



(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 201119656 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：099128976

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 27 日

(51)Int. Cl. : A61K31/5383 (2006.01)

C07D498/14 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/08/28 美國

61/238,064

2010/03/12 美國

61/313,608

(71)申請人：武田藥品工業有限公司(日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：董慶 DONG, QING (US)；靳博涵 JIN, BOHAN (CN)；史格拉 尼可拉斯 SCORAH, NICHOLAS (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 106 頁

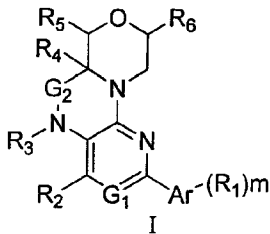
(54)名稱

作為 mTOR 抑制劑之六氫嘧啶蝶呤化合物

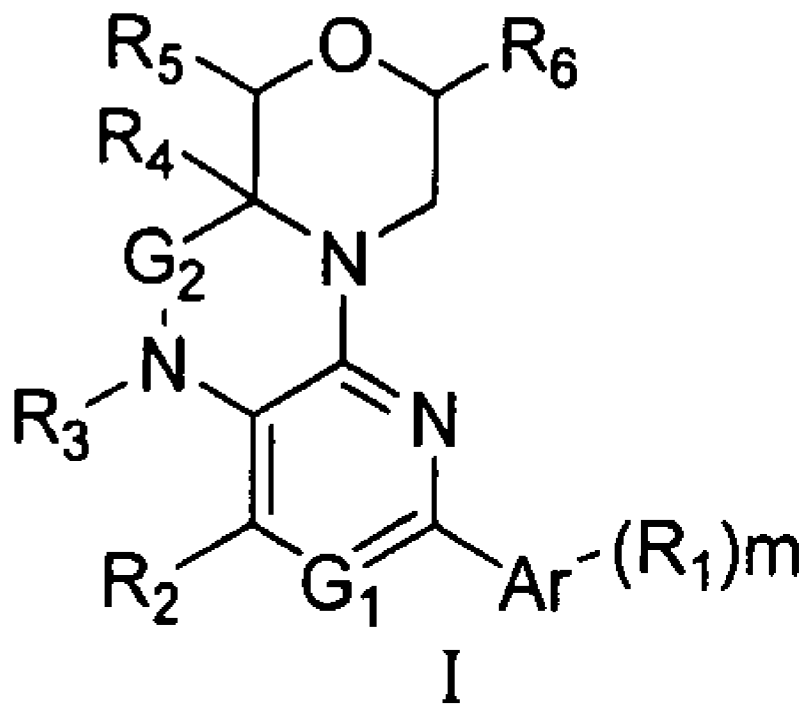
HEXAHYDROOXAZINOPTERINE COMPOUNDS FOR USE AS MTOR INHIBITORS

(57)摘要

本發明提供具下述結構式之 mTOR 抑制劑



其中的變數為如同本文中所定義。同時也提供藥學上的組合物、套組和包含這類化合物的製成品；製造所述化合物及其中間產物的方法；以及使用所述化合物的方法。





(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 201119656 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：099128976 (22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 27 日
(51)Int. Cl. : A61K31/5383 (2006.01) C07D498/14 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)
(30)優先權：2009/08/28 美國 61/238,064
2010/03/12 美國 61/313,608
(71)申請人：武田藥品工業有限公司 (日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(JP)
日本
(72)發明人：董慶 DONG, QING (US)；靳博涵 JIN, BOHAN (CN)；史格拉 尼可拉斯 SCORAH,
NICHOLAS (GB)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 106 頁

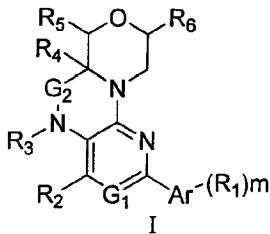
(54)名稱

作為 m T O R 抑制劑之六氫嘓吡蝶呤化合物

HEXAHYDROOXAZINOPTERINE COMPOUNDS FOR USE AS MTOR INHIBITORS

(57)摘要

本發明提供具下述結構式之 mTOR 抑制劑



其中的變數為如同本文中所定義。同時也提供藥學上的組合物、套組和包含這類化合物的製成品；製造所述化合物及其中間產物的方法；以及使用所述化合物的方法。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係相關於醫學化學以及藥學科學。本文所述者係抑制雷帕黴素的哺乳動物標靶 (mTOR) 之化合物。

【先前技術】

mTOR 係絲胺酸/蘇胺酸激酶，並且已被確定為蛋白質合成與細胞生長及增生之調節子。此外，已顯示 mTOR 調控腫瘤細胞對營養素與生長因子的反應以及調控腫瘤促進血管新生的能力。因此，mTOR 活性抑制劑被積極研究作為潛在的抗增生劑。現今 mTOR 抑制劑被認可而用於免疫抑制以及癌症治療。

經由小分子抑制 mTOR 的功能，致使上游活化訊息（即，來自生長因子受體）傳遞至下游細胞生長的反應器喪失。雷帕黴素，mTOR 之抑制劑，抑制增生或細胞生長，其中細胞係衍生自例如平滑肌與 T 細胞的組織種類範圍，以及衍生自不同的腫瘤種類範圍，包括橫紋肌肉瘤、神經胚細胞瘤、神經膠母細胞瘤以及神經管胚細胞瘤、小細胞肺癌、骨肉瘤、胰腺癌、乳腺癌與前列腺癌。此外，雷帕黴素及其衍生物已顯示對數種普遍的癌症化學療法，包括順鉑 (cisplatin)、喜樹鹼 (camptothecin) 以及多索如比辛 (doxorubicin)，具潛在細胞毒性之能力。

mTOR 已顯示於兩個不同的複合物 (mTORC1 及 mTORC2) 中作用。雷帕黴素主要抑制 mTORC1 複合物，而大量保留 mTORC2 之活性。因此，其策略即為識別在細胞中能夠抑制 mTORC1 與以 mTORC2 為媒介的活性之化合物。本發明中所述之化合物為此類之 mTOR 抑制劑，並對於治療與 mTOR 相關的失調為有效的。

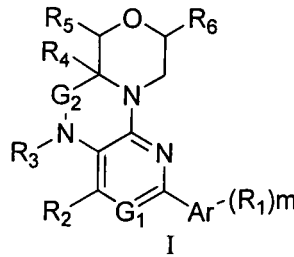
此外，mTOR 複合物 1-S6K1 整合各種調控細胞生長與代

謝之外在訊息。以雷帕黴素進行的實驗提供了 mTOR 複合物 1-S6K1 與脂肪新生作用之間的關聯。同時也已證實 S6K1 缺乏的小鼠能免於飲食與年齡而引起的肥胖。

特定的 PI3K 抑制劑係揭露於 WO2006/005915。特定的 mTOR 及/或 PI3K 抑制劑係揭露於 WO 2008/023180。

【發明內容】

本發明提供具結構式 I 之化合物：



G_1 為選自 N 與 CR_7 所組成之群組；

G_2 為選自 $C=O$ 與 CH_2 所組成之群組；並且

Ar 為選自 C_{4-14} 芳基與 C_{1-10} 雜芳基所組成之群組；

m 為 0、1、2、3 或 4；

R_1 為，每次使用時，獨立地選自鹵素、氰基、隨選地被取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-8} 磺醯基、隨選地被取代之 C_{2-4} 烯基、隨選地被取代之 C_{2-4} 炔基、隨選地被取代之 C_{1-4} 烷氧基、 C_{0-8} 烷基胺基、隨選地被取代之 C_{4-14} 芳基、隨選地被取代之 C_{4-14} 芳氧基、隨選地被取代之 C_{1-10} 雜芳氧基、 C_{1-5} 氧基羰基、 C_{1-5} 羰基氧基、隨選地被取代之 C_{3-8} 環烷基、隨選地被取代之 C_{3-6} 雜環烷基、隨選地被取代之 C_{1-10} 雜芳基、羥基、硝基、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-NHC(O)NR_8R_9$ 、 $-NHC(O)OR_{10}$ 、 $-NH(SO_2)NHR_8$ 、 $-NHC(O)NHNHR_8R_9$ 、 $-NHC(S)NR_8R_9$ 、 $-NHC(=NR_{11})NR_8R_9$ 、 $-NHC(SR_{12})NR_8R_9$ 以及 $-NHC(=NR_{11})OR_{13}$ 所組成之群組；

R_2 為選自氫、鹵素、氰基、隨選地被取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-8} 磺醯基、隨選地被取代之 C_{2-4} 烯基、隨選地被取代之 C_{2-4} 炔基、隨選地被取代之 C_{1-4} 烷氧基、 C_{0-8} 烷基胺基、隨選地被取代之

C_{4-14} 芳基、隨選地被取代之 C_{4-14} 芳氧基、 C_{1-5} 氧基羰基、 C_{1-5} 羰基氧基、隨選地被取代之 C_{3-6} 雜環烷基、隨選地被取代之 C_{1-10} 雜芳基、羥基以及硝基所組成之群組；

R_3 為選自氫、隨選地被取代之 C_{1-6} 烷基、隨選地被取代之 C_{3-8} 環烷基以及隨選地被取代之 C_{3-6} 雜環烷基所組成之群組；

R_4 為選自甲基與三氟甲基所組成之群組；

R_5 為選自氫、鹵素、隨選地被取代之 C_{1-6} 烷基、隨選地被取代之 C_{2-4} 烯基以及隨選地被取代之 C_{3-8} 環烷基所組成之群組；

R_6 為選自氫、鹵素、隨選地被取代之 C_{1-6} 烷基、隨選地被取代之 C_{2-4} 烯基以及隨選地被取代之 C_{3-8} 環烷基所組成之群組；
或

將 R_5 與 R_6 一起處理以生成隨選地被取代之 C_1-C_3 亞烷基；
或

將 R_4 與 R_5 一起處理以生成隨選地被取代之 C_1-C_3 亞烷基；
或

將 R_4 與 R_6 一起處理以生成隨選地被取代之 C_1-C_3 亞烷基；
以及

R_7 為選自氫、 C_{0-8} 烷基胺基、 C_{1-7} 醯胺基、 C_{1-9} 醯胺、 C_{1-5} 胺甲醯基、 C_{1-6} 磺醯胺基、 C_{0-6} 磺醯胺基、 C_{1-5} 脲基、隨選地被取代之 C_{1-4} 烷基、隨選地被取代之 C_{1-4} 烷氧基、氟基、鹵素、羥基、硝基、 C_{1-5} 氧基羰基以及 C_{1-8} 磺醯基；

R_8 為，每次使用時，獨立地選自氫、隨選地被取代之 C_{1-6} 烷基、隨選地被取代之 C_{3-8} 環烷基、隨選地被取代之 C_{4-14} 芳基、隨選地被取代之 C_{3-6} 雜環烷基以及隨選地被取代之 C_{1-10} 雜芳基所組成之群組；

R_9 為，每次使用時，獨立地選自氫、隨選地被取代之 C_{1-6} 烷基、隨選地被取代之 C_{3-8} 環烷基、隨選地被取代之 C_{4-14} 芳基、隨選地被取代之 C_{3-6} 雜環烷基以及隨選地被取代之 C_{1-10} 雜芳基所組成之群組；

R_{10} 為，每次使用時，獨立地選自隨選地被取代之 C_{1-6} 烷基、

隨選地被取代之 C_{3-8} 環烷基、隨選地被取代之 C_{4-14} 芳基以及隨選地被取代之 C_{3-6} 雜環烷基所組成之群組；

R_{11} 為，每次使用時，獨立地選自氫、隨選地被取代之 C_{1-6} 烷基、隨選地被取代之 C_{1-6} 烷氧基、隨選地被取代之 C_{3-8} 環烷基、隨選地被取代之 C_{4-14} 芳基、隨選地被取代之 C_{3-6} 雜環烷基、隨選地被取代之 C_{1-10} 雜芳基、氰基以及硝基所組成之群組；

R_{12} 為，每次使用時，獨立地選自隨選地被取代之 C_{1-6} 烷基與隨選地被取代之苯基所組成之群組；以及

R_{13} 為，每次使用時，獨立地選自隨選地被取代之 C_{1-6} 烷基、隨選地被取代之 C_{3-8} 環烷基以及隨選地被取代之 C_{4-14} 芳基所組成之群組；

或其藥學上可接受之鹽類。

本發明亦提供藥學上的組合物，其包含：一種具有結構式 I 之化合物以及藥學上可接受之賦形劑。

本發明所敘述之化合物為 mTOR 抑制劑，其對於治療與 mTOR 相關的症狀為有效的，包括癌症。因此，本發明提供了治療與 mTOR 相關症狀之方法，其包含：以有效量之具有結構式 I 之化合物，投予對其有需要的病患。此外，本發明提供具有結構式 I 之化合物的用途，其包括藥劑的製造，每一具體地包括與 mTOR 相關的特定症狀的治療。

本發明亦提供一種製成品：包含至少一種具有結構式 I 之化合物及標籤。同時亦提供的是包含至少一種本發明之化合物、標籤以及作為投予該抑制劑之裝置的套組。

本發明亦提供由製造 mTOR 抑制劑以及其中間產物的步驟。

【實施方式】

該用語「 C_{2-4} 烯基」意指具有自二至四個碳原子以及一或更多個碳-碳雙鍵之直鏈或分枝的烯基鏈，且包括乙烯、丙烯、異丙烯、丁烯、異丁烯、二級丁烯，以及諸如此類。

該用語「隨選地被取代之 C_{2-4} 烯基」意指隨選地具有自 1 至 3 個取代基之 C_{2-4} 烯基，該取代基係獨立地選自 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-9} 醯胺、 C_{1-5} 氧基羰基、氰基、 C_{3-8} 環烷基、鹵素、羥基、氧基、隨選地被取代之 C_{1-10} 雜芳基與隨選地被取代之苯基所組成之群組。

該用語「 C_{1-4} 烷基」意指具有自一至四個碳原子之直鏈或分枝的烷基鏈。

該用語「隨選地被取代之 C_{1-4} 烷基」意指隨選地具有自 1 至 5 個取代基之 C_{1-4} 烷基，該取代基係獨立地選自 C_{2-4} 烯基、隨選地被取代之 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 硫烷氧基、 C_{1-9} 醯胺、 C_{0-8} 烷基胺基、 C_{1-5} 氧基羰基、 C_{1-8} 磺醯基、氰基、隨選地被取代之 C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 環烷氧基、鹵素、羥基、硝基、氧基、隨選地被取代之 C_{3-6} 雜環烷基、隨選地被取代之 C_{1-10} 雜芳基以及隨選地被取代之苯基所組成之群組。

更具體地「隨選地被取代之 C_{1-4} 烷基」意指隨選地具有自 1 至 5 個取代基之 C_{1-4} 烷基，該取代基係獨立地選自包含 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-9} 醯胺、 C_{0-8} 烷基胺基、 C_{1-5} 氧基羰基、氰基、 C_{3-8} 環烷基、鹵素、羥基、隨選地於任一環氮原子上被 C_{1-4} 烷基所取代之 C_{3-6} 雜環烷基、 C_{1-10} 雜芳基與隨選地被取代之苯基所組成之群組。

該用語「 C_{1-6} 烷基」意指具有自一至六個碳原子之直鏈或分枝的烷基鏈。

該用語「隨選地被取代之 C_{1-6} 烷基」意指隨選地具有自 1 至 7 個取代基之 C_{1-6} 烷基，該取代基係獨立地選自 C_{0-8} 烷基胺基、 C_{2-4} 烯基、隨選地被取代之 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 硫烷氧基、 C_{1-9} 醯胺、 C_{1-5} 氧基羰基、 C_{1-8} 磺醯基、氰基、隨選地被取代之 C_{3-8} 環烷基、鹵素、羥基、氧基、隨選地被取代之 C_{1-10} 雜芳基、隨選地被取代之 C_{3-6} 雜環烷基、隨選地被取代之 C_{1-10} 雜芳基以及隨選地被取代之苯基所組成之群組。

更具體地「隨選地被取代之 C_{1-6} 烷基」意指隨選地具有自 1 至 7 個取代基之 C_{1-6} 烷基，該取代基係獨立地選自 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-9} 醯胺、 C_{0-8} 烷基胺基、 C_{1-5} 氧基羰基、氰基、 C_{3-8} 環烷基、鹵素、羥基、隨選地於任一環氮原子上被 C_{1-4} 烷基所取代之 C_{3-6} 雜環烷基 C_{1-10} 雜芳基以及隨選地被取代之苯基所組成之群組。

該用語「 C_1-C_3 亞烷基」意指於每一端具有結合物並且由 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 以及 $-CH_2CH_2CH_2-$ 組成之 C_1-C_3 亞烷基。

該用語「隨選地被取代之 C_1-C_3 亞烷基」意指隨選地具有自 1 至 2 個 C_{1-6} 烷基基團之 C_1-C_3 亞烷基。

該用語「 C_{1-8} 磺醯基」意指連結至 C_{1-6} 烷基基團、 C_{3-8} 環烷基或隨選地被取代之苯基之磺醯基。

該用語「 C_{1-4} 烷氧基」意指經由氧原子接附之 C_{1-4} 烷基。

該用語「隨選地被取代之 C_{1-4} 烷氧基」意指隨選地具有自 1 至 6 個取代基之 C_{1-4} 烷氧基，該取代基係獨立地選自 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-9} 醯胺、 C_{1-5} 氧基羰基、氰基、隨選地被取代之 C_{3-8} 環烷基、鹵素、羥基、隨選地被取代之 C_{1-10} 雜芳基以及隨選地被取代之苯基所組成之群組。當了解其中隨選的取代基為 C_{1-4} 烷氧基、氰基、鹵素或羥基接著該取代基一般不為 α -對應該烷氧基連結點，該用語「隨選地被取代之 C_{1-4} 烷氧基」包括穩定的基元以及具體地包括三氟甲氧基、二氟甲氧基以及氟甲氧基。

更具體地「隨選地被取代之 C_{1-4} 烷氧基」意指隨選地具有自 1 至 6 個取代基之 C_{1-4} 烷氧基，該取代基係獨立地選自 C_{1-4} 烷氧基、氰基、 C_{3-8} 環烷基、鹵素、羥基與苯基所組成之群組。

該用語「 C_{2-4} 炔基」意指具有自二至六個碳原子以及一或更多個碳-碳三鍵之直鏈或分枝的炔基鏈。

該用語「隨選地被取代之 C_{2-4} 炔基」意指隨選地具有自 1 至 3 個取代基之 C_{2-6} 炔基，該取代基係獨立地選自 C_{1-4} 烷氧

基、 C_{1-9} 醯胺、 C_{1-5} 氧基羰基、氰基、 C_{3-8} 環烷基、鹵素、羥基、氧基、隨選地被取代之 C_{1-10} 雜芳基以及隨選地被取代之苯基所組成之群組。

該用語「 C_{1-9} 醯胺」意指具有兩個基團之醯胺，該基團係獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基與隨選地被取代之苯基所組成之群組，舉例來說， $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 與 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 。

該用語「 C_{1-7} 醯胺基」意指 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}$ 基團，其中 R 為選自氫、 C_{1-6} 烷基與隨選地被取代之苯基所組成之群組。

該用語「 C_{1-5} 胺甲醯基」意指具有末端 C_{1-4} 烷基之 O-或 N-連結的胺甲酸鹽。

該用語「 C_{1-5} 脲基」意指隨選地具有 C_{1-4} 烷基之尿素。

該用語「 C_{0-8} 烷基胺基」意指隨選地具有一或二個 C_{1-4} 烷基之胺基。

該用語「 C_{4-14} 芳基」意指具有芳香族特徵和具有四至十四個碳原子之單環及多環的未飽和、共軛碳氫化合物，並且包括苯基、聯苯、茛基、環戊基二烯基、萸基以及萘基。

更具體地「 C_{4-14} 芳基」意指苯基。

該用語「隨選地被取代之 C_{4-14} 芳基」意指隨選地具有 1 至 5 個取代基之 C_{4-14} 芳基，該取代基係獨立地選自 C_{0-8} 烷基胺基、 C_{1-7} 醯胺基、 C_{1-9} 醯胺、 C_{1-5} 胺甲醯基、 C_{1-6} 磺醯胺基、 C_{0-6} 磺醯胺基、 C_{1-5} 脲基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基、鹵素、羥基、 C_{1-5} 氧基羰基、三氟甲基、三氟甲氧基與 C_{1-8} 磺醯基所組成之群組。

更具體地「隨選地被取代之 C_{4-14} 芳基」意指隨選地具有 1 至 5 個取代基之 C_{4-14} 芳基，該取代基係獨立地選自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基、鹵素、 C_{1-5} 氧基羰基、三氟甲基以及三氟甲氧基所組成之群組。

該用語「 C_{4-14} 芳氧基」意指經由氧原子連結之 C_{4-14} 芳基。

該用語「隨選地被取代之 C_{4-14} 芳氧基」意指隨選地具有 1 至 5 個取代基之 C_{4-14} 芳氧基，該取代基係獨立地選自 C_{0-8}

烷基胺基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基、鹵素、羥基、硝基、 C_{1-8} 磺醯基及三氟甲基所組成之群組。

該用語「 C_{1-5} 氧基羰基」意指氧基羰基基團 ($-\text{CO}_2\text{H}$) 以及其 C_{1-4} 烷基酯。

該用語「 C_{1-5} 羰基氧基」意指羰基氧基基團 ($-\text{O}_2\text{CR}$)，舉例來說乙醯氧基。

該用語「 C_{3-8} 環烷基」意指具有自 3 至 8 個碳原子之烷基之環，且包括環丙基、2-甲基環丙基、環丁基、環戊基、環己基，以及諸如此類。

該用語「隨選地被取代之 C_{3-8} 環烷基」意指隨選地具有自 1 至 6 個取代基之 C_{3-8} 環烷基，該取代基係獨立地選自隨選地被取代之 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、隨選地被取代之 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-9} 醯胺、 C_{1-7} 醯胺基、 C_{0-8} 烷基胺基、 C_{1-5} 氧基羰基、氰基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 環烷氧基、鹵素、羥基、硝基、氧代、隨選地被取代之 C_{1-10} 雜芳基以及隨選地被取代之苯基所組成之群組。

更具體地「隨選地被取代之 C_{3-8} 環烷基」意指隨選地具有自 1 至 3 個取代基之 C_{3-8} 環烷基，該取代基係獨立地選自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、鹵素以及羥基所組成之群組。

該用語「 C_{3-8} 環烷基 C_{1-4} 烷基」意指被 C_{3-8} 環烷基所取代之 C_{1-4} 烷基。已了解 C_{3-8} 環烷基可能以任一方式連結，包括懸垂、融合或螺旋。

該用語「 C_{3-8} 環烷氧基」意指經由氧原子連結之 C_{3-8} 環烷基。

該用語「鹵素 (halogen)」與「鹵素 (halo)」意指氯、氟、溴或碘原子。

該用語「 C_{3-6} 雜環烷基」意指具有一至四個雜原子之 4 至 10 元飽和的單環或部分（但非完全）未飽和之環，該雜原子係選自氮、氮與硫所組成之群組。已了解當包括硫時，可為 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 與 $-\text{SO}_2-$ 之任一者。舉例而言，但不限於，該用語包

括吡啶、吡咯啉、哌啶、哌嗪、咪啉、硫代咪啉、環氧丙烷、二氧雜環戊烷、四氫哌喃、四氫硫代哌喃、二氧化四氫硫代哌喃、四氫呋喃、六氫嘧啶、四氫嘧啶、二氫咪唑、以及諸如此類。已了解 C_{3-6} 雜環烷基可經由環碳原子或環氮原子作為取代基而被連結。

更具體地「 C_{3-6} 雜環烷基」係選自吡咯啉、哌啶、哌嗪、咪啉、環氧丙烷、四氫哌喃、四氫硫代哌喃、二氧化四氫硫代哌喃與四氫呋喃所組成之群組。

該用語「隨選地被取代之 C_{3-6} 雜環烷基」意指 C_{3-6} 雜環烷基於該環碳原子上，隨選地被以 1 至 4 個取代基所取代，該取代基係獨立地選自隨選地被取代之 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、隨選地被取代之 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-9} 醯胺、 C_{1-7} 醯胺基、 C_{0-8} 烷基胺基、 C_{1-5} 氧基羰基、氰基、隨選地被取代之 C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 環烷氧基、鹵素、羥基、硝基、氧代與隨選地被取代的苯基所組成之群組；以及於任一環氮原子上隨選地被取代基所取代，該取代基係獨立地選自隨選地被取代之 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{3-8} 環烷基、隨選地被取代之 C_{3-6} 雜環烷基、隨選地被取代之 C_{1-10} 雜芳基與隨選地被取代的苯基所組成之群組。

更具體地「隨選地被取代之 C_{3-6} 雜環烷基」意指 C_{3-6} 雜環烷基於該環碳原子上，隨選地被以 1 至 4 個取代基所取代，該取代基係獨立地選自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、鹵素與羥基所組成之群組，以及於任一環氮原子上隨選地被以 C_{1-4} 烷基所取代。

該用語「 C_{1-10} 雜芳基」意指五至十二元、具有帶芳香族特徵的未飽和、共軛之環，且具有一至十個碳原子與一或更多、典型地為一至四個雜原子之單環與多環，該雜原子係選自氮、氧和硫所組成之群組。舉例來說，但不限於，該用語包括氮呋、二氮呋、呋喃、噻吩、吡咯、咪唑、異噻唑、異噁唑、噁二唑、噁唑、吡嗪、吡唑、嗒嗪、吡啶、嘧啶、噻唑、噻二唑、三唑、四唑、苯並氮呋、苯並二氮呋、苯並呋喃、苯並噻

吩、苯並咪唑、咪唑並吡啶、吡唑並吡啶、吡咯並吡啶、喹啉、噻吩並吡啶、吡啶、咪唑並吡啶、喹啉、異喹啉、吡啶、異吡啶、苯並噁唑、苯並噁二唑、苯並吡唑、苯並噻唑，以及諸如此類。已了解當此類連結模式為可用的， C_{1-10} 雜芳基可作為取代基經由環碳原子或環氮原子而被連結，舉例來說針對吡啶、咪唑、氮呋、三氮唑、吡嗪等。

更具體地「 C_{1-10} 雜芳基」係選自呋喃、噻吩、吡咯、咪唑、異噻唑、異噁唑、噁二唑、噁唑、吡嗪、吡唑、噻嗪、吡啶、嘧啶、噻唑、噻二唑與三唑所組成之群組。

該用語「隨選地被取代之 C_{1-10} 雜芳基」意指於碳上隨選地具有 1 至 5 個取代基之 C_{1-10} 雜芳基，該取代基係獨立地選自 C_{1-7} 醯胺基、 C_{0-8} 烷基胺基、 C_{1-9} 醯胺、 C_{1-5} 胺甲醯基、 C_{1-6} 磺醯胺基、 C_{0-6} 磺醯胺基、 C_{1-5} 脲基、隨選地被取代之 C_{1-4} 烷基、隨選地被取代之 C_{1-4} 烷氧基、氰基、鹵素、羥基、氧代、硝基、 C_{1-5} 氧基羰基與 C_{1-8} 磺醯基所組成之群組，並且於每一氮上隨選地具有一個取代基，該取代基係獨立地選自隨選地被取代之 C_{1-4} 烷基、 C_{1-8} 磺醯基、隨選地被取代之 C_{3-6} 雜環烷基與隨選地被取代之苯基所組成之群組。

更具體地「隨選地被取代之 C_{1-10} 雜芳基」意指於碳上隨選地具有 1 至 5 個取代基之 C_{1-10} 雜芳基，該取代基係獨立地選自 C_{1-7} 醯胺基、 C_{0-8} 烷基胺基、 C_{1-9} 醯胺、 C_{1-5} 胺甲醯基、 C_{1-6} 磺醯胺基、 C_{0-6} 磺醯胺基、 C_{1-5} 脲基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基、鹵素、羥基、氧代、 C_{1-5} 氧基羰基、三氟甲基、三氟甲氧基與 C_{1-8} 磺醯基所組成之群組，並且於每一氮上隨選地具有一個取代基 C_{1-4} 烷基。

甚至更具體地「隨選地被取代之 C_{1-10} 雜芳基」意指隨選地具有 1 至 5 個取代基之 C_{1-10} 雜芳基，該取代基係獨立地選自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基、鹵素、 C_{1-5} 氧基羰基、三氟甲基與三氟甲氧基所組成之群組。

該用語「氧代」意指對所連結的碳具有雙鍵以生成酮或醛之羰基的氧原子。已了解如同該用語於本文中所使用的，氧代意指氧原子以雙鍵連結至具有氧代取代基之基團，像相對於被懸吊而為甲醯基的氧代基團。舉例來說，乙醯基自由基設想為被氧代取代的烷基基團，且吡啶酮自由基設想為被氧代取代的 C_{1-10} 雜芳基。

該用語「 C_{1-10} 雜芳氧基」意指經由氧原子連結之 C_{1-10} 雜芳基。

該用語「隨選地被取代之 C_{1-10} 雜芳氧基」意指於碳上隨選地具有 1 至 5 個取代基之 C_{1-10} 雜芳基，該取代基係獨立地選自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氟基、鹵素、羥基、硝基、氧代、 C_{1-8} 磺醯基與三氟甲基所組成之群組，並且於每一氮上隨選地具有取代基，該取代基係獨立地選自隨選地被取代之 C_{1-4} 烷基、 C_{1-8} 磺醯基與隨選地被取代之苯基所組成之群組。

該用語「隨選地被取代之苯基」意指隨選地具有 1 至 5 個取代基之苯基，該取代基係獨立地選自 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-9} 醯胺、 C_{0-8} 烷基胺基、 C_{1-5} 氧基羰基、氟基、鹵素、羥基、硝基、 C_{1-8} 磺醯基與三氟甲基所組成之群組。

更具體地「隨選地被取代之苯基」意指隨選地具有 1 至 5 個取代基之苯基，該取代基係獨立地選自包含 C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基， C_{1-9} 醯胺， C_{0-8} 烷基胺基， C_{1-5} 氧基羰基，氟基，鹵素，羥基，硝基與三氟甲基所組成之群組。

該用語「 C_{1-6} 磺醯胺基」意指 $-NHS(O)_2-R$ 基團，其中 R 為 C_{1-6} 烷基。

該用語「 C_{0-6} 磺醯胺基」意指 $-S(O)_2NH-R$ 基團，其中 R 為選自氫所組成之群組且為 C_{1-6} 烷基。

該用語「 C_{1-4} 硫烷氧基」意指經由硫原子連結之 C_{1-4} 烷基。

該用語「藥學上可接受之鹽類」意指藥學上可接受之有機酸與鹼或無機酸與鹼的鹽類。此類鹽類為該領域之技術人員

所熟知，並且包括那些描述於 Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977)者。範例有鹽酸鹽以及甲磺酸鹽。

該用語「被取代的 (substituted)」包括用於「隨選地被取代的 (optionally substituted)」時，意指基團中一或更多個氫自由基已被非氫自由基 (取代基) 置換。已了解在每一個被取代位置之該取代基可能為相同或不同且可能包括環的生成。本發明所設想的基團與取代基的結合為那些穩定的或化學上可行的基團與取代基。

該用語「穩定的」意指當為使它們生產所置於的條件下，化合物實質上為不變化的。在非限制性的範例中，穩定的化合物或化學上可行的化合物為當維持於 40°C 或更低的溫度、於濕度或其他化學反應條件缺乏時，約一週實質上不變化的。

已了解的是，當本文中所述之用語提到碳原子之數目，其所提到的數目意指所述之基團，並且不包括任何可能存在於其上之任一隨選的取代基之碳。

具一般技藝之技術人員將了解本發明中的某些化合物以異構物存在。所有本發明之化合物以任何比率之立體異構物的混合物，以及其特定的幾何異構物、鏡像異構物與非鏡像異構物皆設想為在本發明之範圍中。

具一般技藝之技術人員將了解本發明中的某些化合物以互變異構物存在。所有本發明中之化合物的互變異構物形式皆設想為在本發明的範圍中。

該用語「本發明所述之化合物」包括結構式 I 之具體實施例以及其他描述於本文的具體實施例與範例。

(a) 一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物，其中 R_4 為甲基。

(b) 另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物，其中 R_4 為三氟甲基。

(c) 另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物以及具體實施例 (a) 與 (b)，其中 Ar 為 C_{4-14} 芳基。

(d) 另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物以及具體實施例(a) 與 (b) ，其中 Ar 為苯基。

(e) 另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物以及具體實施例(a) 與 (b) ，其中 Ar 為 C₁₋₁₀ 雜芳基。

(f) 另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物以及具體實施例(a) 與 (b) ，其中 Ar 為選自呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、吡嗪、嗒嗪、吡啶、嘧啶與噻唑所組成之群組的 C₁₋₁₀ 雜芳基。

(g) 另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物以及具體實施例 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)與 (f) ，其中 G₁ 為 N。

(h) 另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物以及具體實施例 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)與 (f) ，其中 G₁ 為 CR₇。

(i) 另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物以及具體實施例 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)與 (f) ，其中 G₁ 為 CR₇ 並且 R₇ 係選自氫、鹵素、C₀₋₈ 烷基胺基、 C₁₋₇ 醯胺基、 C₁₋₉ 醯胺、 C₁₋₅ 胺甲醯基、C₁₋₅ 脲基、氰基與羥基所組成之群組。

(j) 另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物以及具體實施例 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、與 (f) ，其中 G₁ 為 CR₇ 並且 R₇ 係選自氫、鹵素、氰基與羥基所組成之群組。

(k) 另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物以及具體實施例 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)與(j) ，其中 G₂ 為 C=O。

(l) 另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物以及具體實施例 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)與(j) ，其中 G₂ 為 CH₂。

(m) 另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物以及具體實施例 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k) 與(l) ，其中 R₃ 係選自隨選地被取代之 C₁₋₆ 烷基、隨選地被取代之 C₃₋₆ 雜環烷基與隨選地被取代之 C₃₋₈ 環烷基所組成之群組。

(n) 另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物並且具體實施例 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k) 與 (l)，其中 R_3 係隨選地以 1 至 5 個取代基所取代之 C_{1-6} 烷基，該取代基係選自鹵素、羥基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-8} 環烷基與 C_{3-6} 雜環烷基所組成之群組，該 C_{3-6} 雜環烷基係選自任一環氮原子隨選地被 C_{1-4} 烷基取代的哌啶、哌嗪、咪啉、環氧丙烷、四氫哌喃與四氫呋喃所組成之群組。

(o) 另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物及具體實施例 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k) 與 (l)，其中 R_3 為 C_{1-6} 烷基。

(p) 另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物及具體實施例 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k) 與 (l)，其中 R_3 為 C_{3-6} 雜環烷基，其係選自哌啶、哌嗪、咪啉、環氧丙烷、四氫哌喃、四氫硫代哌喃、二氧化四氫硫代哌喃與四氫呋喃所組成之群組，且於任一環氮原子隨選地被 C_{1-4} 烷基取代。

(q) 另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物以及具體實施例 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k) 與 (l)，其中 R_3 為 C_{3-8} 環烷基。

(r) 另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物以及具體實施例 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k) 與 (l)，其中 R_3 為 C_{3-8} 環烷基 C_{1-4} 烷基。

(s) 另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物以及具體實施例 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q) 與 (r)，其中 R_2 為氫。

(t) 另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物以及具體實施例 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r) 與 (s)，其中 R_5 為 C_{1-6} 烷基以及 R_6 為氫。

(u) 另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物以及具體實施例 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r) 與 (s)，其中 R_5 為氫以及 R_6 為 C_{1-6} 烷基。

(v) 另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物以及具體實施例 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r) 與 (s)，其中 R_5 為甲基以及 R_6 為氫。

(w) 另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物以及具體實施例 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r) 與 (s)，其中 R_5 為氫以及 R_6 為甲基。

(x) 另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物以及具體實施例 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r) 與 (s)，其中 R_5 為氫以及 R_6 為氫。

(y) 另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物及具體實施例 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r) 與 (s)，其中將 R_5 與 R_6 一起形成 $-CH_2CH_2-$ 。

(z) 另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物及具體實施例 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、(s)、(t)、(u)、(v)、(w)、(x) 與 (y)，其中每次使用時， R_1 係獨立地選自鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲氧基、硝基、 $-NHC(O)NR_8R_9$ 、 $-NHC(O)OR_{10}$ 與 $-NH(SO_2)NHR_8$ 所組成之群組。

(aa) 另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物及具體實施例 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、(s)、(t)、(u)、(v)、(w)、

(x)、(y)與(z)，其中 m 至少為 1 且至少一個 R_1 係選自 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_{10}$ 與 $-\text{NH}(\text{SO}_2)\text{NHR}_8$ 所組成之群組。

(bb)另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物及具體實施例(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、(s)、(t)、(u)、(v)、(w)、(x)、(y)與(z)，其中 m 至少為 1 且至少一個 R_1 為 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 且 R_8 為氫且 R_9 係選自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 環烷基 C_{1-4} 烷基與 C_{3-8} 環烷基所組成之群組。

(cc)另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物及具體實施例(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、(s)、(t)、(u)、(v)、(w)與(x)，其中 m 至少為 1 且至少一個 R_1 為 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 且 R_8 為氫且 R_9 為 C_{1-4} 烷基。

(dd)另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物及具體實施例(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、(s)、(t)、(u)、(v)、(w)、(x)、(y)、and(z)，其中 m 至少為 1 且至少一個 R_1 為 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 且 R_8 為氫且 R_9 為 C_{3-8} 環烷基 C_{1-4} 烷基。

(ee)另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物及具體實施例(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、(s)、(t)、(u)、(v)、(w)、(x)、(y)與(z)，其中 m 至少為 1 且至少一個 R_1 為 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 且 R_8 為氫且 R_9 為 C_{3-8} 環烷基。

(ff)另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物以及具體實施例(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、(s)、(t)、(u)、(v)、(w)、(x)、(y)與(z)，其中 m 至少為 1 且至少一個 R_1 係選自 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 所組成之群組且 R_8 為氫且 R_9 係選自甲基與乙基所組成之群組。

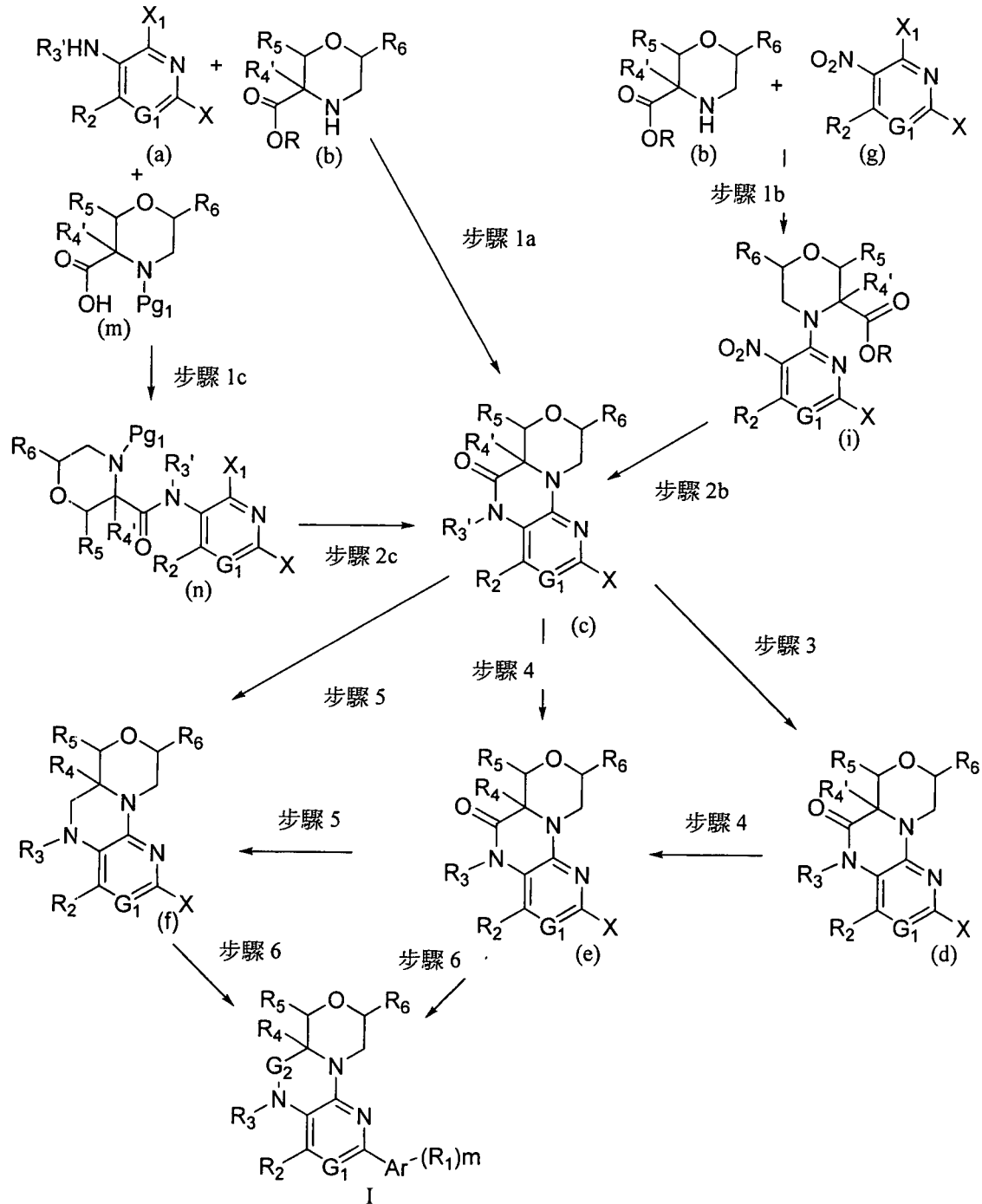
(gg)另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物以及具體實施例(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、(s)、(t)、(u)、(v)、(w)、(x)、(y)與(z)，其中 m 至少為 1 且至少一個 R_1 係選自 $-NHC(O)NR_8R_9$ 所組成之群組且 R_8 為氫且 R_9 為選自甲基環丙基、甲基環丁基與甲基環戊基所組成之群組的 C_{3-8} 環烷基 C_{1-4} 烷基。

(hh)另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物以及具體實施例(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、(s)、(t)、(u)、(v)、(w)、(x)、(y)對(z)，其中 m 至少為 1 且至少一個 R_1 係選自 $-NHC(O)NR_8R_9$ 所組成之群組且 R_8 為氫且 R_9 為選自環丙基、環丁基與環戊基所組成之群組的 C_{3-8} 環烷基。

(ii)另一具體實施例係相關於結構式 I 之化合物及具體實施例(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、(s)、(t)、(u)、(v)、(w)、(x)、(y)、(z)、(aa)、(bb)、(cc)、(dd)、(ee)、(ff)、(gg)與(hh)，其中 m 為 1。

本發明中之化合物以經由許多步驟而製備，其中的一些描述於下。所有取代基，除非另外指明，為如同先前所定義。每一步驟的產物可經由傳統方法回收，包括萃取、蒸發、沉澱、層析、過濾、研製、環化，以及諸如此類。這些步驟可能需要對某些基團的保護，舉例來說，羥基、胺基或羧基，以將不希望的反應降到最低。這些保護基的選擇、使用及移除是已熟知且領會為標準作法的，舉例來說 T.W. Greene and P. G. M. Wuts in *Protective Groups in Organic Chemistry* (John Wiley 與 Sons, 1991)。

方案 A



方案 A，步驟 1a，描述合適的具有結構式(a)之化合物與合適的具有結構式(b)之化合物的反應，以提供具有結構式(c)之化合物。合適的具結構式(a)的化合物為其中 G_1 如同在具有結構式 I 的最終化合物中所需者、 R_2 如同在具有結構式 I 之最終化合物中所需者、 R_3 為保護基或 R_3 如同在具有結構式 I 之最終化合物中所需者或造成 R_3 如同在具有結構式 I 之最終化

合物中所需者，以及 X 與 X₁ 為脫離基，包括鹵素，具體地為氯和溴。合適的具有結構式(b)之化合物為其中 R 為氫或生成酯，像是 C₁₋₄ 烷基，R₅ 和 R₆ 如同在具有結構式 I 之最終化合物中所需者，且 R₄ 為氫或 R₄ 如同在具有結構式 I 之最終化合物中所需者。

此類反應為已熟知且被了解的。舉例來說，此類反應一般於溶劑中進行，例如 DMSO、THF、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺，以及諸如此類。此反應伴隨使用合適的鹼類進行，例如鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鈉，以及鹼金屬烷氧化物，例如鈉的烷氧化物與鉀的烷氧化物，鹼金屬碳酸鹽，例如碳酸鈉和碳酸鉀，以及胺鹼，例如二異丙基乙基胺 (DIPEA)、三乙胺、吡啶，以及諸如此類。此反應典型地在溫度 0°C 至 100°C 進行。此反應典型地需要 1 至 72 小時。

方案 A，步驟 1b，描述合適的具有結構式(g)之化合物與合適的具有結構式(b)之化合物的反應，以提供具有結構式(i)之化合物。合適的具結構式(g)的化合物為其中 G₁ 如同在具有結構式 I 的最終化合物中所需者，以及 X 與 X₁ 為脫離基，包括鹵素，具體地為氯和溴。合適的具有結構式(b)之化合物為如同方案 A，步驟 1a 中所描述者。此類反應為已熟知且被了解而進行的，舉例來說於上述方案 A，步驟 1a 中所描述者。

方案 A，步驟 2b 描述具有結構式(i)之化合物的硝基還原作用與環化作用，以提供具有結構式(c)之化合物，其中 R₃ 為氫。此還原反應為該領域所熟知的。此環化反應亦為該領域所熟知。

方案 A，步驟 1c，描述合適的具有結構式(m)之化合物與合適的具有結構式(a)之化合物的反應，以提供具有結構式(n)之化合物。合適的具結構式(m)的化合物為其中 Pg₁ 為保護基，R₅ 和 R₆ 如同在具有結構式 I 之最終化合物中所需者，以及 R₄ 為氫或 R₄ 如同在具有結構式 I 之最終化合物中所需者。合適的具有結構式(a)之化合物為如同方案 A，步驟 1a 中所描述者。

此類醯胺生成反應為已熟知且被了解的。

方案 A，步驟 2c 描述具有結構式(n)之化合物的去保護作用與環化作用，以提供具有結構式(c)之化合物，使用與移除合適的保護基為該領域所熟知且了解的。環化反應亦為已熟知的且亦描述於方案 A，步驟 1a。一旦獲得具有結構式(c)之化合物，可如同進一步描述於方案 A 者而精製。

方案 A，步驟 3，描述具有結構式(c)之化合物與合適的烷基化試劑以提供具有結構式(d)之化合物的反應，其中 R_3 為氫。合適的烷基化試劑為具有結構式 R_3-X_3 者其中之一，其中 R_3 為如同在具有結構式 I 的最終化合物中所需者，以及 X_3 為合適的脫離基，舉例來說鹵素，特別是為氯、溴或碘，或磺酸鹽，舉例來說三氟甲烷磺酸鹽、甲苯磺酸鹽或硝基苯磺酸鹽。

舉例來說，此類反應一般於溶劑中進行，例如 DMSO、THF、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、吡啶，以及諸如此類。此反應伴隨使用合適的鹼類進行，例如鹼金屬烷氧化物，例如鈉的烷氧化物，鹼金屬碳酸鹽，例如碳酸鉀，以及較強的鹼類，例如二異丙胺鋰以及六甲基二硅烷疊氮鋰 (lithium hexamethyldisilazide, LHMDs)，以及諸如此類。此反應典型地在溫度 0°C 至 100°C 進行。此反應典型地需要 1 至 72 小時。

方案 A，步驟 4，描述具有結構式(c)之化合物之反應，其中 R_3 為保護基，且 R_4 為氫，或描述具有結構式(d)之化合物之反應，其中 R_4 為氫，且 R_3 為如同在具有結構式 I 的最終化合物中所需者，以提供具有結構式(e)之化合物。合適的試劑為甲基鹵化物，例如碘甲烷、硫酸二甲酯、甲基磺酸鹽以及三氟甲基轉移試劑。已了解具有結構式(e)之化合物 (其中 R_3 為氫)，可使用在步驟 4、5 或 6 之後可移去的保護基，經由步驟 3 的方法容易的製備。

舉例來說，此類反應一般於合適的溶劑中進行，例如 DMSO、DMF、THF，以及諸如此類，並可能使用合適的鹼類進行，例如鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鈉，以及鹼金屬烷氧

化物，例如鈉的烷氧化物，以及諸如此類。此反應典型地在溫度 -20°C 至 20°C 進行並且需要約1小時至3天。

方案A，步驟5，描述醃胺(c)的還原作用，其中 R_3 為氫，或醃胺(e)的還原作用，以提供具有結構式(f)的胺類。此反應為已熟知的，且可使用為該領域熟知的氫化鋁鋰、催化的氫化作用與硼烷試劑而進行。合適的具結構式(c)或(e)之化合物為那些其中 R_4 為如同在具有結構式I的最終化合物中所需者。

已了解具有結構式(f)的化合物，其中 R_3 為氫，在未顯示的步驟中可被烷基化，以提供具有結構式(f)的化合物其 R_3 不為氫。此烷基化反應可經由使用烷基化試劑或經由還原胺化作用而達成。

舉例來說，此胺類的烷基化作用伴隨合適的烷基化試劑進行。合適的烷基化試劑為具有結構式 R_3-X_2 者其中之一，其中 R_3 為如同在具有結構式I的最終化合物中所需者，以及 X_2 為合適的脫離基，例如鹵素，特別是氯、溴或碘，或磺酸鹽，如甲烷磺酸鹽或對甲苯磺酸鹽。此反應一般於溶劑中進行，例如醋酸乙酯、四氫呋喃、二甲基甲醃胺、DMSO或乙腈，並伴隨鹼類，例如碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、三乙胺或二異丙基乙基胺。此反應一般於溫度自室溫至所選擇溶劑之回流溫度下進行，並且典型地需要1小時至2天。

使用造成 R_3 如同在具有結構式I的最終化合物中所需者之酮或醛類以進行還原烷基化作用。舉例來說，於多種使用還原劑的情況下進行還原胺化作用，例如硼氫化鈉、三乙醃氧基硼氫化鈉、鋅/氫氯酸、硼氫化鋅，以及諸如此類。當使用氫基硼氫化鈉，此反應於例如甲醇、乙醇、異丙醇和水或其混合物的溶劑中進行。如同該領域所熟知的，其可能有利於監測且於此反應過程調整pH值。典型地此反應於溫度自約 0°C 至約 60°C 下進行，並且典型地需要自約1至約24小時。

替代地，此還原胺化作用可經由透過催化劑之氫化作用而進行。多種催化劑適合作為此目的，包括鈮、鉑以及鎳催化

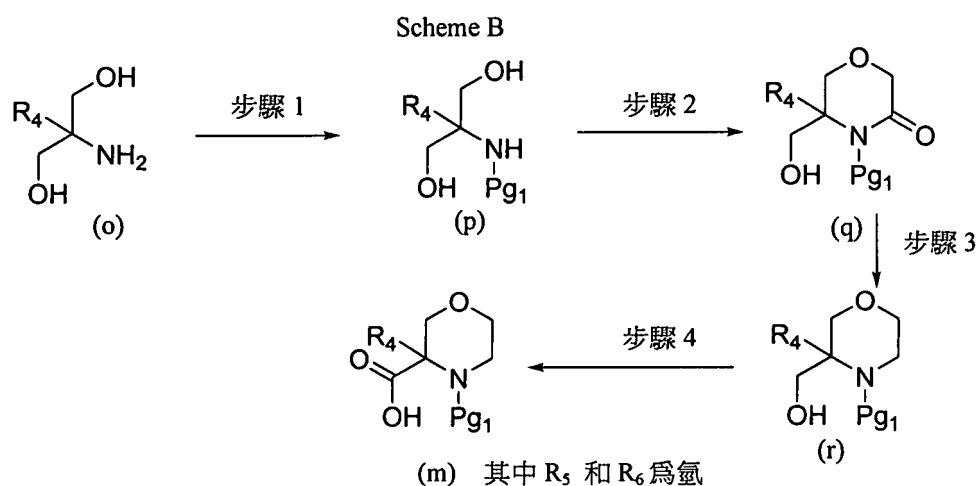
劑。此氫化作用於例如醋酸乙酯、乙醇、甲醇、異丙醇，以及諸如此類的合適的溶劑中進行，且於壓力範圍自大氣至約 300 psi (2068 kPascals) 以及溫度自室溫至約 100°C 下進行。

方案 A，步驟 6，描述具有結構式(e)或(f)的化合物與合適的 $-\text{Ar}(\text{R}_1)_m$ 轉移試劑的反應，以提供具結構式 I 之化合物。合適的 $-\text{Ar}(\text{R}_1)_m$ 轉移試劑為其中 Ar、 R_1 與 m 為結構式 I 中所需者，或 R_1 造成如同在具有結構式 I 的最終化合物中所需的基團。此反應為已熟知的且包括金屬催化之碳-碳鍵形成反應，例如鈴木耦合反應 (Suzuki coupling)。舉例來說，具結構式(e)或(f)之化合物與合適的硼烷化合物(例如 $(\text{HO})_2\text{B}-\text{Ar}(\text{R}_1)_m$) 反應，以提供具有結構式 I 的化合物。

該領域具一般技藝之技術人員將認出方案 A 中的步驟可能改變以提供具有結構式 I 之化合物。具體來說，生產具有結構式 I 之化合物所需要步驟的順序，係依賴被合成之特定化合物、該起始化合物以及被取代基元的相對不穩定性。舉例來說，具有結構式(a)之化合物可經歷步驟 6 以提供具有結構式(a)之化合物其中 X 為 $-\text{Ar}(\text{R}_1)_m$ ，其被進一步精製而提供具有結構式 I 之化合物或將具有結構式(n)之化合物還原並再環化，以直接提供具有結構式(f)之化合物。

一些具有結構式 I 之化合物亦已熟知在額外未顯示的步驟中，可能精製為其他具結構式 I 之化合物。舉例來說，具結構式 I 之化合物，其中 R_1 或 R_2 為鹵素，通常為溴，可經歷許多反應以提供其中 R_1 或 R_2 為鹵素之外者的化合物。具結構式 I 之化合物可被以許多其他的方式精製。此反應包括水解、氧化、還原、烷基化、醯胺化、磺化、炔基化、烯基化，以及諸如此類。此外，於隨選的步驟中，未顯示出的，具有結構式 I 之化合物可經由該領域已熟知與了解的方法被轉變為藥學上可接受的鹽類。

方案 B



方案 B，步驟 1，描述合適的具有結構式(o)之化合物的保護作用，以提供具結構式(p)之化合物。合適的具有結構式(o)之化合物為其中 R_4 如同在具有結構式 I 的最終化合物中所需者。在具結構式(p)之化合物中， Pg_1 為合適的保護基，通常為醯胺或胺基碳酸鹽保護基，包括苯胺、乙醯胺、三級丁氧羰基、苄氧羰基，以及諸如此類。使用保護基為已熟知且了解的。

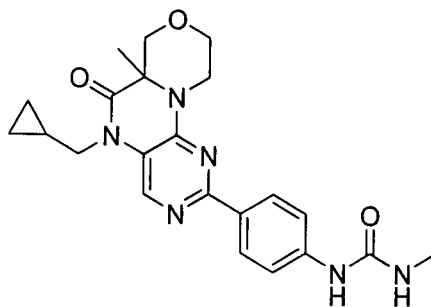
方案 B，步驟 2，描述具有結構式(p)之化合物與合適的環化試劑之反應，以提供具有結構式(q)之化合物。合適的環化試劑之範例包括氯乙醯氯。此環化反應可藉由使用例如二溴乙烷的環化試劑用以直接提供具有結構式(r)之化合物。

環化反應例如描述於方案 B，步驟 2 者，可於典型地用以作為醯胺生成作用之許多條件下進行。

方案 B，步驟 3，描述具有結構式(q)之化合物之醯胺還原作用，以提供具有結構式(r)之化合物。此醯胺還原作用以提供胺類為該領域所熟知的。此反應為已熟知的且可使用為該領域熟知之氫化鋁鋰、催化氫化作用以及硼烷試劑而進行。

方案 B，步驟 4，描述具有結構式(r)之酒精的氧化作用，以提供具有結構式(m)之酸類，其中 R_5 和 R_6 為氫。此類氧化作用為已熟知的。

範例 1：1-(4-(5-(環丙基甲基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-甲脲



將 2,4-二氯嘍啶-5-胺 (1.89 g, 11.52 mmol)、DIPEA (8.05 ml, 46.1 mmol)、咪啉-3-羧酸 (1.66g, 12.68 mmol) 以及 DMSO (5mL) 加入一個裝有磁性攪拌子的圓底燒瓶。將反應於 100° C 攪拌隔夜。把反應混合物倒入水中並以 EtOAc 萃取 3 次。以 10%檸檬酸調整水層之 pH (約 5) 並再次以 EtOAc 萃取。將合併的有機層經由 MgSO₄ 乾燥、過濾並於真空的情況下濃縮，以提供一棕褐色固體。將該固體於含有小量 EtOH 的二乙基醚中研碎，過濾，並乾燥以提供 2-氯-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮： 1.95g (70.3%)。MS [M+H] 發現 241。

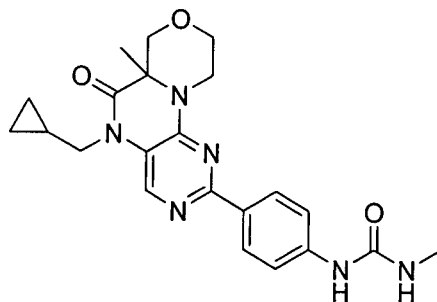
將 2-氯-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (800mg, 3.32 mmol)、DMSO (5mL) 與叔丁醇鈉 (351 mg, 3.66 mmol) 加入一個裝有磁性攪拌子的圓底燒瓶。將反應混合物冷卻至 0° C，並且將(溴甲基)環丙烷(0.372 ml, 3.66 mmol) 加入 DMSO (1mL)。將反應自冰浴移除並於 20° C 攪拌 16 小時。把非均質的懸浮液加至水中 (10 mL) 以提供沉澱物，其經由過濾收集，連續以水、小量酒精和二乙基醚清洗。將收集的固體於真空的環境下乾燥，以提供灰白色固體之 2-氯-5-(環丙基甲基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (746 mg, 2.53 mmol, 76 % 產率)。MS [M+H] 發現 295。

將 2-氯-5-(環丙基甲基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (745 mg, 2.53 mmol)、DMSO (10 mL) 與碘甲烷 (0.189 ml, 3.03 mmol) 加入一個裝有磁性攪拌子的圓底燒瓶。將懸浮液冷卻至 0 °C 並加入叔丁醇鈉 (292 mg, 3.03 mmol)。將反應自冰浴移除並於 20° C 攪拌 16 小時。將反應

溶液倒入水中，以醋酸乙酯萃取 3 次，並以飽和 NaCl 清洗有機層。收集有機層，以 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並於真空的情況下濃縮濾液以提供淺棕色固體。將固體以小量酒精接著以二乙基醚清洗，以提供白色固體之 2-氯-5-(環丙基甲基)-6a-甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (641 mg, 2.228 mmol, 82 % 產率)。MS [M+H] 發現 309。

將 2-氯-5-(環丙基甲基)-6a-甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (88 mg, 0.285 mmol)、1,4-二噁烷 (2 mL)、1-甲基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)尿素 (118 mg, 0.428 mmol)、NaHCO₃ (飽和溶液, 0.491 mL) 與 PdCl₂(dppf) (209 mg, 0.285 mmol) 加入一個裝有磁性攪拌子的微波管。將反應於微波爐內於 100°C 照射 40 分鐘。將反應溶液倒入水中，以醋酸乙酯萃取 3 次，並以水再以鹽水清洗合併的有機層，再經由 Na₂SO₄ 乾燥、過濾，並於真空的情況下濃縮過濾物，以提供棕色殘餘物。以 AcOH (pH 約 5) 酸化水層並於真空的情況下濃縮過濾物，以提供灰色殘餘物。經由製備型 LC/MS (45-50% 梯度之在水中的 10 mmol NH₄HCO₃ 中之 20/80(v/v) 水/乙腈中之 10 mmol NH₄HCO₃, Phenomenex Gemini 5µm C18, 75 X 30 mm 管柱) 純化合併的殘餘物，以提供白色固體之標題化合物 (54 mg, 0.128 mmol, 44.8 % 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δppm 0.25 - 0.57 (m, 4 H) 1.18 (m, 1 H) 1.35 (s, 3 H) 2.62 - 2.71 (m, 3 H) 3.17 - 3.26 (m, 1 H) 3.54 - 3.65 (m, 1 H) 3.68 (d, *J*=11.62 Hz, 1 H) 3.81 (dd, *J*=14.53, 6.95 Hz, 1 H) 3.89 - 4.02 (m, 2 H) 4.07 (dd, *J*=11.62, 3.54 Hz, 1 H) 4.20 (dd, *J*=13.77, 2.40 Hz, 1 H) 6.07 (d, *J*=4.80 Hz, 1 H) 7.49 (d, *J*=8.84 Hz, 2 H) 8.19 (d, *J*=8.84 Hz, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.72 (s, 1 H)。MS [M+H] 發現 423。

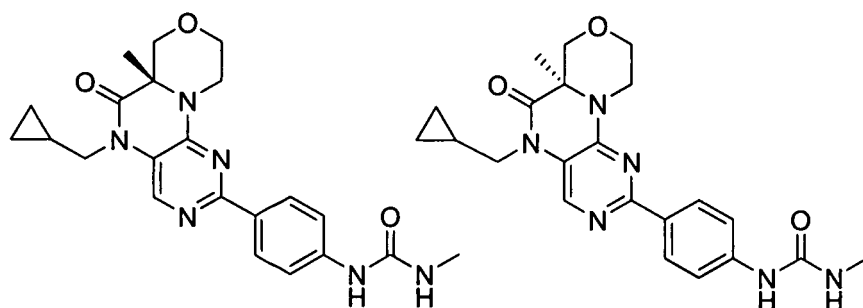
範例 2： 1-(4-(5-(環丙基甲基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-甲脲 TFA 鹽類



將粗製的 2-氯-5-(環丙基甲基)-6a-甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (140 mg, 0.453 mmol)、DMA (2 mL)、1-甲基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)尿素 (188 mg, 0.680 mmol)、 Na_2CO_3 (0.907 ml, 1.814 mmol, 2M) 與 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (16.59 mg, 0.023 mmol) 加入一個裝有磁性攪拌子的微波管。將反應於微波爐內於 110°C 照射 70 分鐘。將反應溶液倒入水中，以醋酸乙酯萃取 3 次，並以飽和 NaCl 清洗有機層，經由 Na_2SO_4 乾燥、過濾，並於真空的情況下濃縮過濾物，以提供殘餘物。經由製備型 LC/MS 純化殘餘物，於 Phenomenex Gemini $5\mu\text{m}$ C18, 75 X 30 mm 管柱，以在水中 (包含 0.05% TFA) 之 25% 乙腈 (包含 0.035% TFA) 沖提，以提供棕褐色固體之標題化合物 (6 mg, 0.014 mmol, 3.13% 產率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.22 - 0.58 (m, 4 H) 1.16 (d, $J=6.82$ Hz, 1 H) 1.35 (s, 3 H) 2.62 - 2.71 (m, 3 H) 3.19 - 3.34 (m, 1 H) 3.54 - 3.65 (m, 1 H) 3.69 (d, $J=11.62$ Hz, 1 H) 3.81 (dd, $J=14.65, 7.07$ Hz, 1 H) 3.89 - 4.04 (m, 2 H) 4.07 (dd, $J=11.37, 4.04$ Hz, 1 H) 4.14 (dd, $J=5.68, 3.41$ Hz, 1 H) 6.11 (d, $J=4.29$ Hz, 1 H) 7.51 (d, $J=8.84$ Hz, 2 H) 8.19 (d, $J=8.84$ Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.80 (s, 1 H). MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 發現 423。

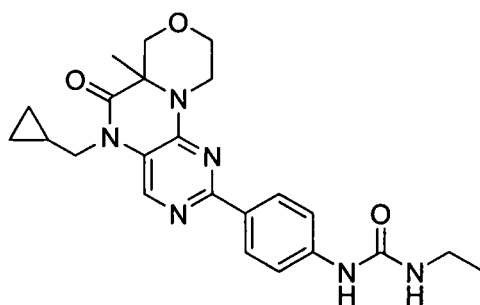
範例 3：(R)-1-(4-(5-(環丙基甲基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-甲脲以及

範例 4：(S)-1-(4-(5-(環丙基甲基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-甲脲



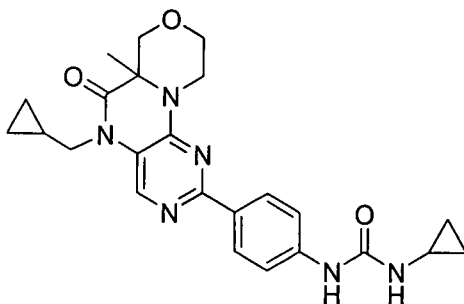
經由 HPLC 分離範例 1 之產物 (20 mg) (Chiralpak AD-H 管柱，流速 = 1.25 mL/min，以在 10mM NH₄OAc 溶液中之 30% 異丙醇沖提)，以提供異構物 1 (2 mg, $t = 1.33$ min) 與異構物 2 (2 mg, $t = 3.48$ min)。

範例 5：1-(4-(5-(環丙基甲基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-乙脲，TFA 鹽類



經由類似範例 1 的方法製備標題化合物，除經由製備型 HPLC 純化標題化合物，其使用 Sunfire Prep 5 μ m C18, 75 X 30 mm 管柱，以在水中 (包含 0.05% TFA) 25-30% 乙腈 (包含 0.035% TFA) 之梯度沖提，以提供淡黃色固體 (12mg, 8.49%)。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ ppm 0.40 - 0.52 (m, 2 H) 0.54 - 0.65 (m, 2 H) 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H) 1.20 - 1.27 (m, 1 H) 1.71 (s, 3 H) 3.26 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H) 3.50 - 3.62 (m, 1 H) 3.64 - 3.72 (m, 1 H) 3.78 - 3.89 (m, 2 H) 3.99 (dd, $J = 14.9, 7.1$ Hz, 1 H) 4.11 - 4.20 (m, 2 H) 4.66 - 4.77 (m, 1 H) 7.63 (d, $J = 9.1$ Hz, 2 H) 8.04 (s, 1 H) 8.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H). MS [M+H] 發現 437。

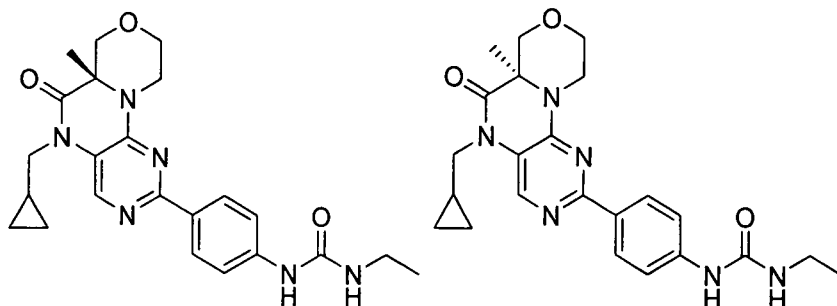
範例 6：1-環丙基-3-(4-(5-(環丙基甲基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素，TFA 鹽類



經由類似範例 1 的方法製備標題化合物，除經由製備型 HPLC 純化標題化合物，其使用 Sunfire Prep 5 μ m C18, 75 X 30 mm 管柱，以在水中（包含 0.05% TFA）之 25-30% 乙腈（包含 0.035% TFA）沖提，以提供淡黃色固體（14 mg, 8.7 %）：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.27 - 0.55 (m, 6 H) 0.58 - 0.70 (m, 2 H) 1.18 (d, *J*=5.05 Hz, 1 H) 1.40 (s, 3 H) 2.56 (d, *J*=6.82 Hz, 1 H) 3.30 (d, *J*=3.54 Hz, 1 H) 3.61 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H) 3.70 (d, *J*=11.37 Hz, 1 H) 3.84 (d, *J*=7.07 Hz, 1 H) 3.89 - 4.12 (m, 3 H) 4.20 - 4.35 (m, 1 H) 6.53 (br. s., 1 H) 7.53 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H) 8.19 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H) 8.33 (s, 1 H) 8.63 (s, 1 H). MS [M+H] 發現 449。

範例 7：(S)-1-(4-(5-(環丙基甲基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-乙脲以及

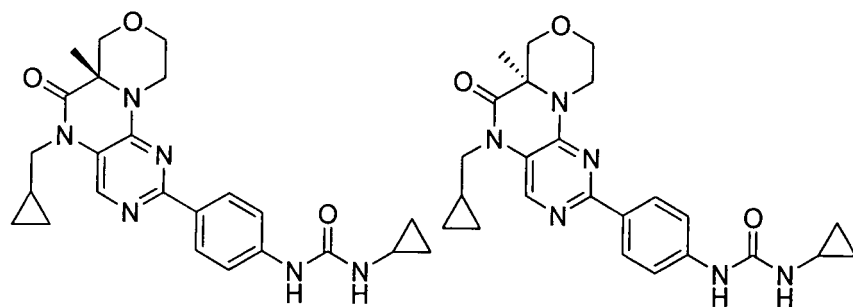
範例 8：(R)-1-(4-(5-(環丙基甲基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-乙脲



經由類似範例 1 的方法製備標題化合物之消旋物，將標題化合物之消旋物經由製備型 HPLC 純化（使用 Sunfire Prep 5 μ m C18, 75 X 30 mm 管柱，以在水中（包含 0.05% TFA）25-25% 乙腈（包含 0.035%TFA）之梯度沖提）。再將消旋物於 ChiralPak AD-H 依掌性分離（5 μ m, 20X250 mm, 在液態 CO₂ 中之 40% MeOH : nPrOH (2:1)），以提供標題化合物。異構物 1 於 ChiralPak AD-H 管柱（5 μ m, 2.1X150 mm, 在液態 CO₂ 中之 40% EtOH（包含 10 mM NH₄OAc））具有停留時間 0.95 分鐘。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₆) δ ppm 0.42 (m, 2 H) 0.55 (m, 2 H) 1.17 (t, *J*=8 Hz, 3 H) 1.21 (m, 1 H) 1.46 (s, 3 H) 3.24 (四重峰, *J*=8 Hz, 2 H) 3.36 (m, 1 H) 3.67 (dt, *J*=12, 4 Hz 1 H) 3.74 (d, *J*=12 Hz, 1 H) 3.84 (dd, *J*=12, 8 Hz, 1 H) 3.98 (dd, *J*=12, 8 Hz, 1 H) 4.10 (d, *J*=12 Hz, 1 H) 4.13 (m, 1 H) 4.30 (dd, *J*=12, 4 Hz, 1 H) 7.46 (d, *J*=8 Hz, 2 H) 8.21 (d, *J*=8 Hz, 2 H) 8.21 (s, 1H). MS [M+H] 發現 437.4。異構物 2 於 ChiralPak AD-H 管柱具有停留時間 2.21 分鐘（5 μ m, 2.1X150 mm, 在液態 CO₂ 中之 40% EtOH（包含 10 mM NH₄OAc））。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₆) δ ppm 0.42 (m, 2 H) 0.55 (m, 2 H) 1.17 (t, *J*=8 Hz, 3 H) 1.21 (m, 1 H) 1.46 (s, 3 H) 3.24 (四重峰, *J*=8 Hz, 2 H) 3.36 (m, 1 H) 3.67 (dt, *J*=12, 4 Hz 1 H) 3.74 (d, *J*=12 Hz, 1 H) 3.84 (dd, *J*=12, 8 Hz, 1 H) 3.98 (dd, *J*=12, 8 Hz, 1 H) 4.10 (d, *J*=12 Hz, 1 H) 4.13 (m, 1 H) 4.30 (dd, *J*=12, 4 Hz, 1 H) 7.46 (d, *J*=8 Hz, 2 H) 8.21 (d, *J*=8 Hz, 2 H) 8.21 (s, 1H). MS [M+H] 發現 437.4。

範例 9：(S)-1-環丙基-3-(4-(5-(環丙基甲基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素以及

範例 10：(R)-1-環丙基-3-(4-(5-(環丙基甲基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素

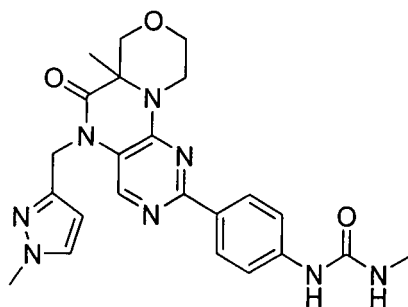


將鈉叔丁醇 (1.32 g, 13.7 mmol) 加入於冰水浴中冷卻之 DMSO (10 mL) 中的 2-氯-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (3 g, 12.47 mmol)。在 15 分鐘攪拌後，讓混合物升溫至室溫並攪拌 45 分鐘。再於 12 分鐘內逐滴加入(溴甲基)環丙烷 (1.27 mL, 13 mmol) 並將生成的混合物於室溫攪拌 15 小時。加入水，並且經由真空過濾收集生成的黃色沉澱，並以水重覆地清洗。將固體置於真空 4 小時，以提供黃色固體之 2-氯-5-(環丙基甲基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4] 噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (3.57 g, 97%)。MS [M+H] 發現 295.2。

將碘甲烷(0.907 mL, 14.54 mmol)加入在 DMSO(28 mL) 中之 2-氯-5-(環丙基甲基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (3.57 g, 12.11 mmol)，並將混合物於冰水浴中冷卻。再加入鈉叔丁醇 (1.39 g, 14.54 mmol)。在 0 °C 攪拌 5 分鐘後，讓混合物升溫至室溫並攪拌 17 小時。將混合物於冰水浴中冷卻並加入更多碘甲烷 (0.378 mL)，接著加入更多鈉叔丁醇 (582 mg)。將混合物升溫至室溫並攪拌 55 分鐘，再封閉並於 50 °C (浴溫) 加熱 1 小時。將反應冷卻至室溫並加入額外的碘甲烷 (3 mL)，再封閉並於 50 °C (浴溫) 加熱另一次 27 分鐘，再於冰水浴中冷卻，並加入更多鈉叔丁醇 (582 mg)。再將混合物升溫至室溫並攪拌 75 分鐘。以水稀釋反應混合物並以 EtOAc 萃取。合併有機層並移除溶劑以提供棕色固體。將固體溶於二氯甲烷並於矽膠純化，以己烷-EtOAc 沖提 (0-50%)，以提供固體之 2-氯-5-(環丙基甲基)-6a-甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (773 mg, 33%)。MS [M+H] 發現 309.2。

將 1-環丙基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)尿素 (0.908 g, 3.0 mmol)、Pd(dppf)Cl₂-二氯甲烷、1,4-二噁烷 (10 mL) 以及 NaHCO₃ (飽和溶液, 5 mL) 加入 2-氯-5-(環丙基甲基)-6a-甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (773 mg, 2.5 mmol), 並在氣球 (1 atm) 下於 100°C (浴溫) 加熱混合物 35 分鐘, 並再於 110 °C 加熱 1 小時又 22 分鐘。於旋轉蒸發器蒸發大部分的溶劑, 以提供殘餘物。以 MeOH 稀釋殘餘物並經由微濾器過濾。將收集的固體重覆以 MeOH 淋洗, 以提供呈淺灰色固體之外消旋產物 (600 mg, 所需產物)。將澄清過濾物以 HPLC 純化 (於水 [包含 0.05% TFA] 中之 25-30% ACN [包含 0.035% TFA], Phenomenex Gemini 5µm C18, 75 X 30 mm 管柱) 以提供額外一批白色固體之外消旋產物 (200 mg)。於 ChiralPak AD-H 管柱進行掌性分離 (5 µm, 20X150 mm, 在液態 CO₂ 中之 45% MeOH:PrOH [2:1]), 以提供白色固體之 (S)-1-環丙基-3-(4-(5-(環丙基甲基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素 (225 mg, 20%)。標題化合物於 ChiralPak AD-H 管柱具有停留時間 1.43 分鐘 (5 µm, 2.1X150 mm, 在液態 CO₂ 中之 40% *i*-PrOH (包含 10 mM NH₄OAc))。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₆) δppm 0.44 (m, 2 H) 0.53 (m, 4 H) 0.75 (m, 2 H) 1.22 (m, 1 H) 1.47 (s, 3 H) 2.60 (m, 1 H) 3.38 (m, 1 H) 3.67 (dt, *J*=12, 4 Hz, 1 H) 3.75 (d, *J*=12 Hz, 1 H) 3.84 (dd, *J*=12, 8 Hz, 1 H) 3.98 (dd, *J*=12, 8 Hz, 1 H) 4.10 (d, *J*=8 Hz, 1 H) 4.13 (m, 1 H) 4.32 (dd, *J*=12, 4 Hz, 1 H) 7.49 (d, *J*=8 Hz, 2 H) 8.21 (s, 1 H) 8.21 (d, *J*=8 Hz, 2 H)。MS [M+H] 發現 449.4。

範例 11: 1-甲基-3-(4-(6a-甲基-5-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素



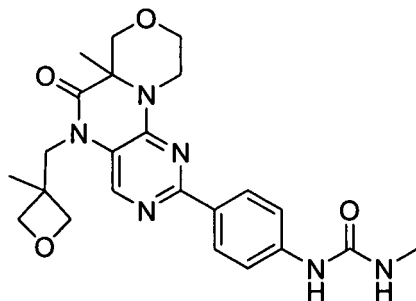
將 3-(氯甲基)-1-甲基-1H-吡唑 (54.3 mg, 0.416 mmol) 加入於 0 °C 之 DMF (2 mL) 中之 2-氯-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (100 mg, 0.416 mmol) 與 K₂CO₃ (115 mg, 0.831 mmol) 的混合物中。將混合物於 0 °C 攪拌 30 分鐘且再於室溫攪拌隔夜。加入水並將混合物以 EtOAc (2X) 萃取。鹼化水溶液層並再以 EtOAc 萃取。經由 MgSO₄ 乾燥合併的有機層，過濾並於真空的情況下蒸發，以提供 2-氯-5-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (104 mg)，其使用於下一步驟而不需進一步純化。MS [M+H] 發現 335。

將 2-氯-5-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (100 mg, 0.299 mmol) 與碘甲烷 (0.037 mL, 0.597 mmol) 於密封之閃爍瓶中之 DMSO (2 mL) 中混合。將混合物冷凍再加入叔丁醇鈉 (57.4 mg, 0.597 mmol) 並以一層 DMSO 覆蓋。將混合物再冷凍再讓其加溫至室溫並攪拌隔夜。加入額外的 1 當量之碘甲烷。在 1 小時之後，以水稀釋反應並萃取入 EtOAc。經由硫酸鎂乾燥有機層，過濾並於真空的情況下蒸發，以提供黃色油狀之 2-氯-6a-甲基-5-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮，其使用而不需進一步純化。MS [M+H] 發現 349。

將 2-氯-6a-甲基-5-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (118 mg)、PdCl₂(dppf) (43.6 mg)、1-甲基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)尿素 (124 mg, 0.447 mmol)、飽和碳酸氫鈉溶液 (1.5 mL)

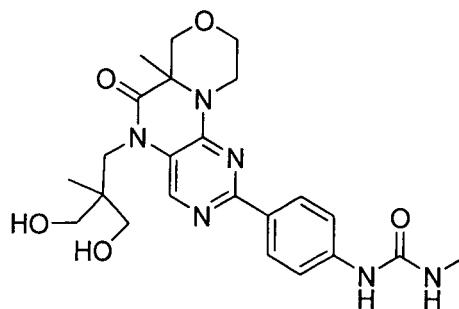
以及 1,4-二噁烷(3 mL)的混合物於 100 °C 微波輻射 45 分鐘。以 2 mL 甲醇稀釋反應混合物，過濾，再以質量觸發製備型 HPLC (mass-triggered preparative HPLC) 純化，於 Phenomenex Gemini 5 μ m C18, 75 X 30 mm 管柱，以在水中 (包含 0.05% TFA) 之 20-30% ACN (包含 0.035%TFA) 沖提，以提供淡黃色固體之標題化合物 (36 mg)。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ ppm 1.72 (s, 3 H) 2.80 (s, 3 H) 3.57 (m, 1 H) 3.70 (m, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 3.89 (d, *J*=12 Hz, 1 H) 4.15 (dd, *J*=12, 4 Hz, 1 H) 4.19 (d, *J*=12 Hz, 1 H) 4.71 (m, 1 H) 4.95 (d, *J*=12 Hz, 1 H) 5.30 (d, *J*=12 Hz, 1 H) 6.24 (d, *J*=4 Hz, 1 H) 7.55 (d, *J*=4 Hz, 1 H) 7.63 (d, *J*=8 Hz, 2 H) 8.07 (d, *J*=8 Hz, 2 H) 8.12 (s, 1 H). MS [M+H] 發現 463。

範例 12：1-甲基-3-(4-(6a-甲基-5-((3-甲基環氧丙-3-基)甲基)-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素



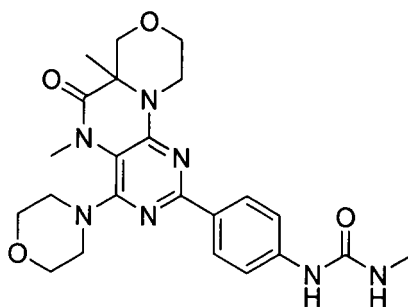
經由類似範例 1 的方法製備標題化合物，於烷基化反應中使用 3-(3-(溴甲基)-3-甲基環氧丙烷)作為反應物，並使用質量觸發製備型 HPLC，以 HPLC 純化(於 Phenomenex Gemini 5 μ m C18, 75 X 30 mm 管柱，以在水中(包含 0.05% TFA)之 25-30% ACN (包含 0.035%TFA) 沖提)。將標題化合物不經分離而帶往下一步驟。

範例 13：1-(4-(5-(3-羥基-2-(羥甲基)-2-甲基丙基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-甲脲



將範例 12 之產物使用質量觸發製備型 HPLC，以 HPLC 純化（於 Phenomenex Gemini 5 μ m C18, 75 X 30 mm 管柱，以在水中（包含 0.05% TFA）之 25-30% ACN（包含 0.035%TFA）沖提）。收集包含環氧丙烷之餾分並還原溶劑，以及經由 HPLC 以相同條件再純化。將包含標題化合物之餾分於真空的情況下蒸發，以提供殘餘物，將其溶解於甲醇作為轉移，再於氮蒸氣下移除溶劑，以提供標題化合物(39 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*4) δ ppm 0.92 (s, 3 H) 1.73 (s, 3 H) 2.80 (s, 3 H) 3.38 - 3.4 (m, 4 H) 3.57 (m, 1 H) 3.69 (m, 1 H) 3.83 (m 2 H) 4.13 - 4.18 (m, 3 H) 4.74 (m, 1 H) 7.64 (d, J=8 Hz, 2 H) 8.10 (d, J=8 Hz, 2 H) 8.63 (s, 1 H). MS [M+H] 發現 471.5。

範例 14： 1-(4-(5,6a- 二甲基 -4- 咪啉基 -6- 氧代 -5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-甲脲



將 2,4,6-三氯-5-硝基嘧啶（1 g, 4.38 mmol）懸浮於 EtOH（10 mL）。加入在水中之 Raney-Nickel[®]2800（1.285 g, 21.89 mmol）並以氫氣清洗管子，並於大氣壓力及室溫下攪拌隔夜。在經由 Celite[®]過濾後，將過濾物蒸發，以提供 1.3 g 的粗製 2,4,6-三氯嘧啶-5-胺。MS [M+H] 發現 200。

將在乙醇（20mL）中之 2,4,6-三氯嘧啶-5-胺（982 mg, 4.95 mmol）、咪啉-3-羧酸（649 mg, 4.95 mmol）以及三乙胺（2.78

mL, 19.79 mmol) 裝入圓底燒瓶。將混合物於 75°C 加熱 3 天再以水稀釋，並以 EtOAc 萃取。經由硫酸鎂乾燥有機層，過濾並於真空的情況下乾燥，以提供 500 mg 之粗製 2,4-二氯-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮，其使用而不需進一步純化。MS [M+H] 發現 275。

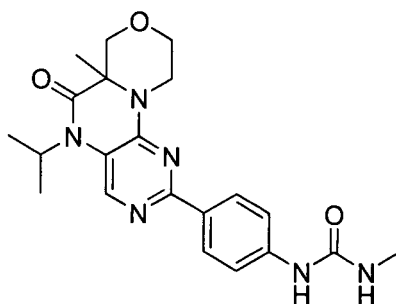
將 2,4-二氯-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (500 mg, 1.818 mmol) 與碘甲烷 (1.134 mL, 18.18 mmol) 在 DMSO (3mL) 中混合。加入叔丁醇 (699 mg, 7.27 mmol) 並將懸浮液於室溫攪拌過夜。再加入 10 當量之碘甲烷並於 50 °C 加熱溶液約 18 小時。以質量觸發製備型 HPLC 純化反應(於 Phenomenex Gemini 5 μ m C18, 75 X 30 mm 管柱，以在水中(包含 0.05% TFA) 之 20-60% ACN (包含 0.035%TFA))，以提供 20 mg 棕褐色固體之 2,4-二氯-5-甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮。 MS [M+H] 發現 289。

將 2,4-二氯-5-甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮(20 mg, 0.069 mmol)與碘甲烷(9.82 mg, 0.069 mmol)於 DMSO (2mL) 中攪拌。冷凍混合物，再以固體加入叔丁醇 (19.94 mg, 0.208 mmol)，接著加入一層 DMSO。將混合物再冷凍，接著讓其加溫至室溫並攪拌 1 小時。以水稀釋反應並以 EtOAc 萃取兩次，合併有機層、經由硫酸鎂乾燥、過濾並於真空下蒸發，以提供 20mg (95%) 白色固體之 2,4-二氯-5,6a-二甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮。MS [M+H] 發現 303。

將 2,4-二氯-5,6a-二甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (20 mg, 0.066 mmol)、三乙胺 (18.44 μ L, 0.132 mmol) 與咪啉 (5.75 μ L, 0.066 mmol) 於室溫在二氯甲烷中混合並於 50 °C 攪拌過週末。於真空下移除溶劑，以提供粗製的 2-氯-5,6a-二甲基-4-咪啉基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮。MS [M+H] 發現 354。

將 2-氯-5,6a-二甲基-4-咪啉基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (23 mg, 0.065 mmol)、1-甲基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)尿素(21.54 mg, 0.078 mmol)、PdCl₂(dppf) (9.51 mg, 0.013 mmol) 以及碳酸氫鈉 (1.5 mL, 飽和溶液) 於 1,4-二噁烷 (3 mL) 中混合。將懸浮液以微波爐於 100°C 輻射加熱 30 分鐘。在過濾後，以質量觸發製備型 HPLC 純化溶液，於 Phenomenex Gemini 5 μ m C18, 75 X 30 mm 管柱，以在水中 (包含 0.05% TFA) 之 20-25% ACN (包含 0.035% TFA) 沖提，以提供淡黃色固體之標題化合物 (5.3 mg 17% 產率)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.57 (s, 3 H) 2.70 (s, 3 H) 2.80 (s, 3 H) 3.34 (m, 1 H) 3.64 (m, 1 H) 3.72-3.86 (m, 9 H) 4.10 (m, 2 H) 4.25 (m, 1 H) 7.51 (d, $J=8$ Hz, 2 H) 7.62 (d, $J=8$ Hz, 2 H)。MS [M+H] 發現 468。

範例：15 1-(4-(5-異丙基-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-甲脲



將丙酮 (1.062 g, 18.29 mmol) 加入包含在 16.5 mL 二氯甲烷中之 2,4-二氯嘓啶-5-胺 (1.0 g, 6.10 mmol) 的 100 mL 燒瓶中。將溶液冷卻至 0°C，接著緩慢加入在 10 mL 二氯甲烷中之四氯化鈦溶液 (0.740 mL, 6.71 mmol)。將混合物於室溫攪拌 2 小時。將氰基硼氫化鈉 (1.150 g, 18.29 mmol) 分成 4 等分於 10 分鐘內加入，並將反應於室溫攪拌 2 小時。以水 (150 mL) 平息反應並以 *t*-BuOMe 萃取 2 次。合併有機層、以 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並於真空下濃縮。將殘餘物溶解於甲醇並於矽石上吸附。使用在二氯甲烷中之 0-10% 甲醇為沖提液，於矽膠上純

化殘餘物。將相對應的餾分於真空下蒸發，以提供 940mg (74%)淡黃色油狀之2,4-二氯-N-異丙基嘧啶-5-胺·MS [M+H] 發現 206。

將 2,4-二氯-N-異丙基嘧啶-5-胺 (940 mg, 4.56 mmol)、味啉-3-羧酸鹽酸鹽 (994 mg, 5.93 mmol)、DIPEA (3.19 mL, 18.25 mmol) 以及 DMSO (8 mL) 裝入圓底燒瓶中。將燒瓶於 100°C 加熱過夜。將溶液以水稀釋並冷藏 2 小時。將水溶液以 EtOAc 萃取 2 次。合併有機層、經由硫酸鎂乾燥、過濾並於真空下蒸發，以提供棕色固體之 2-氯-5-異丙基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮(1.2g)·MS [M+H] 發現 283。

將 2-氯-5-異丙基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮(1.20 g, 4.24 mmol)與碘甲烷(1.324 mL, 21.22 mmol)於 DMSO 中混合。將混合物冷凍，加入叔丁醇 (1.224 g, 12.73 mmol)，覆蓋一層 DMSO 並再冷凍。讓混合物至室溫並攪拌過夜。加入另一當量之叔丁醇和碘甲烷，並將混合物於 30°C 攪拌過夜。以水稀釋溶液並以 EtOAc 萃取 2 次。合併有機層、經由硫酸鎂乾燥、過濾並於真空下蒸發。將殘餘物於矽石上吸附，使用在己烷中之 10-60% EtOAc、接著以二氯甲烷中之 5% 甲醇為沖提液，以管柱層析進行純化。相應的餾分於真空下蒸發以提供 98mg(8%)2-氯-5-異丙基-6a-甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮。MS [M+H] 發現 297。

將 2-氯-5-異丙基-6a-甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮(98 mg, 0.330 mmol)與 1,4-二噁烷(4mL)中之 PdCl₂(dppf)(48.3 mg)、1-甲基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)尿素 (100 mg, 0.363 mmol)以及飽和碳酸氫鈉溶液 (2 mL, 飽和溶液)混合。將懸浮液於 100° C 微波輻射加熱 30 分鐘。過濾懸浮液，以甲醇、接著以 DMSO 清洗固體，並將過濾物於真空下蒸發。以質量觸發製備型 HPLC 純化生成的固體 (於 Phenomenex Gemini 5µm C18, 75 X 30 mm 管柱，以在水中 (包含 0.05% TFA) 之 20-35% ACN (包含

0.035%TFA)沖提)，以提供淡黃色固體之標題化合物(30 mg 22 % 產率)。 ^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 1.55 (m, 6 H) 1.62 (s, 3 H) 2.80 (s, 3 H) 3.50 (td, $J=12$, 4 Hz, 1 H) 3.68 (td, $J=12$, 4 Hz, 1 H) 3.79 (d, $J=12$ Hz, 1 H) 4.14 (m, 1 H) 4.62 (dd, $J=12$, 4 Hz, 1 H) 4.66 (m, 1 H) 7.62 (d, $J=8$ Hz, 2 H) 8.10 (d, $J=8$ Hz, 2H) 8.13 (s, 1H)。MS [M+H] 發現 411。

製備 1：2-氯-5-(環丙基甲基)-6a-甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮

將味啉-3-羧酸 (10 g, 76 mmol) 溶於水中 (50mL) 並冷卻至 5°C。加入 50% 氫氧化鈉溶液 (6.10 g, 76 mmol) 並將反應混合物冷卻回至 5 °C。將額外一批 50% 氫氧化鈉 (7.93g, 99 mmol) 以水稀釋成 22mL 並加入額外的漏斗中。加入氯甲酸苄酯 (65.3 ml, 458 mmol) 至不同額外之漏斗中，並將兩試劑於約 30 分鐘內同時逐滴加入，同時維持反應溫度低於 10°C。當加入完成時，混合物之 pH 為約 6。加入額外的 50% NaOH (1.13g, 14.3 mmol) 以調整 pH 至 9。將反應於 10-15 °C 攪拌 2 小時。以己烷 (2 x 30mL) 萃取反應混合物，以移除過量的氯甲酸苄酯。加入 EtOAc (50 ml) 至水相中。以濃 HCl (10g) 酸化混合物至 pH 約 0。分離有機相並以 EtOAc (3 x 100mL) 萃取水相。將合併的有機溶液濃縮，以提供油狀物。在高度真空下，將產物進一步乾燥過夜，以提供 21.2g 粗製的 4-(苄氧羰基)味啉-3-羧酸，其用於下一步驟而不需進一步純化。針對 $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ 計算[M-H], 264；發現，264。

將 4-(苄氧羰基)味啉-3-羧酸(粗材料, 21.2 g, 約 75 mmol) 溶解於甲醇 (250 mL)。將硫酸 (12.01 ml, 225 mmol) 緩慢加入伴隨劇烈攪拌。注意放熱且在加入後溫度升高至 34°C。一旦完成加入，將反應溶液加熱至 50°C 18 小時。將反應混合物冷卻至室溫並濃縮以移除大部分的甲醇。加入 EtOAc (500mL) 並以水 (150mL)、飽和碳酸氫鈉溶液 (100mL) 以及水 (150mL) 清洗有機溶液。接著濃縮有機溶液，以提供

殘餘物，將其經由矽膠管柱（330g 矽膠，己烷/EtOAc 5:1）純化，以提供 15.9 g 澄清油狀之 4-苄基 3-甲基 咪啉-3,4-二羧酸。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.28-3.57(m, 2H), 3.67(m, 1H), 3.57-3.96(m, 5H), 4.4(dd, 1H), 4.61(dd, 1H), 5.19(m, 2H), 7.32-7.4(m, 5H)。

將 4-苄基 3-甲基咪啉-3,4-二羧酸（13.98 g, 50.1 mmol）與甲基碘（5.70 ml, 91 mmol）溶解於 THF（100 mL）中。將溶液冷卻至 -70°C。將在 THF 中之 NaHMDS 溶液（1 M, 91 ml, 91 mmol）經由針筒於 2 分鐘內加入。將反應溶液於 -40 至 -70 °C 攪拌 5 小時，接著以 MeOH（5 ml）與 HOAc（3.5g）平息。濃縮反應混合物。接著將殘餘物於 EtOAc（400mL）和水（150mL）之間分層。將有機相分離。以 EtOAc（100mL）萃取水相（pH 約 7）。將合併的有機相以水（100mL）清洗。接著濃縮有機溶液以提供油狀物。經由矽膠管柱（220g 矽膠，己烷/EtOAc 5:1）純化殘餘物，以提供 11.6g 油狀之 4-苄基 3-甲基 3-甲基 咪啉-3,4-二羧酸（79% 產率）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.58(s, 3H), 3.23-3.78(m, 9H), 4.99(m, 2H), 7.17-7.27(m, 5H)。

將 4-苄基 3-甲基 3-甲基 咪啉-3,4-二羧酸（7.751 g, 26.4 mmol）溶於 EtOH（100 ml）。接著將 10% Pd/C（1.406 g, 1.321 mmol）加入。將燒瓶以氮吹洗並於引入氫氣前蒸發。然後將混合物於 1 大氣壓的氫氣下氫化 16 小時。通過 Celite® 墊過濾以移除 Pd/C。濃縮該過濾物，以提供油狀之產物。針對 C₇H₁₃NO₃ 計算 MS [M+H], 160; 發現, 160。

將 3-甲基咪啉-3-羧酸甲酯（4.21 g, 26.4 mmol）溶解於 THF（60 mL）以產生澄清溶液。將 2,4-二氯-5-硝基嘧啶（5.13 g, 26.4 mmol）加入，並將溶液冷卻至 -10°C。將二異丙基乙基胺（6.93 ml, 39.7 mmol）加入，同時維持溫度於 -8 至 -10°C。將反應於 0°C 攪拌 4 小時並於室溫攪拌 16 小時。於減壓下移除溶劑。將 EtOAc（120mL）加入，並以水（3 x 30mL）清洗混

合物。將有機溶液濃縮以提供 8.4g 油狀粗製之 4-(2-氯-5-硝基嘍啶-4-基)-3-甲基咪啉-3-羧酸甲酯。將粗材料用於下一步驟而不需進一步純化。針對 $C_{11}H_{13}ClN_4O_5$ 計算 MS [M+H], 317; 發現, 317。

將 4-(2-氯-5-硝基嘍啶-4-基)-3-甲基咪啉-3-羧酸甲酯 (粗材料, 8.4 g, 約 20 mmol) 與乙醯丙酮氧鈣 (0.7g, 2.64mmol) 於 THF (80 mL) 中混合。將反應混合物於 35°C、1 大氣壓的氫氣下氫化 18 小時。將起始材料消耗。將反應混合物冷卻至室溫。將 MeOH (10 mL) 加入至反應混合物並攪拌 10 分鐘。將混合物通過 Celite® 墊過濾。以 THF (60mL) 和 MeOH (10mL) 之混合物清洗 Celite® 墊兩次, 接著以二氯甲烷 (80mL) 和甲醇 (20mL) 清洗三次。以清洗合併過濾物並濃縮至約 30ml 之沉澱出固體的點。加入 EtOAc (40mL) 並攪拌混合物 10 分鐘。經由過濾收集固體, 以 EtOAc (50mL) 清洗以提供 2.54g 之 2-氯-6a-甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並 [3,4-h] 喋呤-6(5H)-酮。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.44(s, 3H), 3.23(m, 1H), 3.53(m, 1H), 3.69(d, 1H), 3.88-3.99(m, 3H), 7.67(s, 1H), 10.98(s, 1H)。

將 2-氯-6a-甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並 [3,4-h] 喋呤-6(5H)-酮 (0.846 g, 3.32 mmol) 與 (溴甲基) 環丙烷 (0.672 g, 4.98 mmol) 於 DMSO (5 mL) 中混合。將碳酸鉀 (0.918 g, 6.64 mmol) 加入。於室溫攪拌混合物 30 分鐘, 接著於 35°C 攪拌 2 小時。將 EtOAc (40mL) 加入, 接著加入水 (30mL)。將水相分離並以 EtOAc (2 x 30mL) 萃取。以水 (2 x 20mL) 清洗合併的有機層。濃縮有機溶液至接近乾燥之沉澱出固體的點。加入 EtOAc (5mL) 與己烷 (20mL) 並攪拌混合物 20 分鐘。經由過濾收集固體, 以提供 1.35g 白色固體之產物。將母液濃縮和結晶, 以提供另一為第二收穫之 0.28g 化合物。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.34(m, 2H), 0.46(m, 2H), 1.13(m, 1H), 1.39(s,

3H), 3.21(m, 1H), 3.55(m, 1H), 3.66(d, 1H), 3.77(m, 1H), 3.85-4.02(m, 4H), 8.20(s, 1H)。

製備 2：3-甲基咪啉-3-羧酸甲酯

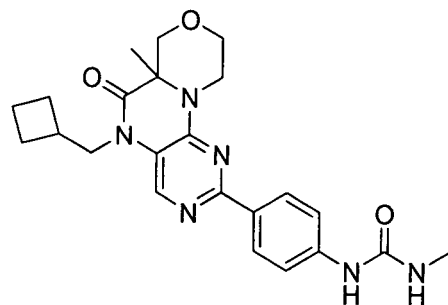
將 4-苄基-5-(羥甲基)-5-甲基咪啉-3-酮 (11.75 g, 0.05 mol) 醋酸乙酯 (75 mL) 與水中之溴化鉀 (0.5 M, 10 mL) 合併，接著加入 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基 (0.16 g, 1 mmol)。於 5 °C、pH 8.0-10.0，在 30 分鐘內，將在水中之 12% NaClO 溶液 (39 g, 62.5 mmol) 逐滴加入混合物中，經由加入 35% 鹽酸調整 pH 至 5.0，30 分鐘後，加入 35% 鹽酸來調整 pH 至 5.0，接著於 30 分鐘內加入在水中之 25% NaClO₂ 溶液 (22.7 g, 62.5 mmol)。於室溫繼續攪拌 3 小時。經由以醋酸乙酯萃取而回收產物，以鹽水清洗，以提供 4-苄基-3-甲基-5-氧代咪啉-3-羧酸。

將 4-苄基-3-甲基-5-氧代咪啉-3-羧酸 (1 當量) 溶解於 MeOH (10 倍體積) 並攪拌。逐滴加入硫酸 (3 當量)。於 50°C 加熱 24 小時。冷卻至室溫並濃縮。加入 EtOAc (25 倍體積)、以水 (7 倍體積)、接著以飽和 NaHCO₃ 溶液 (5 倍體積)、然後以水 (7 倍體積) 清洗。乾燥 EtOAc 層並濃縮，以提供 4-苄基-3-甲基-5-氧代咪啉-3-羧酸甲酯。

將 4-苄基-3-甲基-5-氧代咪啉-3-羧酸甲酯溶解於 THF (10 倍體積) 並冷卻至 0°C。加入硼烷二甲基磺醯複合物 (1.5 當量) 並使其升溫至室溫。加入水 (5 倍體積)，接著加入 EtOAc (10 倍體積)。分離有機層、以飽和 NaCl 溶液清洗、經由硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮以提供 4-苄基-3-甲基咪啉-3-羧酸甲酯。

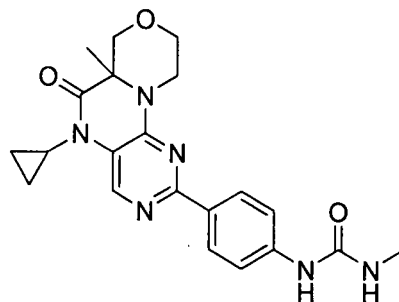
將 4-苄基-3-甲基咪啉-3-羧酸甲酯溶解於 EtOH (10 倍體積) 並加入 10% Pd/C (0.1 當量)。氫化 16 小時，通過 Celite® 過濾並濃縮以提供標題化合物。

範例 16：1-(4-(5-(環丁基甲基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苄基)-3-甲脲



除了經由矽膠管柱層析（以在氯仿中 2%至 5%梯度之 MeOH 沖提）純化標題化合物外，以與範例 1 類似的方法製備標題化合物，以提供灰白色固體之標題化合物（15 mg, 17% 產率）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.27 (s, 3 H) 1.61 - 1.79 (m, 4 H) 1.80 - 1.96 (m, 2 H) 2.51 - 2.67 (m, 4 H) 3.10 - 3.19 (m, 1 H) 3.45 - 3.64 (m, 2 H) 3.83 - 4.05 (m, 4 H) 4.11 (m, 1 H) 5.92 - 6.08 (m, 1 H) 7.35 - 7.47 (d, *J*=8.0 Hz, 2 H) 8.05 - 8.14 (d, *J*=8.0 Hz, 2 小時) 8.18 (s, 1 H) 8.63 (s, 1 H)。MS [M+H] 發現 437。

範例 17：1-(4-(5-環丙基-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-*h*]喋呤-2-基)苯基)-3-甲脲



將 2,4-二氯-5-氟嘧啶 (0.835 g, 5 mmol)、DMSO (1 mL)、咪啉-3-羧酸 (0.656 g, 5.00 mmol) 以及 DIPEA (3.49 ml, 20.00 mmol) 加入裝有磁性攪拌子的圓底燒瓶。將反應於 80° C 攪拌 10 分鐘，接著冷卻至室溫，加入 HATU (2.85 g, 7.50 mmol)、然後加入環丙胺 (0.526 ml, 7.50 mmol) 並接著於 80° C 加熱反應混合物 2 小時。於完成時將反應懸浮於水中並過濾。以水、少量的乙醇與二乙基醚連續清洗收集的固體。將固體於真

空下乾燥 16 小時，以提供白色固體之 4-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-N-環丙基咪啉-3-甲醯胺 (0.325 g, 1.081 mmol, 21.62 % 產率)。

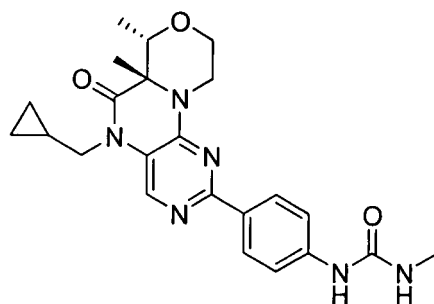
將 4-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-N-環丙基咪啉-3-甲醯胺 (325 mg, 1.081 mmol)、DMF (5 mL) 與 Cs_2CO_3 (528 mg, 1.621 mmol) 加入裝有磁性攪拌子的閃爍管。將反應於 60°C 攪拌 16 小時。將反應溶液倒入水中，以醋酸乙酯萃取三次並將合併的有機層以飽和 NaCl 清洗。將有機層以 Na_2SO_4 乾燥、過濾並於真空下乾燥，以提供黃色固體。將粗材料以二乙基醚清洗並過濾，以提供白色固體之 2-氯-5-環丙基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (121 mg, 0.431 mmol, 39.9 % 產率)。MS [M+H] 發現 281。

將 2-氯-5-環丙基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (121 mg, 0.431 mmol)、DMSO (2 mL) 與碘甲烷 (0.032 ml, 0.517 mmol) 加入裝有磁性攪拌子的圓底燒瓶。將混合物冷卻至 0°C 並加入叔丁醇鈉 (49.7 mg, 0.517 mmol)，並使其於 20°C 攪拌 16 小時。將反應溶液懸浮於水中並過濾沉澱物。以少量的乙醇與二乙基醚連續清洗收集的固體。收集固體並於真空下乾燥，以提供為棕褐色固體之 2-氯-5-環丙基-6a-甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (100 mg, 0.339 mmol, 79 % 產率)。MS [M+H] 發現 295。

將 2-氯-5-環丙基-6a-甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (100mg, 0.339 mmol)、1,4-二噁烷 (2 mL)、1-甲基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)尿素 (141 mg, 0.509 mmol)、 NaHCO_3 (585 μl) 接著 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (12.41 mg, 0.017 mmol) 加入裝有磁性攪拌子的微波管。將反應於 100°C 微波輻射加熱 40 分鐘。於完成時，將反應溶液倒入水中並過濾沉澱物。以水、少量的乙醇醚連續清洗收集的固體並於真空下乾燥，以提供固體。將此固體以矽膠層析 (以在氯仿中 2% 至 5% 梯度之 MeOH) 進一步純化。收集餾分並

於真空下濃縮，以提供白色固體之標題化合物 (27 mg, 0.066 mmol, 19.48 % 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₄, D₂O) δ ppm 0.55 (m, 1 H) 0.78 - 0.92 (m, 1 H) 1.01 - 1.11 (m, 1 H) 1.12 - 1.24 (m, 2 H) 1.45 (s, 3 H) 2.65 (s, 3 H) 2.78 (s, 1 H) 3.26 - 3.40 (m, 1 H) 3.55 (m, 1 H) 3.70 (d, *J*=11.6 Hz, 1 H) 3.93 (d, *J*=11.4 Hz, 1 H) 4.02 (m, 1 H) 4.30 - 4.39 (m, 1 H) 7.54 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H) 8.08 - 8.16 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H) 8.20 (s, 1 H)。MS [M+H] 發現 409。

範例 18：1-(4-((6*a*S,7*S*)-5-(環丙基甲基)-6*a*,7-二甲基-6-氧代-5,6,6*a*,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-*h*]喋呤-2-基)苯基)-3-甲脲



將苯甲醛 (14 mL, 123 mmol) 加入在 NaOH (50%, 70 mL) 中之 (2*R*,3*S*)-2-胺基-3-羥基丁酸 (14.7g, 123 mol)。於室溫下，將白色泥狀物攪拌 18 小時，接著冷卻至 0 °C。於 10 分鐘內分兩批加入 NaBH₄ (675 mg, 17.9mmol)。將冷浴移除並於室溫下將厚泥狀物攪拌 40 分鐘，加入額外的 NaBH₄ (659 mg, 17.4 mmol) 且於 0 °C 攪拌 40 分鐘。加入苯甲醛 (10 mL, 99 mmol)，冷卻至 0 °C，並加入額外的 NaBH₄ (700 mg, 18.5mmol)。在 5 分鐘後，升溫至室溫並攪拌 2 小時。以 (濃) HCl 酸化反應混合物至 pH 約 3，並接著過濾沉澱物，以冷水清洗並乾燥，以提供白色固體之(2*R*, 3*S*)-2-(苄基胺基)-3-羥基丁酸 (3.4 g, 13.2%)。MS [M+H] 發現 210。

將(2*R*,3*S*)-2-(苄基胺基)-3-羥基丁酸、HCl (3.4 g, 13.84 mmol)、水 (20 mL) 與氫氧化鈉 (1.937 g, 48.4 mmol) 加入

裝有磁性攪拌子之圓底燒瓶並冷卻至 0° C。逐滴加入 2-氯乙醯氯 (2.201 ml, 27.7 mmol)。將反應於 2 小時內加溫至 20° C。以 6 N HCl 中和反應溶液至 pH 約 2。以醋酸乙酯萃取反應溶液，並以飽和 NaCl 清洗。收集有機層，經由 Na₂SO₄ 乾燥、過濾、於真空下濃縮，以提供白色固體之 (2S,3R)-4-苄基-2-甲基-5-氧代咪啉-3-羧酸 (3.04g, 88%)。MS [M+H] 發現 250。

將 (2S,3R)-4-苄基-2-甲基-5-氧代咪啉-3-羧酸 (1 g, 4.01 mmol)、EtOH (20 mL) 與亞硫醯氯 (1.155 ml, 16.05 mmol) 加入裝有磁性攪拌子之圓底燒瓶。將反應於 20° C 攪拌 72 小時。於真空下濃縮以提供粗製的油狀物。經由矽膠管柱層析純化油狀物 (使用 Moritex SI-60 尺寸 60-半管柱，以在己烷中之 20% EtOAc 沖提)。收集產生的餾分並於真空下濃縮，以提供白色固體之 (2S,3R)-4-苄基-2-甲基-5-氧代咪啉-3-羧酸乙酯 (683 mg, 2.46 mmol, 61.4% 產率)。MS [M+H] 發現 278。

於 0° C 下，將 BH₃SMe₂ (0.350 ml, 3.69 mmol) 加入在 THF (6 mL) 中之 (2S,3R)-4-苄基-2-甲基-5-氧代咪啉-3-羧酸乙酯 (683 mg, 2.463 mmol)。將反應於 20° C 攪拌 16 小時。於 0° C 以水平息反應溶液。分離液層並以醋酸乙酯萃取水層。以飽和 NaCl 清洗合併的有機層。收集有機層、以 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並於真空下濃縮，以提供粗製之油狀物。經由矽膠管柱層析純化油狀物 (使用 Moritex SI-60 尺寸 20 管柱，以在己烷中之 10-20% 梯度 EtOAc 沖提)。收集產生的餾分並於真空下濃縮，以提供無色油狀之 (2S,3R)-4-苄基-2-甲基咪啉-3-羧酸乙酯 (683 mg, 2.59 mmol, 105% 產率(包含殘餘溶劑))。MS [M+H] 發現 264。

將 (2S,3R)-4-苄基-2-甲基咪啉-3-羧酸乙酯 (648 mg, 2.461 mmol)、乙醇 (5 mL) 與 Pd(OH)₂ (34.6 mg, 0.246 mmol) 於圓底燒瓶合併。將混合物劇烈攪拌並使用家用真空以空氣清洗並接著加入 H₂ (三次)。將反應於 20° C 攪拌 16 小時。轉移至 Parr® 震盪器並加壓至 50 psi (345 kPa) 的 H₂ 並震盪 2

小時。經由 Celite® 墊過濾懸浮物並以乙醇 (5 mL) 清洗。於真空下濃縮過濾物，以提供於置放後呈黃色晶體之 (2S,3R)-2-甲基咪啉-3-羧酸乙酯 (386 mg, 2.229 mmol, 91 % 產率)。

將 (2S,3R)-2-甲基咪啉-3-羧酸乙酯 (383 mg, 2.211 mmol)、DMF (3 mL)、2,4-二氯嘧啶-5-胺 (363 mg, 2.211 mmol)、接著 DIEA (0.386 ml, 2.211 mmol) 加入裝有磁性攪拌子之閃爍管中。將反應於 80° C 攪拌 16 小時。將 NaOH (2 mL, 2.5N) 加入並於 110° C 繼續加熱 2 小時。在冷卻至室溫後，加入 Boc₂O (2 當量) 並攪拌 16 小時。以 HCl (6N) 酸化反應至 pH 約 2。將反應混合物倒入醋酸乙酯中，並以水、鹽水連續清洗，然後經由 Na₂SO₄ 乾燥，並於真空下濃縮，以提供粗製之油狀物。在放置 16 小時後，形成晶體。過濾晶體並以醚清洗，以提供棕色固體之 (6aR,7S)-2-氯-7-甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (128 mg, 0.503 mmol, 22.73 % 產率)。將母液以 TFA 處理，以提供粗製之 (2S,3R)-2-甲基咪啉-3-羧酸，TFA (145 mg, 0.559 mmol, 25.3 % 產率)，其與在 DMF (1 mL) 中之 2,4-二氯嘧啶-5-胺 (164 mg, 1 mmol) 與 DIEA (0.524 ml, 3.00 mmol) 合併。將反應於 80° C 加熱 16 小時。將反應溶液倒入醋酸乙酯中，並以水與鹽水連續清洗，經由 Na₂SO₄ 乾燥有機層，於真空下濃縮，以提供棕色油狀物。使油狀殘餘物放置 16 小時，以提供固體，將其過濾並以醚淋洗，以提供 (6aR,7S)-2-氯-7-甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (77 mg, 0.302 mmol, 30.2 % 產率)。MS [M+H] 發現 255。

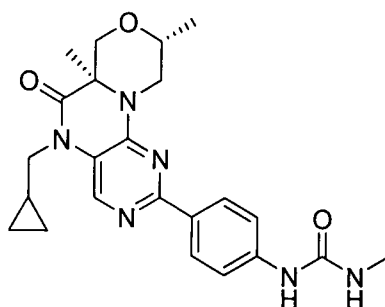
將鈉叔丁醇 (0.035 g, 0.363 mmol) 加入在 DMSO (1 mL) 中之 (6aR,7S)-2-氯-7-甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (0.077 g, 0.302 mmol) 並於 0° C 攪拌 10 分鐘。將(溴甲基)環丙烷(0.034 ml, 0.333 mmol)加入 DMSO(100 μL) 中，並使反應於 25° C 攪拌 16 小時。加入額外的(溴甲基)環丙烷 (0.034 ml, 0.333 mmol) 並加溫至 60° C 2 小時。將反應溶

液倒入水中，以醋酸乙酯萃取並以鹽水清洗。經由 Na_2SO_4 乾燥有機層、過濾並於真空下濃縮，以提供粗製之殘餘物 (93mg, 100%)。將殘餘物用於下一步驟而不需進一步純化。MS [M+H] 發現 309。

於 0°C 將鈉叔丁醇 (0.043 g, 0.452 mmol) 加入在 DMSO (1 mL) 中之 (6aR,7S)-2-氯-5-(環丙基甲基)-7-甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (0.093 g, 0.301 mmol) 與碘甲烷 (0.038 ml, 0.602 mmol)。使反應加溫至 25°C 並攪拌 2 小時。將反應溶液倒入水中，以醋酸乙酯萃取並以鹽水清洗。經由 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾並於真空下濃縮，以提供粗製之殘餘物 (98mg, 100%)。將殘餘物用於下一步驟而不需進一步純化。MS [M+H] 發現 323。

將粗製的 (6aS,7S)-2-氯-5-(環丙基甲基)-6a,7-二甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (98 mg, 0.304 mmol)、1,4-二噁烷 (1.5 mL)、1-甲基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)尿素 (126 mg, 0.455 mmol)、飽和 NaHCO_3 (0.500 mL) 與 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (11.11 mg, 0.015 mmol) 加入裝有磁性攪拌子的微波管中。將反應於 100°C 微波輻射 40 分鐘。將反應溶液倒入飽和 NaCl 中並以醋酸乙酯萃取三次。收集有機層、經由 Na_2SO_4 乾燥、過濾並於真空下濃縮以提供棕色殘餘物。將殘餘物經由製備型 HPLC (使用 Sunfire Prep $5\mu\text{m}$ C18, 75 X 30 mm 管柱，以在水中 (包含 0.05% TFA) 之 20-30% ACN (包含 0.035% TFA) 沖提) 純化，以提供淺棕色固體之標題化合物 (6.8 mg, 0.016 mmol, 5.13 % 產率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{METHANOL-}d_4$) δ ppm 0.46 (m, 2 H) 0.60 (m, 2 H) 1.20 - 1.25 (m, 1 H) 1.41 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H) 1.92 (s, 3 H) 2.81 (s, 3 H) 3.53 - 3.67 (m, 1 H) 3.79 - 3.87 (m, 1 H) 3.91 (d, $J=7.0$ Hz, 2 H) 3.99 - 4.11 (m, 1 H) 4.27 (d, $J=6.6$ Hz, 1 H) 4.87 - 5.00 (m, 1 H) 7.65 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H) 7.97 (s, 1 H) 8.11 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H)。MS [M+H] 發現 437。

範例 19： 1-(4-((6aR,9R)-5-(環丙基甲基)-6a,9-二甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-甲脒



將 1-苄基 2-甲基氮丙啶-1,2-二羧酸 (1 g, 4.25 mmol)、二氯甲烷 (12 mL)、(R)-1-氯-2-丙醇 (0.76 mL, 8.50 mmol) 與二乙基合三氟硼烷 (0.05 mL, 0.398 mmol) 加入 100 mL 燒瓶中。將混合物於室溫攪拌 15 分鐘。於真空下移除溶劑，並將殘餘物於矽膠上純化，以己烷-EtOAc (0-50%) 沖提，以提供 (R)-2-(苄氧羰基胺基)-3-(1-氯丙基-2-基氧基)丙酸甲酯 (583 mg, 41%)。MS [M+H] 發現 330.2。

將單水合氫氧化鋰 (223 mg, 5.30 mmol) 加入在 THF-H₂O (8 mL-4 mL) 中之 (R)-2-(苄氧羰基胺基)-3-(1-氯丙基-2-基氧基)丙酸甲酯 (583 mg, 1.77 mmol)。將混合物於室溫下攪拌 25 分鐘。於真空下 移除 THF，並以 EtOAc 萃取混合物，並經由 Na₂SO₄ 乾燥。移除溶液，以提供油狀粗製之 (R)-2-(苄氧羰基胺基)-3-(1-氯丙基-2-基氧基)丙酸。MS [M+H] 發現 316.2。

將鈀碳 (10 wt%，催化量) 加入在 MeOH (10 mL) 中之 (R)-2-(苄氧羰基胺基)-3-(1-氯丙基-2-基氧基)丙酸。將混合物於 H₂ (1 atm) 攪拌 2.5 小時並通過 Celite® 栓塞過濾，並以 MeOH 淋洗。移除溶劑以提供灰白色固體之 (R)-2-胺基-3-(1-氯丙基-2-基氧基)丙酸 (308 mg, 96%)。MS [M+H] 發現 182.1。

將 Et₃N (0.461 mL, 3.28 mmol) 加入在 MeOH (10 mL) 中之 (R)-2-胺基-3-(1-氯丙基-2-基氧基)丙酸 (298 mg, 1.64

mmol) 溶液。將混合物裝上冷凝器並於 80 °C (浴溫) 回流 16 小時。加入更多 MeOH (10 mL)，接著加入 Et₃N (0.922 mL, 6.56 mmol)。將燒瓶以橡膠塞密封並於 100 °C (浴溫) 加熱 5 小時。接著加入 2,4-二氯嘧啶-5-胺 (296 mg, 1.80 mmol)，接著加入更多 Et₃N (0.922 mL, 6.56 mmol)。於室溫 30 分鐘後，以橡膠塞密封燒瓶並於 100 °C (浴溫) 加熱 15 小時。移除溶劑並將殘餘物裝於矽膠並以管柱層析純化，以己烷-EtOAc (20-70%) 沖提。獲得固體之所需產物 (R)-2-氯-9-甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (173 mg, 含有一些不純物)。MS [M+H] 發現 255.1。

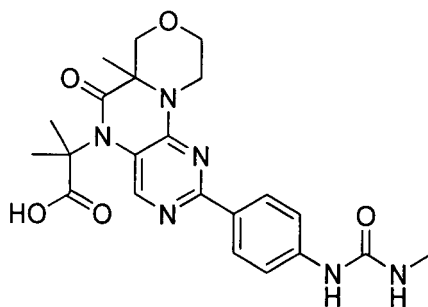
於 0 °C 將氫化鈉 (21 mg, 0.526 mmol, 於油中 60%) 加入在 DMF (2.5 mL) 中之 (R)-2-氯-9-甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (103 mg, 0.404 mmol) 的溶液。在 0 °C 35 分鐘後，加入(溴甲基)環丙烷 (0.051 mL, 0.526 mmol)。將混合物於 0 °C 攪拌 30 分鐘，接著於室溫攪拌 45 分鐘，然後密封並於 90 °C (浴溫) 加熱 2 小時。加入更多 (溴甲基)環丙烷 (0.250 mL)，並於 90 °C 加熱另外的 24 小時。將混合物冷卻至室溫，並加入更多氫化鈉 (過量)，接著加入 (溴甲基)環丙烷 (0.1 mL)。於 90 °C 繼續加熱另外的 6 小時。接著，混合物以 EtOAc 和水稀釋、以 EtOAc (3X) 萃取、並經由 Na₂SO₄ 乾燥。於真空下移除溶劑，以提供棕色油狀粗製之 (R)-2-氯-5-(環丙基甲基)-9-甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (124 mg)。MS [M+H] 發現 309.2。

將碘甲烷 (0.25 mL, 4 mmol) 和 DMSO (2 mL) 加入 (R)-2-氯-5-(環丙基甲基)-9-甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (124 mg, 粗製的)。將混合物冷卻至 0 °C 並接著到 -78 °C，並加入叔丁醇鈉 (0.154 g, 1.6 mmol)，接著加入更多 DMSO (0.7 mL)。移去冷浴，於室溫攪拌混合物 14 小時、接著以 EtOAc 和水稀釋、以 EtOAc 萃取、並經由 Na₂SO₄ 乾燥。移除溶劑以提供粗製之 (R)-2-氯-5-(環丙基甲基)-6a,9-

二甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮。 MS [M+H] 發現 323.3。

將 1-甲基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)尿素 (0.133 g, 0.48 mmol)、Pd(dppf)Cl₂-二氯甲烷、1,4-二噁烷 (1.2 mL) 與 NaHCO₃ (飽和溶液, 0.6 mL) 加入包含(R)-2-氯-5-(環丙基甲基)-6a,9-二甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮(約 0.4 mmol)的微波管中。將其於 100°C 微波加熱 1 小時 45 分鐘, 然後常規地於 100 °C (浴溫) 3 小時。將混合物以 MeOH 稀釋、通過微濾器。以 HPLC (Phenomenex Gemini 5µm C18, 75 X 30 mm 管柱, 在包含 10mM NH₄HCO₃ 的水中之 40-60% AcCN) 純化過濾物, 以提供包含標題產物之混合物, 其進一步純化並於 ChiralPak AD-H 解析 (5 µm, 10X250 mm, 在液態 CO₂ 中之 25-25% MeOH) 以提供白色固體之標題化合物 (2.1 mg) 並於 ChiralPak AD-H 管柱具有停留時間 5.20 分鐘 (5 µm, 2.1X150 mm, 在液態 CO₂ 中之 26% MeOH)。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₆) δppm 0.4 - 0.56 (m, 4 H) 1.22 (m, 1 H) 1.34 (d, *J*=4 Hz, 3 H) 1.44 (s, 3 H) 2.79 (s, 3 H) 2.95 (dd, *J*=16, 12 Hz, 1 H) 3.73 (m, 1 H) 3.82 (m, 2 H) 3.95 (m, 1 H) 4.12 (d, *J*=12 Hz, 1 H) 4.35 (dd, *J*=12, 4 Hz, 1 H) 7.46 (d, *J*=8 Hz, 2 H) 8.19m (s, 1 H) 8.20 (d, *J*=8 Hz, 2 H)。MS [M+H] 發現 437.4。

範例 20: 2-甲基-2-(6a-甲基-2-(4-(3-甲基脲)苯基)-6-氧代-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-5(6H)-基)丙酸 TFA 鹽類



將 K_2CO_3 (1.64 g, 11.9 mmol) 加入在 DMF (14 mL) 中之 2-氯-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (952 mg, 3.96 mmol)、2-碘醋酸乙酯 (1.27 g, 5.93 mmol) 的混合物，並將反應混合物於室溫攪拌 1 小時。將反應混合物於真空下濃縮以移除 DMF。將殘餘物於 EtOAc 和水之間分層。將相分離並以 EtOAc 萃取水相。將合併的有機相以水與飽和 NaCl 溶液連續清洗、接著經由 Na_2SO_4 乾燥、過濾並於真空下濃縮以提供粗製之固體。將殘餘固體經由矽膠層析 (己烷/醋酸乙酯, 19:1 至 1:1) 以提供淡黃色的固體。將固體以己烷/醋酸乙酯 (4:1) 研碎、經由過濾收集、以己烷/醋酸乙酯 (5:1) 淋洗並乾燥，以提供白色固體之 2-(2-氯-6-氧代-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-5(6H)-基)醋酸乙酯 (953 mg, 2.92 mmol, 74% 產率)。MS [M+H] 發現 327。

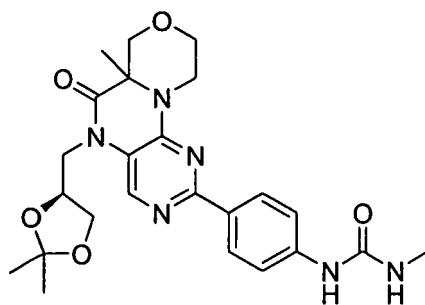
將叔丁醇鈉 (907 mg, 9.43 mmol) 於 0 °C 加入在 DMSO (10 mL) 中之 2-(2-氯-6-氧代-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-5(6H)-基)醋酸乙酯 (440 mg, 1.35 mmol) 與碘甲烷 (1.26 ml, 20.2 mmol) 的混合物中。將冰浴移除，並將反應混合物於室溫攪拌 16 小時。將反應混合物倒入水中，並以 EtOAc 萃取。合併的有機相經由 Na_2SO_4 乾燥、過濾並於真空下濃縮，以提供粗製之固體。將固體經由矽膠層析 (己烷/醋酸乙酯, 19:1 至 1:1) 純化，於真空下濃縮以提供粗製之固體，其經由 Purif 2 (L) (矽膠, 己烷/醋酸乙酯, 19:1 至 1:1) 純化，以提供 2-(2-氯-6a-甲基-6-氧代-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-5(6H)-基)-2-甲基丙酸乙酯 (266.9 mg, 53% 產率) 與 2-(2-氯-6a-甲基-6-氧代-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-5(6H)-基)-2-甲基丙酸甲酯 (82.6 mg, 17% 產率)。MS [M+H] 針對 2-(2-氯-6a-甲基-6-氧代-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-5(6H)-基)-2-甲基丙酸甲酯，發現 355。

將 1 N NaOH 水溶液 (0.698 ml, 0.698 mmol) 加入在 THF (6 mL) 和 MeOH (3 mL) 中之 2-(2-氯-6a-甲基-6-氧代

-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-5(6H)-基)-2-甲基丙酸甲酯 (82.6 mg, 0.233 mmol) 的懸浮液中，並將混合物攪拌 2 天。在加入額外的 THF (20 mL) 和 MeOH (10 mL) 之後，將混合物攪拌 16 小時並於真空下濃縮，以提供粗製之 2-(2-氯-6a-甲基-6-氧代-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-5(6H)-基)-2-甲基丙酸，其用於下一步驟而不需進一步純化。MS [M+H] 發現 341。

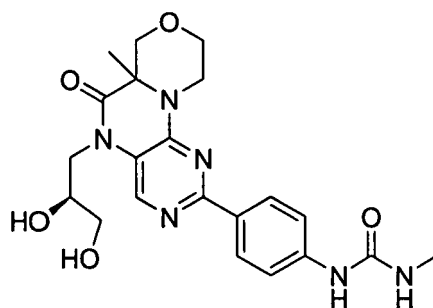
將 1-甲基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)尿素 (0.077 g, 0.28 mmol)、Pd(dppf)Cl₂-二氯甲烷、1,4-二噁烷 (3 mL) 與 NaHCO₃ (飽和, 1.5 mL) 加入粗製之 2-(2-氯-6a-甲基-6-氧代-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-5(6H)-基)-2-甲基丙酸 (79 mg, 約 0.233 mmol, 為與其甲酯之混合物)。將其在充滿空氣之氣球 (1 atm) 下於 100°C (浴溫) 加熱 1.5 小時，並接著加入 LiOH·H₂O (100 mg) 並繼續於 80 °C (浴溫) 加熱 1 小時又 40 分鐘。以水和 MeOH 稀釋混合物、通過微濾器。將過濾物以濃 HCl (0.1 mL) 酸化至 pH < 7，接著於 HPLC 純化 (在水 [包含 0.05% TFA] 中之 20-20% 的 AcCN [包含 0.035% TFA], Phenomenex Gemini 5µm C18, 75 X 30 mm 管柱)，以提供澄清半固體狀之 2-甲基-2-(6a-甲基-2-(4-(3-甲基脲)苯基)-6-氧代-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-5(6H)-基)丙酸 (10.2 mg)。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₆) δ ppm 1.55 (s, 3 H) 1.68 (s, 3 H) 1.81 (s, 3 H) 2.80 (s, 3 H) 3.49 (m, 1 H) 3.69 (dd, *J*=12, 4 Hz, 1 H) 3.74 (d, *J*=12 Hz, 1 H) 4.05 (d, *J*=12 Hz, 1 H) 4.15 (dd, *J*=12, 4 Hz, 1 H) 4.48 (d, *J*=12 Hz, 1 H) 7.62 (d, *J*=8 Hz, 2 H) 8.10 (s, 1 H) 8.14 (d, *J*=8 Hz, 2 H)。MS [M+H] 發現 455.4。

範例 21：1-(4-(5-(((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧五環烷-4-基)甲基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-甲脲



除了經由製備型 HPLC (使用 Sunfire Prep 5 μ m C18, 75 X 30 mm 管柱, 以在水中 (包含 0.05% TFA) 之 20-30% ACN (包含 0.035% TFA) 沖提) 純化標題化合物外, 以與範例 1 類似的方法製備標題化合物。合併乾淨的餾分並使用固體 NaHCO₃ 調整溶液 pH > 8.0。將產物以醋酸乙酯萃取 3 次, 並以飽和 NaCl 清洗合併的有機層。經由 Na₂SO₄ 乾燥有機層、過濾並於真空下濃縮, 以提供白色固體之標題化合物 (18.9 mg, 37.8% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.24 (d, *J*=4.04 Hz, 3 H) 1.29 (d, *J*=5.05 Hz, 3 H) 1.34 (d, *J*=8.84 Hz, 3 H) 2.62 - 2.70 (m, 3 H) 3.18 - 3.27 (m, 1 H) 3.53 - 3.74 (m, 3 H) 3.94 - 4.10 (m, 4 H) 4.10 - 4.26 (m, 2 H) 4.30 - 4.42 (m, 1 H) 6.12 - 6.22 (m, 1 H) 7.46 - 7.53 (m, 2 H) 8.17 (dd, *J*=8.72, 1.14 Hz, 2 H) 8.38 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 8.84 (s, 1 H)。MS [M+H] 發現 483.4。

範例 22: 1-(4-(5-((S)-2,3-二羥丙基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-甲脒

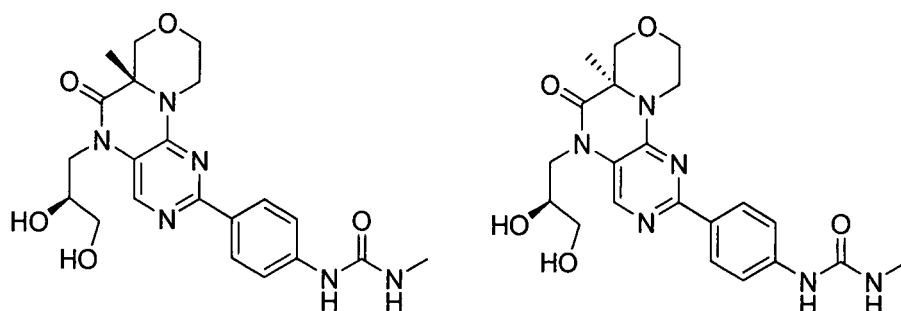


將 2-氯-5-(((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧五環烷-4-基)甲基)-6a-甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (0.201 g, 0.545 mmol)、1-甲基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-

基)苯基)尿素(0.166 g, 0.599 mmol)、PdCl₂(dppf)(0.080 g, 0.109 mmol)、碳酸鈉(在水中飽和)(1.5ml, 0.545 mmol)與二噁烷(3mL)。將懸浮液於 100°C 微波輻射加熱 45 分鐘。經由針筒過濾器過濾反應混合物，並純化標題化合物係經由製備型 HPLC (使用 Sunfire Prep 5µm C18, 75 X 30 mm 管柱，以在水中(包含 0.05% TFA)之 20-30% 乙腈(包含 0.035% TFA)沖提)純化，將包含產物之餾分於真空下濃縮，以移除約全部體積的 1/2 並使其置於室溫。在 3 天後，將樣品濃縮並經由 HPLC (Phenomenex Gemini 5µm C18, 75 X 30 mm 管柱，在水中(包含 0.05% TFA)之 15-25% 乙腈(包含 0.035% TFA))純化，合併包含產物的餾分，於真空下濃縮並凍乾，以提供為淡綠色固體之標題化合物(27.9 mg, 11.5% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.34 - 1.46 (m, 3 H) 2.66 (s, 3 H) 3.23 - 3.36 (m, 1 H) 3.36 - 3.46 (m, 1 H) 3.59 (t, *J*=12.00 Hz, 1 H) 3.66 - 3.74 (m, 1 H) 3.74 - 3.87 (m, 2 H) 3.88 - 4.66 (m, 7 H) 6.12 (br. s., 1 H) 7.44 - 7.58 (m, 2 H) 8.09 - 8.23 (m, 2 H) 8.28 - 8.45 (m, 1 H) 8.73 - 8.87 (m, 1 H)。MS [M+H] 發現 443.4。

範例 23：1-(4-((S)-5-((S)-2,3-二羥丙基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-*h*]喋呤-2-基)苯基)-3-甲脲以及

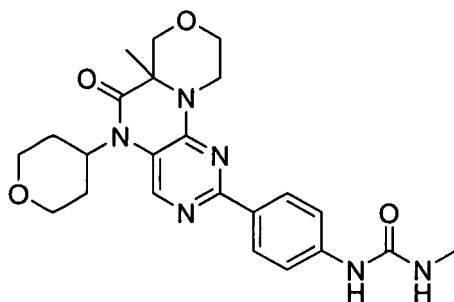
範例 24：1-(4-((R)-5-((S)-2,3-二羥丙基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-*h*]喋呤-2-基)苯基)-3-甲脲



將範例 22 之產物 (25.7 mg) 經由 SFC 分離 (Chiralpak AD-H 管柱，流速 = 15 mL/min，在 CO₂ 中之 30% 甲醇為修

飾劑) 以提供異構物 1 (5.3 mg, $t = 3.29$ min) 與異構物 2 (4.3 mg, $t = 7.63$ min)。

範例 25: 1-甲基-3-(4-(6a-甲基-6-氧代-5-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素



將二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮 (0.794 g, 7.93 mmol) 加入包含在 16.5 mL 二氯甲烷中之 2,4-二氯嘧啶-5-胺(1.0 g, 6.10 mmol) 的 100 mL 圓底燒瓶中, 冷卻至 0°C, 接著加入在 10 mL 二氯甲烷中之四氯化鈦 (0.740 ml, 6.71 mmol) 溶液。將反應自冰浴上移除並繼續攪拌, 緩慢回溫至室溫。在 3.5 小時後, 於 10 分鐘內分四等分加入氫基硼氫化鈉 (1.15 g, 18.29 mmol) 並於室溫攪拌反應 16 小時。以水 (150 mL) 稀釋懸浮液並轉移至合適的分液漏斗。分離液層並接著以 MTBE (1 x 150 mL) 萃取水層。合併有機層、以飽和 NaCl 清洗、經由 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並於真空下濃縮, 以提供澄清橘色油狀物。經由矽膠層析 (30% EtOAc/己烷) 純化粗製之油狀物; 合併合適的餾分並於真空下濃縮, 以提供 2,4-二氯-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)嘧啶-5-胺(0.336 g, 純度 60%, 22% 產率)。MS [M+H] 發現 249.1。

將咪啉-3-羧酸鹽酸鹽 (0.295 g, 1.761 mmol) 和 DIPEA (1.183 ml, 6.77 mmol) 加入含有在 2.0 mL DMSO 中之 2,4-二氯-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)嘧啶-5-胺 (0.336 g, 1.354 mmol) 的 100 mL 圓底燒瓶中。將反應混合物於 100°C 攪拌 16h。將反應冷卻至室溫、以 30 mL 水稀釋、轉移至合適的分液漏斗並以 EtOAc 萃取 (3 x 25 mL)。合併有機層、以飽和 NaCl 清洗、

經由 Na_2SO_4 乾燥、過濾並於真空下濃縮，以提供油狀物。將油狀物懸浮於 10 mL 的 Et_2O 、加入 2 滴 EtOH 並超音波震盪直到黃色沉澱出現。讓混合物置於室溫 1 小時，經由真空過濾收集固體，以額外的 Et_2O 、己烷清洗，並於高度真空下乾燥，以提供淺黃色固體之 2-氯-5-(四氫-2H-哌喃-4-基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (90 mg, 20.4% 產率)。¹H NMR (400 MHz, $\text{CHLOROFORM-}d$) δ ppm 1.54 - 1.65 (m, 1 H) 1.70 (dd, $J=12.88$, 2.02 Hz, 1 H) 2.51 - 2.70 (m, 2 H) 3.03 (ddd, $J=13.58$, 12.32, 3.92 Hz, 1 H) 3.41 - 3.66 (m, 4 H) 4.03 (dd, $J=11.87$, 3.79 Hz, 4 H) 4.32 - 4.47 (m, 2 H) 4.59 (tt, $J=12.47$, 4.07 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H)。MS [M+H] 發現 325.2。

在微波反應管中，將 2-氯-5-(四氫-2H-哌喃-4-基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (0.0258 g, 0.079 mmol)、1-甲基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)尿素 (0.024 g, 0.087 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.012 g, 0.016 mmol) 與碳酸氫鈉 (飽和溶液) (0.3 ml, 0.079 mmol) 懸浮於二噁烷 (0.794 mL)。將懸浮液於 100°C 輻射加熱 1 小時。將反應混合物冷卻並經由製備型 HPLC (使用 Sunfire Prep $5\mu\text{m}$ C18, 75 X 30 mm 管柱，以在水中 (包含 0.05% TFA) 之 15-25% ACN (包含 0.035% TFA) 沖提) 純化。合併乾淨的餾分、於真空濃縮並冷凍乾燥，以提供白色固體之標題化合物 (10.0 mg, 28.7% 產率)。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.56 - 1.73 (m, 2 H) 2.61 - 2.70 (m, 3 H) 3.01 (td, $J=12.82$, 3.66 Hz, 1 H) 3.35 - 3.46 (m, 1 H) 3.46 - 3.62 (m, 3 H) 3.74 - 3.89 (m, 1 H) 3.89 - 4.04 (m, 2 H) 4.14 - 4.30 (m, 4 H) 4.38 (ddt, $J=11.81$, 7.89, 4.04, 4.04 Hz, 1 H) 4.48 (d, $J=12.13$ Hz, 1 H) 6.13 (br. s., 1 H) 7.52 (d, $J=8.84$ Hz, 2 H) 8.13 - 8.20 (m, 2 H) 8.40 (s, 1 H) 8.81 (s, 1 H)。MS [M+H] 發現 439.4。

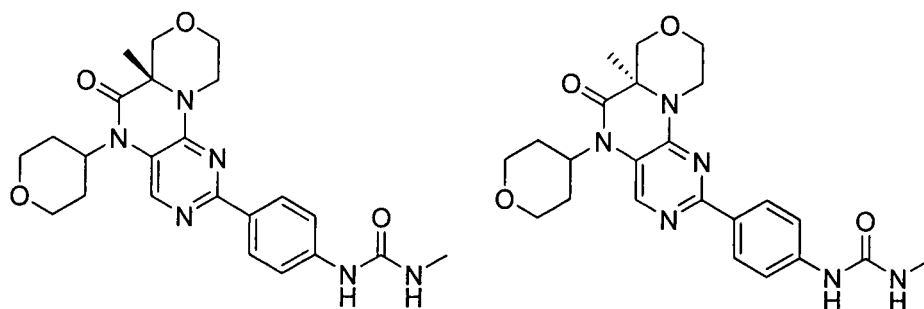
將 DMSO (0.5 mL) 加入包含 2-氯-5-(四氫-2H-哌喃-4-基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (0.0907 g,

0.279 mmol) 之 20 mL 管中；置於乾的冰丙酮浴並接著加入叔丁醇鈉 (0.030 g, 0.307 mmol) 接著加入 DMSO (0.5 mL) 與碘甲烷 (0.019 ml, 0.307 mmol)。將乾的冰-丙酮浴移除，使混合物升溫至室溫並攪拌 16 小時。以 10 mL 水稀釋反應並於室溫劇烈震盪。經由真空過濾收集的鐵銹/橙色固體以額外的水清洗，並於高度真空下乾燥，以提供為黃色固體之 2-氯-6a-甲基-5-(四氫-2H-哌喃-4-基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (46.0 mg, 48.4% 產率)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.41 (d, $J=0.76$ Hz, 3 H) 2.48 - 2.72 (m, 2 H) 3.17 - 3.34 (m, 1 H) 3.41 - 3.77 (m, 5 H) 3.94 - 4.19 (m, 6 H) 4.61 (tt, $J=12.38, 4.29$ Hz, 1 H) 7.98 - 8.14 (m, 1 H)。MS [M+H] 發現 339.3。

在微波反應管中，將 2-氯-6a-甲基-5-(四氫-2H-哌喃-4-基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (0.046 g, 0.136 mmol)、1-甲基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)尿素(0.041 g, 0.149 mmol)、PdCl₂(dppf)(0.020 g, 0.027 mmol) 與碳酸氫鈉 (飽和溶液) (0.3 ml, 0.136 mmol) 懸浮於二噁烷 (1.36 mL) 中。將懸浮液於 100°C 微波輻射加熱 1 小時，接著於 120°C 微波輻射加熱額外的 30 分鐘。經由製備型 HPLC (使用 Sunfire Prep 5 μ m C18, 75 X 30 mm 管柱，以在水中 (包含 0.05% TFA) 之 20-30% ACN (包含 0.035% TFA) 沖提) 純化該反應。合併包含餾分的產物，於真空濃縮並冷凍乾燥，以提供灰白色固體之標題化合物 (41.4 mg, 67.4% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32 (s, 3 H) 1.55 - 1.74 (m, 2 H) 2.62 - 2.70 (m, 3 H) 3.25 (td, $J=13.14, 4.04$ Hz, 1 H) 3.34 - 3.45 (m, 1 H) 3.47 - 3.72 (m, 3 H) 3.87 - 4.00 (m, 3 H) 4.06 (dd, $J=11.62, 3.79$ Hz, 2 H) 4.19 (dd, $J=13.77, 2.15$ Hz, 3 H) 6.01 - 6.24 (m, 1 H) 7.48 - 7.57 (m, 2 H) 8.13 - 8.22 (m, 2 H) 8.48 (s, 1 H) 8.81 (s, 1 H)。MS [M+H] 發現 453.4。

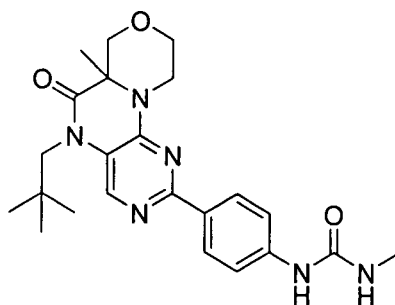
範例 26：(S)-1-甲基-3-(4-(6a-甲基-6-氧代-5-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素以及

範例 27：(R)-1-甲基-3-(4-(6a-甲基-6-氧代-5-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素



將範例 25 之產物 (38.3 mg) 經由 SFC 分離 (Chiralpak AD-H 管柱，流速 = 55 mL/min，修飾劑 45% 甲醇) 以提供異構物 1 (10.0 mg, $t = 1.86$ min) 與異構物 2 (10.2 mg, $t = 3.38$ min)。

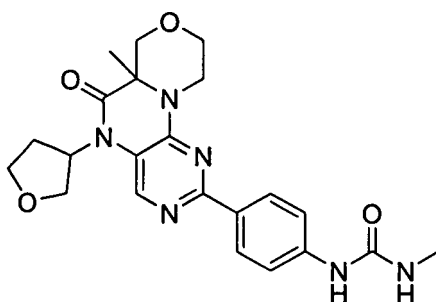
範例 28：1-甲基-3-(4-(6a-甲基-5-新戊基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素



除了經由製備型 HPLC (使用 Sunfire Prep 5 μ m C18, 75 X 30 mm 管柱，以在水中 (包含 0.05% TFA) 之 30-35% ACN (包含 0.035% TFA) 沖提) 純化標題化合物外，以與範例 1 類似的方法製備標題化合物。合併乾淨的餾分、於真空濃縮並冷凍乾燥，以提供淡黃色固體之標題化合物 (9.4 mg, 2.3% 產率)。

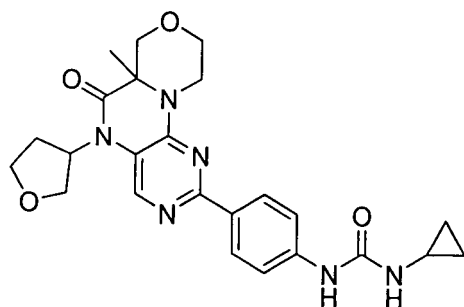
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.90 (s, 9 H) 1.35 (s, 3 H) 2.62 - 2.70 (m, 3 H) 3.27 (td, $J=13.14, 3.79$ Hz, 2 H) 3.60 - 3.69 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.00 (d, $J=11.62$ Hz, 1 H) 4.07 (dd, $J=11.24, 3.66$ Hz, 1 H) 4.20 (d, $J=11.62$ Hz, 1 H) 6.08 (br. s., 1 H) 7.50 (d, $J=8.84$ Hz, 2 H) 8.14 - 8.21 (m, 2 H) 8.46 (s, 1 H) 8.74 (s, 1 H)。
MS [M+H] 發現 439.4。

範例 29：1-甲基-3-(4-(6a-甲基-6-氧代-5-(四氫呋喃-3-基)-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素



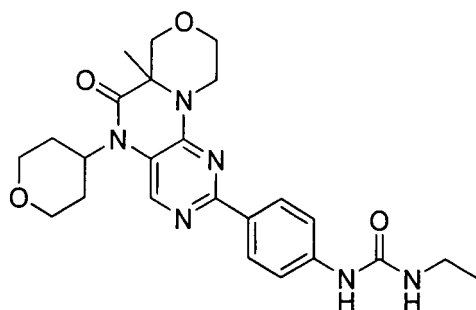
以類似於範例 25 的方法製備標題化合物。在微波輻射後，將標題化合物經由製備型 HPLC (使用 Sunfire Prep 5 μm C18, 75 X 30 mm 管柱，以在水中 (包含 0.05% TFA) 之 15-20% ACN (包含 0.035% TFA) 沖提) 純化。合併乾淨之餾分，於真空下濃縮並凍乾，以提供為淡黃色固體之標題化合物 (5.5 mg, 27.2% 產率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.31 - 1.43 (m, 3 H) 1.98 - 2.10 (m, 1 H) 2.11 - 2.28 (m, 2 H) 2.61 - 2.71 (m, 3 H) 3.23 - 3.36 (m, 1 H) 3.52 - 3.77 (m, 3 H) 3.80 - 4.10 (m, 4 H) 4.16 - 4.30 (m, 2 H) 5.34 - 5.48 (m, 1 H) 6.15 (br. s., 1 H) 7.48 - 7.58 (m, 2 H) 8.17 (d, $J=8.84$ Hz, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 8.83 - 8.92 (m, 1 H)。
MS [M+H] 發現 439.4。

範例 30：1-環丙基-3-(4-(6a-甲基-6-氧代-5-(四氫呋喃-3-基)-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素



以類似於範例 25 的方法製備標題化合物。在微波輻射後，將標題化合物經由製備型 HPLC (使用 Sunfire Prep 5 μ m C18, 75 X 30 mm 管柱，以在水中(包含 0.05% TFA)之 23-25% ACN (包含 0.035% TFA) 沖提) 純化。合併乾淨之餾分、於真空下濃縮並凍乾，以提供為淺黃色固體之標題化合物 (34.4 mg, 24% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.36 - 0.45 (m, 2 H) 0.57 - 0.69 (m, 2 H) 1.38 (d, *J*=7.83 Hz, 3 H) 2.23 (d, *J*=7.33 Hz, 2 H) 3.30 (t, *J*=12.63 Hz, 1 H) 3.51 - 3.78 (m, 3 H) 3.79 - 4.12 (m, 4 H) 4.16 - 4.36 (m, 2 H) 5.35 - 5.50 (m, 1 H) 5.57 - 5.73 (m, 1 H) 6.57 (br. s., 1 H) 7.48 - 7.59 (m, 2 H) 8.12 - 8.22 (m, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.71 (d, *J*=5.56 Hz, 1 H)。MS [M+H]⁺ 發現 465.4。

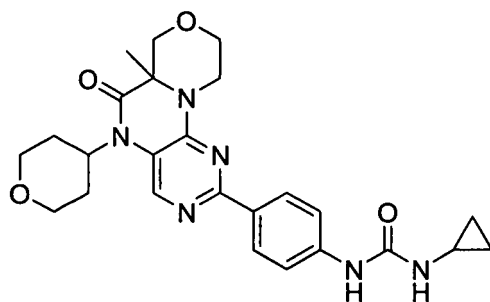
範例 31：1-乙基-3-(4-(6a-甲基-6-氧代-5-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素



以類似於範例 25 的方法製備標題化合物。在微波輻射後，將標題化合物經由製備型 HPLC (使用 Sunfire Prep 5 μ m C18, 75 X 30 mm 管柱，以在水中(包含 0.05% TFA)之 20-30%

ACN (包含 0.035% TFA) 沖提) 純化。合併包含產物之餾分，於真空下濃縮並凍乾，以提供為白色固體之標題化合物 (41.4 mg, 67.4% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.06 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.30 (s, 3 H) 1.54 - 1.73 (m, 2 H) 2.56 - 2.71 (m, 1 H) 3.05 - 3.15 (m, 2 H) 3.19 - 3.30 (m, 1 H) 3.39 (t, *J*=10.99 Hz, 1 H) 3.47 - 3.72 (m, 3 H) 3.86 - 4.00 (m, 3 H) 4.06 (dd, *J*=11.49, 3.66 Hz, 1 H) 4.15 (d, *J*=11.62 Hz, 1 H) 4.34 - 4.49 (m, 2 H) 6.22 (br. s., 1 H) 7.51 (d, *J*=8.84 Hz, 2 H) 8.17 (d, *J*=8.84 Hz, 2 H) 8.51 (s, 1 H) 8.74 (s, 1 H)。MS [M+H] 發現 467.4。

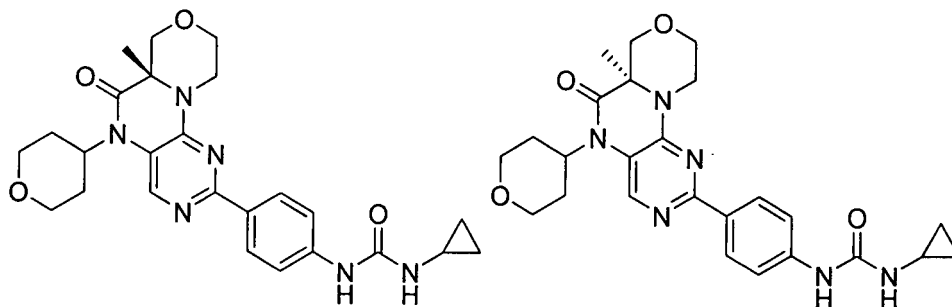
範例 32：1-環丙基-3-(4-(6a-甲基-6-氧代-5-(四氫-2H-嘓喃-4-基)-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素



以類似於範例 25 的方法製備標題化合物。在微波輻射後，將標題化合物經由製備型 HPLC (使用 Sunfire Prep 5μm C18, 75 X 30 mm 管柱，以在水中 (包含 0.05% TFA) 之 23-30% ACN (包含 0.035% TFA) 沖提) 純化。合併包含產物之餾分，於真空下濃縮並凍乾，以提供為淡黃色固體之標題化合物 (64.3 mg, 32.5% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.36 - 0.46 (m, 2 H) 0.59 - 0.69 (m, 2 H) 1.30 (s, 3 H) 1.55 - 1.73 (m, 2 H) 2.41 - 2.48 (m, 1 H) 2.52 - 2.70 (m, 2 H) 3.24 (td, *J*=13.14, 4.04 Hz, 1 H) 3.33 - 3.45 (m, 1 H) 3.47 - 3.73 (m, 4 H) 3.86 - 4.22 (m, 4 H) 4.34 - 4.50 (m, 2 H) 6.50 (br. s., 1 H) 7.52 (d, *J*=8.84 Hz, 2 H) 8.13 - 8.23 (m, 1 H) 8.51 (s, 1 H) 8.62 (s, 1 H)。MS [M+H] 發現 479.4。

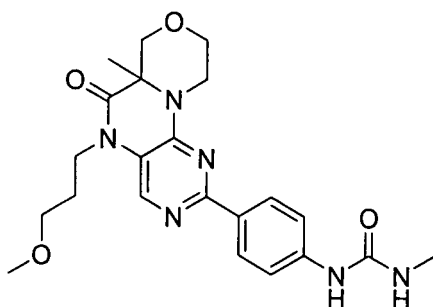
範例 33：(S)-1-環丙基-3-(4-(6a-甲基-6-氧代-5-(四氫-2H-嘓喃-4-基)-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素以及

範例 34：(R)-1-環丙基-3-(4-(6a-甲基-6-氧代-5-(四氫-2H-嘓喃-4-基)-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素



將範例 32 之產物(59 mg)經由 SFC 分離(Chiralpak AD-H 管柱，流速 = 50 mL/min，修飾劑 35% iPrOH) 以提供異構物 1 (12.0 mg, $t = 1.66$ min) 與異構物 2 (15.8 mg, $t = 2.50$ min)。

範例 35：1-(4-[5-(3-甲氧基丙基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基]苯基)-3-甲脒

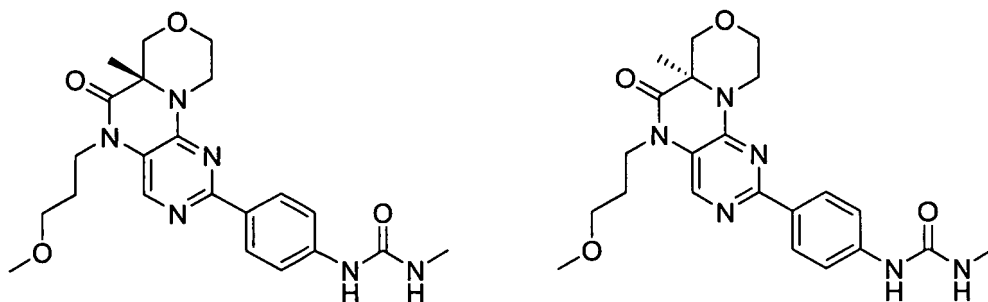


除了經由矽膠層析標題化合物(己烷/醋酸乙酯/甲醇，80：20：0 至 0：100：0 至 0：17：3) 外，以類似於範例 1 的方法製備標題化合物，接著以 EtOAc/己烷 (1：1) 研碎此產生的固體，經由過濾收集並乾燥，以提供米色固體之標題化合物 (67.2 mg, 0.153 mmol, 63 % 產率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.31 - 1.38 (m, 3 H) 1.75 - 1.88 (m, 2 H) 2.66

(d, $J=4.55$ Hz, 2 H) 3.18 - 3.32 (m, 5 H) 3.38 (t, $J=6.06$ Hz, 2H) 3.52 - 3.63 (m, 1 H) 3.67 (d, $J=11.37$ Hz, 1 H) 3.84 - 4.11 (m, 4 H) 4.18 (dd, $J=13.64, 2.27$ Hz, 1 H) 6.05 (q, $J=4.46$ Hz, 1 H) 7.48 (d, $J=8.84$ Hz, 2 H) 8.18 (d, $J=8.84$ Hz, 2 H) 8.24 (s, 1 H) 8.70 (s, 1 H)。
MS [M+H] 發現 441。

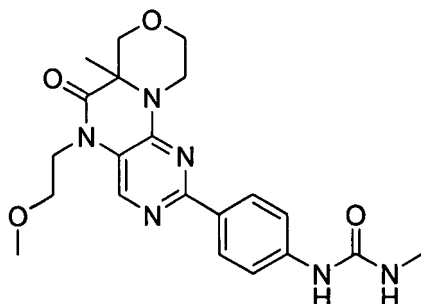
範例 36：(S)-1-(4-[5-(3-甲氧基丙基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基]苯基)-3-甲脲以及

範例 37：(R)-1-(4-[5-(3-甲氧基丙基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基]苯基)-3-甲脲



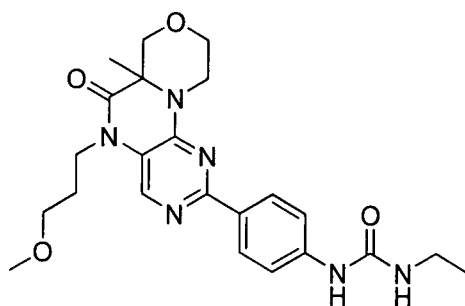
將範例 35 之產物 (58 mg) 經由掌性 SFC 分離 (Chiralpak IA 管柱, 流速 = 1.25 mL/min, 修飾劑於液態 CO₂ 中之 16% 甲醇/二氯甲烷 (80/20)) 以提供異構物 1 (9.2 mg, $t = 7.65$ min) 與異構物 2 (8.0 mg, $t = 10.6$ min)。

範例 38：1-(4-[5-(2-甲氧基乙基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基]苯基)-3-甲脲



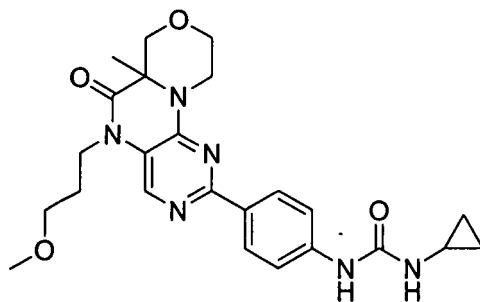
除了經由製備型 HPLC (使用 Sunfire Prep 5 μ m C18, 75 X 30 mm 管柱, 以在水中 (包含 0.05% TFA) 之梯度 15-40% ACN (包含 0.035% TFA) 沖提) 純化標題化合物外, 以類似於範例 1 的方法製備標題化合物, 以提供白色固體之標題化合物 (22.5 mg, 0.053 mmol, 37 % 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.33 (s, 3 H) 2.66 (d, *J*=4.55 Hz, 3 H) 3.19 - 3.33 (m, 4 H) 3.52 - 3.71 (m, 4 H) 3.93 - 4.23 (m, 5 H) 6.01 - 6.10 (m, 1 H) 7.44 - 7.52 (m, 2 H) 8.14 - 8.21 (m, 2 H) 8.32 (s, 1 H) 8.70 (s, 1 H)。MS [M+H] 發現 427。

範例：39 1-乙基-3-(4-(5-(3-甲氧基丙基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素



除了經由製備型 HPLC (使用 Sunfire Prep 5 μ m C18, 75 X 30 mm 管柱, 以在水中 (包含 0.05% TFA) 之梯度 20-45% ACN (包含 0.035% TFA) 沖提) 純化標題化合物外, 以類似於範例 1 的方法製備標題化合物, 以提供白色固體之標題化合物 (40.8 mg, 0.090 mmol, 49.3 % 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.06 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.34 (s, 3 H) 1.75 - 1.87 (m, 2 H) 3.06 - 3.18 (m, 2 H) 3.18 - 3.30 (m, 4 H) 3.38 (t, *J*=6.06 Hz, 2 H) 3.52 - 3.63 (m, 1 H) 3.67 (d, *J*=11.62 Hz, 1 H) 3.85 - 4.10 (m, 4 H) 4.13 - 4.24 (m, 1 H) 6.15 (t, *J*=5.56 Hz, 1 H) 7.47 (d, *J*=8.84 Hz, 2 H) 8.17 (d, *J*=8.84 Hz, 2 H) 8.23 (s, 1 H) 8.61 (s, 1 H)。MS [M+H] 發現 455。

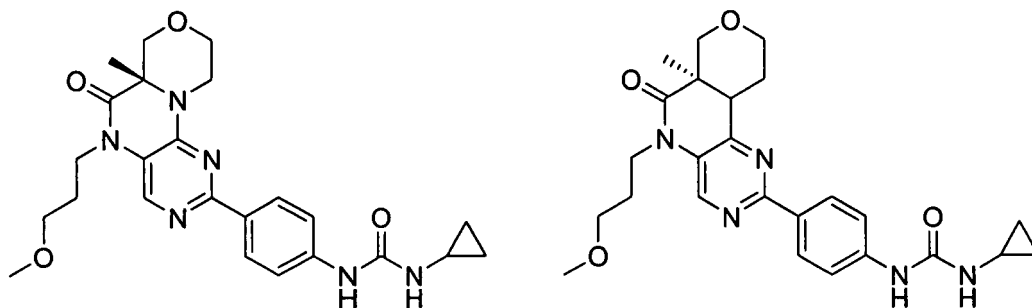
範例 40：1-環丙基-3-(4-(5-(3-甲氧基丙基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素



除了經由製備型 HPLC (使用 Sunfire Prep 5 μ m C18, 75 X 30 mm 管柱, 以在水中 (包含 0.05% TFA) 之梯度 20-45% ACN (包含 0.035% TFA) 沖提) 純化標題化合物外, 以類似於範例 1 的方法製備標題化合物, 以提供灰白色固體之標題化合物 (37.1 mg, 0.080 mmol, 43 % 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.41 (m, 2 H) 0.64 (m, 2 H) 1.34 (s, 3 H) 1.75 - 1.87 (m, 2 H) 2.51 - 2.61 (m, 1 H) 3.19 - 3.29 (m, 4 H) 3.38 (t, *J*=6.06 Hz, 2 H) 3.52 - 3.63 (m, 1 H) 3.67 (d, *J*=11.62 Hz, 1 H) 3.85 - 4.11 (m, 4 H) 4.13 - 4.24 (m, 1 H) 6.42 (d, *J*=2.78 Hz, 1 H) 7.43 - 7.54 (m, 2 H) 8.14 - 8.21 (m, 2 H) 8.24 (s, 1 H) 8.49 (s, 1 H)。MS [M+H]⁺ 發現 467。

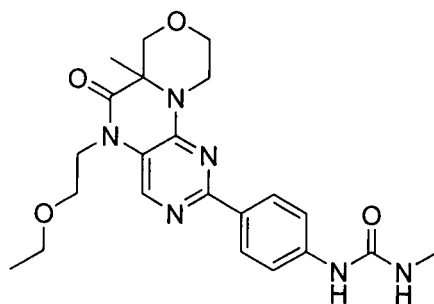
範例 41: (S)-1-環丙基-3-(4-(5-(3-甲氧基丙基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素以及

範例 42: (R)-1-環丙基-3-(4-(5-(3-甲氧基丙基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素



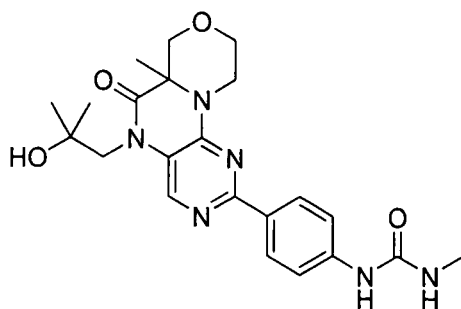
將範例 40 之產物(26.9 mg)經由掌性 SFC 分離(Chiralpak AD-H 管柱，流速 = 1.25 mL/min，於液態 CO₂ 中包含 10mM NH₄OAc 的 40% 甲醇為修飾劑)以提供異構物 1 (12.1 mg, $t = 1.59$ min) 與異構物 2 (12.5 mg, $t = 4.30$ min)。

範例 43 : 1-(4-(5-(2-乙氧基乙基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-甲脲



除了經由製備型 HPLC (使用 Sunfire Prep 5 μ m C18, 75 X 30 mm 管柱，以在水中(包含 0.05% TFA)之梯度 15-40% ACN (包含 0.035% TFA) 沖提) 純化標題化合物外，以類似於範例 1 的方法製備標題化合物，以提供灰白色固體之標題化合物 (43.9 mg, 0.100 mmol, 52.4 % 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.04 (t, $J = 6.95$ Hz, 3 H) 1.33 (s, 3 H) 2.66 (d, $J = 4.80$ Hz, 3 H) 3.18 - 3.32 (m, 1 H) 3.36 - 3.50 (m, 2 H) 3.51 - 3.71 (m, 4 H) 3.94 - 4.29 (m, 5 H) 6.01 - 6.11 (m, 1 H) 7.44 - 7.53 (m, 2 H) 8.13 - 8.22 (m, 2 H) 8.33 (s, 1 H) 8.70 (s, 1 H)。MS [M+H]⁺ 發現 441。

範例 : 44 1-(4-(5-(2-羥基-2-甲基丙基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-甲脲



將吡啶 4-苯磺酸甲酯 (0.536 g, 2.13 mmol) 加入在二氯甲烷 (40 mL) 中之 2-羥基-2-甲基丙酸甲酯 (5.04 g, 42.7 mmol) 與 3,4-二氫-2*H*-哌喃 (5.85 ml, 64.0 mmol) 的混合物，並將反應混合物攪拌 1.5 小時。將反應混合物倒入水中並以 Et₂O 萃取。有機層經由 Na₂SO₄ 乾燥、過濾、並於真空下濃縮，以提供粗製之油。以矽膠層析純化粗製的殘餘物 (己烷/醋酸乙酯, 100:0 至 17:3) 以提供無色油狀之 2-甲基-2-(四氫-2*H*-哌喃-2-基氧基)丙酸甲酯 (7.30 g, 36.1 mmol, 85% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.35 (s, 3 H) 1.36 - 1.55 (m, 7 H) 1.57 - 1.81 (m, 2 H) 3.32 - 3.42 (m, 1 H) 3.62 (s, 3 H) 3.72 - 3.85 (m, 1 H) 4.65 - 4.75 (m, 1 H)。

在氮氣下，於 0 °C 分批將氫化鋁鋰 (0.246 g, 6.16 mmol) 加入在 THF (20 mL) 中之 2-甲基-2-(四氫-2*H*-哌喃-2-基氧基)丙酸甲酯 (1.25 g, 6.16 mmol) 的溶液中並將反應混合物攪拌 2 小時，接著緩慢加入 Na₂SO₄·10H₂O (1.98 g, 6.16 mmol)。於 0 °C 攪拌 30 分鐘之後升至室溫，將不溶的材料濾除。將過濾物於真空下濃縮，以提供無色油狀之 2-甲基-2-(四氫-2*H*-哌喃-2-基氧基)丙-1-醇 (1.16 g, 6.68 mmol, quant.)，其用於下一步驟而不需進一步純化。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.11 (s, 6 H) 1.29 - 1.62 (m, 5 H) 1.67 - 1.80 (m, 1 H) 3.19 - 3.31 (m, 2 H) 3.34 - 3.43 (m, 1 H) 3.77 - 3.88 (m, 1 H) 4.40 (t, *J*=5.94 Hz, 1 H) 4.75 - 4.81 (m, 1 H)。

將戴斯-馬丁氧化劑 (Dess-Martin periodinane) (3.26 g, 7.68 mmol) 於 0 °C 分批加入在二氯甲烷 (20 mL) 中之 2-甲基-2-(四氫-2*H*-哌喃-2-基氧基)丙-1-醇 (1.16 g, 6.68 mmol) 的懸浮液並將反應混合物於同溫度攪拌 20 分鐘，接著加入飽和 NaHCO₃ 與 Na₂S₂O₃ 溶液。將產生的混合物攪拌 3 小時，並以 Et₂O 萃取反應混合物。將合併的有機相乾燥，並於真空下濃縮，以提供無色油狀之 2-甲基-2-(四氫-2*H*-哌喃-2-基氧基)丙醛 (958 mg, 5.56 mmol, 83% 產率)，其用於下一步驟而不需進

一步純化。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.18 (s, 3 H) 1.23 (s, 3 H) 1.33 - 1.85 (m, 6 H) 3.32 - 3.44 (m, 1 H) 3.73 - 3.89 (m, 1 H) 4.61 - 4.70 (m, 1 H) 9.44 (s, 1 H)。

將在二氯甲烷(4 mL)中之四氯化鈦(0.401 ml, 3.64 mmol)溶液於 0 °C 逐滴加入在二氯甲烷 (10 mL) 中之 2,4-二氯嘧啶-5-胺 (542 mg, 3.31 mmol) 與 2-甲基-2-(四氫-2*H*-哌喃-2-基氧基)丙醛 (740 mg, 4.30 mmol)。在反應混合物於室溫攪拌 2 小時後，分批加入氰基硼氫化鈉 (656 mg, 9.92 mmol) 並將反應混合物於室溫攪拌 16 小時。在以二氯甲烷稀釋反應混合物後，將反應混合物小心地倒入 NaHCO₃ 水溶液。加入 EtOAc 並接著將不溶的材料濾除。將過濾物的液相分離，並以 EtOAc 萃取水相。將合併的有機相以水清洗、乾燥並於真空下濃縮以提供粗製之油狀物。經由矽膠層析純化粗製之殘餘物 (己烷/醋酸乙酯, 19:1 至 2:3)，以提供黃色油狀之 1-(2,4-二氯嘧啶-5-基胺基)-2-甲基丙-2-醇 (315 mg, 1.34 mmol, 40 % 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.15 (s, 6 H) 3.16 (d, *J*=6.32 Hz, 2 H) 4.64 (s, 1 H) 5.60 - 5.68 (m, 1 H) 8.31 (s, 1 H)。

將吡啶 4-苯磺酸甲酯 (13.7 mg, 0.055 mmol) 加入在二氯甲烷 (7 mL) 中之 1-(2,4-二氯嘧啶-5-基胺基)-2-甲基丙-2-醇 (258 mg, 1.09 mmol) 與 3,4-二氫-2*H*-哌喃 (0.200 ml, 2.18 mmol) 的混合物，並將反應混合物攪拌 16 小時。將反應混合物倒入水中並以 Et₂O 萃取。經由 Na₂SO₄ 乾燥有機層、過濾並於真空下濃縮以提供粗製之油狀物。經由矽膠層析純化粗製的殘餘物 (己烷/醋酸乙酯, 100:0 至 3:1) 以提供淡黃色油狀之 2,4-二氯-*N*-(2-甲基-2-(四氫-2*H*-哌喃-2-基氧基)丙基)嘧啶-5-胺 (315 mg, 0.982 mmol, 90 % 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.18 (s, 3 H) 1.23 (s, 3 H) 1.25 - 1.75 (m, 6 H) 3.27 - 3.32 (m, 2 H) 3.37 - 3.49 (m, 1 H) 3.69 - 3.83 (m, 1 H) 4.74 - 4.86 (m, 1 H) 5.75 (t, *J*=6.32 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H)。

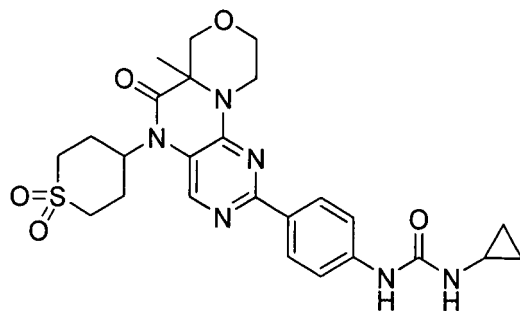
將二異丙基乙基胺 (0.686 ml, 3.93 mmol) 加入在 DMSO (6 mL) 中之 2,4-二氯-*N*-(2-甲基-2-(四氫-2*H*-哌喃-2-基氧基)丙基)嘓啶-5-胺 (315 mg, 0.982 mmol) 與咪啉-3-羧酸鹽酸鹽 (247 mg, 1.47 mmol) 的混合物中，並將反應混合物於攪拌 4 小時。將反應混合物倒入水中並以 EtOAc 萃取。經由 Na₂SO₄ 乾燥有機層、過濾並於真空下濃縮以提供粗製之油狀物。經由矽膠層析純化粗製的殘餘物 (己烷/醋酸乙酯, 19:1 至 1:1) 以提供淡黃色油狀之 2-氯-5-(2-甲基-2-(四氫-2*H*-哌喃-2-基氧基)丙基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-*h*]喋呤-6(5*H*)-酮 (96.2 mg, 0.242 mmol, 25 % 產率)，其用於下一步驟而不需進一步純化。MS [M+H] 發現 397。

將叔丁醇鈉 (46.6 mg, 0.485 mmol) 於 0 °C 加入在 DMSO (4 mL) 中之 2-氯-5-(2-甲基-2-(四氫-2*H*-哌喃-2-基氧基)丙基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-*h*]喋呤-6(5*H*)-酮 (96.2 mg, 0.242 mmol) 與碘甲烷 (0.076 ml, 1.21 mmol) 的混合物。將冰浴移除並將反應混合物於室溫攪拌 16 小時，接著倒入水中。以 EtOAc 萃取，以水清洗，乾燥並於真空下濃縮，以提供為紅色油狀之粗製 2-氯-6a-甲基-5-(2-甲基-2-(四氫-2*H*-哌喃-2-基氧基)丙基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-*h*]喋呤-6(5*H*)-酮 (133 mg, 0.322 mmol)，其不需進一步純化而被使用。MS [M+H] 發現 411。

將 1 N HCl 水溶液 (1 ml, 1.000 mmol) 加入在 THF (3 mL) 中之 2-氯-6a-甲基-5-(2-甲基-2-(四氫-2*H*-哌喃-2-基氧基)丙基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-*h*]喋呤-6(5*H*)-酮 (133 mg, 0.322 mmol) 的溶液，並將反應混合物攪拌 1 小時，接著倒入 NaHCO₃ 水溶液中。以 EtOAc 萃取，經由 Na₂SO₄ 乾燥並於真空下濃縮，以提供為黃色油狀之粗製 2-氯-5-(2-羥基-2-甲基丙基)-6a-甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-*h*]喋呤-6(5*H*)-酮 (84.9 mg, 0.260 mmol, 81 % 產率)，其不需進一步純化而被使用於下一步驟。MS [M+H] 發現 327。

將在 1,4-二噁烷 (2 mL) 中之 2-氯-5-(2-羥基-2-甲基丙基)-6a-甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (84.9 mg, 0.260 mmol)、1-甲基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷 e-2-基)苯基]-尿素 (143 mg, 0.520 mmol)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (1 mL) 與 PdCl₂(dppf) (17.0 mg, 0.021 mmol) 的混合物在微波爐中於 110°C 輻射 30 分鐘。以 THF 稀釋反應混合物並通過 0.45 μM PTFE 針筒過濾器 (以小量 MeOH 沖洗)。經由製備型 HPLC 純化過濾物 (使用 Sunfire Prep 5 μm C18, 75 X 30 mm 管柱, 以在水中 (包含 0.05% TFA) 之梯度 20-20% ACN (包含 0.035% TFA) 沖提)。將包含所需產物之餾分合併, 並於減壓的情況下蒸發。然後加入 NaHCO₃ 水溶液 (為調整 pH 至鹼性) 並以 EtOAc 萃取。經由 Na₂SO₄ 乾燥合併的有機相, 過濾並於真空下濃縮以提供粗製之固體。將該固體以己烷/醋酸乙酯 (3:1) 研碎, 經由過濾收集, 以己烷/醋酸乙酯 (3:1) 淋洗, 並乾燥以提供淡米色固體之標題化合物 (21.1 mg, 0.048 mmol, 18.4% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.14 (s, 3 H) 1.15 (s, 3 H) 1.35 (s, 3 H) 2.66 (d, *J*=4.55 Hz, 3 H) 3.19 - 3.33 (m, 1 H) 3.52 - 3.80 (m, 3 H) 3.94 - 4.11 (m, 3 H) 4.12 - 4.22 (m, 1 H) 4.67 (s, 1 H) 6.00 - 6.10 (m, 1 H) 7.48 (d, *J*=8.84 Hz, 2 H) 8.17 (d, *J*=8.84 Hz, 2 H) 8.58 (s, 1 H) 8.68 (s, 1 H)。MS [M+H] 發現 441。

範例：45 1-環丙基-3-(4-[5-(1,1-二氧化四氫-2H-硫代哌喃-4-基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基]苯基)尿素



將在二氯甲烷中之 1M 四氯化鈦溶液(10.6 ml, 10.6 mmol) 於 0 °C 逐滴加入在二氯甲烷 (50mL) 中之 2,4-二氯嘓啶-5-胺 (1.58g, 9.63 mmol) 與二氫-2*H*-硫代哌喃-4(3*H*)-酮 (1.45 g, 12.5 mmol) 之混合物。於室溫攪拌反應混合物 2 小時後，加入一批氰基硼氫化鈉 (1.91 g, 28.9 mmol) 並將反應混合物於室溫攪拌 16 小時。在以二氯甲烷稀釋反應混合物後，將反應混合物小心地倒入冰冷的 NaHCO₃ 飽和溶液，加入 EtOAc 然後將不溶的材料濾除。將過濾物進行相分離，並以 EtOAc 萃取水相。以水與飽和 NaCl 清洗合併的有機相，經由 Na₂SO₄ 乾燥，並於真空下濃縮以提供粗製油狀物。將粗製殘餘物經由矽膠層析純化 (己烷/醋酸乙酯，100:0 至 3:1) 以提供為黃色油狀之 2,4-二氯-*N*-(四氫-2*H*-硫代哌喃-4-基)嘓啶-5-胺 (864 mg, 3.27 mmol, 34 % 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.59 - 1.76 (m, 2 H) 2.07 - 2.20 (m, 2 H) 2.58 - 2.69 (m, 2 H) 2.70 - 2.85 (m, 2 H) 3.42 - 3.57 (m, 1 H) 5.78 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H) 8.25 (s, 1 H)。MS [M+H] 264。

將二異丙基乙基胺 (2.29 ml, 13.1 mmol) 加入在 DMSO (15 mL) 中之 2,4-二氯-*N*-(四氫-2*H*-硫代哌喃-4-基)嘓啶-5-胺 (864 mg, 3.27 mmol) 與咪啉-3-羧酸鹽酸鹽 (822 mg, 4.91 mmol) 的混合物，並將反應混合物於 95 °C 攪拌 4 小時。將反應混合物倒入水中並以 EtOAc 萃取。經由 Na₂SO₄ 乾燥有機層，過濾並於真空下濃縮，以提供粗製之固體。將該固體經由矽膠層析 (己烷/醋酸乙酯，19:1 至 3:2) 以提供為白色固體的部分純化之 2-氯-5-(四氫-2*H*-硫代哌喃-4-基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-*h*]喋呤-6(5*H*)-酮 (83.6 mg, 0.245 mmol, 7.5 % 產率)。MS [M+H] 發現 341。

將叔丁醇鈉 (47.1 mg, 0.491 mmol) 於 0 °C 加入在 DMSO (3 mL) 中之 2-氯-5-(四氫-2*H*-硫代哌喃-4-基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-*h*]喋呤-6(5*H*)-酮 (83.6 mg, 0.245 mmol) 與碘甲烷 (0.077 ml, 1.226 mmol) 的混合物。將冰浴移除並將反應

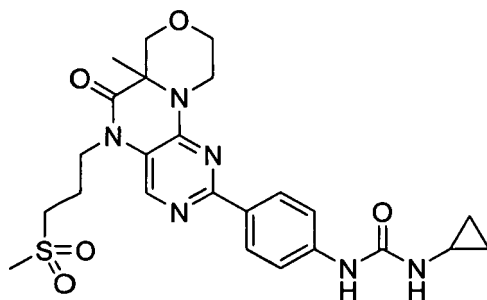
混合物於室溫攪拌 16 小時。將反應混合物倒入水中，並以 EtOAc 萃取。將有機層以水（包含 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ）清洗，乾燥並於真空下濃縮，以提供粗製之油狀物。將粗製殘餘物經由矽膠層析純化（己烷/醋酸乙酯，19:1 至 1:1）以提供為無色油狀之 2-氯-6a-甲基-5-(四氫-2*H*-硫代哌喃-4-基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-*h*]喋呤-6(5*H*)-酮 (9.4 mg, 0.026 mmol, 11 % 產率)。MS [M+H] 發現 355。

將在水 (1 mL) 中之過一硫酸氫鉀複合鹽溶液 (Oxone, 40.7 mg, 0.066 mmol) 於 0 °C 逐滴加入在 MeOH (1 mL) 中之 2-氯-6a-甲基-5-(四氫-2*H*-硫代哌喃-4-基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-*h*]喋呤-6(5*H*)-酮 (9.4 mg, 0.026 mmol) 的溶液，並將反應混合物於室溫攪拌 16 小時，接著於真空下移除溶劑。將殘餘物於 EtOAc 和水之間分層。進行相分離並以 EtOAc 萃取水相。將合併的有機相乾燥並於真空下濃縮，以提供為白色固體之 2-氯-5-(1,1-二氧化四氫-2*H*-硫代哌喃-4-基)-6a-甲基-6a,7,9,10-四氫[1,4]噁嗪並[3,4-*h*]喋呤-6(5*H*)-酮 (6.5 mg, 0.017 mmol, 63 % 產率)。其不需進一步純化而被使用於下一步驟。MS [M+H] 發現 387。

將在 1,4-二噁烷 (1 mL) 中之 2-氯-5-(1,1-二氧化四氫-2*H*-硫代哌喃-4-基)-6a-甲基-6a,7,9,10-四氫[1,4]噁嗪並[3,4-*h*]喋呤-6(5*H*)-酮 (6.50 mg, 0.017 mmol)、1-環丙基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)尿素 (8.63 mg, 0.029 mmol)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (0.75 mL) 與 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1.10 mg, 1.34 μmol) 的混合物在微波爐中於 110°C 輻射 30 分鐘。以 THF 稀釋反應混合物並通過 0.45 mM PTFE 針筒過濾器 (以小量 THF 清洗)。經由製備型 HPLC 純化過濾物 (使用 Sunfire Prep 5 μm C18, 75 X 30 mm 管柱，以在水中 (包含 0.05% TFA) 之梯度 15-40% ACN (包含 0.035% TFA) 沖提)。將包含所需產物之餾分合併，並於減壓的情況下蒸發。然後加入 NaHCO_3 水溶液 (為調整 pH 至鹼性) 並以 EtOAc 萃取。經由 Na_2SO_4

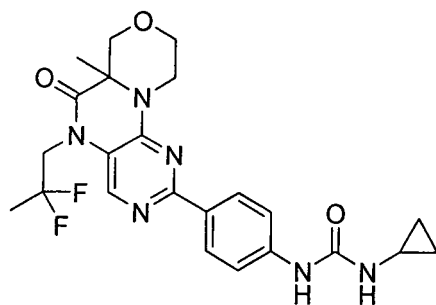
乾燥合併的有機相，過濾並於真空下濃縮以提供為白色固體之標題化合物 (6.2 mg, 0.012 mmol, 70 % 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.36 - 0.45 (m, 2 H) 0.59 - 0.69 (m, 2 H) 1.32 (s, 3 H) 1.93 - 2.17 (m, 2 H) 2.51 - 2.60 (m, 1 H) 2.85 - 3.76 (m, 9 H) 3.91 - 3.99 (m, 1 H) 4.01 - 4.10 (m, 1 H) 4.14 - 4.25 (m, 1 H) 4.45 - 4.62 (m, 1 H) 6.58 (br. s., 1 H) 7.49 - 7.56 (m, 2 H) 8.16 - 8.24 (m, 2 H) 8.49 (s, 1 H) 8.75 (s, 1 H)。MS [M+H]⁺ 發現 527。

範例：46 1-環丙基-3-(4-(6a-甲基-5-(3-(甲磺醯基)丙基)-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素



使用 3-(甲磺醯基)丙基-4-苯磺酸甲酯來經由類似範例 1 的方法製備標題化合物，但標題化合物係經由製備型 HPLC (使用 Sunfire Prep 5μm C18, 75 X 30 mm 管柱，以在水中 (包含 0.05% TFA) 之梯度 15-40% ACN (包含 0.035% TFA) 沖提) 純化以提供為白色固體之標題化合物 (38.9 mg, 0.076 mmol, 32 % 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.37 - 0.46 (m, 2 H) 0.60 - 0.69 (m, 2 H) 1.37 (s, 3 H) 1.91 - 2.05 (m, 2 H) 2.47 - 2.59 (m, 1 H) 3.00 (s, 3 H) 3.19 - 3.34 (m, 3 H) 3.52 - 3.64 (m, 1 H) 3.71 (d, *J*=11.37 Hz, 1 H) 3.92 - 4.12 (m, 4 H) 4.15 - 4.26 (m, 1 H) 6.46 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H) 7.45 - 7.55 (m, 2 H) 8.15 - 8.24 (m, 2 H) 8.33 (s, 1 H) 8.54 (s, 1 H)。MS [M+H]⁺ 發現 515。

範例：47 1-環丙基-3-(4-(5-(2,2-二氟丙基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素



將 K_2CO_3 (1.42 g, 10.3 mmol) 加入在 DMF (10 mL) 中之 2-氯-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (822 mg, 3.42 mmol) 與 (0.429 ml, 5.12 mmol) 的混合物，並將反應混合物於室溫攪拌 2 天。將反應混合物倒入水中並以 EtOAc 萃取。將有機層以水與飽和 NaCl 溶液清洗，乾燥並於真空下濃縮，以提供粗製之固體。將粗製的殘餘物以己烷/醋酸乙酯 (3:1) 研碎，經由過濾收集，以己烷/醋酸乙酯 (3:1) 淋洗，並乾燥以提供為淡棕色固體之 2-氯-5-(2-氧代丙基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (737 mg, 2.48 mmol, 73 % 產率)。MS [M+H] 發現 297。

將在二氯甲烷 (3 mL) 中之 DAST 溶液 (0.984 ml, 7.45 mmol) 於 0 °C 逐滴加入在二氯甲烷 (15 mL) 中之 2-氯-5-(2-氧代丙基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (736 mg, 2.48 mmol) 之溶液，並將反應混合物於室溫下攪拌 1 小時。加入額外的 DAST (0.984 ml, 7.45 mmol) 並將反應混合物攪拌 5 小時。加入額外的 DAST (1.97 ml, 14.9 mmol) 並將反應混合物攪拌 3 小時。進一步加入 DAST (3.94 ml, 29.8 mmol) 並將反應混合物攪拌 16 小時。在將反應混合物冷卻至 0 °C 後，小心地加入 $NaHCO_3$ 飽和水溶液。將生成的混合物攪拌 15 分鐘，然後以 EtOAc 萃取。以水清洗合併的有機相，經由 Na_2SO_4 乾燥，過濾並於真空下濃縮以提供粗製固體。將固體經由矽膠層析純化 (己烷/醋酸乙酯, 19:1 至 2:3) 以提供為白色固體之 2-氯-5-(2,2-二氟丙基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (466 mg, 1.46 mmol, 59 % 產率)。MS [M+H] 發現 319。

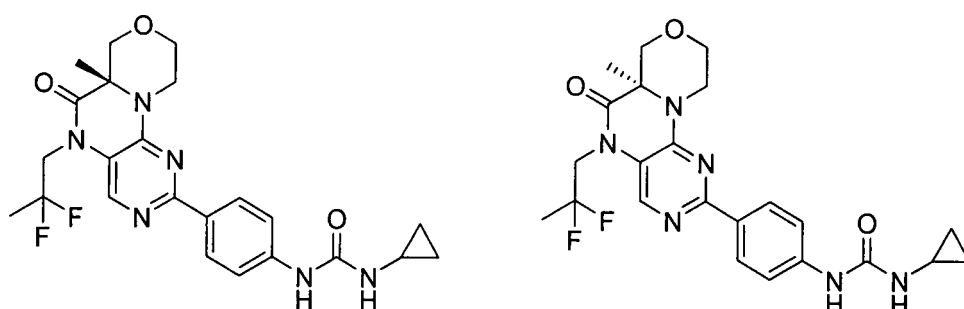
將叔丁醇鈉 (211 mg, 2.19 mmol) 於 0 °C 加入在 DMSO (8 mL) 中之 2-氯-5-(2,2-二氟丙基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5*H*)-酮 (466 mg, 1.46 mmol) 與碘甲烷 (0.365 ml, 5.84 mmol) 的混合物。將冰浴移除並將反應混合物於室溫攪拌 16 小時。將該反應混合物倒入水中，並以 EtOAc 萃取。將有機層以水 (包含 Na₂S₂O₃) 清洗，乾燥並於真空下濃縮，以提供粗製之固體。將該固體經由矽膠層析純化 (己烷/醋酸乙酯, 19:1 至 2:1) 以提供為白色固體之 2-氯-5-(2,2-二氟丙基)-6a-甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5*H*)-酮 (264 mg, 0.793 mmol, 54 % 產率)。MS [M+H] 發現 333。

將在 1,4-二噁烷 (5 mL) 中之 2-氯-5-(2,2-二氟丙基)-6a-甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5*H*)-酮 (260 mg, 0.782 mmol)、1-環丙基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)尿素 (402 mg, 1.33 mmol)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 mL) 與 PdCl₂(dppf) (51.1 mg, 0.063 mmol) 的混合物在微波爐中於 110°C 輻射 30 分鐘。以 THF 稀釋反應混合物並通過 0.45 μM PTFE 針筒過濾器 (以小量 THF 清洗)。經由製備型 HPLC 純化過濾物 (使用 Sunfire Prep 5μm C18, 75 X 30 mm 管柱，以在水中 (包含 0.05% TFA) 之梯度 20-45% ACN (包含 0.035% TFA) 沖提)。將包含所需產物之餾分合併，並於減壓下蒸發。然後加入 NaHCO₃ 水溶液 (為調整 pH 至鹼性) 並以 EtOAc 萃取 (加入 THF 以溶解沉澱物)。經由 Na₂SO₄ 乾燥合併的有機相，過濾並於真空下濃縮以提供為灰白色固體之標題化合物 (164 mg, 0.347 mmol, 44 % 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.35 - 0.45 (m, 2 H) 0.58 - 0.71 (m, 2 H) 1.36 (s, 3 H) 1.70 (t, *J*=19.20 Hz, 3 H) 2.50 - 2.61 (m, 1 H) 3.19 - 3.31 (m, 1 H) 3.53 - 3.73 (m, 2 H) 3.94 - 4.11 (m, 2 H) 4.12 - 4.25 (m, 1 H) 4.34 - 4.52 (m, 1 H) 4.52 - 4.70 (m, 1 H) 6.46 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H) 7.45 - 7.55 (m, 2 H) 8.14 - 8.23 (m, 2 H) 8.39 (s, 1 H) 8.54 (s, 1 H)。MS [M+H] 發現 473。

範例：48 (S)-1-環丙基-3-(4-(5-(2,2-二氟丙基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素以及

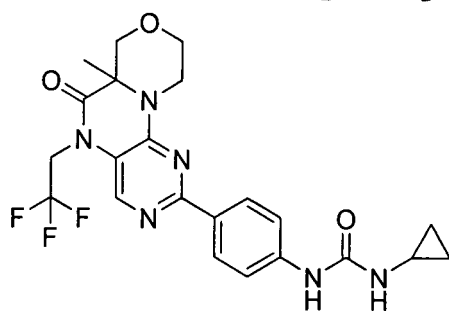
範例：49 (S)-1-環丙基-3-(4-(5-(2,2-二氟丙基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素以及

範例：50 (R)-1-環丙基-3-(4-(5-(2,2-二氟丙基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素



將範例 47 之產物(164 mg)經由掌性 SFC 分離(Chiralpak AD-H 管柱，流速 = 1.25 mL/min，以在液態 CO₂ 中之包含 10 mM NH₄OAc 之 23% 1-丙醇為修飾劑)以提供異構物 1 (68.0 mg, *t* = 2.54 min) 與異構物 2 (62.3 mg, *t* = 3.49 min)。

範例：51 1-環丙基-3-(4-(6a-甲基-6-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素



將 NaH(72.4 mg, 1.81 mmol)於 0 °C 加入在 DMF(6mL)中之 2-氯-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮(363 mg, 1.509 mmol) 的溶液。在於 0 °C 攪拌 15 分鐘後，緩慢加入在 DMF (1 mL) 中之 2,2,2-三氟乙基 三氟甲磺酸 (525 mg, 2.26 mmol) 溶液。將反應混合物於室溫攪拌 1.5 小時。將該

反應混合物倒入水中並以 EtOAc 萃取。將有機層以水清洗，經由 Na₂SO₄ 乾燥並於真空下濃縮，以提供粗製之油狀物。將粗製的殘餘物由矽膠層析純化（己烷/醋酸乙酯，19：1 至 1：1）以提供為黃色固體之 2-氯-5-(2,2,2-三氟乙基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5*H*)-酮（373 mg, 1.16 mmol, 77 % 產率）。MS [M+H] 發現 323。

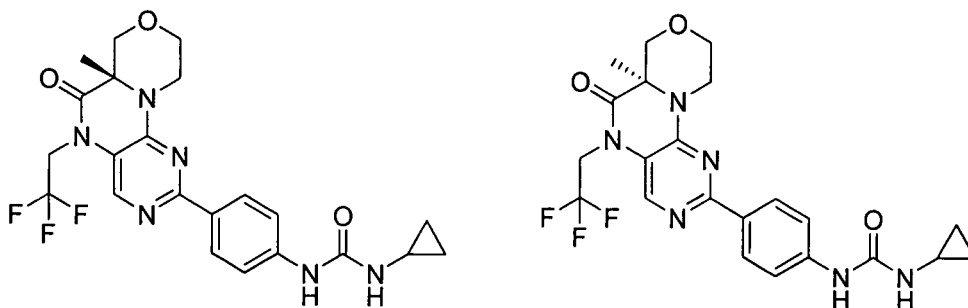
將叔丁醇鈉（343 mg, 3.57 mmol）於 0 °C 加入在 DMSO（15 mL）中之 2-氯-5-(2,2,2-三氟乙基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5*H*)-酮（768 mg, 2.38 mmol）與碘甲烷（0.595 ml, 9.52 mmol）的混合物。將冰浴移除並將反應混合物於室溫攪拌 16 小時。將該反應混合物倒入水中，並以 EtOAc 萃取。將有機層以水（包含 Na₂S₂O₃）清洗，乾燥並於真空下濃縮，以提供粗製之油狀物。將粗製之殘餘物經由矽膠層析純化（己烷/醋酸乙酯，19：1 至 11：9）以提供為白色固體之 2-氯-6a-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5*H*)-酮（191 mg, 0.566 mmol, 24 % 產率）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.41 (s, 3 H) 3.17 - 3.28 (m, 1 H) 3.55 (td, *J*=12.13, 3.03 Hz, 1 H) 3.68 (d, *J*=11.62 Hz, 1 H) 3.89 - 4.07 (m, 3 H) 4.75 - 5.04 (m, 2 H) 8.31 (s, 1 H)。MS [M+H] 發現 337。

將在 1,4-二噁烷（4 mL）中之 2-氯-6a-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5*H*)-酮（292 mg, 0.868 mmol）、1-環丙基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)尿素（446 mg, 1.48 mmol）、飽和 NaHCO₃ 水溶液（2 mL）與 PdCl₂(dppf)（56.7 mg, 0.069 mmol）的混合物在微波爐中於 110 °C 輻射 30 分鐘。將反應混合物以 THF 稀釋並通過 0.45 μM PTFE 針筒過濾器（以小量 THF 清洗）。經由製備型 HPLC 純化過濾物（使用 Sunfire Prep 5 μm C18, 75 X 30 mm 管柱，以在水中（包含 0.05% TFA）之梯度 25-50% ACN（包含 0.035% TFA）沖提）。將包含所需產物之餾分合併，並於

減壓下蒸發。然後加入 NaHCO₃ 水溶液（為調整 pH 至鹼性）並以 EtOAc 萃取（加入 THF 以溶解沉澱物）。經由 Na₂SO₄ 乾燥合併的有機相，過濾並於真空下濃縮以提供為白色固體之標題化合物（206 mg, 0.432 mmol, 50% 產率）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 0.37 - 0.45 (m, 2 H) 0.59 - 0.69 (m, 2 H) 1.37 (s, 3 H) 2.51 - 2.60 (m, 1 H) 3.22 - 3.33 (m, 1 H) 3.55 - 3.73 (m, 2 H) 3.98 - 4.11 (m, 2 H) 4.15 - 4.24 (m, 1 H) 4.80 - 4.94 (m, 1 H) 4.94 - 5.11 (m, 1 H) 6.43 - 6.50 (m, 1 H) 7.46 - 7.54 (m, 2 H) 8.15 - 8.23 (m, 2 H) 8.47 (s, 1 H) 8.56 (s, 1 H)。MS [M+H]⁺ 發現 477。

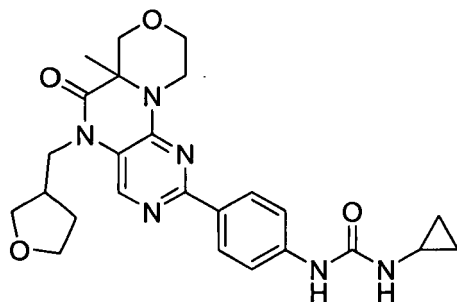
範例：52 (S)-1-環丙基-3-(4-(6a-甲基-6-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素以及

範例：53 (R)-1-環丙基-3-(4-(6a-甲基-6-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素



將範例 51 之產物(195 mg)經由掌性 SFC 分離(Chiralpak AD-H 管柱，流速 = 1.25 mL/min，以在液態 CO₂ 中之 40% 乙醇為修飾劑)以提供異構物 1 (57.6 mg, *t* = 1.21 min) 與異構物 2 (64.2 mg, *t* = 2.07 min)。

範例 54: 1-環丙基-3-(4-(6a-甲基-6-氧代-5-((四氫呋喃-3-基)甲基)-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素



將無水四氫吡喃-3-羧醛 (3.8 g, 38.0 mmol) 加入在 16.5 mL 二氯甲烷中之 2,4-二氯嘧啶-5-胺 (6.22 g, 38.0 mmol)。將溶液冷卻至 0°C。緩慢加入在 10 mL 二氯甲烷中之四氯化鈦溶液 (41.8 ml, 41.8 mmol)。將反應混合物攪拌 2 小時。於約 10 分鐘內將三乙醯氧基硼氫化鈉 (24.13 g, 114 mmol) 分四等分加入，並將混合物於室溫攪拌 48 小時。然後以水稀釋反應混合物並以甲基叔丁基醚萃取兩次。將有機層合併，經由硫酸鎂乾燥，過濾並於真空下蒸發，以提供 8.2 g 為棕褐色固體之 2,4-二氯-N-((四氫吡喃-3-基)甲基)嘧啶-5-胺，其不需進一步純化而被使用。[M+H] 發現 249。

將 2,4-二氯-N-((四氫吡喃-3-基)甲基)嘧啶-5-胺 (7 g, 28.2 mmol)、咪啉-3-羧酸 鹽酸鹽 (832 mg, 4.97 mmol) 與 DIPEA (2.67 ml, 15.28 mmol) 於 DMSO (8 mL) 中合併。將反應混合物於 100°C 加熱隔夜。將溶液冷卻後即以水稀釋然後以醋酸乙酯萃取兩次。將有機層合併，經由硫酸鎂乾燥，過濾並於真空下蒸發，以提供 6.6 g 為棕色油狀之 2-氯-5-((四氫吡喃-3-基)甲基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮，其不需進一步純化而被使用。[M+H] 發現 325。

將 2-氯-5-((四氫吡喃-3-基)甲基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (320 mg, 0.985 mmol) 以及碘甲烷 (0.307 ml, 4.93 mmol) 於 DMSO (2 mL) 冷凍。將叔丁醇鈉 (284 mg, 2.96 mmol) 加入，並覆蓋一層 DMSO。使混合物升溫至室溫並攪拌 1 小時，接著以水稀釋，然後以 EtOAc 萃取兩次。將有機層合併，經由硫酸鎂乾燥，過濾並於真空下蒸發，以提供 390 mg 為棕褐色油狀之 2-氯-6a-甲基-5-((四氫吡喃-3-基)甲基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮。

喃-3-基)甲基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮。 [M+H] 發現 339。

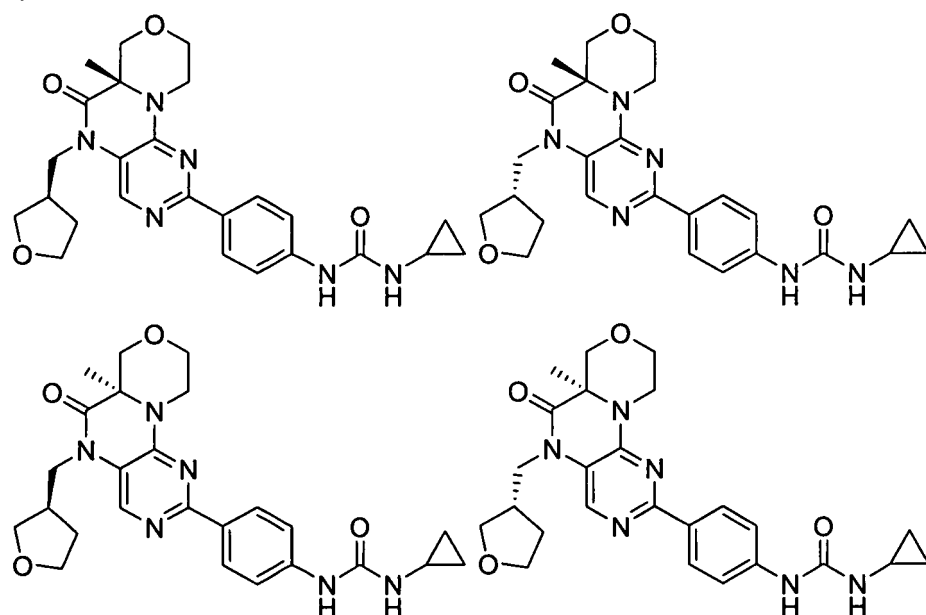
將 2-氯-6a-甲基-5-((四氫呋喃-3-基)甲基)-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (390mg, 1.151 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (188 mg, 0.230 mmol)、1-環丙基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)尿素 (417mg, 1.381mmol) 與叔丁醇鈉 (1.5ml, 1.151 mmol) 於 1,4-二噁烷 (3 mL) 中合併。將懸浮液經由微波輻射於 100°C 加熱 30 分鐘，將該反應過濾，冷卻並經由質量觸發製備型 HPLC 純化 (使用於 Phenomenex Gemini 5µm C18, 75 X 30 mm 管柱、在水中(包含 0.05% TFA)之 22-25 % ACN(包含 0.035%TFA))。將包含產物之餾分於真空下蒸發以提供殘餘物。將該殘餘物溶解於甲醇以作為轉移。於氮氣蒸氣下移除溶劑，以提供 85mg 為淡黃色固體之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.48 - 0.57 (m, 2 H) 0.71 - 0.79 (m, 2 H) 1.73 (s, 3 H) 1.73 (m, 1H) 2.02 - 2.14 (m, 1 H) 2.61 (m, 1 H) 2.68 - 2.80 (m, 1 H) 3.55 - 3.65 (m, 2 H) 3.68 (dd, *J*=12, 4 Hz, 1 H) 3.71 - 3.81 (m, 3 H) 3.84 (d, *J*=12 Hz, 2 H) 3.91 - 4.05 (m, 2 H) 4.08 - 4.21 (m, 2 H) 4.75 (d, *J*=16 Hz, 1 H) 7.67 (d, *J*=8 Hz, 2 H) 8.03 (s, 1 H) 8.11 (dd, *J*=8, 4 Hz, 2 H) [M+H] 發現 479。

範例 55: (S,S)-1-環丙基-3-(4-(6a-甲基-6-氧代-5-((四氫呋喃-3-基)甲基)-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素

範例 56: (S,R)-1-環丙基-3-(4-(6a-甲基-6-氧代-5-((四氫呋喃-3-基)甲基)-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素

範例 57: (R,S)-1-環丙基-3-(4-(6a-甲基-6-氧代-5-((四氫呋喃-3-基)甲基)-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素以及

範例 58: (R,R)-1-環丙基-3-(4-(6a-甲基-6-氧代-5-((四氫呋喃-3-基)甲基)-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素



將如同範例 54 所製備之環丙基-3-(4-(6a-甲基-6-氧代-5-((四氫呋喃-3-基)甲基)-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素經由 HPLC 依掌性分離 (Chiralpak AD-H 管柱, 流速 = 50 mL/min, 以在 DCM 中之 35% 甲醇沖提) 以提供: 異構物 1: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.48 - 0.56 (m, 2 H) 0.70 - 0.82 (m, 2 H) 1.45 (s, 3 H) 1.75 (m, 1 H) 1.96 - 2.13 (m, 1 H) 2.60 (m, 1 H) 2.68 - 2.81 (m, 1 H) 3.34 (s, 1 H) 3.45 - 3.55 (m, 1 H) 3.56 - 3.66 (m, 1 H) 3.69 - 3.82 (m, 3 H) 3.88 - 4.02 (m, 2 H) 4.02 - 4.18 (m, 3 H) 4.28 (dd, $J=12, 4$ Hz, 1 H) 7.48 (d, $J=8$ Hz, 2 H) 8.14 - 8.25 (m, 3 H) 停留時間: 3.57min; 異構物 2: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.44 - 0.56 (m, 2 H) 0.67 - 0.79 (m, 2 H) 1.45 (s, 3 H) 1.66 - 1.79 (m, 1 H) 1.94 - 2.08 (m, 1 H) 2.60 (m, 1 H) 2.66 - 2.80 (m, 1 H) 3.35 (d, $J=4$ Hz, 1 H) 3.50 (m, 1 H) 3.57 - 3.65 (m, 1 H) 3.65 - 3.88 (m, 3 H) 3.88 - 3.97 (m, 2 H) 3.97 - 4.15 (m, 3 H) 4.28 (dd, $J=12, 4$ Hz, 1 H) 7.48 (d, $J=8$ Hz, 2 H) 8.12 - 8.27 (m, 3 H) 停留時間: 5.13min; 異構物 3: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.47 - 0.56 (m, 2 H)

0.70 - 0.79 (m, 2 H) 1.45 (s, 3 H) 1.66 - 1.78 (m, 1 H) 1.96 - 2.07 (m, 1 H) 2.60 (m, 1 H) 2.66 - 2.81 (m, 1 H) 3.33 - 3.37 (m, 1 H) 3.57 - 3.71 (m, 2 H) 3.71 - 3.82 (m, 3 H) 3.93 (m, 1 H) 3.97 - 4.08 (m, 2 H) 4.08 - 4.15 (m, 2 H) 4.28 (dd, $J=12, 4$ Hz, 1 H) 7.48 (d, $J=8$ Hz, 2 H) 8.12 - 8.26 (m, 3 H) 停留時間：8.13min；以及異構物 4：¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.48 - 0.58 (m, 2 H) 0.71 - 0.81 (m, 2 H) 1.47 (s, 3 H) 1.67 - 1.82 (m, 1 H) 1.99 - 2.13 (m, 1 H) 2.60 (m, 1 H) 2.71 - 2.82 (m, 1 H) 3.34 - 3.37 (m, 1 H) 3.58 - 3.71 (m, 2 H) 3.72 - 3.81 (m, 3 H) 3.93 - 4.02 (m, 2 H) 4.03 - 4.16 (m, 3 H) 4.28 (dd, $J=12, 4$ Hz, 1 H) 7.49 (d, $J=8$ Hz, 2 H) 8.13 - 8.26 (m, 3 H) 停留時間：12.45min。

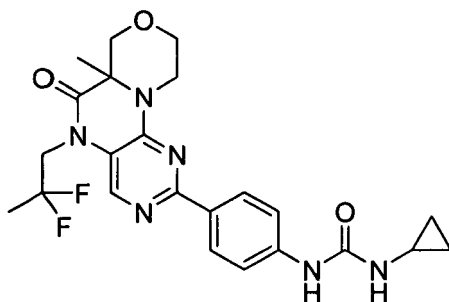
製備 4：2-氯-5-(2,2-二氟丙基)-6a-甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮

將 2,2-二氟丙-1-醇 (383 mg, 3.99 mmol) 與 THF (3 mL) 合併。當加入 4-硝基苯-1-磺醯氯 (931 mg, 4.20 mmol) 隨後加入三乙胺 (0.611 mL, 4.39 mmol) 時，將溶液於室溫攪拌。在約 28 小時後，以 THF (2 mL) 稀釋反應混合物，並加入 4-二甲基胺基吡啶 (23 mg, 0.188 mmol)。在 16 小時後，以 12 mL MTBE 與 5 mL 水稀釋反應混合物並且於層分離前攪拌 5 分鐘。以 1 M HCl (3 mL)、5%碳酸鈉 (3 mL)、鹽水 (3 mL) 然後以水 (3 mL) 萃取有機層。以另外 10 mL MTBE 稀釋有機層並以 1 M NaOH (5 mL) 然後以水 (5 mL) 萃取三次。經由硫酸鈉乾燥有機層，過濾，於減壓濃縮裝置 (rotovap) 濃縮，並於真空下乾燥，以提供為淡黃色固體之 2,2-二氟丙基 4-硝基苯磺酸 (526 mg)。

將 2-氯-6a-甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (384 mg, 1.508 mmol)、2,2-二氟丙基 4-硝基苯磺酸 (767 mg, 2.73 mmol) 與碳酸鈉 (1240 mg, 3.81 mmol) 於 DMA (2 mL) 中合併，於室溫下約 1 小時然後於 60 °C 油浴加熱。在約 22 小時後，使反應混合物冷卻至室溫，以 25 mL

EtOAc 稀釋反應混合物，轉移至分液漏斗，並將反應管以 10 mL 1:1 EtOAc/水淋洗兩次。然後加入額外的 10 mL 的水，將層混合然後分離。以水 (10 mL) 萃取有機層並以 10 mL EtOAc 萃取合併的水層，然後將其以 5 mL 鹽水萃取。經由硫酸鈉乾燥合併的有機層，過濾並於減壓濃縮裝置 (rotovap) 濃縮以提供一殘餘物。將殘餘物與異丙醇 (5 mL) 合併，並於 50 °C 油浴加熱。加入額外的 1.5 mL 並使溶液伴隨攪拌冷卻至室溫，以提供一固體。經由過濾收集固體，以 1 mL 異丙醇淋洗濾餅並風乾 2 小時，然後於真空下乾燥以提供標題化合物。

範例：59 1-環丙基-3-(4-(5-(2,2-二氟丙基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素



將 2-氯-5-(2,2-二氟丙基)-6a-甲基-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-6(5H)-酮 (707 mg, 2.125 mmol) 與 1-環丙基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基)尿素 (770 mg, 2.55 mmol) 合併於甲基四氫呋喃 (10 mL) 與碳酸鈉水溶液 (2 M) (2.2 mL) 中。將反應混合物於 50 °C 油浴中加熱，然後加入 1,1-雙(二叔丁基膦) 二茂鐵二氯化鈮 (38 mg)。然後將反應混合物置於 80 °C 油浴中。在約 1 小時後，油浴降至 74 °C。在約 4 小時後，一些溶劑蒸發，加入 6 mL 脫氣之甲基四氫呋喃，並且將油浴溫度降低至 70 °C。在約 6 小時後，溶劑再度蒸發，加入 6 mL 脫氣之甲基四氫呋喃。在另一小時後，加入 1,1-雙(二叔丁基膦) 二茂鐵二氯化鈮 (9 mg) 並於 70 °C 繼續加熱 3 小時，然後冷卻至室溫並使其攪拌隔夜。然後以 4 mL 1:1 甲基四氫呋喃/水稀釋反應混合物，攪拌 15 分鐘，經由過濾收集固體，以 2 X 3 mL 份量之 1:5 水/甲基四氫呋喃

清洗濾餅，風乾 1 小時，然後於真空下 1 小時以提供標題化合物。

本發明所述之化合物可單獨或以藥學組合物的形式給藥。實際上，本發明所述之化合物經常以藥學組合物的形式給藥，意即，添加藥學上可接受的賦形劑，其比例與性質經由本發明選定的化合物性質、選擇的給藥途徑以及標準藥學實施方式來決定。

在另一具體實施例中，本發明提供藥學組合物，其包含本發明之化合物以及藥學上可接受的賦形劑。

在對需要此類治療的病患的有效治療上，本發明之化合物可以任何形式和途徑給藥，其使得該化合物為生物可利用的。本發明之化合物可經由許多種途徑給藥，包括口服和腸外途徑，更具體地，經由吸入、皮下注射、肌肉注射、靜脈注射、經皮、鼻腔、直腸、陰道、眼部、局部外用、舌下及頰內、腹腔、靜脈注射、動脈內、經皮、舌下、肌肉注射、直腸、經頰、鼻腔、脂肪組織、鞘內以及經由局部傳遞，例如經由導管或支架。

本領域的技術人員可容易地選擇適合的給藥形式與途徑，其取決於所選化合物的具體特徵、要治療的失調或症狀、失調或症狀的階段以及其他相關情況。舉例來說，本發明之藥學組合物可以藥片、囊劑、膠囊、片劑、錠劑、糯米紙、馳劑、藥膏、貼片、噴劑、吸入劑、栓劑、溶劑以及懸浮液的形式投予病患。

本發明的藥學組合物為以藥學領域所熟知之方式而製備，並包括本發明之化合物的至少其中之一作為活性成分。本發明之化合物的量可能取決於其特定形式而改變，以及可能合宜地介於單位劑量形式重量的 1% 至約 70%。該用語「藥學上可接受之賦形劑」意指那些典型地用於製備藥學組合物以及應為藥學上純的且以其所使用之量係為無毒性的。它們一般來說為固體、半固體或液體材料，其可用作載具或作為活性成分之

媒介。藥學上可接受的賦形劑的一些範例發現於 Remington's Pharmaceutical Sciences and the Handbook of Pharmaceutical Excipients，並包括稀釋劑、載具、載體、軟膏鹼、結合劑、崩解劑、潤滑劑、滑動劑、甜味劑、香料、凝膠鹼、緩控釋放基質、穩定劑、防腐劑、溶液、懸浮劑、緩衝液、乳化劑、染劑、推進劑、塗層劑以及其他。

目前藥學組合物較佳地為以單位劑量形式配製，每一劑典型地包含從約 0.5 mg 至約 200 mg 之本發明的化合物。該用語「單位劑量形式」意指物理上適合作為單一劑量的具體單位，每一單位包含預先定量的具活性成分，與合適的藥學賦形劑結合，經由在整個劑量療程中使用一或更多以產生所需的治療效果。

在一特定的變化中，該組合物為適用於口服給藥的藥學組合物，例如液態配方，舉例來說，溶液或懸浮液，適用於口服或藥片或囊劑。在另一特定的變化中，該藥學組合物為適用於腸外給藥的液態配方。

在另一具體實施例中，本發明提供了治療與 mTOR 相關之症狀的方法，其包含：投予所需的病患一有效量之本發明的化合物。在另一具體實施例中，本發明提供了一種抑制 mTOR 的方法：包含使該酵素與本發明的化合物接觸。在進一步的具體實施例中，本發明提供了一種抑制 mTOR 的方法：包含給藥第一化合物予一個體，該第一化合物在體內轉變為本發明之化合物。

在另一具體實施例中，本發明之化合物，包括具有結構式 I 之化合物，係被提供作為藥物用途。本發明亦提供本發明之化合物的用途，包括用於製造藥物、治療本文中所述與 mTOR 相關的症狀。本發明之化合物在其最終用途上為穩定並為相對上安全的。本發明之化合物作為 mTOR 抑制劑對許多種個體而言係為有效的（例如，人類、非人類哺乳動物及非哺乳動物）。

如同本文中所使用的用語「症狀」、「失調」與「疾病」係相關於任一不健康或不正常的狀況。該用語「與 mTOR 相關的症狀」包括失調與疾病（其中對 mTOR 之抑制提供治療上的益處），例如癌症、過敏/氣喘、免疫系統的疾病和症狀、發炎反應、中樞神經系統（CNS）的疾病和症狀、心血管疾病、病毒感染、皮膚疾病以及與未受控制的血管新生相關的疾病和症狀，以及諸如此類。當使用於本文的一般用語作為描述與 mTOR 相關症狀時，應了解在各種診斷手冊及其他資料中所提及的更具體被描述的症狀皆包括於本發明的範圍中。

舉例來說，已了解無論其組織病理學的外觀，治療癌症包括所有腫瘤形成的治療。具體地，可被治療的癌症包括但不限於，血癌，其包括白血病（包括急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病）、皮膚癌，包括黑色素瘤、基底細胞癌與鱗狀細胞癌、骨、肝、肺（包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌與細支氣管肺泡癌）、腦、乳房、前列腺、喉、膽囊、胰腺、直腸、膽管、副甲狀腺、甲狀腺、腎上腺、神經組織、膀胱、脾、頭和頸，包括顎、口與鼻、結腸、胃、睪丸、食道、子宮、子宮頸與外陰、大腸、支氣管、膽管、膀胱、腎臟、卵巢、胰腺、多發性骨髓瘤、淋巴瘤、基底細胞癌、潰爛與乳突兩型之鱗狀細胞癌、骨肉瘤、依汶氏肉瘤、網狀細胞肉瘤、骨髓瘤、巨細胞瘤、胰島細胞瘤、急性與慢性淋巴細胞瘤以及粒細胞瘤、毛細胞瘤、腺瘤、增生、髓質癌、嗜鉻細胞瘤、黏膜神經瘤、腸神經節細胞、增生性角膜神經瘤、類馬伐氏症候群腫瘤（marfanoid habitus tumor）、腎母細胞瘤、精母細胞瘤、卵巢腫瘤、子宮肌瘤、子宮頸表皮化生不良與原位癌、神經母細胞瘤、網膜母細胞瘤、髓發育不良症候群、葦類肉芽腫、橫紋肌肉瘤、星形細胞瘤、非何杰金氏淋巴瘤、卡波西氏肉瘤、骨性與其他肉瘤、惡性高鈣血症、真性多血症、腺癌、多形神經膠胚細胞瘤、神經膠瘤、淋巴瘤、表皮樣癌以及其他惡性腫瘤與肉瘤。

本發明之 mTOR 抑制劑也可用於治療良性腫瘤，其包括但不限於，血管瘤、肝細胞腺瘤、海綿狀血管瘤、局灶性結節性增生、聽神經瘤、神經纖維瘤、膽管腺瘤、膽道囊腺瘤、纖維瘤、脂肪瘤、平滑肌瘤、間皮瘤、畸胎瘤、粘液瘤、結節性再生性增生、粒性結膜炎 (trachomas)、化膿性肉芽腫，以及諸如此類，以及錯構瘤症狀，例如皮捷氏症候群 (Peutz-Jeghers Syndrome, PJS)、考登疾病、Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群 (BRRS)、骨骼變形症候群、Lhermitte-Duclos 症以及結節性硬化症 (TSC)。

本發明之 mTOR 抑制劑也可用於治療因手術對身體組織的傷害所造成的不正常細胞增生。這些傷害可能係由於許多種手術程序造成，例如關節手術、腸道手術以及瘢痕癒合。產生纖維化組織的疾病包括肺氣腫。可使用本發明來治療的重覆性動作失調包括腕道症候群。

本發明之 mTOR 抑制劑也可對於預防再狹症為有效的，其為控制血管中正常細胞回應於治療血管疾病時引入支架而不希望見到的增生。

與器官移植相關的增生反應可以使用本發明之 mTOR 抑制劑來治療，包括造成潛在器官排斥反應或相關併發症的增生反應。具體地，這些增生反應可能在移植心、肺、肝、腎以及其他身體器官或器官系統的期間發生。

本發明之 mTOR 抑制劑對治療異常血管增生亦為有效的，包括伴隨風溼性關節炎的異常血管增生、與缺血性再灌注相關之腦水腫與損傷、皮質缺血、卵巢增殖與血管過度形成(多囊性卵巢症)、子宮內膜異位、牛皮癬、糖尿病視網膜病變以及其他眼部血管增生疾病，例如早產兒視網膜病變(晶狀體後纖維組織增生)、網膜黃斑變性、角膜移植排斥反應、新生血管性青光眼、Oster Webber 症候群、視網膜/脈絡膜新生血管以及角膜新生血管、貝斯特氏症、近視、視盤小凹、黃斑症、柏哲德氏病、靜脈阻塞、動脈阻塞、鐮狀細胞貧血、肉狀瘤、

梅毒、彈性纖維假黃瘤頸動脈阻塞性疾病、慢性眼色素層炎/後玻璃體炎、分枝桿菌感染、萊姆病、全身性紅斑性狼瘡、早產兒視網膜病變、視網膜靜脈周圍炎、糖尿病視網膜病變、黃斑部病變、貝塞特氏病（Behets diseases）、感染引起之視網膜或脈絡膜炎、眼部組織胞漿病、睫狀體扁平部炎、慢性視網膜脫落、高黏性症、弓蟲症、創傷與雷射後併發症、與紅變相關的疾病（角血管新生）、由纖維小管或纖維組織的異常增生所引起的疾病，包括所有形式的增生性視網膜病變、特應性角膜炎、上邊緣角膜炎、翼狀胬肉角膜乾燥、修格蘭氏症、瘰癧、泡性角膜炎、糖尿病視網膜病變、早產兒視網膜病變、角膜移植排斥反應、蠶蝕性角膜潰瘍、Terrien's 角膜緣變性、邊緣角質層分離、多發性動脈炎、韋氏類肉瘤症、鞏膜炎、放射狀角膜切開術、新生血管性青光眼以及晶狀體後纖維組織增生、梅毒、分枝桿菌感染、脂質退化、化學燒傷、細菌性潰瘍、真菌性潰瘍、單純疱疹感染、帶狀疱疹感染、原蟲感染以及卡波西氏肉瘤、阿茲海默氏症、帕金森氏症、縮性脊髓側索硬化症（ALS）、癲癇（epilepsy）、癲癇（seizures）、杭丁頓氏症、聚麩胺酸沉積疾病、創傷性腦損傷、局部缺血與出血性中風、腦部缺血或神經退化性疾病，包括細胞凋亡驅動之神經退化性疾病、由外傷引起的、急性組織缺氧、局部缺血或麩胺酸神經毒性之異常血管增生。

舉例來說，已了解發炎反應之治療包括但不限於，急性胰腺炎、慢性胰腺炎、氣喘、過敏、慢性阻塞性肺臟疾病、成人呼吸性窘迫症候群。以及與不受控制的血管新生相關之慢性發炎性疾病、發炎性腸道疾病，例如克隆氏症以及潰瘍性結腸炎、牛皮癬、類肉瘤（sarcoidosis）、類風濕性關節炎、類肉瘤病（sarcoidosis）以及多系統肉芽腫失調。

舉例來說，已了解自體免疫之治療包括但不限於，腎小球腎炎、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、硬皮病、慢性甲狀腺炎、葛瑞夫茲氏症（Graves' disease）、自體免疫性胃炎、

糖尿病、自體免疫性溶血性貧血、自體免疫性嗜中性球減少症、血小板減少症、過敏性皮炎、慢性活動性肝炎、重症肌無力、多發性硬化症、發炎性腸道疾病、潰瘍性結腸炎、克羅恩病（Crohn's disease）、牛皮癬、移植主場迎戰宿主病、多發性硬化症或 Sjogren 症候群。

本發明之 mTOR 抑制劑對於治療肥胖、糖尿病、胰島素抗性、代謝症候群以及高脂血症亦為有效的。

廣泛種類的治療劑伴隨根據本發明之 mTOR 抑制劑可能具有治療的加成或協同效應。可使用包含一或更多種本發明之化合物以及一或更多種其他治療劑的結合療法，舉例來說，作為 1)加強一或更多本發明之化合物及/或一或更多其他治療劑的治療效果；2)減少由一或更多本發明之化合物及/或一或更多其他治療劑所顯現的副作用；以及/或 3)降低一或更多本發明之化合物及/或一或更多其他治療劑的有效劑量。應注意結合療法意指涵蓋當給藥該劑先於或後於其他者（連續治療）以及當同時給藥所述藥劑。

此類可能與本案的 mTOR 抑制劑結合而使用的治療劑之範例包括但不限於，抗細胞增生劑、抗癌藥劑、烷基化劑、抗菌劑、抗代謝劑、荷爾蒙劑、植物性衍生劑以及生物製劑。

此類可能與 mTOR 抑制劑結合而使用的治療劑之範例包括但不限於，抗細胞增生劑、抗癌藥劑、烷基化劑、抗菌劑、抗代謝劑、荷爾蒙劑、植物性衍生劑以及生物製劑。

與本發明所述之 mTOR 抑制劑結合而有效的抗細胞增生劑包括但不限於，類視色素酸與其衍生物、2-甲基氧雌二醇、癌細胞血管阻斷素™ 蛋白質、，內皮阻生素™ 蛋白質、蘇拉明、角鯊胺、金屬蛋白酶-I 之組織抑制劑、金屬蛋白酶-2 之組織抑制劑、纖維蛋白溶酶原活化物抑制劑-1、纖維蛋白溶酶原活化物抑制劑-2、軟骨衍生抑制劑、紫杉醇、血小板因子 4、硫酸魚精蛋白（鮭精蛋白）、硫酸化甲殼素衍生物（從女王蟹之殼製備）、硫酸多醣肽聚醣複合物（sp-pg）、星狀孢

菌素、基質代謝調節子，其包括例如脯胺酸類似物（(1-吡啶-2-羧酸（LACA）、順式-羥脯胺酸、d,l-3,4-脫氫脯胺酸、硫代脯胺酸、(β)-胺基丙脞延胡索酸鹽、4-丙基-5-(4-吡啶基)-2(3H)-噁唑啉酮、甲氫喋啶、雙羥蔥醌、肝素、干擾素、2 巨球蛋白-血清、組織抑制劑 chimp-3、胰凝乳蛋白酶抑制劑、(β)-環糊精十四硫酸酯、依波尼黴素；煙麴黴素、金硫蘋果酸鈉、d-青黴胺（CDPT）、(β)-1-抗膠原蛋白酶-血清、(α)-2-抗血纖維蛋白溶酶、比生群（bisantrene）、氯苯扎利二鈉、*n*-(2-羧苯-4-氯鄰胺苯甲酸二鈉或「CCA」、沙利竇邁、血管新生類固醇、羧基胺基咪唑、金屬蛋白酶抑制劑例如 BB94。其他抗血管新生劑可能使用包括抗體、較佳地為針對這些血管新生生長因子之單株抗體：bFGF、aFGF、FGF-5、VEGF 異構型、VEGF-C、HGF/SF 以及 Ang-1/Ang-2。

將 MEK、MAPK 或 ERK 激酶之抑制劑與本發明的化合物結合係為有效的。特別是，將(R)-3-(2,3-二羥丙基)-6-氟-5-(2-氯-4-碘苯基胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d] 嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮與本發明化合物結合是有效的。將刺蝟蛋白(Hedgehog) 激酶之抑制劑與本發明的化合物結合是有效的。將蛋白酶體(proteasome)抑制劑，特別是波特若米(bortezomib)與本發明的化合物結合是有效的。將 NAE 抑制劑、VPS34 抑制劑、奧羅拉(Aurora)激酶（包括 Aurora A 抑制劑）以及 EGFR 抑制劑（抗體與激酶抑制劑）與本發明的化合物結合是有效的。

與本案之 mTOR 抑制劑結合而有效的烷基化劑包括但不限於，雙氯乙基胺（氮芥子氣，例如：氯芥苯丁酸、環磷醯胺、依弗醯胺、氮芥、黴法蘭、尿嘧啶氮芥）、氮丙啶（例如沙奧特帕）、烷基酮磺酸鹽（例如馬利蘭）、亞硝基尿素（例如卡莫司汀、洛莫司汀、鏈佐菌素）、非典型烷基化劑（六甲蜜胺、達卡巴仁與丙卡巴肼）、鉑化合物（卡鉑與順鉑）。結合療法包括 mTOR 抑制劑與烷基化劑，其預期對於治療癌症具有治療協同作用以及減少與這些化療劑相關的副作用。

與本案的 mTOR 抑制劑結合而有效的抗菌劑範例包括但不限於，蔥環類（如艾黴素、唐黴素、泛艾黴素、艾達黴素和蔥醌）、絲裂黴素 C、博萊黴素、可美淨、普卡黴素。這些抗菌劑經由瞄準不同細胞的成分而干擾細胞生長。

與本案的 mTOR 抑制劑結合而有效的抗代謝劑包括但不限於，氟尿嘧啶（5-FU）、氟脫氧尿苷（5-FUdR）、胺甲葉酸、甲醯四氫葉酸、羥基尿素、硫鳥嘌呤（6-TG）、巯嘌呤（6-MP）、阿糖胞苷、噴司他丁（pentostatin）、磷酸氟達拉濱（fludarabine phosphate）、克拉屈濱（cladribine，2-氟脫氧腺苷，2-CDA）、天冬醯胺酸酶與吉西他濱（gemcitabine）。結合療法包括 mTOR 抑制劑與抗代謝劑，其預期對於癌症具有治療協同作用以及減少與這些化療劑相關的副作用。

與本案的 mTOR 抑制劑結合而有效的荷爾蒙劑包括但不限於，合成動情素（例如己烯雌酚）、抗雌激素（例如：泰莫西芬、托瑞米芬、氟甲酮與鈣穩）、抗雄激素（比卡魯胺、尼魯米特與 氟他胺）、芳香族酶抑制劑（例如 氨魯米特、安美達錠與四唑）、剋菌寧、諾雷得、柳菩林、麥格斯與美服培酮。結合療法包括 mTOR 抑制劑與荷爾蒙劑，其預期對於癌症具有治療協同作用以及減少與這些化療劑相關的副作用。

與本案的 mTOR 抑制劑結合而有效的植物性衍生劑包括但不限於，長春花生物鹼（例如：長春新鹼、長春鹼、長春地辛、長春利定和長春瑞濱）、鬼臼毒素（例如：依托泊苷（VP-16）和替尼泊苷（VM-26））、紫杉烷類（例如：太平洋紫杉醇和歐洲紫杉醇）。這些植物性衍生劑一般扮演為結合至微管蛋白的抗分裂劑並抑制有絲分裂。鬼臼毒素例如依托泊苷被相信為經由與拓撲異構酶 II 交互作用，造成 DNA 鏈斷裂而干擾 DNA 合成。結合療法包括 mTOR 抑制劑與植物性衍生劑，其預期對於癌症具有治療協同作用以及減少與這些化療劑相關的副作用。

該用語「治療 (treat)」、「治療 (treatment)」與「治療 (treating)」係包括改善本文中所描述的症狀。同時，也可領略本領域的技術人員可經由治療目前受該疾病失調所苦的患者、或經由預防性治療相信對此類症狀為感受性的患者，而變更本發明化合物之有效量的狀況。因此，該用語「治療 (treat)」、「治療 (treatment)」與「治療 (treating)」係包括提供減緩、阻斷、延遲、控制或停止本文中所描述之症狀的情況或進程之所有程序，並不必需意指完全消除所有的症狀或治癒該病情，以及意圖包括對此類疾病失調的預防與治療性之治療。

如同本文中所使用的，該用語「病患」與「個體」包括人類與非人類之動物，舉例來說為哺乳動物，例如小鼠、大鼠、天竺鼠、狗、貓、兔、牛、馬、綿羊、山羊以及豬。該用語亦包括鳥、魚、爬行動物、兩棲動物，以及諸如此類。應了解較特定的病患為人類。同時，較特定的病患和個體為非人類的哺乳動物，例如小鼠、大鼠以及狗。

如同本文中所使用的，該用語「有效量」意指以本發明之化合物於單一或多次劑量給藥以治療患有所述症狀之病患的量。有效量可以被主治的診斷者，其為本領域之技術人員，經由使用已知技術並經由在類似情況下所觀察到的結果而容易地測定。於測定有效量、劑量時，被主治的診斷者所考慮的數個因素包括但不限於：病患的種族、其尺碼、年齡和一般健康；相關的特定症狀、失調或疾病；特定症狀、失調或疾病的相關程度或嚴重性；個別病患的反應；所給藥的特定化合物；給藥模式；給藥製備之生物可利用性的特徵；所選擇的劑量療法；伴隨藥物的使用；以及其他有關的情況。本案用途發明的有效量，包括本發明之化合物預期由約每天每公斤體重 0.1 毫克 (mg/kg/天) 至約 40 mg/kg/天變化。具體的量可由熟知技術人員決定。

在特定的具體實施例中，本發明提供了治療癌症的方法，其包含：投予對其需要的病患有效量之本發明之化合物。

本發明亦提供一種製成品：包含至少一種本發明之化合物以及標籤。該標籤可能包括關於製造、劑量、欲治療症狀以及該化合物或藥學組合物的用途的資訊。

在另一具體實施例中，本發明提供一套組：其包含至少一種本發明之化合物、標籤以及給藥裝置。該裝置可能包括混合管、用於生成溶液或懸浮液之液體、管類、注射器，以及諸如此類。

作為 mTOR 抑制劑的化合物之活性可經由各種方法測定，包括在體外以及在體內的方法。

範例 A mTOR 之抑制作用

純化的 mTOR 為自 Invitrogen 購買。mTOR 之活性係使用 Invitrogen 的 LanthaScreen 系統來測定。化合物相對於 mTOR 的抑制特性可使用黑色 384 孔盤形式，以下列緩衝液 50 mM HEPES、10 mM NaCl、10 mM MgCl₂、0.2 mM EDTA、0.01% Brij35、於 pH7.3 之 2 mM DTT 來測定。於 DMSO 中，針對 11 個數據點使用 2 倍連續稀釋來製備測試化合物，其被加至緩衝液使每一稀釋包含 3% DMSO。

針對 mTOR 抑制作用之試驗如下：

在每一孔中合併 2 μ l 之 1.2 μ M GFP-4E-BP1 (Invitrogen) 與 150 μ M ATP (於緩衝液)、2 μ l 經稀釋之測試化合物 (於緩衝液中之 3% DMSO) 以及於緩衝液中 2 μ l 之 6 nM mTOR。然後將反應混合物於室溫培養 30 分鐘，並以加入帶有在 TR-FRET 稀釋緩衝液中之 4 nM Tb-anti-p4E-BP1 [pThr46] 抗體 (Invitrogen) 的 40 mM EDTA 來淬息。將盤維持於室溫 1 小時，然後使用 PheraStar (BMG labtech) LanthaScreen 模式讀取。

pIC_{50} 值， IC_{50} 之對數值的負數，係經由與化合物濃度相適之非線性曲線以及對應標準 pIC_{50} 方程式之抑制百分比而計算。

範例 A 的試驗中抑制人類 mTOR 之範例化合物具有 pIC_{50} ：A 約小於 6，B 介於 6 和 7.5，且 C 大於 7.5，如表格 1 所示。

表格 1

範例	pIC_{50}	範例	pIC_{50}	範例	pIC_{50}
1	C	3	C	4	B
5	C	6	B	7	C
9	C	11	B	14	B
15	C	16	C	17	B
18	C	19	B	20	A
22	B	23	B	24	A
26	C	28	C	30	C
35	C	36	C	41	C
45	B	46	C	47	C
49	C	53	C		

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 99128976

※ 申請日： 99.8.27

※ IPC 分類：~~C07D~~ A61K^{31/5383} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

使用六氫噁喋呤化合物作為 mTOR 抑制劑

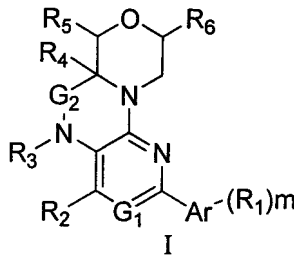
HEXAHYDROOXAZINOPTERINE COMPOUNDS FOR USE AS mTOR
INHIBITORS

C07D 498/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

二、中文發明摘要：

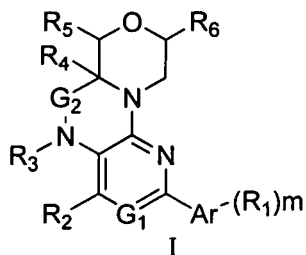
本發明提供具下述結構式之 mTOR 抑制劑



其中的變數為如同本文中所定義。同時也提供藥學上的組合物、套組和包含這類化合物的製成品；製造所述化合物及其中間產物的方法；以及使用所述化合物的方法。

三、英文發明摘要：

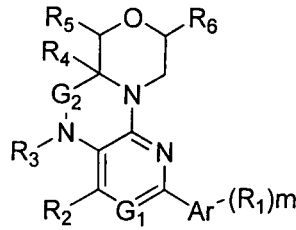
The present invention provides mTOR inhibitors of the formula



wherein the variables are as defined herein. Also provided are pharmaceutical compositions, kits and articles of manufacture comprising such compounds; methods of making the compounds and intermediates thereof; and methods of using the compounds.

七、申請專利範圍：

1. 一種具有下述結構式的化合物



G_1 係選自由 N 與 CR_7 所組成之群組；

G_2 係選自由 $C=O$ 與 CH_2 所組成之群組；

Ar 係選自由 C_{4-14} 芳基與 C_{1-10} 雜芳基所組成之群組；

m 為 0、1、2、3 或 4；

R_1 為，每次使用時，獨立地選自由鹵素、氰基、隨選地被取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-8} 磺醯基、隨選地被取代之 C_{2-4} 烯基、隨選地被取代之 C_{2-4} 炔基、隨選地被取代之 C_{1-4} 烷氧基、 C_{0-8} 烷基胺基、隨選地被取代之 C_{4-14} 芳基、隨選地被取代之 C_{4-14} 芳氧基、隨選地被取代之 C_{1-10} 雜芳氧基、 C_{1-5} 氧基羰基、 C_{1-5} 羰基氧基、隨選地被取代之 C_{3-8} 環烷基、隨選地被取代之 C_{3-6} 雜環烷基、隨選地被取代之 C_{1-10} 雜芳基、羥基、硝基、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-NHC(O)NR_8R_9$ 、 $-NHC(O)OR_{10}$ 、 $-NH(SO_2)NHR_8$ 、 $-NHC(O)NHNHR_8R_9$ 、 $-NHC(S)NR_8R_9$ 、 $-NHC(=NR_{11})NR_8R_9$ 、 $-NHC(SR_{12})NR_8R_9$ 以及 $-NHC(=NR_{11})OR_{13}$ 所組成之群組；

R_2 係選自由氫、鹵素、氰基、隨選地被取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-8} 磺醯基、隨選地被取代之 C_{2-4} 烯基、隨選地被取代之 C_{2-4} 炔基、隨選地被取代之 C_{1-4} 烷氧基、 C_{0-8} 烷基胺基、隨選地被取代之 C_{4-14} 芳基、隨選地被取代之 C_{4-14} 芳氧基、 C_{1-5} 氧基羰基、 C_{1-5} 羰基氧基、隨選地被取代之 C_{3-6} 雜環烷基、隨選地被取代之 C_{1-10} 雜芳基、羥基以及硝基所組成之群組；

R_3 係選自由氫、隨選地被取代之 C_{1-6} 烷基、隨選地被取代之 C_{3-8} 環烷基以及隨選地被取代之 C_{3-6} 雜環烷基所組成之群組；

R_4 係選自由甲基與三氟甲基所組成之群組；

R₅ 係選自由氫、鹵素、隨選地被取代之 C₁₋₆ 烷基、隨選地被取代之 C₂₋₄ 烯基以及隨選地被取代之 C₃₋₈ 環烷基所組成之群組；

R₆ 係選自由氫、鹵素、隨選地被取代之 C₁₋₆ 烷基、隨選地被取代之 C₂₋₄ 烯基以及隨選地被取代之 C₃₋₈ 環烷基所組成之群組；或

將 R₅ 與 R₆ 一起處理以生成隨選地被取代之 C₁₋₃ 亞烷基；或

將 R₄ 與 R₅ 一起處理以生成隨選地被取代之 C₁₋₃ 亞烷基；或

將 R₄ 與 R₆ 一起處理以生成隨選地被取代之 C₁₋₃ 亞烷基；以及

R₇ 係選自由氫、C₀₋₈ 烷基胺基、C₁₋₇ 醯胺基、C₁₋₉ 醯胺、C₁₋₅ 胺甲醯基、C₁₋₆ 磺醯胺基、C₀₋₆ 磺醯胺基、C₁₋₅ 脲基、隨選地被取代之 C₁₋₄ 烷基、隨選地被取代之 C₁₋₄ 烷氧基、氰基、鹵素、羥基、硝基、C₁₋₅ 氧基羰基以及 C₁₋₈ 磺醯基所組成之群組；

R₈ 為，每次使用時，獨立地選自由氫、隨選地被取代之 C₁₋₆ 烷基、隨選地被取代之 C₃₋₈ 環烷基、隨選地被取代之 C₄₋₁₄ 芳基、隨選地被取代之 C₃₋₆ 雜環烷基以及隨選地被取代之 C₁₋₁₀ 雜芳基所組成之群組；

R₉ 為，每次使用時，獨立地選自由氫、隨選地被取代之 C₁₋₆ 烷基、隨選地被取代之 C₃₋₈ 環烷基、隨選地被取代之 C₄₋₁₄ 芳基、隨選地被取代之 C₃₋₆ 雜環烷基以及隨選地被取代之 C₁₋₁₀ 雜芳基所組成之群組；

R₁₀ 為，每次使用時，獨立地選自由隨選地被取代之 C₁₋₆ 烷基、隨選地被取代之 C₃₋₈ 環烷基、隨選地被取代之 C₄₋₁₄ 芳基以及隨選地被取代之 C₃₋₆ 雜環烷基所組成之群組；

R₁₁ 為，每次使用時，獨立地選自由氫、隨選地被取代之 C₁₋₆ 烷基、隨選地被取代之 C₁₋₆ 烷氧基、隨選地被取代之 C₃₋₈ 環烷基、隨選地被取代之 C₄₋₁₄ 芳基、隨選地被取代之 C₃₋₆ 雜環烷基、隨選地被取代之 C₁₋₁₀ 雜芳基、氰基以及硝基所組成之群組；

R₁₂ 為，每次使用時，獨立地選自由隨選地被取代之 C₁₋₆ 烷基與隨選地被取代之苯基所組成之群組；以及

R₁₃ 為，每次使用時，獨立地選自由隨選地被取代之 C₁₋₆ 烷基、隨選地被取代之 C₃₋₈ 環烷基以及隨選地被取代之 C₄₋₁₄ 芳基所組成之

群組；

或其藥學上可接受之鹽類。

2. 如請求項 1 之化合物，其中 G_1 為 N。
3. 如請求項 2 之化合物，其中 G_2 為 C=O。
4. 如請求項 3 之化合物，其中 Ar 為 C_{4-14} 芳基。
5. 如請求項 4 之化合物，其中 R_4 為甲基。
6. 如請求項 5 之化合物，其中 R_3 係選自由隨選地被取代之 C_{1-6} 烷基、隨選地被取代之 C_{3-6} 雜環烷基以及隨選地被取代之 C_{3-8} 環烷基所組成之群組。
7. 如請求項 6 之化合物，其中 R_3 係選自由 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 環烷基 C_{1-4} 烷基以及 C_{3-8} 環烷基所組成之群組。
8. 如請求項 7 之化合物，其中 R_5 為氫且 R_6 為氫。
9. 如請求項 8 之化合物，其中 m 至少為 1 以及 R_1 的至少其中之一係選自由 -NHC(O)NR₈R₉、-NHC(O)OR₁₀ 以及 -NH(SO₂)NHR₈ 所組成之群組。
10. 如請求項 9 之化合物，其中 m 至少為 1 以及 R_1 的至少其中之一係選自由 -NHC(O)NR₈R₉ 所組成之群組，且 R_8 為氫，且 R_9 係選自由 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 環烷基 C_{1-4} 烷基以及 C_{3-8} 環烷基所組成之群組。
11. 如請求項 10 之化合物，其中 R_2 為氫。
12. 如請求項 1 之化合物，其選自由 1-(4-(5-(環丙基甲基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-甲脲；1-(4-(5-(環丙基甲基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-甲脲；1-(4-(5-(環丙基甲基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-乙脲；1-環丙基-3-(4-(5-(環丙基甲基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素；(S)-1-(4-(5-(環丙基甲基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-乙脲；(R)-1-(4-(5-(環丙基甲基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-乙脲；(S)-1-(4-(5-(環丙基甲基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁

嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-乙脲；(S)-1-環丙基-3-(4-(5-(環丙基
 甲基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-
 基)苯基)尿素；(R)-1-環丙基-3-(4-(5-(環丙基甲基)-6a-甲基-6-氧代
 -5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素；
 1-(4-(5-異丁基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤
 -2-基)苯基)-3-甲脲；1-甲基-3-(4-(6a-甲基-5-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)
 甲基)-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)
 尿素；1-(4-(5-(3-羥基-2-(羥甲基)-2-甲基丙基)-6a-甲基-6-氧代
 -5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-甲脲；
 1-(4-(5,6a-二甲基-4-咪啉基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並
 [3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-甲脲；1-(4-(5-異丙基-6a-甲基-6-氧代
 -5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-甲脲；
 1-(4-(5-(環丁基甲基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪
 並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-甲脲；1-(4-(5-環丙基-6a-甲基-6-氧代
 -5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-甲脲；
 1-(4-((6aS,7S)-5-(環丙基甲基)-6a,7-二甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六
 氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-甲脲；1-(4-((6aR,9R)-5-(環
 丙基甲基)-6a,9-二甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並
 [3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-甲脲；2-甲基-2-(6a-甲基-2-(4-(3-甲基脲)
 苯基)-6-氧代-6a,7,9,10-四氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-5(6H)-基)丙酸
 乙酯；2-甲基-2-(6a-甲基-2-(4-(3-甲基脲)苯基)-6-氧代-6a,7,9,10-四
 氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-5(6H)-基)丙酸；1-(4-(5-(((S)-2,2-二甲基
 -1,3-二氧五環烷-4-基)甲基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]
 噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-甲脲；1-(4-(5-((S)-2,3-二羥丙
 基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)
 苯基)-3-甲脲；1-(4-((S)-5-((S)-2,3-二羥丙基)-6a-甲基-6-氧代
 -5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-甲脲；
 1-(4-((R)-5-((S)-2,3-二羥丙基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫
 -[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-甲脲；1-甲基-3-(4-(6a-甲基
 -6-氧代-5-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並

[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素；(S)-1-甲基-3-(4-(6a-甲基-6-氧代-5-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素；(R)-1-甲基-3-(4-(6a-甲基-6-氧代-5-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素；1-甲基-3-(4-(6a-甲基-5-新戊基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素；1-甲基-3-(4-(6a-甲基-6-氧代-5-(四氫呋喃-3-基)-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素；1-環丙基-3-(4-(6a-甲基-6-氧代-5-(四氫呋喃-3-基)-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素；1-乙基-3-(4-(6a-甲基-6-氧代-5-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素；1-環丙基-3-(4-(6a-甲基-6-氧代-5-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素；(S)-1-環丙基-3-(4-(6a-甲基-6-氧代-5-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素；(R)-1-環丙基-3-(4-(6a-甲基-6-氧代-5-(四氫-2H-哌喃-4-基)-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素；1-(4-[5-(3-甲氧基丙基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基]苯基)-3-甲脲；(S)-1-(4-[5-(3-甲氧基丙基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基]苯基)-3-甲脲；(R)-1-(4-[5-(3-甲氧基丙基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基]苯基)-3-甲脲；1-(4-[5-(2-甲氧基乙基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基]苯基)-3-甲脲；1-乙基-3-(4-(5-(3-甲氧基丙基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素；1-環丙基-3-(4-(5-(3-甲氧基丙基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素；(S)-1-環丙基-3-(4-(5-(3-甲氧基丙基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素；(R)-1-環丙基-3-(4-(5-(3-甲氧基丙基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素；1-(4-(5-(2-乙氧基乙基)-6a-甲基-6-氧代

-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-甲脲；
 1-(4-(5-(2-羥基-2-甲基丙基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫
 -[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)-3-甲脲；1-環丙基-3-(4-[5-(1,1-
 二氧化四氫-2*H*-硫代哌喃-4-基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫
 [1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基]苯基)尿素；1-環丙基-3-(4-(6a-甲基
 -5-(3-(甲磺醯基)丙基)-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]
 喋呤-2-基)苯基)尿素；1-環丙基-3-(4-(5-(2,2-二氟丙基)-6a-甲基-6-
 氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素；
 (S)-1-環丙基-3-(4-(5-(2,2-二氟丙基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-
 六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素；(R)-1-環丙基
 -3-(4-(5-(2,2-二氟丙基)-6a-甲基-6-氧代-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁
 嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素；1-環丙基-3-(4-(6a-甲基-6-氧代
 -5-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,6a,7,9,10-六氫[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)
 苯基)尿素；(S)-1-環丙基-3-(4-(6a-甲基-6-氧代-5-(2,2,2-三氟乙
 基)-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素；(R)-
 環丙基-3-(4-(6a-甲基-6-氧代-5-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,6a,7,9,10-六氫
 [1,4]噁嗪並[3,4-h]喋呤-2-基)苯基)尿素；與環丙基-3-(4-(6a-甲基-6-
 氧代-5-((四氫呋喃-3-基)甲基)-5,6,6a,7,9,10-六氫-[1,4]噁嗪並[3,4-h]
 喋呤-2-基)苯基)尿素所組成之群組；或任一種上述化合物的一立體
 異構物；或任一種上述化合物的一藥學上可接受之鹽類。

13. 一種請求項 1 至 12 中任一項之化合物的用途，其係用在製造藥劑以治療癌症。

14. 一種請求項 1 至 12 中任一項之化合物與至少一額外的藥理上具活性之藥劑的組合，其係用在製造藥劑以治療癌症。

15. 一種藥學組合物，包含：請求項 1 的化合物以及藥學上可接受之賦形劑。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

