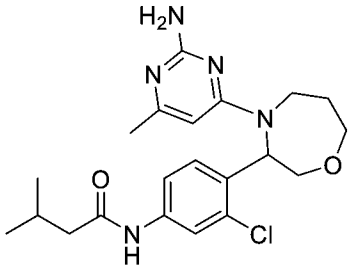
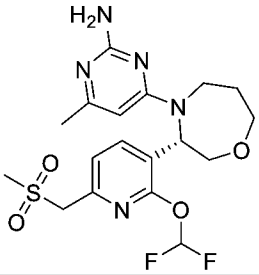
| | | |
|---|---|---|
| **D-4**  | **D-5**  | **D-6**  |
| **D-7**  | **D-8**  | **D-9**  |
| **D-10**  | **D-11**  | **D-12**  |
| **D-13**  | **D-14**  | **D-15**  |
| **D-16**  | **D-17**  | **D-18**  |

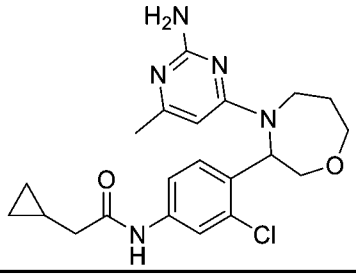
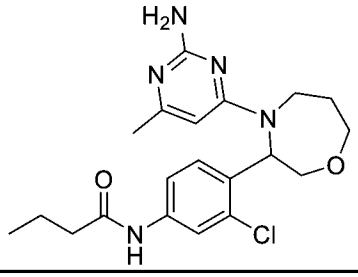
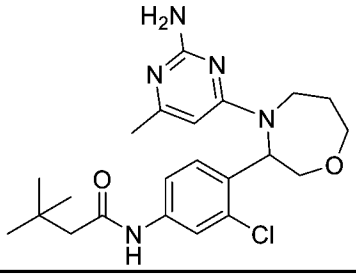
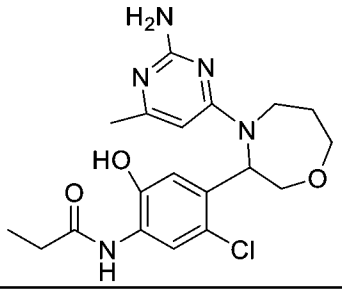
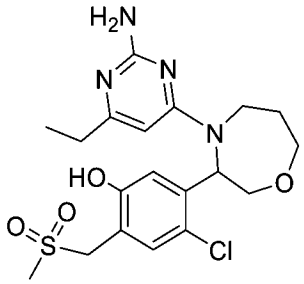
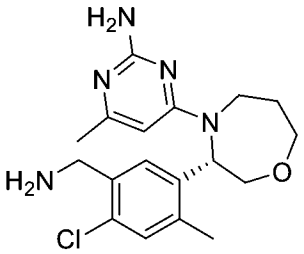
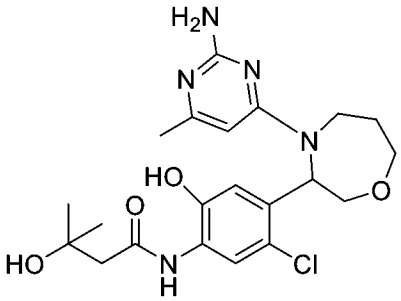
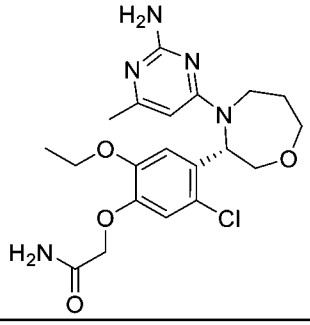
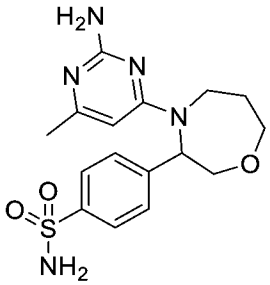
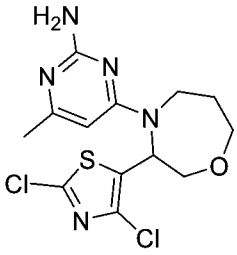
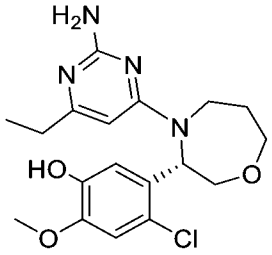
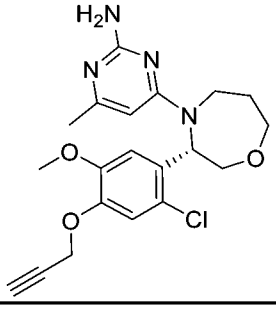
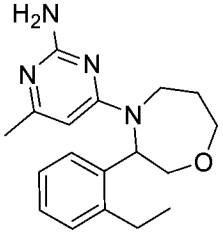
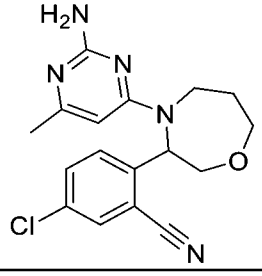
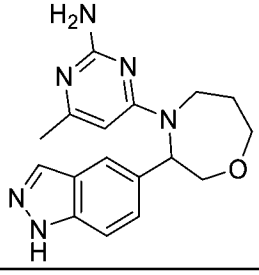
| | | |
|---|---|---|
| **D-19**  | **D-20**  | **D-21**  |
| **D-22**  | **D-23**  | **D-24**  |
| **D-25**  | **D-26**  | **D-27**  |
| **D-28**  | **D-29**  | **D-30**  |
| **D-31**  | **D-32**  | **D-33**  |

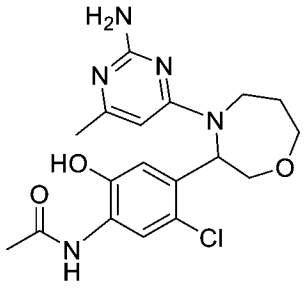
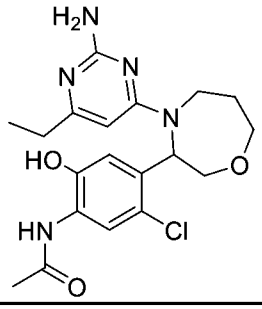
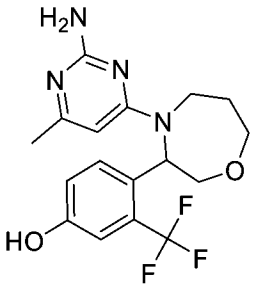
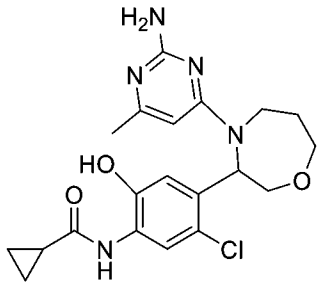
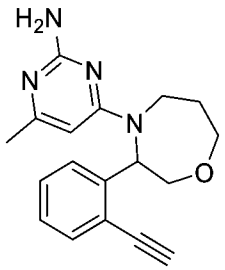
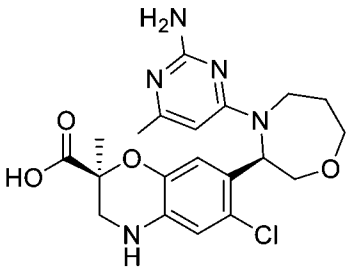
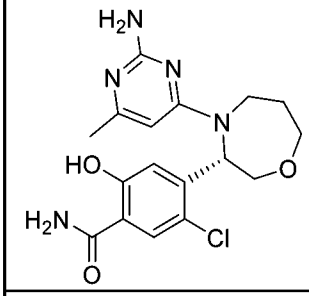
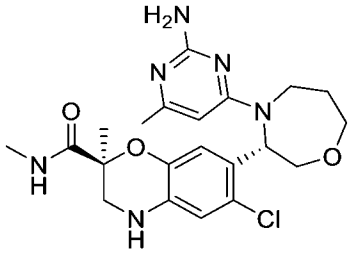
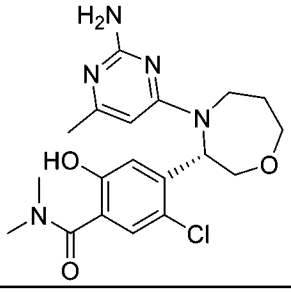
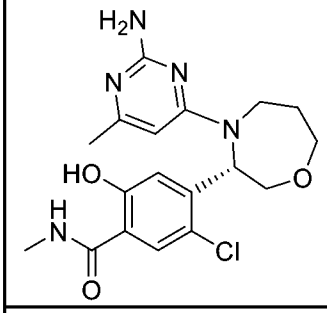
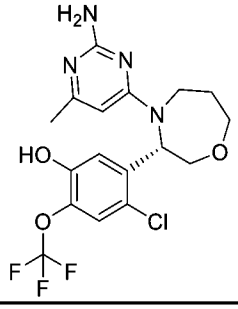
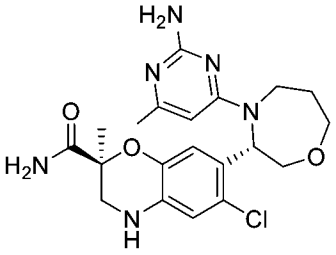
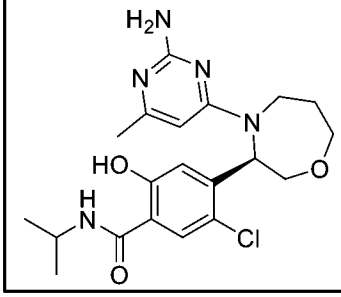
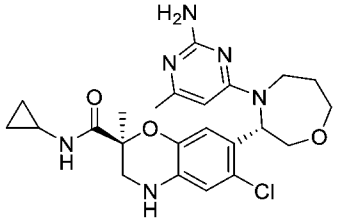
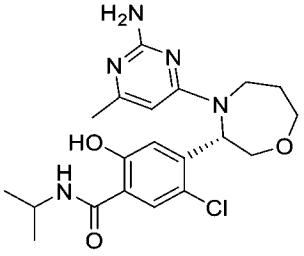
| | | |
|---|---|---|
| **D-34**  | **D-35**  | **D-36**  |
| **D-37**  | **D-38**  | **D-39**  |
| **D-40**  | **D-41**  | **D-42**  |
| **D-43**  | **D-44**  | **D-45**  |
| **D-46**  | **D-47**  | **D-48**  |

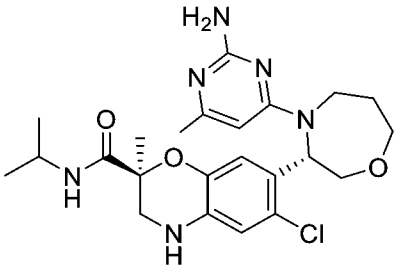
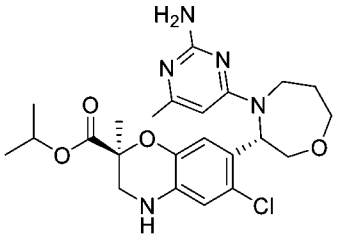
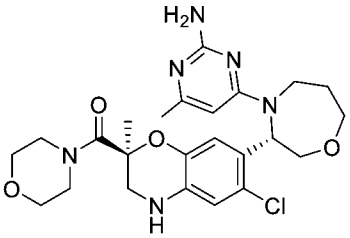
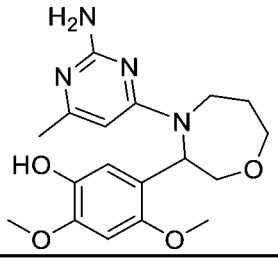
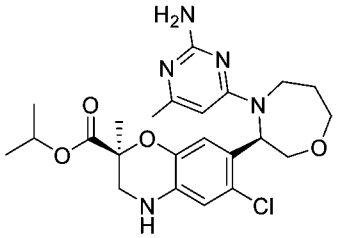
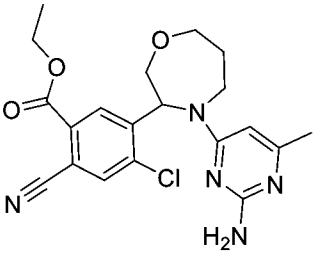
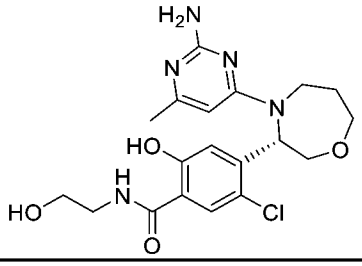
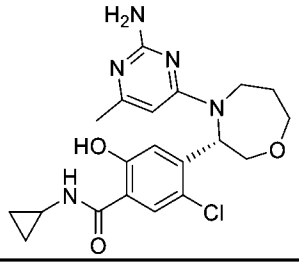
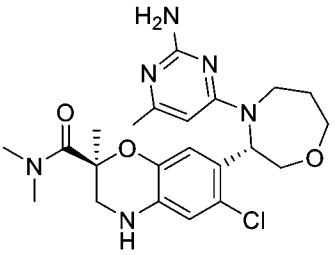
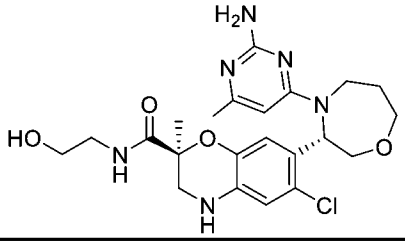
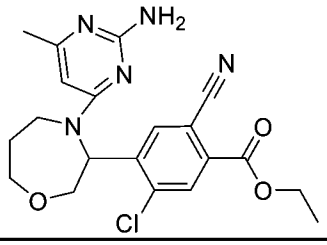
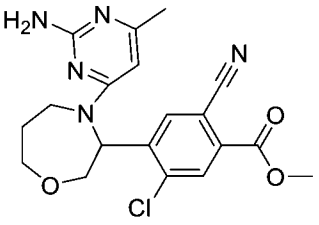
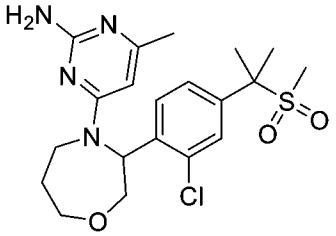
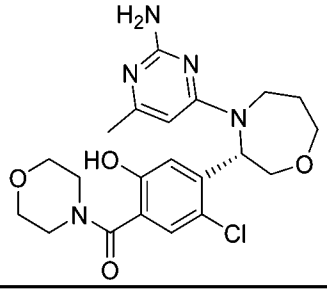
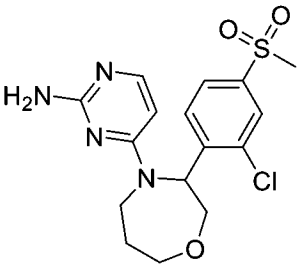
| | | |
|---|---|---|
| **D-49**  | **D-50**  | **D-51**  |
| **D-52**  | **D-53**  | **D-54**  |
| **D-55**  | **D-56**  | **D-57**  |
| **D-58**  | **D-59**  | **D-60**  |
| **D-61**  | **D-62**  | **D-63**  |

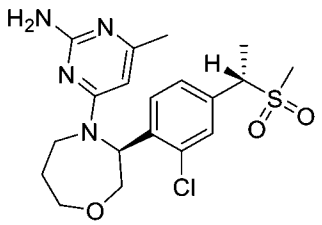
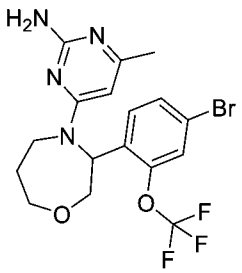
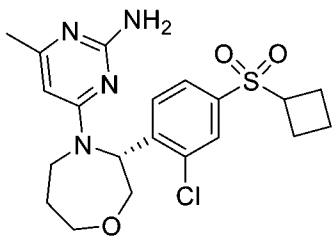
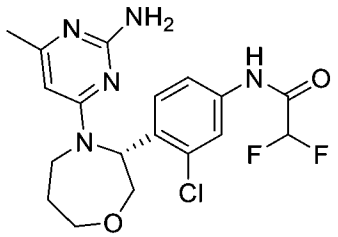
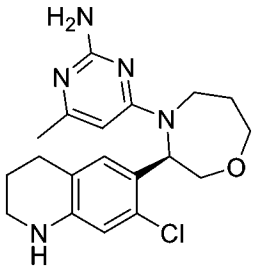
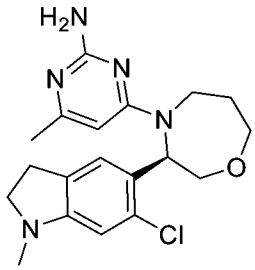
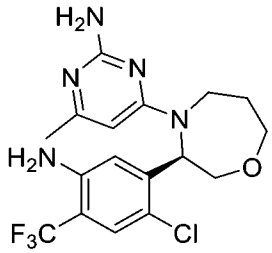
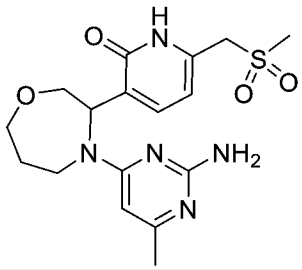
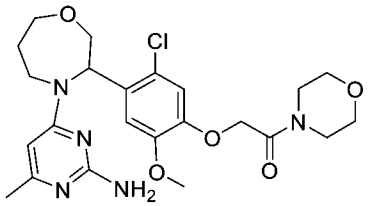
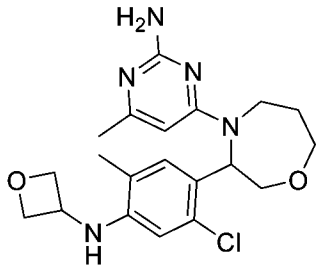
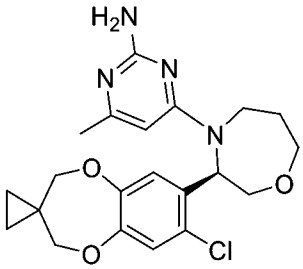
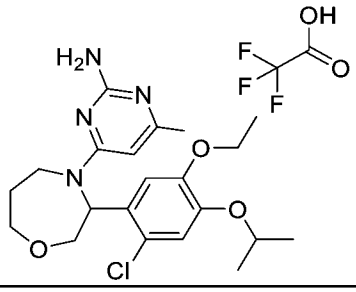
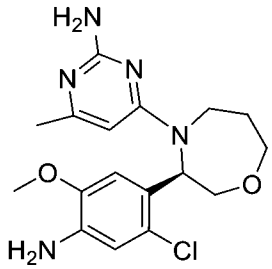
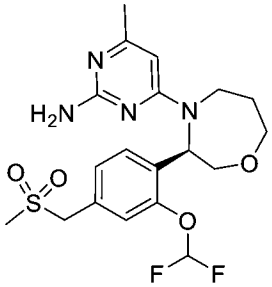
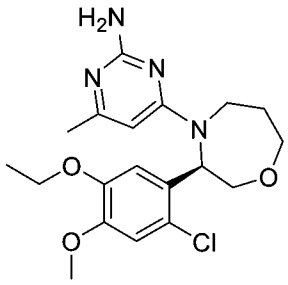
| | | |
|---|---|---|
| **D-64**  | **D-65**  | **D-66**  |
| **D-67**  | **D-68**  | **D-69**  |
| **D-70**  | **D-71**  | **D-72**  |
| **D-73**  | **D-74**  | **D-75**  |
| **D-76**  | **D-77**  | **D-78**  |

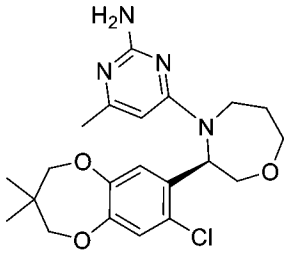
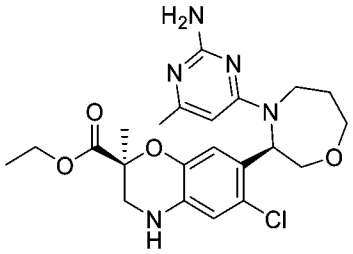
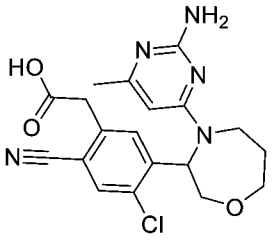
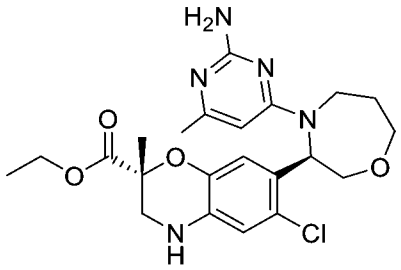
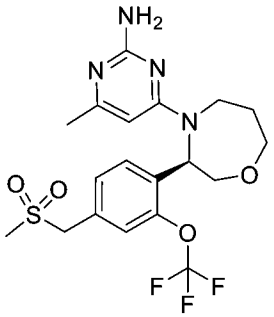
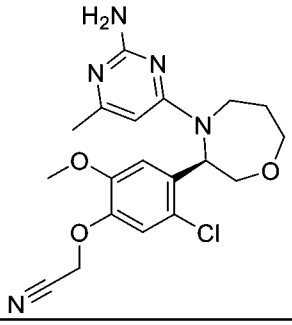
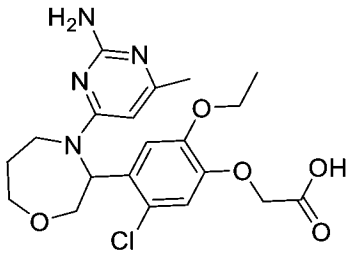
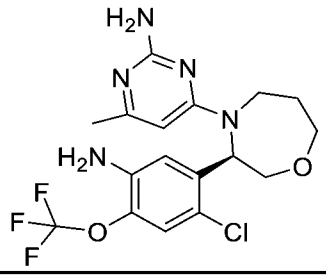
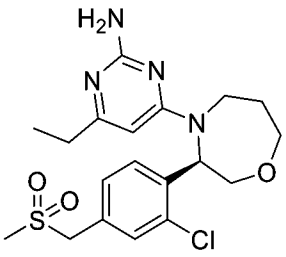
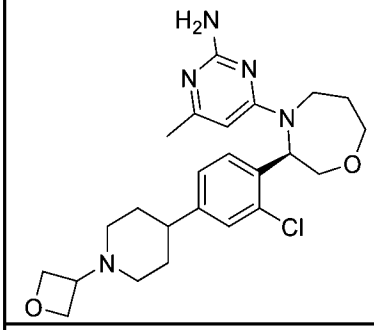
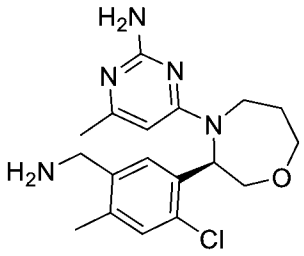
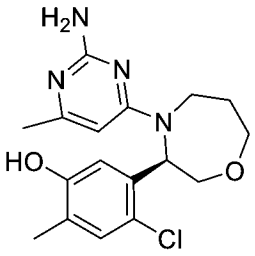
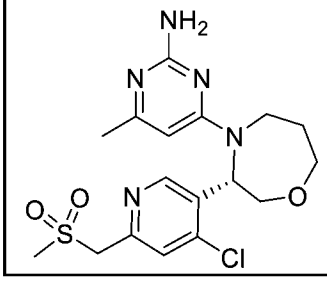
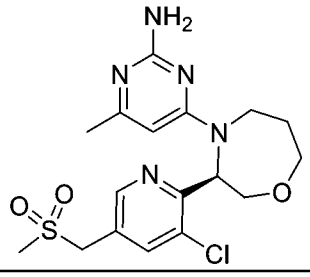
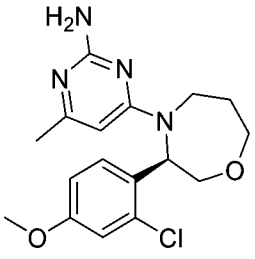
| | | |
|---|---|---|
| **D-79**  | **D-80**  | **D-81**  |
| **D-82**  | **D-83**  | **D-84**  |
| **D-85**  | **D-86**  | **D-87**  |
| **D-88**  | **D-89**  | **D-90**  |
| **D-91**  | **D-92**  | **D-93**  |

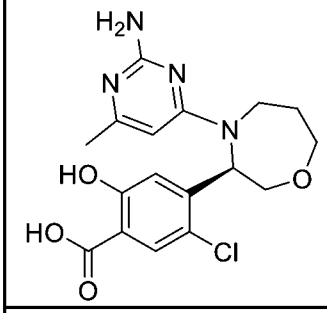
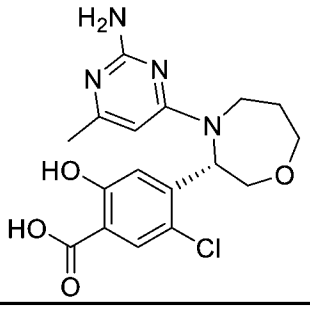
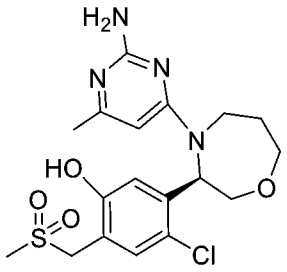
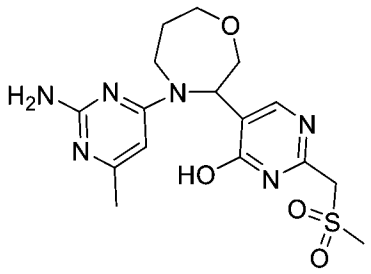
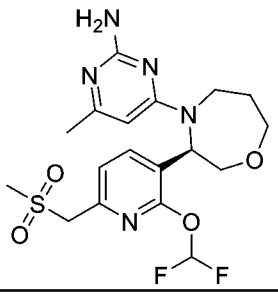
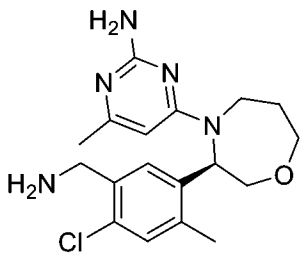
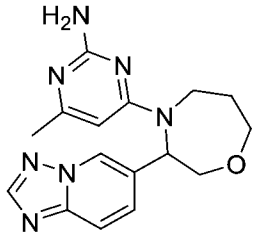
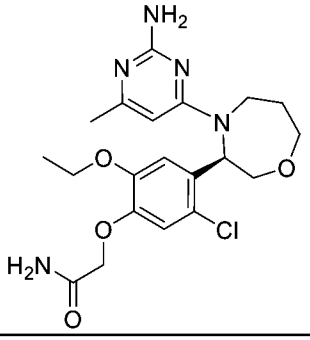
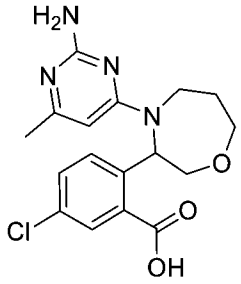
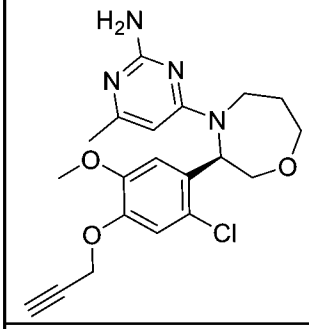
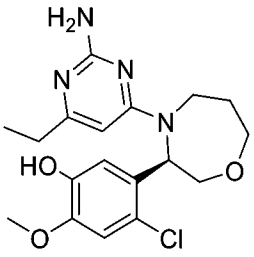
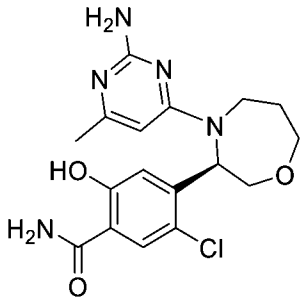
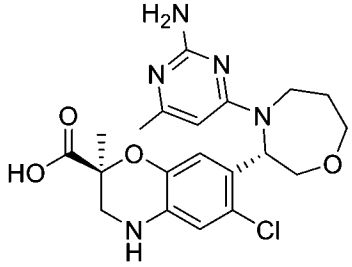
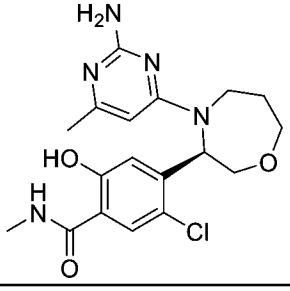
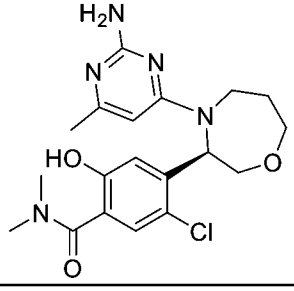
| | | |
|---|---|---|
| **D-94**  | **D-95**  | **D-96**  |
| **D-97**  | **D-98**  | **D-99**  |
| **D-100**  | **D-101**  | **D-102**  |
| **D-103**  | **D-104**  | **D-105**  |
| **D-106**  | **D-107**  | **D-108**  |

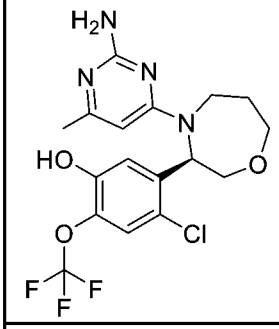
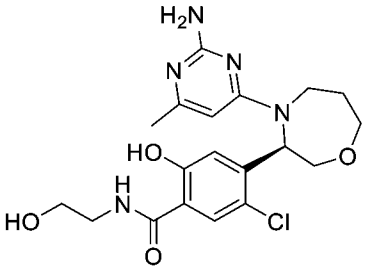
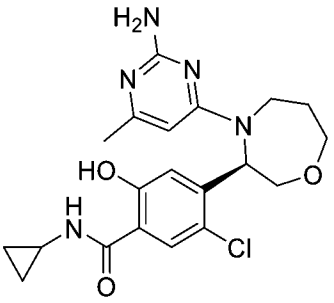
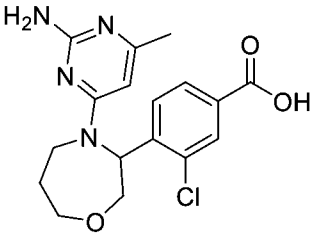
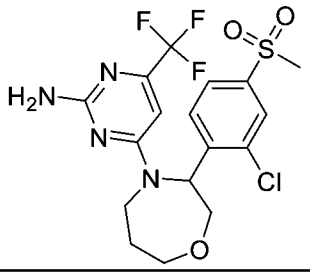
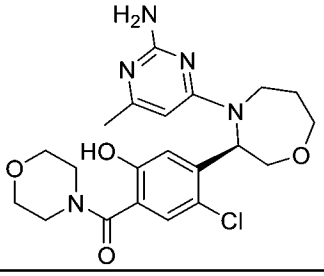
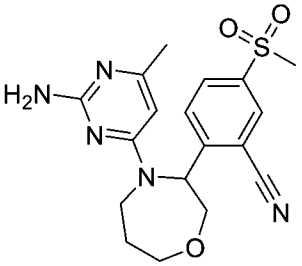
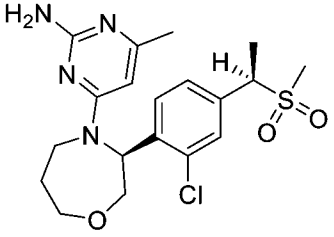
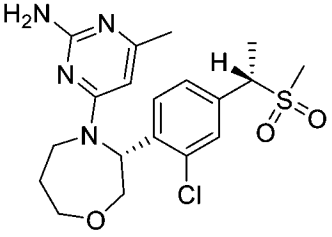
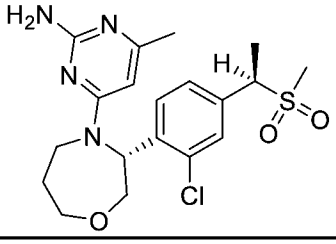
| | | |
|---|---|---|
| **D-109**  | **D-110**  | **D-111**  |
| **D-112**  | **D-113**  | **D-114**  |
| **D-115**  | **D-116**  | **D-117**  |
| **D-118**  | **D-119**  | **D-120**  |
| **D-121**  | **D-122**  | **D-123**  |

| | | |
|---|---|---|
| **D-124**  | **D-125**  | **D-126**  |
| **D-127**  | **D-128**  | **D-129**  |
| **D-130**  | **D-131**  | **D-132**  |
| **D-133**  | **D-134**  | **D-135**  |
| **D-136**  | **D-137**  | **D-138**  |

| | | |
|---|---|---|
| **D-139**  | **D-140**  | **D-141**  |
| **D-142**  | **D-143**  | **D-144**  |
| **D-145**  | **D-146**  | **D-147**  |
| **D-148**  | **D-149**  | **D-150**  |
| **D-151**  | **D-152**  | **D-153**  |

| | | |
|---|---|---|
| **D-154**  | **D-155**  | **D-156**  |
| **D-157**  | **D-158**  | **D-159**  |
| **D-160**  | **D-161**  | **D-162**  |
| **D-163**  | **D-164**  | **D-165**  |
| **D-166**  | **D-167**  | **D-168**  |

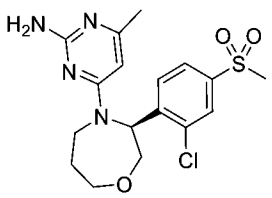
| | | |
|---|---|---|
| **D-169**  | **D-170**  | **D-171**  |
| **D-172**  | **D-173**  | **D-174**  |
| **D-175**  | **D-176**  | **D-177**  |
| **D-178**  | **D-179**  | **D-180**  |
| **D-181**  | **D-182**  | **D-183**  |

| | | |
|---|---|---|
| **D-184**  | **D-185**  | **D-186**  |
| **D-187**  | **D-188**  | **D-189**  |
| **D-190**  | **D-191**  | **D-192**  |
| **D-193**  | | |

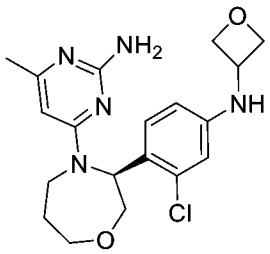
。

【請求項63】

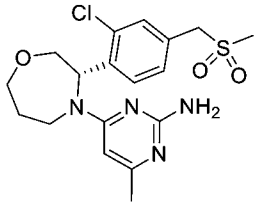
如請求項62之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自下列：



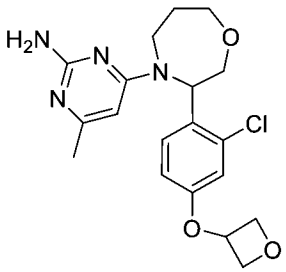
**I-68、**



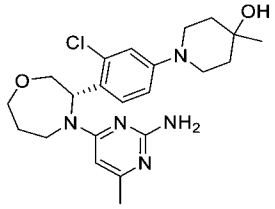
**I-215、**



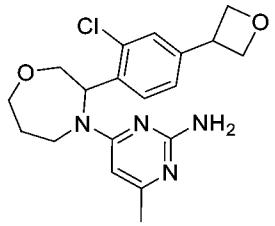
**I-224、**



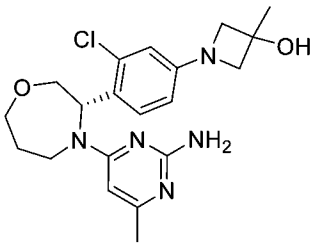
**I-231、**



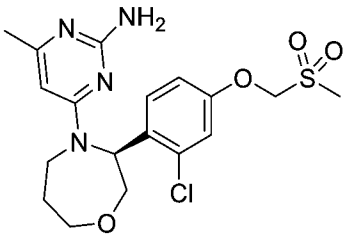
**I-242、**



**I-255、**

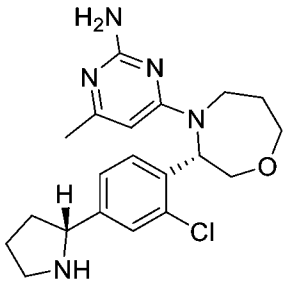


**I-261**、



**D-1**、

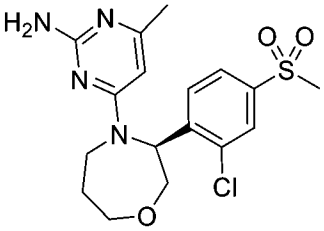
及



**D-90**。

【請求項64】

如請求項62之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係



**I-68**。

【請求項65】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至64中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之賦形劑，其中該賦形劑係載劑、佐劑或媒劑。

【請求項66】

一種如請求項1至64中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於製備藥劑之用途，其中該藥劑係用於治療細胞增生性病症。

【請求項67】

如請求項66之用途，其中該細胞增生性病症為癌症。

【請求項68】

如請求項66或67之用途，其中該細胞增生性病症係選自結腸癌、肝癌、多發性骨髓瘤及乳癌。