



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201309655 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：101101816

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 01 月 17 日

(51)Int. Cl. : C07D239/70 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2011/01/28 美國

61/437,279

(71)申請人：必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國

(72)發明人：鮑伊 肯尼斯 M BOY, KENNETH M. (US)；高爾儂 傑森 M GUERNON, JASON M. (US)；馬可 約翰 E MACOR, JOHN E. (US)；歐森 理查 E OLSON, RICHARD E. (US)；許建良 SHI, JIANLIANG (US)；湯普森 羅林 A 三世 THOMPSON, LORIN A. III (US)；吳永珍 WU, YONG-JIN (CA)；徐立 XU, LI (US)；張永惠 ZHANG, YUNHUI (US)；蘇福 迪米崔 S ZUEV, DMITRY S. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 289 頁

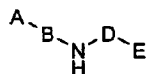
(54)名稱

降低 β -類澱粉生成之化合物

COMPOUNDS FOR THE REDUCTION OF β -AMYLOID PRODUCTION

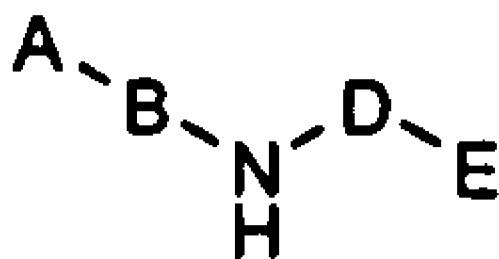
(57)摘要

本發明提供一系列式(I)化合物



(I)，

其調節 β -類澱粉肽(β -AP)生成且可用於治療阿茲海默氏病(Alzheimer's Disease)及受到 β -類澱粉肽(β -AP)生成影響之其他病況。



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201309655 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：101101816

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 01 月 17 日

(51)Int. Cl. : C07D239/70 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2011/01/28 美國

61/437,279

(71)申請人：必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國

(72)發明人：鮑伊 肯尼斯 M BOY, KENNETH M. (US) ; 高爾儂 傑森 M GUERNON, JASON M. (US) ; 馬可 約翰 E MACOR, JOHN E. (US) ; 歐森 理查 E OLSON, RICHARD E. (US) ; 許建良 SHI, JIANLIANG (US) ; 湯普森 羅林 A 三世 THOMPSON, LORIN A. III (US) ; 吳永珍 WU, YONG-JIN (CA) ; 徐立 XU, LI (US) ; 張永惠 ZHANG, YUNHUI (US) ; 蘇福 迪米崔 S ZUEV, DMITRY S. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 289 頁

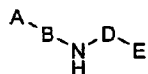
(54)名稱

降低 β -類澱粉生成之化合物

COMPOUNDS FOR THE REDUCTION OF β -AMYLOID PRODUCTION

(57)摘要

本發明提供一系列式(I)化合物



(I) ,

其調節 β -類澱粉肽(β -AP)生成且可用於治療阿茲海默氏病(Alzheimer's Disease)及受到 β -類澱粉肽(β -AP)生成影響之其他病況。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 101101816

※ 申請日： 101. 1. 17

※IPC 分類：C07D 239/20 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

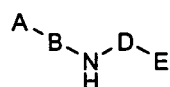
一、發明名稱：(中文/英文)

降低β-類澱粉生成之化合物

COMPOUNDS FOR THE REDUCTION OF β-AMYLOID
PRODUCTION

二、中文發明摘要：

本發明提供一系列式(I)化合物

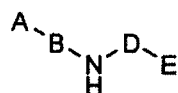


(I)，

其調節β-類澱粉肽(β-AP)生成且可用於治療阿茲海默氏病(Alzheimer's Disease)及受到β-類澱粉肽(β-AP)生成影響之其他病況。

三、英文發明摘要：

The present disclosure provides a series of compounds of the formula (I)



(I),

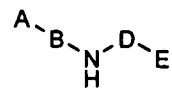
which modulate β-amyloid peptide (β-AP) production and are useful in the treatment of Alzheimer's Disease and other conditions affected by β-amyloid peptide (β-AP) production.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於使用作為 β -類澱粉肽($A\beta$)生成之抑制備物的化合物治療阿茲海默氏病(AD)及與 β -類澱粉生成相關之其他病況的方法。本揭示內容進一步係關於包含該等化合物之醫藥組合物。

【先前技術】

阿茲海默氏病(AD)係一種漸進性神經變性疾病，其開始於記憶損失並進展至包括嚴重認知損傷、行為改變及運動功能降低(Grundman, M. 等人，*Arch Neurol.* (2004) 61: 59-66；Walsh, D.M. 等人，*Neuron* (2004) 44: 181-193)。其係癡呆之最常見形式且係繼心血管病症及癌症之後之死亡的第三主要原因。AD之花費巨大且包括患者及家庭所遭受之痛苦及患者及看護者之生產力損失。目前尚未獲得有效防止AD或逆轉臨床症狀及潛在病理生理學之治療。

癡呆患者之AD之確診需要屍檢時神經炎空斑及神經原纖維纏結之數量及位置的組織病理學評價(Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* (1997) 18: S1-2)。在患有三染色體21(唐氏症候群(Down syndrome))之患者中觀察到類似變化。空斑主要由 β -類澱粉($A\beta$)肽組成，該等肽係藉由 β -位點APP-裂解酶(BACE)逐步蛋白水解裂解類澱粉前體蛋白(APP)以生成N末端及藉由 γ -分泌酶以生成C末端來形成(Selkoe, D.J., *Physiol Rev.* (2001) 81: 741-766)。 γ -分泌酶

係包括呆蛋白 (Nicastrin)、Aph-1、PEN-2、及早老素-1 (PS-1)或早老素-2 (PS-2)之跨膜蛋白複合物(Wolfe, M.S. 等人, *Science* (2004) 305: 1119-1123)。據信PS-1及PS-2含有 γ -分泌酶之催化位點。

A β 40係合成A β 之最豐富形式(80-90%)，而A β 42與AD發病之關聯最緊密。具體而言，導致罕見之家族形式之AD的APP、PS-1及PS-2基因突變與作為主要毒性物質之A β 42聚集物有關(Selkoe, D.J., *Physiol Rev.*, (2001) 81: 741-766)。當前證據表明，寡聚、原纖維狀及細胞內A β 42在疾病過程中起重要作用(Cleary, J.P. 等人, *Nat Neurosci.* (2005) 8: 79-84)。形成A β 42之酶(例如 γ -分泌酶)的抑制劑係用於治療AD之潛在疾病緩解治療劑。

證據表明，藉由抑制 γ -分泌酶減少腦A β 含量可防止AD發作及進展(Selkoe, D. *Physiol. Rev.* (2001) 81: 741-766；Wolfe, M., *J. Med. Chem.* (2001) 44: 2039-2060)。存在A β 在其他疾病中之作用的新數據，該等其他疾病包括輕度認知損傷(MCI)、唐氏症候群、腦類澱粉血管病(CAA)、路易氏體癡呆(dementia with Lewy bodies, DLB)、肌萎縮性側索硬化(ALS-D)、包涵體肌炎(IBM)及年齡相關性黃斑變性。有利地，抑制 γ -分泌酶並降低A β 生成之化合物可用於治療該等或其他A β 依賴性疾病。

A β 之過度生成及/或清除減少會引起CAA(Thal, D. 等人, *J. Neuropath. Exp. Neuro.* (2002) 61: 282-293)。在該等患者中，血管類澱粉沈積物會引起血管壁變性及動脈

瘤，其可佔老年患者中出血性中風之10%至15%。如在AD中，編碼A β 之基因的突變會導致CAA之早期發作形式，稱作荷蘭(Dutch)型具有類澱粉變性之腦出血，且表現此突變體蛋白之小鼠出現類似於患者之CAA。降低A β 含量之化合物可減輕或防止CAA。

DLB表現為視幻覺、妄想及帕金森氏症(parkinsonism)。令人感興趣地，產生A β 沈積物之家族性AD突變亦可引起路易氏體及DLB症狀(Yokota, O. 等人, *Acta Neuropathol (Berl)* (2002) 104: 637-648)。此外，散發性DLB患者具有類似於AD中之A β 沈積物之A β 沈積物(Deramecourt, V. 等人, *J Neuropathol Exp Neurol* (2006) 65: 278-288)。基於此資料，A β 可能驅動DLB中之路易氏體病理，且因此，降低A β 含量之化合物可減輕或防止DLB。

約25% ALS患者患有顯著癡呆或失語症(Hamilton, R.L. 等人, *Acta Neuropathol (Berl)* (2004) 107: 515-522)。大部分(約60%)該等患者(稱為ALS-D)含有主要包括TDP-43蛋白之泛素陽性包涵體(Neumann, M. 等人, *Science* (2006) 314: 130-133)。約30% ALS-D患者具有與引起其癡呆之A β 一致的類澱粉空斑(Hamilton, R.L. 等人, *Acta Neuropathol (Berl)* (2004) 107: 515-522)。該等患者應可利用類澱粉成像劑鑑別且可潛在地由降低A β 含量之化合物治療。

IBM係一種骨骼肌之罕見年齡相關性變性疾病。在轉基因小鼠中藉由引導肌肉之APP過表現而在IBM肌肉中出現A β 沈積及疾病之若干態樣的複現支援A β 在IBM中的作用

(參閱Murphy, M.P. 等人, *Neurology* (2006) 66: S65-68)。

降低A β 含量之化合物可減輕或防止IBM。

在年齡相關性黃斑變性中，將A β 鑑別為脈絡膜疣(視網膜色素上皮(RPE)下之細胞外沈積物)之若干組份中之一者(Anderson, D.H. 等人, *Exp Eye Res* (2004) 78: 243-256)。最近研究已顯示小鼠中A β 與黃斑變性間具有潛在關聯(Yoshida, T. 等人, *J Clin Invest* (2005) 115: 2793-2800)。已在AD患者中發現A β 沈積增加及核上性白內障(Goldstein, L.E. 等人, *Lancet* (2003) 361: 1258-1265)。降低A β 含量之化合物可減輕或防止年齡相關性黃斑變性。

抑制 γ 分泌酶之化合物亦可用於治療與髓鞘形成損失相關之病況，例如多發性硬化(Watkins, T.A. 等人, *Neuron* (2008) 60: 555-569)。

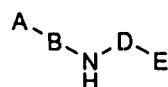
由Georgetown University Medical Center研究者進行之最近研究表明， γ -分泌酶抑制劑可防止創傷性腦損傷之長期受損(Loane, D. J. 等人, *Nature Medicine* (2009): 1-3)。

降低A β 含量之邏輯方法係阻斷分泌酶之作用。互補性方法係藉由某些化合物之作用選擇性地降低A β 1-42之生成，該等化合物用於引導 γ -分泌酶調介之APP裂解以改為生成A β 之較短形式。該等較短形式似乎較不容易聚集且較短形式之A β 之溶液比A β 1-42之溶液的神經毒性小(參見Barten, Donna M.; Meredith, Jere E., Jr.; Zaczek, Robert; Houston, John G.; Albright, Charles F. *Drugs in R&D* (2006), 7(2),

87-97)。因此，選擇性降低A β 1-42生成之化合物及其醫藥組合物係將防止來自A β 過量生成之損害且可用於治療以下疾病之有益藥劑：阿茲海默氏病、唐氏症候群、CAA、及包涵體肌炎、DLB及A β 過量生成之其他病症。

【發明內容】

在本發明之第一態樣中，本發明提供式(I)化合物



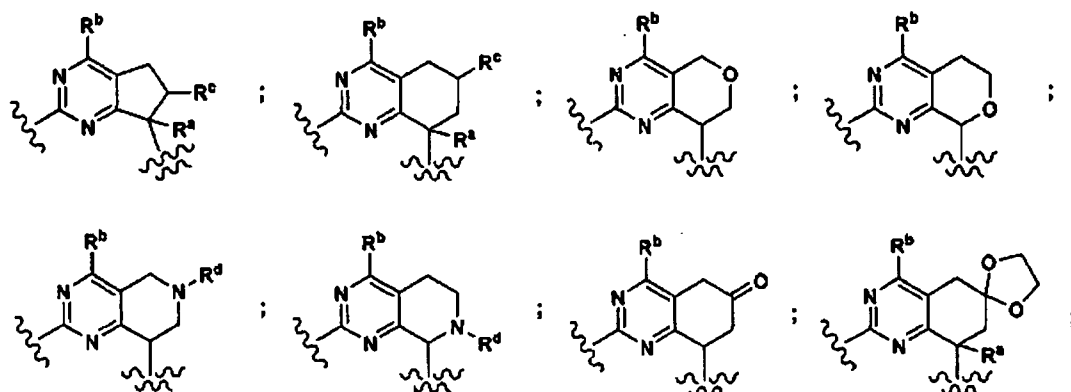
(I)，

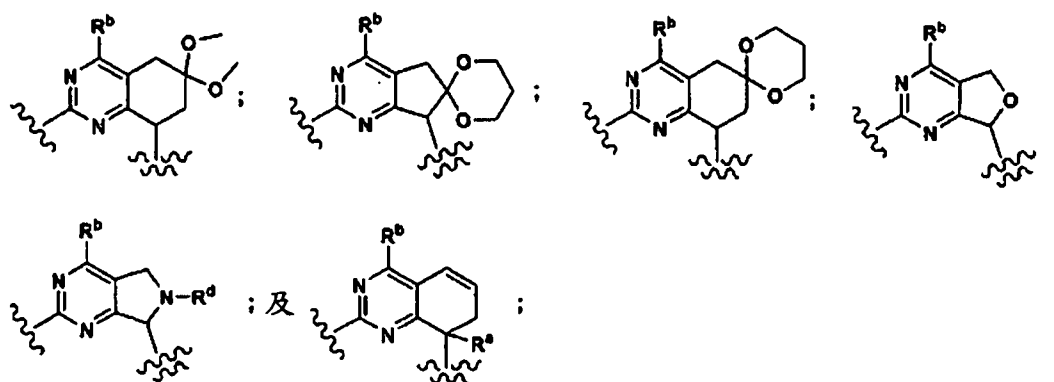
或其醫藥上可接受之鹽，其中

A係脛基團；

B係選自苯基及吡啶基，其中該苯基及吡啶基視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₃烷基胺基-C₁₋₆烷氧基、氰基、C₁₋₃二烷基胺基-C₁₋₆烷氧基、鹵基、鹵基C₁₋₆烷氧基、鹵基C₁₋₆烷基、羥基、甲基胺基及胺基；

D係選自以下之群：





「」表示與母體分子上氮原子之附接點；

「」表示與「E」部分之附接點；

R^a 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及羥基；

R^b 係 $-NR^xR^y$ ，其中 R^x 及 R^y 獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 $(C_{3-7}$ 環烷基) C_{1-4} 烷基、羥基 C_{1-4} 烷基及三氘代甲基，其中該 $(C_{3-7}$ 環烷基) C_{1-4} 烷基之烷基部分可視情況經 C_{1-4} 烷氧基取代；或 R^x 及 R^y 與其附接之氮原子一起形成四至七員單環或二環，該環視情況含有一個雙鍵且視情況含有一個選自 O、 NR^z 及 S 之額外雜原子；其中 R^z 係選自氫、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基羰基；且其中該環視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代： C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、鹵基、鹵基 C_{1-4} 烷基、羥基、 $-NR^fR^g$ 、側氧基、螺環二氧雜環戊基；其中 R^f 及 R^g 獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷氧基羰基及 C_{1-6} 烷基；

R^c 係選自氫、 C_{1-4} 烷基磺醯基、 C_{1-4} 烷基磺醯胺基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 二烷基胺基、 C_{3-7} 環烷基胺基、羥基及 C_{1-4} 烷氧基；

R^d 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-6}

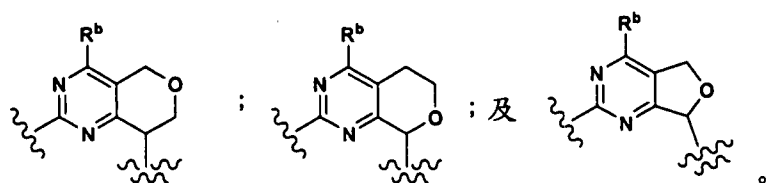
烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{3-7} 環烷基磺醯基、 C_{3-7} 環烷基羰基、 C_{1-6} 二烷基胺基 C_{1-4} 烷基羰基及鹵基 C_{1-4} 烷基，其中該烷氧基羰基、該烷基羰基及該烷基磺醯基之烷基部分視情況經一個選自 C_{1-4} 二烷基胺基及 C_{1-4} 烷氧基之取代基取代；且

E係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{4-6} 環烷基、(C_{4-7} 環烷基) C_{1-4} 烷基、苄基、苯基、及含有一或兩個氮原子之五至六員雜芳香族環，其中苯基、苄基之苯基部分及雜芳香族環各自視情況經一個、兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、鹵基、鹵基 C_{1-6} 烷氧基及鹵基 C_{1-6} 烷基。

本發明係關於下文所述之該等以及其他重要目的。

【實施方式】

在第一態樣之第一實施例中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，如上文所述，其中A係脞基團。在第二實施例中，B係選自苯基及吡啶基，其中該苯基及吡啶基視情況經一或兩個獨立地選自 C_{1-6} 烷氧基及鹵基之取代基取代。在第三實施例中，E係視情況經一個、兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代的苯基： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、鹵基、鹵基 C_{1-6} 烷氧基及鹵基 C_{1-6} 烷基。在第四實施例中，D係選自



在第五實施例中， R^b 係 $-NR^xR^y$ ，其中 R^x 及 R^y 獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、羥基、 C_{1-4} 烷基及三氘代甲基，其中該(C_{3-7} 環烷基) C_{1-4} 烷基之烷基部分可視情況經 C_{1-4} 烷氧基取代。

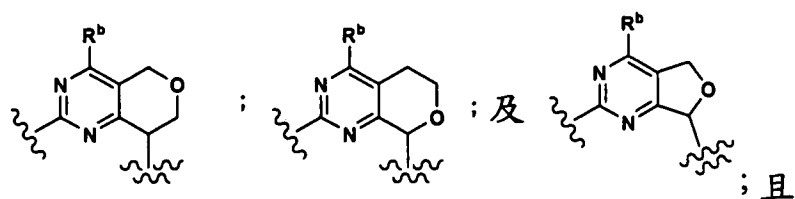
在第一態樣之第六實施例中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A係腓基團；

B係選自苯基及吡啶基，其中該苯基及吡啶基視情況經一或兩個獨立地選自 C_{1-6} 烷氧基及鹵基之取代基取代；

E係視情況經一個、兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代的苯基： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、鹵基、鹵基、 C_{1-6} 烷氧基及鹵基 C_{1-6} 烷基；

D係選自以下之群：



R^b 係 $-NR^xR^y$ ，其中 R^x 及 R^y 與其附接之氮原子一起形成四至七員單環或二環，該環視情況含有一個選自O及 NR^z 之額外雜原子；其中 R^z 係選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基羰基；且其中該環視情況經一或兩個獨立地選自以下之群之取代基取代： C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、鹵基、鹵基 C_{1-4} 烷基、羥基、 $-NR^fR^g$ 、側氧基及螺環二氧雜環戊基；其中 R^f 及 R^g 獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷氧基羰基及 C_{1-6} 烷基。

在第一態樣之第七實施例中，本發明提供式(I)化合物或

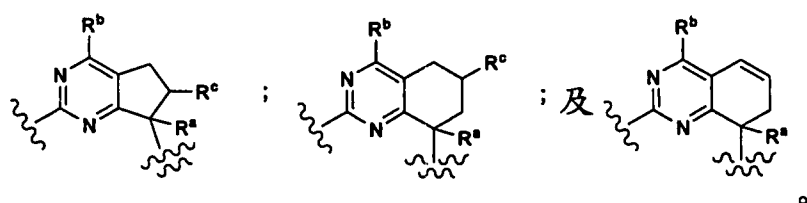
其醫藥上可接受之鹽，其中：

A係脞基團；

B係選自苯基及吡啶基，其中該苯基及吡啶基視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：C₁₋₆烷氧基及鹵基；

E係視情況經一個、兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氰基、鹵基、鹵基C₁₋₆烷氧基及鹵基C₁₋₆烷基；且

D係選自以下之群：



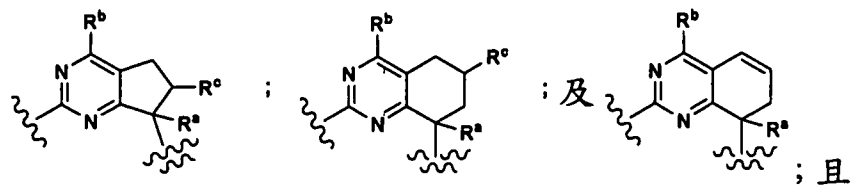
在第一態樣之第八實施例中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A係脞基團；

B係選自苯基及吡啶基，其中該苯基及吡啶基視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：C₁₋₆烷氧基及鹵基；

E係視情況經一個、兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氰基、鹵基、鹵基C₁₋₆烷氧基及鹵基C₁₋₆烷基；

D係選自以下之群：



R^b 係 $-NR^xR^y$ ，其中 R^x 及 R^y 獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基及羥基 C_{1-4} 烷基，其中該 (C_{3-7} 環烷基) C_{1-4} 烷基之烷基部分可視情況經 C_{1-4} 烷氧基取代。

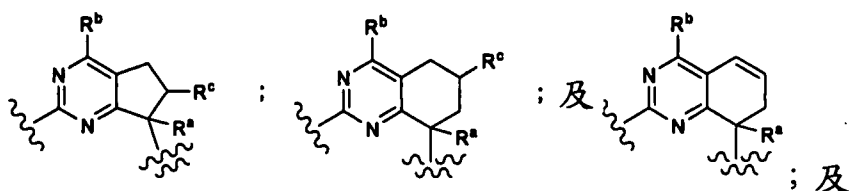
在第一態樣之第九實施例中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A 係腓基團；

B 係選自苯基及吡啶基，其中該苯基及吡啶基視情況經一或兩個獨立地選自 C_{1-6} 烷氧基及鹵基之取代基取代；

E 係視情況經一個、兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代的苯基： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、鹵基、鹵基 C_{1-6} 烷氧基及鹵基 C_{1-6} 烷基；

D 係選自以下之群：



R^b 係 $-NR^xR^y$ ，其中 R^x 及 R^y 與其附接之氮原子一起形成四至七員單環或二環，該環視情況含有一個選自 O 及 NR^z 之額外雜原子；其中 R^z 係選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基羰基；且其中該環視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代： C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、鹵基、鹵基 C_{1-4} 烷基、羥基、 $-NR^fR^g$ 、側氧基及螺環二氧雜環戊基；其中 R^f 及 R^g 獨立地

選自氫、C₁₋₄烷氧基羰基及C₁₋₆烷基。

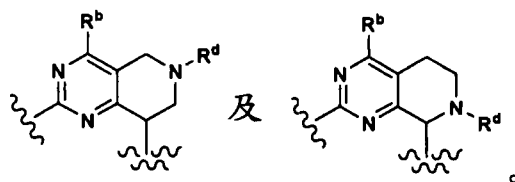
在第一態樣之第十實施例中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A係脞基團；

B係選自苯基及吡啶基，其中該苯基及吡啶基視情況經一或兩個獨立地選自C₁₋₆烷氧基及鹵基之取代基取代；

E係視情況經一個、兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氰基、鹵基、鹵基C₁₋₆烷氧基及鹵基C₁₋₆烷基；且

D係選自



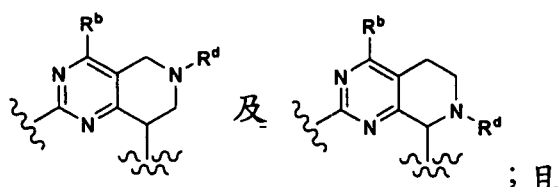
在第一態樣之第十一實施例中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A係脞基團；

B係選自苯基及吡啶基，其中該苯基及吡啶基視情況經一或兩個獨立地選自C₁₋₆烷氧基及鹵基之取代基取代；

E係視情況經一個、兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氰基、鹵基、鹵基C₁₋₆烷氧基及鹵基C₁₋₆烷基；

D係選自



R^b 係 $-NR^xR^y$ ，其中 R^x 及 R^y 獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、羥基、 C_{1-4} 烷基及三氘代甲基，其中該(C_{3-7} 環烷基) C_{1-4} 烷基之烷基部分可視情況經 C_{1-4} 烷氧基取代。

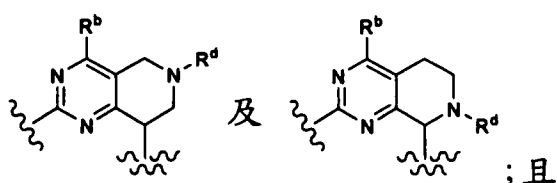
在第一態樣之第十二實施例中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A係腈基團；

B係選自苯基及吡啶基，其中該苯基及吡啶基視情況經一或兩個獨立地選自 C_{1-6} 烷氧基及鹵基之取代基取代；

E係視情況經一個、兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代的苯基： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、鹵基、鹵基、 C_{1-6} 烷氧基及鹵基 C_{1-6} 烷基；

D係選自



R^b 係 $-NR^xR^y$ ，其中 R^x 及 R^y 與其附接之氮原子一起形成四至七員單環或二環，該環視情況含有一個選自O及 NR^z 之額外雜原子；其中 R^z 係選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基羰基；且其中該環視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代： C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、鹵基、鹵基 C_{1-4} 烷基、羥基、 $-NR^fR^g$ 、側氧基及螺環二氧雜環戊基；其中 R^f 及 R^g 獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷氧基羰基及 C_{1-6} 烷基。

在第一態樣之第十三實施例中，B亦可包括嘧啶基。

在第一態樣之第十四實施例中，作為D之部分之 R^b 亦可包括 SO_2C_{1-6} 烷基、乙醯基及視情況經1至3個 C_{1-6} 烷基取代之苯基；且另外其中作為 R^z 之部分之環亦可包括螺環四氫呋喃基。

在第二態樣中，本發明提供用於治療對 β -類澱粉肽生成之降低有反應之病症的醫藥組合物，其包含治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽以及醫藥上可接受之載劑或稀釋劑。

在第三態樣中，本發明提供用於治療有需要之哺乳動物中對 β -類澱粉肽生成之降低有反應之病症的方法，其包含向該哺乳動物投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在第一態樣之第一實施例中，該病症係選自阿茲海默氏病(AD)、唐氏症候群、輕度認知損傷(MCI)、腦類澱粉血管病(CAA)、路易氏體癡呆(DLB)、肌萎縮性側索硬化(ALS-D)、包涵體肌炎(IBM)、年齡相關性黃斑變性及癌症。在第三態樣之第二實施例中，該病症係選自阿茲海默氏病及唐氏症候群。在第三態樣之第三實施例中，該病症係阿茲海默氏病。

本發明之其他態樣可包括本文所揭示實施例之適宜組合。

又一些態樣及實施例可參見本文提供之說明。

本文中本發明之說明應符合化學鍵結之定律及規則加以解釋。在一些情況下，可能需要移除氫原子以在任一給定位置處容納取代基。

應理解，本發明涵蓋之化合物係彼等對作為醫藥劑之用途適宜地穩定者。

分子中特定位置處之任一取代基或變量的定義意欲獨立於該分子中其他處之其定義。

所有專利、專利申請案及本說明書中引用之參考文獻的全文皆以引用方式併入本文中。在不一致之情形下，將以本發明(包括定義)為準。

在一些情況下，任一特定基團中之碳原子之數量係在列舉該基團之前表示。舉例而言，術語「鹵基C₁₋₆烷氧基」表示含有1至6個碳原子之鹵基烷氧基且術語「C₁₋₄烷氧基C₁₋₂烷基」表示含有1至4個烷氧基且經由具有一或兩個碳原子之烷基附接至母體分子部分之烷氧基。若該等指示存在，則應用其代替本文中含有之所有其他定義。

除非上下文另外明確說明，否則本文所用單數形式「一」(「a」、「an」)及「該」包括複數個指示物。

本文所用術語「烷氧基」係指經由氧原子附接至母體分子部分之烷基。

本文所用術語「烷氧基烷基」係指經一個、兩個或三個烷氧基取代之烷基。

本文所用術語「烷氧基烷基羰基」係指經由羰基附接至母體分子部分之烷氧基烷基。

本文所用術語「烷氧基羰基」係指經由羰基附接至母體分子部分之烷氧基。

本文所用術語「烷基」係指衍生自含有1至10個碳原子

之直鏈或具支鏈飽和烴的基團。

本文所用術語「烷基胺基」係指 -NHR^x ，其中 R^x 係烷基。

本文所用術語「烷基胺基烷氧基」係指經由烷氧基附接至母體分子部分之烷基胺基。

本文所用術語「烷基羰基」係指經由羰基附接至母體分子部分之烷基。

本文所用術語「烷基磺醯基」係指經由磺醯基附接至母體分子部分之烷基。

本文所用術語「烷基磺醯胺基」係指 $\text{-C(O)NHS(O)}_2\text{R}^x$ ，其中 R^x 係烷基。

本文所用術語「胺基」係指 -NH_2 。

本文所用術語「羰基」係指 -C(O)- 。

本文所用術語「氰基」係指 -CN 。

本文所用術語「環烷基」係指具有 3 至 14 個碳原子及 0 個雜原子之飽和單環烴環系統。

本文所用術語「(環烷基)烷基」係指經一個、兩個或三個環烷基之烷基。

本文所用術語「環烷基胺基」係指 -NHR^x ，其中 R^x 係環烷基。

本文所用術語「環烷基羰基」係指經由羰基附接至母體分子部分之環烷基。

本文所用術語「環烷基磺醯基」係指經由磺醯基附接至母體分子部分之環烷基。

本文所用術語「二烷基胺基」係指 $\text{-NR}^x\text{R}^y$ ，其中 R^x 及 R^y 各自係烷基。

本文所用術語「二烷基胺基烷氧基」係指經由烷氧基附接至母體分子部分之二烷基胺基。

本文所用術語「二烷基胺基烷基」係指經一個、兩個或三個二烷基胺基取代之烷基。

本文所用術語「二烷基胺基烷基羰基」係指經由羰基附接至母體分子部分之二烷基胺基烷基。

本文所用術語「鹵基」及「鹵素」係指 F、Cl、Br 及 I。

本文所用術語「鹵基烷氧基」係指經由氧原子附接至母體分子部分之鹵基烷基。

本文所用術語「鹵基烷基」係指經一個、兩個、三個或四個鹵素原子取代之烷基。

本文所用術語「羥基」係指 -OH 。

本文所用術語「羥基烷基」係指經一個、兩個或三個羥基取代之烷基。

本文所用術語「甲基胺基」係指 -NHCH_3 。

本文所用術語「側氧基」係指 $=\text{O}$ 。

本文所用術語「磺醯基」係指 $\text{-SO}_2\text{-}$ 。

應理解，本揭示內容涵蓋所有立體化學形式或其混合物，其具有降低 β -類澱粉肽生成之能力。

本發明之某些化合物亦可以不同穩定的構象形式存在，該等形式可分離。由於繞不對稱單鍵之限制旋轉、例如由於位阻或環應變而存在之扭轉不對稱可允許分離不同構象

異構體。本發明包括該等化合物之每一構象異構體及其混合物。

本發明意欲包括本發明化合物中出現之原子的所有同位素。同位素包括彼等具有相同原子數但不同質量數之原子。大體舉例而言且不加以限制，氫之同位素包括氕及氘。碳之同位素包括 ^{13}C 及 ^{14}C 。同位素標記之本發明化合物通常可藉由彼等熟習此項技術者已知之習用技術或藉由類似於本文所述方法之方法使用適當同位素標記之試劑替代原本使用之未標記試劑來製得。該等化合物可具有多種潛在用途，例如用作用於測定生物活性之標準物及試劑。在穩定同位素之情形下，該等化合物可具有有利地改良生物、藥理或藥代動力學性質的潛能。

本發明之某些化合物可以兩性離子形式存在且本發明包括該等化合物之每一兩性離子形式及其混合物。

本發明之化合物可以醫藥上可接受之鹽形式存在。本文所用術語「醫藥上可接受之鹽」代表本發明化合物之鹽或兩性離子形式，其具有水溶性或油溶性或可分散，其在合理醫學判斷範疇內適用於與患者之組織接觸而無過度毒性、刺激性、過敏反應、或其他問題或併發症，與合理的效益/風險比相稱，且對其預期用途有效。該等鹽可在化合物之最終分離及純化期間或單獨藉由使適宜氮原子與適宜酸反應製得。代表性酸加成鹽包括乙酸鹽、己二酸鹽、藻酸鹽、檸檬酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、二葡萄糖酸

鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、甲酸酯、富馬酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、均三甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、伸萆基磺酸鹽、菸酸鹽、2-萆磺酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-萆基丙酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、三氯乙酸鹽、三氯乙酸鹽、磷酸鹽、麩胺酸鹽、碳酸氫鹽、對甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。可用於形成醫藥上可接受之加成鹽之酸的實例包括諸如氫氯酸、氫溴酸、硫酸及磷酸等無機酸及諸如草酸、馬來酸、琥珀酸及檸檬酸等有機酸。

鹼加成鹽可在化合物之最終分離及純化期間藉由使羧基與適宜鹼(例如金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽)或氫或有機一級、二級或三級胺反應製得。醫藥上可接受之鹽的陽離子包括鋰、鈉、鉀、鈣、鎂及鋁、以及無毒性四級胺陽離子，例如銨、四甲基銨、四乙基銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基六氫吡啶、N-甲基嗎啉、二環己胺、普魯卡因(procaine)、二苳基胺、N,N-二苳基苯乙胺及N,N'-二苳基乙二胺。可用於形成鹼加成鹽之其他代表性有機胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、六氫吡啶及哌嗪。

在可作為粗化學品投與治療有效量之式(I)化合物以及其醫藥上可接受之鹽用於療法中時，可呈遞作為醫藥組合物之活性成份。因此，本發明進一步提供醫藥組合物，其包

括治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、及一或多種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽係如上文所述。載劑、稀釋劑或賦形劑在與調配物其他成份相容意義上必須為「可接受的」且對其受體無害。根據本發明之另一態樣，亦提供用於製備醫藥調配物之方法，其包括混合式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

用以達成治療效果之式I化合物之劑量將不僅取決於諸如患者之年齡、體重及性別及投與模式等因素，而且亦取決於期望之 β -AP降低程度及用於所關心之特定病症或疾病的特定化合物的功效。亦預計可以單位劑型投與特定化合物之治療及劑量且單位劑型可由熟習此項技術者相應地調節以反映相對活性程度。關於欲使用之特定劑量(及每天欲投與之次數)的決定係由醫師確定，且可藉由針對本發明之特定情況進行劑量滴定來改變以產生期望治療效果。

適用於患有或可能患有如本文所述與 β -AP生成有關之任一病況的哺乳動物(包括人類)之式I化合物或其醫藥組合物的劑量(通常為日劑量)在非經腸投與時將為約0.05 mg/kg至約10 mg/kg，且較佳約0.1 mg/kg至2 mg/kg。對於經口投與，劑量可在約0.1 mg/kg至約75 mg/kg且較佳0.1 mg/kg至10 mg/kg體重範圍內。活性成份較佳以相等劑量每天投與一至四次。然而，通常投與小劑量，且逐漸增加劑量直至確定在治療下宿主之最佳劑量為止。根據良好臨床實

踐，本發明化合物所投與之濃度量較佳可產生有效抗類澱粉效果而不會引起任何有害或不利副作用。然而，應瞭解，實際投與之化合物之量應由醫師根據有關情況確定，該等情況包括欲治療病況、所投與化合物之選擇、所選投與路徑、個別患者之年齡、體重及反應及患者症狀之嚴重程度。

醫藥調配物可適於藉由適當路徑投與，例如藉由經口(包括經頰或舌下)、直腸、鼻、局部(包括經頰、舌下或經皮)、陰道、或非經腸(包括皮下、皮內、肌內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、病灶內、靜脈內或皮內注射或輸注)路徑。該等調配物可藉由藥學技術內已知之任一方法(例如)藉由使活性成份與載劑或賦形劑結合來製得。

適於經口投與之醫藥調配物可作為諸如膠囊或錠劑等離散單元；粉劑或顆粒；存於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液；可食用發泡體或發泡物質；或水包油型液體乳液或油包水型液體乳液呈遞。

舉例而言，對於呈錠劑或膠囊形式之經口投與，可組合活性藥物組份與口服無毒性之醫藥上可接受之惰性載劑(例如乙醇、甘油、水及諸如此類)。粉劑係藉由將化合物粉碎至適宜微細尺寸並與相似粉碎之醫藥載劑(例如可食用碳水化合物，例如澱粉或甘露醇)混合製得。亦可存在矯味劑、防腐劑、分散劑及著色劑。

膠囊係藉由製備如上述粉末混合物並填充成型明膠外殼來製得。可在填充操作之前向粉末混合物中添加助流劑及

潤滑劑(例如膠質氧化矽、滑石粉、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或固體聚乙二醇)。亦可添加崩解劑或增溶劑(例如瓊脂、碳酸鈣或碳酸鈉)以在攝入膠囊時改良藥劑之可用性。

此外，若期望或需要，亦可向混合物中納入適宜黏合劑、潤滑劑、崩解劑及著色劑。適宜黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖(例如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米甜味劑、天然及合成膠(例如阿拉伯膠、磺基膠或藻酸鈉)、羧甲基纖維素、聚乙二醇及諸如此類。該等劑型中使用之潤滑劑包括油酸鈉、氯化鈉及諸如此類。崩解劑包括(但不限於)澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、黃原膠及諸如此類。錠劑係藉由(例如)製備粉末混合物、製粒或擊壓、添加潤滑劑及崩解劑及壓製成錠劑來調配。粉末混合物係藉由混合適宜粉碎之化合物與上述稀釋劑或鹼、及視情況黏合劑(例如羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙基吡咯啉酮)、溶液阻滯劑(例如石蠟)、再吸收加速劑(例如四級鹽)及/或吸收劑(例如膨潤土、高嶺土(kaolin)或磷酸氫鈣)製得。粉末混合物可藉由用黏合劑(例如糖漿、澱粉膏糊、阿卡迪亞(acadia)黏液或纖維素或聚合物材料之溶液)潤濕並經由網篩壓縮來製成顆粒。作為製粒之替代方案，可使粉末混合物通過錠劑機且結果係破碎為顆粒之不完美形成之擊壓物。可借助添加硬脂酸、硬脂酸鹽滑石粉或礦物油對顆粒進行潤滑以防止黏至錠劑形成模具。隨後將經潤滑混合物壓製成錠劑。亦可將本發明組合物與自由流動惰性載劑組合並直接壓製成錠劑而不經歷製粒或擊壓步驟。亦

可提供由蟲膠之密封殼、糖或聚合物材料之塗層及蠟之拋光塗層組成的澄清或不透明保護塗層。可向該等塗層中添加染料以區分不同單位劑量。

諸如溶液、糖漿及酞劑等口服液可製成劑量單元形式，以使給定量含有預定量之化合物。糖漿可藉由將化合物溶解於經適當調味之水溶液中製得，而酞劑係經由使用無毒性媒劑製得。亦可添加增溶劑及乳化劑(諸如乙氧基化異硬脂基醇及聚氧化乙烯山梨醇醚)、防腐劑、矯味添加劑(諸如薄荷油或天然甜味劑或糖精或其他人造甜味劑及諸如此類)。

若需要，則供經口投與之劑量單元調配物可經微囊化。亦可藉由(例如)在聚合物、蠟或諸如此類中塗佈或包埋顆粒材料來製備調配物以延長或延緩釋放。

式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽亦可以脂質體遞送系統形式(例如小單室囊泡、大單室囊泡及多室囊泡)投與。脂質體可自各種磷脂形成，例如膽固醇、硬脂胺、或磷脂醯膽鹼。

式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽亦可藉由使用單株抗體作為偶合化合物分子之個別載劑遞送。該等化合物亦可與作為可靶向藥物載劑之可溶性聚合物偶合。該等聚合物可包括聚乙炔基吡咯啉酮、吡喃共聚物、聚羥丙基甲基丙烯酸醯胺苯酚、聚羥乙基天冬醯胺苯酚、或經棕櫚醯殘基取代之聚環氧乙烷聚離胺酸。此外，該等化合物可與一類可用於達成藥物受控釋放之生物可降解聚合物偶合，例如，

聚乳酸、聚 ϵ 己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫吡喃、聚氰基丙烯酸酯、及水凝膠之交聯或兩親性嵌段共聚物。

適於經皮投與之醫藥調配物可作為意欲保持與受體表皮長期密切接觸之離散貼片呈遞。舉例而言，活性成份可藉由離子透入法自貼片遞送，如在Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)中所概述。

適於局部投與之醫藥調配物可調配成軟膏、乳霜、懸浮液、洗劑、粉劑、溶液、膏糊、凝膠、噴霧、氣溶膠或油狀物。

對於眼睛或其他外部組織(例如嘴及皮膚)治療而言，該等調配物較佳作為局部軟膏或乳霜施用。在調配於軟膏中時，活性成份可與石蠟或水混溶軟膏基質一起使用。或者，可用水包油型乳霜基質或油包水型基質將活性成份調配於乳霜中。

適於局部投與眼睛之醫藥調配物包括滴眼劑，其中活性成份溶於或懸浮於適宜載劑、尤其水性溶劑中。

適於局部投與口中之醫藥調配物包括菱形錠劑、香錠及漱口水。

適於直腸投與之醫藥調配物可以栓劑或灌腸劑形呈遞。

適於經鼻投與之醫藥調配物(其中載劑係固體)包括粗粉，其以鼻吸入方式投與，即，藉由經鼻腔自保持靠近鼻子處之含粉末容器快速吸入。適用於以鼻噴霧或滴鼻劑形式投與之調配物(其中載劑係液體)包括活性成份之水溶液

或油溶液。

適於藉由吸入投與之醫藥調配物包括微細粒子粉塵或薄霧，其可借助各種類型之計量之劑量加壓氣溶膠、噴霧器或吹入器生成。

適於陰道投與之醫藥調配物可以陰道栓劑、棉球、乳霜、凝膠、膏糊、發泡體或噴霧調配物形式呈遞。

適於非經腸投與之醫藥調配物包括水性及非水性無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及可使調配物與預期受體之血液等滲的溶質；及水性和非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑及增稠劑。該等調配物可以單元劑量或多劑量容器(例如，密封安瓿及小瓶)呈遞且可儲存於冷凍乾燥(凍乾)條件下，僅需在即將使用前添加無菌液體載劑(例如，注射用水)。可自無菌粉劑、顆粒及錠劑製備臨時注射溶液及懸浮液。

應理解，考慮到所述調配物之類型，除上文特別提及之成份外，調配物亦可包括業內習用之其他試劑，例如彼等適於經口投與者可包括矯味劑。

現將結合某些實施例闡述本發明，該等實施例並不意欲限制其範疇。相反，本發明涵蓋如申請專利範圍之範疇內可包括之所有替代形式、改良形式及等效物。因此，以下實例(其包括具體實施例)將闡釋本發明之一種實踐，應理解，該等實例係出於闡釋某些實施例之目的且經呈遞以提供據信最有用且容易理解其程序及概念性態樣之說明者。

本申請案之化合物可使用下述方法以及合成有機化學業

內已知之合成方法或如彼等熟習此項技術者所瞭解之其變化形式來合成。較佳方法包括(但不限於)下文所述方法。本文中引用之所有參考文獻的全文皆以引用方式併入本文中。

該等化合物可使用此部分中闡述之反應及技術製得。該等反應係在適合於所用試劑及材料且適於進行轉化反應之溶劑中進行。同樣，在下述合成方法之說明中，應理解，所有提出之反應條件(包括溶劑、反應氣體氛圍、反應溫度、實驗持續時間及工作程序之選擇)均係選擇為用於該反應之標準條件，其應很容易由熟習此項技術者容易識別。熟習有機合成技術者應理解，分子之不同部分上存在之官能團必須與所提出試劑及反應相容。熟習此項技術者應很容易明瞭針對該與反應條件相容之取代基的限制及隨後必需採用之替代方法。

用於合成本發明化合物之起始材料已為彼等熟習此項技術者已知且很容易製造或可自市售商品取得。

下文闡述之以下方法係提供用於闡釋目的，並無意限制申請專利範圍之範疇。應咸了解，可能需要製備使用習用保護基團保護官能團之化合物，隨後再移除該保護基團，以提供本發明化合物。彼等熟習此項技術者已知關於根據本發明之保護基團的使用之詳細內容。

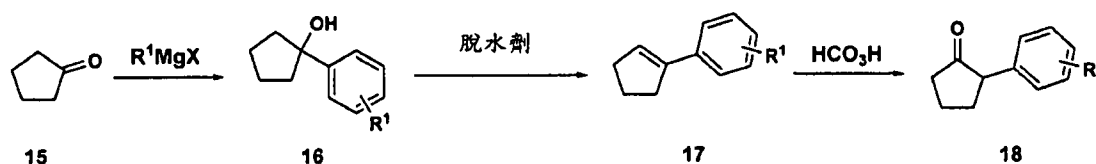
本申請案中(尤其包括用於以下闡釋性方案及實例中)使用之縮寫已為彼等熟習此項技術者所熟知。其中有些縮寫如下：

本說明書及實例中所用之化學縮寫係如下定義：「dba」為二亞苄基丙酮；「*t*-Bu」為第三丁基；「DCM」為二氯甲烷；「LDA」為二異丙基胺化鋰；「Ph」為苯基；「TFA」為三氟乙酸；「Et」為乙基；「DMF」為N,N-二甲基甲醯胺；「OAc」為乙酸酯；「h」為小時，「min」為分鐘；且「THF」為四氫呋喃。

用於生成本揭示內容之化合物之方法的實例闡釋於方案1至21中。

以下方案概述合成用於製備標題化合物之2,4-二氯-7-芳基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶的不同路徑。如方案1上所闡釋，環戊酮15可與多種芳基鹵化鎂反應以生成三級醇16。在脫水劑(例如礦物酸或亞硫醯氯)存在下，該等三級醇可經歷水之消除以產生烯烴17。在用過氧化劑(例如過甲酸)處理時，烯烴17可轉換為2-芳基環戊酮18。 Abu Thaher, B.; Koch, P.; Del Amo, V.; Knochel, P.; Laufer, S. *Synthesis* 2008, 2, 225-228。

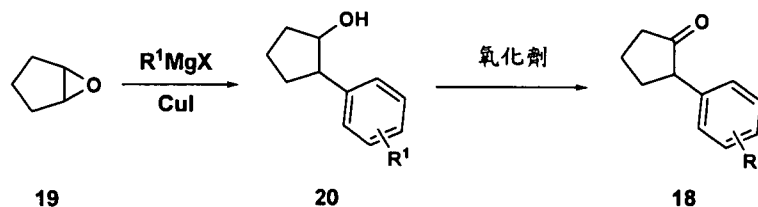
方案1



或者，如方案2中所指示，2-芳基環戊酮18可藉由以下方式製得：在銅鹽(例如碘化銅)存在下藉由用各種芳基鹵化鎂處理氧化環戊烯19，之後氧化所得醇20。該氧化可藉由彼等熟習此項技術者已知之多種氧化劑實施，其中藉由

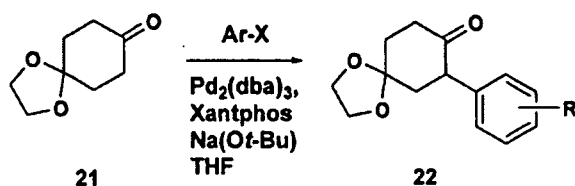
使用戴斯-馬丁(Dess-Martin)過碘烷達成優異結果。Dess, D. B.; Martin, J.C. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 4155-4156。

方案2

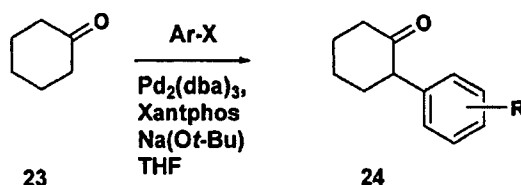


用於製備技術方案1之化合物的額外酮可使用O. Dirat等人，*Tetrahedron Letters*, 2006,47, 1295中闡述之方法製得。闡述於方案3中之此方法取決於可用酮21之 α -芳基化 (Fox等人，*Journal of the American Chemical Society*, 2000, 122, 1360)，該等酮在4位處納入縮醛或縮酮。相應酮起始材料21有市售或可容易地由彼等熟習此項技術者製得，且可使用多種縮醛，包括所示乙二醇縮酮或其他醇 (包括1,3-丙二醇、甲醇、乙醇及其他醇)之縮酮。此化學過程相等地運作良好以生成未經取代之 α -芳基酮24。

方案3



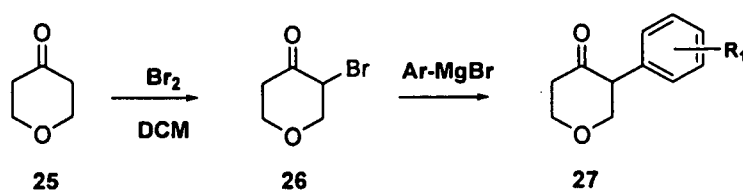
其中 X = Br, I



其中 X = Br, I

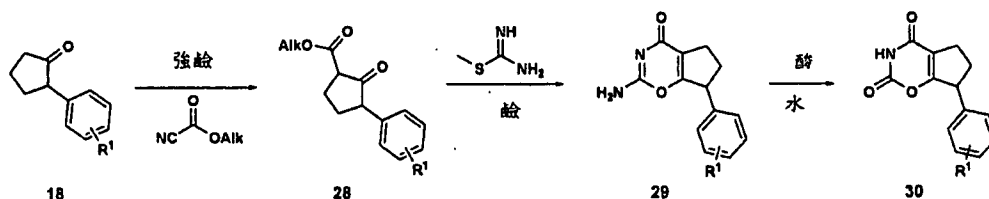
額外 α -芳基酮可使用方案4中所示化學過程製得，其中通常使用存於二氯甲烷中之溴或吡咯啶氫三溴化物作為溴化劑溴化四氫-4H-吡喃-4-酮。隨後可使所得 α -溴酮與格氏 (Grignard) 試劑反應，且在芳基遷移後，獲得期望 α -芳基酮 27。

方案4



如方案5中所指示，可用強鹼(例如LDA)使2-芳基環戊酮 18去質子化並用甲酸烷基氰基酯處理以產生酮酯 28，其在與2-甲基-2-異硫脲反應時提供2-胺基-7-芳基-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-4(5H)-酮 29。後面的化合物經歷酸催化之水解以形成7-芳基-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮 30。Larsen, J. S.; Christensen, L.; Ludvig, G.; Jørgensen, P. T.; Pedersen, E. B.; Nielsen, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 2000, 3035-3038。

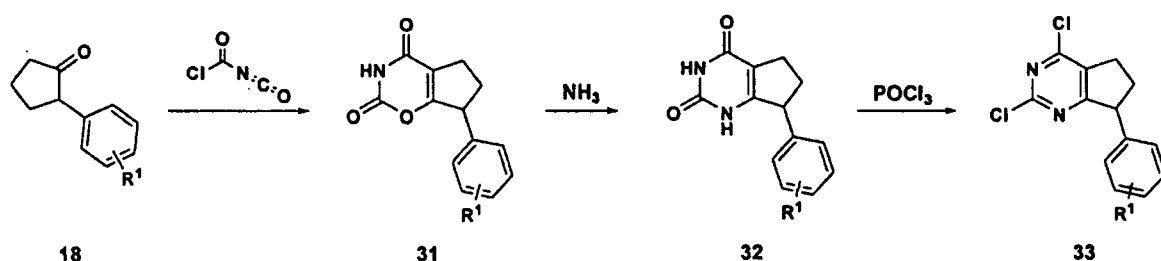
方案5



或者，7-芳基-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮 31可藉由2-芳基環戊酮 18與N-(氰羰基)異氰酸酯反應

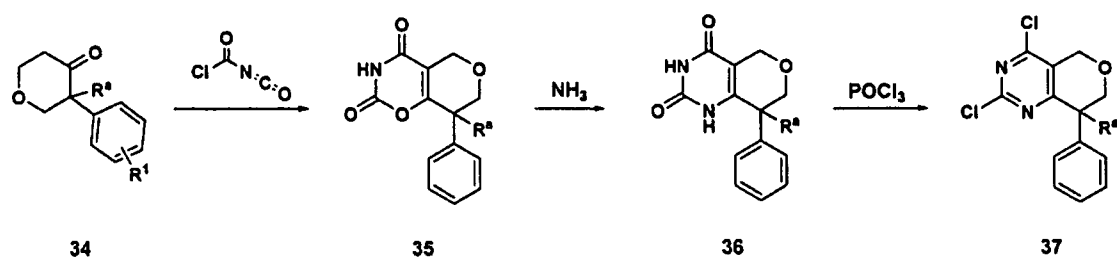
獲得(方案6)。隨後用氨水處理7-芳基-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3*H*,5*H*)-二酮31，之後用磷酰氯氯化，從而提供2,4-二氯-7-芳基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶33。

方案6

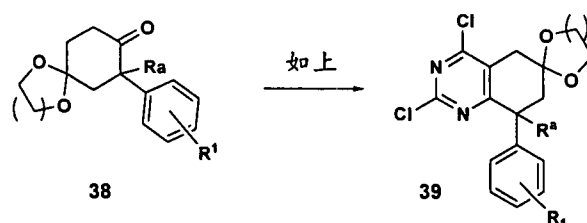


可以類似於方案6中所述合成之方式使額外酮與*N*-(氯羰基)異氰酸酯反應，從而提供額外噁嗪二酮35，其可與氨反應以提供嘧啶二酮36(方案7)。隨後氯化，從而提供中間體二氯化物37。可以類似方式使用方案3中生成之縮酮保護之酮實施此化學過程，從而製備相應稠合二氯嘧啶(方案8)。

方案7

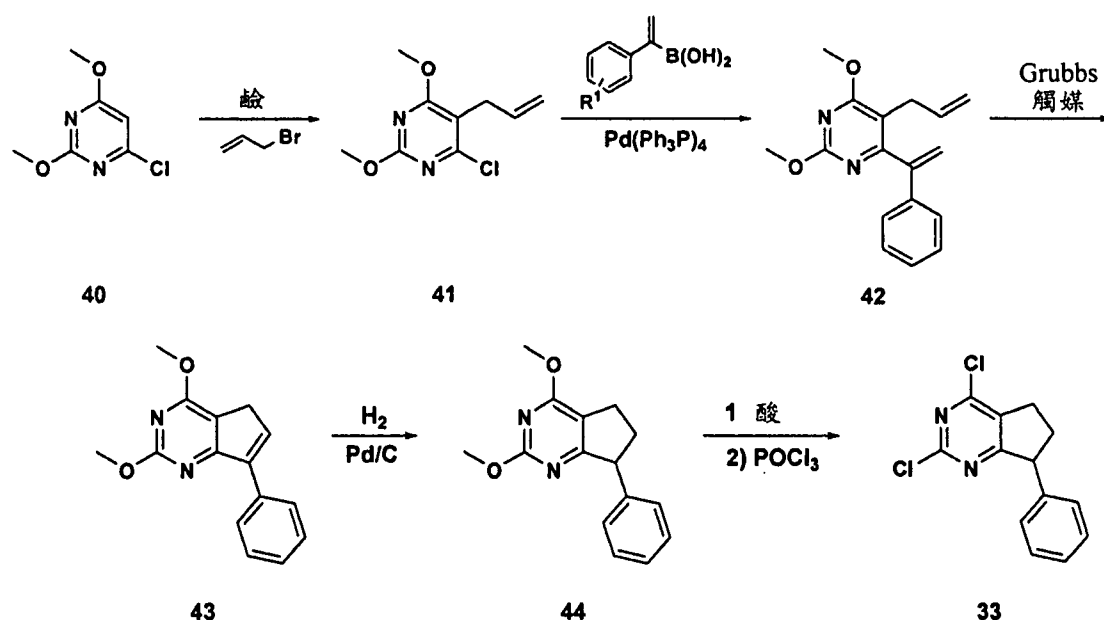


方案8



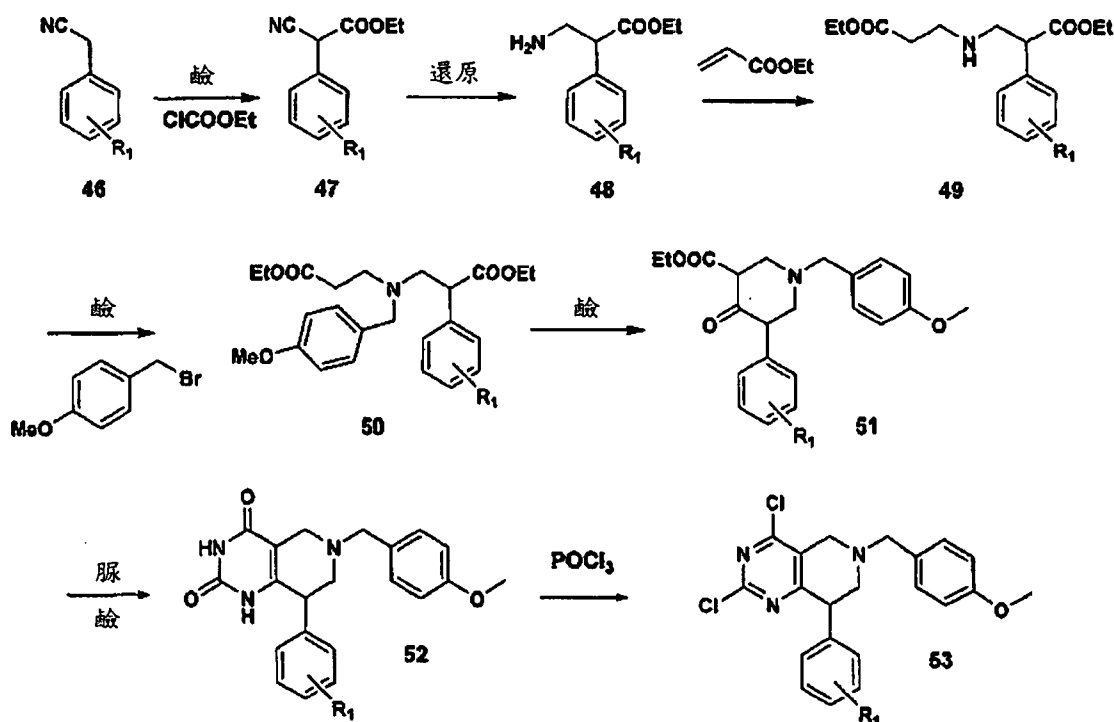
2,4-二氯-7-芳基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶33之合成亦可根據方案9上所述途徑實施。可將4-氯-2,6-二甲氧基嘧啶40用強鹼(例如正丁基鋰或2,2,6,6-四甲基六氫吡啶)去質子化，且用烯丙基溴化物驟冷，從而產生5-烯丙基-4-氯-2,6-二甲氧基嘧啶41。Nencka, R.; Votruba, I.; Hřebabecký, H.; Jansa, P.; Tloušťová, E.; Horská, K.; Masojídková, M.; Holý, A. *J. Med. Chem.* 2007, 50, 6016-6023。後面的化合物可與 α -苯乙烯基硼酸在鈀觸媒(例如四(三苯基膦)鈀)存在下反應，從而提供式42之化合物，其可在Grubbs條件下經歷閉環烯烴複分解以形成2,4-二甲氧基-7-芳基-5H-環戊并[d]嘧啶43。Grubbs, R. H. *Handbook of Metathesi*, 2003，第一版，Wiley-VCH。可還原化合物43中之雙鍵以產生2,4-二甲氧基-7-芳基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶44，其在酸催化之水解後，之後用磷醯氯氯化，從而提供中間體33。

方案9



技術方案1之化合物之類別的額外成員可如方案10中所示製得。羧化苄腈，之後使用金屬催化(炭載鈀或類似方法)簡單還原，從而提供經取代之 β -胺基酯48。與丙烯酸酯縮合，從而提供中間體49，中間體49可在氮上烷基化以直接提供 R^d 取代基，或可使用所示化學過程經對甲氧基苄基保護且稍後脫除保護基並引入 R^d 。隨後在鹼(通常為KOt-Bu)存在下環化中間體50以提供 β -酮酯51。在鹼性條件下使 β -酮酯51與脲縮合，從而提供嘧啶二酮中間體52，隨後可在標準條件下對其進行氯化以提供二氯化物53。可以常用方式將此二氯化物轉化為技術方案1之化合物(見下頁)。

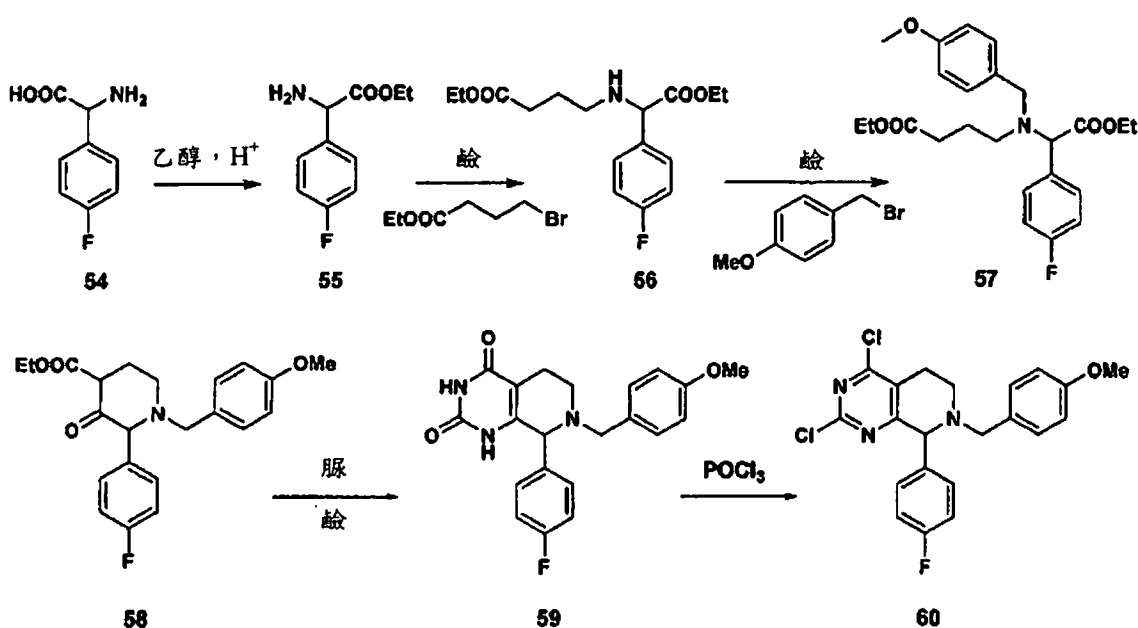
方案10



技術方案1之化合物之類別的額外成員可如方案11中所示製得。酯化胺基酸，之後用4-溴丁酸乙酯烷基化，從而提供中間體56，中間體56可在氮上烷基化以直接提供 R^d 取

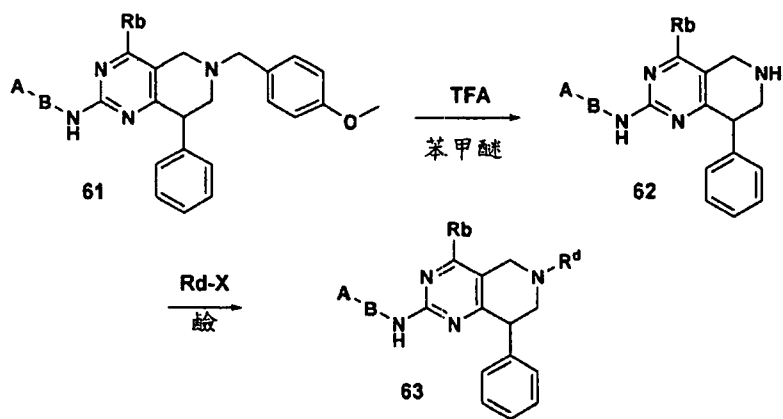
代基，或可使用所示化學過程經對甲氧基苄基保護且稍後脫除保護基並引入 R^d 。隨後在鹼(通常為 $KOt-Bu$)存在下環化中間體57以提供 β -酮酯58。在鹼性條件下使 β -酮酯58與脲縮合，從而提供嘧啶二酮中間體59，隨後可在標準條件下對其進行氯化以提供二氯化物60。可以常用方式將此二氯化物轉化為技術方案1之化合物(見下頁)。

方案11

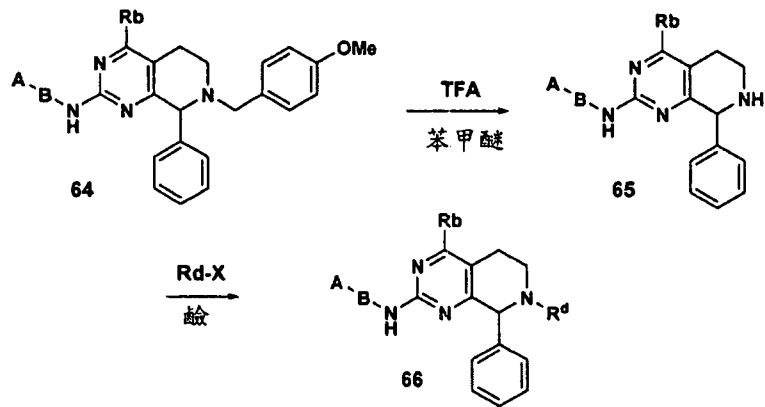


如方案12中所示，可藉由(例如)強酸(在作為陽離子清除劑之苯甲醚存在下為TFA)之作用使用於保護結構61之化合物上之氮原子的二甲氧基苄基去保護，從而提供游離胺，隨後可藉由(例如)醯化、磺醯基化或烷基化以常用方式使其進一步衍生，從而製備技術方案1之額外化合物。類似地，如方案13中所示之胺位置異構體64參與相同化學過程，從而獲得額外類別之技術方案1之化合物。

方案 12

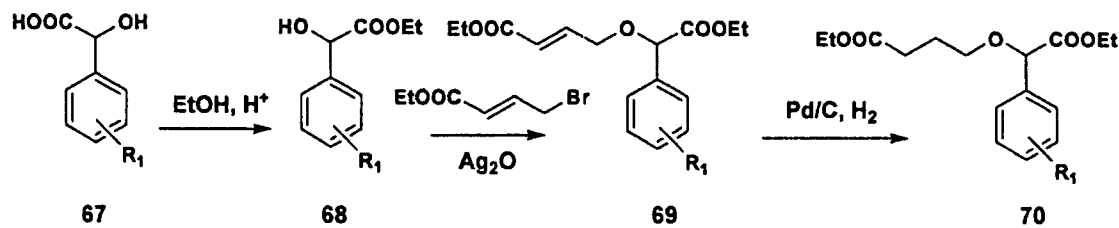


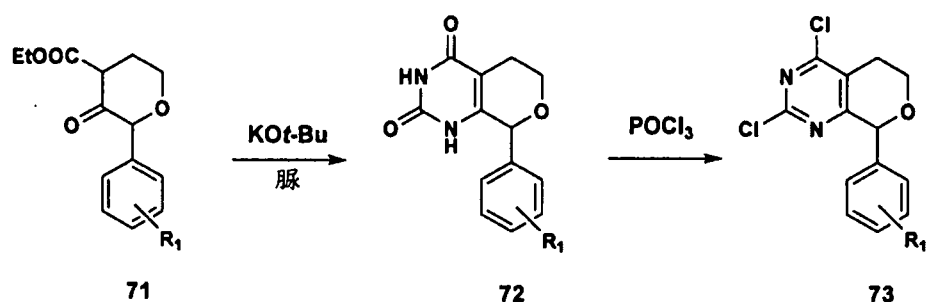
方案 13



其他類似物可藉由方案14中詳述之化學過程製得。在Fisher條件下自市售羧酸67形成酯，之後在氧化銀(I)催化下使醇烷基化。還原烯烴並環化，從而產生β-酮酯71。用KOt-Bu及脲形成嘓啶二酮，之後用POCl₃氯化，從而產生二氯化物73，如方案19中所述將其繼續處理成技術方案1之化合物。

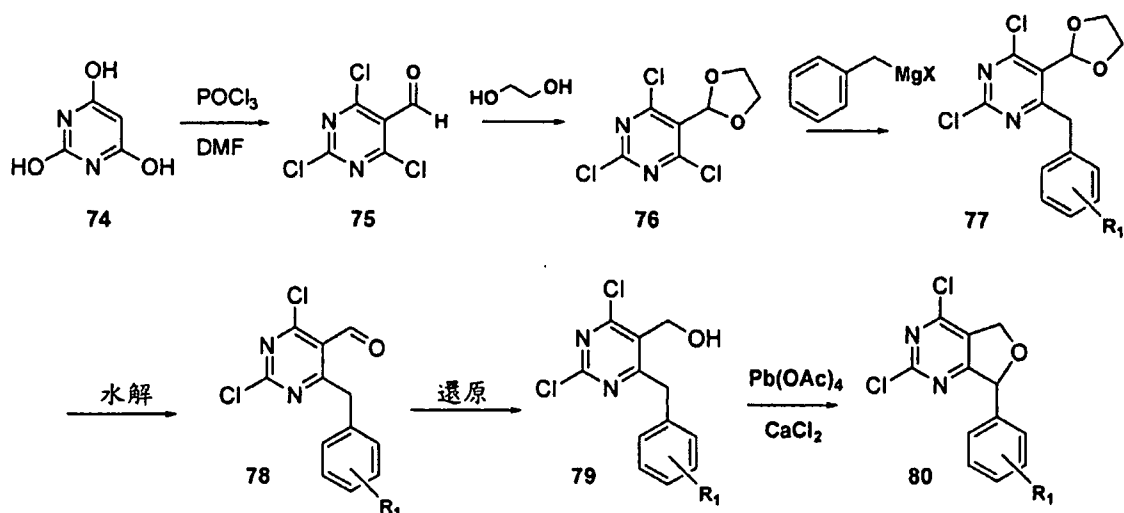
方案 14





額外類似物可使用方案15中所示化學過程製得。使嘧啶-2,4,6-三醇與 POCl_3 在 DMF 中反應，從而提供氯化醛 75。保護醛，之後與格氏試劑反應以生成二氯化物試劑 77。在水解去保護並將醛還原成醇後，可藉由四乙酸鉛作用使四氫呋喃環閉合，從而提供經取代之二氯化物 80，隨後可根據下述方法使用其製備技術方案1之其他化合物。

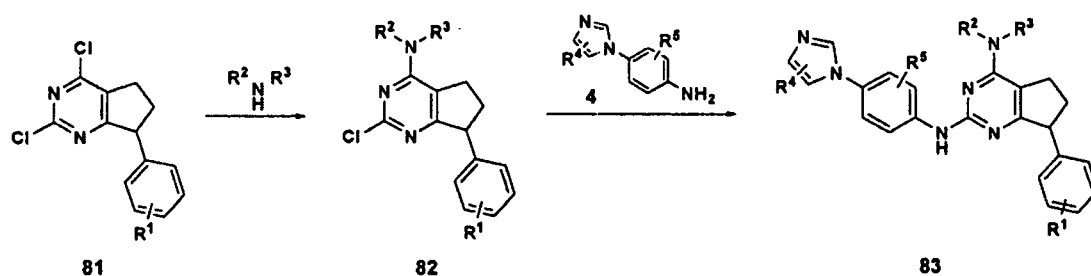
方案15



2,4-二氯-7-芳基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶81選擇性與一級胺及二級胺反應，從而產生2-胺基衍生物82，可在加熱下使其與苯胺4偶合以形成標題化合物83(方案16)。該偶合可在酸性條件下(例如使用乙酸)或在鹼性條件下(例如使用氫化鈉)實施。或者，該偶合可在金屬催化下利用文獻中已知之條件、例如在強鹼(NaOt-Bu)或 Na_2CO_3 存在下在

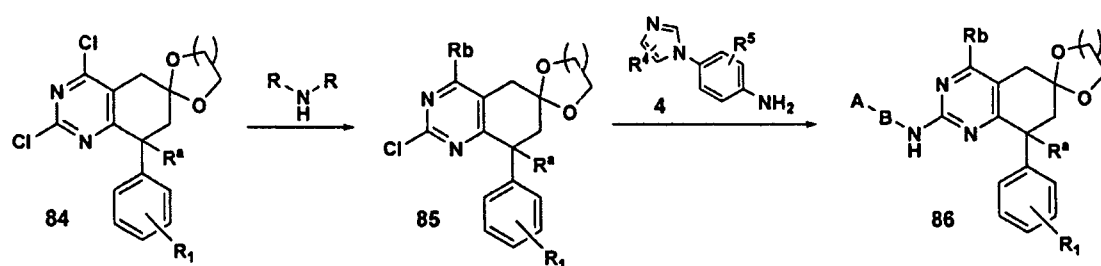
水性共溶劑混合物(通常為 THF/水 或 二噁烷/水)中使用鈀 Xantphos 觸媒來完成。

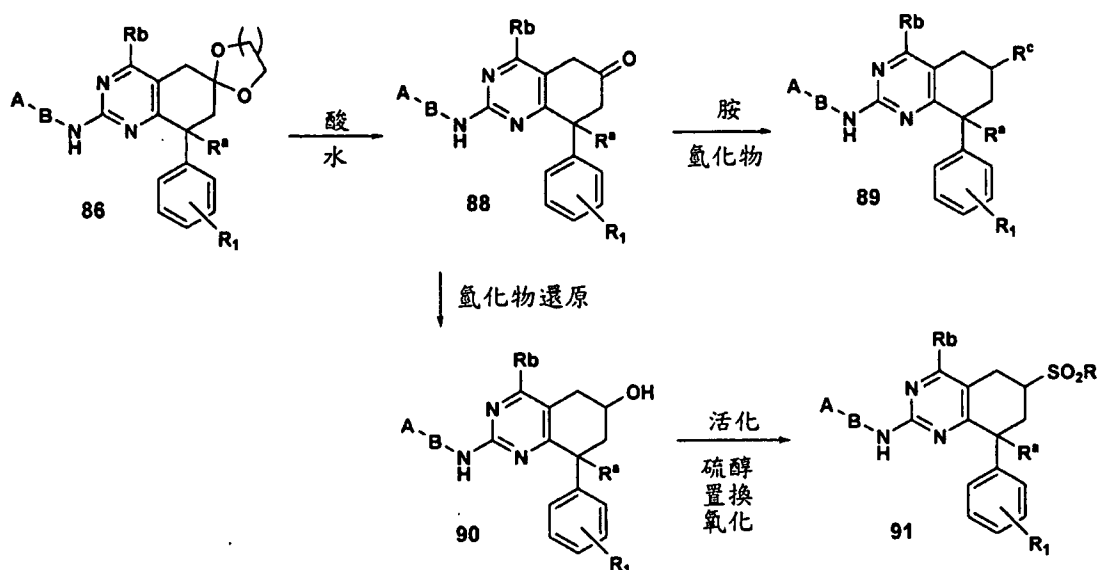
方案 16



技術方案 1 之額外化合物可藉由以已經闡述用於製備中間體 86 之方式使適當含有縮酮之二氯化物與胺及苯胺來製得(方案 17)。利用(例如)水性酸使縮酮去保護，從而生成酮 88，其係用於生成其他化合物之極為有用之中間體。可在還原條件下(還原性烷基化)直接縮合酮與胺以製備經取代之胺化合物 89。或者，可用氫化物試劑(例如 NaBH_4 或 LiAlH_4)還原酮以提供醇。可將醇 90 活化為(例如)甲烷磺酸酯，且隨後用親核劑(包括硫醇、疊氮化物或其他親核劑)置換。將硫醇氧化，從而製備亞砷及砷。將疊氮化物還原，從而容易地生成胺，該胺亦可進一步烷基化以生成技術方案 1 之額外化合物。

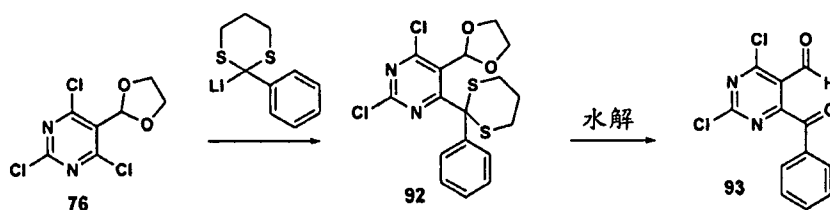
方案 17

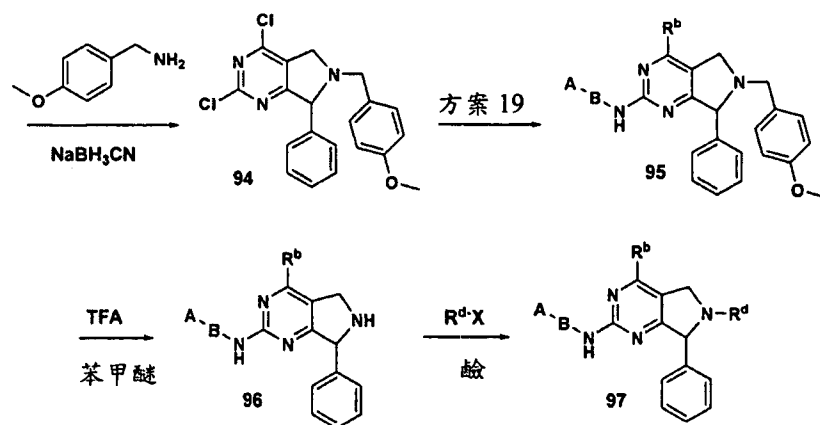




方案18中闡述製備技術方案1之類似物之額外方法。再次以醛76開始，添加鋰化苯基二噻烷，從而提供中間體92。使保護基團去保護，從而提供酮醛93，可藉由依序還原烷基化使其閉合成經取代之吡咯啉94。胺可直接引入期望 R^d 取代基，或如該方案中所述，可使用引入保護基團(包括4-甲氧基苄基)之胺。根據本文方法，可將由此獲得之二氯化物轉換成技術方案1之化合物。隨後可藉由如下方式製備額外類似物：使用彼等業內已知之方法(例如TFA與苯甲醚作為陽離子清除劑)使4-甲氧基苄基去保護，之後使用已知方法額外烷基化、醯化或磺醯基化。

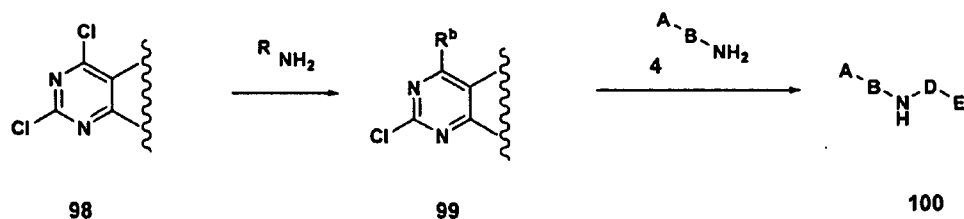
方案18





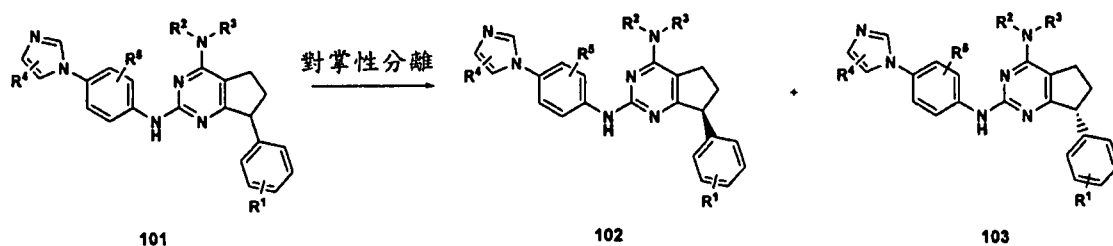
可以一般方式將使用上述方法或業內已知之其他方法製得之額外嘧啶二氯化物轉化成技術方案1之額外類似物，如方案19中所展示。使嘧啶二氯化物與胺反應以提供氯化物99，其對應於技術方案1中所述之結構D-E，其中將結構D-E附接至ABNH片段之鍵活化為可置換氯基團。隨後根據前述方法藉由使氯化物99與苯胺ABNH₂縮合來製備技術方案1之標題化合物(方案16)。

方案19



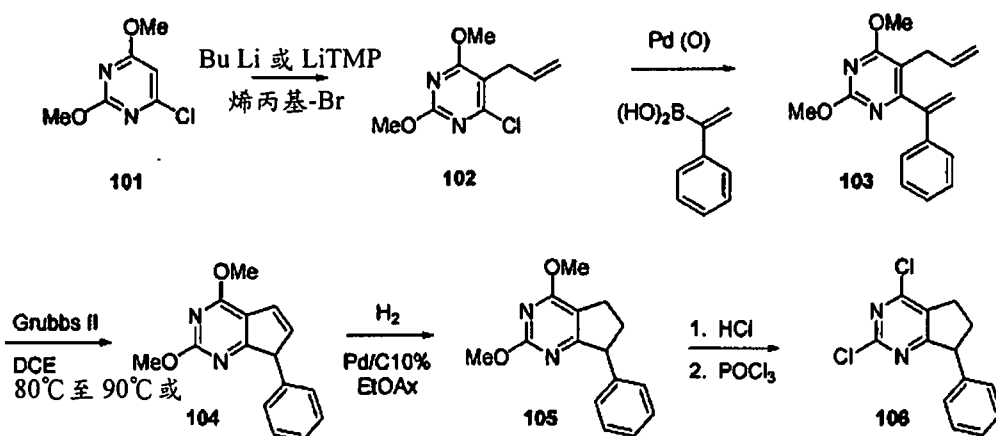
可藉由合理之熟習此項技術者已知的對掌性方法分離外消旋標題化合物，從而提供個別對映異構體(方案20)。此展示於下文環戊并[d]嘧啶系列中，但相等地適於本文所述之其他外消旋化合物。

方案20



方案20中展示生成技術方案1之化合物的額外方法。可使用丁基鋰或四甲基六氫吡啶鋰使市售4-氯-2,6-二甲氧基嘧啶101去質子化，之後烯丙基化以生成經保護嘧啶102。在鈀催化下 Suzuki 偶合苯基乙烯基硼酸，從而提供二烯103，其可藉由使用標準條件利用 Grubbs II 觸媒閉環複分解有效環化。隨後可還原烯烴以提供中間體105。在標準條件下去保護並氯化，從而提供製備二氯化物106之額外途徑，可使用方案19中所示化學過程將該等二氯化物106轉化為技術方案1之化合物。

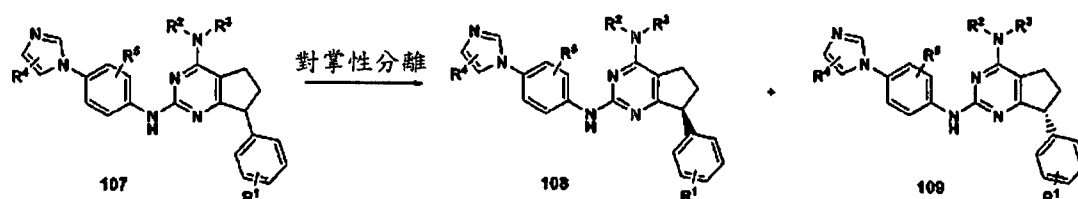
方案20



可藉由合理之熟習此項技術者已知的對掌性方法分離外消旋標題化合物，從而提供個別對映異構體(方案21)。此

展示於下文環戊并[d]嘧啶系列中，但相等地適於本文所述之其他外消旋化合物。

方案 21



「HPLC」係本文中用於高壓液相層析之縮寫。「LC-MS」係指根據HPLC之定義利用質譜檢測器實施之高壓液相層析。HPLC溶劑條件：在闡述為在「標準條件」下實施時，試樣溶於甲醇(1 mg/mL)中並使用梯度程式利用流速為1.0 mL/min之溶劑運行。反相製備型HPLC：在闡述為在「標準條件」下實施時，試樣(約20 mg)溶於甲醇(10 mg/mL)中並在30 mm×100 mm Waters-Atlantis S5管柱上使用自存於緩衝液A中之0 %至100 %緩衝液B(緩衝液A= 10% CH₃OH/90% 水 /0.1% TFA且緩衝液B=90% MeOH/10% 水 /0.1% TFA)之10分鐘梯度洗脫以40 mL/分鐘純化。

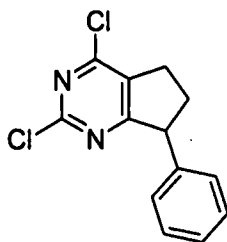
利用Bruker 400或500分光計獲得質子NMR譜。數據係參照選用的溶劑。

所提供實例意欲幫助進一步理解本發明。所用特定材料、物質及條件意欲進一步闡釋本發明之具體實施例且不限其合理範疇。

中間體之合成

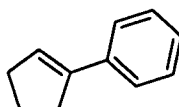
製備物G

2,4-二氯-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



中間體 G(1)

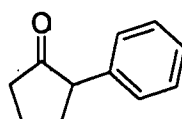
環戊烯基苯



向溴化苯鎂存於醚中之 3.0 M 溶液 (49.7 mL, 149 mmol) 中
 添加 THF (300 mL)。向此溶液中添加冷卻至 0°C 之環戊酮
 (13.23 mL, 149 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌 30
 min，隨後於回流溫度下攪拌 2 h。添加冰 (20 g)，之後添
 加 6 N HCl，直至沉澱溶解為止。用醚萃取產物。將合併
 之醚層用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，經無水硫酸鎂乾燥並過
 濾。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化殘餘
 物，從而產生無色油狀環戊烯基苯 (21.49 g, 149 mmol，
 100% 產率)。LC-MS $(M+H)^+ = 145.1$ 。 ^1H NMR (500 MHz,
 CDCl_3) δ ppm 7.48 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.35 (2H, t, $J=7.8$
 Hz), 7.22 - 7.27 (1H, m), 6.22 (1H, t, $J=2.1$ Hz), 2.70 - 2.80
 (2H, m), 2.52 - 2.64 (2H, m), 2.01 - 2.12 (2H, m)。

中間體 G(2)

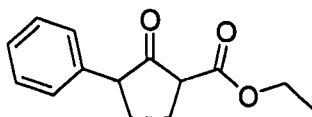
2-苯基環戊酮



將30%過氧化氫(23 mL, 149 mmol)及85%甲酸(100 mL, 2619 mmol)之混合物於40℃下加熱15分鐘。將混合物小心地添加至環戊烯基苯(21.49 g, 149 mmol)中並將所得兩相系統於室溫下劇烈攪拌4 h。在開始時觀察到放熱反應。在攪拌結束時，溶液變得均勻。小心地用飽和碳酸氫鈉水溶液驟冷反應混合物。用醚萃取產物。將合併之醚層經無水硫酸鎂乾燥並過濾。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化產物，從而產生褐色油狀2-苯基環戊酮(19.995 g, 125 mmol, 84 %產率)。LC-MS $(M+H)^+=161.0$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.38 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.30-7.35 (2H, m), 7.19 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 3.28 - 3.37 (1H, m), 2.71 (1H, td, $J=4.6, 2.7$ Hz), 2.58-2.63 (1H, m), 2.43-2.55 (1H, m), 2.29 (1H, ddd, $J=19.0, 10.5, 9.0$ Hz), 2.07-2.21 (1H, m), 1.88-1.99 (1H, m)。

中間體 G(3)

2-側氧基-3-苯基環戊烷甲酸乙酯

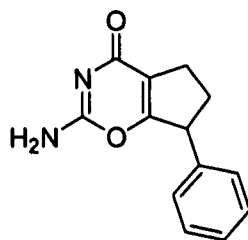


於-78℃下向二異丙基胺(6.62 mL, 46.8 mmol)存於THF (200 mL)中之溶液中添加正丁基鋰存於己烷中之1.6 M溶液(29.3 mL, 46.8 mmol)。將該溶液於-78℃下攪拌30 min並用2-苯基環戊酮(5 g, 31.2 mmol)存於50 mL無水THF中之溶液處理。在-78℃下攪拌30 min後，向反應混合物中添加

氨基甲酸乙酯 (3.36 mL, 34.3 mmol)。在攪拌下經 3 h 將所得溶液升溫至 25°C。將反應混合物用 10 mL 水驟冷，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮，並藉由矽膠上管柱層析純化，從而提供無色油狀 2-側氧基-3-苯基環戊烷甲酸乙酯 (5.3 g, 22.82 mmol, 73 % 產率)。LC-MS $(M+K)^+ = 273.2$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.32-7.39 (2H, m), 7.25-7.31 (1H, m), 7.19-7.25 (2H, m), 4.18-4.32 (2H, m), 3.29-3.55 (2H, m), 1.87-2.62 (4H, m), 1.28-1.39 (3H, m)。

中間體 G(4)

2-氨基-7-苯基-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-4(5H)-酮

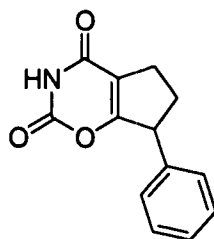


將 2-甲基-2-異硫脲硫酸鹽 (1.336 g, 9.61 mmol) 溶解於水 (10 mL) 中並添加 KOH (1.128 g, 20.10 mmol)。在攪拌下添加 2-側氧基-3-苯基環戊烷甲酸乙酯 (2.03 g, 8.74 mmol) 並將反應混合物於室溫下攪拌過夜。將反應混合物過濾，用水及醚洗滌，並經無水硫酸鈉乾燥，從而提供白色固體狀 2-氨基-7-苯基-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-4(5H)-酮 (1.22 g, 5.35 mmol, 61.2 % 產率)。LC-MS $(M+H)^+ = 229.1$ 。 ^1H NMR (500 MHz, 二甲亞砜- d_6) δ ppm 7.57-7.85 (2H, m), 7.08-7.47 (5H, m), 4.25-4.38 (1H, m), 1.72-2.73 (3H, m);

1.09-1.31 (1H, m)。

中間體 G(5)

7-苯基-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮



在攪拌下將2-胺基-7-苯基-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-4(5H)-酮 (900 mg, 3.94 mmol) 溶解於 3 M 鹽酸水溶液 (32 mL, 96 mmol) 中。將混合物於回流溫度下加熱 1 h。冷卻反應混合物並用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮並藉由矽膠上管柱層析純化，從而提供 7-苯基-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮 (350 mg, 1.527 mmol, 38.7% 產率)。LC-MS (M+H)⁺=230.0。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.34 (1H, br s), 7.35 (2H, t, *J*=7.3 Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.18 (2H, d, *J*=7.3 Hz), 4.20 (1H, t, *J*=7.6 Hz), 2.82-2.91 (1H, m), 2.61-2.79 (2H, m), 2.11-2.21 (1H, m)。

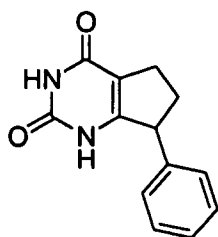
或者

將 2-苯基環戊酮 (19.995 g, 125 mmol) 及 N-(氯羰基)異氰酸酯 (23.70 g, 225 mmol) 之混合物於 58°C 下攪拌 1 h 並於 130°C 下攪拌 45 min。將所得焦油狀反應混合物溶解於乙酸乙酯中並用飽和碳酸氫鈉水溶液中中和。將有機層經無水硫

酸鎂乾燥並過濾。藉由矽膠上管柱層析純化產物，從而產生淺褐色固體狀 7-苯基-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3*H*,5*H*)-二酮(3.751 g, 16.36 mmol, 13%產率)。LC-MS ($M+H$)⁺=230.0。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.34 (1H, br s), 7.35 (2H, t, *J*=7.3 Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.18 (2H, d, *J*=7.3 Hz), 4.20 (1H, t, *J*=7.6 Hz), 2.82-2.91 (1H, m), 2.61-2.79 (2H, m), 2.11-2.21 (1H, m)。

中間體 G(6)

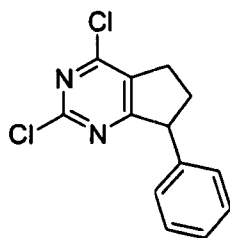
7-苯基-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-2,4(3*H*,5*H*)-二酮



將 7-苯基-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3*H*,5*H*)-二酮(3.751 g, 16.36 mmol)存於濃氨水中之溶液(80 mL, 16.36 mmol)於 350 mL 高壓燒瓶中加熱 5 h。在真空中去除溶劑，從而產生褐色固體狀 7-苯基-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-2,4(3*H*,5*H*)-二酮(3.73 g, 16.34 mmol, 100%產率)。LC-MS ($M+H$)⁺=229.1。¹H NMR (500 MHz, 二甲亞砜-*d*₆) δ ppm 7.34 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 7.26 (1H, t, *J*=7.3 Hz), 7.18 (2H, d, *J*=7.3 Hz), 5.39 (1H, br s), 4.14 (1H, d, *J*=7.3 Hz), 2.43-2.68 (2H, m), 1.80-1.88 (2H, m)。

製備物 G

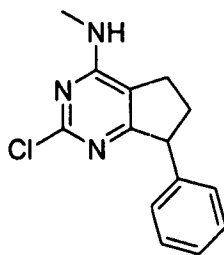
2,4-二氯-7-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶



將 7-苯基-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-2,4(3*H*,5*H*)-二酮 (1.241 g, 5.44 mmol) 存於磷醯三氯 (14.93 mL, 163 mmol) 中之溶液於微波中在 110°C 下加熱 1 h。在冰融化後，用二氯甲烷萃取產物。將合併之有機萃取物經無水硫酸鎂乾燥並過濾。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化殘餘物，從而產生淺褐色固體狀 2,4-二氯-7-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶 (3.132 g, 72%)。LC-MS (M+H)⁺=265.0。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.31-7.37 (2H, m), 7.27 (1H, d, *J*=7.0 Hz), 7.15 (2H, d, *J*=7.9 Hz), 4.44 (1H, t, *J*=8.2 Hz), 3.09-3.18 (1H, m), 2.97-3.06 (1H, m), 2.73 (1H, ddd, *J*=9.0, 4.7, 4.6 Hz), 2.26 (1H, ddd, *J*=8.5, 7.0, 6.7 Hz)。

製備物 Ga

2-氯-N-甲基-7-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-胺

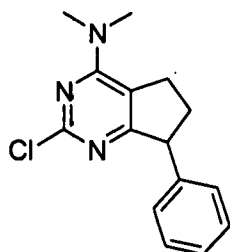


向 2,4-二氯-7-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶 (製備物 G) (395 mg, 1.49 mmol) 存於 THF (3700 μL) 中之溶液中添加

存於THF中之2 M MeNH₂ (3700 μ L, 7.45 mmol)。在室溫下攪拌反應物。在反應完成時，去除溶劑並將殘餘物施加至矽膠。用EtOAc/Hex洗脫，從而提供期望2-氯-N-甲基-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺 (80.8 mg, 0.220 mmol, 69.1%產率)。LC-MS (M+H)⁺=260.1。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.07 (3H, dd, *J*=8.5, 5.5 Hz), 6.96 (2H, t, *J*=8.7 Hz), 4.72 (1H, br s), 4.23 (1H, t, *J*=7.2 Hz), 3.09 (3H, d, *J*=4.9 Hz), 2.67-2.77 (1H, m), 2.58-2.67 (2H, m), 2.01-2.11 (1H, m)。

製備物Gb

2-氯-N,N-二甲基-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺

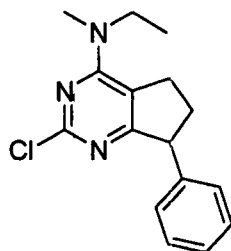


將2,4-二氯-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶 (200 mg, 0.754 mmol) 及過量二甲胺 (3.77 mL, 7.54 mmol) 存於MeOH (2 mL) 中之溶液於室溫下攪拌1 h。在真空中去除溶劑，從而提供2-氯-N,N-二甲基-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺 (207 mg, 0.756 mmol, 100%產率)。LC-MS (M+H)⁺=274.2。

製備物Gc

2-氯-N-乙基-N-甲基-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧

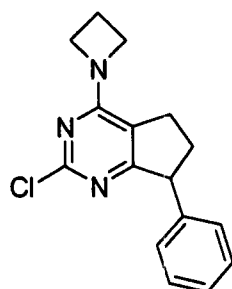
啖-4-胺



將 2,4-二氯-7-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶(150 mg, 0.566 mmol)及過量 *N*-甲基乙胺(0.486 mL, 5.66 mmol)存於 MeOH (2 mL)中之溶液於室溫下攪拌 1 h。在真空中去除溶劑，從而提供 2-氯-*N*-乙基-*N*-甲基-7-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-胺(163 mg, 0.566 mmol, 100%產率)。LC-MS ($M+H$)⁺=288.2。

製備物 Gd

4-(氮雜環丁-1-基)-2-氯-7-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶

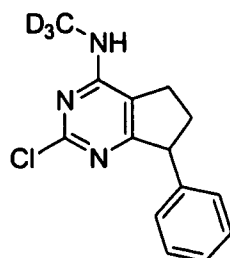


將 2,4-二氯-7-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶(150 mg, 0.566 mmol)及過量氮雜環丁烷(162 mg, 2.83 mmol)存於甲醇(1 mL)中之溶液於室溫下攪拌 30 min。在真空中去除溶劑，從而提供 4-(氮雜環丁-1-基)-2-氯-7-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶(162 mg, 0.567 mmol, 100%產率)。LC-MS

$(M+H)^+ = 286.3$ 。

製備物 *Ge*

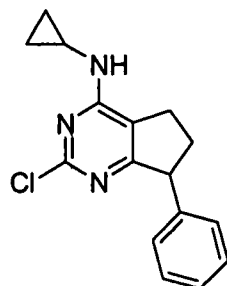
2-氯-N-三氘代甲基-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺



向 2,4-二氯-7-(4-氯苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶 (350 mg, 1.236 mmol) 及三氘甲胺鹽酸鹽 (174 mg, 2.472 mmol) 存於甲醇 (3 mL) 中之溶液中添加 DIPEA (0.432 mL, 2.472 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化殘餘物，從而產生褐色油狀 2-氯-N-三氘代甲基-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺。LC-MS $(M+H)^+ = 281.2$ 。

製備物 *Gf*

2-氯-N-環丙基-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺

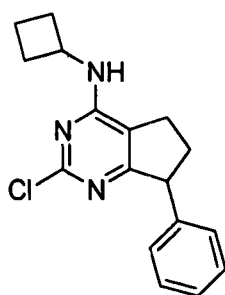


向 2,4-二氯-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶 (170 mg, 0.641 mmol) 存於 NMP (2 mL) 中之溶液中逐滴添加環丙胺

(110 mg, 1.924 mmol)。將混合物於室溫下攪拌3小時。添加8 mL水以沉澱出產物。濾出固體並風乾，從而產生粗製2-氯-N-環丙基-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺(175 mg, 0.612 mmol, 96%產率)，其未經任何純化即用於下一步驟。LC-MS (M+H)⁺=286.1

製備物 Gg

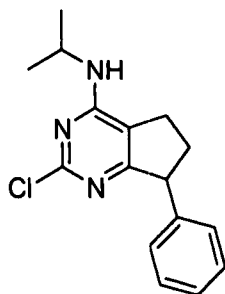
2-氯-N-環丁基-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺



向2,4-二氯-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(160 mg, 0.60 mmol)存於NMP (2 mL)中之溶液中逐滴添加環丁胺(129 mg, 1.81 mmol)。將混合物於室溫下攪拌3小時。添加8 mL水以沉澱出產物。濾出固體並風乾，從而產生粗製2-氯-N-環丁基-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺(177 mg, 0.57 mmol, 94%產率)，其未經任何純化即用於下一步驟。LC-MS (M+H)⁺=300.1

製備物 Gh

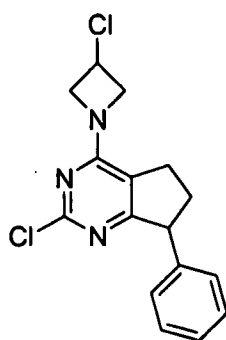
2-氯-7-苯基-N-異丙基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺



向 2,4-二氯-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(172 mg, 0.65 mmol)存於NMP (2 mL)中之溶液中逐滴添加丙-2-胺(115 mg, 1.95 mmol)。將混合物於室溫下攪拌3小時。添加 8 mL水以沉澱出產物。濾出固體，風乾並經由Biotage (12 g, 己烷-70% EtOAc)純化，從而產生2-氯-N-異丙基-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺(154 mg, 0.535 mmol, 82%產率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.30 (2 H, t, *J*=7.5 Hz), 7.20-7.25 (1 H, m), 7.15 (1 H, d, *J*=1.5 Hz), 7.13 (1 H, s), 4.53 (1 H, d, *J*=7.3 Hz), 4.37-4.45 (1 H, m), 4.23-4.28 (1 H, m), 2.58-2.78 (3 H, m), 2.10-2.17 (1 H, m), 1.27-1.29 (6 H, m)。

製備物 Gi

2-氯-4-(3-氯氮雜環丁-1-基)-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶

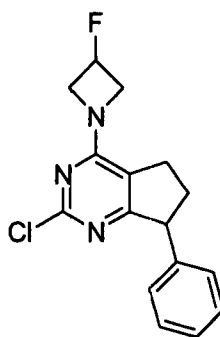


將 3-氯氮雜環丁烷 HCl (217 mg, 1.697 mmol)、2,4-二氯-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(150 mg, 0.566 mmol)及 DIEA (0.395 mL, 2.263 mmol)存於N-甲基-2-吡咯啉酮(2.0 mL)中之混合物於室溫下攪拌3 h。向反應混合物中添加水(8 mL)。沉澱出產物，過濾，用水沖洗並風乾。LC-

MS $(M+H)^+ = 320.0$ 。 ^1H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.21-7.39 (m, 3 H) 7.14 (d, $J=7.02$ Hz, 2 H) 4.65-4.84 (m, 3 H) 4.34-4.48 (m, 2 H) 4.23 (dd, $J=9.16, 6.41$ Hz, 1 H) 3.00 (dd, $J=8.85, 5.80$ Hz, 1 H) 2.83-2.93 (m, 1 H) 2.54-2.72 (m, 1 H) 2.02-2.20 (m, 1 H)。

製備物 Gj

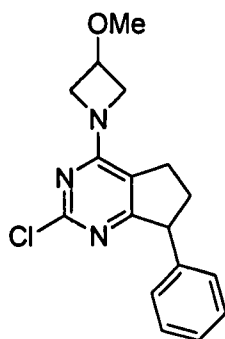
2-氯-4-(3-氟氮雜環丁-1-基)-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



以製備物 Gi 之方式使 3-氟氮雜環丁烷與製備物 G 反應，從而提供標題化合物。LC-MS $(M+H)^+ = 304.1$ 。 ^1H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.19-7.37 (m, 3 H) 7.15 (d, $J=7.32$ Hz, 2 H) 5.39-5.52 (m, 1 H) 4.59 (dddd, $J=14.88, 10.15, 5.19, 4.88$ Hz, 2 H) 4.30-4.50 (m, 2 H) 4.23 (dd, $J=9.00, 6.26$ Hz, 1 H) 2.96-3.07 (m, 1 H) 2.84-2.96 (m, 1 H) 2.56-2.70 (m, 1 H) 2.05-2.21 (m, 1 H)。

製備物 Gk

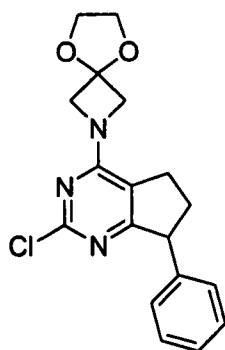
2-氯-4-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



以製備物 Gi 之方式使 3-甲氧基氮雜環丁烷與製備物 G 反應，從而提供標題化合物。LC-MS $(M+H)^+ = 316.1$ 。

製備物 G1

2-(2-氯-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-5,8-二氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷

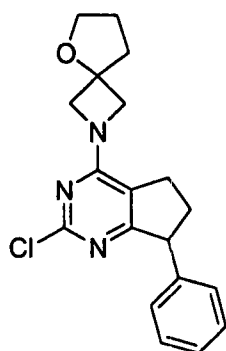


以製備物 Gi 之方式使氮雜環丁-3-酮與製備物 G 反應，從而提供 1-(2-氯-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)氮雜環丁-3-酮。LC-MS $(M+H)^+ = 300.0$ 。將乙二醇 (119 μL , 2.135 mmol)、1-(2-氯-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)氮雜環丁-3-酮 (320 mg, 1.068 mmol) 及 4-甲基苯磺酸 H_2O (20.31 mg, 0.107 mmol) 存於苯 (2965 μL) 中之混合物於回流溫度下在 Dean-stark 裝置中加熱 24 h。濃縮所得混合物並藉由 Prep-HPLC 純化，從而提供標題化合物。LC-MS $(M+H)^+ = 344.0$ 。 ^1H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.21-

7.40 (m, 3 H) 7.15 (d, $J=7.63$ Hz, 2 H) 4.35-4.53 (m, 4 H) 4.23 (dd, $J=9.00, 6.26$ Hz, 1 H) 4.03 (s, 4 H) 2.96-3.09 (m, 1 H) 2.80-2.96 (m, 1 H) 2.51-2.70 (m, 1 H) 2.03-2.16 (m, 1 H)。

製備物 *Gm*

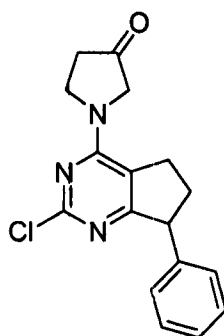
2-(2-氯-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-5-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷



以製備物 *Gi* 之方式使 5-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷與製備物 *G* 反應，從而提供標題化合物。LC-MS $(M+H)^+=342.1$ 。

製備物 *Gn*

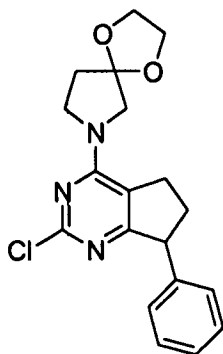
1-(2-氯-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)吡咯啉-3-酮



以製備物 *Gi* 之方式使吡咯啉-3-酮與製備物 *G* 反應，從而提供標題化合物。LC-MS $(M+H)^+=314.1$ 。

製備物 Go

7-(2-氯-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-1,4-二
氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷

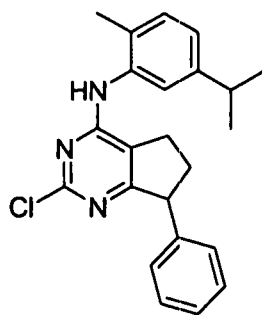


將乙二醇(46.9 μ L, 0.841 mmol)、1-(2-氯-7-苯基-6,7-二
氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)吡咯啉-3-酮(中間體 Gn)(132
mg, 0.421 mmol)及4-甲基苯磺酸 H₂O (8.00 mg, 0.042
mmol)存於苯(1169 μ L)中之混合物於回流溫度下在Dean-
stark裝置中加熱 24 h。濃縮所得混合物並藉由 Prep-
HPLC(管柱: PHENOMENEX LUNA C18 30 $\times$ 100 mm, 溶劑
A=10 mM 乙酸銨, 存於 95:5 H₂O/ACN 中, 溶劑 B=10 mM
乙酸銨, 存於 5:95 H₂O/ACN 中, 流速: 40 ml/min, 30-
100, 20 min)純化, 從而得到 7-(2-氯-7-苯基-6,7-二氫-5H-
環戊并[d]嘧啶-4-基)-1,4-二氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷(24
mg, 0.067 mmol, 15.94%產率)。LC-MS (M+H)⁺=358.1。
¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.31 (2 H, t, *J*=7.63
Hz), 7.20-7.25 (1 H, m), 7.15 (2 H, d, *J*=7.63 Hz), 4.21 (1
H, dd, *J*=9.16, 6.10 Hz), 4.01-4.06 (4 H, m), 3.89-3.97 (2
H, m), 3.77-3.84 (2 H, m), 3.26 (1 H, ddd, *J*=15.03, 8.62,

5.95 Hz), 3.13 (1 H, ddd, $J=14.95, 8.85, 5.80$ Hz), 2.53-2.63 (1 H, m), 2.17 (2 H, t, $J=7.17$ Hz), 2.03-2.12 (1 H, m)。

製備物 Gp

2-氯-N-(5-異丙基-2-甲基苯基)-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺

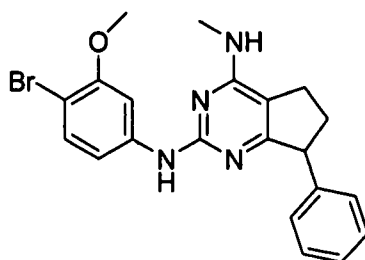


向 2,4-二氯-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶 (500 mg, 1.886 mmol) 存於 NMP (體積: 7543 μ l) 中之溶液中添加 5-異丙基-2-甲基苯胺 (281 mg, 1.886 mmol) 及 DIPEA (329 μ l, 1.886 mmol)。使所得混合物達到 120°C 並攪拌 2 h。隨後將混合物用 EtOAc (25 mL) 稀釋，用水 (2 $\times$ 10 mL)、鹽水 (10 mL) 洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由急驟層析 (氧化矽，Thomson 40 g, 0-35% EtOAc/己烷) 純化，從而產生 2-氯-N-(5-異丙基-2-甲基苯基)-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺 (81421-078-01) (220 mg, 0.582 mmol, 30.9% 產率)。LC-MS (M+H)⁺=378.1。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.30-7.41 (3 H, m), 7.19-7.26 (3 H, m), 7.16 (2 H, d, $J=7.93$ Hz), 7.11 (1 H, d, $J=7.63$ Hz), 4.27 (1 H, t, $J=7.63$ Hz), 2.91 (1 H, ddd,

$J=13.89, 6.87, 6.71$ Hz), 2.77-2.86 (1 H, m), 2.61-2.76 (2 H, m), 2.24 (3 H, s), 2.03-2.13 (1 H, m), 1.27 (5 H, dd, $J=7.02, 1.53$ Hz)。

製備物 Gq

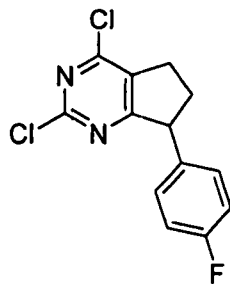
*N*2-(4-溴-3-甲氧基苯基)-*N*4-甲基-7-苯基-6,7-二氫-5*H*-
環戊并[d]嘧啶-2,4-二胺



將 2-氯-N-甲基-7-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-胺 (製備物 Ga)(0.24 g, 0.924 mmol)、4-溴-3-甲氧基苯胺 (0.187 g, 0.924 mmol)及 H_2SO_4 (0.064 mL, 1.201 mmol)存於 NMP(體積：2 mL)中之混合物於密封微波管中在 90°C 下攪拌過夜。將反應物倒入 20 mL 水中。藉由過濾收集沉澱。風乾濾餅。將濾餅與最少量之冷 MeOH 一起研磨以得到 0.36 g (84%) 灰白色固體狀產物。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+=425.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.39 (1 H, br. s.), 7.68 (1 H, d, $J=1.51$ Hz), 7.53 (1 H, d, $J=8.53$ Hz), 7.34-7.42 (2 H, m), 7.24-7.34 (3 H, m), 6.94 (1 H, dd, $J=8.66, 2.38$ Hz), 4.36-4.51 (1 H, m), 3.83 (3 H, s), 3.05 (3 H, d, $J=4.52$ Hz), 2.79-2.95 (1 H, m), 2.59-2.77 (2 H, m), 1.93-2.12 (1 H, m)。

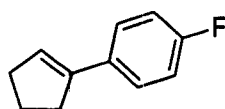
製備物 H

2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



中間體 H(1)

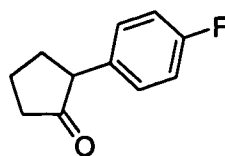
1-環戊烯基-4-氟苯



於 0°C 下向 4-氟溴化苯鎂 (298 mL, 149 mmol) 存於 THF 中之 0.5 M 溶液中小心地添加環戊酮 (13.23 mL, 149 mmol)。在添加結束時，將反應混合物於回流溫度下加熱 2 h。添加冰 (10 g) 及 6 N 鹽酸水溶液。將反應混合物用醚萃取。將合併之有機萃取物用飽和亞硫酸氫鈉水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及水洗滌。將有機層經無水硫酸鎂乾燥並過濾。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化殘餘物，從而產生無色油狀 1-環戊烯基-4-氟苯 (24.155 g, 149 mmol, 100% 產率)。LC-MS $(M+H)^+ = 163.0$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.35-7.42 (2H, m), 6.95-7.02 (2H, m), 6.06-6.13 (1H, m), 2.63-2.71 (2H, m), 2.47-2.56 (2H, m), 1.96-2.06 (2H, m)。

中間體 H(2)

2-(4-氟苯基)環戊酮

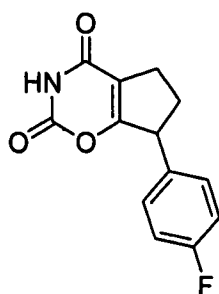


將 80% 甲酸 (100 mL, 2618 mmol) 及 30% 過氧化氫 (23 mL, 149 mmol) 之混合物於 40℃ 下加熱 10 min。在攪拌下將所得溶液小心地添加至 1-環戊烯基-4-氟苯 (24.155 g, 149 mmol) 中。最初於室溫下攪拌兩相系統。一段時間後，發生自發放熱反應且溫度升至約 50℃。將反應混合物於室溫下攪拌 1 h。藉由小心添加飽和碳酸氫鈉溶液驟冷反應混合物。添加醚並劇烈振盪分液漏斗之內容物。分離有機層並用醚萃取水層。將合併之有機萃取物經無水硫酸鎂乾燥並過濾。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化殘餘物，從而產生無色油狀 2-(4-氟苯基)環戊酮 (18.557 g, 104 mmol, 69.9% 產率)。LC-MS (M+H)⁺=177.2。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.12-7.18 (2H, m), 6.98-7.04 (2H, m), 3.29 (1H, dd, *J*=11.6, 8.5 Hz), 2.42-2.54 (2H, m), 2.27 (1H, ddd, *J*=19.1, 10.5, 8.9 Hz), 2.12-2.20 (1H, m), 2.01-2.12 (1H, m), 1.87-1.99 (1H, m, *J*=11.7, 11.7, 8.2, 6.3 Hz)。

中間體 H(3)

7-(4-氟苯基)-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3*H*,5*H*)-

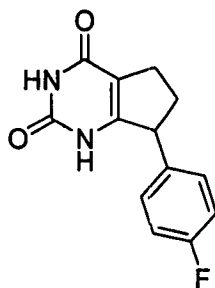
二酮



將 2-(4-氟苯基)環戊酮(18.557 g, 104 mmol)及 N-(氯甲醯)異氰酸酯(carbonisocyanatidic chloride) (19.77 g, 187 mmol)之混合物於 58℃ 下加熱 1 h 並於 130℃ 下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，將焦油狀反應混合物溶解於乙酸乙酯中並用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。分離有機層並用乙酸乙酯萃取水層。將合併之有機萃取物經無水硫酸鎂乾燥並過濾。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化殘餘物，從而產生褐色固體狀 7-(4-氟苯基)-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3*H*,5*H*)-二酮(13.527 g, 54.7 mmol, 52.5%產率)。LC-MS (M+H)⁺=248.1。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.80 (1H, br s), 7.31-7.39 (2H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 4.30-4.38 (1H, m), 2.63-2.73 (1H, m), 2.53-2.63 (2H, m), 1.84-1.95 (1H, m)。

中間體 H(4)

7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-2,4(3*H*,5*H*)-二酮

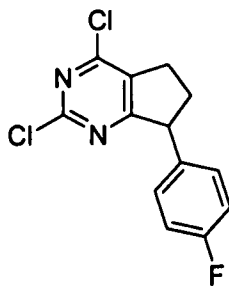


將 7-(4-氟苯基)-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3*H*,5*H*)-二酮(13.527 g, 54.7 mmol)存於濃縮氫氧化銨(150 mL, 3852 mmol)中之溶液於 100℃ 下在高壓容器(350 mL)中加熱

過夜。將反應混合物冷卻至 0°C 並過濾。將沉澱用水連續地洗滌並首先藉由使空氣通過過濾器且隨後在幫浦真空中乾燥，從而產生 7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-2,4(3*H*,5*H*)-二酮 (4.670 g, 18.97 mmol, 34.7% 產率)。LC-MS (M+H)⁺=247.3。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.70-11.81 (2H, br s), 7.31-7.39 (2H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 4.30-4.38 (1H, m), 2.63-2.73 (1H, m), 2.53-2.63 (2H, m), 1.84-1.95 (1H, m)。

製備物 H

2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶

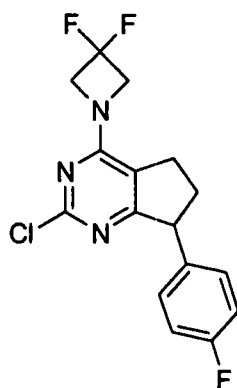


將 7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-2,4(3*H*,5*H*)-二酮 (1 g, 4.06 mmol) 存於磷醯氯 (11.81 mL, 127 mmol) 及 *N,N*-二甲基苯胺 (3.94 mL, 31.1 mmol) 中之溶液於 110°C 下攪拌過夜。將反應混合物小心地倒入冰中。在冰融化後，用二氯甲烷萃取水層。將合併之有機萃取物經無水硫酸鎂乾燥並過濾。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化殘餘物，從而產生深紅色固體狀 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶 (700.0 mg, 2.472 mmol, 60.9% 產率)。LC-MS (M+H)⁺=283.1。¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ ppm 7.09-7.15 (2H, m), 7.03 (2H, t, $J=8.5$ Hz), 4.42 (1H, t, $J=8.4$ Hz), 3.10 (1H, dd, $J=9.2, 4.6$ Hz), 3.01 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 2.73 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 2.15-2.27 (1H, m)。

製備物Ha

2-氯-4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶

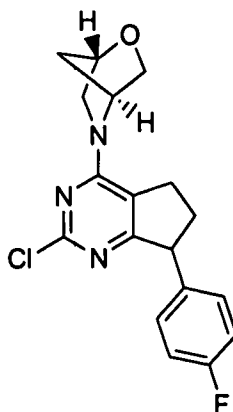


向2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(製備物H)(521 mg, 1.840 mmol)存於MeOH (18.400 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.803 mL, 4.60 mmol)，隨後添加3,3-二氟氮雜環丁烷HCl (358 mg, 2.76 mmol)。將反應物於室溫下攪拌2 h且隨後在真空中濃縮。藉由急驟層析(氧化矽，乙酸乙酯/己烷)純化，從而產生澄清無色油狀2-氯-4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(528 mg, 1.554 mmol, 84%產率)，其在靜置時結晶。LC-MS (M+H)⁺=340.0。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ . ppm 7.05-7.13 (2 H, m), 6.94-7.02 (2 H, m), 4.60 (4 H, td, $J=11.75, 4.27$ Hz), 4.18-4.30 (1 H, m), 2.93-3.06 (1 H,

m), 2.80-2.95 (1 H, m), 2.56-2.70 (1 H, m), 1.96-2.18 (1 H, m)。

製備物 Hb

(1S,4S)-5-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷

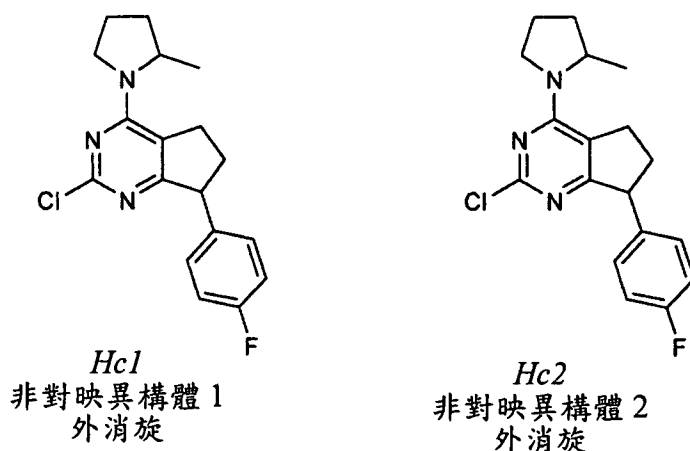


向 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(製備物 H)(200 mg, 0.706 mmol)存於 MeOH (7064 μ L) 中之溶液中添加 (1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷單鹽酸鹽(115 mg, 0.848 mmol)及 DIPEA (271 μ L, 1.554 mmol)。將所得混合物於室溫下攪拌過夜。隨後在真空中濃縮反應混合物。藉由急驟層析(氧化矽, EtOAc/己烷)純化所得油, 從而產生 (1S,4S)-5-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷(148 mg, 0.428 mmol, 60.6% 產率)。LC-MS $(M+H)^+=346.1$ 。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.12-7.21 (2 H, m), 7.00-7.08 (2 H, m), 5.11-5.21 (1 H, m), 4.69-4.74 (1 H, m), 4.15-4.26 (1 H, m), 3.88-3.94 (2 H, m), 3.68-3.86 (2 H, m), 3.11-3.21 (1 H, m), 2.56-2.69 (1 H, m), 1.92-2.11 (2 H, m), 1.24-

1.42 (2 H, m)。

製備物 *Hc1* 及 *Hc2*

2-氯-7-(4-氟苯基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-基)-6,7-二氫-5H-
環戊并[d]嘧啶

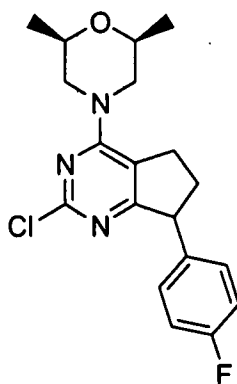


向 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(製備物 H)(200 mg, 0.706 mmol)存於 MeOH (7064 μ L)中之溶液中添加 2-甲基吡咯啶(82 μ L, 0.848 mmol)。將所得混合物於室溫下攪拌 2 天。隨後在真空中濃縮反應混合物。藉由急驟層析(氧化矽, EtOAc/己烷)純化所得油,從而產生兩對外消旋非對映異構體 2-氯-7-(4-氟苯基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶。(Hc1, 非對映異構體 1, 外消旋, 首先洗脫)(79.5 mg, 0.240 mmol, 33.9%產率)。LC-MS (M+H)⁺=332.1; ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.16 (2 H, d, J =5.49 Hz), 7.04 (2 H, s), 4.42-4.54 (1 H, m), 4.09-4.22 (1 H, m), 3.86-4.00 (1 H, m), 3.71-3.82 (1 H, m), 3.24-3.31 (1 H, m), 3.10-3.22 (1 H, m), 2.54-2.65 (1 H, m), 2.05-2.16 (2 H, m), 1.94-2.05 (2 H, m), 1.69-1.80 (1 H,

m), 1.27 (3 H, d, $J=6.10$ Hz)。(Hc2, 非對映異構體2, 外消旋, 第二個洗脫)(89.5 mg, 0.270 mmol, 38%產率)。LC-MS $(M+H)^+=332.1$; ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.14 (2 H, d, $J=5.49$ Hz), 6.99-7.08 (2 H, m), 4.42-4.54 (1 H, m), 4.13-4.22 (1 H, m), 3.86-4.00 (1 H, m), 3.71-3.83 (1 H, m), 3.25-3.32 (1 H, m), 3.14-3.25 (1 H, m), 2.52-2.67 (1 H, m), 2.05-2.19 (2 H, m), 1.94-2.05 (2 H, m), 1.68-1.78 (1 H, m), 1.19-1.32 (3 H, m)。未測定Hc1及Hc2之相對立體化學。

製備物Hd

(2S,6R)-4-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-2,6-二甲基嗎啉

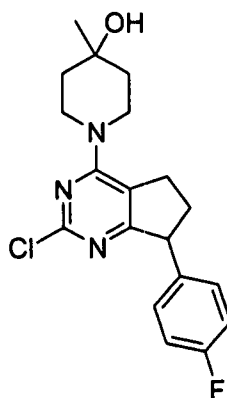


向2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(製備物H)(200 mg, 0.706 mmol)存於MeOH (7064 μL)中之溶液中添加順式-2,6-二甲基嗎啉(105 μL , 0.848 mmol)。將所得混合物於室溫下攪拌過夜。隨後添加額外2當量順式-2,6-二甲基嗎啉並將混合物再次於室溫下攪拌過夜。隨後在真空中濃縮反應混合物。藉由急驟層析(氧化矽,

EtOAc/己烷)純化所得油，從而產生(2S,6R)-4-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-2,6-二甲基嗎啉(223 mg, 0.616 mmol, 87%產率)。LC-MS (M+H)⁺=332.1。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.11-7.24 (2 H, m), 6.99-7.09 (2 H, m), 4.39-4.51 (2 H, m), 4.20 (1 H, s), 3.70 (2 H, td, $J=4.12, 2.44$ Hz), 3.14-3.25 (1 H, m), 3.03-3.13 (1 H, m), 2.69-2.80 (2 H, m), 2.54-2.68 (1 H, m), 1.95-2.13 (1 H, m), 1.23 (6 H, d, $J=6.10$ Hz)。

製備物He

1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-4-甲基六氫吡啶-4-醇

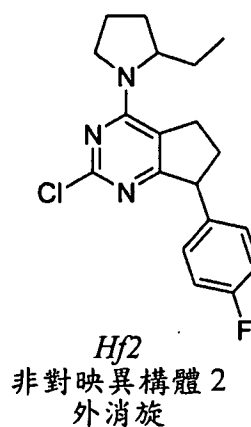
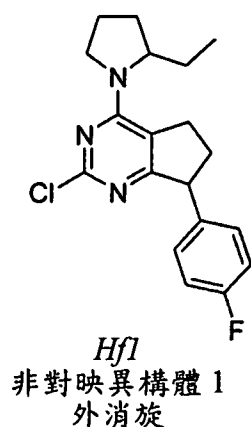


向2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(製備物H)(400 mg, 1.413 mmol)存於MeOH (14.100 mL)中之溶液中添加4-甲基六氫吡啶-4-醇(163 mg, 1.413 mmol)。將所得混合物於室溫下攪拌過夜。隨後在真空中濃縮反應混合物。藉由急驟層析(氧化矽, EtOAc/己烷)純化，從而產生1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-4-甲基六氫吡啶-4-醇(374 mg, 1.034 mmol, 73.2%產率)。

率)。LC-MS $(M+H)^+ = 362.0$ 。 ^1H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 7.12-7.21 (2 H, m), 7.04 (2 H, t, $J=8.85$ Hz), 4.11-4.30 (3 H, m), 3.48-3.63 (2 H, m), 3.14-3.23 (1 H, m), 3.00-3.12 (1 H, m), 2.54-2.66 (1 H, m), 1.94-2.09 (1 H, m), 1.68 (4 H, t, $J=4.12$ Hz), 1.28 (3 H, s)。

製備物 *Hf1* 及 *Hf2*

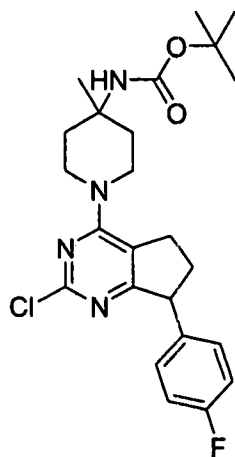
2-氯-4-(2-乙基吡咯啶-1-基)-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



合併 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶 (製備物 *H*) (200 mg, 0.706 mmol) 及 2-乙基吡咯啶 (84 mg, 0.848 mmol) 並按照製備物 *Hd* 純化，從而產生兩對外消旋非對映異構體 2-氯-4-(2-乙基吡咯啶-1-基)-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶。(Hf1，非對映異構體 1，外消旋，首先洗脫) (77 mg, 0.223 mmol, 32% 產率) LC-MS $(M+H)^+ = 346$ 。(Hf2，非對映異構體 2，外消旋，第二個洗脫) (80 mg, 0.232 mmol, 33% 產率)；LC-MS $(M+H)^+ = 346.2$ 。未測定 *Hf1* 及 *Hf2* 之相對立體化學。

製備物 *Hg*

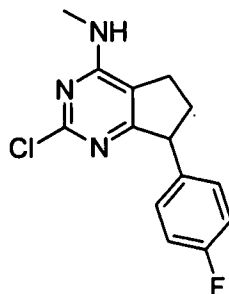
1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-
4-甲基六氫吡啶-4-基氨基甲酸第三丁基酯



向 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(製備物H)(400 mg, 1.413 mmol)存於MeOH (14.100 mL)中之溶液中添加4-甲基六氫吡啶-4-基氨基甲酸第三丁基酯(303 mg, 1.413 mmol)。將所得混合物於室溫下攪拌7天。此時，在真空中濃縮反應混合物。藉由急驟層析(氧化矽，EtOAc/己烷)純化，從而產生黃色發泡體狀1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-4-甲基六氫吡啶-4-基氨基甲酸第三丁基酯(159 mg, 0.345 mmol, 24.41%產率)。LC-MS (M+H)⁺=461.2。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.12-7.22 (2 H, m), 6.98-7.09 (2 H, m), 4.19 (3 H, d, J=2.14 Hz), 3.38-3.56 (2 H, m), 3.13-3.25 (1 H, m), 3.02-3.13 (1 H, m), 2.53-2.67 (1 H, m), 2.11-2.24 (2 H, m), 1.96-2.08 (1 H, m), 1.53-1.65 (2 H, m), 1.47 (9 H, s), 1.37 (3 H, s)。

製備物Hh

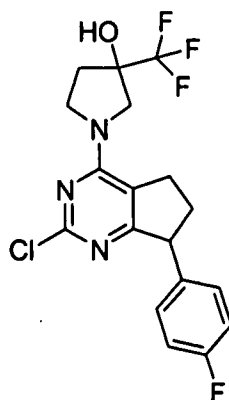
2-氯-7-(4-氟苯基)-N-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺



合併 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶 (製備物 H)(500 mg, 1.766 mmol) 及 甲胺鹽酸鹽 (179 mg, 2.65 mmol) 並按照製備物 *Ha* 純化，從而產生 2-氯-7-(4-氟苯基)-N-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺 (344 mg, 1.239 mmol, 70.1% 產率)。LC-MS $(M+H)^+ = 278.0$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.03-7.12 (2 H, m), 6.91-7.03 (2 H, m), 4.53-4.79 (1 H, m), 4.19-4.29 (1 H, m), 3.09 (3 H, d, $J=4.88$ Hz), 2.56-2.80 (3 H, m), 2.00-2.15 (1 H, m)。

製備物 *Hi*

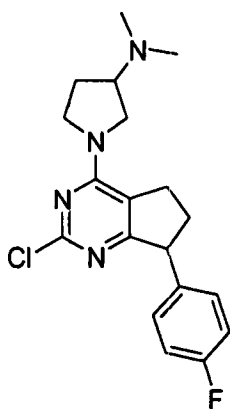
1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)吡咯啉-3-醇



合併 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶 (製備物H)(286 mg, 1.010 mmol)及 3-(三氟甲基)吡咯啉-3-醇(157 mg, 1.010 mmol)並按照製備物Hb純化，從而產生 1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)吡咯啉-3-醇 (62% 產率)。LC-MS (M+H)⁺ = 402.0。

製備物Hj

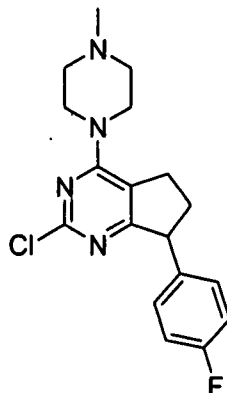
1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-
N,N-二甲基吡咯啉-3-胺



合併 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶 (製備物H)(100 mg, 0.353 mmol)及 N,N-二甲基吡咯啉-3-胺 (44.3 μ L, 0.353 mmol)並按照製備物Hb純化，從而產生 1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基吡咯啉-3-胺 (109 mg, 86% 產率)。LC-MS (M+H)⁺ = 361.2。

製備物Hk

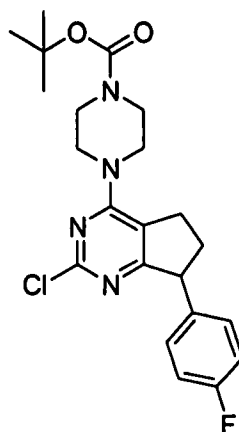
2-氯-7-(4-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-6,7-二氫-5H-環
戊并[d]嘧啶



合併 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶 (製備物 H)(100 mg, 0.353 mmol) 及 1-甲基哌嗪 (39.2 μ L, 0.353 mmol) 並按照製備物 Hb 純化，從而產生 2-氯-7-(4-氟苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶 (109 mg, 0.314 mmol, 89% 產率)。LC-MS (M+H)⁺ = 347.2。

製備物 Hl

4-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)
哌嗪-1-甲酸第三丁基酯

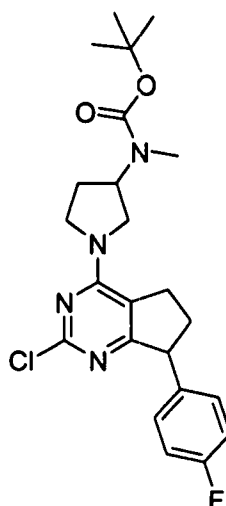


合併 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶 (製備物 H)(100 mg, 0.353 mmol) 及 1-哌嗪甲酸第三丁基酯 (65.8 mg, 0.353 mmol) 並按照製備物 Hb 純化，從而產生 4-

(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁基酯(116.9 mg, 76%產率)。LC-MS (M+H)⁺=433.3。

製備物Hm

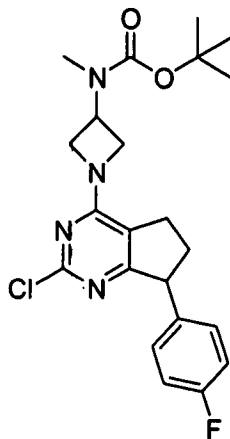
1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)吡咯啉-3-基(甲基)胺基甲酸第三丁基酯



合併 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(製備物H)(100 mg, 0.353 mmol)及 3-(N-第三丁氧基羰基-N-甲基胺基)吡咯啉(69.4 μL, 0.353 mmol)並按照製備物Hb純化，從而產生 1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)吡咯啉-3-基(甲基)胺基甲酸第三丁基酯(148 mg, 94%產率)。LC-MS (M+H)⁺=447.2。

製備物Hn

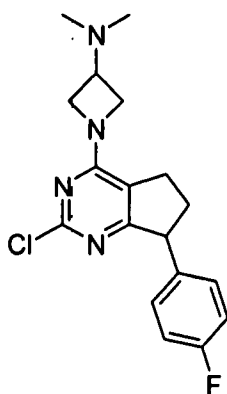
1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)氮雜環丁-3-基(甲基)胺基甲酸第三丁基酯



合併 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶 (製備物H)(100 mg, 0.353 mmol)及3-氮雜環丁基甲基胺基甲酸-1,1-二甲基乙基酯(82 mg, 0.441 mmol)並按照製備物 Hb純化，從而產生1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)氮雜環丁-3-基(甲基)胺基甲酸第三丁基酯 (147 mg, 96%產率)。LC-MS (M+H)⁺=377.1。

製備物Ho

1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-
N,N-二甲基氮雜環丁-3-胺

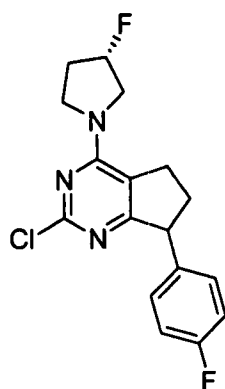


合併 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶 (製備物H)(100 mg, 0.353 mmol)及N,N-二甲基氮雜環丁-3-胺 2 HCl (122 mg, 0.706 mmol)並按照製備物Hb純化，從

而產生 1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基氮雜環丁-3-胺(定量)。LC-MS $(M+H)^+=347.2$ 。

製備物 Hp1 及 Hp2

2-氯-7-(4-氟苯基)-4-((S)-3-氟吡咯啉-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶

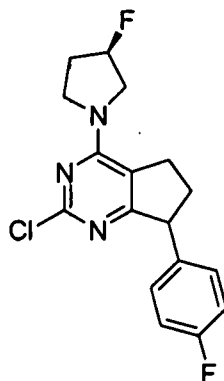


向 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(製備物 H)(135 mg, 0.477 mmol)存於 MeOH (4768 μ L)中之溶液中添加 DIPEA (208 μ L, 1.192 mmol)，隨後添加 (S)-3-氟吡咯啉(46.7 mg, 0.524 mmol)。將反應物於環境溫度下攪拌 2 h。去除溶劑並將殘餘物施加至矽膠並用 EtOAc/Hex 梯度洗脫，從而提供兩個非對映異構體(Hp1 及 Hp2)。Hp1：LC-MS $(M+H)^+=336.2$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.06-7.13 (2 H, m), 6.93-7.00 (2 H, m), 5.32 (1 H, td, $J=52.57, 3.17$ Hz), 4.17 (1 H, dd, $J=9.16, 5.49$ Hz), 4.06-4.14 (1 H, m), 3.98-4.06 (1 H, m), 3.76-3.90 (2 H, m), 3.25 (1 H, ddd, $J=15.11, 8.55, 6.26$ Hz), 3.08-3.16 (1 H, m), 2.51-2.60 (1 H, m, $J=13.20, 9.12, 9.12, 6.41$ Hz), 2.32-2.42

(1 H, m), 2.00-2.17 (2 H, m) 。 Hp2 : LC-MS (M+H)⁺=336.2 。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.06-7.14 (2 H, m), 6.94-7.02 (2 H, m), 5.25-5.40 (1 H, m), 3.99-4.24 (3 H, m), 3.75-3.92 (2 H, m), 3.19-3.28 (1 H, m), 3.10-3.19 (1 H, m), 2.57 (1 H, dddd, *J*=13.24, 8.74, 8.55, 4.58 Hz), 2.31-2.43 (1 H, m), 1.94-2.17 (2 H, m)

製備物 Hq

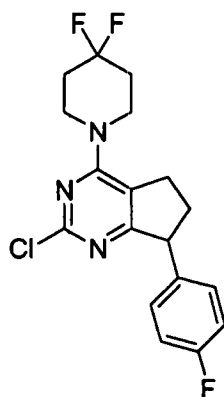
2-氯-7-(4-氟苯基)-4-((R)-3-氟吡咯啉-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



如製備物 Hp1 及 Hp2 中所述使 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(製備物 H)與 (R)-3-氟吡咯啉反應。去除溶劑並將殘餘物施加至矽膠並用 EtOAc/Hex 梯度洗脫，從而提供合併之兩個非對映異構體(Hq)。Ha1 : LC-MS (M+H)⁺=336.0。

製備物 Hr

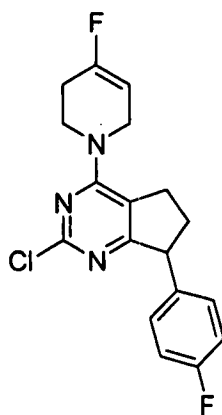
2-氯-4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



向 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(製備物H)(90 mg, 0.318 mmol)存於MeOH (3179 μ L)中之溶液中添加4,4-二氟六氫吡啶(115 mg, 0.95 mmol)。於室溫下攪拌反應物。在反應完成時，去除溶劑並將殘餘物施加至矽膠。用EtOAc/Hex洗脫，從而提供期望2-氯-4-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(80.8 mg, 0.220 mmol, 69.1%產率)。LC-MS $(M+H)^+ = 368.0$ 。

製備物Hs

2-氯-4-(4-氟-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶

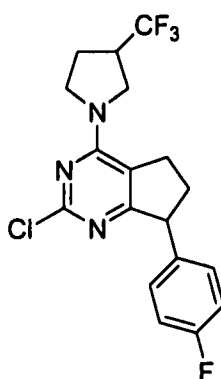


如製備物Hc中所述使2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(製備物H)與4-氟-1,2,3,6-四氫吡啶反

應，從而提供 2-氯-4-(4-氟-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(製備物 Hs)。

製備物 Ht

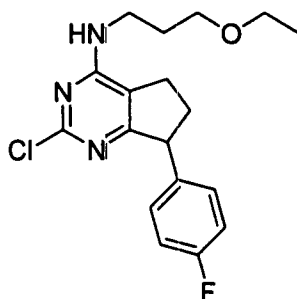
2-氯-7-(4-氟苯基)-4-(3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶 4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



如製備物 Hr 中所述使 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(製備物 H)與 3-三氟甲基吡咯啶反應，從而提供作為 4 個非對映異構體之混合物的 2-氯-7-(4-氟苯基)-4-(3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶 4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(製備物 Ht)。
LC-MS (M+H)⁺=386.1。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.05-7.11 (2 H, m), 6.96 (2 H, t, J=8.70 Hz), 4.14-4.20 (1 H, m), 3.89-4.02 (2 H, m), 3.75-3.86 (2 H, m), 3.17-3.28 (1 H, m), 3.06-3.16 (1 H, m), 2.99 (1 H, dq, J=15.95, 8.01 Hz), 2.50-2.61 (1 H, m), 2.13-2.30 (2 H, m), 1.95-2.06 (1 H, m)

製備物 Hu

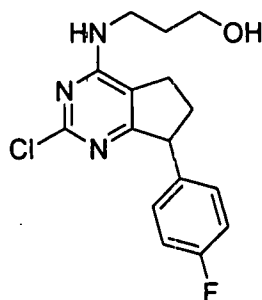
2-氯-N-(3-乙氧基丙基)-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊
并[d]嘧啶-4-胺



如製備物 Hr 中所述使 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(製備物 H)與 3-乙氧基丙-1-胺反應，從而提供 2-氯-N-(3-乙氧基丙基)-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺(製備物 Hu)。LC-MS $(M+H)^+ = 350.1$ 。

製備物 Hv

3-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基
胺基)丙-1-醇

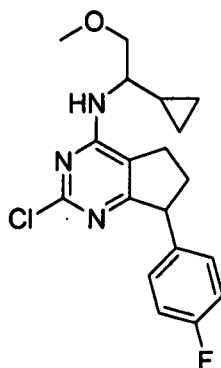


如製備物 Hr 中所述使 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(製備物 H)與 3-羥基丙-1-胺反應，從而提供 3-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基胺基)丙-1-醇(製備物 Hv)。LC-MS $(M+H)^+ = 322.1$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.08 (2 H, dd, $J=8.55, 5.49$ Hz), 6.97 (2 H, t, $J=8.70$ Hz), 5.18 (1 H, br. s.), 4.22-4.27

(1 H, m), 3.66-3.75 (4 H, m), 3.18 (1 H, br. s.), 2.60-2.77 (3 H, m), 2.02-2.12 (1 H, m), 1.78-1.86 (2 H, m)

製備物 *Hw*

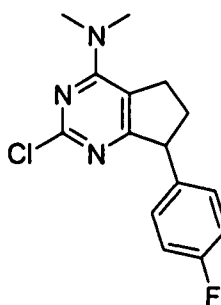
2-氯-N-(1-環丙基-2-甲氧基乙基)-7-(4-氟苯基)-6,7-二
氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺



如製備物 *Hr* 中所述使 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(製備物 *H*)與 1-環丙基-2-甲氧基乙胺反應，從而提供作為 4 個非對映異構體之混合物的 2-氯-N-(1-環丙基-2-甲氧基乙基)-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺(製備物 *Hw*)。LC-MS $(M+H)^+ = 362.1$ 。

製備物 *Hx*

2-氯-7-(4-氟苯基)-*N,N*-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧
啶-4-胺

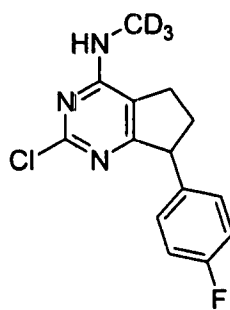


將 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶

(260 mg, 0.918 mmol)及過量二甲胺(4.59 mL, 9.18 mmol)存於甲醇(2 mL)中之溶液於室溫下攪拌30 min。在真空中去除溶劑，從而提供粗製2-氯-7-(4-氟苯基)-*N,N*-二甲基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-胺(268 mg, 0.919 mmol, 100%產率)。LC-MS (M+H)⁺=292.3。

製備物Hy

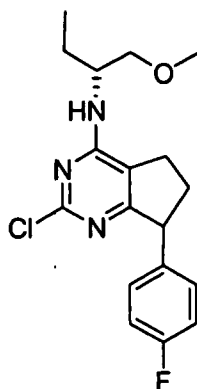
2-氯-7-(4-氟苯基)-*N*-三氘代甲基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-胺



向2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶(350 mg, 1.236 mmol)及三氘甲胺鹽酸鹽(174 mg, 2.472 mmol)存於甲醇(3 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.432 mL, 2.472 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化殘餘物，從而產生褐色油狀2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶(350 mg, 1.236 mmol)。LC-MS (M+H)⁺=281.2。

製備物Hz

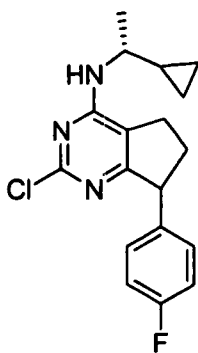
2-氯-7-(4-氟苯基)-*N*-((*R*)-1-甲氧基丁-2-基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-胺



向 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(製備物 H)(100 mg, 0.353 mmol)存於 THF (1766 μ L)中之混合物中添加(R)-1-甲氧基丁-2-胺 HCl (197 mg, 1.413 mmol)及 DIEA (493 μ L, 2.83 mmol)。將混合物於 60 $^{\circ}$ C 下加熱 3 天。藉由 Prep-HPLC 純化粗產物，從而得到 2-氯-7-(4-氟苯基)-N-((R)-1-甲氧基丁-2-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺(製備物 Hz)(78 mg, 0.223 mmol, 63.1% 產率)。LC-MS (M+H) $^{+}$ =350.4。 1 H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.12 (dd, J=8.24, 5.49 Hz, 2 H) 6.87-7.05 (m, 2 H) 4.86 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 4.35 (d, J=3.05 Hz, 1 H) 4.18-4.30 (m, 1 H) 3.47-3.60 (m, 2 H) 3.40 (d, J=6.71 Hz, 3 H) 2.62-2.82 (m, 3 H) 2.03-2.15 (m, 1 H) 1.58-1.78 (m, 2 H) 0.89-1.07 (m, 3 H)。

製備物 Haa

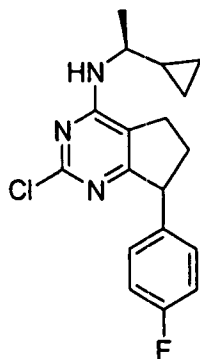
2-氯-N-((R)-1-環丙基乙基)-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺



向 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(製備物 H)(100 mg, 0.353 mmol)存於 THF (1766 μ L)中之溶液中添加(R)-1-環丙基乙胺 HCl (172 mg, 1.413 mmol)及 DIEA (493 μ L, 2.83 mmol)。將混合物於 60 $^{\circ}$ C 下攪拌 5 天。藉由 Prep-HPLC 純化粗產物，從而得到 2-氯-N-((R)-1-環丙基乙基)-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺(製備物 Haa)((74 mg, 0.223 mmol, 63.1% 產率)。LC-MS (M+H) $^{+}$ = 332.3。 1 H NMR (500 MHz, CDCl $_3$) δ ppm 7.06-7.18 (m, 2 H) 7.00 (td, J=8.70, 1.53 Hz, 2 H) 4.65 (d, J=5.80 Hz, 1 H) 4.26 (t, J=7.17 Hz, 1 H) 3.63-3.79 (m, 1 H) 2.62-2.82 (m, 3 H) 2.04-2.16 (m, 1 H) 1.26-1.40 (m, 3 H) 0.94 (qd, J=8.24, 3.36 Hz, 1 H) 0.42-0.62 (m, 3 H) 0.24-0.40 (m, 1 H)。

製備物 Hab

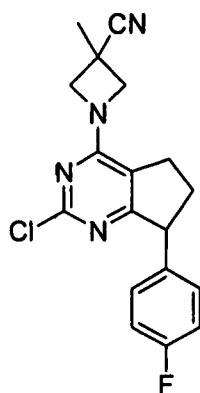
2-氯-N-((S)-1-環丙基乙基)-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺



如製備物 Haa 中所述使 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(製備物 H)與 (S)-1-環丙基乙胺 HCl 反應，從而產生 2-氯-N-((S)-1-環丙基乙基)-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺(製備物 Hab)。LC-MS $(M+H)^+=332.3$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.07-7.21 (m, 2 H) 6.93-7.07 (m, 2 H) 4.65 (d, $J=5.80$ Hz, 1 H) 4.26 (t, $J=7.32$ Hz, 1 H) 3.61-3.79 (m, 1 H) 2.62-2.82 (m, 3 H) 2.05-2.16 (m, 1 H) 1.25-1.39 (m, 3 H) 0.84-1.00 (m, 1 H) 0.42-0.62 (m, 3 H) 0.29-0.40 (m, 1 H)。

製備物 Hac

1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-甲基氮雜環丁烷-3-甲腈

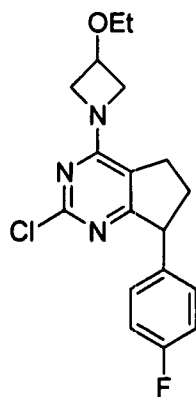


以製備物 Gi 之方式使 3-氯基-3-甲基氮雜環丁烷與製備物 H 反應，從而提供標題化合物。LC-MS $(M+H)^+=343.0$ 。 ^1H NMR (500 MHz, 氯仿- d) δ ppm 6.96-7.13 (m, 5 H) 4.73 (d, $J=6.71$ Hz, 1 H) 4.35 (d, $J=7.32$ Hz, 2 H) 4.33 (br. s., 1 H) 4.27 (dd, $J=9.00, 2.90$ Hz, 1 H) 2.99-3.09 (m, 1 H) 2.85-2.99 (m, 1 H) 2.64-2.78 (m, 1 H) 2.11 (dd, $J=13.89, 7.48$

Hz, 1 H) 1.76-1.91 (m, 3 H)。

製備物 *Had*

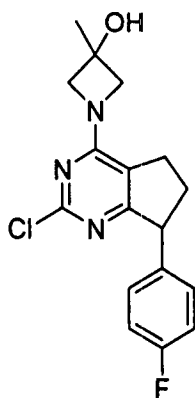
2-氯-4-(3-乙氧基氮雜環丁-1-基)-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



以製備物 Gi 之方式使 3-乙氧基氮雜環丁烷與製備物 H 反應，從而提供標題化合物。LC-MS $(M+H)^+ = 348.0$ 。 ^1H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.03-7.12 (m, 2 H) 6.91-7.01 (m, 2 H) 4.51 (br. s., 2 H) 4.36-4.48 (m, 1 H) 4.13-4.32 (m, 3 H) 3.50 (qd, $J=6.97, 3.20$ Hz, 2 H) 2.97-3.10 (m, 1 H) 2.82-2.96 (m, 1 H) 2.51-2.70 (m, 1 H) 1.93-2.11 (m, 1 H) 1.16-1.35 (m, 3 H)。

製備物 *Hae*

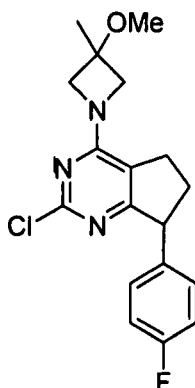
1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-甲基氮雜環丁-3-醇



以製備物 Gi 之方式使 3-甲基氮雜環丁-3-醇與製備物 H 反應，從而提供標題化合物。LC-MS $(M+H)^+ = 334.0$ 1H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.04-7.13 (m, 2 H) 7.00 (t, $J=8.55$ Hz, 2 H) 4.41 (d, $J=6.71$ Hz, 2 H) 4.39 (br. s., 3 H) 3.05-3.17 (m, 1 H) 2.90-3.04 (m, 1 H) 2.73 (ddd, $J=9.08$, 4.88, 4.65 Hz, 1 H) 2.03-2.19 (m, 1 H) 1.65 (s, 3 H)。

製備物 Haf

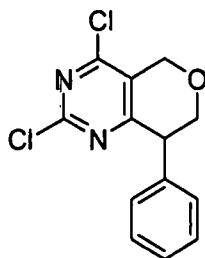
2-氯-7-(4-氟苯基)-4-(3-甲氧基-3-甲基氮雜環丁-1-基)-
6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘓啶



以製備物 Gi 之方式使 3-甲氧基-3-甲基氮雜環丁烷與製備物 H 反應，從而提供標題化合物。LC-MS $(M+H)^+ = 348$ 。

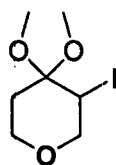
製備物 I

2,4-二氯-8-苯基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶



中間體 I(1)

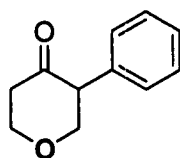
3-碘-4,4-二甲氧基四氫-2H-吡喃



於 0°C 下經 10 min 向四氫-4H-吡喃-4-酮 (18.52 mL, 200 mmol) 及原甲酸三甲酯 (100 mL, 914 mmol) 之混合物中緩慢添加碘 (49.2 mL, 200 mmol)。在添加完成時，將反應混合物於 0°C 下攪拌 30 min 且隨後使其達到室溫並攪拌直至 TLC 指示所有起始材料均已消耗 (約 1 h) 為止。隨後將反應物冷卻至 0°C 並藉由緩慢添加飽和硫代硫酸鈉水溶液 (300 mL) 驟冷。用 EtOAc (3×75 mL) 萃取所得混合物。將合併之有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由急驟層析 (氧化矽，EtOAc/己烷) 純化，從而產生黃色油狀 3-碘-4,4-二甲氧基四氫-2H-吡喃 (43.95 g, 162 mmol, 81% 產率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.25 (1 H, q, *J*=2.44 Hz), 3.93-4.01 (1 H, m), 3.84-3.93 (2 H, m), 3.57 (1 H, td, *J*=11.75, 2.44 Hz), 3.19-3.30 (6 H, m), 2.34 (1 H, ddd, *J*=14.34, 12.21, 4.88 Hz), 1.80 (1 H, dq, *J*=14.34, 2.44 Hz)。

中間體 I(2)

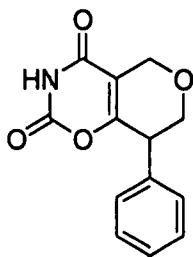
3-苯基二氫-2H-吡喃-4(3H)-酮



於0℃下經10 min向苯基硼酸(16.81 g, 138 mmol)、反式-2-胺基環己醇鹽酸鹽(1.393 g, 9.19 mmol)及氯化鎳(II)六水合物(1.092 g, 4.59 mmol)存於THF (92 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鈉(1.0 M, 存於THF中)(184 mL, 184 mmol)。在添加完成時, 向反應混合物中通入N₂ 15 min。隨後於0℃下向反應混合物中添加2-丙醇(375 mL)(預先通入N₂)。使所得混合物達到室溫, 此時經5 min逐滴添加3-碘-4,4-二甲氧基四氫-2H-吡喃(中間體I(1))(25 g, 92 mmol)。隨後使反應混合物達到60℃並攪拌過夜。隨後使反應混合物冷卻至0℃並藉由小心添加1 N HCl水溶液直至酸性來驟冷。用EtOAc (3×150 mL)萃取所得混合物。將合併之有機萃取物用鹽水(100 mL)洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾並在真空中濃縮。藉由急驟層析(氧化矽, EtOAc/己烷)純化, 從而產生淺橙色油狀3-苯基二氫-2H-吡喃-4(3H)-酮(8.37 g, 47.5 mmol, 51.7%產率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.32-7.39 (2 H, m), 7.26-7.31 (1 H, m), 7.21-7.26 (2 H, m), 4.17-4.31 (2 H, m), 3.91-4.05 (2 H, m), 3.78 (1 H, dd, *J*=8.55, 6.10 Hz), 2.61-2.74 (1 H, m), 2.51-2.61 (1 H, m)。

中間體I(3)

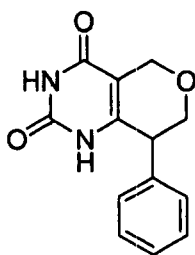
8-苯基-7,8-二氫吡喃并[3,4-*e*][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮



將密封管中之3-苯基二氫-2H-吡喃-4(3H)-酮(中間體I(2))(3 g, 17.02 mmol)及N-(氯甲鹽)異氰酸酯(10.48 g, 29.8 mmol)之混合物加熱至58℃並攪拌1 h。隨後使混合物達到130℃並再攪拌2 h。在此期間反應物變黑。在冷卻至室溫後，將焦油吸收於EtOAc (100 mL)中。將所得溶液用飽和碳酸氫鈉水溶液(2×50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由急驟層析(氧化矽，EtOAc/己烷)純化，從而產生褐色固體狀8-苯基-7,8-二氫吡喃并[3,4-e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮(2.58 g, 10.52 mmol, 61.8%產率)。LC-MS (M+H)⁺=246.0。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.34-7.41 (4 H, m), 7.29-7.34 (1 H, m), 4.42-4.63 (2 H, m), 4.08-4.15 (1 H, m), 3.94 (1 H, dd, J=11.44, 4.12 Hz), 3.85 (1 H, ddd, J=4.20, 2.44, 2.21 Hz)。

中間體I(4)

8-苯基-7,8-二氫-1H-吡喃并[4,3-d]嘓啶-2,4(3H,5H)-二酮

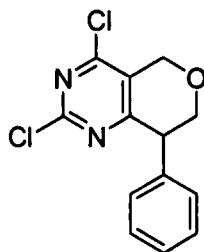


將8-苯基-7,8-二氫吡喃并[3,4-e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮(中間體I(3))(2.58 g, 10.52 mmol)存於氫氧化銨(28.7 mL, 736 mmol)中之溶液於密封管中加熱至80℃並攪拌過夜。隨後將反應混合物濃縮至乾燥，從而產生8-苯基-7,8-二氫-1H-吡喃并[4,3-d]嘓啶-2,4(3H,5H)-二酮。以原樣繼續使

用該粗物質。LC-MS $(M+H)^+=245.2$ 。

製備物 I

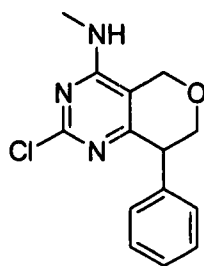
2,4-二氯-8-苯基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶



將 8-苯基-7,8-二氫-1H-吡喃并[4,3-d]嘓啶-2,4(3H,5H)-二酮(中間體 I(4))(2569 mg, 10.52 mmol)及 POCl_3 (29.400 mL, 315 mmol)之混合物在微波輻照下於密封管中加熱至 100°C 並保持 1 h。將所得混合物傾倒至冰上。在所有冰均熔化時，用 EtOAc (3×15 mL)萃取混合物。將合併之有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由急驟層析(氧化矽，EtOAc/己烷)純化，從而產生 2,4-二氯-8-苯基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶(194 mg, 0.690 mmol, 6.56% 產率)。LC-MS $(M+H)^+=281.1$ 。 ^1H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 7.30-7.37 (2 H, m), 7.25-7.30 (1 H, m), 7.18-7.25 (2 H, m), 4.90-5.00 (1 H, m), 4.75-4.84 (1 H, m), 4.16-4.26 (2 H, m), 4.02-4.15 (1 H, m)。

製備物 Ia

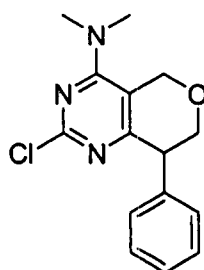
2-氯-N-甲基-8-苯基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶-4-胺



向2,4-二氯-8-苯基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶(製備物I)(194 mg, 0.690 mmol)存於MeOH (6901 μ L)中之溶液中添加甲胺鹽酸鹽(69.9 mg, 1.035 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(301 μ L, 1.725 mmol)。將所得混合物於室溫下攪拌2 h。隨後在真空中濃縮反應混合物。藉由急驟層析(氧化矽, EtOAc/己烷)純化, 從而產生2-氯-N-甲基-8-苯基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺(126 mg, 0.457 mmol, 66.2%產率)。LC-MS $(M+H)^+ = 276.0$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.28 (2 H, t, $J=7.32$ Hz), 7.20-7.25 (1 H, m), 7.14-7.20 (2 H, m), 4.47-4.62 (2 H, m), 4.47 (1 H, s), 4.00-4.11 (2 H, m), 3.95 (1 H, d, $J=3.36$ Hz), 3.08 (3 H, d, $J=4.88$ Hz)。

製備物 Ib

2-氯-N,N-二甲基-8-苯基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺

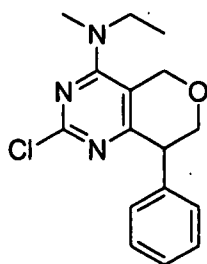


將2,4-二氯-8-苯基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶(135

mg, 0.480 mmol)及過量二甲胺(216 mg, 4.80 mmol)存於 MeOH (2 mL)中之溶液於室溫下攪拌 1.5 h。在真空中去除溶劑，從而提供 2-氯-*N,N*-二甲基-8-苯基-7,8-二氫-5*H*-吡喃并[4,3-*d*]嘧啶-4-胺(139 mg, 0.480 mmol, 100%產率)。
LC-MS (M+H)⁺=290.3。

製備物 Ic

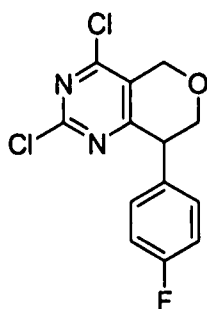
2-氯-*N*-乙基-*N*-甲基-8-苯基-7,8-二氫-5*H*-吡喃并[4,3-*d*]嘧啶-4-胺



將 2,4-二氯-8-苯基-7,8-二氫-5*H*-吡喃并[4,3-*d*]嘧啶(135 mg, 0.480 mmol)及過量 *N*-甲基乙胺(284 mg, 4.80 mmol)存於 MeOH (2 mL)中之溶液於室溫下攪拌 1 h。在真空中去除溶劑，從而提供 2-氯-*N*-乙基-*N*-甲基-8-苯基-7,8-二氫-5*H*-吡喃并[4,3-*d*]嘧啶-4-胺(146 mg, 0.481 mmol, 100%產率)。LC-MS (M+H)⁺=304.2。

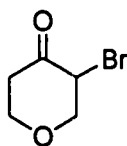
製備物 J：

2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-7,8-二氫-5*H*-吡喃并[4,3-*d*]嘧啶



中間體 J(1)：

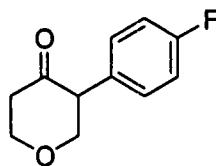
3-溴二氫-2H-吡喃-4(3H)-酮



於 0°C 下經 10 min 之時段向二氫-2H-吡喃-4(3H)-酮 (10.0 g, 99.8 mmol) 存於 THF 中之冷卻溶液中添加吡咯啉酮氫三溴化物 (49.54 g, 99.8 mmol) 存於 THF 中之溶液。使反應混合物達到室溫並攪拌 2 h。在減壓下去除溶劑並用乙酸乙酯 (300 mL) 稀釋殘餘物。將有機溶液用飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 mL)、水 (100 mL×2)、鹽水溶液 (50 mL) 洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥並在減壓下蒸發，從而產生油性液體狀 3-溴二氫-2H-吡喃-4(3H)-酮 (12.0 g, 67%)。粗製化合物未經進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 4.89-4.87 (1H, m) 4.28-4.27 (1H, m) 4.25-4.4.24 (1H, m) 3.85-3.74 (2H, m) 2.71-2.66 (2H, m)。

中間體 J(2)：

3-(4-氟苯基)二氫-2H-吡喃-4(3H)-酮

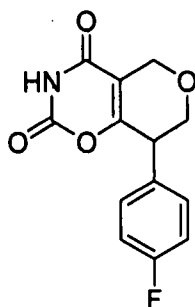


於 0°C 下向中間體 J(1) (12.0 g, 66.9 mmol) 存於苯中之溶液中添加 4-氟苯基溴化鎂存於醚中之 2 M 溶液 (13.34 g, 33.48 mL, 66.9 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌 40

min。用 1.5 N HCl 水溶液 (80 mL) 驟冷反應混合物。分離有機層並用乙酸乙酯 (100×2) 萃取水層。將合併之有機層用水 (100 mL×2)、鹽水溶液 (50 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發，從而產生油性液體狀粗製化合物。於 0°C 下將粗製化合物溶解於苯中並向其中添加 4-氟苯基溴化鎂存於醚中之溶液 (9.7 g, 24.5 mL, 49.0 mmol)。將反應混合物於回流溫度下加熱 30 min。用 1.5 N HCl 水溶液 (50 mL) 驟冷反應混合物。分離有機層並用乙酸乙酯 (100×2) 萃取水層。將合併之有機層用水 (100 mL×2)、鹽水溶液 (50 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發，從而產生粗製化合物。藉由管柱層析 (矽膠，230 至 400 目) 使用存於石油醚中之 5% 乙酸乙酯作為流動相純化粗製化合物，從而產生油性液體狀 3-(4-氟苯基) 二氫-2H-吡喃-4(3H)-酮 (3.0 g, 36%)。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+=195.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ ppm 7.7.21-7.18 (2H, m), 7.06-7.01 (2H, m), 4.28-4.21 (2H, m), 3.99-3.91 (2H, m), 3.79-3.76 (1H, m) 2.72-2.67 (1H, m) 2.64-2.55 (1H, m)。

中間體 J(3)

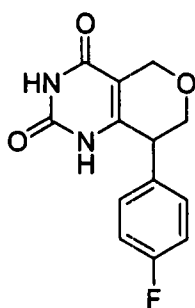
8-(4-氟苯基)-7,8-二氫吡喃并[3,4-*e*][1,3]噁嗪-
2,4(3H,5H)-二酮



將中間體J(2) (1.5 g, 7.72 mmol)及N-氯羰基異氰酸酯 (0.97 g, 9.2 mmol)之溶液於58℃下在氮氣氛下加熱1 h。隨後，將反應溫度升高至130℃並維持2 h。用乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應物質。將所得有機溶液用飽和NaHCO₃ (25 mL)、鹽水溶液(25 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發，從而得到粗製化合物。藉由管柱層析(矽膠，60至120目)使用存於石油醚中之50%乙酸乙酯作為流動相純化粗製化合物，從而產生褐色固體狀8-(4-氟苯基)-7,8-二氫吡喃并[3,4-e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮(0.8 g, 38%)。LC-MS (M-H)⁺=262.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11.97 (1H, s), 7.43-7.39 (2H, m), 7.21-7.16 (2H, m), 4.48-4.32 (2H, m), 4.05 (2H, m), 3.77 (1H, m)。

中間體J(4)

8-(4-氟苯基)-7,8-二氫-1H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-2,4(3H,5H)-二酮

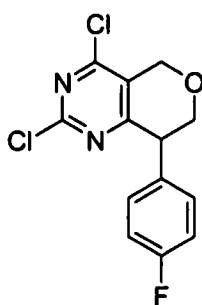


將中間體J(3) (0.8 g, 3.0 mmol)存於氨水(50 mL)中之溶液於回流溫度下加熱18 h。在減壓下去除過量氨並用乙酸乙酯(25 mL×4)萃取水溶液。將合併之有機層用鹽水溶液(25 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發，從而

產生 8-(4-氟苯基)-7,8-二氫-1H-吡喃并[4,3-d]嘓啶-2,4(3H,5H)-二酮(0.4 g, 50%)。粗製化合物未經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS $(M+H)^+=263.4$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 11.16 (1H, s), 10.79 (1H, s), 7.33-7.29 (2H, m), 7.19-7.15 (2H, m), 4.43 (1H, m), 4.25 (1H, m), 3.90 (1H, m), 3.75-3.68 (2H, m)。

製備物 J

2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶

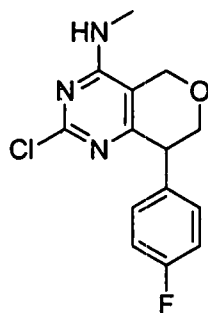


將中間體 J(4) (0.7 g, 2.6 mmol) 及催化量之 DMF 存於 $POCl_3$ (20 體積) 中之溶液於回流溫度下加熱 18 h。在減壓下蒸發過量之 $POCl_3$ 。將殘餘物倒入碎冰中並攪拌 15 min。用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 2) 萃取水溶液。將合併之有機層用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (50 mL $\times$ 2)、鹽水溶液 (25 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發，從而產生粗製化合物 2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶 (0.79 g)。粗製化合物未經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS $(M+H)^+=299.0$ 。

製備物 Ja

2-氯-8-(4-氟苯基)-N-甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶

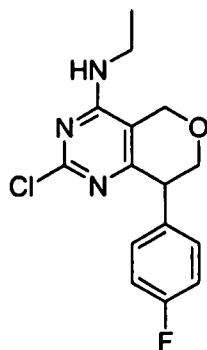
啖-4-胺



於室溫下向製備物J (0.7 g, 2.3 mmol)存於甲醇中之溶液中添加 Cs_2CO_3 (1.49 g, 4.6 mmol)，之後添加甲胺鹽酸鹽 (0.78 g, 11.7 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌18 h。在減壓下去除溶劑並將殘餘物用乙酸乙酯(25 mL)稀釋，用水(25 mL)、鹽水溶液(25 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發，從而得到粗製化合物。藉由管柱層析(60至120目)使用存於石油醚中之50%乙酸乙酯作為流動相純化粗製化合物，從而產生灰白色固體狀2-氯-8-(4-氟苯基)-N-甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啖-4-胺(0.34 g, 49%)。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+=294.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 7.22-7.19 (2H, m), 7.13-7.07 (2H, m), 4.91 (1H, m), 4.75 (1H, m), 4.12-4.08 (2H, m), 3.74 (1H, m), 3.05 (6H, s)。

製備物Jb

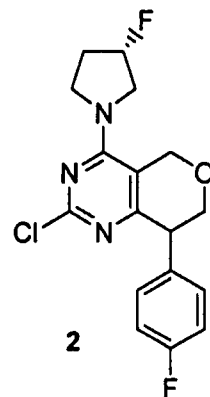
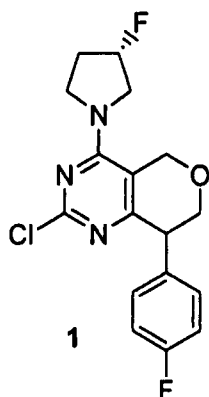
2-氯-N-乙基-8-(4-氟苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啖-4-胺



於室溫下向製備物J (0.350 g, 1.17 mmol)存於甲醇中之溶液中先後添加二異丙基乙胺(0.30 g, 2.2 mmol)及乙胺鹽酸鹽(0.113 g, 1.17 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌18 h。在減壓下去除溶劑並將殘餘物用乙酸乙酯(25 mL)稀釋，用水(25 mL)、鹽水溶液(25 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發，從而得到粗製化合物。藉由管柱層析(60至120目)使用存於石油醚中之50%至55%乙酸乙酯作為流動相純化粗製化合物，從而產生灰白色固體狀2-氯-N-乙基-8-(4-氟苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺(0.16 g, 60%)。LC-MS (M+H)⁺=308.2。

製備物Jc1及Jc2

2-氯-8-(4-氟苯基)-4-((S)-3-氟吡咯啉-1-基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶



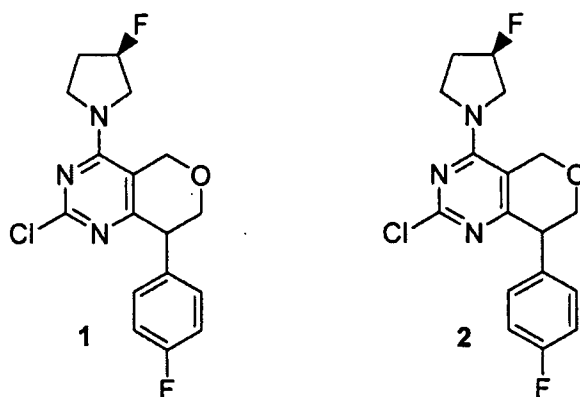
於室溫下向製備物J (0.70 g, 2.34 mmol)存於甲醇中之溶

液中先後添加二異丙基乙胺(0.60 g, 4.6 mmol)及(R)-3-氟吡咯啉(0.58 g, 4.6 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌18 h。在減壓下去除溶劑並藉由prep-HPLC(存於己烷中之40%乙醇)純化殘餘物，從而產生灰白色固體狀2-氯-8-(4-氟苯基)-4-((S)-3-氟吡咯啉-1-基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶(0.90 g, 11%異構體1, 0.110 g, 13%異構體2)。

LC-MS $(M+H)^+ = 352.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7.24 (2H, m), 7.13 (2H, m), 5.40 (1H, m), 4.12 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 4.88 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 4.14-4.09 (2H, m), 3.91-3.81 (3H, m), 3.75-3.66 (2H, m), 2.51-2.18 (2H, m)。

製備物Jd1及Jd2

2-氯-8-(4-氟苯基)-4-((R)-3-氟吡咯啉-1-基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶



於室溫下向製備物J (0.70 g, 2.34 mmol)存於甲醇中之溶液中先後添加二異丙基乙胺(0.60 g, 4.6 mmol)及(S)-3-氟吡咯啉(0.58 g, 4.6 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌18 h。在減壓下去除溶劑並藉由prep-HPLC(存於己烷中之40%乙醇)純化殘餘物，從而產生灰白色固體狀2-氯-8-(4-

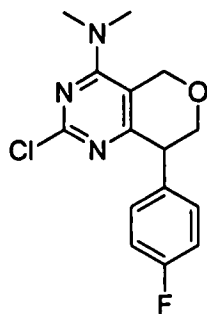
氟苯基)-4-((R)-3-氟吡咯啉-1-基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶(0.100 g, 12%異構體1, 0.110 g, 13%異構體2)。
LC-MS (M+H)⁺=352.2。

Jd1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7.24 (2H, m), 7.13 (2H, m), 5.40 (1H, m), 4.12 (1H, d, *J*=14.4 Hz), 4.88 (1H, d, *J*=14.4 Hz), 4.11 (2H, m), 3.94-3.89 (3H, m), 3.72-3.58 (2H, m), 2.20-2.01 (2H, m)。

Jd2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7.21 (2H, m), 7.13 (2H, m), 5.39 (1H, m), 5.02 (2H, m), 4.02-3.97 (2H, m), 3.91-3.84 (4H, m), 3.73 (1H, m), 2.23-2.01 (2H, m)。

製備物Je

2-氯-8-(4-氟苯基)-N,N-二甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺

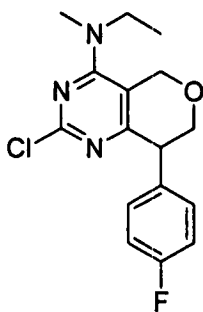


於室溫下向製備物J (0.7 g, 2.3 mmol)存於甲醇中之溶液中添加Cs₂CO₃ (1.49 g, 4.6 mmol)，之後添加二甲胺鹽酸鹽 (0.95 g, 11.7 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌18 h。在減壓下去除溶劑並將殘餘物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用水(25 mL)、鹽水溶液(25 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發，從而得到粗製化合物。藉由管柱層析(60

至120目)使用存於石油醚中之40%乙酸乙酯作為流動相純化粗製化合物，從而產生灰白色固體狀2-氯-8-(4-氟苯基)-N,N-二甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶-4-胺(0.35 g, 49%)。LC-MS $(M+H)^+=308.2$ 。此化合物未經進一步純化即用於下一步驟。

製備物 Jf

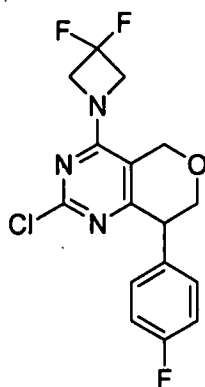
2-氯-N-乙基-8-(4-氟苯基)-N-甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶-4-胺



於室溫下向製備物 J (0.7 g, 2.3 mmol)存於甲醇中之溶液中添加 Cs_2CO_3 (1.49 g, 4.6 mmol)，之後添加乙基甲胺鹽酸鹽(1.1 g, 11.7 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌18 h。在減壓下去除溶劑並將殘餘物用乙酸乙酯(25 mL)稀釋，用水(25 mL)、鹽水溶液(25 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發，從而得到粗製化合物。藉由管柱層析(60至120目)使用存於石油醚中之50%乙酸乙酯作為流動相純化粗製化合物，從而產生灰白色固體狀2-氯-N-乙基-8-(4-氟苯基)-N-甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶-4-胺(0.39 g, 52%)。LC-MS $(M+H)^+=322.2$ 。此化合物未經進一步純化即用於下一步驟。

製備物 Jg

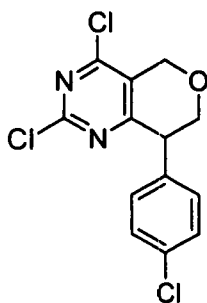
2-氯-4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-8-(4-氟苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶



於室溫下向製備物 J (0.7 g, 2.3 mmol) 存於甲醇中之溶液中添加 Cs_2CO_3 (1.49 g, 4.6 mmol)，之後添加 3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽 (0.60 g, 4.6 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌 18 h。在減壓下去除溶劑並將殘餘物用乙酸乙酯 (25 mL) 稀釋，用水 (25 mL)、鹽水溶液 (25 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發，從而得到粗製化合物。藉由管柱層析 (60 至 120 目) 使用存於石油醚中之 50% 乙酸乙酯作為流動相純化粗製化合物，從而產生灰白色固體狀 2-氯-4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-8-(4-氟苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶 (0.42 g, 50%)。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 355.2$ 。此化合物未經進一步純化即用於下一步驟。

製備物 K

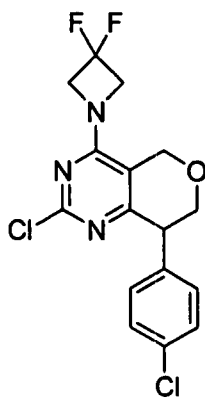
2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶



以類似於製備物J之方式製備呈淺黃色固體形式之標題化合物。LC-MS $(M+H)^+ = 315.0$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.30 (2H, dd, $J=2.0, 6.4$ Hz), 7.17 (2H, dd, $J=2.0, 6.4$ Hz), 4.91 (1H, d, $J=16.4$ Hz), 4.76 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 4.18-4.09 (3H, m)。

製備物Ka

2-氯-8-(4-氯苯基)-4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶

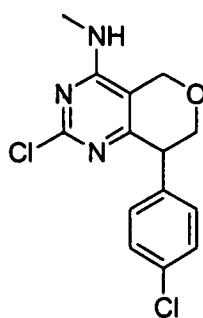


合併 2,4-二氯-8-(4-氯苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶(製備物K)(500 mg, 1.584 mmol)及 3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(308 mg, 2.377 mmol)並按照製備物Ha純化，從而產生白色固體狀 2-氯-8-(4-氯苯基)-4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶(400 mg, 1.075 mmol, 67.8%產率)。LC-MS $(M+H)^+ = 372.0$ 。 ^1H NMR (500

MHz, CDCl_3) δ ppm 7.22-7.34 (2 H, m), 7.12 (2 H, d, $J=8.24$ Hz), 4.63-4.85 (2 H, m), 4.46-4.64 (3 H, m), 4.04-4.17 (1 H, m), 3.91-4.04 (2 H, m)。

製備物 Kb

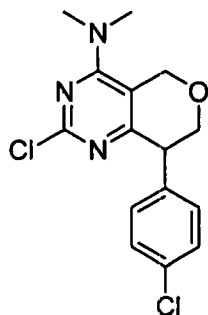
2-氯-8-(4-氯苯基)-N-甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺



合併 2,4-二氯-8-(4-氯苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶(製備物 K)(500 mg, 1.584 mmol)及甲胺鹽酸鹽(160 mg, 2.377 mmol)並按照製備物 Ha 純化，從而產生 2-氯-8-(4-氯苯基)-N-甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺(150 mg, 0.484 mmol, 30.5% 產率)。LC-MS $(M+H)^+ = 310.0$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.22-7.31 (2 H, m), 7.13 (2 H, d, $J=8.55$ Hz), 4.46-4.64 (1 H, m), 4.43 (1 H, br. s.), 3.97-4.14 (1 H, m), 3.91 (1 H, d, $J=3.36$ Hz), 3.09 (3 H, d, $J=4.88$ Hz)。

製備物 Kc

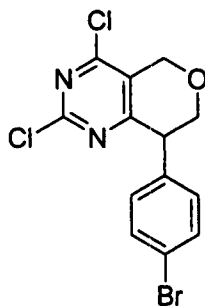
2-氯-8-(4-氯苯基)-N,N-二甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺



合併 2,4-二氯-8-(4-氯苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶(製備物K)(500 mg, 1.584 mmol)及二甲胺(2.0 M, 存於THF中)(1.188 mL, 2.377 mmol)並按照製備物Ha純化, 從而產生白色固體狀2-氯-8-(4-氯苯基)-N,N-二甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺(400 mg, 1.234 mmol, 78% 產率)。LC-MS (M+H)⁺=324.0。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.20-7.31 (2 H, m), 7.04-7.15 (2 H, m), 4.70-4.89 (2 H, m), 4.17 (1 H, dd, J=11.60, 5.49 Hz), 4.05 (1 H, t, J=5.49 Hz), 3.87 (1 H, dd, J=11.60, 5.49 Hz), 3.05-3.19 (6 H, m)。

製備物L

2,4-二氯-8-(4-溴苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶

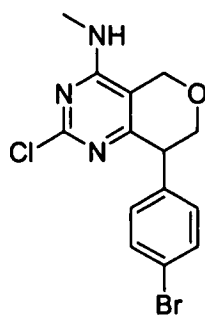


以類似於製備物J之方式製備呈淺黃色固體形式之標題化合物。LC-MS (M+H)⁺=359.0。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.52 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.4 Hz), 4.87

(1H, d, $J=16.0$ Hz), 4.30 (1H, t, $J=4.6$ Hz), 4.14 (1H, dd, $J=4.6, 11.4$ Hz), 3.95 (1H, dd, $J=4.8, 11.6$ Hz)。

製備物 La

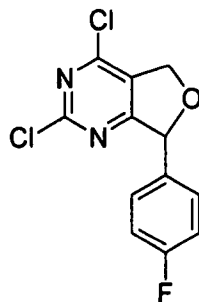
8-(4-溴苯基)-2-氯-N-甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺



合併 8-(4-溴苯基)-2,4-二氯-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶(製備物 L)(500 mg, 1.389 mmol)及甲胺鹽酸鹽(141 mg, 2.083 mmol)並按照製備物 Ha 純化，從而產生 8-(4-溴苯基)-2-氯-N-甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺(210 mg, 0.592 mmol, 42.6% 產率)。LC-MS $(M+H)^+=356.0$ 。
 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.46 (2 H, d, $J=8.24$ Hz), 7.13 (2 H, d, $J=8.55$ Hz), 4.43-4.71 (2 H, m), 4.09 (1 H, dd, $J=11.44, 4.12$ Hz), 3.92-4.03 (1 H, m), 3.86 (1 H, d, $J=3.05$ Hz), 3.00 (3 H, s)。

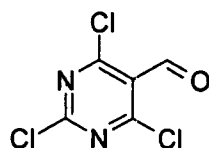
製備物 M

2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶



中間體 M(1)

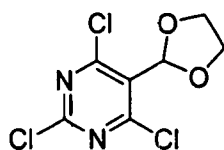
2-羥基-2-苯基乙酸乙酯



將嘧啶-2,4,6-三醇(10.0 g, 78.2 mmol)、DMF (12 mL)存於POCl₃(10體積)中之溶液於回流溫度下加熱15 h。在減壓下蒸發過量之POCl₃。將殘餘物倒入碎冰中。過濾沉澱固體並用水洗滌，從而產生黃色固體狀2,4,6-三氯嘧啶-5-甲醛(8.0 g, 47%)。此化合物未經進一步純化即用於下一步驟。

中間體 M(2)

2,4,6-三氯-5-(1,3-二氧環戊-2-基)嘧啶

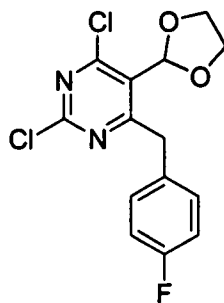


於室溫下向中間體 M(1) (5.0 g, 23.6 mmol)存於無水苯中之溶液中添加乙二醇(4.0 mL, 64.5 mmol)，之後添加對甲苯磺酸(0.15 g, 0.87 mmol)。將反應混合物於回流溫度下加熱20 h。過濾反應混合物並用溫的苯洗滌。在減壓下蒸發濾液並藉由管柱層析(矽膠，60至120目)使用存於石油醚中之10%乙酸乙酯作為流動相純化殘餘物，從而產生(4.5 g, 75%)灰白色固體。LC-MS (M+H)⁺=256.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9.6 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.98 (1H,

s), 7.76-7.41 (3H, m), 7.23-7.13 (4H, m), 5.87 (1H, s), 5.33 (1H, dd, $J=27, 8$ Hz), 5.17 (1H, dd, $J=27, 8$), 4.67 (4H, m), 3.72 (3H, s)。

中間體 M(3)

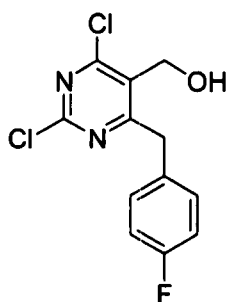
2,4-二氯-5-(1,3-二氧環戊-2-基)-6-(4-氟苄基)嘧啶



於 0°C 下向中間體 M(2) (4.0 g, 15.6 mmol) 存於無水二乙醚中之溶液中添加 4-氟苄基溴化鎂 (75.2 mL, 18.8 mmol, 0.25 M 溶液, 存於 THF 中)。使反應混合物達到室溫並攪拌 4 h。將反應混合物用飽和氯化銨水溶液驟冷。分離有機層並用二乙醚 (50 mL×2) 萃取水層。將合併之有機層用水洗滌, 經無水 Na₂SO₄ 乾燥並蒸發, 從而得到粗製化合物。藉由 combiflash 使用存於石油醚中之 1.4% 乙酸乙酯作為流動相純化粗製化合物, 從而產生灰白色固體狀 2,4-二氯-5-(1,3-二氧環戊-2-基)-6-(4-氟苄基)嘧啶 (2.2 g, 43.1%)。LC-MS (M-H)⁺=327.0。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 7.26 (2H, m), 7.10 (2H, m), 6.19 (1H, s), 4.25 (2H, s), 4.19 (2H, m), 4.02 (2H, m)。

中間體 M(4)

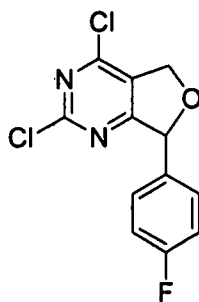
(2,4-二氯-6-(4-氟苄基)嘧啶-5-基)甲醇



於室溫下經 5 min 之時段向中間體 M(3) (2.0 g, 6.07 mmol) 存於 THF 中之溶液中添加 6 N HCl 水溶液。將反應混合物於回流溫度下加熱 1 h。將反應體積減少至一半並用二乙醚 (50 mL×2) 萃取溶液。將合併之有機層用水 (50 mL)、鹽水溶液 (50 mL) 洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥並在減壓下蒸發，從而得到粗製化合物 (1.2 g)。將粗製化合物溶解於甲醇中並冷卻至 0°C。向反應混合物中添加硼氫化鈉 (0.234 g)。使所得溶液達到室溫並攪拌 1 h。將反應混合物用飽和氯化銨水溶液驟冷，且隨後在減壓下蒸發溶劑。用乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋殘餘物。將有機溶液用水 (25 mL)、鹽水溶液 (25 mL) 洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥並在減壓下蒸發，從而得到粗製化合物。藉由管柱層析 (矽膠，60 至 120 目) 使用存於石油醚中之 20% 乙酸乙酯作為流動相純化粗製化合物，從而產生油性液體狀 (2,4-二氯-6-(4-氟苄基) 嘧啶-5-基) 甲醇 (1.0 g, 58%)。LC-MS (M+H)⁺=488.1。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.25 (2H, m), 7.01 (2H, m), 4.82 (2H, m), 4.27 (2H, s)。

製備物 M

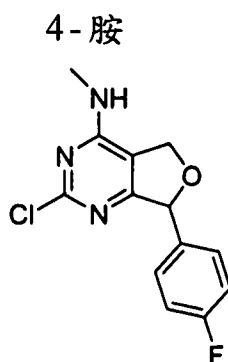
2,4-二氯-7-(4-氟苄基)-5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶



於室溫下向中間體M(4) (1.0 g, 3.48 mmol)存於無水苯 (100 mL)中之溶液中先後添加Cs₂CO₃ (0.4 g, 3.48 mmol)及四乙酸鉛(0.3 g, 3.48 mmol)(反應混合物之顏色自無色變為褐色)。使用Dean Stark裝置將反應物質於回流溫度下加熱18 h。經由矽藻土床過濾反應混合物並用二乙醚洗滌。在減壓下蒸發濾液並用二乙醚稀釋殘餘物。將有機溶液用水(25 mL×2)、飽和NaHCO₃鹽水溶液(10 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發，從而得到粗製化合物。藉由Combiflash使用存於石油醚中之0.9%乙酸乙酯作為流動相純化粗製化合物，從而產生油性液體狀2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶 (0.250 mg, 30%)。LC-MS (M+H)⁺=485.0。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄): δ ppm 7.48-7.44 (2H, m), 7.16-7.12 (2H, m), 6.15 (1H, s), 5.40 (1H, dd, *J*=13.6 Hz), 5.27 (1H, dd, *J*=13.6)。

製備物Ma

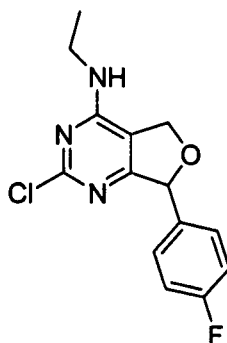
2-氯-7-(4-氟苯基)-N-甲基-5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-胺



合併 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶 (製備物 M)(250 mg, 0.877 mmol) 及 甲胺鹽酸鹽 (89 mg, 1.315 mmol) 並按照製備物 Ia 純化，從而產生 2-氯-7-(4-氟苯基)-N-甲基-5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (149 mg, 0.533 mmol, 60.8% 產率)。LC-MS $(M+H)^+ = 280.0$ 。 ^1H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 7.31-7.44 (2 H, m), 7.05-7.17 (2 H, m), 5.80-5.95 (1 H, m), 4.94-5.21 (2 H, m), 2.93-3.07 (3 H, m)。

製備物 Mb

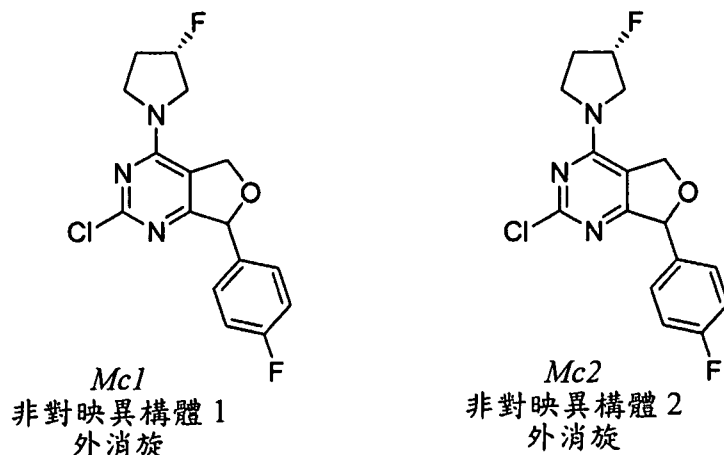
2-氯-N-乙基-7-(4-氟苯基)-5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-胺



合併 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶 (製備物 M)(125 mg, 0.438 mmol) 及 乙胺鹽酸鹽 (53.6 mg, 0.658 mmol) 並按照製備物 Ha 純化，從而產生 2-氯-N-乙基-7-(4-氟苯基)-5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (38.17 mg, 0.130 mmol, 29.6% 產率)。LC-MS $(M+H)^+ = 294.0$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.24-7.38 (2 H, m), 6.92-7.08 (2 H, m), 5.73-5.98 (1 H, m), 4.83-5.21 (2 H, m), 3.36-3.63 (2 H, m), 1.13-1.28 (3 H, m)。

製備物 *Mc1* 及 *Mc2*

2-氯-7-(4-氟苯基)-4-((*S*)-3-氟吡咯啉-1-基)-5,7-二氫呋喃并[3,4-*d*]嘧啶



合併 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-5,7-二氫呋喃并[3,4-*d*]嘧啶 (製備物 *M*) (125 mg, 0.438 mmol) 及 (*S*)-3-氟吡咯啉 HCl (83 mg, 0.658 mmol) 並按照製備物 *Ha* 純化，從而產生 2-氯-7-(4-氟苯基)-4-((*S*)-3-氟吡咯啉-1-基)-5,7-二氫呋喃并[3,4-*d*]嘧啶

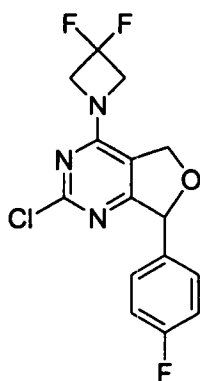
(*Mc1*，非對映異構體 1，首先洗脫) (49 mg, 0.145 mmol, 33.1% 產率)。LC-MS ($M+H$)⁺=338.0。

(*Mc2*，非對映異構體 2，第二個洗脫) (40 mg, 0.118 mmol, 27.0% 產率)。

LC-MS ($M+H$)⁺=338.0。未測定 *Mc1* 及 *Mc2* 之相對立體化學。

製備物 *Md*

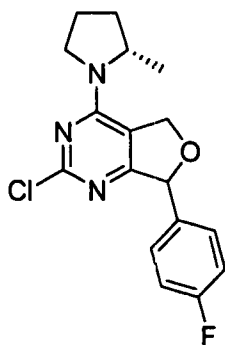
2-氯-4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-7-(4-氟苯基)-5,7-二氫呋喃并[3,4-*d*]嘧啶



於室溫下向製備物M (0.05 g, 0.176 mmol)存於甲醇中之溶液中添加二異丙基乙胺(0.045 g, 0.30 mmol)，之後添加3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(0.03 g, 0.193 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌18 h。在減壓下去除溶劑並藉由管柱層析(60至120目)使用存於石油醚中之6%乙酸乙酯作為流動相純化殘餘物，從而產生白色固體狀2-氯-4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-7-(4-氟苯基)-5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶(0.035 g, 46%)。LC-MS (M+H)⁺=342.2。

製備物Me

2-氯-7-(4-氟苯基)-4-((S)-2-甲基吡咯啉-1-基)-5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶

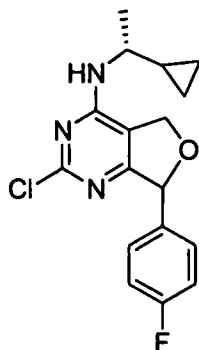


如製備物Hp1及Hp2中所述使2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶(製備物M)與(S)-2-甲基吡咯啉對甲苯磺酸鹽反應，從而提供呈2個非對映異構體之混合物形

式之 2-氯-7-(4-氟苯基)-4-((S)-2-甲基吡咯啉-1-基)-5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶(製備物 Me)。LC-MS (M+H)⁺=334.1。

製備物 Mf

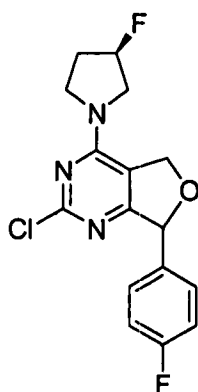
2-氯-N-((R)-1-環丙基乙基)-7-(4-氟苯基)-5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-胺



向 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶(製備物 M)(150 mg, 0.526 mmol)存於 THF (2631 μ L)中之溶液中添加(R)-1-環丙基乙胺 HCl (128 mg, 1.052 mmol)及 DIEA (368 μ L, 2.105 mmol)。將混合物於 40℃ 下加熱 2 h 並於室溫下攪拌過夜。濃縮混合物並藉由矽膠上管柱層析純化，從而產生呈 2 個非對映異構體之混合物形式之 2-氯-N-((R)-1-環丙基乙基)-7-(4-氟苯基)-5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-胺(製備物 Mf)(25 mg, 0.075 mmol, 14.24% 產率)。LC-MS (M+H)⁺=334.1。

製備物 Mg

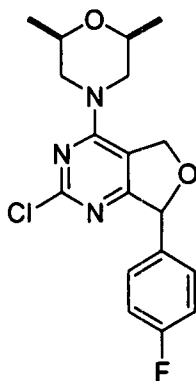
2-氯-7-(4-氟苯基)-4-((R)-3-氟吡咯啉-1-基)-5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶



如製備物 Xa 中所述使 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶(製備物 M)與(R)-3-氟吡咯啉 HCl 反應，從而產生 2-氯-7-(4-氟苯基)-4-((R)-3-氟吡咯啉-1-基)-5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶(製備物 Mg)。LC-MS (M+H)⁺=338.1。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.33-7.47 (m, 2 H) 7.00-7.14 (m, 2 H) 5.83-5.97 (m, 1 H) 5.54 (dd, J=11.33, 3.53 Hz, 1 H) 5.36-5.49 (m, 2 H) 3.88-4.00 (m, 1 H) 3.65-3.88 (m, 3 H) 2.30-2.52 (m, 1 H) 2.02-2.20 (m, 1 H)。

製備物 Mh

2-氯-4-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)-7-(4-氟苯基)-5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶

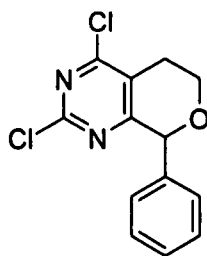


如製備物 Xa 中所述使 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶(製備物 M)與(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉反

應，從而產生2-氯-4-((2S,6R)-2,6-二甲基嗎啉基)-7-(4-氟苯基)-5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘓啶(製備物Mh)。LC-MS (M+H)⁺=364.2。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.39 (dd, J=8.70, 5.34 Hz, 2 H) 7.07 (t, J=8.70 Hz, 2 H) 5.90 (br. s., 1 H) 5.34-5.42 (m, 1 H) 5.24-5.34 (m, 1 H) 4.14 (q, J=7.02 Hz, 2 H) 3.67 (ddd, J=10.38, 6.41, 2.44 Hz, 4 H), 1.20 (m, 6H)。

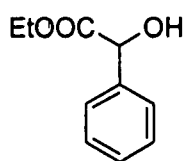
製備物N

2,4-二氯-8-苯基-6,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-d]嘓啶



中間體N(1)

2-羥基-2-苯基乙酸乙酯

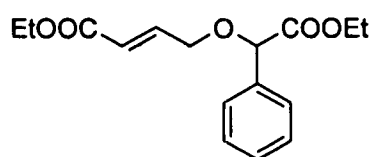


經10 min之時段向2-羥基-2-苯基乙酸乙酯(25.0 g, 164.3 mmol)存於乙醇中之冷卻溶液中添加濃H₂SO₄ (15 mL)。將反應混合物於回流溫度下加熱5 h。在減壓下蒸發溶劑並用乙酸乙酯(250 mL)稀釋殘餘物。將有機溶液用飽和NaHCO₃水溶液(200 mL×2)、水(100 mL×2)、鹽水溶液(100 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發，從而產生

粗製化合物(油性液體)2-羥基-2-苯基乙酸乙酯(24.5 g, 83%)。粗製化合物未經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS ($M+H_2O$)⁺=198.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7.41-7.28 (5H, m), 6.04 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 5.11 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 4.13 (2H, m), 1.13 (3H, t, $J=7.2$ Hz)。

中間體N(2)

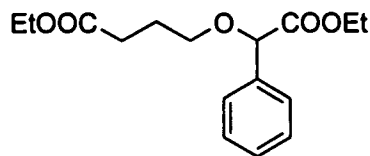
4-(2-乙氧基-2-側氧基-1-苯基乙氧基)丁-2-烯酸乙酯



於室溫下向中間體N(1) (20.0 g, 110.9 mmol)存於己烷中之溶液中先後添加氧化銀(66.75 g, 288.5 mmol)及硫酸鎂(2.66 g, 220 mmol)。將反應混合物於回流溫度下加熱1 h。將反應混合物冷卻至0℃並先後添加氧化銀(71.8 g, 310.9 mmol)及4-溴巴豆酸乙酯(32.0 g, 166 mmol)。將所得溶液於室溫下攪拌3天。經由矽藻土床(Celite®)過濾反應物質並用乙酸乙酯洗滌。在減壓下蒸發濾液，從而產生油性液體狀4-(2-乙氧基-2-側氧基-1-苯基乙氧基)丁-2-烯酸乙酯(20.0 g, 62.5%)。LC-MS ($M+H_2O$)⁺=310.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7.42-7.35 (5H, m), 6.90 (1H, m), 6.05 (1H, m), 5.09 (1H, s), 4.26 (2H, m), 4.16 (4H, m), 1.21 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.13 (3H, t, $J=7.2$ Hz)。

中間體N(3)

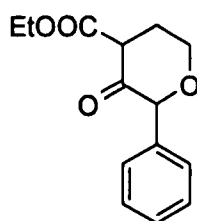
4-(2-乙氧基-2-側氧基-1-苯基乙氧基)丁酸乙酯



於室溫下向中間體N(2) (20.0 g, 68.41 mmol)存於乙醇中之溶液中添加炭載鈀(10%, w/w)。在氫之氣囊壓力下將反應混合物氫化30 h。經由矽藻土床(Celite®)過濾反應物質並用乙醇洗滌。在減壓下去除溶劑並藉由管柱層析(矽膠, 60至120目)使用存於石油-醚中之5%乙酸乙酯作為流動相純化殘餘物, 從而產生油性液體狀4-(2-乙氧基-2-側氧基-1-苯基乙氧基)丁酸乙酯(12.0 g, 59.5%)。LC-MS $(M+H)^+ = 295.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7.41-7.27 (5H, m), 4.96 (1H, s), 4.07 (4H, m), 3.62 (1H, m), 3.49 (1H, m), 2.36 (2H, m), 1.79 (2H, m), 1.15 (6H, m)。

中間體N(4)

3-側氧基-2-苯基四氫-2H-吡喃-4-甲酸乙酯

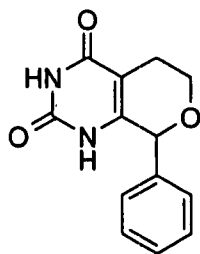


於0°C下向中間體N(3) (12.0 g, 40.76 mmol)存於THF中之冷卻溶液中添加*t*-BuOK (9.13 g, 81.3 mmol)。使反應混合物達到室溫並攪拌1 h。將反應混合物用水驟冷並在減壓下蒸發溶劑。用乙酸乙酯(200 mL)稀釋殘餘物。將有機層用水(100 mL×2)、鹽水溶液(100 mL)洗滌, 經無水Na₂SO₄

乾燥並在減壓下蒸發，從而得到粗製化合物。藉由管柱層析(矽膠，60至120目)使用存於石油醚中之50%乙酸乙酯作為流動相純化粗製化合物，從而產生油性液體狀3-側氧基-2-苯基四氫-2H-吡喃-4-甲酸乙酯(6.0 g, 59.4%)。LC-MS $(M+H)^+ = 249.2$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 11.81 (1H, s), 7.36 (5H, m), 5.20 (1H, s), 4.23 (2H, q, $J=7.2.0$ Hz), 3.71 (1H, m), 3.67 (1H, m), 2.36 (1H, m), 2.32 (1H, m), 1.29 (3H, t, $J=7.2$ Hz)。

中間體 N(5)

8-苯基-5,6-二氫-1H-吡喃并[3,4-d]嘓啶-2,4(3H,8H)-二酮

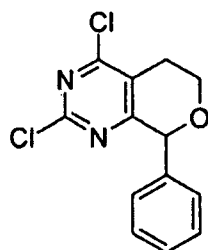


於室溫下向中間體 N(4) (6.0 g, 24.16 mmol)存於乙醇中之溶液中先後添加 *t*-BuOK (6.76 g, 60.41 mmol)及脲(3.62 g, 60.41 mmol)。將反應物質於回流溫度下加熱18 h。用水驟冷反應混合物並在減壓下蒸發溶劑。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋殘餘物。將有機層用水(100 mL×2)、鹽水溶液(100 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發，從而得到粗製化合物。藉由管柱層析(矽膠，60至120目)使用乙酸乙酯作為流動相純化粗製化合物，從而產生淺黃色固體狀8-苯基-5,6-二氫-1H-吡喃并[3,4-d]嘓啶-2,4(3H,8H)-二酮(3.0 g, 50.8%)。LC-MS $(M-H)^+ = 243.2$ 。 1H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆): δ ppm 11.10 (1H, s), 10.57 (1H, s), 7.42-7.39 (3H, m), 7.32 (2H, m), 5.32 (1H, s), 3.71-3.56 (2H, m), 2.38-2.27 (2H, m)。

製備物N

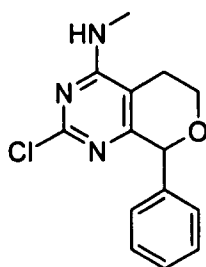
2,4-二氯-8-苯基-6,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-d]嘓啶



將中間體N(5) (2.0 g, 8.18 mmol)及催化量之DMF存於POCl₃(10體積)中之溶液於回流溫度下加熱18 h。在減壓下蒸發過量之POCl₃。將殘餘物倒入碎冰中並攪拌15 min。用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取水溶液。將合併之有機層用飽和NaHCO₃水溶液(50 mL×2)、鹽水溶液(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發，從而產生褐色固體狀2,4-二氯-8-苯基-6,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-d]嘓啶(2.0 g，粗製)。LC-MS (M+H)⁺=281.0。

製備物Na

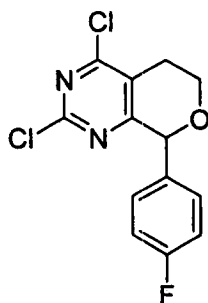
2-氯-N-甲基-8-苯基-6,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-d]嘓啶-4-胺



於室溫下向製備物N(2.1 g, 粗製)存於乙腈中之溶液中添加二異丙基乙胺(1.83 g, 14.2 mmol), 之後添加甲胺鹽酸鹽(0.96 g, 14.2 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌18 h。在減壓下去除溶劑並藉由管柱層析(60至120目)使用存於石油醚中之40%乙酸乙酯作為流動相純化殘餘物, 從而產生灰白色固體狀2-氯-N-甲基-8-苯基-6,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-d]嘓啶-4-胺(0.7 g, 35.7%)。LC-MS (M+H)⁺=276.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 7.49 (1H, m), 7.36-7.31 (3H, m), 7.25-7.23 (2H, m), 5.45 (1H, s), 4.0 (1H, m), 3.79 (1H, m), 2.87 (3H, d, *J*=4.4 Hz), 2.55 (1H, m), 2.44 (1H, m)。

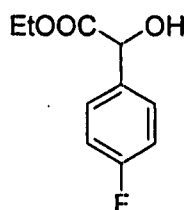
製備物O

2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-6,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-d]嘓啶



中間體O(1)

2-(4-氟苯基)-2-羥基乙酸乙酯

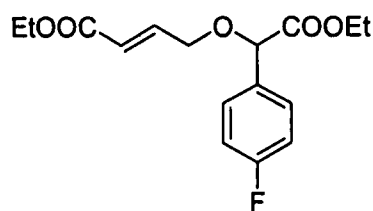


經10 min之時段向2-(4-氟苯基)-2-羥基乙酸(5.0 g, 29.4

mmol)存於乙醇中之冷卻溶液中添加濃 H_2SO_4 (10 mL)。將反應混合物於回流溫度下加熱5 h。在減壓下蒸發溶劑並用乙酸乙酯(25 mL)稀釋殘餘物。將有機溶液用飽和 NaHCO_3 水溶液(25 mL $\times$ 2)、水(20 mL)、鹽水溶液(10 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發，從而產生粗製化合物(油性液體)2-(4-氟苯基)-2-羥基乙酸乙酯(5.0 g, 90%)。粗製化合物未經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS $(\text{M}+\text{H}_2\text{O})^+=216$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.43-7.46 (2H, m), 7.17-7.20 (2H, m), 6.11-6.13 (1H, m), 5.14 (1H, d, $J=5.20$ Hz), 3.35-4.13 (2H, m), 1.12-1.15 (3H, m)。

中間體O(2)

4-(2-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-側氧基乙氧基)丁-2-烯酸
乙酯

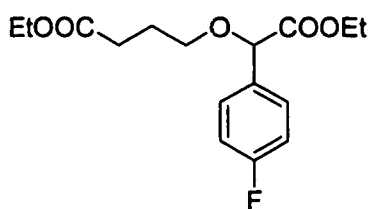


於室溫下向中間體O(1) (3.0 g, 15.1 mmol)存於己烷中之溶液中添加氧化銀(9.1 g, 39.3 mmol)，之後添加硫酸鎂(1.8 g, 3.0 mmol)。將反應混合物於回流溫度下加熱1 h。將反應混合物冷卻至 0°C 並先後添加氧化銀(9.7 g, 39.9 mmol)及4-溴巴豆酸乙酯(4.3 g, 22.7 mmol)。將所得溶液於室溫下攪拌3天。經由矽藻土床(Celite[®])過濾反應物質並

用乙酸乙酯洗滌。在減壓下蒸發濾液，從而產生油性液體狀 4-(2-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-側氧基乙氧基)丁-2-烯酸乙酯 (3.0 g, 90%)。LC-MS ($M+H_2O$)⁺ = 328.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.42-7.45 (2H, m), 7.04-7.26 (2H, m), 6.95 (1H, m), 6.12 (1H, m), 4.89 (1H, s), 4.13-4.28 (6H, m), 1.30 (3H, t, $J=7.20$ Hz), 1.26 (3H, $J=6.8$ Hz)。

中間體 O(3)

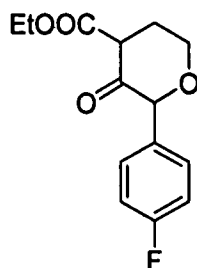
4-(2-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-側氧基乙氧基)丁酸乙酯



於室溫下向中間體 O(2) (3.0 g, 9.6 mmol) 存於乙醇中之溶液中添加炭載鈀 (10%, w/w)。在氫之氣囊壓力下將反應混合物氫化 30 h。經由矽藻土床 (Celite®) 過濾反應物質並用乙醇洗滌。在減壓下去除溶劑並藉由管柱層析 (矽膠，60 至 120 目) 使用存於石油醚中之 5% 乙酸乙酯作為流動相純化殘餘物，從而產生油性液體狀 4-(2-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-側氧基乙氧基)丁酸乙酯 (3.0 g, 63%)。LC-MS ($M+H$)⁺ = 313.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.29-7.46 (2H, m), 7.05-7.09 (2H, m), 4.84 (1H, s), 4.10-4.23 (4H, m), 3.59-3.63 (1H, m), 3.42-3.53 (1H, m), 2.47 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 1.99 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 1.22-1.32 (6H, m)。

中間體 O(4)

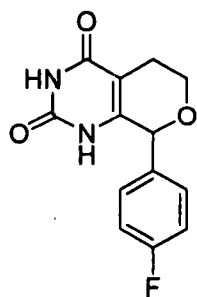
2-(4-氟苯基)-3-側氧基四氫-2H-吡喃-4-甲酸乙酯



於 0°C 下向中間體 O(3) (3.0 g, 9.6 mmol) 存於 THF 中之冷卻溶液中添加 *t*-BuOK (2.1 g, 19.0 mmol)。使反應混合物達到室溫並攪拌 1 h。將反應混合物用水驟冷並在減壓下蒸發溶劑。用乙酸乙酯 (200 mL) 稀釋殘餘物。將有機層用水 (100 mL×2)、鹽水溶液 (100 mL) 洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥並在減壓下蒸發，從而得到粗製化合物。藉由管柱層析 (矽膠，60 至 120 目) 使用存於石油醚中之 50% 乙酸乙酯作為流動相純化粗製化合物，從而產生油性液體狀 2-(4-氟苯基)-3-側氧基四氫-2H-吡喃-4-甲酸乙酯 (1.0 g, 55%)。LC-MS (M+H)⁺=267.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11.81 (1H, s), 7.22-7.42 (2H, m), 7.12-7.20 (2H, m), 5.23 (1H, s), 4.22 (2H, q, *J*=7.2 Hz), 3.87-3.88 (1H, m), 3.69-3.84 (1H, m), 2.34-2.35 (1H, m), 2.30-2.33 (1H, m), 1.27 (3H, t, *J*=7.2 Hz)。

中間體 O(5)

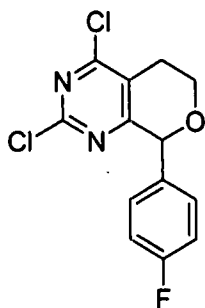
8-(4-氟苯基)-5,6-二氫-1H-吡喃并[3,4-*d*]嘧啶-
2,4(3H,8H)-二酮



於室溫下向中間體 O(4) (0.30 g, 1.12 mmol) 存於乙醇中之溶液中先後添加 *t*-BuOK (0.253 g, 2.2 mmol) 及脲 (0.135 g, 2.2 mmol)。將反應物質於回流溫度下加熱 18 h。用水驟冷反應混合物並在減壓下蒸發溶劑。用乙酸乙酯 (100 mL) 稀釋殘餘物。將有機層用水 (100 mL×2)、鹽水溶液 (100 mL) 洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥並在減壓下蒸發，從而得到粗製化合物。藉由管柱層析 (矽膠，60 至 120 目) 使用乙酸乙酯作為流動相純化粗製化合物，從而產生淺黃色固體狀 8-(4-氟苯基)-5,6-二氫-1H-吡喃并 [3,4-d] 嘧啶-2,4(3H,8H)-二酮 (0.150 g, 40%)。LC-MS (M-H)⁺=263.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11.14 (1H, s), 10.57 (1H, s), 7.35-7.36 (2H, m), 7.22 (2H, m), 5.34 (1H, s), 3.66-3.71 (1H, m), 3.58-3.64 (1H, m), 2.33 (2H, m)。

製備物 O

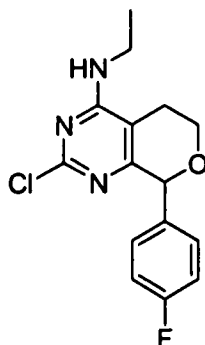
2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-6,8-二氫-5H-吡喃并 [3,4-d] 嘧啶



將中間體 O(5) (0.30 g, 1.1 mmol) 及催化量之 DMF 存於 POCl_3 (10 體積) 中之溶液於回流溫度下加熱 18 h。在減壓下蒸發過量之 POCl_3 。將殘餘物倒入碎冰中並攪拌 15 min。用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取水溶液。將合併之有機層用飽和 NaHCO_3 水溶液 (50 mL $\times$ 2)、鹽水溶液 (50 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發，從而產生褐色液體狀 2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-6,8-二氫-5H-吡喃并 [3,4-d] 嘓啶 (0.20 g，粗製)。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+=299.0$ 。

製備物 Oa

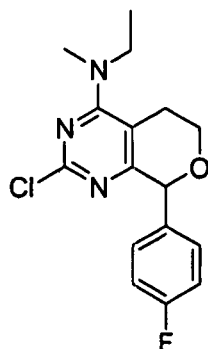
2-氯-N-乙基-8-(4-氟苯基)-6,8-二氫-5H-吡喃并 [3,4-d] 嘓啶-4-胺



於室溫下向製備物 O (0.35 g, 1.1 mmol) 存於甲醇中之溶液中添加二異丙基乙胺 (0.30 g, 2.2 mmol)，之後添加乙胺鹽酸鹽 (0.113 g, 1.1 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌 18 h。在減壓下去除溶劑並藉由管柱層析 (60 至 120 目) 使用存於石油醚中之 35% 乙酸乙酯作為流動相純化殘餘物，從而產生灰白色固體狀 2-氯-N-乙基-8-(4-氟苯基)-6,8-二氫-5H-吡喃并 [3,4-d] 嘓啶-4-胺 (0.15 g，粗製)。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+=308.2.0$ 。

製備物 Ob

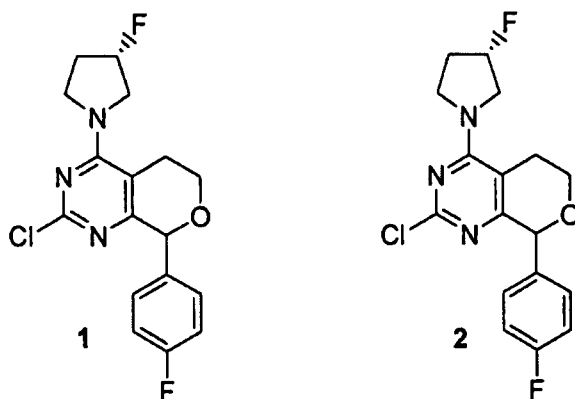
2-氯-N-乙基-8-(4-氟苯基)-N-甲基-6,8-二氫-5H-吡喃并
[3,4-d]嘓啶-4-胺



於室溫下向製備物 O (0.20 g, 0.61 mmol) 存於甲醇中之溶液中添加二異丙基乙胺 (0.172 g, 1.3 mmol)，之後添加乙基甲胺鹽酸鹽 (0.47 g, 0.81 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌 18 h。在減壓下去除溶劑並藉由管柱層析 (60 至 120 目) 使用存於石油醚中之 40% 乙酸乙酯作為流動相純化殘餘物，從而產生灰白色固體狀 2-氯-N-乙基-8-(4-氟苯基)-N-甲基-6,8-二氫-5H-吡喃并 [3,4-d]嘓啶-4-胺 (0.020 g，粗製)。LC-MS (M+H)⁺=322.2。

製備物 Oc1 及 Oc2

2-氯-8-(4-氟苯基)-4-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)-6,8-二氫-5H-吡喃并 [3,4-d]嘓啶



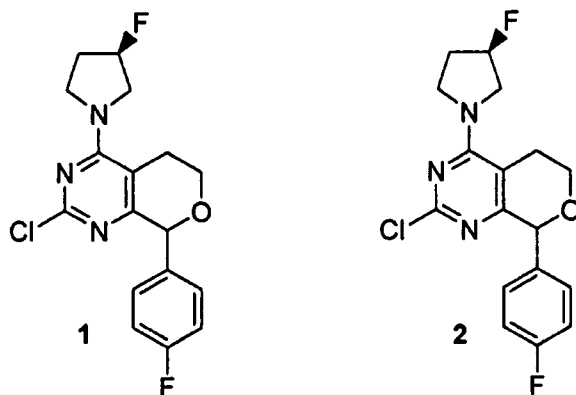
於室溫下向製備物 O (0.60 g, 2.1 mmol) 存於甲醇中之溶液中添加二異丙基乙胺 (0.516 g, 4.6 mmol)，之後添加 (R)-3-氟吡咯啉 (0.301 g, 2.2 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌 18 h。在減壓下去除溶劑並藉由 pep-HPLC 純化殘餘物，從而產生灰白色固體狀 2-氯-8-(4-氟苯基)-4-((R)-3-氟吡咯啉-1-基)-6,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-d]嘓啶 (0.110 g, 40% 異構體 1, 0.109 g, 40% 異構體 2)。LC-MS ($M+H$)⁺=352.0。

Oc1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 7.36-7.36 (2H, m), 7.16 (2H, m), 5.50 (2H, d, *J*=8.40 Hz), 5.35 (1H, s), 3.58-3.98 (7H, m), 3.24-3.34 (1H, m), 2.78 (1H, m), 2.04-2.28 (2H, m)。

Oc2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 7.19-7.33 (2H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 5.34 (1H, m), 5.40 (1H, m), 3.91-4.10 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 3.69-3.75 (2H, m), 3.05 (2H, t, *J*=5.20 Hz), 2.01 (2H, d, *J*=8.0 Hz)。

製備物 Od1 及 Od2

2-氯-8-(4-氟苯基)-4-((S)-3-氟吡咯啉-1-基)-6,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-d]嘓啶



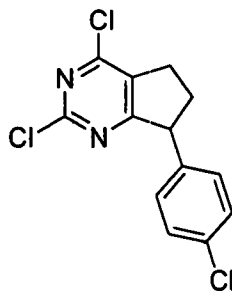
於室溫下向製備物O (0.60 g, 2.1 mmol)存於甲醇中之溶液中添加二異丙基乙胺(0.516 g, 4.6 mmol)，之後添加(S)-3-氟吡咯啉(0.301 g, 2.2 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌18 h。在減壓下去除溶劑並藉由pep-HPLC純化殘餘物，從而產生灰白色固體狀2-氯-8-(4-氟苯基)-4-((S)-3-氟吡咯啉-1-基)-6,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-d]嘓啉(0.102 g, 39%異構體1, 0.111 g, 40%異構體2)。LC-MS (M+H)⁺=352.0。

Od1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7.36-7.36 (2H, m), 7.16 (2H, m), 5.50 (2H, d, *J*=8.4 Hz), 5.35 (1H, s), 3.58-3.98 (7H, m), 3.24-3.34 (1H, m), 2.78 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 2.04-2.28 (2H, m)。

Od2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7.19-7.33 (2H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 5.34 (1H, m), 5.40 (1H, m), 3.91-4.10 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 3.69-3.75 (m, 2H), 3.05 (2H, t, *J*=5.20 Hz), 2.01 (2H, d, *J*=8.0 Hz)。

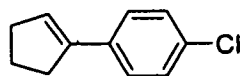
製備物P

2,4-二氯-7-(4-氯苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘓啉



中間體P(1)

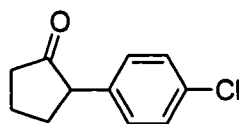
1-氯-4-環戊烯基苯



向 1 M 4-氯苯基)溴化鎂溶液(149 mL, 149 mmol)中添加環戊酮(13.23 mL, 149 mmol)。在添加時溶液變暖。將反應混合物於回流溫度下攪拌 2 h。將反應混合物冷卻至室溫並用 10 g 冰驟冷。添加 6 N 鹽酸溶液直至沉澱完全溶解為止。添加醚。分離有機層並用醚萃取水相。將合併之有機萃取物用飽和亞硫酸氫鈉水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及水洗滌。將有機層經無水硫酸鎂乾燥並過濾。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化殘餘物，從而產生無色油狀 1-氯-4-環戊烯基苯(20.0 g, 112 mmol, 75%產率)。LC-MS $(M+H)^+ = 179.2$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.27-7.39 (4H, m), 6.19 (1H, s), 2.66-2.74 (2H, m), 2.52-2.61 (2H, m), 2.01-2.12 (2H, m)。

中間體 P(2)

2-(4-氯苯基)環戊酮

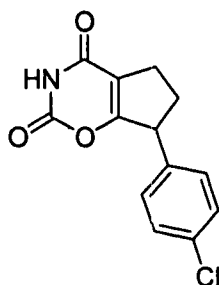


將甲酸(60 mL, 84 mmol)及過氧化氫(15 mL, 84 mmol)之混合物於 40°C 下加熱 10 min。在攪拌下將所得溶液小心地添加至 1-氯-4-環戊烯基苯(15 g, 84 mmol)中。最初於室溫下攪拌兩相系統。一段時間後，發生自發放熱反應且溫度升至約 50°C。將反應混合物於室溫下攪拌 1 h。反應混合物之 LC/MS 分析顯示起始材料消失且形成產物。藉由小心添

加飽和碳酸氫鈉溶液驟冷反應混合物。添加醚並劇烈攪拌反應混合物。分離有機層並用醚萃取水層。將合併之有機萃取物經無水硫酸鎂乾燥並過濾。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化殘餘物，從而產生無色油狀2-(4-氯苯基)環戊酮(5.7 g, 29.3 mmol, 34.9%產率)。LC-MS $(M+H)^+=195.2$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.21-7.37 (2H, m), 7.11 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 3.25 (1H, dd, $J=11.6, 8.5$ Hz), 2.44 (2H, d, $J=6.1$ Hz), 2.15-2.31 (1H, m), 1.96-2.15 (3H, m), 1.78-1.95 (1H, m)。

中間體P(3)

7-(4-氯苯基)-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮

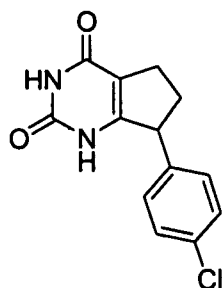


將2-(4-氯苯基)環戊酮(7.80 g, 40.1 mmol)及N-(氯甲醯)異氰酸酯(7.61 g, 72.1 mmol)之溶液於58℃下在高壓容器中攪拌1 h。將溫度升至130℃並將反應混合物再攪拌2 h。在冷卻至室溫後，使反應混合物固化。將固體殘餘物溶解於乙酸乙酯中並用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。分離有機層並用乙酸乙酯萃取水層兩次。將合併之有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥並過濾。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層

析純化油性殘餘物，從而提供 7-(4-氯苯基)-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3*H*,5*H*)-二酮 (5.4 g, 20.48 mmol, 51.1% 產率)。LC-MS ($M+H$)⁺=264.2。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.32 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.12 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 4.15-4.25 (1H, m), 2.56-2.93 (4H, m)。

中間體 P(4)

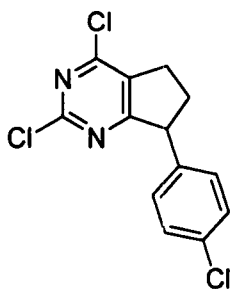
7-(4-氯苯基)-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-2,4(3*H*,5*H*)-二酮



將 7-(4-氯苯基)-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3*H*,5*H*)-二酮 (5.4 g, 20.48 mmol) 存於濃縮氫氧化銨 (59.8 mL, 1536 mmol) 中之溶液於 100°C 下在高壓容器中攪拌 6 h。在加熱期間觀察到形成白色沉澱。在真空中去除溶劑，從而提供灰白色固體狀 7-(4-氯苯基)-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-2,4(3*H*,5*H*)-二酮 (4.9 g, 18.65 mmol, 91% 產率)。LC-MS ($M+H$)⁺=263.2。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.37 (2H, d, *J*=8.2 Hz), 7.19 (1H, d, *J*=8.5 Hz), 4.16 (1H, d, *J*=5.2 Hz), 3.79 (1H, br s), 3.17 (1H, s), 2.51 (2H, d, *J*=1.8 Hz), 1.75-1.85 (1H, m)。

製備物 P

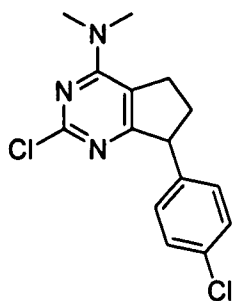
2,4-二氯-7-(4-氯苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



將 7-(4-氯苯基)-6,7-二氫-1H-環戊并[d]嘧啶-2,4(3H,5H)-二酮 (4.7 g, 17.89 mmol)、POCl₃ (53.4 mL, 573 mmol) 及 *N,N*-二甲基苯胺 (18.26 mL, 143 mmol) 之混合物於 110℃ 下加熱過夜。將反應混合物倒入具有冰之燒杯中。用 DCM 洗滌反應容器之內壁。一旦冰完全融化，則分離有機層並用 DCM 萃取水層。將合併之有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥並過濾。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化殘餘物，從而提供 2,4-二氯-7-(4-氯苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶 (1.2 g, 4.01 mmol, 22.39% 產率)。LC-MS (M+H)⁺ = 299.0。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.41-7.99 (2H, m), 7.09 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 4.41 (1H, t, *J*=8.4 Hz), 2.94-3.18 (2H, m), 2.73 (1H, dt, *J*=8.9, 4.5 Hz), 2.15-2.33 (1H, m)。

製備物 Pa

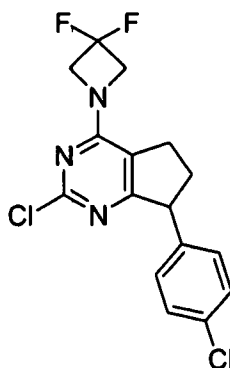
2-氯-7-(4-氯苯基)-*N,N*-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺



將 2,4-二氯-7-(4-氯苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶 (200 mg, 0.668 mmol) 及過量二甲胺 (3.34 mL, 6.68 mmol) 存於 MeOH (4 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 30 min。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化粗產物，從而提供 2-氯-7-(4-氯苯基)-*N,N*-二甲基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-胺 (98 mg, 0.318 mmol, 47.6% 產率)。LC-MS ($M+H$)⁺=308.1。

製備物 Pb

2-氯-7-(4-氯苯基)-4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶

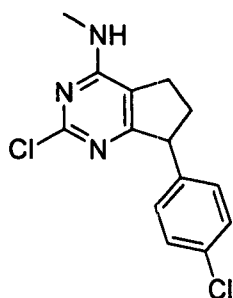


將 2,4-二氯-7-(4-氯苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶 (325 mg, 1.085 mmol)、*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺 (0.945 mL, 5.42 mmol) 及 3,3-二氟氮雜環丁烷 HCl 鹽 (281 mg, 2.170 mmol) 存於 MeOH (5 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 1 h。在真

空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化粗產物，從而提供2-氯-7-(4-氯苯基)-4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶(70 mg, 0.197 mmol, 18.12%產率)。
LC-MS (M+H)⁺=356.1。

製備物 *Pc*

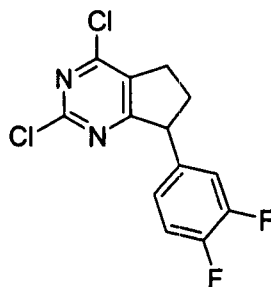
2-氯-7-(4-氯苯基)-*N*-甲基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-胺



將2,4-二氯-7-(4-氯苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶(300 mg, 1.001 mmol)、甲胺HCl鹽(135 mg, 2.003 mmol)及DIPEA (0.700 mL, 4.01 mmol)存於MeOH (6 mL)中之溶液於室溫下攪拌30 min。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化粗產物，從而提供2-氯-7-(4-氯苯基)-*N*-甲基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-胺(101 mg, 0.343 mmol, 34.3%產率)。LC-MS (M+H)⁺=294.2。

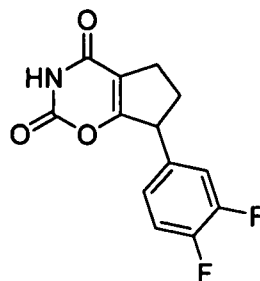
製備物 *Q*

2,4-二氯-7-(3,4-二氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶



中間體 Q(1)

7-(3,4-二氟苯基)-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-
2,4(3*H*,5*H*)-二酮

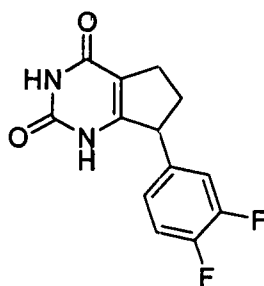


將 2-(3,4-二氟苯基)環戊酮(以中間體 P(1)及 P(2)之方式製得)(1.5 g, 7.65 mmol)及 N-(氯甲醯)異氰酸酯(1.129 g, 10.70 mmol)之溶液於 58℃ 下在高壓容器中攪拌 1 h。將溫度升至 130℃ 並將反應混合物再攪拌 2 h。在冷卻至室溫後，使反應混合物固化。將固體殘餘物溶解於乙酸乙酯中並用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。分離有機層並用乙酸乙酯萃取水層兩次。將合併之有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥並過濾。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化油性殘餘物，從而提供白色固體狀 7-(3,4-二氟苯基)-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3*H*,5*H*)-二酮(1.05 g, 3.96 mmol, 51.8%產率)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.16 (1H, br s), 7.15 (1H, dt, $J=10.0, 8.3$ Hz), 6.97-7.05 (1H, m), 6.88-6.95 (1H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 2.61-2.78 (2H, m), 0.78-0.86 (2H, m)。

中間體 Q(2)

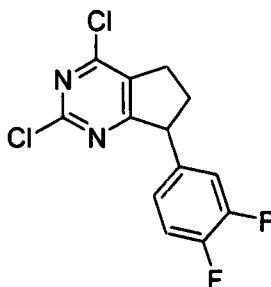
7-(3,4-二氟苯基)-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘓啶-

2,4(3*H*,5*H*)-二酮

將 7-(3,4-二氟苯基)-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3*H*,5*H*)-二酮 (1.05 g, 3.96 mmol) 存於濃縮氫氧化鉀 (0.154 mL, 3.96 mmol) 中之溶液於 100℃ 下在高壓容器 (75 mL) 中攪拌 6 h。在加熱期間觀察到形成白色沉澱。在真空中去除溶劑，從而提供灰白色固體狀 7-(3,4-二氟苯基)-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]噻啶-2,4(3*H*,5*H*)-二酮 (1.046 g, 3.96 mmol, 100% 產率)。LC-MS ($M+H$)⁺=265.2。

製備物 Q

2,4-二氯-7-(3,4-二氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]噻啶

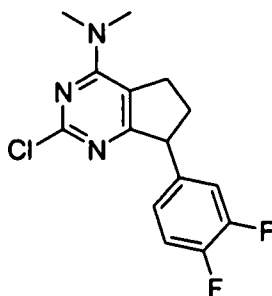


將 7-(3,4-二氟苯基)-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]噻啶-2,4(3*H*,5*H*)-二酮 (500 mg, 1.892 mmol)、POCl₃ (5644 μL, 60.6 mmol) 及 *N,N*-二甲基苯胺 (1931 μL, 15.14 mmol) 之混合物於 120℃ 下加熱過夜。將反應混合物倒入具有冰之燒杯中。用 DCM 洗滌反應容器之內壁。一旦冰完全融化，則

將燒杯之內容物放置於分液漏斗中。分離有機層並用DCM萃取水層。將合併之有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥並過濾。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化殘餘物，從而提供2,4-二氯-7-(3,4-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(446 mg, 1.481 mmol, 78%產率)。LC-MS $(M+H)^+=301.1$ 。

製備物 Qa

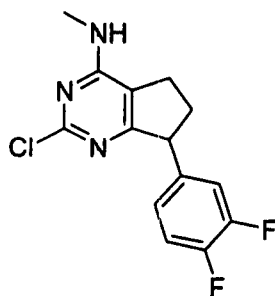
2-氯-7-(3,4-二氟苯基)-N,N-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺



將2,4-二氯-7-(3,4-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(446 mg, 1.481 mmol)及過量二甲胺(2.222 mL, 4.44 mmol)存於MeOH (6 mL)中之溶液於室溫下攪拌30 min。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化粗產物，從而提供2-氯-7-(3,4-二氟苯基)-N,N-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺(146 mg, 0.471 mmol, 31.8%產率)。LC-MS $(M+H)^+=310.2$ 。

製備物 Qb

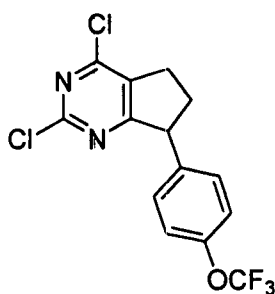
2-氯-7-(3,4-二氟苯基)-N-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺



將 2,4-二氯-7-(3,4-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶 (421 mg, 1.398 mmol)、甲胺 HCl (283 mg, 4.19 mmol) 及 DIPEA (1.465 mL, 8.39 mmol) 存於甲醇 (10 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 1 h。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化粗產物，從而提供 2-氯-7-(3,4-二氟苯基)-N-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺 (154 mg, 0.521 mmol, 37.2% 產率)。LC-MS (M+H)⁺=296.2。

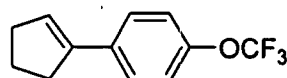
製備物 R

2,4-二氯-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



中間體 R(1)

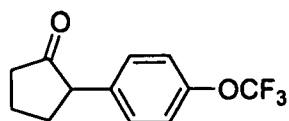
1-環戊烯基-4-(三氟甲氧基)苯



以中間體 P(1) 之方式使 (4-(三氟甲氧基)苯基) 溴化鎂反應，從而產生 1-環戊烯基-4-(三氟甲氧基)苯。

中間體 R(2)

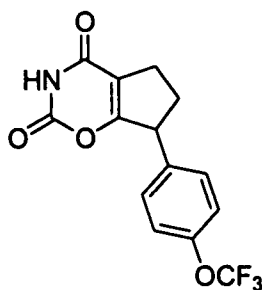
2-(4-(三氟甲氧基)苯基)環戊酮



以中間體 P(2)之方式使 1-環戊烯基-4-(三氟甲氧基)苯反應，從而產生 2-(4-(三氟甲氧基)苯基)環戊酮。

中間體 R(3)

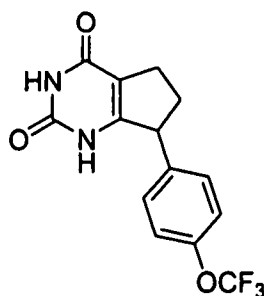
7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮



以中間體 P(3)之方式使 2-(4-(三氟甲氧基)苯基)環戊酮反應，從而提供 7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮。

中間體 R(4)

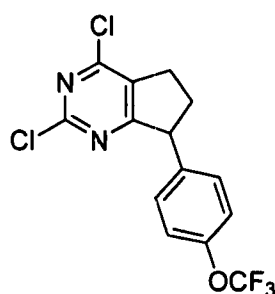
7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氫-1H-環戊并[d]嘧啶-2,4(3H,5H)-二酮



以中間體P(4)之方式使7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮反應，從而提供7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氫-1H-環戊并[d]嘧啶-2,4(3H,5H)-二酮。

製備物R

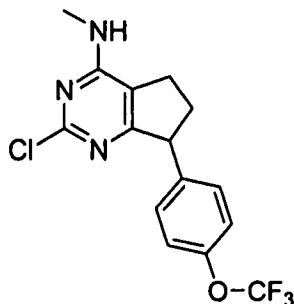
2,4-二氯-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



以製備物P之方式使7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氫-1H-環戊并[d]嘧啶-2,4(3H,5H)-二酮反應，從而提供粉色固體狀2,4-二氯-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶。LC-MS $(M+H)^+ = 349.2$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.31 (2H, dd, $J = 2.0, 7.7$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.56 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 3.15 (1H, ddd, $J = 3.8, 9.1, 16.9$ Hz), 3.09-3.00 (1H, m), 2.81-2.72 (1H, m), 2.27-2.22 (1H, m)。

製備物Ra

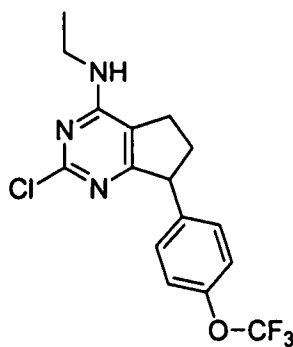
2-氯-N-甲基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺



將2,4-二氯-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶 (200 mg, 0.573 mmol) 及甲胺 (0.286 mL, 0.573 mmol) 存於 MeOH (5 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 1 h。在真空中去除溶劑，從而提供粗製 2-氯-*N*-甲基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-胺 (220 mg, 0.640 mmol, 112% 產率)。LC-MS ($M+H$)⁺=343.9。

製備物 Rb

2-氯-*N*-乙基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-胺

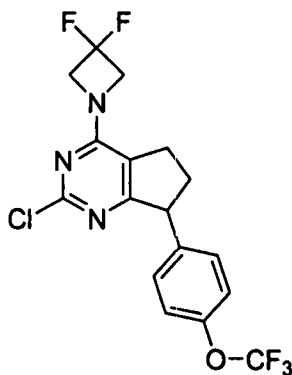


將2,4-二氯-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶 (200 mg, 0.573 mmol) 及乙胺 (0.286 mL, 0.573 mmol) 存於 MeOH (2 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 1 h。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化粗產物，從而提供 2-氯-*N*-乙基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-胺 (190 mg, 0.531 mmol, 93% 產率)。LC-MS

$(M+H)^+ = 358.2$ 。

製備物 *Rc*

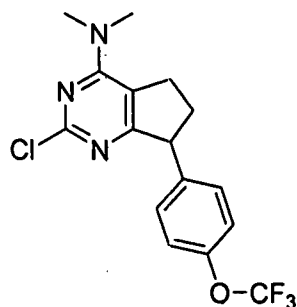
2-氯-4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶



將 2,4-二氯-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶 (250 mg, 0.716 mmol)、3,3-二氟氮雜環丁烷 HCl 鹽 (186 mg, 1.432 mmol) 及 DIPEA (0.500 mL, 2.86 mmol) 存於 MeOH (3 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 1.5 h。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化粗產物，從而提供 2-氯-4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶 (244 mg, 0.601 mmol, 84% 產率)。LC-MS $(M+H)^+ = 406.0$ 。

製備物 *Rd*

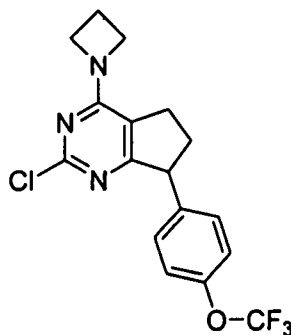
2-氯-*N,N*-二甲基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-胺



將2,4-二氯-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(250 mg, 0.716 mmol)及二甲胺(0.716 mL, 1.432 mmol)存於MeOH (2 mL)中之溶液於室溫下攪拌1 h。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化粗產物，從而提供2-氯-N,N-二甲基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺(250 mg, 0.699 mmol, 98%產率)。LC-MS (M+H)⁺=358.0。

製備物Re

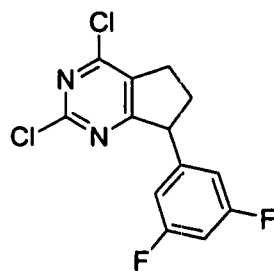
4-(氮雜環丁-1-基)-2-氯-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



將2,4-二氯-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(250 mg, 0.716 mmol)及氮雜環丁烷(82 mg, 1.432 mmol)存於MeOH (3 mL)中之溶液於室溫下攪拌1 h。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化粗產物，從而提供4-(氮雜環丁-1-基)-2-氯-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(238 mg, 0.644 mmol, 90%產率)。LC-MS (M+H)⁺=371.2。

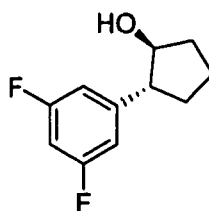
製備物S

2,4-二氯-7-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



中間體 S(1)

(1S,2R)-2-(3,5-二氟苯基)環戊醇

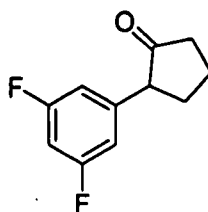


向燒瓶中裝入(3,5-二氟苯基)溴化鎂(149 mL, 149 mmol)及碘化銅(I) (1.901 g, 9.98 mmol)。向此反應混合物中逐滴添加溶解於THF (25 mL)中之6-氧雜二環[3.1.0]己烷(12.53 g, 149 mmol)。在添加環氧化物時，反應混合物升溫。將反應物於室溫下攪拌2 h。藉由添加氯化銨溶液驟冷反應混合物。添加醚並收集有機層，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。藉由矽膠上管柱層析純化粗產物，從而提供(1S,2R)-2-(3,5-二氟苯基)環戊醇(26.5 g, 134 mmol, 90%產率)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.72 (2H, dd, $J=8.7, 2.0$ Hz), 6.50-6.63 (1H, m), 2.97 (1H, br s), 2.78 (1H, d, $J=10.1$ Hz), 1.96-2.15 (2H, m), 1.66-1.85 (2H, m), 1.53-1.65 (2H, m)。

中間體 S(2)

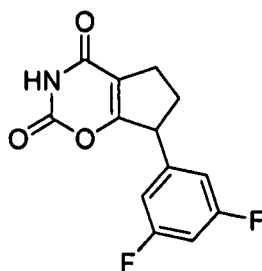
2-(3,5-二氟苯基)環戊酮



向(1S,2R)-2-(3,5-二氟苯基)環戊醇(6 g, 30.3 mmol)存於CH₂Cl₂ (150 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁過碘烷(15.41 g, 36.3 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌3 h。將反應混合物用二氯甲烷稀釋並利用添加1 N NaOH驟冷。收集有機層，乾燥(Na₂SO₄)並濃縮。藉由矽膠上管柱層析純化粗產物，從而提供2-(3,5-二氟苯基)環戊酮(4.765 g, 24.29 mmol, 80%產率)。LC-MS (M+H)⁺=197.0。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.70 (2H, d, *J*=6.7 Hz), 6.52-6.67 (1H, m), 3.17-3.33 (1H, m), 2.33-2.56 (2H, m), 2.06-2.26 (2H, m), 2.01 (1H, dd, *J*=11.7, 6.3 Hz), 1.89 (1H, br s)。

中間體 S(3)

7-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-
2,4(3*H*,5*H*)-二酮

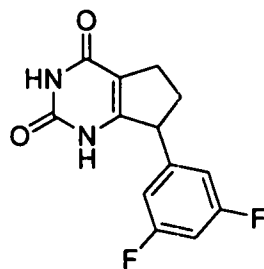


將2-(3,5-二氟苯基)環戊酮(4.765 g, 24.29 mmol)及N-(氯甲醯)異氰酸酯(4.61 g, 43.7 mmol)之混合物於58℃下加熱1 h並於130℃下加熱2 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物溶解於乙酸乙酯中並用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。分離有機

層並用乙酸乙酯萃取水層。將合併之有機萃取物經無水硫酸鎂乾燥並過濾。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化殘餘物，從而產生 7-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3*H*,5*H*)-二酮 (700 mg, 2.64 mmol, 10.87%產率)。LC-MS (M+H)⁺=266.1。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.79 (1H, br s), 6.68-6.86 (3H, m), 4.22 (1H, br s), 2.87 (1H, dt, *J*=7.0, 4.4 Hz), 2.63-2.82 (2H, m), 2.15 (1H, br s)。

中間體 S(4)

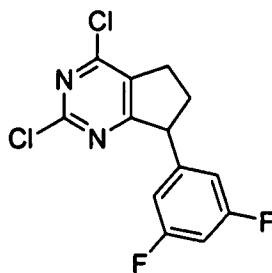
7-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-2,4(3*H*,5*H*)-二酮



將 7-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3*H*,5*H*)-二酮 (700 mg, 2.64 mmol) 存於濃縮氫氧化銨 (50 mL, 1284 mmol) 中之溶液於 100°C 下在高壓容器 (350 mL) 中加熱過夜。冷卻反應混合物並在真空中濃縮，從而產生粗製 7-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-2,4(3*H*,5*H*)-二酮 (740 mg, 2.80 mmol, 106%產率)。LC-MS (M+H)⁺=265.0。

製備物 S

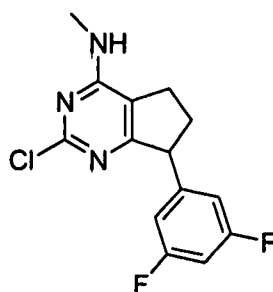
2,4-二氯-7-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶



將 7-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-2,4(3*H*,5*H*)-二酮(740 mg, 2.80 mmol)存於磷鹽三氯(7.691 mL, 84 mmol)中之溶液在微波中於 110°C 下加熱 1 h。將反應混合物倒入冰中。在冰融化後，用二氯甲烷萃取產物。將合併之有機萃取物經無水硫酸鎂乾燥並過濾。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化殘餘物，從而產生 2,4-二氯-7-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶(200 mg, 0.664 mmol, 23.72% 產率)。LC-MS ($M+H$)⁺= 301.0。

製備物 Sa

2-氯-7-(3,5-二氟苯基)-*N*-甲基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-胺

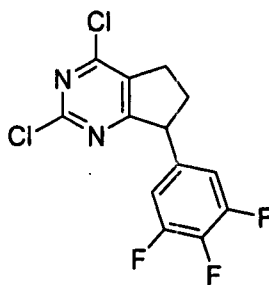


將 2,4-二氯-7-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶(200 mg, 0.664 mmol)及甲胺(0.664 mL, 1.328 mmol)存於 MeOH (3 mL)中之溶液於室溫下攪拌 1 h。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化粗產物，從而產生 2-氯-7-

(3,5-二氟苯基)-*N*-甲基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-胺
(60 mg, 0.203 mmol, 30.5% 產率)。LC-MS (M+H)⁺=
296.1。

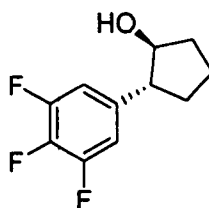
製備物 T

2,4-二氯-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶



中間體 T(1)

(1*S*,2*R*)-2-(3,4,5-三氟苯基)環戊醇



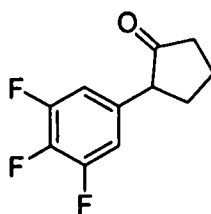
向鎂(2.88 g, 118 mmol)存於THF (110 mL)中之懸浮液中
緩慢添加5-溴-1,2,3-三氟苯(25 g, 118 mmol)。添加後，將
反應混合物於回流溫度下加熱2 h。向此反應混合物中逐
滴添加溶解於THF (20 mL)中之碘化銅(I) (1.506 g, 7.91
mmol)及6-氧雜二環[3.1.0]己烷(9.93 g, 118 mmol)。在添
加環氧化物時，反應混合物升溫。將反應物於室溫下攪拌
2 h。藉由添加氯化銨溶液驟冷反應混合物。添加醚並收
集有機層，乾燥(Na₂SO₄)並濃縮。藉由矽膠上管柱層析純
化粗產物，從而產生(1*S*,2*R*)-2-(3,4,5-三氟苯基)環戊醇

(20.2 g, 93 mmol, 79%產率)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.79-7.02 (2H, m), 4.10-4.21 (1H, m), 2.75-2.91 (1H, m), 2.08-2.24 (2H, m), 1.75-1.93 (2H, m), 1.50-1.75 (2H, m)。

中間體 T(2)

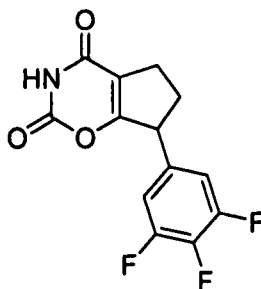
2-(3,4,5-三氟苯基)環戊酮



向 (1S,2R)-2-(3,4,5-三氟苯基)環戊醇 (1 g, 4.63 mmol) 存於 CH_2Cl_2 (20 mL) 中之溶液中添加戴斯-馬丁過碘烷 (2.354 g, 5.55 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌 1 h。將反應物用二氯甲烷稀釋並利用添加 1 N NaOH 驟冷。收集有機層，乾燥 (Na_2SO_4) 並濃縮。藉由矽膠上管柱層析純化粗產物，從而提供 2-(3,4,5-三氟苯基)環戊酮 (310 mg, 1.447 mmol, 31.3%產率)。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+=215.1$ 。

中間體 T(3)

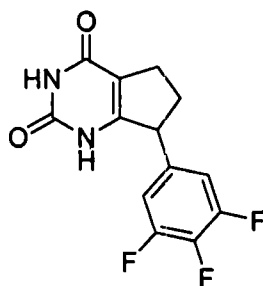
7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮



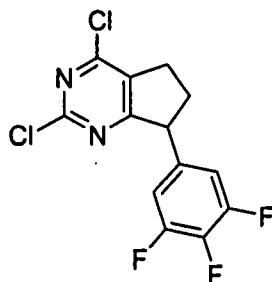
將 2-(3,4,5-三氟苯基)環戊酮(2 g, 9.34 mmol)及 N-(氯甲醯)異氰酸酯(1.773 g, 16.81 mmol)之混合物於 58℃ 下加熱 1 h 並於 130℃ 下加熱 2 h。在冷卻至室溫後，將反應混合物溶解於乙酸乙酯中並用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。分離有機層並用乙酸乙酯萃取水層。將合併之有機萃取物經無水硫酸鎂乾燥並過濾。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化殘餘物，從而產生 7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3*H*,5*H*)-二酮(1.227 g, 4.33 mmol, 46.4%產率)。LC-MS (M+H)⁺=284.0。

中間體 T(4)

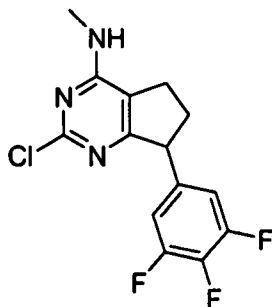
7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-2,4(3*H*,5*H*)-二酮



將 7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3*H*,5*H*)-二酮(1.23 g, 4.34 mmol)存於濃縮氫氧化銨(75 mL, 1926 mmol)中之溶液於 100℃ 下在高壓容器(350 mL)中加熱過夜。冷卻反應混合物並在真空中濃縮，從而產生粗製 7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-2,4(3*H*,5*H*)-二酮(1.3 g, 4.61 mmol, 106%產率)。LC-MS (M+H)⁺=283.0。

製備物 *T*2,4-二氯-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶

將 7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-2,4(3*H*,5*H*)-二酮 (1.3 g, 4.61 mmol) 存於磷醯三氯 (5 mL, 54.6 mmol) 中之溶液中在微波中於 110°C 下加熱 1 h。利用額外 800 mg 起始材料重複反應。將反應混合物倒入冰中併合併。在冰融化後，用二氯甲烷萃取產物。將合併之有機萃取物經無水硫酸鎂乾燥並過濾。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化殘餘物，從而產生 2,4-二氯-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶 (498 mg, 1.561 mmol, 33.9% 產率)。LC-MS ($M+H$)⁺=318.9。

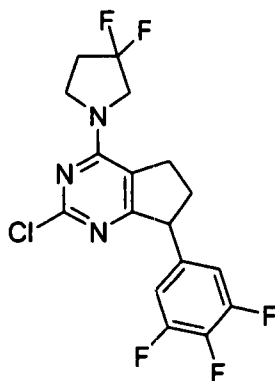
製備物 *Ta*2-氯-*N*-甲基-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-胺

將 2,4-二氯-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶

嘧啶(498 mg, 1.561 mmol)及甲胺(1.561 mL, 3.12 mmol)存於MeOH (10 mL)中之溶液於室溫下攪拌1 h。觀察到反應不完全。向反應混合物中添加額外部分之甲胺(1.561 mL, 3.12 mmol)直至反應完全。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化殘餘物，從而產生2-氯-7-(3,5-二氟苯基)-*N*-甲基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-胺(60 mg, 0.203 mmol, 30.5%產率)。LC-MS (M+H)⁺=314.0。

製備物 Tb

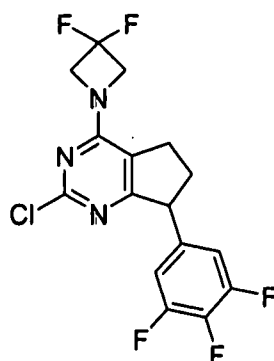
2-氯-4-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶



將2,4-二氯-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶(100 mg, 0.313 mmol)、DIPEA (0.066 mL, 0.376 mmol)及3,3-二氟吡咯啉HCl鹽(45.0 mg, 0.313 mmol)之溶液於室溫下攪拌1 h。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化殘餘物，從而產生2-氯-4-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶(105 mg, 0.269 mmol, 86%產率)。LC-MS (M+H)⁺=390.0。

製備物 Tc

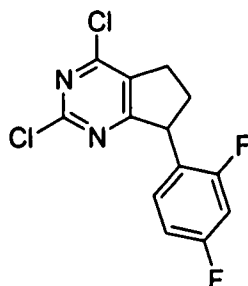
2-氯-4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-
二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



將 2,4-二氯-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶 (100 mg, 0.313 mmol)、DIPEA (0.109 mL, 0.627 mmol) 及 3,3-二氟氮雜環丁烷 HCl 鹽 (44.7 mg, 0.345 mmol) 之溶液於室溫下攪拌 1 h。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化殘餘物，從而產生 2-氯-4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-7-(3,4,5-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶 (105 mg, 0.279 mmol, 89% 產率)。LC-MS (M+H)⁺ = 376.0。

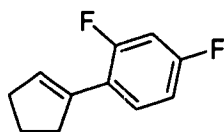
製備物 U

2,4-二氯-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



中間體 U(1)

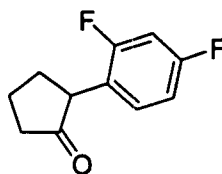
1-環戊烯基-2,4-二氟苯



於0℃下向(2,4-二氟苯基)溴化鎂(32.4 g, 149 mmol)存於THF中之0.497 M溶液中小心地添加環戊酮(13.23 mL, 149 mmol)。在添加結束時，將反應混合物於回流溫度下加熱2 h。添加冰(10 g)及6 N鹽酸水溶液。將反應混合物用醚萃取。將合併之有機萃取物用飽和亞硫酸氫鈉水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及水洗滌。將有機層經無水硫酸鎂乾燥並過濾。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化殘餘物，從而產生無色油狀1-環戊烯基-2,4-二氟苯(7.064 g, 39.2 mmol, 26.3%產率)。LC-MS (M+H)⁺=181.0。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.22-7.31 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.26-6.31 (1H, m), 2.68-2.74 (2H, m), 2.51-2.58 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m)。

中間體U(2)

2-(2,4-二氟苯基)環戊酮

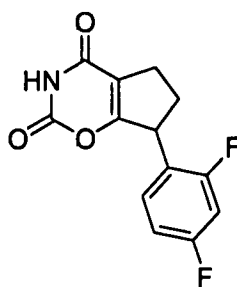


將90%甲酸(26.4 mL, 689 mmol)及30%過氧化氫(6.0 mL, 39.2 mmol)之混合物於40℃下加熱10 min。在攪拌下將所得溶液小心地添加至1-環戊烯基-2,4-二氟苯(7.064 g, 39.2 mmol)中。最初於室溫下攪拌兩相系統。一段時間後，發生自發放熱反應且溫度升至約50℃。將反應混合物於室溫

下攪拌 2 h。藉由小心添加飽和碳酸氫鈉溶液驟冷反應混合物。添加醚並劇烈振盪分液漏斗之內容物。分離有機層並用醚萃取水層。將合併之有機萃取物經無水硫酸鎂乾燥並過濾。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化殘餘物，從而產生無色油狀 2-(2,4-二氟苯基)環戊酮 (3.503 g, 17.85 mmol, 45.5% 產率)。LC-MS $(M+H)^+ = 195.2$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.08 (1H, td, $J=8.4, 6.4$ Hz), 6.76-6.86 (2H, m), 3.42 (1H, dd, $J=12.2, 8.9$ Hz), 2.42-2.53 (2H, m), 2.28-2.39 (1H, m), 2.13-2.23 (1H, m), 1.86-2.10 (2H, m)。

中間體 U(3)

7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-
2,4(3H,5H)-二酮

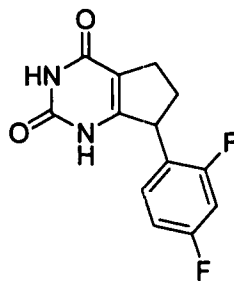


將 2-(2,4-二氟苯基)環戊酮 (1.014 g, 5.17 mmol) 及 50% wt。N-(氯甲醯)異氰酸酯溶液存於甲苯 (1.963 g, 9.30 mmol) 中之混合物於 58°C 下加熱 1 h 並於 120°C 下加熱 3 h。將反應混合物溶解於乙酸乙酯中並用碳酸氫鈉水溶液洗滌。分離有機層並用乙酸乙酯萃取水層。將合併之有機萃取物經無水硫酸鎂乾燥並過濾。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管

柱層析純化殘餘物，從而產生褐色固體狀 7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3*H*,5*H*)-二酮 (499.3 mg, 1.883 mmol, 36.4% 產率)。LC-MS ($M+H$)⁺=266.2。
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.19-8.64 (1H, m), 7.10 (1H, td, *J*=8.5, 6.3 Hz), 6.78-6.92 (2H, m), 4.36-4.49 (1H, m), 2.79-2.92 (1H, m), 2.59-2.78 (2H, m), 2.08 (1H, ddd, *J*=9.3, 6.9, 6.7 Hz)。

中間體 U(4)

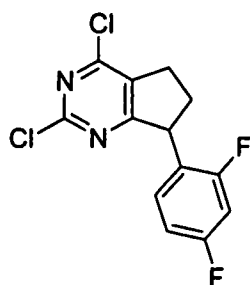
7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-
 2,4(3*H*,5*H*)-二酮



將 2-(2,4-二氟苯基)環戊酮 (1.014 g, 5.17 mmol) 及 50% wt。N-(氯甲鹽)異氰酸酯溶液存於甲苯 (1.963 g, 9.30 mmol) 中之混合物於 58℃ 下加熱 1 h 並於 120℃ 下加熱 3 h。將反應混合物溶解於乙酸乙酯中並用碳酸氫鈉水溶液洗滌。分離有機層並用乙酸乙酯萃取水層。將合併之有機萃取物經無水硫酸鎂乾燥並過濾。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化殘餘物，從而產生褐色固體狀 7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3*H*,5*H*)-二酮 (499.3 mg, 1.883 mmol, 36.4% 產率)。LC-MS ($M+H$)⁺=265.1。

製備物 U

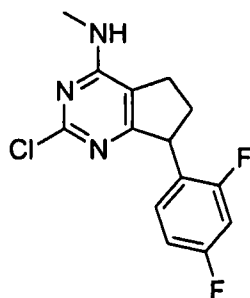
2,4-二氯-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



將 7-苯基-6,7-二氫-1H-環戊并[d]嘧啶-2,4(3H,5H)-二酮 (248.5 mg, 0.940 mmol) 存於磷醯三氯 (10 mL) 中之溶液在微波中於 130°C 下加熱 2 h。將反應混合物倒入具有冰之燒杯中。在冰融化後，用二氯甲烷萃取產物。將合併之有機萃取物經無水硫酸鎂乾燥並過濾。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化殘餘物，從而產生淺褐色固體狀 2,4-二氯-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶 (267.9 mg, 95%)。LC-MS (M+H)⁺=301.1。

製備物 Ua

2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-N-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺

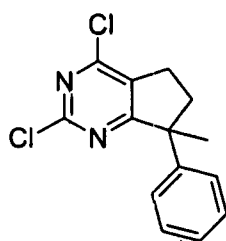


向 2,4-二氯-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶 (267.9 mg, 0.890 mmol) 存於甲醇 (5 mL) 中之溶液中添加甲胺存於甲醇中之 2 M 溶液 (0.890 mL, 1.779 mmol)。將反

應混合物於室溫下攪拌過夜。在真空中去除溶劑並將殘餘物分配在乙酸乙酯與水之間。分離有機層並用乙酸乙酯萃取水層。將合併之有機萃取物經無水硫酸鎂乾燥並過濾。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化殘餘物，從而產生褐色固體狀 2-氯-7-(2,4-二氯苯基)-*N*-甲基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶-4-胺 (184.6 mg, 0.624 mmol, 70.2% 產率)。LC-MS ($M+H$)⁺=296.1。

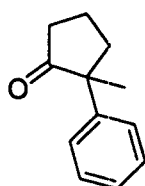
製備物 V

2,4-二氯-7-甲基-7-苯基-6,7-二氫-5*H*-環戊并[d]嘧啶



中間體 V(1)

2-甲基-2-苯基環戊酮

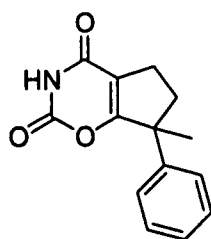


於 0°C 下向 60% NaH (125 mg, 3.12 mmol) 存於 DME (3571 μ L) 中之漿液中添加 2-苯基環戊酮 (500 mg, 3.12 mmol)。在攪拌 1 h 後，添加 MeI (898 μ L, 14.36 mmol)，並將溶液加熱至回流溫度並保持 2 h。將反應物倒入冰中並於 Et₂O 中萃取 3 次。將有機萃取物用鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾並在真空中濃縮。施加至矽膠並用 EtOAc/Hex 梯度洗脫，

從而提供 2-甲基-2-苯基環戊酮 (401.7 mg, 2.305 mmol, 73.9% 產率)。LC-MS $(M+H)^+ = 175.1$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.29-7.37 (4 H, m), 7.20-7.24 (1 H, m), 2.54 (1 H, dt, $J=12.51, 6.26$ Hz), 2.34 (2 H, t, $J=7.63$ Hz), 1.82-2.05 (3 H, m), 1.38 (3 H, s)。

中間體 V(2)

7-甲基-7-苯基-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮

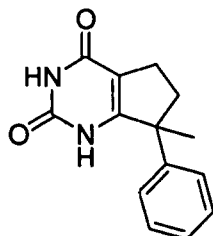


合併 2-甲基-2-苯基環戊酮 (中間體 V(1)) (705.5 mg, 4.05 mmol) 與 N-(氯甲醯)異氰酸酯 (1700 mg, 8.06 mmol)，用 N_2 吹掃並密封於密封管中。於 58°C 下加熱 1 h，隨後於 130°C 下加熱 1.75 h。使其冷卻至室溫。小心地打開管 (HCl)，將殘餘物溶解於 EtOAc 中。用 NaHCO_3 (水溶液) 分配，並於 EtOAc 中萃取 3 次。用鹽水洗滌合併之有機層，經 MgSO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。將殘餘物裝載於矽膠上並用 EtOAc /己烷梯度洗脫，從而提供 7-甲基-7-苯基-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮 (43% 產率)。LC-MS $(M+H)^+ = 244.1$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.12 (1 H, br. s.), 7.32-7.38 (2 H, m), 7.26-7.30 (3 H, m), 2.69-2.75 (2 H, m), 2.43-2.52 (1 H, m), 2.21-2.29 (1 H, m), 1.68 (3 H,

s)。

中間體 V(3)

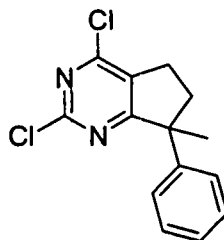
7-甲基-7-苯基-6,7-二氫-1H-環戊并[d]嘧啶-2,4(3H,5H)-
二酮



在密封管中向固體 7-甲基-7-苯基-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮(420 mg, 1.727 mmol)中添加濃縮氫氧化銨(4706 μL , 121 mmol)。將管於 80°C 下加熱 4h。冷卻至室溫。在 N₂ 流下去除溶劑。將殘餘物裝載於矽膠上並用 EtOAc/己烷梯度洗脫，從而提供 7-甲基-7-苯基-6,7-二氫-1H-環戊并[d]嘧啶-2,4(3H,5H)-二酮(293 mg, 1.209 mmol, 70.0% 產率)。LC-MS (M+H)⁺=243.1。

製備物 V

2,4-二氯-7-甲基-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶

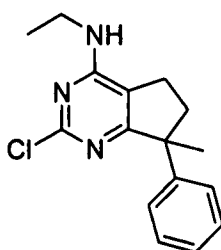


將 7-甲基-7-苯基-6,7-二氫-1H-環戊并[d]嘧啶-2,4(3H,5H)-二酮(48.2 mg, 0.199 mmol)溶解於 POCl₃ (742 μL , 7.96 mmol)中並放置於微波小瓶中。將反應物在微波中於 120°C

下加熱1h。冷卻至室溫，並倒入冰中。一旦冰融化，則於EtOAc中萃取3次。經MgSO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。快速EtOAc/Hex SG管柱處理，提供2,4-二氯-7-甲基-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(43.1 mg, 0.154 mmol, 78%產率)。LC-MS (M+H)⁺=279.1。

製備物 Va

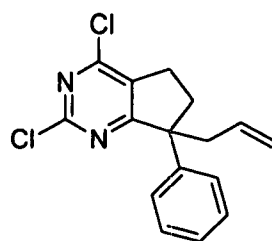
2-氯-N-乙基-7-甲基-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺



於室溫下向2,4-二氯-7-甲基-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(製備物V)(43.1 mg, 0.154 mmol)存於THF (772 μL)中之溶液中添加經390 μL MeOH稀釋之2 M乙胺溶液(386 μL, 0.772 mmol)(總反應物係1 M, 存於1:1 THF/MeOH中)。於室溫下攪拌。去除溶劑並使殘餘物經受具有EtOAc/Hex梯度之矽膠管柱，從而提供2-氯-N-乙基-7-甲基-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺(38.0 mg, 0.132 mmol, 86%產率)。

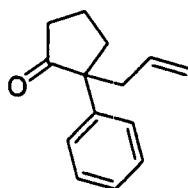
製備物 W

2,4-二氯-7-烯丙基-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



中間體 W(1)

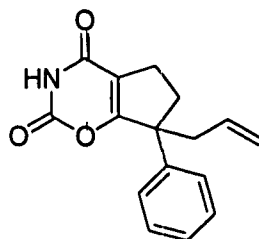
2-烯丙基-2-苯基環戊酮



烯丙基溴化物使用中間體 V(1)之程序以獲得 2-烯丙基-2-苯基環戊酮。

中間體 W(2)

7-烯丙基-7-苯基-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-
2,4(3H,5H)-二酮

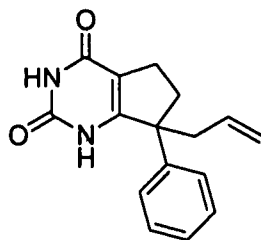


利用中間體 V(2)之方法以獲得 7-烯丙基-7-苯基-6,7-二氫環戊并[e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.06 (1 H, br. s.), 7.23-7.43 (5 H, m), 5.59-5.72 (1 H, m, $J=17.09, 9.99, 7.21, 7.21$ Hz), 5.08-5.23 (2 H, m), 2.73-2.87 (2 H, m), 2.63-2.71 (2 H, m), 2.38-2.49 (2 H, m)

中間體 W(3)

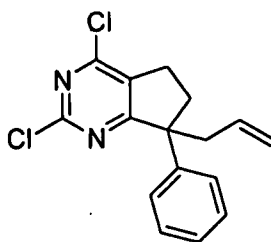
7-烯丙基-7-苯基-6,7-二氫-1H-環戊并[d]嘧啶-
2,4(3H,5H)-二酮



利用中間體 V(3)之方法以獲得 7-烯丙基-7-苯基-6,7-二氫-1H-環戊并[d]嘧啶-2,4(3H,5H)-二酮。LC-MS $(M+H)^+ = 269.1$ 。

製備物 W

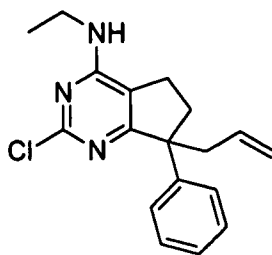
2,4-二氯-7-烯丙基-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



使用製備物 V 之方法獲得 2,4-二氯-7-烯丙基-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶。LC-MS $(M+H)^+ = 305.0$ 。

製備物 Wa

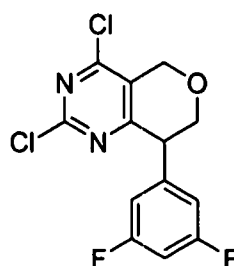
2-氯-N-乙基-7-烯丙基-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺



利用製備物 Va 之程序獲得 2-氯-N-乙基-7-烯丙基-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺。LC-MS $(M+H)^+ = 314.1$ 。

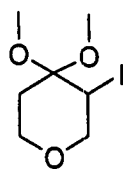
製備物 X

2,4-二氯-8-(3,5-二氟苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶



中間體 X(1)

3-碘-4,4-二甲氧基四氫-2H-吡喃



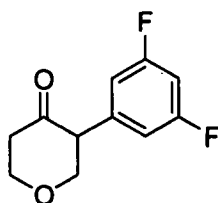
將三甲氧基甲烷 (82 mL, 745 mmol) 及二氫-2H-吡喃-4(3H)-酮 (14.92 g, 149 mmol) 之混合物冷卻至 4°C。分批添加碘 (37.8 g, 149 mmol) 並將溫度保持於 4°C 與 5°C 之間。將反應混合物於 4°C 下攪拌 10 min。去除冷卻浴，於 28°C 下攪拌 10 min。將混合物冷卻至 10°C 並攪拌 10 min，且隨後於室溫下攪拌 1 h。

將反應混合物用 CH_2Cl_2 稀釋並於冰水中冷卻。用飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液緩慢驟冷。分離混合層。用 CH_2Cl_2 萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。

藉由矽膠上管柱層析純化粗產物，從而產生3-碘-4,4-二甲氧基四氫-2H-吡喃(33.05 g, 121 mmol, 82%產率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.24 (1 H, t, J=2.29 Hz), 3.93-4.02 (1 H, m), 3.83-3.92 (2 H, m), 3.55 (1 H, d, J=2.44 Hz), 3.24 (3 H, s), 3.20 (3 H, s), 2.33 (1 H, dd, J=4.88, 2.14 Hz), 1.79 (1 H, dd, J=14.34, 2.44 Hz)

中間體 X(2)

3-(3,5-二氟苯基)二氫-2H-吡喃-4(3H)-酮

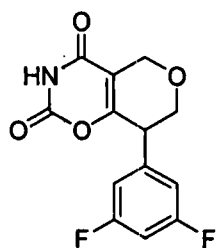


於 10°C 及 N₂ 下向 (1R,2R)-2-氨基環己醇鹽酸鹽 (0.418 g, 2.76 mmol)、氯化鎳(II)六水合物 (0.328 g, 1.378 mmol) 及 3,5-二氟苯基硼酸 (6.53 g, 41.3 mmol) 之混合物中逐滴添加存於 THF 中之 NaHMDS (55.1 mL, 55.1 mmol)。添加後，將混合物於 10°C 下攪拌 20 min。於 0°C 下添加 2-丙醇 (113 mL) (預先由 N₂ 鼓泡) 且隨後將混合物於室溫下攪拌 10 min。逐滴添加存於 THF 中之 3-碘-4,4-二甲氧基四氫-2H-吡喃 (製備物 X1) (7.5 g, 27.6 mmol) 並將混合物於 60°C 下加熱過夜。將反應混合物於冰浴中冷卻，添加 1.0 HCl 直至酸性並攪拌 10 min。在真空中濃縮。用 EtOAc 萃取並將有機層用鹽水洗滌並濃縮。藉由矽膠上管柱層析純化殘餘物，從而產生 3-(3,5-二氟苯基)二氫-2H-吡喃-4(3H)-酮 (1.6 g,

7.54 mmol, 27.4% 產率)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.78 (dd, $J=8.24, 2.14$ Hz, 2 H) 6.62-6.75 (m, 1 H) 4.21 (dd, $J=11.44, 5.65$ Hz, 2 H) 3.85-4.01 (m, 2 H) 3.76 (dd, $J=8.55, 6.10$ Hz, 1 H) 2.60-2.75 (m, 1 H) 2.48-2.60 (m, 1 H)

中間體 X(3)

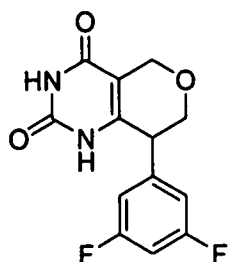
8-(3,5-二氟苯基)-7,8-二氫吡喃并[3,4-e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮



將 3-(3,5-二氟苯基)二氫-2H-吡喃-4(3H)-酮 (製備物 X2)(800 mg, 3.77 mmol) 及 N-(氯甲醯)異氰酸酯 (557 mg, 5.28 mmol) 之混合物在密封瓶中於 55°C 下加熱 1 h 且隨後於 130°C 下加熱 2 h。將混合物冷卻至室溫。分配在 EtOAc 與飽和 NaHCO_3 之間。用 EtOAc 萃取 (3 次)。將合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。藉由矽膠上管柱層析純化粗產物，從而產生 8-(3,5-二氟苯基)-7,8-二氫吡喃并[3,4-e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮 (230 mg, 0.818 mmol, 21.69% 產率)。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+=282.0$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.94 (br, s., 1 H) 6.85-7.01 (m, 2 H) 6.81 (tt, $J=8.81, 2.17$ Hz, 1 H) 4.70 (d, $J=15.56$ Hz, 1 H) 4.49 (dd, $J=15.56, 2.14$ Hz, 1 H) 4.03-4.12 (m, 2 H) 3.68 (br. s., 1 H)

中間體 X(4)

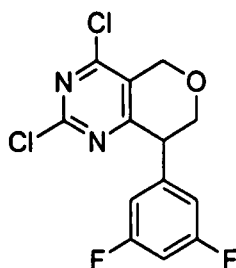
8-(3,5-二氟苯基)-7,8-二氫-1H-吡喃并[4,3-d]嘓啉-
2,4(3H,5H)-二酮



將 8-(3,5-二氟苯基)-7,8-二氫吡喃并[3,4-e][1,3]噁嗪-
2,4(3H,5H)-二酮(製備物 X3)(230 mg, 0.818 mmol)及氫氧化
鉀(2229 μL , 57.3 mmol)之混合物在密封瓶中於 80°C 下加熱
4 h。吹 N_2 過夜，從而得到 8-(3,5-二氟苯基)-7,8-二氫-1H-
吡喃并[4,3-d]嘓啉-2,4(3H,5H)-二酮 (191 mg, 0.682
mmol, 83% 產率)，其按原樣繼續使用。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ =$
281.1。

製備物 X

2,4-二氯-8-(3,5-二氟苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]
嘓啉



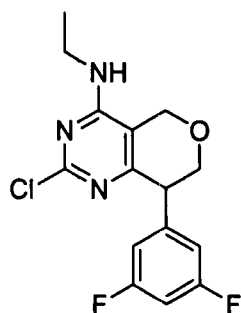
將 8-(3,5-二氟苯基)-7,8-二氫-1H-吡喃并[4,3-d]嘓啉-
2,4(3H,5H)-二酮(中間體 X(4))(191 mg, 0.682 mmol)及

POCl_3 (1906 μL , 20.45 mmol)之混合物在微波小瓶中藉由微波於 100°C 下加熱2.5 h。將混合物傾倒至冰上，在冰融化時，用EtOAc萃取(3次)，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。藉由矽膠上管柱層析純化粗產物，從而產生2,4-二氯-8-(3,5-二氟苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶(117 mg, 0.369 mmol, 54.1%產率)。

LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+=317.1$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.66-6.91 (m, 3 H) 4.87-5.01 (m, 1 H) 4.70-4.83 (m, 1 H) 4.13-4.27 (m, 2 H) 4.10 (t, $J=4.03$ Hz, 1 H)

製備物 Xa

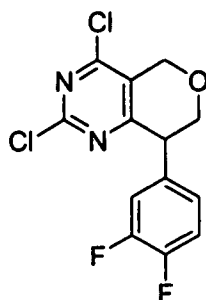
2-氯-8-(3,5-二氟苯基)-N-乙基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶-4-胺



將乙胺(406 μL , 0.812 mmol)、2,4-二氯-8-(3,5-二氟苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶(製備物 X)(117 mg, 0.369 mmol)及DIEA (161 μL , 0.922 mmol)存於THF (1845 μL)中之混合物於室溫下攪拌2 h。濃縮混合物並藉由矽膠上管柱層析純化，從而產生2-氯-8-(3,5-二氟苯基)-N-乙基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶-4-胺(104 mg, 0.319 mmol, 87%產率)。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+=326.1$ 。

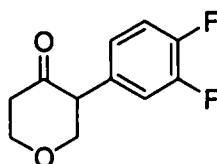
製備物Y

2,4-二氯-8-(3,4-二氟苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]
嘧啶



中間體Y(2)

3-(3,4-二氟苯基)二氫-2H-吡喃-4(3H)-酮

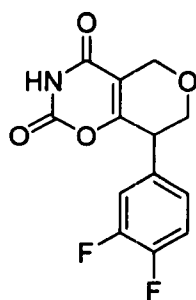


如中間體X(2)中所述使3,4-二氟苯基硼酸與3-碘-4,4-二甲氧基四氫-2H-吡喃(中間體X(1))反應，從而產生3-(3,4-二氟苯基)二氫-2H-吡喃-4(3H)-酮(中間體Y(2))。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.03-7.22 (m, 2 H) 6.95 (ddd, $J=6.33, 4.20, 1.98$ Hz, 1 H) 4.17-4.32 (m, 2 H) 3.96 (ddd, $J=11.52, 9.84, 3.97$ Hz, 1 H) 3.91 (dd, $J=11.44, 9.00$ Hz, 1 H) 3.77 (dd, $J=8.85, 5.80$ Hz, 1 H) 2.63-2.76 (m, 1 H) 2.49-2.62 (m, 1 H)。

中間體Y(3)

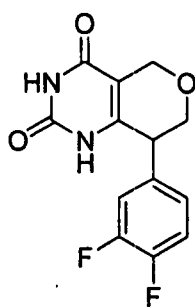
8-(3,4-二氟苯基)-7,8-二氫吡喃并[3,4-e][1,3]噁嗪-
2,4(3H,5H)-二酮



如中間體X(3)中所述使3-(3,4-二氟苯基)二氫-2H-吡喃-4(3H)-酮(中間體Y(2))與N-(氯甲醯)異氰酸酯反應，從而產生8-(3,4-二氟苯基)-7,8-二氫吡喃并[3,4-e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮(中間體Y(3))。LC-MS $(M+H)^+ = 282.1$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.08-7.20 (m, 3 H) 4.67 (d, $J=15.26$ Hz, 1 H) 4.46 (dd, $J=15.56, 2.14$ Hz, 1 H) 3.98-4.10 (m, 2 H) 3.67 (br. s., 1H)。

中間體Y(4)

8-(3,4-二氟苯基)-7,8-二氫-1H-吡喃并[4,3-d]嘓啶-2,4(3H,5H)-二酮

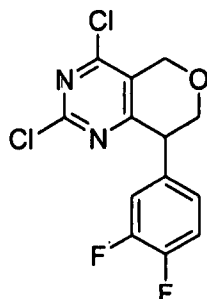


如中間體X(4)中所述使8-(3,4-二氟苯基)-7,8-二氫吡喃并[3,4-e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮(中間體Y(3))與氫氧化鉞反應，從而產生8-(3,4-二氟苯基)-7,8-二氫-1H-吡喃并[4,3-d]嘓啶-2,4(3H,5H)-二酮(中間體Y(4))。LC-MS $(M-H)^+ = 279.1$ 。

製備物 Y

2,4-二氯-8-(3,4-二氟苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]

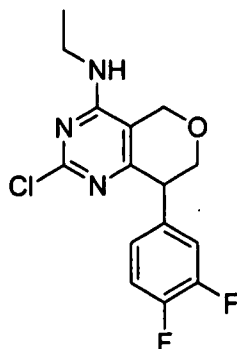
嘧啶



如製備物 X 中所述使 2,4-二氯-8-(3,4-二氟苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶(中間體 Y(4))與 POCl_3 反應，從而產生 2,4-二氯-8-(3,4-二氟苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶(製備物 Y)。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+=317.1$ 。

製備物 Ya

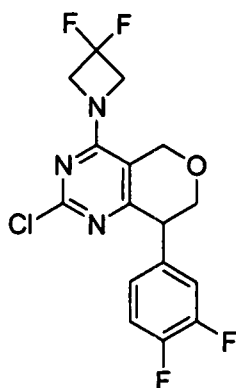
2-氯-8-(3,4-二氟苯基)-N-乙基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺



如製備物 Xa 中所述使 2,4-二氯-8-(3,4-二氟苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶(製備物 Y)與乙胺反應，從而產生 2-氯-8-(3,4-二氟苯基)-N-乙基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺(製備物 Ya)。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+=326.1$ 。

製備物 Yb

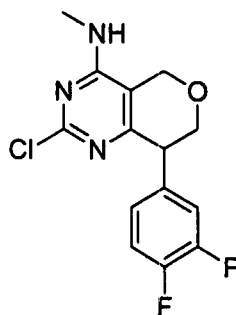
2-氯-4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-8-(3,4-二氟苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶



如製備物 Xa 中所述使 2,4-二氯-8-(3,4-二氟苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶(製備物 Y)與 3,3-二氟氮雜環丁烷 HCl 反應，從而產生 2-氯-4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-8-(3,4-二氟苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶(製備物 Yb)。LC-MS $(M+H)^+ = 374.1$ 。

製備物 Yc

2-氯-8-(3,4-二氟苯基)-N-甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶-4-胺

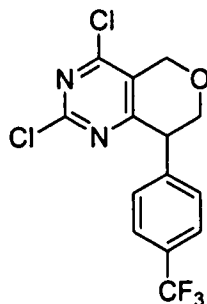


如製備物 Xa 中所述使 2,4-二氯-8-(3,4-二氟苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶(製備物 Y)與甲胺反應，從而產生 2-氯-8-(3,4-二氟苯基)-N-甲基-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]

嘧啶-4-胺(製備物 Yc)。LC-MS (M+H)⁺=312.3。

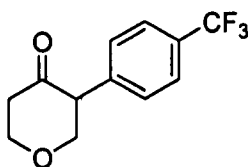
製備物 Z

2,4-二氯-8-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶



中間體 Z(2)

3-(4-(三氟甲基)苯基)二氫-2H-吡喃-4(3H)-酮

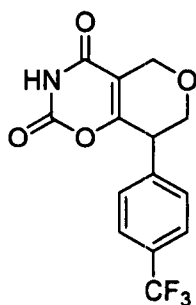


如中間體 X(2)中所述使 4-(三氟甲基)苯基硼酸與 3-碘-4,4-二甲氧基四氫-2H-吡喃(中間體 X(1))反應，從而產生 3-(4-(三氟甲基)苯基)二氫-2H-吡喃-4(3H)-酮(中間體 Z(2))。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.61 (m, J=8.24 Hz, 2 H) 7.37 (m, J=7.93 Hz, 2 H) 4.26 (dd, J=11.44, 5.95 Hz, 2 H) 3.93-4.05 (m, 2 H) 3.82-3.93 (m, 1 H) 2.64-2.81 (m, 1 H) 2.49-2.64 (m, 1 H)

中間體 Z(3)

8-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氫吡喃并[3,4-e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮

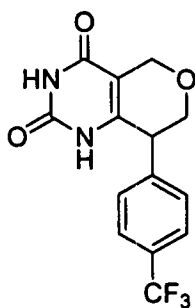


如中間體X(3)中所述使3-(4-(三氟甲基)苯基)二氫-2H-吡喃-4(3H)-酮(中間體Z(2))與N-(氯甲醯)異氰酸酯反應，從而產生8-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氫吡喃并[3,4-e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮(中間體Z(3))。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.47 (br. s., 1 H) 7.58-7.75 (m, 2 H) 7.42-7.55 (m, 2 H) 4.68 (d, $J=15.56$ Hz, 1 H) 4.42-4.57 (m, 1 H) 4.03-4.22 (m, 2 H) 3.79 (br. s., 1 H)

中間體Z(4)

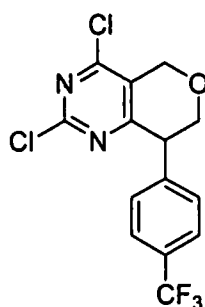
8-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氫-1H-吡喃并[4,3-d]嘓啶-2,4(3H,5H)-二酮



如中間體X(4)中所述使8-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氫吡喃并[3,4-e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮(中間體Z(3))與氫氧化鉀反應，從而產生8-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氫-1H-吡喃并[4,3-d]嘓啶-2,4(3H,5H)-二酮(中間體Z(4))。LC-MS $(\text{M}-\text{H})^+=313.1$ 。

製備物 Z

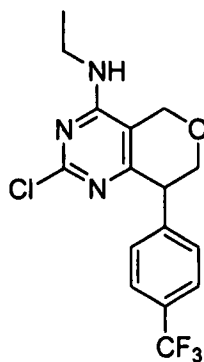
2,4-二氯-8-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶



如製備物 X 中所述使 8-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氫-1H-吡喃并[4,3-d]嘓啶-2,4(3H,5H)-二酮(中間體 Z(4))與 POCl_3 反應，從而產生 2,4-二氯-8-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶(製備物 Z)。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+=349.1$ 。

製備物 Za

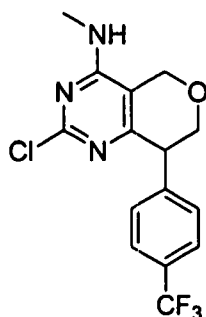
2-氯-N-乙基-8-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶-4-胺



如製備物 Xa 中所述使 2,4-二氯-8-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶(製備物 Z)與乙胺反應，從而產生 2-氯-N-乙基-8-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶-4-胺(製備物 Za)。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+=358.1$ 。

製備物 Zb

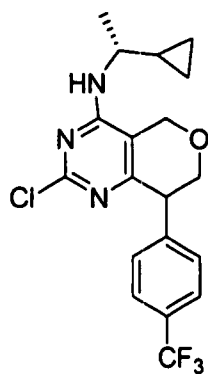
2-氯-N-甲基-8-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并
[4,3-d]嘓啶-4-胺



如製備物 Xa 中所述使 2,4-二氯-8-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶(製備物 Z)與甲胺反應，從而產生 2-氯-N-甲基-8-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶-4-胺(製備物 Zb)。LC-MS (M+H)⁺=344.1。

製備物 Zc

2-氯-N-((R)-1-環丙基乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二
氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶-4-胺

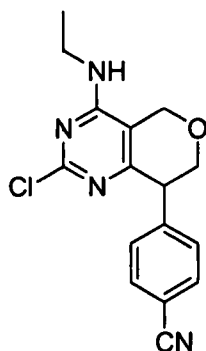


如製備物 Xa 中所述使 2,4-二氯-8-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶(製備物 Z)與(R)-1-環丙基乙胺 HCl 反應，從而產生 2-氯-N-((R)-1-環丙基乙基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶-4-胺(製

備物 Zc)。LC-MS $(M+H)^+=398.2$ 。

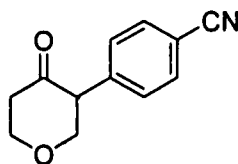
製備物 AAa

4-(2-氯-4-(乙胺基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶-8-基)苄腈



中間體 AA(2)

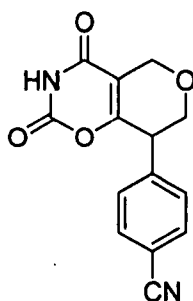
4-(4-側氧基四氫-2H-吡喃-3-基)苄腈



如中間體 X(2)中所述使 4-氰基苯基硼酸與 3-碘-4,4-二甲氧基四氫-2H-吡喃(中間體 X(1))反應，從而產生 4-(4-側氧基四氫-2H-吡喃-3-基)苄腈(中間體 AA(2))。LC-MS $(M+H)^+=202.1$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.66 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H) 7.38 (d, $J=8.55$ Hz, 2 H) 4.23-4.31 (m, 2 H) 3.94-4.02 (m, 2 H) 3.85-3.92 (m, 1 H) 2.55-2.65 (m, 1 H) 2.52 (t, $J=5.80$ Hz, 1 H)。

中間體 AA(3)

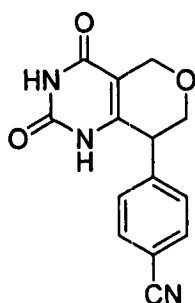
4-(2,4-二側氧基-2,3,4,5,7,8-六氫吡喃并[3,4-e][1,3]噁嗪-8-基)苄腈



如中間體 X(3) 中所述使 4-(4-側氧基四氫-2H-吡喃-3-基) 苄腈(中間體 AA(2)) 與 N-(氯甲醯)異氰酸酯反應，從而產生 4-(2,4-二側氧基-2,3,4,5,7,8-六氫吡喃并[3,4-e][1,3]噁嗪-8-基)苄腈(中間體 AA(3))。LC-MS $(M+H)^+ = 271.1$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.57-7.78 (m, 2 H) 7.41-7.51 (m, 2 H) 4.61-4.75 (m, 1 H) 4.50 (dd, $J=15.49, 2.14$ Hz, 1 H) 4.04-4.20 (m, 2 H) 3.78 (br. s., 1 H)。

中間體 AA(4)

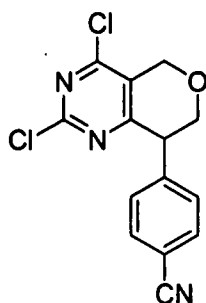
4-(2,4-二側氧基-2,3,4,5,7,8-六氫-1H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-8-基)苄腈



如中間體 X(4) 中所述使 4-(2,4-二側氧基-2,3,4,5,7,8-六氫吡喃并[3,4-e][1,3]噁嗪-8-基)苄腈(中間體 AA(3)) 與氫氧化銨反應，從而產生 4-(2,4-二側氧基-2,3,4,5,7,8-六氫-1H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-8-基)苄腈(中間體 AA(4))。LC-MS $(M-H)^+ = 270.2$ 。

製備物AA

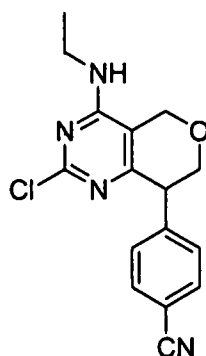
4-(2,4-二氯-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-8-基)苄腈



如製備物X中所述使4-(2,4-二側氧基-2,3,4,5,7,8-六氫-1H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-8-基)苄腈(中間體AA(4))與POCl₃反應，從而產生4-(2,4-二氯-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-8-基)苄腈(製備物AA)。LC-MS (M+H)⁺=306.1。

製備物AAa

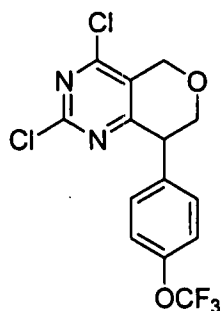
4-(2-氯-4-(乙胺基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-8-基)苄腈



如製備物Xa中所述使4-(2,4-二氯-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-8-基)苄腈(製備物AA)與乙胺反應，從而產生4-(2-氯-4-(乙胺基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-8-基)苄腈(製備物AAa)。LC-MS (M+H)⁺=315.1。

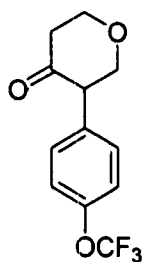
製備物AB

2,4-二氯-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并
[4,3-d]嘧啶



中間體 AB(2)

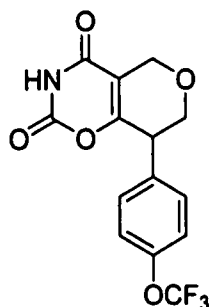
3-(4-(三氟甲氧基)苯基)二氫-2H-吡喃-4(3H)-酮



利用中間體 X(2)之程序與 4-(三氟甲氧基)苯基硼酸以獲得 3-(4-(三氟甲氧基)苯基)二氫-2H-吡喃-4(3H)-酮。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.29 (2 H, d, *J*=7.05 Hz), 7.19-7.25 (2 H, m), 4.23-4.32 (2 H, m), 3.91-4.04 (2 H, m), 3.84 (1 H, dd, *J*=8.81, 6.30 Hz), 2.66-2.77 (1 H, m), 2.56-2.63 (1 H, m)

中間體 AB(3)

8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-7,8-二氫吡喃并[3,4-e][1,3]噁
嗪-2,4(3H,5H)-二酮

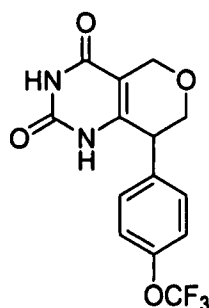


利用中間體 X(3)之程序以獲得 8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-7,8-二氫吡喃并[3,4-e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.98 (1 H, s), 7.52 (2 H, d, $J=8.55$ Hz), 7.37 (2 H, d, $J=7.93$ Hz), 4.45-4.51 (1 H, m), 4.36 (1 H, dd, $J=14.95, 2.14$ Hz), 4.00-4.08 (2 H, m), 3.82 (1 H, dd, $J=10.68, 3.36$ Hz)。

中間體 AB(4)

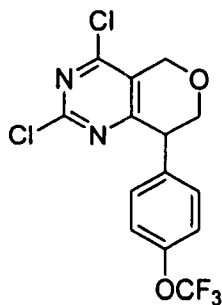
8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-7,8-二氫-1H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-2,4(3H,5H)-二酮



利用中間體 X(4)之程序以獲得 8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-7,8-二氫-1H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-2,4(3H,5H)-二酮。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+=329.0$ 。

製備物 AB

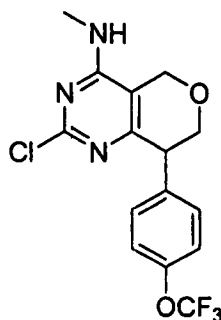
2,4-二氯-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶



利用製備物 X 之程序以獲得 2,4-二氯-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶。LC-MS $(M+H)^+ = 365.0$ 。

製備物 ABa

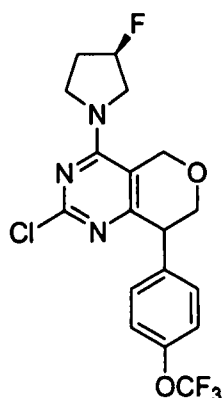
2-氯-N-甲基-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺



向 2,4-二氯-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶(製備物 AB)(80.7 mg, 0.221 mmol)存於 MeOH (2210 μ L) 中之溶液中添加甲胺(1000 μ L, 2.0 mmol)(2 M, 存於 THF 中)。將反應物攪拌過夜。去除溶劑並施加至矽膠，用 EtOAc/Hex 梯度洗脫，從而提供 2-氯-N-甲基-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-胺(69.8 mg, 0.194 mmol, 88% 產率)。LC-MS $(M+H)^+ = 360.0$ 。

製備物 ABb

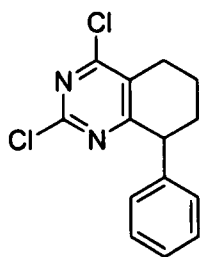
2-氯-4-((R)-3-氟吡咯啉-1-基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-
7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶



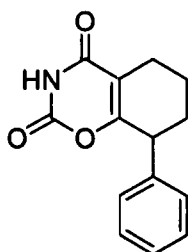
向 2,4-二氯-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶(製備物 AB)(56.4 mg, 0.154 mmol)存於 MeOH (1545 μ L)中之溶液中添加 DIPEA (67.4 μ L, 0.386 mmol), 隨後添加固體 (R)-3-氟吡咯啉 HCl (21.34 mg, 0.170 mmol)。於室溫下攪拌反應物。去除溶劑並施加至矽膠。用 EtOAc/Hex 梯度洗脫, 從而提供非對映異構體混合物 2-氯-4-((R)-3-氟吡咯啉-1-基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[4,3-d]嘓啶(57.6 mg, 0.138 mmol, 89%產率)。LC-MS $(M+H)^+=418.1$ 。

製備物 AC

2,4-二氯-8-苯基-5,6,7,8-四氫喹啉



中間體 AC(1)

8-苯基-5,6,7,8-四氫-2*H*-苯并[*e*][1,3]噁嗪-2,4(3*H*)-二酮

將2-苯基環己酮(1.500 g, 8.61 mmol)及N-(氯甲醯)異氰酸酯(0.966 mL, 12 mmol)之溶液於58℃下在高壓容器(75 mL)中攪拌1 h。將溫度升至130℃並將反應混合物攪拌2 h。在冷卻至室溫後，使反應混合物固化。將固體殘餘物溶解於乙酸乙酯中並用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。分離有機層並用乙酸乙酯萃取水層兩次。將合併之有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥並過濾。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化油性殘餘物，從而提供白色固體狀8-苯基-5,6,7,8-四氫-2*H*-苯并[*e*][1,3]噁嗪-2,4(3*H*)-二酮(415.0 mg, 1.689 mmol, 19.62%產率)及白色固體狀4*a*-苯基-4*a*,5,6,7-四氫-2*H*-苯并[*e*][1,3]噁嗪-2,4(3*H*)-二酮(746.4 mg, 3.04 mmol, 35.3%產率)。

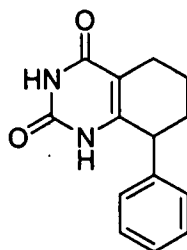
8-苯基-5,6,7,8-四氫-2*H*-苯并[*e*][1,3]噁嗪-2,4(3*H*)-二酮。
LC-MS (M+H)⁺=244.1。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.61 (1H, br s), 7.22-7.38 (3H, m), 7.09-7.19 (2H, m), 3.81 (1H, t, *J*=4.9 Hz), 2.39-2.63 (2H, m), 2.15 (1H, dddd, *J*=13.2, 9.8, 6.3, 3.1 Hz), 1.84-1.96 (1H, m), 1.52-1.84 (2H, m)。

4*a*-苯基-4*a*,5,6,7-四氫-2*H*-苯并[*e*][1,3]噁嗪-2,4(3*H*)-二

酮。LC-MS $(M+H)^+=244.1$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.66 (1H, br s), 7.40-7.46 (2H, m), 7.29-7.39 (3H, m), 5.99-6.06 (1H, m), 2.37 (1H, ddd, $J=14.0, 3.4, 3.1$ Hz), 2.10-2.29 (3H, m), 1.54-1.64 (1H, m), 1.21-1.36 (1H, m)。

中間體 AC(2)

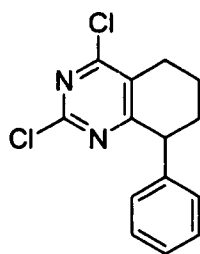
8-苯基-5,6,7,8-四氫喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



將 8-苯基-5,6,7,8-四氫-2*H*-苯并[*e*][1,3]噁嗪-2,4(3*H*)-二酮 (415.0 mg, 1.706 mmol) 存於濃縮氫氧化銨 (35 mL, 899 mmol) 中之溶液於 100°C 下在高壓容器 (75 mL) 中攪拌 6 h。在加熱期間觀察到形成白色沉澱。濾液之 LC/MS 分析顯示存在具有期望質量之產物 $(M+H)=243.20$ 。在真空中去除溶劑，從而提供灰白色固體狀 8-苯基-5,6,7,8-四氫喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 (435 mg, 1.706 mmol, 100% 產率)。LC-MS $(M+H)^+=243.2$ 。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.2 (2H, br. s.), 7.34 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 7.26 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.14 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 3.80 (1H, br. s.), 2.32-2.43 (1H, m), 2.15 (1H, ddd, $J=16.9, 10.5, 6.1$ Hz), 1.93-2.04 (1H, m), 1.67-1.75 (1H, m), 1.56 (1H, ddd, $J=7.8, 5.2, 2.6$ Hz), 1.36 (1H, dt, $J=13.1, 2.7$ Hz)。

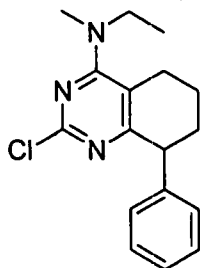
製備物 AC

2,4-二氯-8-苯基-5,6,7,8-四氫喹啉



將 8-苯基-5,6,7,8-四氫喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 (233.1 mg, 0.962 mmol)、磷醯氯 (2798 μ L, 30.0 mmol) 及 *N,N*-二甲基苯胺 (933 μ L, 7.36 mmol) 之混合物於 110°C 下在封蓋小瓶中加熱過夜。將反應混合物倒入具有冰之燒杯中並用二氯甲烷洗滌反應容器內部。一旦冰完全融化，則將燒杯之內容物放置於分液漏斗中。分離有機層並用二氯甲烷萃取水層。將合併之有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥並過濾。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化殘餘物，從而提供黃色油狀 2,4-二氯-8-苯基-5,6,7,8-四氫喹啉 (320.3 mg, 83%)。LC-MS ($M+H$)⁺=279.1。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.28 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 7.19-7.24 (1H, m), 6.95 (2H, d, *J*=7.3 Hz), 4.23 (1H, t, *J*=5.6 Hz), 2.82-2.92 (1H, m), 2.72-2.82 (1H, m), 2.10-2.22 (1H, m), 1.97-2.06 (1H, m), 1.76-1.93 (2H, m)。

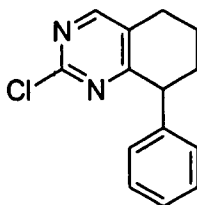
製備物 ACa

2-氯-*N*-乙基-*N*-甲基-8-苯基-5,6,7,8-四氫喹啉-4-胺

向 2,4-二氯-8-苯基-5,6,7,8-四氫喹啉 (53.9 mg, 0.193 mmol) 存於甲醇 (1 mL) 中之溶液中添加 *N*-甲基乙胺 (0.033 mL, 0.386 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌 2 h。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化殘餘物，從而產生無色油狀 2-氯-*N*-乙基-*N*-甲基-8-苯基-5,6,7,8-四氫喹啉-4-胺 (42.9 mg, 0.141 mmol, 72.9% 產率)。LC-MS $(M+H)^+ = 302.2$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.25 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 7.13-7.20 (1H, m), 7.01 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.06-4.14 (1H, m), 3.42-3.53 (2H, m), 3.05 (3H, s), 2.56-2.74 (2H, m), 2.17-2.27 (1H, m), 1.76-1.89 (2H, m), 1.52-1.64 (1H, m), 1.24 (3H, t, $J=7.2$ Hz)。

製備物 ACb

2-氯-8-苯基-5,6,7,8-四氫喹啉

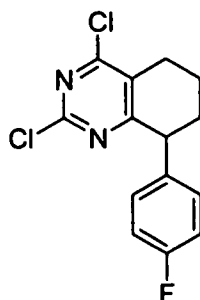


在攪拌下將 2,4-二氯-8-苯基-5,6,7,8-四氫喹啉 (51.9 mg, 0.186 mmol)、氯化銨 (13.0 mg, 0.243 mmol) 及鋅 (130 mg, 1.988 mmol) 存於丙酮 (0.75 mL) 及水 (0.75 mL) 中之混合物於 90°C 下加熱 2 h。經由一小段矽藻土 (Celite®) 過濾反應混合物。在真空中去除溶劑並將殘餘物分配在二氯甲烷與水之間。分離有機層並用二氯甲烷萃取水層。將合併之有機萃取物經無水硫酸鎂乾燥並過濾。在真空中去除溶劑

並藉由矽膠上管柱層析純化殘餘物，從而產生白色固體狀 2-氯-8-苯基-5,6,7,8-四氫喹唑啉 (24.1 mg, 0.097 mmol, 52.4% 產率)。LC-MS $(M+H)^+ = 245.1$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.39 (1H, s), 7.27 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.16-7.23 (1H, m), 6.95 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.21 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 2.72-2.91 (2H, m), 2.14-2.26 (1H, m), 1.95-2.06 (1H, m), 1.81-1.93 (1H, m), 1.71-1.81 (1H, m)。

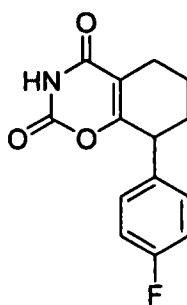
製備物 AD

2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉



中間體 AD(1)

8-苯基-5,6,7,8-四氫-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-2,4(3H)-二酮



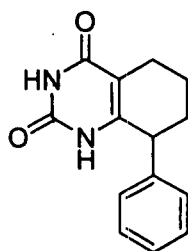
如中間體 AC(1)中使 2-(4-氟苯基)環己酮與 N-(氯甲醯)異氰酸酯 (0.966 mL, 12 mmol) 反應，從而提供白色固體狀 8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-2,4(3H)-二酮 (415.0 mg, 1.689 mmol, 19.62% 產率) 及白色固體狀 4a-

(4-氟苯基)-4*a*,5,6,7-四氫-2*H*-苯并[*e*][1,3]噁嗪-2,4(3*H*)-二酮(746.4 mg, 3.04 mmol, 35.3%產率)。

8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫-2*H*-苯并[*e*][1,3]噁嗪-2,4(3*H*)-二酮。LC-MS (M+H)⁺=262.1。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.61 (1H, br s), 7.10 (2H, dd, *J*=5.0, 8.5 Hz), 6.98 (2H, app t, *J*=8.5 Hz), 3.77 (1H, t, *J*= 4.9 Hz), 2.38-2.53 (2H, m), 2.16-2.07 (1H, m), 1.87-1.62 (3H, m)。

中間體AD(2)

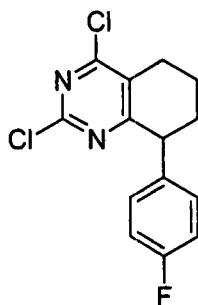
8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



以中間體AC(2)之方式使8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫-2*H*-苯并[*e*][1,3]噁嗪-2,4(3*H*)-二酮之溶液反應，從而提供8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮。LC-MS (M+H)⁺=261.2。

製備物AD

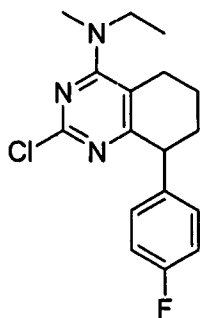
2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫喹唑啉



以製備物 AC 之方式使 8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮之混合物反應，從而提供 2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫喹啉，其在此步驟中未表徵。

製備物 ADa

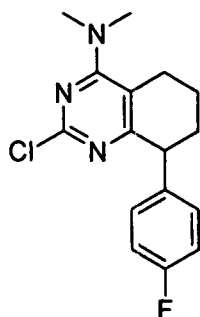
2-氯-*N*-乙基-8-(4-氟苯基)-*N*-甲基-5,6,7,8-四氫喹啉-4-胺



將 2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫喹啉 (115 mg, 0.387 mmol) 及過量 *N*-甲基乙胺 (0.332 mL, 3.87 mmol) 存於 MeOH (2 mL) 中之溶液於室溫下攪拌 30 min。在真空中去除溶劑，從而提供 2-氯-*N*-乙基-8-(4-氟苯基)-*N*-甲基-5,6,7,8-四氫喹啉-4-胺 (124 mg, 0.388 mmol, 100% 產率)。LC-MS ($M+H$)⁺=320.2。

製備物 ADb

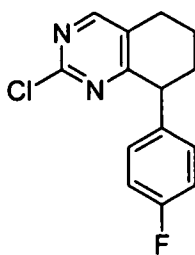
2-氯-8-(4-氟苯基)-*N,N*-二甲基-5,6,7,8-四氫喹啉-4-胺



將 2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫喹啉(115 mg, 0.387 mmol)及過量二甲胺(1.935 mL, 3.87 mmol)存於 MeOH (1 mL)中之溶液於室溫下攪拌 1 h。在真空中去除溶劑，從而提供 2-氯-8-(4-氟苯基)-*N,N*-二甲基-5,6,7,8-四氫喹啉-4-胺(118 mg, 0.386 mmol, 100%產率)。LC-MS $(M+H)^+=306.2$ 。

製備物 ADc

2-氯-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫喹啉

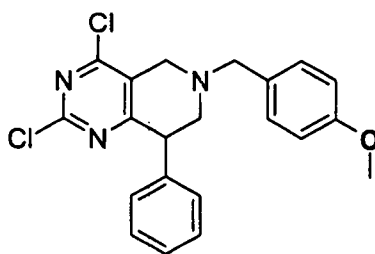


在攪拌下將 2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫喹啉(115 mg, 0.387 mmol)、氯化銨(26.9 mg, 0.503 mmol)及鋅(266 mg, 4.06 mmol)存於丙酮(1 mL)及水(1.000 mL)中之混合物於 90°C 下加熱 2 h。經由一小段矽藻土過濾反應混合物。在真空中去除溶劑並將殘餘物分配在二氯甲烷與水之間。分離有機層並用二氯甲烷萃取水層。將合併之有機萃取物經無水硫酸鎂乾燥並過濾。在真空中去除溶劑並藉由矽膠上管柱層析純化殘餘物，從而產生白色固體狀 2-氯-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫喹啉(20 mg, 0.076 mmol, 19.67%產率)。LC-MS $(M+H)^+=263.2$ 。

製備物 AE

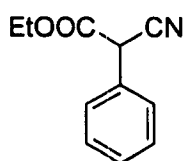
2,4-二氯-6-(4-甲氧基苄基)-8-苄基-5,6,7,8-四氫吡啶并

[4,3-d]嘧啶



中間體 AE(1)

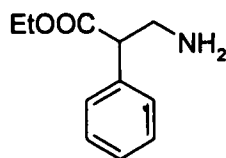
2-氰基-2-苯基乙酸乙酯



於 -10°C 下向氫化鈉(24.5 g, 1.02 mol)存於THF中之溶液中添加苄基腈(50.0 g, 0.426 mol)。於相同溫度下將反應混合物攪拌15 min。向反應混合物中添加碳酸二乙酯(60.5 g, 0.512 mol)並使反應混合物達到室溫並加熱至 40°C 。(小心：反應將突然開始並放熱)。一旦開始反應立刻去除加熱途徑並在冰/丙酮下冷卻反應混合物。使溶液達到室溫並攪拌1 h。使反應物質冷卻至 0°C 並用飽和氯化銨水溶液驟冷並用乙酸乙酯(250 mL $\times$ 3)萃取。將合併之有機層用水(200 mL)、鹽水溶液(200 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發，從而產生粗製化合物2-氰基-2-苯基乙酸乙酯(71.0 g)。粗製化合物未經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+=190.1$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.45 (5H, m), 5.65 (1H, s), 4.18 (2H, m), 1.18 (3H, t, $J=7.2$ Hz)。

中間體 AE(2)

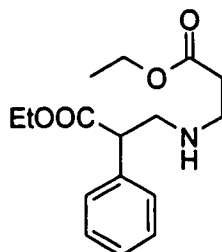
3-胺基-2-苯基丙酸乙酯



於室溫下向中間體 AE(1) (25.0 g, 0.132 mol) 存於甲醇中之溶液中先後添加炭載鈀 (10%, w/w) 及三氟乙酸 (2.0 體積, 50 mL)。將反應混合物在 5 kg 氫壓力下氫化 3 h。經由矽藻土床過濾反應混合物並用甲醇洗滌。在減壓下蒸發濾液並用飽和碳酸氫鹽水溶液中和殘餘物。用乙酸乙酯 (200 mL×4) 萃取水溶液。將合併之有機層用鹽水溶液 (200 mL) 洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥並在減壓下蒸發，從而得到粗製化合物。藉由管柱層析 (矽膠，60 至 120 目) 使用存於二氯甲烷中之 10% 甲醇作為流動相純化粗製化合物，從而產生油性液體狀 3-胺基-2-苯基丙酸乙酯 (17.0 g, 67%)。LC-MS (M+H)⁺=194.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 7.42-7.2 (7H, m), 4.11 (2H, m), 4.09 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.09 (1H, m), 1.15 (3H, t, *J*=5.6 Hz)。

中間體 AE(3)

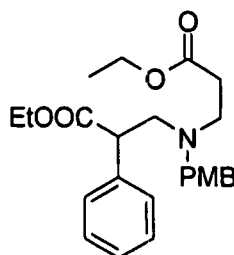
3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基胺基)-2-苯基丙酸乙酯



於室溫下向中間體AE(2) (10.0 g, 51.7 mmol)存於乙醇中之溶液中添加丙烯酸乙酯(4.1 g, 40.9 mmol)。將反應混合物於相同溫度下攪拌18 h。在減壓下蒸發溶劑並藉由管柱層析(矽膠, 60至120目)使用存於石油醚中之50%乙酸乙酯作為流動相純化粗製化合物, 從而產生淺黃色油性液體狀3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基胺基)-2-苯基丙酸乙酯(12.1 g, 80%)。LC-MS (M+H)⁺=294.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.29 (5H, m), 4.11 (4H, m), 3.76 (1H, m), 3.26 (1H, m), 2.90 (3H, m), 2.44 (2H, m), 1.20 (6H, m)。

中間體AE(4)

3-((3-乙氧基-3-側氧基丙基)(4-甲氧基苄基)胺基)-2-苯基丙酸乙酯

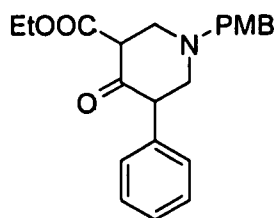


於室溫下向中間體AE(3) (15.0 g, 51.1 mmol)存於丙酮中之溶液中先後添加K₂CO₃ (8.4 g, 61.4 mmol)及對甲氧基苄基溴(15.4 g, 76.7 mmol)。將反應混合物於回流溫度下加熱3 h。在減壓下去除溶劑並用水稀釋殘餘物。用乙酸乙酯(100×3)萃取水層。將合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發, 從而得到粗製化合物。藉由管柱層析(矽膠, 60至120目)使用存於石油醚中之30%乙酸乙酯作為流動相純化粗製化合物, 從而產生

油性液體狀 3-((3-乙氧基-3-側氧基丙基)(4-甲氧基苄基)胺基)-2-苯基丙酸乙酯 (12.1 g, 60%)。LC-MS $(M+H)^+ = 414.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.27 (5H, m), 7.13, (2H, m), 6.82 (2H, m), 4.11 (4H, m), 4.08 (3H, s), 4.06 (1H, m), 3.81 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 3.79 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 3.25 (1H, m), 2.73 (3H, m), 2.43 (2H, m), 1.24 (6H, m)。

中間體 AE(5)

1-(4-甲氧基苄基)-4-側氧基-5-苯基六氫吡啶-3-甲酸乙酯

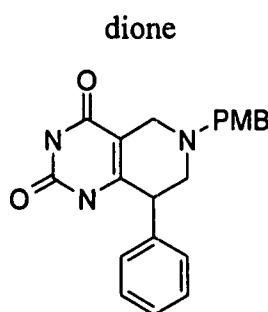


向中間體 AE(4) (12.0 g, 29.0 mmol) 存於 THF 中之冷卻溶液中添加 *t*-BuOK (6.5 g, 58.0 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌 2 h。用水驟冷反應物質，隨後在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物用水稀釋並用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取。將合併之有機層用鹽水溶液 (100 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發，從而得到粗製化合物。藉由管柱層析 (矽膠，60 至 120 目) 使用存於石油醚中之 25% 乙酸乙酯作為流動相純化粗製化合物，從而產生油性液體狀 1-(4-甲氧基苄基)-4-側氧基-5-苯基六氫吡啶-3-甲酸乙酯 (7.1 g, 67%)。LC-MS $(M+H)^+ = 368.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.26 (4H, m), 7.15 (2H, m), 6.88 (2H, m), 4.15 (2H,

m), 4.09 (3H, s), 3.82 (2H, m), 3.66 (2H, m), 2.80 (3H, m), 2.40 (1H, m), 1.24 (3H, m)。

中間體 AE(6)

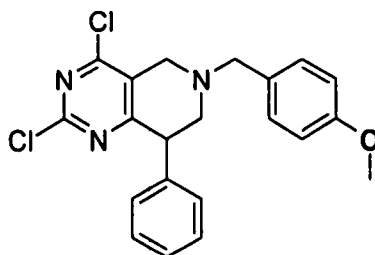
6-(4-甲氧基苄基)-8-苯基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



向中間體 AE(5) (7.0 g, 19.0 mmol)存於乙醇中之冷卻溶液中先後添加 *t*-BuOK (5.3 g, 47.6 mmol)及脲(2.8 g, 47.6 mmol)。將反應混合物於回流溫度下加熱 24 h。用水驟冷反應物質並在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物用水稀釋並用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌，經 Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發，從而得到粗製化合物。藉由管柱層析(矽膠，60至120目)使用乙酸乙酯中之10%石油醚作為流動相純化粗製化合物，從而產生淺黃色固體 6-(4-甲氧基苄基)-8-苯基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (4.0 g, 57%)。LC-MS (M+H)⁺ = 364.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11.05 (1H, s), 10.60 (1H, s), 7.30 (5H, m), 6.99 (2H, m), 6.77 (2H, m), 3.72 (2H, m), 3.57 (3H, s), 3.44 (1H, m), 3.34 (1H, m), 2.90 (1H, m), 2.51 (2H, m)。

製備物AE

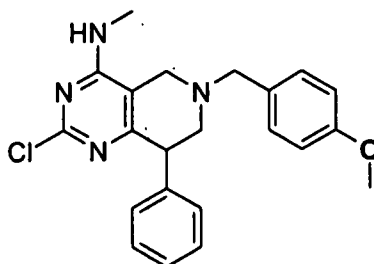
2,4-二氯-6-(4-甲氧基苄基)-8-苯基-5,6,7,8-四氫吡啶并
[4,3-d]嘧啶



將中間體AE(6) (2.0 g, 5.5 mmol)及催化量之DMF存於POCl₃(20體積)中之溶液於回流溫度下加熱10 h。在減壓下蒸發過量之POCl₃。將殘餘物倒入碎冰中並攪拌15 min。用乙酸乙酯(75 mL×3)萃取水溶液。將合併之有機層用飽和NaHCO₃水溶液(50 mL×2)、鹽水溶液(100 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發，從而產生褐色固體狀2,4-二氯-6-(4-甲氧基苄基)-8-苯基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶(1.5 g, 69%)。LC-MS (M+H)⁺=400.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.30 (3H, m), 7.26 (4H, m), 6.81 (2H, m), 4.20 (1H, m), 3.79 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.68 (2H, m), 3.57 (1H, m), 3.02 (1H, m), 2.98 (1H, m)。

製備物AEa

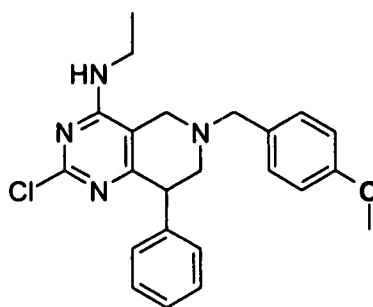
2-氯-6-(4-甲氧基苄基)-N-甲基-8-苯基-5,6,7,8-四氫吡啶并
[4,3-d]嘧啶-4-胺



於室溫下向製備物AE (1.1 g, 2.7 mmol)存於乙腈中之溶液中添加二異丙基乙胺(1.0 g, 8.3 mmol)，之後添加甲胺鹽酸鹽(0.28 g, 4.1 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌18 h。在減壓下去除溶劑並藉由管柱層析(60至120目)使用存於石油醚中之30%乙酸乙酯作為流動相純化殘餘物，從而產生灰白色固體狀2-氯-6-(4-甲氧基苄基)-N-甲基-8-苯基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(0.8 g, 74%)。LC-MS $(M+H)^+ = 395.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7.29 (4H, m), 7.16 (4H, m), 6.80 (2H, m), 3.93 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.66 (2H, m), 3.57 (1H, m), 3.46 (1H, m), 3.23 (1H, m), 2.67 (3H, d, $J=4.0$ Hz), 2.51 (1H, m)。

製備物AEb

2-氯-N-乙基-6-(4-甲氧基苄基)-8-苯基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

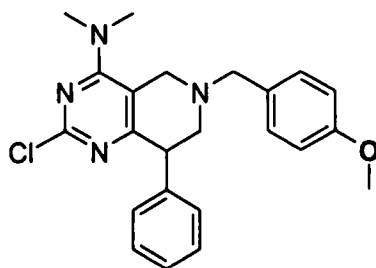


於室溫下向製備物AE (1.6 g, 4.0 mmol)存於乙腈中之溶液中添加二異丙基乙胺(1.5 g, 12.0 mmol)，之後添加乙胺鹽酸鹽(0.52 g, 6.0 mmol)。將反應混合物於相同溫度下攪拌18 h。在減壓下去除溶劑並藉由管柱層析(60至120目)使用存於石油醚中之30%乙酸乙酯作為流動相純化殘餘物，

從而產生灰白色固體狀 2-氯-N-乙基-6-(4-甲氧基苄基)-8-苯基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺 (0.9 g, 56%)。LC-MS (M-H)⁺=407.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7.31-7.12 (7H, m), 6.83-6.79 (2H, m), 4.47 (1H, bs), 4.06 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.66 (2H, m), 3.58 (2H, m), 3.44 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.08 (1H, m), 2.88 (1H, m), 1.25 (3H, d, *J*=7.2 Hz)。

製備物 AEc

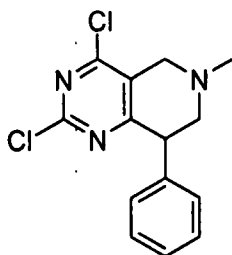
2-氯-N,N-二甲基-6-(4-甲氧基苄基)-8-苯基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺



使用製備物 AEb 之程序利用二甲胺以提供 2-氯-N,N-二甲基-6-(4-甲氧基苄基)-8-苯基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺。

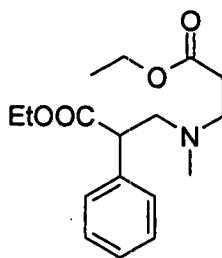
製備物 AF

2,4-二氯-6-甲基-8-苯基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶



中間體 AF(1)

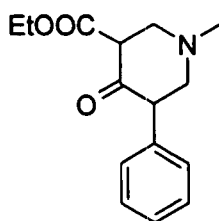
3-((3-乙氧基-3-側氧基丙基)(甲基)胺基)-2-(4-氟苯基)丙
酸乙酯



於0℃下向中間體AE(3) (4.0 g, 13.65 mmol)存於丙酮中之溶液中先後添加K₂CO₃ (3.7 g, 27.3 mmol)及甲基碘(2.3 g, 16.3 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌2 h。在減壓下去除溶劑並用水稀釋殘餘物。用乙酸乙酯(25×3)萃取水層。將合併之有機層用鹽水溶液(50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發，從而得到粗製化合物。藉由管柱層析(矽膠，60至120目)使用存於石油醚中之40%乙酸乙酯作為流動相純化粗製化合物，從而產生油性液體狀3-((3-乙氧基-3-側氧基丙基)(甲基)胺基)-2-苯基丙酸乙酯(0.9 g, 22%)。LC-MS (M+H)⁺=308.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*): δ ppm 7.33-7.26 (5H, m), 4.07-4.01 (4H, m), 3.83 (1H, m), 3.07 (1H, m), 2.69-2.52 (2H, m), 2.47-2.41 (3H, m), 2.21 (3H, s), 1.19-0.10 (6H, m)。

中間體AF(2)

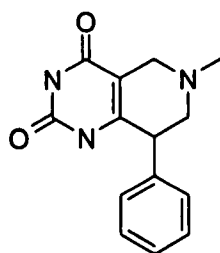
1-甲基-4-側氧基-5-苯基六氫吡啶-3-甲酸乙酯



向中間體AF(1) (0.9 g, 2.93 mmol)存於THF中之冷卻溶液中添加 *t*-BuOK (0.65 g, 5.86 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌2 h。用水驟冷反應物質，隨後在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物用水稀釋並用乙酸乙酯(25 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水溶液(25 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發，從而得到粗製化合物。藉由管柱層析(矽膠，60至120目)使用存於石油醚中之10%乙酸乙酯作為流動相純化粗製化合物，從而產生油性液體狀1-甲基-4-側氧基-5-苯基六氫吡啶-3-甲酸乙酯(7.1 g, 67%)。LC-MS (M+H)⁺=262.2。

中間體AF(3)

6-甲基-8-苯基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-2,4(1H,3H)-二酮

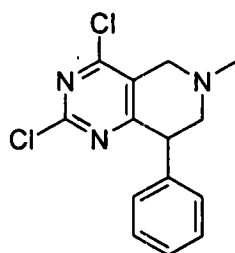


向中間體AF(2) (4.5 g, 17.2 mmol)存於乙醇中之冷卻溶液中先後添加 *t*-BuOK (4.8 g, 43.1 mmol)及脲(2.58 g, 43.1 mmol)。將反應混合物於回流溫度下加熱24 h。用水驟冷反應物質並在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物用水稀釋並用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水溶液(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發，從而得到粗製化合物。藉由管柱層析(矽膠，60至120目)使用存於二氯甲

烷中之10%甲醇作為流動相純化粗製化合物，從而產生淺黃色固體狀6-甲基-8-苯基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2.5 g, 56%)。LC-MS $(M+H)^+=258.2$ 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 11.04 (1H, s), 10.56 (1H, s), 7.33-7.23 (5H, m), 3.73 (1H, m), 4.75 (1H, m), 2.83 (1H, m), 2.78 (1H, m), 2.68 (1H, m), 2.22 (3H, s)。

製備物AF

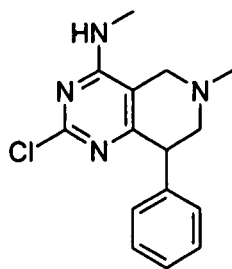
2,4-二氯-6-甲基-8-苯基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶



將中間體AF(3) (4.0 g, 15.56 mmol)及催化量之DMF存於POCl₃(20體積)中之溶液於回流溫度下加熱10 h。在減壓下蒸發過量之POCl₃。將殘餘物倒入碎冰中並攪拌15 min。用乙酸乙酯(75 mL×3)萃取水溶液。將合併之有機層用飽和NaHCO₃水溶液(50 mL×2)、鹽水溶液(75 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發，從而產生褐色固體狀2,4-二氯-6-甲基-8-苯基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶(1.2 g, 27%)。LC-MS $(M+H)^+=294.0$ 。

製備物AFa

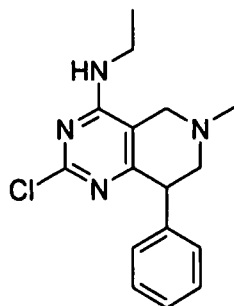
2-氯-N,6-二甲基-8-苯基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺



於室溫下向製備物 AF (1.0 g, 3.4 mmol) 存於乙腈中之溶液中添加二異丙基乙胺 (1.3 g, 10.2 mmol)，之後添加甲胺鹽酸鹽 (0.34 g, 5.1 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌 18 h。在減壓下去除溶劑並藉由管柱層析 (60 至 120 目) 使用存於二氯甲烷中之 10% 甲醇作為流動相純化殘餘物，從而產生灰白色固體狀 2-氯-N,6-二甲基-8-苯基-5,6,7,8-四氫吡啶并 [4,3-d] 嘧啶-4-胺 (0.9 g, 91%)。LC-MS (M+H)⁺=289.2。

製備物 AFb

2-氯-N-乙基-6-甲基-8-苯基-5,6,7,8-四氫吡啶并 [4,3-d] 嘧啶-4-胺

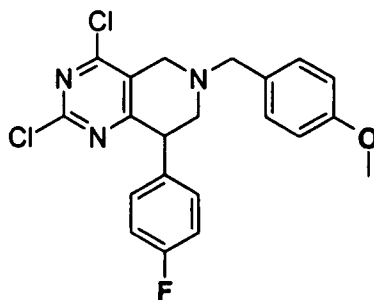


於室溫下向製備物 AF (0.4 g, 1.36 mmol) 存於乙腈中之溶液中添加二異丙基乙胺 (0.52 g, 4.0 mmol)，之後添加乙胺鹽酸鹽 (0.16 g, 2.0 mmol)。將反應混合物於相同溫度下攪拌 18 h。在減壓下去除溶劑並藉由管柱層析 (60 至 120 目) 使用存於石油醚中之 50% 乙酸乙酯作為流動相純化殘餘物，從而產生灰白色固體狀 2-氯-N-乙基-6-甲基-8-苯基-

5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺 (0.4 g, 97%)。LC-MS
(M-H)⁺=303.2。

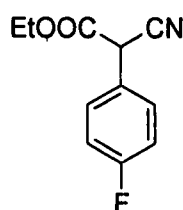
製備物 AG

2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-6-(4-甲氧基苄基)-5,6,7,8-四氫吡
啶并[4,3-d]嘧啶



中間體 AG(1)

2-氰基-2-(4-氟苯基)乙酸乙酯

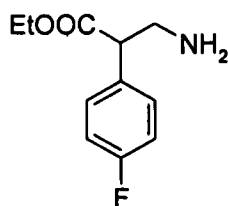


於 -10°C 下向氫化鈉 (4.2 g, 177.7 mmol) 存於 THF 中之溶液中添加 4-氟苯基乙腈 (10 g, 74.0 mmol)。於相同溫度下將反應混合物攪拌 15 min。向反應混合物中添加碳酸二乙酯 (10.5 g, 88.0 mmol) 並使反應混合物達到室溫並加熱至 40°C。(小心：反應將突然開始並放熱)。一旦開始反應立刻去除加熱途徑並在冰/丙酮下冷卻反應混合物。使溶液達到室溫並攪拌 1 h。使反應物質冷卻至 0°C 並用飽和氯化銨水溶液驟冷並用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。將合併之有機層用水 (50 mL)、鹽水溶液 (50 mL) 洗滌，經無水 Na₂SO₄

乾燥並在減壓下蒸發，從而產生粗製化合物2-氟基-2-(4-氟苯基)乙酸乙酯(10 g)。粗製化合物未經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS (M-H)⁺=206.2。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.44 (2H, m), 7.11 (2H, m), 4.69 (1H, s), 4.27-4.22 (2H, q, *J*=7.2 Hz), 1.26 (3H, m)

中間體AG(2)

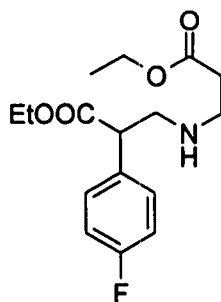
3-胺基-2-(4-氟苯基)丙酸乙酯



於室溫下向中間體AG(1) (10.0 g, 40.0 mmol)存於乙酸中之溶液中先後添加炭載鈀(10%, w/w)及H₂SO₄(0.5體積, 5 mL)。將反應混合物在5 kg氫壓力下氫化18 h。經由矽藻土床過濾反應混合物並用甲醇洗滌。在減壓下蒸發濾液並用飽和碳酸氫鹽水溶液中和殘餘物。用乙酸乙酯(100 mL×4)萃取水溶液。將合併之有機層用鹽水溶液(100 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發，從而得到粗製化合物。藉由管柱層析(矽膠, 60至120目)使用存於二氯甲烷中之10%甲醇作為流動相純化粗製化合物，從而產生油性液體狀3-胺基-2-(4-氟苯基)丙酸乙酯(6.0 g, 59%)。LC-MS (M+H)⁺=212.2。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.26-7.22 (2H, m), 7.04-6.98 (2H, m), 4.15 (2H, m), 3.66 (1H, m), 3.28 (1H, m), 2.99 (1H, m), 1.20 (3H, m)。

中間體AG(3)

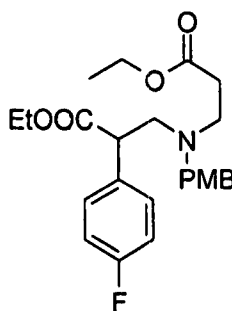
3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基胺基)-2-(4-氟苯基)丙酸乙酯



於室溫下向中間體 AG(2) (3.0 g, 14.0 mmol) 存於乙醇中之溶液中添加丙烯酸乙酯 (1.7 g, 17.0 mmol)。將反應混合物於相同溫度下攪拌 18 h。在減壓下蒸發溶劑並藉由管柱層析 (矽膠, 60 至 120 目) 使用存於石油醚中之 50% 乙酸乙酯作為流動相純化粗製化合物, 從而產生淺黃色油性液體狀 3-(3-乙氧基-3-側氧基丙基胺基)-2-(4-氟苯基)丙酸乙酯 (2.5 g, 60%)。LC-MS $(M+H)^+ = 313.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.27-7.21 (2H, m), 7.03-6.97 (2H, m), 4.13 (4H, m), 3.77 (1H, m), 3.23 (1H, m), 2.89 (3H, m), 2.48 (2H, m), 1.22 (6H, m)。

中間體 AG(4)

3-((3-乙氧基-3-側氧基丙基)(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(4-氟苯基)丙酸乙酯

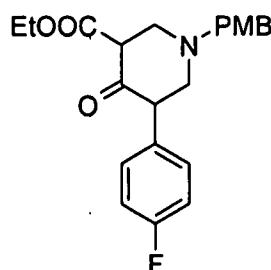


於室溫下向中間體 AG(3) (2.0 g, 6.42 mmol) 存於丙酮中

之溶液中先後添加 K_2CO_3 (1.39 g, 9.6 mmol) 及 對甲氧基苄基溴 (1.68 g, 8.35 mmol)。將反應混合物於回流溫度下加熱 3 h。在減壓下去除溶劑並用水稀釋殘餘物。用乙酸乙酯 (25×2) 萃取水層。將合併之有機層用鹽水溶液 (25 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發，從而得到粗製化合物。藉由管柱層析 (矽膠，60 至 120 目) 使用存於石油醚中之 30% 乙酸乙酯作為流動相純化粗製化合物，從而產生油性液體狀 3-((3-乙氧基-3-側氧基丙基)(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(4-氟苯基)丙酸乙酯 (1.6 g, 60%)。LC-MS $(M+H)^+ = 432.2$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.22 (2H, m), 7.09, (2H, m), 6.95 (2H, m), 6.78 (2H, m) 4.14 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.77 (2H, m), 3.53 (2H, m), 3.16 (1H, m), 2.79 (2H, m), 2.43 (2H, m), 1.24 (6H, m)。

中間體 AG(5)

5-(4-氟苯基)-1-(4-甲氧基苄基)-4-側氧基六氫吡啶-3-甲酸乙酯

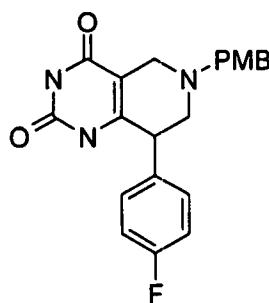


向中間體 AG(4) (1.6 g, 3.71 mmol) 存於 THF 中之冷卻溶液中添加 *t*-BuOK (0.62 g, 5.56 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌 2 h。用水驟冷反應物質，隨後在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物用水稀釋並用乙酸乙酯 (25 mL×2) 萃取。將

合併之有機層用鹽水溶液(30 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發，從而得到粗製化合物。藉由管柱層析(矽膠，60至120目)使用存於石油醚中之25%乙酸乙酯作為流動相純化粗製化合物，從而產生油性液體狀5-(4-氟苯基)-1-(4-甲氧基苄基)-4-側氧基六氫吡啶-3-甲酸乙酯(1.0 g, 70%)。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+=386.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 12.0 (1H, s) 7.26 (4H, m), 7.15 (2H, m), 6.88 (2H, m), 4.15 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.77 (2H, m), 3.57 (2H, m), 2.80 (1H, m), 2.40 (1H, m), 1.24 (3H, m)。

中間體AG(6)

8-(4-氟苯基)-6-(4-甲氧基苄基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-2,4(1H,3H)-二酮

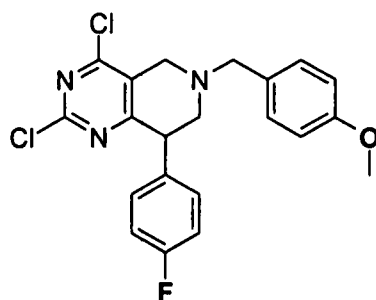


向中間體AG(5) (1.0 g, 2.59 mmol)存於乙醇中之冷卻溶液中先後添加 *t*-BuOK (0.436 g 3.89 mmol)及脲(0.233 g, 3.89 mmol)。將反應混合物於回流溫度下加熱24 h。用水驟冷反應物質並在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物用水稀釋並用乙酸乙酯(25 mL×2)萃取。將合併之有機層用鹽水溶液(30 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發，從而得到粗製化合物。藉由管柱層析(矽膠，60至120目)使用乙酸乙

酯中之10%石油醚作為流動相純化粗製化合物，從而產生淺黃色固體8-(4-氟苯基)-6-(4-甲氧基苄基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.6 g, 63%)。LC-MS $(M+H)^+=382.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 11.06 (1H, s), 10.60 (1H, s), 7.35 (2H, m), 7.29 (2H, m), 7.05 (2H, m), 6.77 (2H, m), 4.05 (1H m), 3.75 (3H, s), 3.53 (1H, m), 3.44 (2H, m), 2.88 (1H, m), 2.65 (2H, m)。

製備物AG

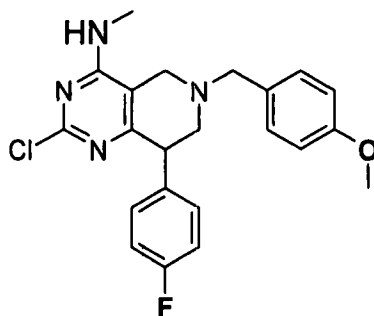
2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-6-(4-甲氧基苄基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶



將中間體AG(6) (0.6 g, 1.57 mmol)及催化量之DMF存於 POCl_3 (20體積)中之溶液於回流溫度下加熱10 h。在減壓下蒸發過量之 POCl_3 。將殘餘物倒入碎冰中並攪拌15 min。用乙酸乙酯(20 mL $\times$ 3)萃取水溶液。將合併之有機層用飽和 NaHCO_3 水溶液(10 mL $\times$ 2)、鹽水溶液(10 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發，從而產生褐色固體狀2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-6-(4-甲氧基苄基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶(0.35 g,)。LC-MS $(M+H)^+=418.3$ 。

製備物AGa

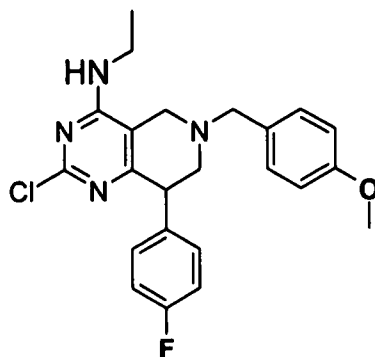
2-氯-8-(4-氟苯基)-6-(4-甲氧基苄基)-N-甲基-5,6,7,8-四
氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺



於室溫下向製備物AG (1.0 g, 2.39 mmol)存於甲醇中之溶液中添加二異丙基乙胺(0.62 g, 4.79 mmol)，之後添加甲胺鹽酸鹽(0.192 g, 2.87 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌18 h。在減壓下去除溶劑並藉由管柱層析(60至120目)使用存於石油醚中之35%乙酸乙酯作為流動相純化殘餘物，從而產生灰白色固體狀2-氯-8-(4-氟苯基)-6-(4-甲氧基苄基)-N-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(0.408 g, 41%)。LC-MS $(M+H)^+ = 413.0$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7.32 (1H, m), 7.24-7.20 (2H, m), 7.14-7.06 (4H, m), 6.82 (2H, m), 3.96 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.67 (1H, m), 3.59 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.20 (1H, m), 2.82 (3H, d, $J=4.0$ Hz), 2.80 (1H, m), 2.51 (1H, m)。

製備物AGb

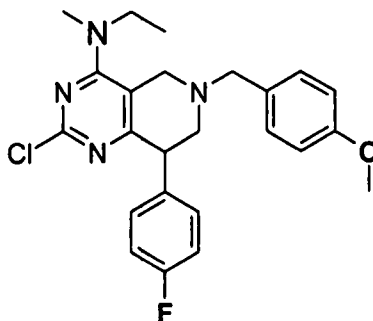
2-氯-N-乙基-8-(4-氟苯基)-6-(4-甲氧基苄基)-5,6,7,8-四
氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺



於室溫下向製備物 AG (1.0 g, 2.39 mmol) 存於甲醇中之溶液中先後添加二異丙基乙胺 (0.61 g, 4.79 mmol) 及乙胺鹽酸鹽 (0.23 g, 2.86 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌 18 h。在減壓下去除溶劑並藉由管柱層析 (60 至 120 目) 使用存於石油醚中之 30% 至 35% 乙酸乙酯作為流動相純化殘餘物，從而產生灰白色固體狀 2-氯-N-乙基-8-(4-氟苯基)-6-(4-甲氧基苄基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺 (0.54 g, 54%)。LC-MS $(M+H)^+ = 427.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7.32 (1H, m), 7.30-7.19 (2H, m), 7.13-7.05 (4H, m), 6.80 (2H, m), 3.93 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.68-3.48 (5H, m), 3.22 (1H, m), 2.80 (1H, m), 2.68 (1H, m), 1.15 (3H, m)。

製備物 AGc

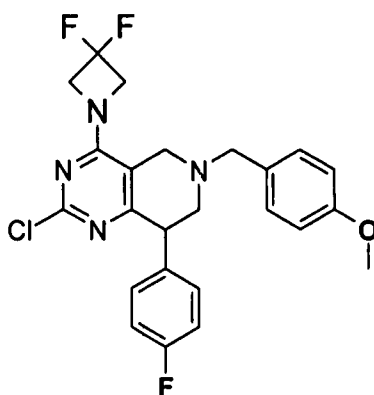
2-氯-N-乙基-8-(4-氟苯基)-6-(4-甲氧基苄基)-N-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺



於室溫下向製備物 AG (1.2 g, 2.87 mmol) 存於甲醇中之溶液中添加二異丙基乙胺 (0.74 g, 5.75 mmol)，之後添加乙基甲胺 (0.20 g, 3.44 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌 18 h。在減壓下去除溶劑並藉由管柱層析 (60 至 120 目) 使用存於石油醚中之 30% 至 35% 乙酸乙酯作為流動相純化殘餘物，從而產生灰白色固體狀 2-氯-N-乙基-8-(4-氟苯基)-6-(4-甲氧基苄基)-N-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-4-胺 (0.50 g, 41%)。LC-MS $(M+H)^+ = 441.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7.23-7.16 (4H, m), 7.11-7.07 (2H, m), 6.84 (2H, m), 4.10 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.65-3.56 (3H, m), 3.51-3.40 (3H, m), 3.04 (1H, m), 2.99 (3H, s), 2.58 (1H, m), 1.11 (3H, t, $J=7.0$ Hz)。

製備物 AGd

2-氯-4-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-8-(4-氟苯基)-6-(4-甲氧基苄基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘓啶

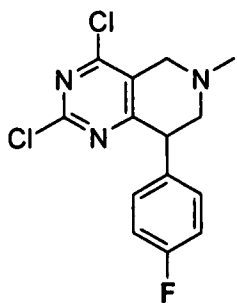


於室溫下向製備物 AG (0.75 g, 1.79 mmol) 存於甲醇中之溶液中先後添加二異丙基乙胺 (0.58 g, 4.49 mmol) 及 3,3-二氟氮雜環丁烷 (0.25 g, 1.97 mmol)。將反應混合物於室溫

下攪拌 18 h。在減壓下去除溶劑並藉由管柱層析(60至120目)使用存於石油醚中之30%乙酸乙酯作為流動相純化殘餘物，從而產生灰白色固體狀2-氯-4-(3,3-二氯氮雜環丁-1-基)-8-(4-氟苯基)-6-(4-甲氧基苄基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶(0.4 g, 48%)。LC-MS $(M+H)^+=475.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.25-7.10 (4H, m), 6.97-6.82 (2H, m), 6.80 (2H, m), 4.52 (4H, m), 4.07 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.59 (3H, m), 3.36 (1H, m), 2.93 (1H, m), 2.80 (1H, m)。

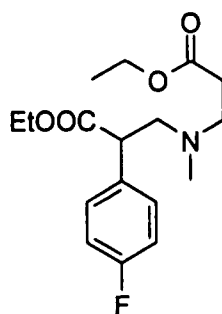
製備物AH

2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶



中間體AH(1)

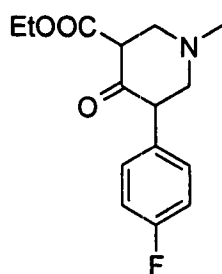
3-((3-乙氧基-3-側氧基丙基)(4-甲氧基苄基)胺基)-2-(4-氟苯基)丙酸乙酯



於0℃下向中間體AG(3) (12.0 g, 38.5 mmol)存於丙酮中之溶液中先後添加K₂CO₃ (6.38 g, 46.3 mmol)及甲基碘(6.5 g, 46.3 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌2 h。在減壓下去除溶劑並用水稀釋殘餘物。用乙酸乙酯(50×3)萃取水層。將合併之有機層用鹽水溶液(75 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發，從而得到粗製化合物。藉由管柱層析(矽膠，60至120目)使用存於石油醚中之20%乙酸乙酯作為流動相純化粗製化合物，從而產生油性液體狀3-((3-乙氧基-3-側氧基丙基)(甲基)胺基)-2-苯基丙酸乙酯(6.0 g, 50%)。LC-MS (M+H)⁺=326.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.01 (2H, m), 6.98, (2H, m), 4.16-4.07 (4H, m), 3.77 (1H, m), 3.13 (1H, t, *J*=2.4 Hz), 2.75-2.51 (5H, m), 2.17 (3H, s), 1.26-1.19 (6H, m)。

中間體AH(2)

5-(4-氟苯基)-1-甲基-4-側氧基六氫吡啶-3-甲酸乙酯

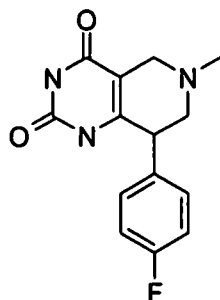


向中間體AH(1) (6.0 g, 18.4 mmol)存於THF中之冷卻溶液中添加*t*-BuOK(4.1 g, 36.9 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌2 h。用水驟冷反應物質，隨後在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物用水稀釋並用乙酸乙酯(25 mL×4)萃取。將合併之有機層用鹽水溶液(30 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾

燥並在減壓下蒸發，從而得到粗製化合物。藉由管柱層析(矽膠，60至120目)使用存於石油醚中之20%乙酸乙酯作為流動相純化粗製化合物，從而產生油性液體狀5-(4-氟苯基)-1-甲基-4-側氧基六氫吡啶-3-甲酸乙酯(3.0 g, 51%)。LC-MS $(M+H)^+ = 278.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7.35 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.12 (1H, m), 6.98 (1H, m), 4.01 (2H, m), 3.88 (1H, m), 2.60 (1H, m), 2.38 (2H, m), 2.19 (3H, s), 1.19-1.08 (3H, m)。

中間體AH(3)

8-(4-氟苯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘓啶-2,4(1H,3H)-二酮

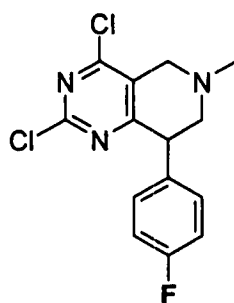


向中間體AH(2) (3.0 g, 10.75 mmol)存於乙醇中之冷卻溶液中先後添加 *t*-BuOK (3.0 g 26.8 mmol)及脲(1.6 g, 26.8 mmol)。將反應混合物於回流溫度下加熱36 h。用水驟冷反應物質並在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物用水稀釋並用乙酸乙酯(25 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水溶液(30 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發，從而得到粗製化合物。藉由管柱層析(矽膠，60至120目)使用100%乙酸乙酯作為流動相純化粗製化合物，從而產生淺黃色固體8-

(4- 氟 苯 基)-6- 甲 基 -5,6,7,8- 四 氫 吡 啶 并 [4,3-d] 嘧 啶 -2,4(1H,3H)- 二 酮 (1.5 g, 51%)。LC-MS $(M+H)^+ = 276.0$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 11.08 (1H, s), 10.59 (1H, s), 7.31 (2H, m), 7.13 (2H, m), 3.74 (1H, m), 3.17 (1H, m), 2.80-2.59 (2H, m), 2.23 (3H, s)。

製備物AH

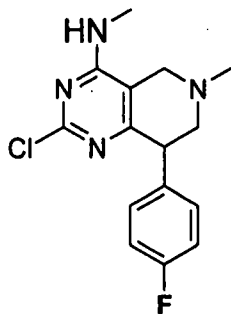
2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶



將中間體AH(3) (1.5 g, 5.45 mmol)及催化量之DMF存於POCl₃(20體積)中之溶液於回流溫度下加熱10 h。在減壓下蒸發過量之POCl₃。將殘餘物倒入碎冰中並攪拌15 min。用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取水溶液。將合併之有機層用飽和NaHCO₃水溶液(10 mL×2)、鹽水溶液(10 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發，從而產生褐色固體狀2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶(0.7 g, 56%)。LC-MS $(M+H)^+ = 312.2$ 。

製備物AHa

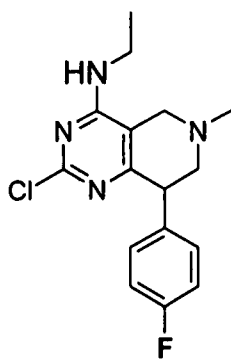
2-氯-8-(4-氟苯基)-N,6-二甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺



於室溫下向製備物AH (0.4 g, 1.28 mmol)存於甲醇中之溶液中添加二異丙基乙胺(0.33 g, 2.57 mmol)，之後添加甲胺鹽酸鹽(0.16 g, 2.57 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌18 h。在減壓下去除溶劑並藉由管柱層析(60至120目)使用存於石油醚中之50%乙酸乙酯作為流動相純化殘餘物，從而產生灰白色固體狀2-氯-8-(4-氟苯基)-N,6-二甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(0.20 g, 51.2%)。LC-MS (M+H)⁺=307.2。

製備物AHb

2-氯-N-乙基-8-(4-氟苯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并
[4,3-d]嘧啶-4-胺

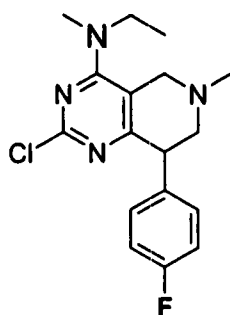


於室溫下向製備物AH (0.7 g, 2.25 mmol)存於甲醇中之溶液中添加二異丙基乙胺(0.58 g, 4.50 mmol)，之後添加乙胺鹽酸鹽(0.4 g, 4.50 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌18 h。在減壓下去除溶劑並藉由管柱層析(60至120目)使

用存於石油醚中之30%至35%乙酸乙酯作為流動相純化殘餘物，從而產生灰白色固體狀2-氯-N-乙基-8-(4-氟苯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(0.21 g, 29%)。LC-MS (M+H)⁺=321.2。

製備物AHc

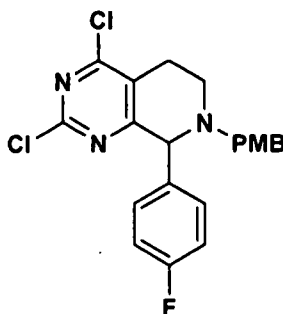
2-氯-N-乙基-8-(4-氟苯基)-N,6-二甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺



於室溫下向製備物AH (0.35 g, 1.1 mmol)存於甲醇中之溶液中添加二異丙基乙胺(0.29 g, 2.2 mmol)，之後添加乙基甲胺(0.67 g, 1.35 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌18 h。在減壓下去除溶劑並藉由管柱層析(60至120目)使用存於石油醚中之35%乙酸乙酯作為流動相純化殘餘物，從而產生灰白色固體狀2-氯-N-乙基-8-(4-氟苯基)-N,6-二甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(0.22 g, 58%)。LC-MS (M+H)⁺=333.9。

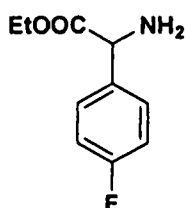
製備物AI

2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶



中間體 AI(1)

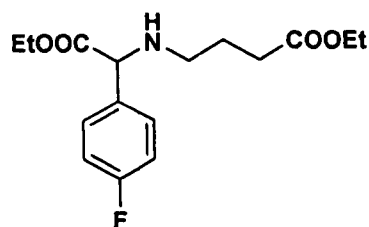
2-胺基-2-(4-氟苯基)乙酸乙酯



經 1 min 之時段向 2-胺基-2-(4-氟苯基)乙酸 (1.0 g, 6.17 mmol) 存於乙醇中之冷卻溶液中添加濃 H_2SO_4 (1 mL)。將反應混合物於回流溫度下加熱 5 h。在減壓下蒸發溶劑並用乙酸乙酯 (20 mL) 稀釋殘餘物。將有機溶液用飽和 NaHCO_3 水溶液 (15 mL $\times$ 2)、水 (20 mL)、鹽水溶液 (10 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發，從而產生粗製化合物 (油性液體) 2-胺基-2-(4-氟苯基)乙酸乙酯 (0.75 g, 65%)。粗製化合物未經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}$) $^+$ =198.0。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.44-7.40 (2H, m), 7.18-7.13 (2H, m), 4.51 (1H, s), 4.12-4.01 (2H, m), 2.26 (2H, s), 1.12 (3H, t, $J=8.0$ Hz)。

中間體 AI(2)

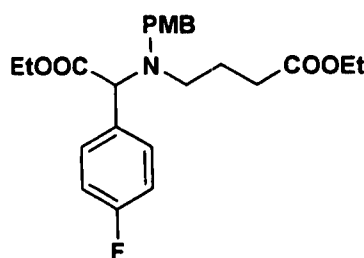
4-(2-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-側氧基乙胺基)丁酸乙酯



於室溫下向中間體 AI(1) (4.2 g, 21.3 mmol) 存於 DMF 中之溶液中先後添加碳酸鉍 (8.3 g, 2.25 mmol) 及 4-溴丁酸乙酯 (4.98 g, 2.55 mmol)。將反應混合物於 70°C 下攪拌 18 h。在減壓下蒸發溶劑並藉由管柱層析 (矽膠, 60 至 120 目) 使用存於石油醚中之 25% 乙酸乙酯作為流動相純化粗製化合物, 從而產生淺黃色油性液體狀 4-((2-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基)胺基)丁酸乙酯 (2.0 g, 30%)。LC-MS $(M+H)^+ = 312.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.33 (2H, m), 7.06 (2H, m), 4.31 (1H, m), 4.18 (4H, m), 2.63 (1H, m), 2.49 (1H, m), 2.35 (2H, m), 1.81 (1H, m), 1.24 (6H, m)。

中間體 AI(3)

4-((2-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基)(4-甲氧基苄基)胺基)丁酸乙酯

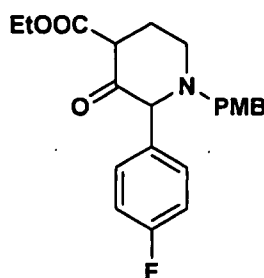


於 0°C 下向中間體 AI(2) (15.0 g, 48.23 mmol) 存於丙酮中之溶液中先後添加 K_2CO_3 (7.9 g, 57.8 mmol) 及 4-甲氧基苄基溴 (14.5 g, 72.3 mmol)。將反應混合物於 70°C 下加熱 18

h。在減壓下去除溶劑並用水稀釋殘餘物。用乙酸乙酯 (100×2) 萃取水層。將合併之有機層用鹽水溶液 (75 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發，從而得到粗製化合物。藉由管柱層析 (矽膠，60 至 120 目) 使用存於石油醚中之 30% 乙酸乙酯作為流動相純化粗製化合物，從而產生油性液體狀 4-((2-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基)(4-甲氧基苄基)胺基)丁酸乙酯 (12.0 g, 60%)。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 432.2。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.30 (2H, m), 7.22 (2H, m), 7.01 (2H, m), 6.99 (2H, m), 4.52 (1H, s), 4.22 (2H, m), 4.04 (2H, m), 3.79 (5H, m), 3.61 (1H, m), 2.71 (1H, m), 2.57 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.07 (1H, m), 1.70 (2H, m), 1.28 (3H, m, $J=7.2$ Hz), 1.20 (3H, m, $J=7.2$ Hz)。

中間體 AI(4)

2-(4-氟苯基)-1-(4-甲氧基苄基)-3-側氧基六氫吡啶-4-甲酸乙酯

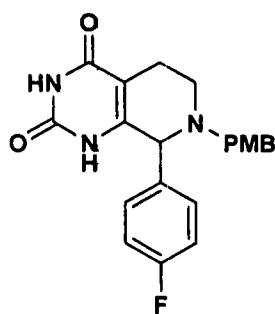


向中間體 AI(3) (12.0 g, 27.7 mmol) 存於 THF 中之冷卻溶液中添加 *t*-BuOK (6.2 g, 55.5 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌 3 h。用水驟冷反應物質，隨後在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物用水稀釋並用乙酸乙酯 (50 mL×4) 萃取。將

合併之有機層用鹽水溶液(50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥並在減壓下蒸發，從而得到粗製化合物。藉由管柱層析(矽膠，60至120目)使用存於石油醚中之20%乙酸乙酯作為流動相純化粗製化合物，從而產生油性液體狀2-(4-氟苯基)-1-(4-甲氧基苄基)-3-側氧基六氫吡啶-4-甲酸乙酯(7.0 g, 67%)。LC-MS (M+H)⁺=386.2。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 12.02 (1H, s), 7.43 (2H, m), 7.15 (2H, m), 7.04 (2H, m), 6.84 (2H, m), 4.23 (2H, q, *J*=7.2 Hz), 4.05 (1H, s), 3.79 (3H, s), 3.65 (1H, d, *J*=13.6 Hz), 3.22 (1H, d, *J*=13.6 Hz), 2.92 (1H, m), 2.35 (3H, m), 1.32 (3H, t, *J*=7.2 Hz)。

中間體 AI(5)

8-(4-氟苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

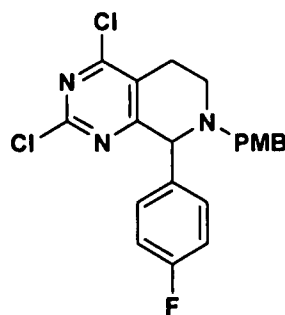


向中間體 AI(4) (7.0 g, 18.1 mmol)存於乙醇中之冷卻溶液中先後添加 *t*-BuOK (5.0 g 45.4 mmol)及脲(2.7 g, 45.4 mmol)。將反應混合物於回流溫度下加熱18 h。用水驟冷反應物質並在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物用水稀釋並用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水溶液(75

mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發，從而得到粗製化合物。藉由管柱層析(矽膠，60至120目)使用乙酸乙酯中之50%石油醚作為流動相純化粗製化合物，從而產生淺黃色固體8-(4-氟苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (3.0 g, 45%)。LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+=382.0$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 11.08 (1H, s), 10.44 (1H, s), 7.26-7.17 (6H, m), 6.92 (2H, m), 4.36 (1H, s), 3.75 (3H, s), 3.73 (1H, d, $J=13.2$ Hz) 3.58 (1H, d, $J=13.2$ Hz), 2.63 (2H, m), 2.51 (1H, m), 2.35 (1H, m)。

製備物AI

2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶

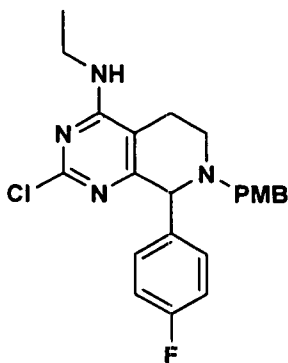


將中間體AI(5) (2.0 g, 5.24 mmol)及催化量之DMF存於 POCl_3 (30體積)中之溶液於 85°C 下加熱18 h。在減壓下蒸發過量之 POCl_3 。將殘餘物倒入碎冰中並攪拌15 min。用乙酸乙酯(20 mL $\times$ 3)萃取水溶液。將合併之有機層用飽和 NaHCO_3 水溶液(10 mL $\times$ 4)、鹽水溶液(25 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下蒸發，從而產生褐色固體狀2,4-二

氯-8-(4-氟苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶(1.4 g, 粗製)。LC-MS $(M+H)^+=418.0$ 。

製備物 AIa

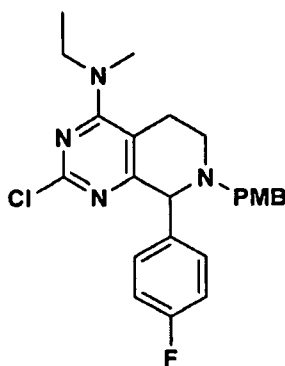
2-氯-N-乙基-8-(4-氟苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺



於室溫下向製備物 AI (0.7 g, 1.67 mmol) 存於甲醇中之溶液中添加二異丙基乙胺(0.43 g, 3.35 mmol)，之後添加乙胺鹽酸鹽(0.27 g, 3.35 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌 18 h。在減壓下去除溶劑並藉由管柱層析(60至120目)使用存於石油醚中之35%乙酸乙酯作為流動相純化殘餘物，從而產生灰白色固體狀氯-N-乙基-8-(4-氟苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.36 g, 50%)。LC-MS $(M+H)^+=427.2$ 。 ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 7.38 (2H, m), 7.30 (2H, m), 7.20-7.13 (4H, m), 6.88 (2H, m), 4.45 (1H, s), 3.73 (3H, s), 3.45 (1H, m), 3.40-3.34 (3H, m), 2.88 (1H, m), 2.42 (2H, m), 1.16 (3H, t, $J=7.2$ Hz)。

製備物 AIb

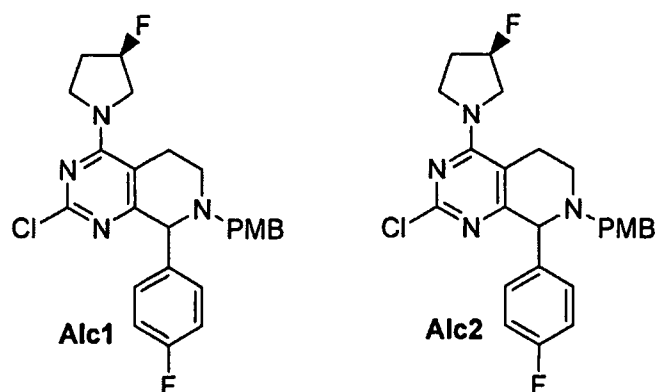
2-氯-N-乙基-8-(4-氟苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-N-甲基-
5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺



於室溫下向製備物 AI (0.7 g, 1.67 mmol) 存於甲醇中之溶液中添加二異丙基乙胺 (0.43 g, 3.3 mmol)，之後添加乙基甲胺 HCl (0.19 g, 3.35 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌 18 h。在減壓下去除溶劑並藉由管柱層析 (60 至 120 目) 使用存於石油醚中之 20% 乙酸乙酯作為流動相純化殘餘物，從而產生灰白色固體狀 2-氯-N-乙基-8-(4-氟苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-N-甲基-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (0.40 g, 54%)。LC-MS $(M+H)^+ = 441.2$ 。 ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.49 (2H, m), 7.19-7.14 (4H, m), 6.87 (2H, m), 4.42 (1H, s), 3.73 (3H, s), 3.55 (2H, m), 3.42 (1H, m), 3.21 (1H, m), 3.04 (3H, s), 2.95 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.25 (1H, m), 1.16 (3H, t, $J=7.2$ Hz)。

製備物 AIc1 及 AIc2

2-氯-8-(4-氟苯基)-4-((R)-3-氟吡咯啶-1-基)-7-(4-甲氧基苄基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶



於室溫下向製備物 AI (0.70 g, 1.6 mmol) 存於甲醇中之溶液中先後添加二異丙基乙胺 (0.40 g, 3.35 mmol) 及 (S)-3-氟吡咯啉 (0.25 g, 2.14 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌 18 h。在減壓下去除溶劑並藉由 pep-HPLC 純化殘餘物，從而產生 2-氯-8-(4-氟苯基)-4-((R)-3-氟吡咯啉-1-基)-7-(4-甲氧基苄基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶 (0.150 g, 37% 及 190 mg, 43%)。

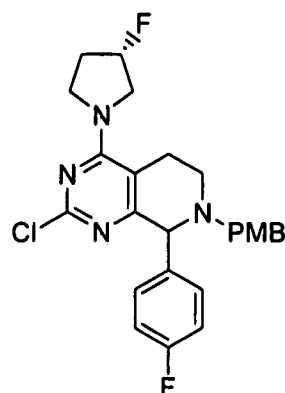
Alc1: LC-MS $(M+H)^+ = 471.1$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ ppm 7.48 (2H, m), 7.15 (2H, m), 7.01 (2H, m), 6.83 (2H, m), 5.30 (1H, m), 4.43 (1H, s), 3.97-3.90 (4H, m), 3.88-3.72 (4H, m), 3.65 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.02 (2H, m), 2.33 (2H, m), 1.95 (1H, m)。

Alc2: LC-MS $(M+H)^+ = 471.1$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ ppm 7.28 (2H, m), 7.18 (2H, m), 6.99 (2H, m), 6.84 (2H, m), 5.30 (1H, m), 4.58 (1H, s), 4.20-4.11 (2H, m), 3.97-3.80 (6H, m), 3.69 (1H, m), 3.35 (1H, m), 2.88 (2H, m), 2.35 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.05 (1H, m)。

製備物 AI*d*

2-氯-8-(4-氟苯基)-4-((S)-3-氟吡咯啉-1-基)-7-(4-甲氧基

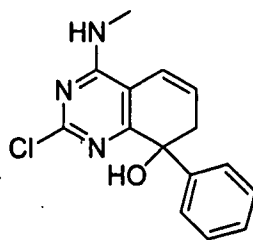
苄基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶



於室溫下向製備物 AI (0.70 g, 1.6 mmol) 存於甲醇中之溶液中先後添加二異丙基乙胺 (0.43 g, 3.35 mmol) 及 (R)-3-氟吡咯啉 (0.25 g, 2.2 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌 18 h。在減壓下去除溶劑並藉由 pep-HPLC 純化殘餘物，從而產生 2-氯-8-(4-氟苯基)-4-((S)-3-氟吡咯啉-1-基)-7-(4-甲氧基苄基)-5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-d]嘧啶 (0.150 g, 37% 及 190 mg, 43%)。LC-MS (M+H)⁺=471.2。

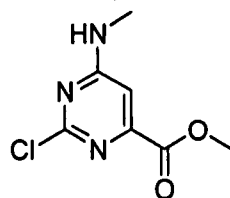
製備物 AJ

2-氯-4-(甲基胺基)-8-苯基-7,8-二氫喹唑啉-8-醇



中間體 AJ(1)

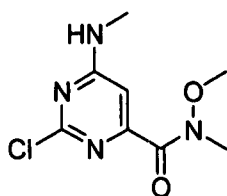
2-氯-6-(甲基胺基)嘧啶-4-甲酸甲酯



於0℃下向2,6-二氯嘧啶-4-甲酸甲酯(2 g)、甲胺鹽酸鹽(0.72 g)存於CH₂Cl₂ (48 mL)中之混合物中逐滴添加Hunig鹼(3.7 mL)，且將反應混合物於冰浴下攪拌1 h且隨後於室溫下攪拌1 h。在真空中去除溶劑並藉由Biotage先後用40%至600% EtOAc/己烷(1000 mL)及90% CH₂Cl₂/10% MeOH (4 L)洗脫直接純化白色殘餘物，從而產生白色固體狀標題化合物(1.8 g)。合併該等部分並在真空中蒸發。在去除溶劑期間，形成一些白色固體。進行若干次過濾，從而產生白色固體狀標題化合物(1.8 g，極白色固體)。LC-MS (M+H)⁺=202.00。

中間體AJ(2)

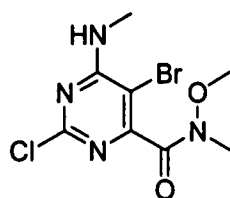
2-氯-N-甲氧基-N-甲基-6-(甲基胺基)嘧啶-4-甲醯胺



於-20℃下經30 min之時段經由滴液漏斗向2-氯-6-(甲基胺基)嘧啶-4-甲酸甲酯(1.95 g)及N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽(1.887 g, 19.34 mmol)存於THF中之懸浮液中逐滴添加異丙基氯化鎂(23.60 mL, 47.2 mmol)，且將反應混合物於-10℃下攪拌40 min。用飽和NH₄Cl及EtOAc處理反應物，並藉由Biotage用40%至90% EtOAc/己烷純化粗產物，從而產生無色油狀標題化合物(786 mg)。LC-MS (M+H)⁺=231.01。

中間體AJ(3)

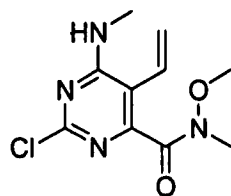
5-溴-2-氯-N-甲氧基-N-甲基-6-(甲基胺基)嘧啶-4-甲醯胺



向 2-氯-N-甲氧基-N-甲基-6-(甲基胺基)嘧啶-4-甲醯胺 (959 mg) 存於 MeCN (21 mL) 中之溶液中添加 NBS (814 mg)，並將反應混合物於 60°C 下加熱 8 h。去除溶劑，並藉由 Biotage 用 50% 至 70 EtOAc/己烷 (1.2 L) 洗脫純化殘餘物，從而產生白色固體狀標題化合物 (1.1 g)。LC-MS $(M+H)^+ = 310.95$ 。

中間體 AJ(4)

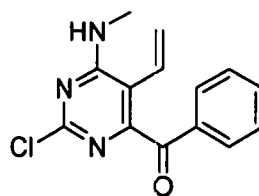
2-氯-N-甲氧基-N-甲基-6-(甲基胺基)-5-乙烯基嘧啶-4-甲醯胺



將 5-溴-2-氯-N-甲氧基-N-甲基-6-(甲基胺基)嘧啶-4-甲醯胺 (100 mg)、三丁基(乙烯基)錫烷 (113 mg)、Tetrakis (23 mg) 存於甲苯 (1.6 mL) 中之溶液於 95°C 下加熱 12 h，且隨後去除溶劑。藉由製備型 TLC 用 50% EtOAc/己烷洗脫純化殘餘物，從而產生無色油狀標題化合物 (23 mg)。LC-MS $(M+H)^+ = 257.06$ 。

中間體 AJ(5)

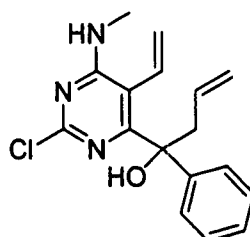
(2-氯-6-(甲基氨基)-5-乙烯基嘧啶-4-基)(苯基)甲酮



於0℃下向2-氯-N-甲氧基-N-甲基-6-(甲基氨基)-5-乙烯基嘧啶-4-甲醯胺(136 mg)存於THF (1.8 mL)中之溶液中逐滴添加溴化苯鎂(1 M溶液，存於THF中，1.3 mL)，且將反應混合物於0℃下攪拌30 min。用EtOAc/飽和NH₄Cl處理反應物，並藉由製備型TLC用40% EtOAc/己烷洗脫純化殘餘物，從而產生無色油狀標題化合物(87 mg)。LC-MS (M+H)⁺=274.03。

中間體AJ(6)

1-(2-氯-6-(甲基氨基)-5-乙烯基嘧啶-4-基)-1-苯基丁-3-烯-1-醇

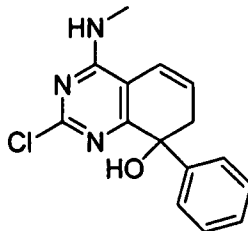


於室溫下向(2-氯-6-(甲基氨基)-5-乙烯基嘧啶-4-基)(苯基)甲酮(142 mg)存於THF (2.6 mL)中之溶液中逐滴添加烯丙基溴化鎂(1.0 M溶液，存於THF中，1.1 mL)且將反應混合物於室溫下攪拌30 min。用EtOAc/飽和NH₄Cl處理反應物，並藉由製備型TLC用30% EtOAc/己烷洗脫純化粗產物，從而產生無色油狀標題化合物(133 mg)。LC-MS (M-

$$\text{H}_2\text{O} + \text{H}^+ = 298.18^\circ$$

製備物AJ

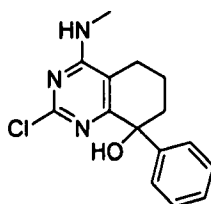
2-氯-4-(甲基氨基)-8-苯基-7,8-二氫喹啉-8-醇



向 1-(2-氯-6-(甲基氨基)-5-乙基嘧啶-4-基)-1-苯基丁-3-烯-1-醇 (60 mg) 存於苯 (5 mL) 中之溶液中添加 Grubbs I (16 mg)，並將反應混合物於 85°C 下加熱 1 h。去除溶劑，並藉由製備型 TLC 用 40% EtOAc/己烷洗脫純化殘餘物，從而產生無色油狀標題化合物 (50 mg)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.4 (5H, m), 6.25 (1H, m), 6.07 (1H, m), 5.14 (1H, br. S), 4.52 (1H, s), 3.10 (3H, d < J=5.0 Hz), 2.99 (2H, m)。¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 164.32, 159.38, 158.85, 144.15, 128.24, 128.02, 127.83, 125.51, 117.54, 108.14, 60.51, 38.50 及 28.57。HRMS 計算值 C₁₅H₁₅ClN₃O (M+H) 288.0904；實驗值：288.0899。

製備物AK

2-氯-4-(甲基氨基)-8-苯基-5,6,7,8-四氫喹啉-8-醇



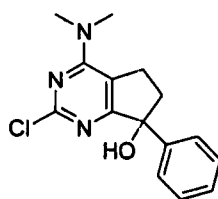
向 2-氯-4-(甲基氨基)-8-苯基-7,8-二氫喹啉-8-醇 (20

mg)存於EtOAc (5 mL)中之溶液中添加5% Pd/C (6 mg)，且將所得懸浮液在氫氣囊下攪拌1 h。經由矽藻土墊過濾反應混合物，從而產生無色油狀標題化合物(20 mg)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.3 (5H, m), 4.9 (1H, br. S), 4.02 (1H, s), 3.14 (3H, br. S), 1.5-2.5 (6H, m) ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 164.82, 162.72, 158.56, 146.54, 128.02, 127.37, 126.72, 110.92, 74.81, 37.58, 28.61, 21.89, 17.47。HRMS 計算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}$ (M+H) 290.1060；實驗值：290.1052。

製備物AL

2-氯-4-(二甲基氨基)-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-7-醇

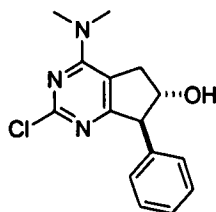


2-氯-4-(二甲基氨基)-7-苯基-7H-環戊并[d]嘧啶-7-醇係自2,6-二氯嘧啶-4-甲酸甲酯使用與製備物AJ/AK中所示之相同轉換製得，不同之處在於以下：中間體AL(1)：使用二甲胺代替甲胺鹽酸鹽，且使用1.1當量Hünig鹼；中間體AL(6)：使用乙烯基溴化鎂替代烯丙基溴化鎂。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.3 (5H, m), 3.28 (6H, s), 1.5-3.4 (5H, m)。 ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 174.66, 161.76, 159.58, 144.61, 128.49, 127.58, 125.35, 113.92, 82.86,

41.07, 39.00, 28.59。HRMS 計算值 $C_{15}H_{17}ClN_3O$ ($M+H$) 290.1060；實驗值：290.1050。

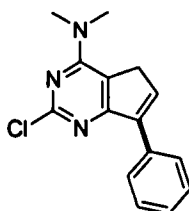
製備物 AM

(6S,7S)-2-氯-4-(二甲基氨基)-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-6-醇



中間體 AM(1)

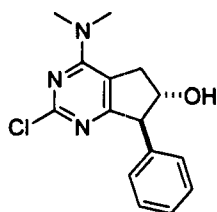
2-氯-N,N-二甲基-7-苯基-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺



向 2-氯-4-(二甲基氨基)-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-7-醇 (85 mg) 存於 i-PrOH (5 mL) 中之溶液中添加存於醚中之 HCl (1 M 溶液)，且將反應混合物於 80°C 下加熱 3 h。溶液係渾濁的且在反應結束時變為澄清黃色溶液。去除溶劑，並用 EtOAc 及飽和 $NaHCO_3$ 處理反應混合物，從而產生淺褐色固體狀標題化合物 (50 mg)。LC-MS ($M-H_2O+H$)⁺ = 272.07。

製備物 AM

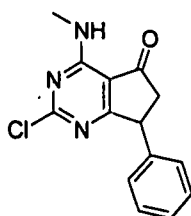
(6S,7S)-2-氯-4-(二甲基氨基)-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-6-醇



於室溫下向2-氯-N,N-二甲基-7-苯基-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺(113 mg)存於THF (2 mL)中之溶液中添加存於THF中之硼烷二甲硫醚複合物(2.0 M溶液, 0.41 mL), 且將反應混合物於室溫下攪拌5 h。小心地添加水(0.50 mL), 之後添加30% H₂O₂ (0.50 mL)及1 N NaOH (1 mL)。添加5 mL EtOAc, 並將反應混合物於室溫下攪拌12 h。藉由製備型TLC用50% EtOAc/己烷洗脫純化粗產物, 從而產生淺黃色固體狀標題化合物(44 mg)。LC-MS (M-H₂O+H)⁺=290.05。

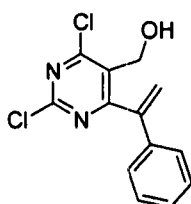
製備物AN

2-氯-4-(甲基胺基)-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-5-酮



中間體AN(1)

2,4-二氯-6-(1-苯基乙烯基)嘧啶-5-基)甲醇

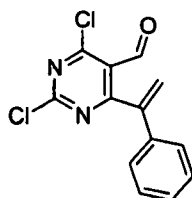


將2,4,6-三氯嘧啶-5-基)甲醇(1.1 g)、1-苯基乙烯基硼酸

(0.8 g)、四(0.3 g)、碳酸鈉(1.64 g)存於甲苯(14 mL)及水(3 mL)中之混合物於100°C下加熱12 h。先後添加水及乙酸乙酯，用乙酸乙酯(x3)萃取水層，且將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且隨後過濾。濃縮濾液，並藉由Biotage用10%至40% EtOAc/己烷純化殘餘物，從而產生白色固體狀標題化合物(325 mg)。LC-MS $(M+H)^+ = 281.02$ 。 ^1H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.5 (5H, m), 6.01 (1H, s), 5.67 (1H, s), 4.62 (2H, s)。

中間體 AN(2)

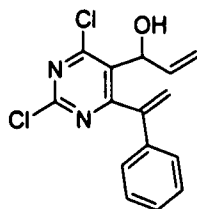
2,4-二氯-6-(1-苯基乙烯基)嘧啶-5-甲醛



向2,4-二氯-6-(1-苯基乙烯基)嘧啶-5-基)甲醇(327 mg)存於 CH_2Cl_2 中之溶液中添加PCC (600 mg)及4A MS (600 mg)，且將反應混合物於室溫下攪拌30 min。在添加PCC幾分鐘後，溶液自橙色變為深褐色。經由矽膠墊用 CH_2Cl_2 洗脫過濾反應混合物，從而產生淺褐色固體狀標題化合物(209 mg)且直接用於下一步驟。

中間體 AN(3)

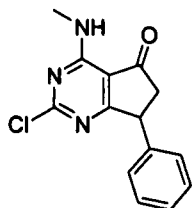
1-(2,4-二氯-6-(1-苯基乙烯基)嘧啶-5-基)丙-2-烯-1-醇



於 -78°C 下向 2,4-二氯-6-(1-苯基乙烯基)嘓啶-5-甲醛 (200 mg) 存於 THF (3.6 mL) 中之溶液中逐滴添加乙烯基溴化鎂 (0.79 mL, 存於 THF 中之 1 M 溶液), 且將反應混合物於 -78°C 下攪拌 20 min。先後添加飽和 NH_4Cl 及乙酸乙酯, 用乙酸乙酯萃取水層 (x3), 並將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且隨後過濾。在真空中濃縮濾液, 從而產生無色油狀標題化合物 (156 mg)。粗產物直接用於下一步驟。

製備物 AN

2-氯-4-(甲基胺基)-7-苯基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘓啶-5-酮

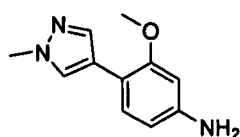


向 1-(2,4-二氯-6-(1-苯基乙烯基)嘓啶-5-基)丙-2-烯-1-醇 (20 mg) 存於 CH_2Cl_2 (6.5 mL) 中之溶液中添加 Grubbs II 觸媒 (6 mg), 且將反應混合物於回流溫度下加熱 30 min。去除溶劑, 且將殘餘物溶解於 EtOAc (4 mL) 中, 並添加 10% Pd/C (5 mg)。將反應混合物在氫氣囊下攪拌 35 min。去除氫氣囊, 且隨後先後添加 Hunig 鹼 (23 μL) 及甲胺 (36 μL , 存於甲醇中之 2 M 溶液)。將反應混合物於室溫下攪拌 10 min, 並去除溶劑。藉由製備型 TLC 用 35% EtOAc/己烷洗脫純化殘餘物, 從而產生黃色固體狀標題化合物 (6.6 mg, 37% 產率)。 ^1H NMR (500 MHz, 氯仿- d) δ ppm 7.1-7.4

(5H, m), 4.45 (1H, dd, $J=3.0, 8.0$ Hz), 3.24 (1H, dd, $J=8.0, 19.5$ Hz), 3.20 (3H, s), 3.19 (3H, s), 2.71 (1H, dd, $J=3.0, 19.5$ Hz)。 ^{13}C NMR (125 MHz, 氯仿- d) δ 203.12, 186.69, 166.52, 159.93, 139.88 129.16 (2C), 127.73 (2C), 127.59, 110.98, 46.50, 45.48 及 27.53。HRMS 計算值 $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) 274.0742; 實驗值: 274.0741。

製備物AO

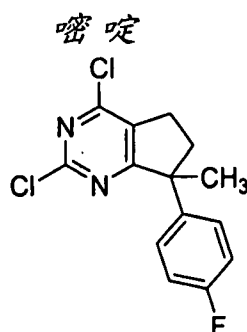
3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺



將1-甲基-1H-吡唑-4-基硼酸二乙酯之DMF溶液、4-溴-3-甲氧基硝基苯以及Pd(dppf)及 K_2CO_3 於回流溫度下加熱過夜。用存於MeOH/氯化銨中之Fe還原所得產物，從而提供標題化合物。LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+=204.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7.84 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.19 (1H, $J=8.2$ Hz, d), 6.29 (1H, s), 6.18 (1H, $J=2.0, 8.2$ Hz, dd), 5.31 (2H, br s), 3.80 (3H, s), 3.75 (3H, s)。

製備物AP

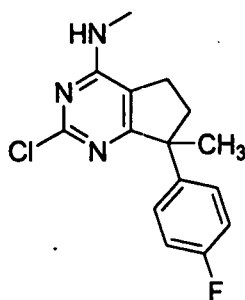
2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-7-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



於-78℃下向製備物H (300 mg, 1.060 mmol)存於DME(體積：7064 μ l)中之溶液中逐滴添加KHMDs (1281 μ l, 1.166 mmol)(0.91 M, 存於THF中)。10 min後，添加MeI (191 μ l, 3.18 mmol)。將反應物於-78℃下保持10 min，隨後使其達到室溫。於室溫下1 h後，將反應物用水驟冷並用EtOAc萃取3次。將合併之有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾並在真空中去除溶劑。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.21-7.27 (3 H, m), 6.95-7.03 (2 H, m), 2.87-3.01 (2 H, m), 2.62 (1 H, ddd, J =13.20, 7.86, 5.19 Hz), 2.26-2.34 (1 H, m)。

製備物APa

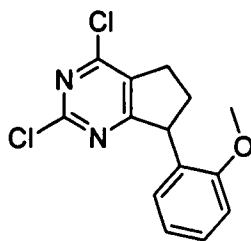
2-氯-7-(4-氟苯基)-N,7-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺



向製備物AP (123 mg, 0.414 mmol)存於NMP(體積：4139 μ l)中之溶液中添加存於MeOH中之2 M單甲胺(414 μ l, 0.828 mmol)。2 h後，LC/MS顯示轉化為期望產物。添加水，並將混合物於EtOAc中萃取3次。將合併之有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。所得物質用於其他化學過程。LC-MS (M-H)⁻=290.3。

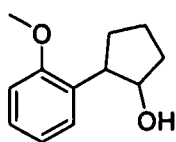
製備物AQ

2,4-二氯-7-(2-甲氧基苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



中間體 AQ(1)

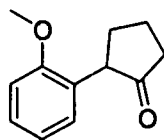
2-(2-甲氧基苯基)環戊醇



向(2-甲氧基苯基)溴化鎂存於THF (47.4 ml, 47.4 mmol) 中之溶液中添加碘化銅(I) (0.632 g, 3.32 mmol)。將所得溶液於室溫下攪拌10 min。緩慢添加6-氧雜二環[3.1.0]己烷 (4.11 ml, 47.4 mmol)並將反應混合物於室溫下攪拌過夜。緩慢添加飽和NH₄Cl並將混合物於室溫下攪拌30 min。用CH₂Cl₂萃取產物。將合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並濃縮。藉由急驟層析(SG, 0%至60% EtOAc/Hex)純化殘餘物，從而得到2-(2-甲氧基苯基)環戊醇(9.03 g, 47.0 mmol, 99%產率)。LC-MS (M+Na)⁺= 215.1。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 6.97 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.24 (q, *J*=5.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.38-3.27 (m, 2H), 2.23-2.10 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.85-1.71 (m, 3H)。

中間體 AQ(2)

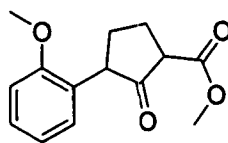
2-(2-甲氧基苯基)環戊酮



向 2-(2-甲氧基苯基)環戊醇(9.11 g, 47.4 mmol)存於丙酮(體積：474 ml)中之溶液中添加 Jones 試劑(6.52 ml, 52.1 mmol) (8.0 M)。在添加完成後(紅色試劑轉化為綠色固體，且上清液溶液呈現未反應試劑之顏色)，添加異丙醇以驟冷過量試劑。經由矽藻土濾出綠色固體並用丙酮沖洗。濃縮濾液並藉由急驟層析純化，從而得到 2-(2-甲氧基苯基)環戊酮(6.64 g, 34.9 mmol, 73.6% 產率)。LC-MS $(M+H)^+ = 191.0$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.24 (td, $J=7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J=7.5, 1.7$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.90 (td, $J=7.4, 1.1$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.43-3.37 (m, 1H), 2.48-2.30 (m, 3H), 2.23-2.11 (m, 2H), 2.00-1.88 (m, 1H)。

中間體 AQ(3)

3-(2-甲氧基苯基)-2-側氧基環戊烷甲酸甲酯

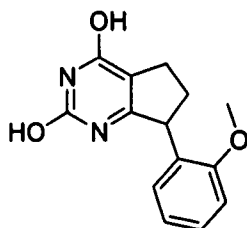


在 0°C 下緩慢添加氫化鈉(3.07 g, 60% wt, 77 mmol)的同時攪拌 2-(2-甲氧基苯基)環戊酮(6.64 g, 34.9 mmol)、碳酸二甲酯(58.8 ml, 698 mmol)及 MeOH(4滴)之混合物。將混合物升溫至室溫且隨後加熱回流 2 hr 且隨後於室溫下攪拌

過夜。將反應物用 1 N HCl (77 mL, 77mmol)驟冷並用乙酸乙酯萃取。將有機萃取物用水洗滌，用鹽水乾燥，並在真空中濃縮。藉由急驟層析(SG, 0至75% EtOAc/己烷)純化粗產物，從而得到3-(2-甲氧基苯基)-2-側氧基環戊烷甲酸甲酯(5.3 g, 21.35 mmol, 61.2%產率)。LC-MS (M+Na)⁺=271.1。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.26-7.16 (m, 1H), 7.08 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.92-6.84 (m, 2H), 3.73-3.69 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.60-3.49 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.31-2.17 (m, 2H), 2.16-2.01 (m, 1H)。

中間體AQ(4)

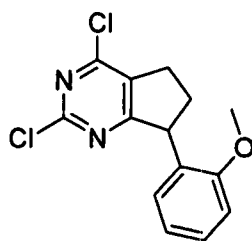
7-(2-甲氧基苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘓啶-2,4-二醇



向脲之熔體(6.07 g, 101 mmol)(浴溫為150℃)中逐滴添加3-(2-甲氧基苯基)-2-側氧基環戊烷甲酸甲酯(5.3 g, 20.21 mmol)。在攪拌過夜後，將反應物冷卻至室溫。添加MeOH (30 ml)，並用刮鏟粉碎固體物質並攪拌1 h。添加水(600 ml)並攪拌3 hr。將該混合物添加至Buchner漏斗中，並用水洗滌。在真空爐(45℃)中乾燥過夜，從而獲得棕褐色固體狀7-(2-甲氧基苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘓啶-2,4-二醇(4.03 g, 15.60 mmol, 77%產率)。LC-MS (M+H)⁺=259.1。

製備物AQ

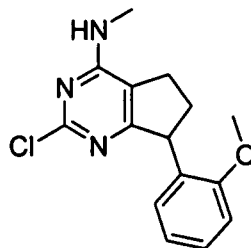
2,4-二氯-7-(2-甲氧基苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



將中間體AQ(4) [7-(2-甲氧基苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2,4-二醇] (4.03 g, 15.60 mmol)、磷醯三氯(21.82 ml, 234 mmol)及N,N-二乙基苯胺(2.56 g, 17.16 mmol)之混合物於103℃下加熱4 h。濃縮反應混合物以去除POCl₃且隨後倒入冰中。用二乙醚萃取所得水性混合物。濃縮合併之醚萃取物。藉由急驟層析(SG, 5%至45% EtOAc/己烷)純化粗產物, 從而得到2,4-二氯-7-(2-甲氧基苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(1.82 g, 6.17 mmol, 39.5%產率)。LC-MS (M+H)⁺=295.1。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.33-7.24 (m, 1H), 7.07 (dd, *J*=7.4, 1.6 Hz, 1H), 6.99 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H), 4.68 (t, *J*=8.9 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.18-3.08 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.72-2.59 (m, 1H), 2.28-2.13 (m, 1H)。

製備物AQa

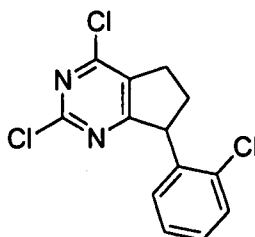
2-氯-7-(2-甲氧基苯基)-N-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺



將 2 M 單 甲 胺 (1525 μ l, 3.05 mmol) 及 製 備 物 AQ (450 mg, 1.525 mmol) 存 於 MeOH (體 積 : 8565 μ l) 中 之 混 合 物 於 室 溫 下 攪 拌 過 夜。在 真 空 中 濃 縮 反 應 物 並 藉 由 急 驟 層 析 (SG, 15% 至 100% EtOAc/己 烷) 純 化 殘 餘 物, 從 而 得 到 2-氯-7-(2-甲 氧 基 苯 基)-N-甲 基-6,7-二 氫-5H-環 戊 并 [d] 嘧 啶-4-胺 (330 mg, 1.139 mmol, 74.7% 產 率)。LC-MS (M-H)⁻=290.1。

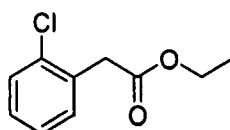
製 備 物 AR

2,4-二 氯-7-(2-氯 苯 基)-6,7-二 氫-5H-環 戊 并 [d] 嘧 啶



中 間 體 AR(1)

2-(2-氯 苯 基)乙 酸 乙 酯



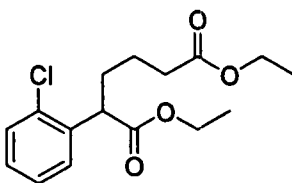
用 H₂SO₄ (1.719 ml, 32.2 mmol) 處 理 2-(2-氯 苯 基)乙 酸 (10 g, 58.6 mmol) 存 於 EtOH (體 積 : 152 ml) 之 混 合 物。將 所 得 混 合 物 回 流 過 夜。去 除 熱, 並 濃 縮 反 應 混 合 物。將 所 得 油

溶解於EtOAc中並用Na₂CO₃水溶液(3.47 g, 32.8 mmol)小心處理(小心：氣體釋放)直至溶液保持鹼性且未觀察到另外氣體釋放為止。隨後去除EtOAc層並將水層再次用EtOAc萃取2次。隨後將合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮，從而獲得2-(2-氯苯基)乙酸乙酯(11.32 g, 57.0 mmol, 97%產率)。LC-MS (M+H)⁺ = 199.1。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.41 (ddd, *J*=16.8, 5.6, 3.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J*=5.5, 3.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J*=5.8, 3.7 Hz, 2H), 4.17 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.26 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

中間體AR(2)

2-(2-氯苯基)己烷二酸二乙酯

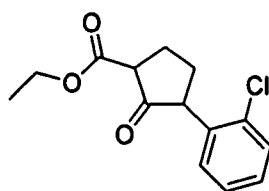


將2-(2-氯苯基)乙酸乙酯(11.32 g, 57.0 mmol)、4-溴丁酸乙酯(33.3 g, 171 mmol)及Cs₂CO₃(55.7 g, 171 mmol)存於DMF(體積：57.0 ml)中之混合物於60℃下加熱過夜。將反應物冷卻至室溫並於乙酸乙酯與水之混合物中稀釋。分離有機層，並將水層用EtOAc萃取3次。在真空中濃縮合併之有機層。藉由急驟層析(SG, 0至45% EtOAc/Hex)純化殘餘物，從而得到2-(2-氯苯基)己烷二酸二乙酯(17.82 g, 57.0 mmol, 100%產率)。LC-MS (M+H)⁺ = 313.2。 ¹H NMR (500

MHz, CD₃OD) δ 7.41 (ddd, $J=17.0, 7.7, 1.5$ Hz, 2H), 7.33-7.24 (m, 2H), 4.21-4.07 (m, 4H), 2.34 (td, $J=7.3, 2.1$ Hz, 2H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.82 (dddd, $J=13.4, 10.3, 7.7, 5.5$ Hz, 1H), 1.70-1.48 (m, 2H), 1.33-1.25 (m, 1H), 1.24 (t, $J=7.2, 7.2$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

中間體 AR(3)

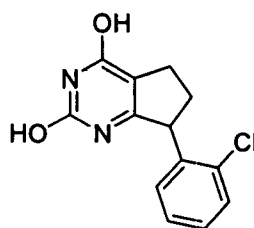
3-(2-氯苯基)-2-側氧基環戊烷甲酸乙酯



將中間體 AR(2) (17.82 g, 57.0 mmol) 溶解於 THF (體積：100 ml) 中並冷卻至 5°C。向此溶液中添加存於 THF 中之 1 M 雙(三甲基甲矽烷基)鹽胺鈉 (68.4 ml, 68.4 mmol)。將反應混合物於 5°C 下攪拌 1 h 且隨後於室溫下攪拌 2 h。將反應物冷卻至 0°C 並添加 EtOAc (25 mL)。用 1.0 N HCl 調節 pH 直至為中性。分離有機層並將水層用 EtOAc 萃取 2 次。將合併之有機層經 Na₂SO₄ 乾燥並濃縮，從而得到 3-(2-氯苯基)-2-側氧基環戊烷甲酸乙酯 (15.20 g, 57.0 mmol, 100% 產率)。LC-MS (M+H)⁺=267.1。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.43-7.38 (m, 1H), 7.31-7.22 (m, 3H), 4.22 (qd, $J=7.1, 2.1$ Hz, 2H), 3.58-3.51 (m, 1H), 2.53-2.42 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 2H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

中間體 AR(4)

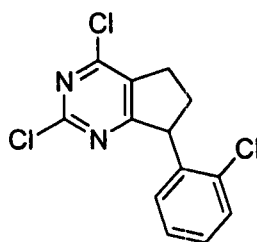
7-(2-氯苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2,4-二醇



向脲之熔體 (17.11g, 285 mmol) (浴溫為 150°C) 中逐滴添加中間體 AR(3) (15.20 g, 57.0 mmol)。在攪拌過夜後，將反應物冷卻至室溫。添加 MeOH (100 ml)，並用刮鏟粉碎固體物質並攪拌 1 h。添加水 (1.8 L) 並攪拌 3 hr。將該混合物添加至 Buchner 漏斗中，並用水洗滌。在真空中乾燥過夜後，獲得棕褐色固體狀 7-(2-氯苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2,4-二醇 (10.85 g, 41.3 mmol, 72.5% 產率)。LC-MS (M+H)⁺=263.1。

製備物 AR

2,4-二氯-7-(2-氯苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶

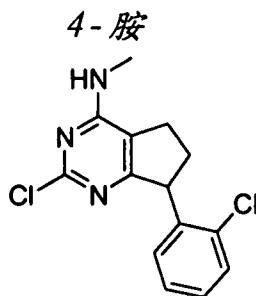


將中間體 AR(4) [7-(2-氯苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2,4-二醇] (10.85 g, 41.3 mmol)、磷醯三氯 (57.7 ml, 620 mmol) 及 N,N-二乙基苯胺 (6.78 g, 45.4 mmol) 之混合物於 103°C 下加熱 2 h。濃縮反應混合物以去除 POCl₃ 且隨後倒入冰中。用二乙醚萃取所得水性混合物。濃縮合併之醚萃取物。藉由急驟層析 (SG, 0% 至 40% EtOAc/己烷) 純化粗產物，從而得到 2,4-二氯-7-(2-氯苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并

[d] 嘧啶 (5.4 g , 18.03 mmol , 43.6% 產率) 。 LC-MS $(M+H)^+=301.1$ 。

製備物 ARa

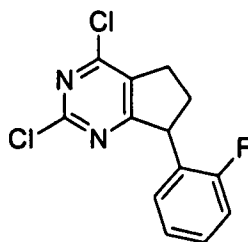
2-氯-7-(2-氯苯基)-N-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-



向製備物 AR [2,4-二氯-7-(2-氯苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶] (900 mg, 3.00 mmol) 存於 NMP (體積 : 3.00E+04 μ l) 中之溶液中添加 2 M 單甲胺 (7525 μ l, 15.05 mmol) 。將所得反應混合物於室溫下攪拌 1 h 。向該混合物中添加水 (120 ml) 並攪拌 30 min 。過濾混合物以得到淺綠色固體，對其進行乾燥，從而得到 2-氯-7-(2-氯苯基)-N-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺 (713 mg , 2.424 mmol , 81% 產率) 。 LC-MS $(M+H)^+=295.9$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.50-7.39 (m, 1H), 7.34-7.19 (m, 2H), 7.04-6.90 (m, 1H), 4.86-4.72 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.90-2.67 (m, 3H), 2.11-1.91 (m, 1H) 。

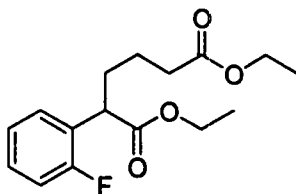
製備物 AS

2,4-二氯-7-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



中間體 AS(1)

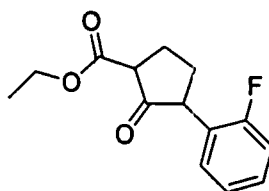
2-(2-氟苯基)己烷二酸二乙酯



使用針對中間體 AR(2)之製備闡述之程序與市售 2-(2-氟苯基)乙酸乙酯以獲得中間體 AS(1)。LC-MS $(M+Na)^+=319.1$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.36 (td, $J=7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.17 (td, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.13-7.06 (m, 1H), 4.18-4.08 (m, 4H), 2.33 (td, $J=7.3, 2.7$ Hz, 1H), 2.18-2.05 (m, 2H), 1.81 (dddd, $J=13.4, 10.3, 8.2, 5.6$ Hz, 1H), 1.65-1.46 (m, 2H), 1.29-1.26 (m, 1H), 1.25-1.22 (m, 3H), 1.20 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

中間體 AS(2)

3-(2-氟苯基)-2-側氧基環戊烷甲酸乙酯

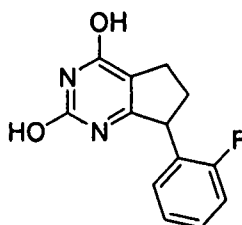


使用針對中間體 AR(3)之製備闡述之程序與中間體 AS(1)以獲得中間體 AS(2)。LC-MS $(M+Na)^+=273.1$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.34-7.20 (m, 2H), 7.19-7.02 (m, 3H), 4.26-4.17 (m, 2H), 2.54-2.41 (m, 2H), 2.37-2.22 (m, 1H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.26-1.17 (m,

1H)。

中間體 AS(3)

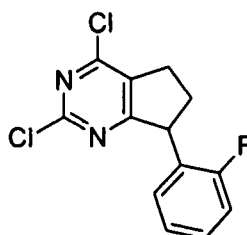
7-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘓啶-2,4-二醇



使用針對中間體 AR(4)之製備闡述之程序與中間體 AS(2)以獲得中間體 AS(3)。LC-MS (M+H)⁺=247.1。

製備物 AS

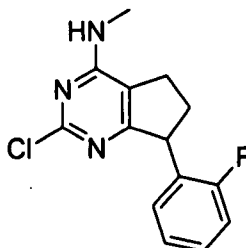
2,4-二氯-7-(2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘓啶



使用針對製備物 AR之製備闡述之程序與中間體 AS(3)以獲得製備物 AS。LC-MS (M+H)⁺=283.0。

製備物 ASa

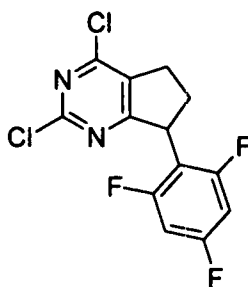
2-氯-7-(2-氟苯基)-N-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘓啶-4-胺



使用針對製備物 ARa 之製備闡述之程序與製備物 AS 以獲得製備物 ASa。LC-MS $(M+H)^+ = 278.1$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.34-7.25 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 4.61-4.52 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.89-2.67 (m, 3H), 2.12-2.00 (m, 1H)。

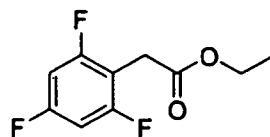
製備物 AT

2,4-二氯-7-(2,4,6-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



中間體 AT(1)

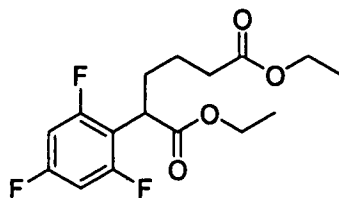
2-(2,4,6-三氟苯基)乙酸乙酯



使用針對中間體 AR(1)之製備闡述之程序酯化 2,4,6-三氟苯基乙酸以獲得中間體 AT(1)。LC-MS $(M+H)^+ = 247.1$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 6.89 (dd, $J=8.7, 8.1$ Hz, 2H), 4.18 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

中間體 AT(2)

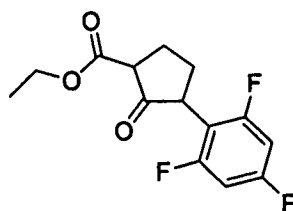
2-(2,4,6-三氟苯基)己烷二酸二乙酯



使用針對中間體AR(2)之製備闡述之程序與中間體AT(1)以獲得中間體AT(2)。LC-MS $(M+Na)^+ = 355.2$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.02-6.69 (m, 1H), 4.28-3.95 (m, 6H), 2.51-2.38 (m, 2H), 2.39-2.24 (m, 1H), 2.06-1.88 (m, 2H), 1.41-1.19 (m, 6H)。

中間體AT(3)

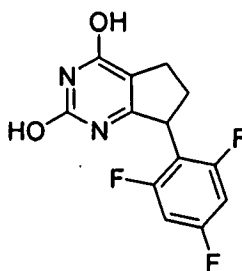
3-(2,4,6-三氟苯基)-2-側氧基環戊烷甲酸乙酯



使用針對中間體AR(3)之製備闡述之程序與中間體AT(2)以獲得中間體AT(3)。LC-MS $(M+Na)^+ = 309.0$ 。

中間體AT(4)

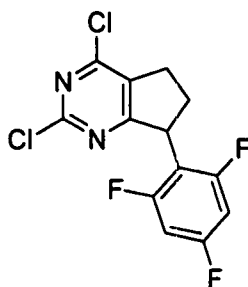
7-(2,4,6-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘓啶-2,4-二醇



使用針對中間體AR(4)之製備闡述之程序與中間體AT(3)以獲得中間體AT(4)。LC-MS $(M+H)^+ = 283.1$ 。

製備物 AT

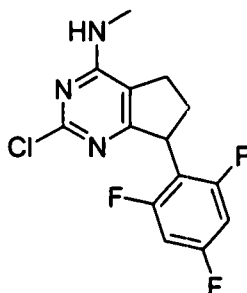
2,4-二氯-7-(2,4,6-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



使用針對製備物 AR 之製備闡述之程序與中間體 AT(4) 以獲得製備物 AT。LC-MS (M+H)⁺=319.0。

製備物 ATa

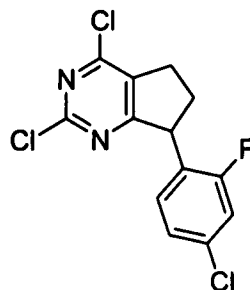
2-氯-7-(2,4,6-三氟苯基)-N-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺



使用針對製備物 ARa 之製備闡述之程序與製備物 AT 以獲得製備物 ATa。LC-MS (M+H)⁺=314.1。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 6.89-6.80 (m, 2H), 4.62 (t, J=9.0 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H)。

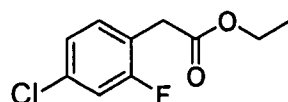
製備物 AU

2,4-二氯-7-(4-氯-2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



中間體 AU(1)

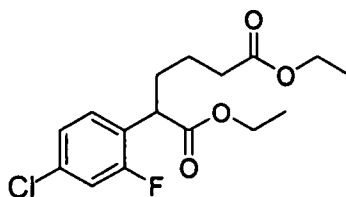
2-(4-氯-2-氟苯基)乙酸乙酯



使用針對中間體 AR(1)之製備闡述之程序酯化 2-(4-氯-2-氟苯基)乙酸以獲得中間體 AU(1)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.32 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.25-7.13 (m, 2H), 4.17 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.70 (d, *J*=0.9 Hz, 2H), 1.26 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

中間體 AU(2)

2-(4-氯-2-氟苯基)己烷二酸二乙酯

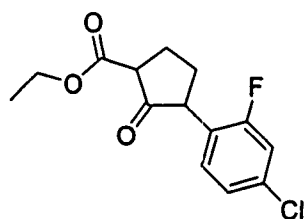


使用針對中間體 AR(2)之製備闡述之程序與中間體 AU(1)以獲得中間體 AU(2)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.41-7.32 (m, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 4.20-4.07 (m, 4H), 3.51 (t, *J*=6.6 Hz, 1H), 2.34 (td, *J*=7.3, 2.1 Hz, 1H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.80 (dddd, *J*=13.5, 10.3, 8.2, 5.5 Hz,

1H), 1.67-1.48 (m, 2H), 1.30-1.18 (m, 7H)。

中間體 AU(3)

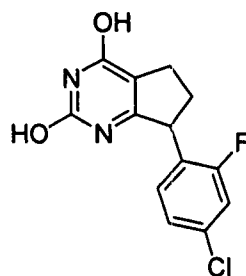
3-(4-氯-2-氟苯基)-2-側氧基環戊烷甲酸乙酯



使用針對中間體 AR(3)之製備闡述之程序與中間體 AU(2)以獲得中間體 AU(3)。LC-MS (M+Na)⁺=307.0。

中間體 AU(4)

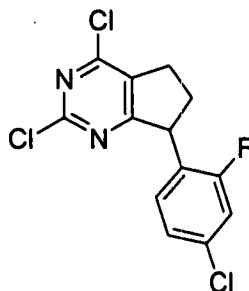
7-(4-氯-2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘓啶-2,4-二醇



使用針對中間體 AR(4)之製備闡述之程序與中間體 AU(3)以獲得中間體 AU(4)。LC-MS (M+H)⁺=281.0。

製備物 AU

2,4-二氯-7-(4-氯-2-氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘓啶



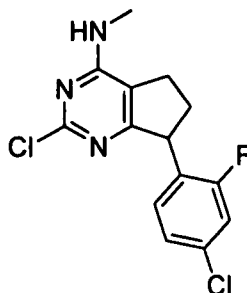
使用針對製備物 AR之製備闡述之程序與中間體 AU(4)以

獲得製備物 AU。LC-MS $(M+H)^+ = 317.0$ 。

製備物 AUa

2-氯-7-(4-氯-2-氟苯基)-N-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]

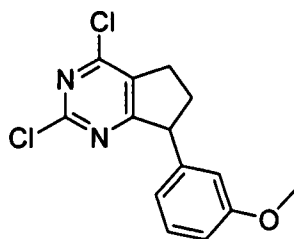
嘧啶-4-胺



使用針對製備物 ARa 之製備闡述之程序與製備物 AU 以獲得製備物 AUa。LC-MS $(M+H)^+ = 313.9$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.19 (dd, $J=10.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=8.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.87-2.61 (m, 3H), 2.11-1.98 (m, 1H)。

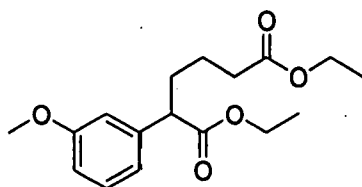
製備物 AV

2,4-二氯-7-(3-甲氧基苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



中間體 AV(1)

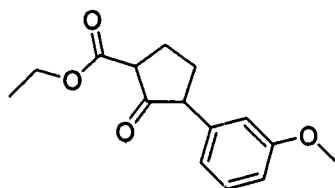
2-(3-甲氧基苯基)己烷二酸二乙酯



使用針對中間體 AR(2)之製備闡述之程序與市售 2-(3-甲氧基苯基)乙酸乙酯以獲得中間體 AV(1)。LC-MS $(M+Na)^+ = 331.1$ 。

中間體 AV(2)

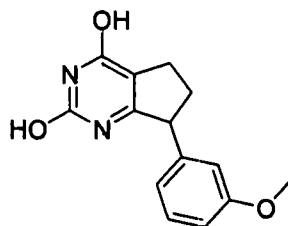
3-(3-甲氧基苯基)-2-側氧基環戊烷甲酸乙酯



使用針對中間體 AR(3)之製備闡述之程序與中間體 AV(1)以獲得中間體 AV(2)。LC-MS $(M+H)^+ = 263.1$ 。

中間體 AV(3)

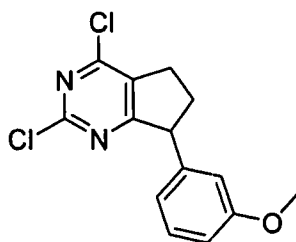
7-(3-甲氧基苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘓啶-2,4-二醇



使用針對中間體 AR(4)之製備闡述之程序與中間體 AV(2)以獲得中間體 AV(3)。LC-MS $(M+H)^+ = 259.1$ 。

製備物 AV

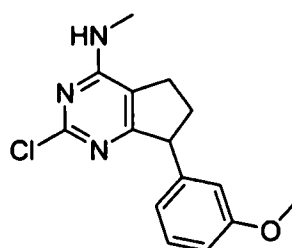
2,4-二氯-7-(3-甲氧基苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘓啶



使用針對製備物 AR 之製備闡述之程序與中間體 AV(3) 以獲得製備物 AV。LC-MS $(M+H)^+ = 295.0$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.23-7.29 (1 H, m), 6.83-6.87 (1 H, m), 6.73-6.79 (2 H, m), 4.48 (1 H, t, $J=8.53$ Hz), 3.79 (3 H, s), 3.12-3.21 (1 H, m), 2.99-3.10 (1 H, m), 2.75 (1 H, dtd, $J=13.21, 8.83, 8.83, 4.27$ Hz), 2.19-2.36 (1 H, m)。

製備物 AVa

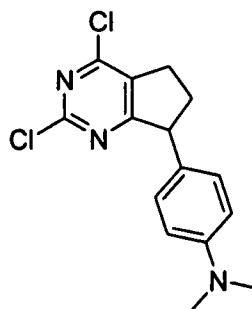
2-氯-7-(3-甲氧基苯基)-N-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺



使用針對製備物 ARa 之製備闡述之程序與製備物 AV 以獲得製備物 AVa。LC-MS $(M+H)^+ = 290.1$ 。

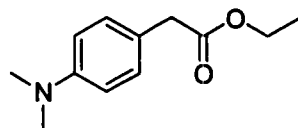
製備物 AW

2,4-二氯-7-(4-(二甲基氨基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



中間體 AW(1)

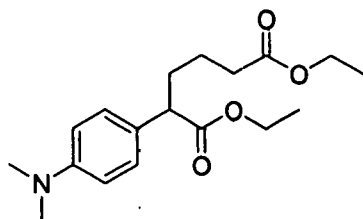
2-(4-(二甲基胺基)苯基)乙酸乙酯



使用針對中間體AR(1)之製備闡述之程序酯化2-(4-(二甲基胺基)苯基)乙酸以獲得中間體AW(1)。LC-MS (M+H)⁺=208.2。

中間體AW(2)

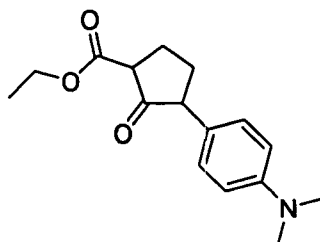
2-(4-氯-2-氟苯基)己烷二酸二乙酯



使用針對中間體AR(2)之製備闡述之程序與中間體AW(1)以獲得中間體AW(2)。LC-MS (M+H)⁺=322.2。

中間體AW(3)

3-(4-(二甲基胺基)苯基)-2-側氧基環戊烷甲酸乙酯

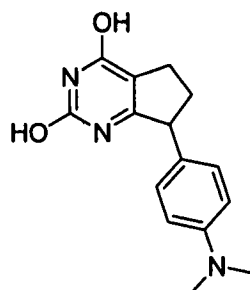


使用針對中間體AR(3)之製備闡述之程序與中間體AW(2)以獲得中間體AW(3)。LC-MS (M+H)⁺=276.1。

中間體AW(4)

7-(4-(二甲基胺基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-

2,4-二 醇

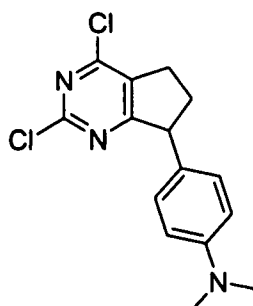


使用針對中間體 AR(4)之製備闡述之程序與中間體 AW(3)以獲得中間體 AW(4)。LC-MS $(M+H)^+ = 272.1$ 。

製備物 AW

2,4-二 氯-7-(4-(二 甲基 胺基) 苯基)-6,7-二 氫-5H-環 戊 并

[d] 嘧 啶

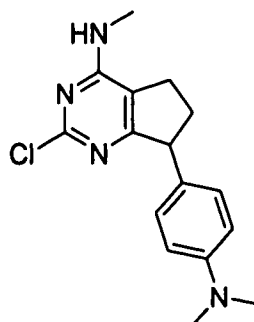


使用針對製備物 AR之製備闡述之程序與中間體 AW(4)以獲得製備物 AW。LC-MS $(M+H)^+ = 308.0$ 。

製備物 AWa

2- 氯-7-(4-(二 甲基 胺基) 苯基)-N- 甲 基-6,7-二 氫-5H-環 戊

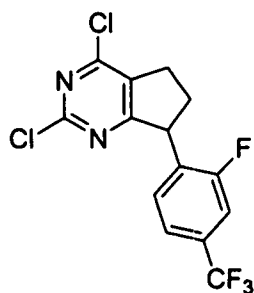
并 [d] 嘧 啶-4- 胺



使用針對製備物 ARa 之製備闡述之程序與製備物 AW 以獲得製備物 AWa。LC-MS $(M+H)^+ = 303.1$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.48 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.41-4.27 (m, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.26 (s, 6H), 3.02 (s, 3H), 2.91-2.64 (m, 3H), 2.14-1.99 (m, 2H)。

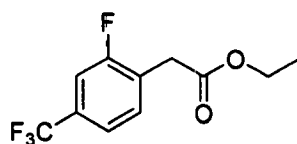
製備物 AX

2,4-二氯-7-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



中間體 AX(1)

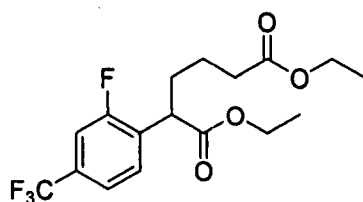
2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙酸乙酯



使用針對中間體 AR(1)之製備闡述之程序酯化 2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙酸以獲得中間體 AX(1)。

中間體 AX(2)

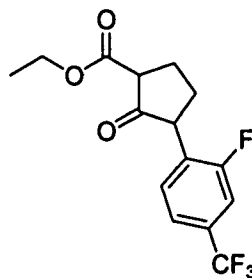
2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)己烷二酸二乙酯



使用針對中間體AR(2)之製備闡述之程序與中間體AX(1)以獲得中間體AX(2)。

中間體AX(3)

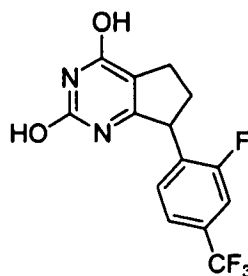
3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-2-側氧基環戊烷甲酸乙酯



使用針對中間體AR(3)之製備闡述之程序與中間體AX(2)以獲得中間體AX(3)。

中間體AX(4)

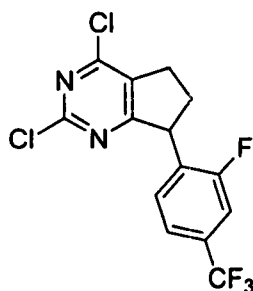
7-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2,4-二醇



使用針對中間體AR(4)之製備闡述之程序與中間體AX(3)以獲得中間體AX(4)。LC-MS $(M+H)^+ = 315.4$ 。

製備物AX

2,4-二氫-7-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶

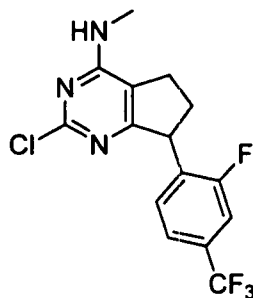


使用針對製備物 AR 之製備闡述之程序與中間體 AX(4) 以獲得製備物 AX。

製備物 AXa

2-氯-7-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-N-甲基-6,7-二氫-5H-環

戊并[d]嘧啶-4-胺

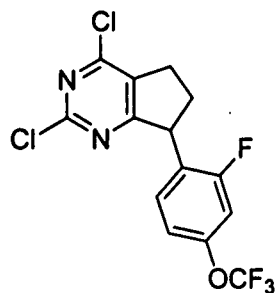


使用針對製備物 ARa 之製備闡述之程序與製備物 AX 以獲得製備物 AXa。LC-MS (M+H)⁺=346.4。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.46-7.52 (2 H, m), 7.32 (1 H, t, J=7.65 Hz), 4.64-4.70 (1 H, m), 3.07 (3 H, s), 2.73-2.93 (3 H, m), 2.05-2.17 (1 H, m)。

製備物 AY

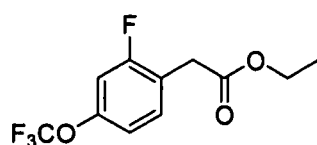
2,4-二氯-7-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氫-5H-環

戊并[d]嘧啶



中間體 AY(1)

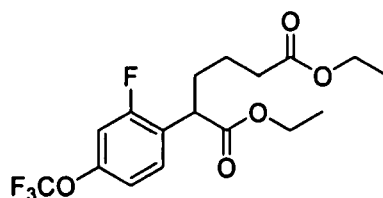
2-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙酸乙酯



使用針對中間體 AR(1)之製備闡述之程序酯化 2-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)乙酸以獲得中間體 AY(1)。

中間體 AY(2)

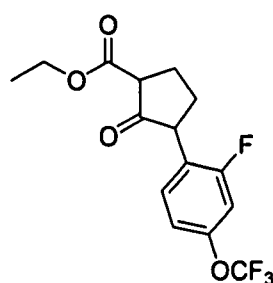
2-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)己烷二酸二乙酯



使用針對中間體 AR(2)之製備闡述之程序與中間體 AY(1)以獲得中間體 AY(2)。

中間體 AY(3)

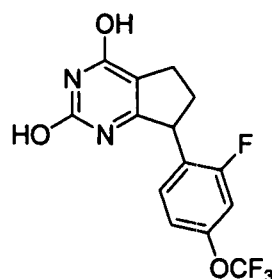
3-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-2-側氧基環戊烷甲酸乙酯



使用針對中間體AR(3)之製備闡述之程序與中間體AY(2)以獲得中間體AY(3)。

中間體AY(4)

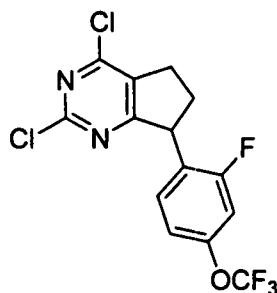
7-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2,4-二醇



使用針對中間體AR(4)之製備闡述之程序與中間體AY(3)以獲得中間體AY(4)。LC-MS (M+H)⁺=331.4。

製備物AY

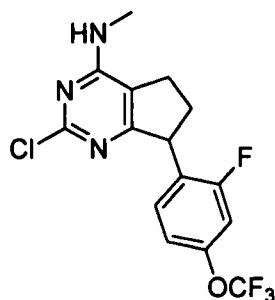
2,4-二氯-7-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



使用針對製備物AR之製備闡述之程序與中間體AY(4)以獲得製備物AY。LC-MS (M+H)⁺=367.3。

製備物AYa

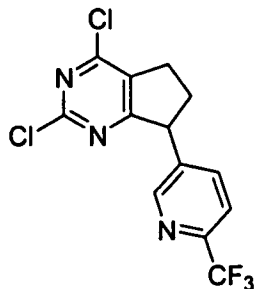
2-氯-7-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-N-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺



使用針對製備物ARa之製備闡述之程序與製備物AY以獲得製備物AYa。LC-MS $(M+H)^+ = 362.3/364.3$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.21 (1 H, t, $J=8.28$ Hz), 7.10-7.17 (2 H, m), 4.56-4.63 (1 H, m), 2.70-2.91 (3 H, m), 2.03-2.14 (1 H, m)。

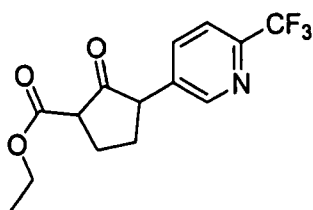
製備物AZ

2,4-二氯-7-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶



中間體AZ(1)

2-側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊烷甲酸乙酯

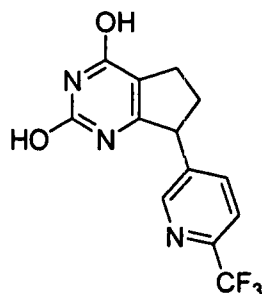


於 -78°C 下向LDA溶液(2.291 mL, 4.58 mmol)中添加2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊酮(700 mg, 3.05 mmol)。在

-78℃下攪拌30 min後，向反應混合物中添加碳氰酸乙酯 (0.329 mL, 3.36 mmol)。在攪拌下經3 h將所得溶液升溫至室溫。將反應混合物用1 mL水驟冷，用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥並藉由Biotage(己烷/EtOAc 2:1)純化，從而提供2-側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊烷甲酸乙酯 (764 mg, 2.54 mmol, 83% 產率)。LC-MS (M+H)⁺=302.2。

中間體AZ(2)

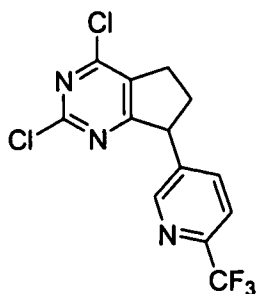
7-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2,4-二醇



於150℃下向脲之熔體(748 mg, 12.45 mmol)中逐滴添加2-側氧基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)環戊烷甲酸乙酯(750 mg, 2.49 mmol)。將反應物攪拌過夜。冷卻反應混合物並使所得固體物質破碎並懸浮於MeOH中。將混合物用大量過量水稀釋並在冰浴中冷卻。過濾懸浮液並將殘餘物用水洗滌並乾燥，從而提供半純產物7-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2,4-二醇(334 mg, 1.124 mmol, 45.1%產率)。LC-MS (M+H)⁺=298.0。

製備物AZ

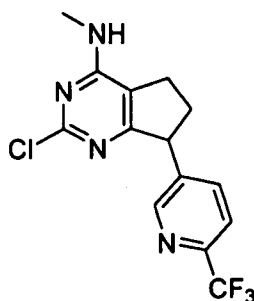
2,4-二氯-7-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊
并[d]嘧啶



向裝有 7-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2,4-二醇(334 mg, 1.124 mmol)之燒瓶中添加磷醯三氯(3142 μ l, 33.7 mmol)及N,N-二乙基苯胺(198 μ l, 1.236 mmol)。將反應物於回流溫度(105 $^{\circ}$ C)下加熱4 h。濃縮反應混合物以蒸發過量之POCl₃且隨後將其倒入約25 mL冰中。用二乙醚(3x25 mL)萃取混合物並乾燥並在真空中濃縮合併之萃取物。藉由Biotage(己烷/EtOAc 4:1)純化粗產物，從而提供純化產物 2,4-二氯-7-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(33 mg, 0.099 mmol, 8.79%產率)。LC-MS (M+H)⁺=334.0。

製備物 AZa

2-氯-N-甲基-7-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環
戊并[d]嘧啶-4-胺



向 2,4-二氯-7-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶(33 mg, 0.099 mmol)存於NMP(體積：5 mL)中之溶液中添加甲胺(0.247 mL, 0.494 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌2 h。將產物分配在乙酸乙酯與水之間。合併有機層並在真空中乾燥，從而提供2-氯-N-甲基-7-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺(8 mg, 0.024 mmol, 24.64%產率)。LC-MS (M+H)⁺=329.0。

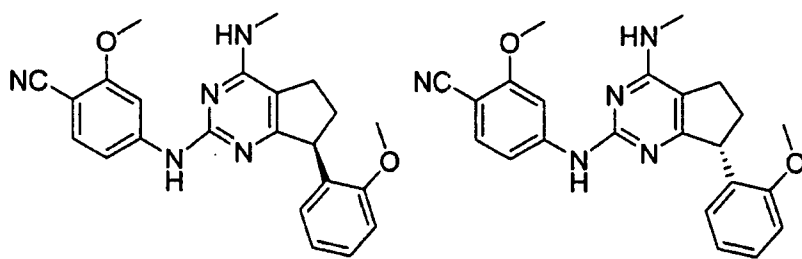
實例

實例 1A 及 1B

(S)-2-甲氧基-4-(7-(2-甲氧基苯基)-4-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)苄腈

及

(R)-2-甲氧基-4-(7-(2-甲氧基苯基)-4-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)苄腈



將 2-氯-7-(2-甲氧基苯基)-N-甲基-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-4-胺(製備物 AQa)(165 mg, 0.569 mmol)及市售 4-胺基-2-甲氧基苄腈(84 mg, 0.569 mmol)之混合物溶解於 NMP(體積：1134 μ l)中並用硫酸(39.5 μ l, 0.740 mmol)處理。將所得混合物於 90°C 下加熱 24 h。在停止加熱後，逐滴添加水(60 ml)。藉由 Prep-HPLC(溶劑 A=10% MeOH-90%

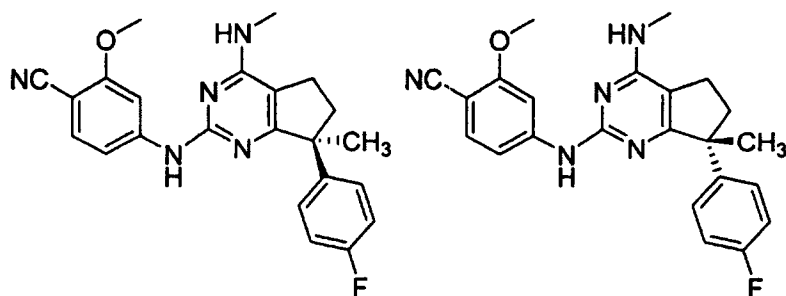
H₂O-0.1% TFA, , 溶劑 B=90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA, , 管柱: PHENOMENEX LUNA 30×100 mm, S10, 流速: 40 ml/min, 40-80% B, 35 min)純化粗產物, 從而獲得2-甲氧基-4-(7-(2-甲氧基苯基)-4-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)苜脒 TFA(145 mg, 0.253 mmol, 44.5% 產率)。藉由對掌性SFC純化(Chiralcel OJ-H 30×250 mm管柱, 存於CO₂中之30% MeOH (0.1% DEA), 於35℃及150巴下, 70 mL/min)將如此獲得之外消旋異構體分離成對映異構體。對映異構體 A: LC-MS (M+H)⁺= 402.2。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.08 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.00 (dd, J=7.7, 1.6 Hz, 1H), 6.94-6.83 (m, 2H), 6.65 (dd, J=8.4, 1.9 Hz, 1H), 4.67-4.58 (m, 1H), 4.52 (d, J=5.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.14 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.80-2.57 (m, 3H), 2.10-1.92 (m, 1H)。對映體具有相同 ¹H NMR及LC/MS 譜。

實例 2A 及 2B

(S)-4-(7-(4-氟苯基)-7-甲基-4-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)-2-甲氧基苜脒

及

(R)-4-(7-(4-氟苯基)-7-甲基-4-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)-2-甲氧基苜脒



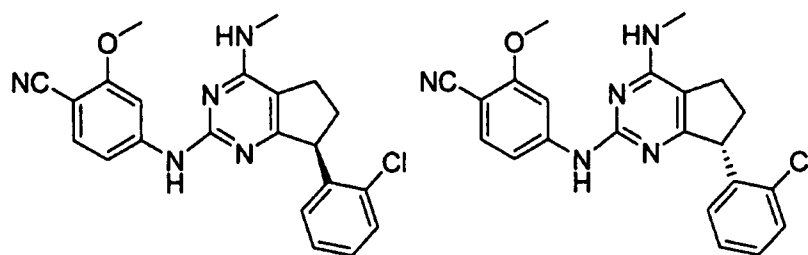
以類似於實例1中所述方式，使市售4-胺基-2-甲氧基苄腈與製備物APa反應，從而產生4-(7-(4-氟苯基)-7-甲基-4-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)-2-甲氧基苄腈。LC-MS $(M+H)^+ = 404.2$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 12.3 (1H, br. s), 7.52 (1 H, s), 7.42-7.49 (2 H, m), 7.25-7.31 (2 H, m), 7.00 (2 H, t, $J=8.6$ Hz), 5.55 (1 H, d, $J=4.3$ Hz), 3.91 (3 H, s), 3.22 (3 H, d, $J=4.9$ Hz), 2.70-2.82 (2 H, m), 2.58 (1 H, ddd, $J=13.4, 8.3, 4.6$ Hz), 2.36 (1 H, ddd, $J=13.6, 7.9, 7.8$ Hz), 1.85 (3 H, s)。藉由對掌性SFC純化(Chiralcel OJ-H 30x250 mm管柱，存於 CO_2 中之30% MeOH (0.1% DEA)，於 35°C 及150巴下，70 mL/min)將如此獲得之外消旋異構體分離成對映異構體。

實例3A及3B

(S)-2-甲氧基-4-(7-(2-氟苯基)-4-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)苄腈

及

(R)-2-甲氧基-4-(7-(2-氟苯基)-4-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)苄腈



以類似於實例1中所述方式，使市售4-胺基-2-甲氧基苄腈與製備物APa反應，從而產生(S)-2-甲氧基-4-(7-(2-氯苯基)-4-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)苄腈。藉由對掌性SFC純化(Chiralcel OJ-H 30x250 mm管柱，存於CO₂中之35% MeOH (0.1% DEA)，於35℃及150巴下，70 mL/min)將如此獲得之外消旋異構體分離成對映異構體。對映異構體A：LC-MS (M+H)⁺=406.1。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.33 (br. s., 1H), 8.00 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.48-7.33 (m, 2H), 7.24-7.11 (m, 2H), 7.04-6.92 (m, 1H), 6.87 (dd, J=8.2, 1.8 Hz, 1H), 4.78-4.68 (m, 1H), 4.66 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.17 (d, J=4.9 Hz, 3H), 2.81-2.62 (m, 3H), 2.07-1.91 (m, 1H)。對映體具有相同¹H NMR及LC/MS譜。

實例4A及4B

(S)-2-甲氧基-4-(7-(2-氯苯基)-4-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)苄腈

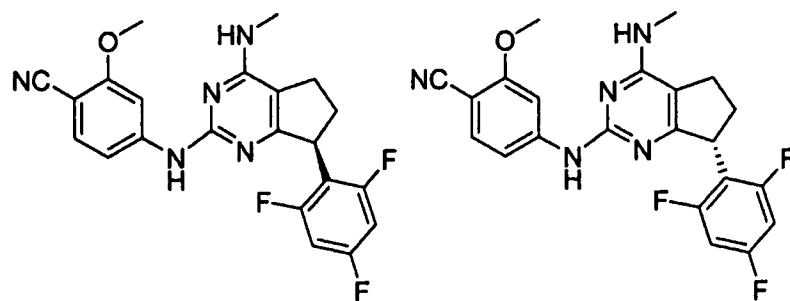
及

(R)-2-甲氧基-4-(7-(2-氯苯基)-4-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)苄腈

實例 5A 及 5B

及

25



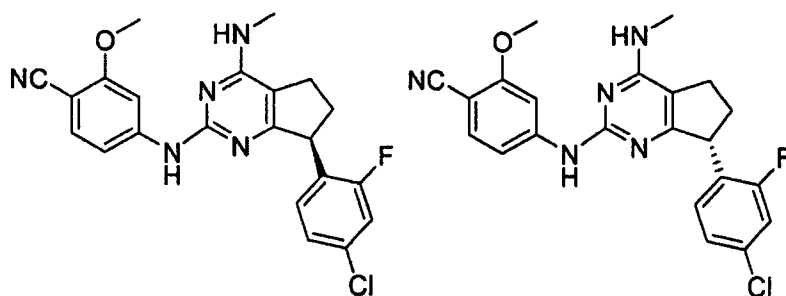
以類似於實例1中所述方式，使市售4-胺基-2-甲氧基苄腈與製備物ATa反應，從而產生2-甲氧基-4-(4-(甲基胺基)-7-(2,4,6-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)苄腈。藉由對掌性SFC純化(Chiralcel OJ-H 30x250 mm管柱，存於CO₂中之15% MeOH (0.1% DEA)，於35℃及150巴下，70 mL/min)將如此獲得之外消旋異構體分離成對映異構體。對映異構體A：LC-MS (M+H)⁺=426.1。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.14 (br. s., 1H), 8.00 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, J=8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.74-6.60 (m, 2H), 4.67-4.53 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.15 (d, J=4.9 Hz, 3H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.68-2.56 (m, 1H), 2.26-2.09 (m, 1H)。對映體具有相同¹H NMR及LC/MS譜。

實例6A及6B

(S)-4-(7-(4-氯-2-氟苯基)-4-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)-2-甲氧基苄腈

及

(R)-4-(7-(4-氯-2-氟苯基)-4-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)-2-甲氧基苄腈



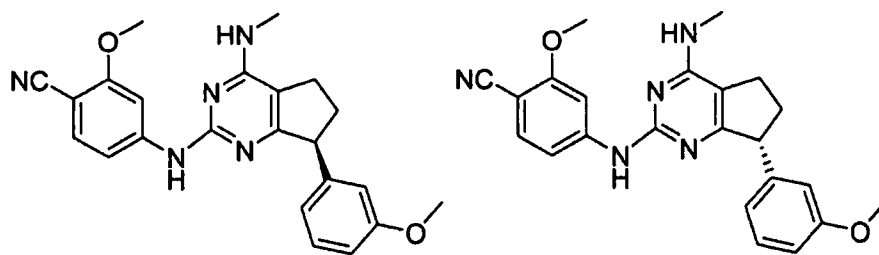
以類似於實例1中所述方式，使市售4-胺基-2-甲氧基苄腈與製備物AUa反應，從而產生4-(7-(4-氯-2-氟苯基)-4-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)-2-甲氧基苄腈。藉由對掌性SFC純化(Chiralcel OJ-H 30x250 mm管柱，存於CO₂中之25% MeOH (0.1% DEA)，於35℃及150巴下，70 mL/min)將如此獲得之外消旋異構體分離成對映異構體。對映異構體A：LC-MS (M+H)⁺=424.1。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.99 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.67 (br. s., 1H), 7.37 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.16-6.99 (m, 3H), 6.76 (dd, J=8.5, 1.8 Hz, 1H), 4.61 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.52-4.41 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.14 (d, J=4.9 Hz, 3H), 2.82-2.61 (m, 3H), 2.15-1.98 (m, 1H)。對映體具有相同¹H NMR及LC/MS譜。

實例7A及7B

(S)-2-甲氧基-4-(7-(3-甲氧基苯基)-4-(甲基胺基)-6,7-二
氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)苄腈

及

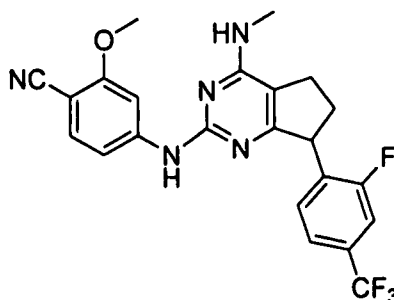
(R)-2-甲氧基-4-(7-(3-甲氧基苯基)-4-(甲基胺基)-6,7-二
氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)苄腈



以類似於實例1中所述方式，使市售4-胺基-2-甲氧基苻腓與製備物AVa反應，從而產生2-甲氧基-4-(7-(3-甲氧基苻基)-4-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)苻腓。藉由對掌性製備型HPLC純化(Chiralpak AD 21x250 mm管柱，35% EtOH:(0.1% DEA/庚烷)，15 mL/min)將如此獲得之外消旋異構體(實例7)分離成對映異構體。對映異構體A：LC-MS $(M+H)^+=402.6$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.04 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.84-6.70 (m, 3H), 6.66 (dd, $J=8.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.25-4.10 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.13 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 2.84-2.65 (m, 3H), 2.17-2.00 (m, 1H)。對映體具有相同 1H NMR及LC/MS譜。

實例8

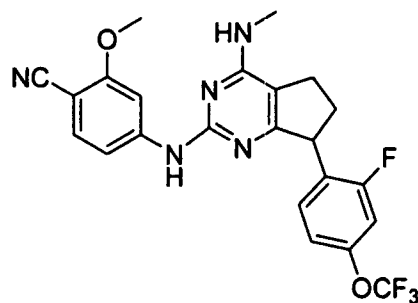
4-(7-(2-氟-4-(三氟甲基)苻基)-4-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)-2-甲氧基苻腓



以類似於實例1中所述方式，使市售4-胺基-2-甲氧基苄腈與製備物AXa反應，從而產生4-(7-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-4-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)-2-甲氧基苄腈。LC-MS (M+H)⁺=458.6。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.70 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.66-7.54 (m, 3H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.22-7.11 (m, 1H), 4.89-4.77 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.01-2.75 (m, 3H), 2.18 (d, J=8.8 Hz, 1H)。

實例9

4-(7-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-4-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)-2-甲氧基苄腈



以類似於實例1中所述方式，使市售4-胺基-2-甲氧基苄腈與製備物AYa反應，從而產生4-(7-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-4-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)-2-甲氧基苄腈。LC-MS (M+H)⁺=474.6。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12.07 (s, 1H), 7.58 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.53-7.34 (m, 2H), 7.34-7.16 (m, 1H), 7.11-6.89 (m, 2H), 5.62 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.64 (t, J=7.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.27 (d, J=5.0 Hz, 3H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.87-2.74 (m,

2H), 2.40-2.14 (m, 1H)。

生物方法

抑制A β 1-40及A β 1-42生成之細胞分析法

取經含有瑞典型突變(Swedish mutation)之APP751穩定轉染之H4細胞(H4 APP751 SWE純系 8.20, BMS研發)經由依1:20分割比例(split)每週傳代兩次而維持於對數期。測定IC₅₀時, 將含有0.0125% BSA (Sigma A8412)之DMEM培養基中的30 μ l細胞(1.5×10^4 個細胞/孔)直接平鋪於含有0.1 μ l於DMSO中系列稀釋之化合物的384孔複合板(Costar 3709)中。於37°C下在5% CO₂中培育19 h後, 使分析板簡短離心(1000 rpm, 5 min)。將來自每一孔之10 μ l等份試樣轉移至用於量測A β 40之第二分析板(Costar 3709)。在含有0.2% BSA之40 mM Tris-HCl (pH 7.4)中稀釋來新鮮製備抗體混合劑, 並加至分析板中。量測A β 42時, 混合對A β 42新抗原決定簇具有特異性之抗體(565, BMS研發; 結合至Wallac試劑(Perkin Elmer))及對A β 肽之N末端序列具有特異性之抗體(26D6, SIBIA研發; 結合至APC (Perkin Elmer))並向培育細胞分析板之每一孔中添加20 μ l混合物, 從而產生0.8 ng/孔565及75 ng/孔26D6之最終濃度。量測A β 40時, 混合對A β 40新抗原決定簇具有特異性之抗體(TSD, BMS研發; 結合至Wallac試劑(Perkin Elmer))及上述26D6, 並向已預先自細胞分析板移出之10 μ l等份試樣中添加20 μ l混合物, 從而產生1.6 ng/孔TSD及17.5 ng/孔26D6之最終濃度。將含有抗體之分析板用鋁箔密封並於

4℃下培育過夜。使用 Viewlux 計數器(Perkin Elmer)測定信號並使用 CurveMaster(基於 Excel Fit)中擬合之曲線測定 IC₅₀值。

基於 H4 APP751 SWE純系 8.20 中之 Aβ42細胞 IC₅₀值的本發明之代表性化合物的活性闡釋於表 1(下文)中。

表 1

以下實例之化合物	活性等級 ^a	以下實例之化合物	活性等級 ^a
1A	13	1B	++
2A	200	2B	+
3A	+++	4A	++
5A	11	6A	++
7	++	8	++
9	12		

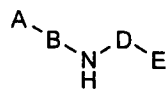
^a基於 H4 APP751 SWE純系 8.20 中之 Aβ42細胞 IC₅₀值的活性

+++ = 1.5 nM-0.0099 M
++ = 0.010-0.100 μM
+ = 0.100-1.0 μM

熟習此項技術者應明瞭，本發明並不限於上述闡釋性實例，且其可涵蓋其他具體形式而不背離其本質屬性。因此，期望該等實例在所有態樣中皆應視為僅為例示性而無限定性，參照隨附申請專利範圍而非上述實例，且因此本發明意欲涵蓋屬於申請專利範圍等效內容之含義及範圍內的所有變化。

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物，



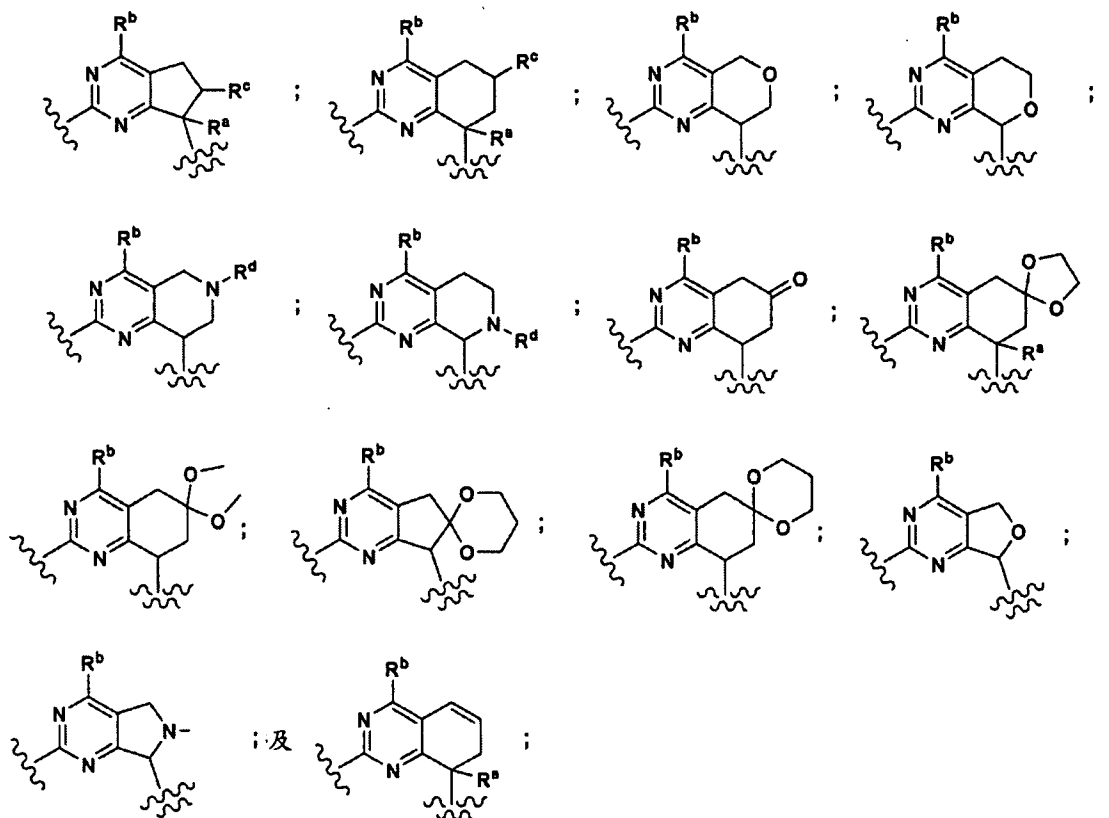
(I)，

或其醫藥上可接受之鹽，其中

A係腈基團；

B係選自苯基及吡啶基，其中該苯基及吡啶基視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₃烷基胺基-C₁₋₆烷氧基、氰基、C₁₋₃二烷基胺基-C₁₋₆烷氧基、鹵基、鹵基C₁₋₆烷氧基、鹵基C₁₋₆烷基、羥基、甲基胺基及胺基；

D係選自以下之群：



「」表示與母體分子上氮原子之附接點；

「」表示與「E」部分之附接點；

R^a 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及羥基；

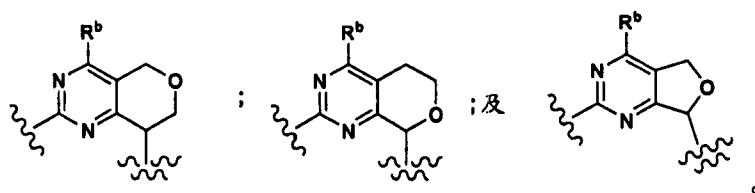
R^b 係 $-NR^xR^y$ ，其中 R^x 及 R^y 係獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 $(C_{3-7}$ 環烷基) C_{1-4} 烷基、羥基、 C_{1-4} 烷基及三氘代甲基，其中該 $(C_{3-7}$ 環烷基) C_{1-4} 烷基之該烷基部分可視情況經 C_{1-4} 烷氧基取代；或 R^x 及 R^y 與其附接之氮原子一起形成四至七員單環或二環，該環視情況含有一個雙鍵且視情況含有一個選自 O、 NR^z 及 S 之額外雜原子；其中 R^z 係選自氫、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基羧基；且其中該環視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代： C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、鹵基、鹵基 C_{1-4} 烷基、羥基、 $-NR^fR^g$ 、側氧基、螺環二氧雜環戊基；其中 R^f 及 R^g 獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷氧基羧基及 C_{1-6} 烷基；

R^c 係選自氫、 C_{1-4} 烷基磺醯基、 C_{1-4} 烷基磺醯胺基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 二烷基胺基、 C_{3-7} 環烷基胺基、羥基及 C_{1-4} 烷氧基；

R^d 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基羧基、 C_{1-6} 烷氧基羧基、 C_{1-6} 烷基羧基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{3-7} 環烷基磺醯基、 C_{3-7} 環烷基羧基、 C_{1-6} 二烷基胺基、 C_{1-4} 烷基羧基及鹵基 C_{1-4} 烷基，其中該烷氧基羧基、該烷基羧基及該烷基磺醯基之該烷基部分視情況經一個選自 C_{1-4} 二烷基胺基及 C_{1-4} 烷氧基之取代基取代；且

E係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{4-6} 環烷基、 $(C_{4-7}$ 環烷基) C_{1-4} 烷基、苄基、苯基、及含有一或兩個氮原子之五至六員雜芳香族環，其中該苯基、該苄基之該苯基部分及該雜芳香族環各自視情況經一個、兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、鹵基、鹵基 C_{1-6} 烷氧基及鹵基 C_{1-6} 烷基。

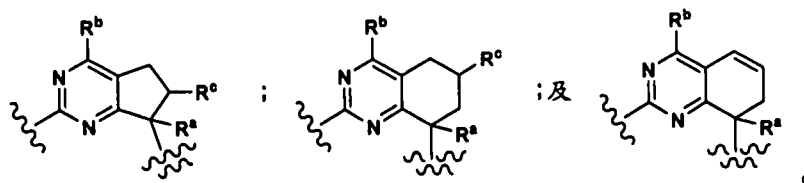
2. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中B係選自苯基及吡啶基，其中該苯基及吡啶基視情況經一或兩個獨立地選自 C_{1-6} 烷氧基及鹵基之取代基取代。
3. 如請求項2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中E係視情況經一個、兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代的苯基： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、鹵基、鹵基 C_{1-6} 烷氧基及鹵基 C_{1-6} 烷基。
4. 如請求項3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中D係選自以下之群：



5. 如請求項4之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^b 係 $-NR^xR^y$ ，其中 R^x 及 R^y 獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、羥基 C_{1-4} 烷基及三氘代甲基，其中該 $(C_{3-7}$ 環烷基) C_{1-4} 烷基之該烷基部分可視情況經 C_{1-4} 烷氧基取代。
6. 如請求項4之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^b 係

$-\text{NR}^x\text{R}^y$ ，其中 R^x 及 R^y 與其附接之氮原子一起形成四至七員單環或二環，該環視情況含有一個選自O及 NR^z 之額外雜原子；其中 R^z 係選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基羰基；且其中該環視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代： C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、鹵基、鹵基 C_{1-4} 烷基、羥基、 $-\text{NR}^f\text{R}^g$ 、側氧基及螺環二氧雜環戊基；其中 R^f 及 R^g 獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷氧基羰基及 C_{1-6} 烷基。

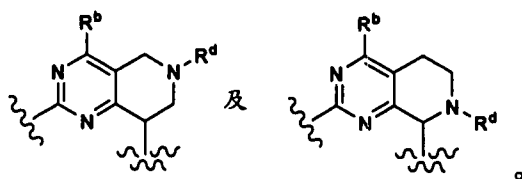
7. 如請求項3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中D係選自以下之群：



8. 如請求項7之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^b 係 $-\text{NR}^x\text{R}^y$ ，其中 R^x 及 R^y 獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、羥基 C_{1-4} 烷基及三氘代甲基，其中該 $(\text{C}_{3-7}$ 環烷基) C_{1-4} 烷基之該烷基部分可視情況經 C_{1-4} 烷氧基取代。
9. 如請求項7之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^b 係 $-\text{NR}^x\text{R}^y$ ，其中 R^x 及 R^y 與其附接之氮原子一起形成四至七員單環或二環，該環視情況含有一個選自O及 NR^z 之額外雜原子；其中 R^z 係選自 C_{1-6} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基羰基；且其中該環視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代： C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、鹵基、鹵基 C_{1-4} 烷基、羥基、 $-\text{NR}^f\text{R}^g$ 、側氧基及螺環二氧雜環戊基；其中 R^f 及 R^g

獨立地選自氫、C₁₋₄烷氧基羰基及C₁₋₆烷基。

10. 如請求項3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中D係選自



11. 如請求項10之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^b係-NR^xR^y，其中R^x及R^y獨立地選自氫、C₁₋₄烷氧基C₁₋₄烷基、C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、羥基C₁₋₄烷基及三氘代甲基，其中該(C₃₋₇環烷基)C₁₋₄烷基之該烷基部分可視情況經C₁₋₄烷氧基取代。
12. 如請求項10之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中R^b係-NR^xR^y，其中R^x及R^y與其附接之氮原子一起形成四至七員單環或二環，該環視情況含有一個選自O及NR^z之額外雜原子；其中R^z係選自C₁₋₆烷基及C₁₋₄烷氧基羰基；且其中該環視情況經一或兩個獨立地選自以下之取代基取代：C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、鹵基、鹵基C₁₋₄烷基、羥基、-NR^fR^g、側氧基及螺環二氧雜環戊基；其中R^f及R^g獨立地選自氫、C₁₋₄烷氧基羰基及C₁₋₆烷基。
13. 一種化合物，其係選自由以下組成之群：

2-甲氧基-4-(7-(2-甲氧基苯基)-4-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)苄腈

4-(7-(4-氟苯基)-7-甲基-4-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)-2-甲氧基苄腈

2-甲氧基-4-(7-(2-氟苯基)-4-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)苄腈

2-甲氧基-4-(7-(2-氟苯基)-4-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)苄腈

2-甲氧基-4-(4-(甲基胺基)-7-(2,4,6-三氟苯基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)苄腈

4-(7-(4-氟-2-氟苯基)-4-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)-2-甲氧基苄腈

2-甲氧基-4-(7-(3-甲氧基苯基)-4-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)苄腈

4-(7-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-4-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)-2-甲氧基苄腈，及

4-(7-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-4-(甲基胺基)-6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶-2-基胺基)-2-甲氧基苄腈；或其醫藥上可接受之鹽。

14. 一種醫藥組合物，其用於治療對 β -類澱粉肽生成之降低有反應之病症，該醫藥組合物包含治療有效量之如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之載劑或稀釋劑。
15. 一種治療有效量之如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製造為有需要之哺乳動物治療對 β -類澱粉肽生成之降低有反應之病症的藥劑。
16. 如請求項15之用途，其中該病症係選自阿茲海默氏病 (Alzheimer's Disease, AD)、唐氏症候群 (Down Syndrome)、

輕度認知損傷(MCI)、腦類澱粉血管病(CAA)、路易氏體癡呆(dementia with Lewy bodies, DLB)、肌萎縮性側索硬化(ALS-D)、包涵體肌炎(IBM)、年齡相關性黃斑變性及癌症。

17. 如請求項16之用途，其中該病症係選自阿茲海默氏病及唐氏症候群。

18. 如請求項17之用途，其中該病症係阿茲海默氏病。