



(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 202434603 A

(43)公開日：中華民國 113 (2024) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：112142700 (22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 11 月 06 日

(51)Int. Cl. : C07D513/04 (2006.01) C07D471/14 (2006.01)
C07D417/12 (2006.01) C07D417/14 (2006.01)
C07D487/04 (2006.01) A61K31/437 (2006.01)
A61K31/472 (2006.01) A61K31/4985(2006.01)
A61K31/428 (2006.01) A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/11/07 歐洲專利局 22205800.0

(71)申請人：德商馬克專利公司 (德國) MERCK PATENT GMBH (DE)
德國

(72)發明人：布契斯塔勒 漢斯 彼德 BUCHSTALLER, HANS-PETER (AT)；柯林斯 伊恩 COLLINS, IAN (GB)；麥修斯 湯瑪士 MATTHEWS, THOMAS (GB)；安斯利 喬 AINSLEY, JON (GB)；扎格萬 邁赫迪 ZAGHOUANI, MEHDI (FR)

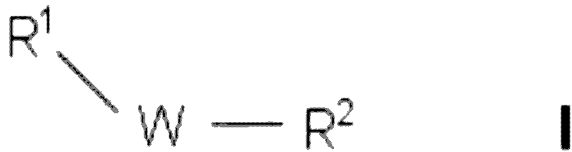
(74)代理人：陳長文；張哲倫；許文亭

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 249 頁

(54)名稱
經取代之二環及三環 HSET 抑制劑

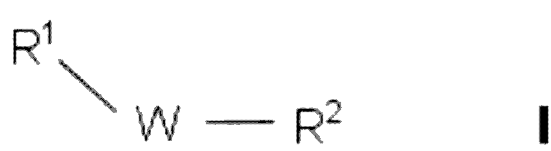
(57)摘要

本發明係關於通式 I 之經取代之二環及三環，



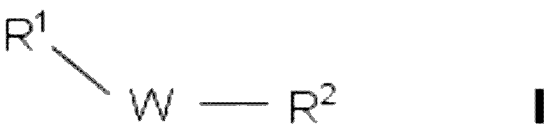
及本發明化合物用於治療及/或預防哺乳動物(尤其人類)之過度增生性疾病及病症之用途，以及含有此類化合物之醫藥組合物。

The invention relates to substituted bi- and tricycles of the general formula I,



and the use of the compounds of the present invention for the treatment and/or prevention of hyperproliferative diseases and disorders in mammals, especially humans, and pharmaceutical compositions containing such compound.

特徵化學式：





【發明摘要】

【中文發明名稱】

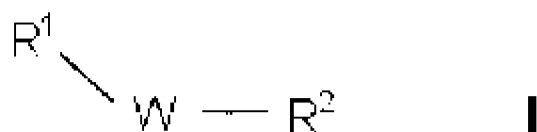
經取代之二環及三環HSET抑制劑

【英文發明名稱】

SUBSTITUTED BI-AND TRICYCLIC HSET INHIBITORS

【中文】

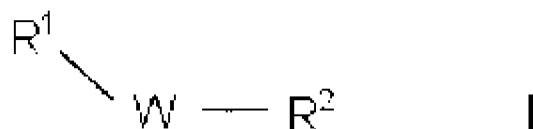
本發明係關於通式I之經取代之二環及三環，



及本發明化合物用於治療及/或預防哺乳動物(尤其人類)之過度增生性疾病及病症之用途，以及含有此類化合物之醫藥組合物。

【英文】

The invention relates to substituted bi- and tricycles of the general formula I,



and the use of the compounds of the present invention for the treatment and/or prevention of hyperproliferative diseases and disorders in mammals, especially humans, and pharmaceutical compositions containing such compound.

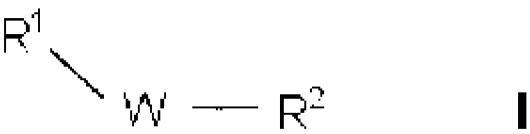
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

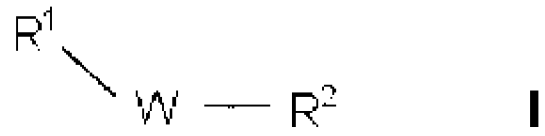
經取代之二環及三環HSET抑制劑

【英文發明名稱】

SUBSTITUTED BI-AND TRICYCLIC HSET INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於通式I之經取代之二環及三環，



及本發明化合物用於治療及/或預防哺乳動物(尤其人類)之過度增生性疾病及病症之用途，及含有此類化合物之醫藥組合物。

【先前技術】

【0002】 DNA複製，後接等染色體分離，確保遺傳資訊準確傳遞至子代細胞(Hall等人，2003；Nigg, 2002；Zyss及Gergely, 2009)。於大多數正常及惡性細胞中，中心體充當紡錘體極形成之顯性位點(Meunier及Vernos, 2012)。中心體複製亦經密切控制及同時伴隨DNA複製發生，從而確保生成會形成有絲分裂紡錘體之極的兩個功能中心體(Sharp等人，2000)。於功能有絲分裂紡錘體之組裝中，微管(MT)馬達蛋白起著中心作用(Cai等人，2010；Ganem及Compton, 2004)。一種此蛋白質，HSET(於人類中由KIFC1編碼及於小鼠中由Kifc5a編碼)(一種負端MT馬達蛋白)於癌症中由於其對細胞分裂之影響而受到關注(Cai等人，2010；Goshima等人，2005)。

【0003】 於最近幾年，中心體，及特定言之HSET，對於雙極紡錘體形成之重要性吸引許多注意，雖然HSET於此過程中之精確作用仍為爭

論的話題(Mahoney等人，2006；Tillement等人，2009)。最近報導已將中心體擴增及高HSET表現與染色體錯序及非整倍體(其為人類癌症之標誌)相關聯(Marx等人，2009)。在蠅模型中，中心體擴增擾亂神經母細胞中之不對稱細胞分裂及引起腫瘤發生(Basto等人，2008)，及超數中心體亦於大多數實體腫瘤類型中發現，其形成乳癌、腦癌、前列腺癌、子宮頸癌、腎癌及膀胱癌中之侵襲性之標誌物(Chan, 2011)。因此，越來越顯然，超數中心體不僅指示惡性病，而且可驅動惡性轉形(Ogden等人，2013)。然而，並非具有中心體擴增之所有細胞經歷多極有絲分裂，且具有額外中心體之細胞達成假雙極紡錘體所憑藉之關鍵機制為中心體簇集(Basto等人，2008；Ganem等人，2009)。

【0004】雖然中心體簇集防止多極有絲分裂及細胞死亡，但是作為部分著絲的著絲點附著的結果，其延長有絲分裂且增加染色體錯序之頻率(Ganem等人，2009；Kwon等人，2008；Yang等人，2008)。基於先前研究，中心體簇集可證明為具有超數中心體之癌細胞之致命弱點(Basto等人，2008)，及越來越多證據表明，中心體簇集之抑制可提供具有中心體擴增之高發生率之腫瘤的新穎治療策略(Jordan及Wilson, 2004；Ogden等人，2012)。

【0005】已知對中心體簇集決定性之關鍵蛋白質為HSET (檔案中之Ncd)。HSET為腫瘤細胞簇集超數中心體所需(Basto等人，2008；Kwon等人，2008)。HSET為MT馬達蛋白之驅動蛋白(Kinesin) 14家族之成員，該等蛋白為促進細胞內沿著MT移動之生力酶(Mountain等人，1999)且其以ATP依賴性方式沿著微管蛋白轉運細胞器、蛋白質複合體及mRNA。HSET為負端定向馬達驅動蛋白，其使微管蛋白交聯及滑動，施加向內力

(Walczak等人，1997；Cai等人，2009；Rath等人，2012)。雖然HSET於細胞分裂中之精確作用不清楚，但是先前證據表明，其對癌症細胞之生存必需，但是對正常細胞不必需(Ganem等人，2009；Kwon等人，2008)。高HSET表現程度與非小細胞肺癌轉移至腦強烈相關，這指向HSET、中心體擴增與腫瘤生成之間之關聯(Cai等人，2010；Gordon等人，2001；Grinberg-Rashi等人，2009)。HSET於正常視網膜色素表皮1 (RPE-1)細胞或乳癌細胞系MCF-7 (其不具有中心體擴增之高發生率)中之敲除不會抑制雙極紡錘體形成，且細胞經歷正常分裂(Kleylein-Sohn等人，2012；Kwon等人，2008)。相比之下，HSET於含有超數中心體之乳癌及神經母細胞瘤細胞系MDA-MB-231及N1E-115中之敲除各自防止中心體簇集且藉由多極後期誘導細胞死亡(Kwon等人，2008)。因此，以上發現結果指向HSET為癌症治療中之受關注標靶(Basto等人，2008；Kraljevic Pavelic等人，2011；Krämer 等人，2011；Kwon等人，2008)。

【0006】許多研究已顯示，HSET耗盡增加具有超數中心體之細胞之細胞死亡及多極性之頻率，但是於具有正常數目之中心體之細胞中不增加。例如，HSET耗盡誘導紡錘體多極性及選擇性敏化中心體擴增之ER-乳癌細胞系(包括三陰性乳癌(TNBC))至細胞死亡(Patel等人，2018)。HSET之耗盡經識別為誘導中心體擴增之癌細胞中之選擇性細胞毒性(Drosopoulos等人，2014)。此外，HSET過度表現與乳癌中之差的預後及對多西他賽(docetaxel)之抗性相關聯(De等人，2009；Li等人，2015)，於卵巢腺癌患者(Pawar等人，2014)及於多種其他癌症類型(Pannu等人，2015)中觀察到。此外，於非小細胞肺癌(NSCLC)中，發現HSET表現高度預測於早期及晚期疾病二者中腦轉移之存在(Grinberg-Rashi等人，

2009)。

【0007】 寬範圍之腫瘤(包括中心體擴增之腫瘤)藉由細胞毒性微管蛋白靶向藥物(例如，紫杉醇(taxol)、艾日布林(eribulin))治療。雖然誘導暫時緩解，但是此等藥物通常顯示嚴重副作用及出現藥物抗性，從而導致早期復發。最近，已探索靶向驅動蛋白馬達蛋白之藥劑(例如，Eg5抑制劑)來治療各種人類腫瘤，其誘導單極紡錘體(與HSET抑制之相反表現型)，且靶向所有快速分裂細胞，包括骨髓細胞。因此，其與其他抗有絲分裂療法共有劑量限制毒性。相比之下，預期HSET抑制劑藉由選擇性殺死具有中心體擴增之細胞，而具有正常中心體數目之細胞保持不受影響，顯示降低之毒性(Ganem等人，2009；Patel等人，2015)。此等資料一起提供對開發選擇性抑制HSET以靶向中心體擴增之腫瘤之藥劑的支援(Myers及Collins, 2016)。

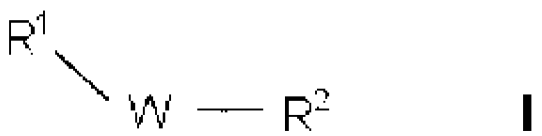
【0008】 小分子HSET抑制劑之實例已述於文獻中。AZ82為ADP/ATP競爭性抑制劑，其顯示選擇性針對一組九種其他驅動蛋白，包括Eg5 (Wu等人，2013)。AZ82於生物化學分析中抑制微管蛋白刺激之HSET ATP酶活性($IC_{50} = 0.3 \mu M$)且於具有擴增中心體之細胞中誘導多極紡錘體形成及有絲分裂災變。於生物化學分析中，CW069為HSET之抑制劑($IC_{50} = 75 \mu M$) (Watts等人，2013)。SR31527亦顯示對HSET之生物化學抑制 ($IC_{50} = 6.6 \mu M$) (Zhang 等人，2016)。更多資訊可見於WO09155025及WO15085088中。

【0009】 因此，仍存在對治療及預防過度增生性疾病及病症(諸如癌症)之療法之需求。因此，目標為發現用作用於治療癌症疾病之潛在治療劑的HSET抑制劑。

【發明內容】

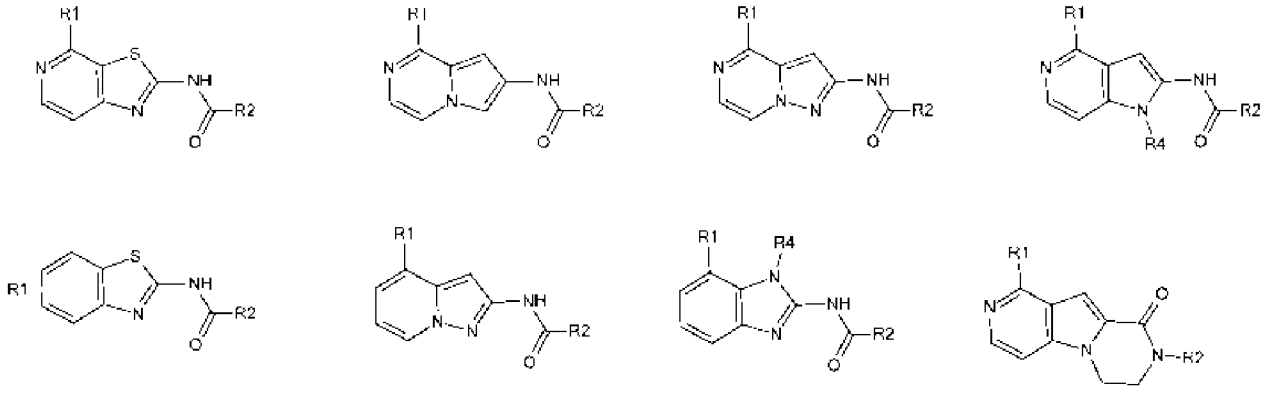
【0010】 出人意料地，已發現根據本發明之化合物為HSET之高度選擇性且有效抑制劑及因此本發明化合物可用於治療過度增生性疾病及病症，諸如癌症。

【0011】 本發明係關於通式I化合物，



其中

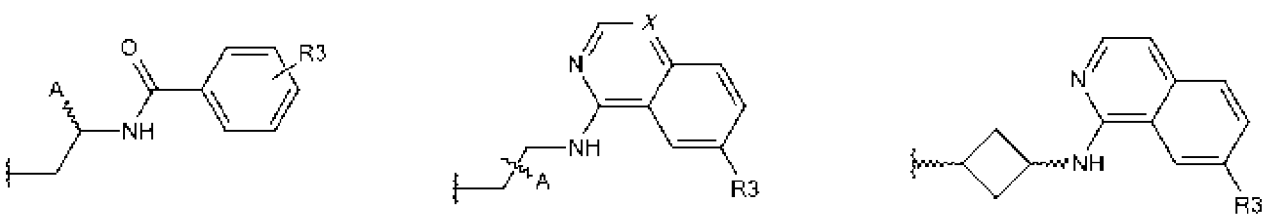
W 表示



其中1至4個H原子可經D置換

R¹ 表示Hal、A或OA，

R² 表示



X 表示CH或N，

A 表示H、F、OH、NH₂或具有1至12個C原子之未分支或分支鏈烷基或環烷基，其可經R⁴取代且其中兩個相鄰CH-及/或CH₂-基團可形成雙鍵或三鍵且其中一個或兩個非相鄰CH-及/或CH₂-基團可經N-、O-及/或

S-原子置換且其中1至7個H原子可經D、F或Cl置換，

R³ 表示H或A，

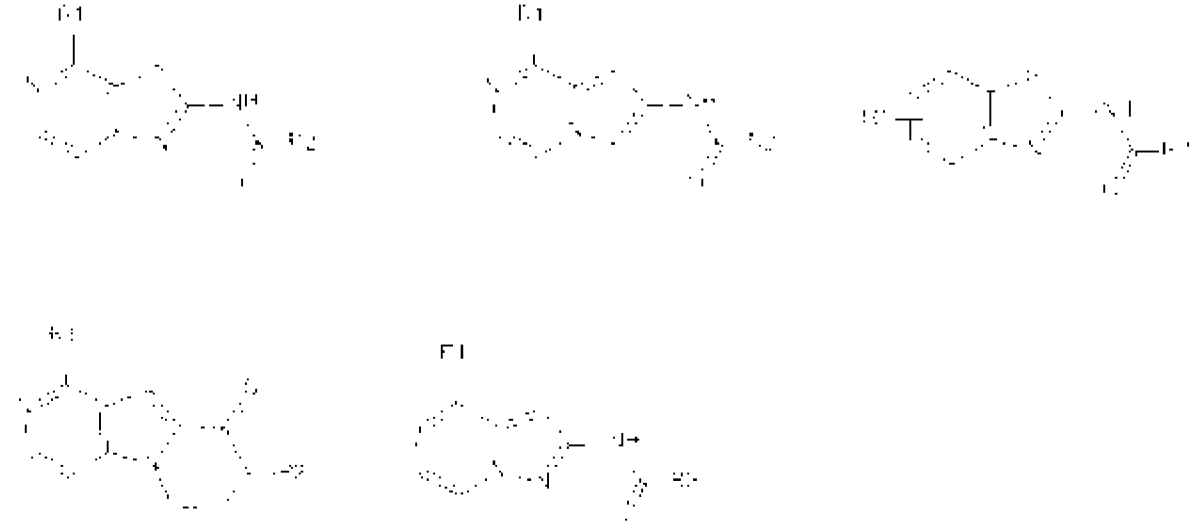
R⁴ 表示H或具有1至4個C原子之未分支或分支鏈烷基，

Hal 表示F、Cl、Br或I

及其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體，
包括其呈所有比率之混合物。

【0012】 本發明之較佳實施例為根據式I之化合物，其中

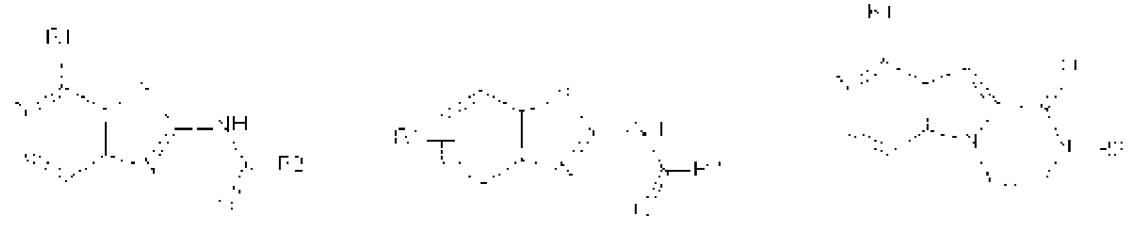
W表示



且R¹、R²、R³、R⁴、X及A具有如上所揭示之含義，及其生理學上可
接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體，包括其呈所有比率之
混合物。

【0013】 本發明之較佳實施例為根據式I之化合物，其中

W表示



且R¹、R²、R³、R⁴、X及A具有如上所揭示之含義，及其生理學上可

接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體，包括其呈所有比率之混合物。

【0014】 本發明之較佳實施例為根據式I之化合物，其中

R¹表示OA

且W、R²、R³、R⁴、X及A具有如上所揭示之含義，及其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體，包括其呈所有比率之混合物。

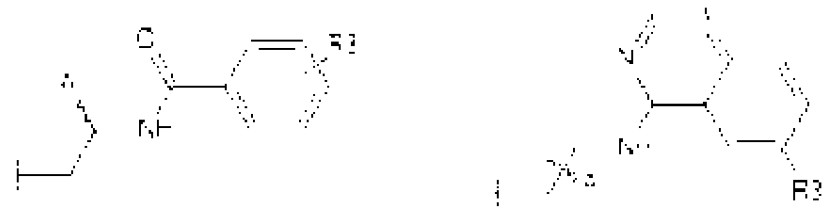
【0015】 本發明之較佳實施例為根據式I之化合物，其中

R¹表示OA，其中A表示未分支或分支鏈烷基，其中1至3個H原子可經D、F或Cl置換

且W、R²、R³、R⁴、X及A具有如上所揭示之含義，及其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體，包括其呈所有比率之混合物。

【0016】 本發明之較佳實施例為根據式I之化合物，其中

R²表示



且W、R¹、R³、R⁴、X及A具有如上所揭示之含義，及其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體，包括其呈所有比率之混合物。

【0017】 本發明之較佳實施例為根據式I之化合物，其中

R³表示5-甲基噁二唑或2-甲基四唑

且W、R¹、R²、R⁴、X及A具有如上所揭示之含義，及其生理學上可

接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體，包括其呈所有比率之混合物。

【0018】 本發明之較佳實施例為根據式I之化合物，其中

R³表示5-甲基噁二唑

且W、R¹、R²、R⁴、X及A具有如上所揭示之含義，及其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體，包括其呈所有比率之混合物。

【0019】 本發明之較佳實施例為根據式I之化合物，其中R⁴表示甲基

且W、R¹、R²、R³、X及A具有如上所揭示之含義，及其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體，包括其呈所有比率之混合物。

【0020】 本發明較佳地關於選自由以下組成之群之化合物：

1	N-[4-乙氧基-[1,3]噁唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-{[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基}丙醯胺
2	3-{[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基}-N-[4-(丙-2-基氧基)-[1,3]噁唑并[5,4-c]吡啶-2-基]丙醯胺
3	N-[4-環丁氧基-[1,3]噁唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-{[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基}丙醯胺
4	N-[4-(丁-2-基氧基)-[1,3]噁唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-{[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基}丙醯胺
5	N-[4-(2,2-二氟乙氧基)-[1,3]噁唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-{[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基}丙醯胺
6	3-{[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基}-N-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-[1,3]噁唑并[5,4-c]吡啶-2-基]丙醯胺
7	N-[4-(3,3-二氟環丁氧基)-[1,3]噁唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-{[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基}丙醯胺

8	3-{{3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基}甲醯胺基}-N-{{4-[(1,1,1-三氟丙-2-基)氧基]-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}丙醯胺
9	N-{{4-乙氧基-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}-3-{{7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基}胺基}丙醯胺
10	3-{{7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基}胺基}-N-{{4-丙氧基-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}丙醯胺
11	3-{{7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基}胺基}-N-{{4-(丙-2-基氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}丙醯胺
12	N-{{4-(丁-2-基氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}-3-{{7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基}胺基}丙醯胺
13	N-{{4-環丁氧基-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}-3-{{7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基}胺基}丙醯胺
14	N-{{4-(3,3-二氟環丁氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}-3-{{7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基}胺基}丙醯胺
15	N-{{4-(3-氟丙氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}-3-{{7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基}胺基}丙醯胺
16	N-{{4-(2,2-二氟丙氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}-3-{{7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基}胺基}丙醯胺
17	N-{{4-(2,2-二氟乙氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}-3-{{7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基}胺基}丙醯胺
18	3-{{7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基}胺基}-N-{{4-(2,2,2-三氟乙氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}丙醯胺
19	3-{{7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基}胺基}-N-{{4-[(1,1,1-三氟丙-2-基)氧基]-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}丙醯胺
20	(1s,3s)-N-{{4-甲氧基-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}-3-{{7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基}胺基}環丁烷-1-甲醯胺
21	(1s,3s)-N-{{4-乙氧基-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}-3-{{7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基}胺基}環丁烷-1-甲醯胺
22	(1s,3s)-3-{{7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基}胺基}-N-{{4-丙氧基-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}環丁烷-1-甲醯胺
23	N-{{1-乙氧基吡咯并[1,2-a]吡啶-7-基}-3-{{7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基}胺基}丙醯胺

24	3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}-N-{1-丙氧基吡咯并[1,2-a]吡啶-7-基}丙醯胺
25	11-(2-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮
26	3-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-N-{2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]乙基}苯甲醯胺
27	3-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-N-{2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2(7),3,5,8-四烯-11-基](1,1,2,2-2H4)乙基}苯甲醯胺
28	3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-{2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2(7),3,5,8-四烯-11-基](1,1,2,2-2H4)乙基}苯甲醯胺
29	11-(2-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}(1,1,2,2-2H4)乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮
30	3-(5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-2-基)-N-{2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]乙基}苯甲醯胺
31	11-(2-{[7-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)異喹啉-1-基]胺基}乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮
32	11-(2-{[7-(5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-2-基)異喹啉-1-基]胺基}乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮
33	11-(2-{[6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)喹啉-4-基]胺基}乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮
34	3-氟-5-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-N-{2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]乙基}苯甲醯胺
35	3-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-N-{2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)(12,12,13,13-2H4)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2(7),3,5,8-四烯-11-基]乙基}苯甲醯胺

36	11-(2-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)(12,12,13,13-2H4)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮
37	11-(2-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}乙基)-6-丙氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮
38	3-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-N-(2-{10-側氧基-6-丙氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基}乙基)苯甲醯胺
39	1-(十二-11-炔-1-基氧基)-8-(2-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)乙基)-7,8-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮
40	N-(2-{6-氯-10-側氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0 ^{2,7}]}十三-2,4,6,8-四烯-11-基)乙基)-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺
41	N-{2-[6-(3-氟丙氧基)-10-側氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0 ^{2,7}]}十三-2,4,6,8-四烯-11-基}乙基)-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺
42	N-{2-[6-(2,2-二氟乙氧基)-10-側氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0 ^{2,7}]}十三-2,4,6,8-四烯-11-基}乙基)-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺
43	3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-{2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0 ^{2,7}]}十三-2,4,6,8-四烯-11-基}乙基}苯甲醯胺
44	6-(3-氟丙氧基)-11-(2-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}乙基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮
45	3-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-N-(2-{10-側氧基-6-[(1,1,2,2,3,3,3-2H7)丙氧基]-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基}乙基)苯甲醯胺
46	3-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-N-(2-{10-側氧基-6-[2,2,2-三氟(1,1-2H2)乙氧基]-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基}乙基)苯甲醯胺
47	N-(2-(1-(十二-11-炔-1-基氧基)-9-側氧基-6,7-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-8(9H)-基)乙基)-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯甲醯胺
48	11-(3-胺基-2-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮

49	(S)-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-N-(6-(甲胺基)-1-(9-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-6,7-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-8(9H)-基)己-2-基) 苯甲醯胺
50	3-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-N-[6-(甲胺基)-1-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2(7),3,5,8-四烯-11-基] 己-2-基] 苯甲醯胺
51	N-[6-[甲基(丙-2-炔-1-基)胺基]-1-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]己-2-基}-3-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基) 苯甲醯胺
52	11-[(2S)-6-[甲基(丙-2-炔-1-基)胺基]-2-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基) 異喹啉-1-基]胺基]己基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環 [7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮
53	N-[(S)-4-甲胺基-1-[(7-丙氧基-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-甲基]-丁基}-3-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)- 苯甲醯胺
54	(3S)-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基]-6-(甲胺基)-N-(7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)己醯胺
55	(3S)-N-(4-氟-7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基]-6-(甲胺基)己醯胺
56	N-[4-氟-7-(3-氟丙氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基]丙醯胺
57	N-[4-氟-7-(2-氟乙氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基]丙醯胺
58	3-[7-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-異喹啉-1-基胺基]-N-(7-丙氧基-苯并噻唑-2-基)-丙醯胺
59	3-[7-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-異喹啉-1-基胺基]-環丁烷甲酸(7-丙氧基-苯并噻唑-2-基)-醯胺
60	3-[7-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-異喹啉-1-基胺基]-環丁烷甲酸(7-甲氧基-4-甲基-苯并噻唑-2-基)-醯胺
61	3-[7-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-異喹啉-1-基胺基]-環丁烷甲酸(7-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-醯胺
62	N-(4-氟-7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基) 異喹啉-1-基]胺基]丙醯胺

63	N-(4-氯-7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
64	3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}-N-{4-丙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}丙醯胺
65	3-[7-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-異喹啉-1-基胺基]-N-(4-丙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-丙醯胺
66	N-{4-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
67	N-[4-(3-氟丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
68	N-[4-(2-氟乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
69	3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}-N-[4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基]丙醯胺
70	N-{4-環丙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
71	3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}-N-{1-甲基-4-丙氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基}丙醯胺
72	3-[7-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-異喹啉-1-基胺基]-環丁烷甲酸(4-甲氧基-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-醯胺
73	3-[7-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-異喹啉-1-基胺基]-N-(4-甲基-7-丙氧基-苯并噻唑-2-基)-丙醯胺
74	3-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-N-[2-(4-甲基-7-丙氧基-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-乙基]-苯甲醯胺
75	3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-N-[2-(7-丙氧基-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-乙基]-苯甲醯胺
76	3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}-N-[7-丙氧基-4-(三氟甲基)-1,3-苯并噻唑-2-基]丙醯胺
77	(2R)-2-胺基-N-(4-氟-7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
78	(S)-2-羥基-3-[7-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-異喹啉-1-基胺基]-N-(7-丙氧基-苯并噻唑-2-基)-丙醯胺

79	N-(7-乙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
80	(2S)-N-(7-乙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-羥基-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
81	3-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-N-[2-(7-丙氧基-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-乙基]-苯甲醯胺
82	(2R)-N-(7-乙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-羥基-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
83	3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-(2-{10-側氧基-6-丙氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0 ^{2,7}]十三-2,4,6,8-四烯-11-基}乙基)苯甲醯胺
84	2,2-二氟-N-(4-氟-7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-3-{[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基}丙醯胺
85	3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}-N-(1-甲基-7-丙氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)丙醯胺
86	3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}-N-(7-丙氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)丙醯胺
87	8-(2-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)乙基-1,1,2,2-d ₄)-1-(2,2,2-三氟乙氧基-1,1-d ₂)-7,8-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮-6,6,7,7-d ₄
88	3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-N-(2-(9-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙氧基-1,1-d ₂)-6,7-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-8(9H)-基-6,6,7,7-d ₄)乙基-1,1,2,2-d ₄)苯甲醯胺

及其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體，包括其呈所有比率之混合物。

【0021】 此外，以下縮略語具有下列含義：

- Boc 第三丁氧羰基
- CBZ 苄氧羰基
- DNP 2,4-二硝基苯基
- FMOC 9-芴基甲氧羰基

imi-DNP 於咪唑環之1-位置中之2,4-二硝基苯基

OMe 甲酯

POA 苯氧基乙醯基

DCCI 二環己基碳二亞胺

HOBt 1-羥基苯并三唑

【0022】 本發明進一步係關於一種醫藥製劑，其包含一或多種根據本發明之化合物及/或其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體(包括其呈所有比率之混合物)中之一者。

【0023】 本發明亦關於根據本發明之此類型之醫藥製劑，其包含另外賦形劑及/或佐劑。

【0024】 此外，本發明係關於以上根據本發明之醫藥製劑，其包含至少一種另外藥物活性化合物。

【實施方式】

【0025】 醫藥上或生理上可接受之衍生物意指(例如)本發明化合物之鹽，及亦所謂之前藥化合物。前藥化合物意指本發明化合物之衍生物，其已藉助(例如)烷基或醯基(亦參見以下胺基-及羥基-保護基)、糖或寡肽改性且其於生物體中快速裂解或釋放以形成有效分子。此等亦包含本發明化合物之可生物降解聚合物衍生物，如(例如) Int. J. Pharm. 115 (1995), 61-67中所述。

【0026】 本發明化合物可以其最終非鹽形式使用。另一方面，本發明亦包含呈其醫藥上可接受之鹽形式之本發明化合物的用途，該等鹽可藉由此項技術中已知程序衍生自各種有機及無機鹼。本發明化合物之醫藥上可接受之鹽形式大部分藉由習知方法製備。若本發明化合物含有羧基，則

其適宜鹽中之一者可藉由使本發明化合物與適宜鹼反應以得到相應鹼加成鹽形成。此等鹼為(例如)鹼金屬氫氧化物，包括氫氧化鉀、氫氧化鈉及氫氧化鋰；鹼土金屬氫氧化物，諸如氫氧化鋇及氫氧化鈣；鹼金屬烷氧化物，例如，乙醇鉀及丙醇鈉；及各種有機鹼，諸如吡啶、二乙醇胺及N-甲基麩胺鹽胺。同樣包含本發明化合物之鋁鹽。

【0027】 此外，本發明化合物之鹼鹽包括鋁鹽、鉍鹽、鈣鹽、銅鹽、鐵(III)鹽、鐵(II)鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳(III)鹽、錳(II)鹽、鉀鹽、鈉鹽及鋅鹽，但是此不意欲代表限制。

【0028】 在以上提及之鹽中，較佳為鉍；鹼金屬鹽鈉及鉀，及鹼土金屬鹽鈣及鎂。衍生自醫藥上可接受之有機無毒鹼之本發明化合物之鹽包括以下之鹽：一級胺、二級胺及三級胺、經取代之胺(亦包含天然產生之經取代之胺)、環胺及鹼性離子交換樹脂，例如，精胺酸、甜菜鹼、咖啡因、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、N,N'-二苄基乙二胺(苄星(benzathine))、二環己胺、二乙醇胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基吡啶、葡萄糖胺、葡萄糖胺、組胺酸、海巴明(hydrabamine)、異丙胺、利多卡因(lidocaine)、離胺酸、甲葡胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、嗎啉、吡啶、吡啶、聚胺樹脂、普魯卡因、嘌呤、可可鹼、三乙醇胺、三乙胺、三甲胺、三丙胺及參(羥甲基)甲胺(胺丁三醇)，但是此不意欲代表限制。

【0029】 如所提及，本發明化合物之醫藥上可接受之鹼加成鹽利用金屬或胺(諸如鹼金屬及鹼土金屬或有機胺)形成。較佳金屬為鈉、鉀、鎂及鈣。較佳有機胺為N,N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基-D-葡萄糖胺及普魯卡因。

【0030】 本發明化合物之鹼加成鹽藉由使游離酸形式與足夠量之所需鹼接觸，以習知方式引起鹽之形成來製備。游離酸可藉由使鹽形式與酸接觸及以習知方式分離游離酸來再生。游離酸形式於特定態樣中關於某些物理性質(諸如於極性溶劑中之溶解度)不同於其對應鹽形式；然而，出於本發明之目的，該等鹽以其他方式對應於其各自游離酸形式。

【0031】 鑑於以上指定者，可看出術語「醫藥上可接受之鹽」於本發明關係中意指包括本發明化合物之呈其鹽中之一者之形式的活性化合物，特定言之若此鹽形式與活性化合物之游離形式或早期使用之活性化合物之任何其他鹽形式相比對活性化合物賦予改善之藥物動力學性質。活性化合物之醫藥上可接受之鹽形式亦可第一次對此活性化合物提供其早期不具有之所需藥物動力學性質且甚至可對此活性化合物關於其於體內療效之藥物動力學具有積極影響。

【0032】 本發明化合物之溶劑合物意指本發明化合物之惰性溶劑分子之加合物，該加合物由於其相互吸引力而形成。溶劑合物為(例如)水合物，諸如單水合物或二水合物，或醇合物，即，化合物與醇(諸如，例如，與甲醇或乙醇)加成。

【0033】 此等化合物之所有生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物及立體異構體(包括其呈所有比率之混合物)亦符合本發明。

【0034】 本發明化合物可含有一或多個對掌性中心，使得本發明化合物之所有立體異構體、對映異構體、非對映異構體等亦於本發明中主張。

【0035】 本發明亦關於此等化合物之光學活性形式(立體異構體)、對映異構體、外消旋體、非對映異構體及水合物及溶劑合物。

【0036】 根據本發明之本發明化合物由於其分子結構可係對掌性及因此可以各種對映異構體形式出現。因此，其可呈外消旋或光學活性形式。因為根據本發明之化合物之外消旋體或立體異構體之醫藥功效可不同，所以可期望使用對映異構體。於此等情況下，不僅最終產品，而且甚至中間體可藉由熟習此項技術者已知或合成中原本已採用之化學或物理措施分離成對映異構體化合物。

【0037】 醫藥上或生理學上可接受之衍生物意指(例如)根據本發明之化合物之鹽及亦所謂之前藥化合物。前藥化合物意指本發明化合物，其已利用(例如)烷基或醯基(亦參見以下胺基-及羥基-保護基)、糖或寡肽改性且其於生物體中快速裂解或釋放以形成根據本發明之有效化合物。此等亦包含根據本發明之化合物之可生物降解聚合物衍生物，如(例如) *Int. J. Pharm.* 115 (1995), 61-67中所述。

【0038】 適宜酸加成鹽為所有生理學上或藥理學上可接受之酸之無機或有機鹽，例如，鹵化物(特定言之鹽酸鹽或氫溴酸鹽)、乳酸鹽、硫酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、草酸鹽、乙酸鹽、磷酸鹽、甲磺酸鹽或對甲苯磺酸鹽。

【0039】 極特別佳為根據本發明之化合物之鹽酸鹽、三氟乙酸鹽或雙三氟乙酸鹽。

【0040】 本發明化合物之溶劑合物意指惰性溶劑分子至本發明化合物之加合物，該等加合物由於其相互吸引力而形成。溶劑合物為(例如)水合物，諸如單水合物或二水合物，或醇合物，即，化合物與醇(諸如，例如，與甲醇或乙醇)加成。

【0041】 此外，意欲本發明化合物包含其同位素標記形式。本發明

化合物之同位素標記形式與此化合物相同，不同之處在於化合物之一或多個原子經具有不同於通常天然產生之原子之原子質量或質量數之原子質量或質量數之原子置換的事實。現成市售且可藉由熟知方法併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，例如，各自為 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。含有以上提及之同位素及/或其他原子之其他同位素中之一或多者的本發明化合物、其前藥或醫藥上可接受之鹽任一者意欲為本發明之部分。本發明之同位素標記化合物可以許多有益方式使用。例如，已併入(例如)放射性同位素(諸如 ^3H 或 ^{14}C)之本發明之同位素標記化合物適用於藥物及/或受質組織分佈分析。此等放射性同位素，即，氚(^3H)及碳-14 (^{14}C)係特別佳，這是由於其容易製備及優異可檢測性。較重同位素(例如，氘(^2H))併入本發明化合物中具有治療優點，這是由於此同位素標記化合物之更高代謝穩定性。更高代謝穩定性直接翻譯成增加之活體內半衰期或更低劑量，其在大多數情況下代表本發明之較佳實施例。本發明之同位素標記化合物通常可藉由進行本文中之合成反應圖及相關描述、實例部分及製備部分中所揭示之程序，用易得同位素標記反應物置換非同位素標記反應物來進行。

【0042】 為了經由初級動力學同位素效應操作化合物之氧化代謝，亦可將氘(^2H)併入本發明化合物中。初級動力學同位素效應為自同位素核之交換產生之化學反應速率的變化，其繼而由針對於此同位素交換後之共價鍵形成所需之基態能量的變化引起。較重同位素之交換通常導致化學鍵之基態能量之降低及因此引起速率限制鍵斷裂之速率降低。若鍵斷裂於沿著多產物反應之坐標之鞍點區域中或於該區域附近發生，則產物分佈率可

實質上更改。針對解釋：若氘於不可交換位置中鍵結至碳原子，則 k_M/k_D = 2至7之速率差異係典型。若將此速率差異成功應用於易於氧化之本發明化合物，則此化合物於活體內之特性從而可急劇修改及導致改善之藥物動力學性質。

【0043】 當發現及開發治療劑時，熟習此項技術者試圖最佳化藥物動力學參數，同時保留所需活體外性質。合理假設具有差藥物動力學譜之許多化合物易於氧化代謝。活體外肝微粒體分析目前可提供關於此類型之氧化代謝過程之有價值資訊，其繼而允許合理設計本發明之氘代化合物，使其透過對此氧化代謝之抗性而具有提高之穩定性。本發明化合物之藥物動力學譜之顯著改善從而經獲得及可根據活體內半衰期($T_{1/2}$)、在最大治療效果下之濃度(C_{max})、劑量反應曲線下面積(AUC)及F之增加；及根據材料之清除率、劑量及成本降低而言定量表述。

【0044】 下文意欲說明以上：將具有攻擊氧化代謝之多個潛在位點(例如，苺基氫原子及鍵結至氮原子之氫原子)之本發明化合物製備成一系列類似物，其中氫原子之各種組合經氘原子置換，使得此等氫原子中之一些、大多數或所有已經氘原子置換。半衰期測定使能有利且精確測定對氧化代謝之抗性已改善之改善程度。以此方式，由於此類型之氘-氫交換，測定母體化合物之半衰期可延長上至100%。

【0045】 為減少或消除非所需毒性代謝物，本發明化合物中之氫經氘之置換亦可用於達成起始化合物之代謝譜之有利修改。例如，若毒性代謝物透過氧化碳-氫(C-H)鍵裂解產生，則可合理地假設氘代類似物將極大減少或消除非所需代謝物之產生，即使特定氧化不是速率限制步驟。關於氘-氫交換之申請專利當時之技術水平下的另外資訊(例如)於Hanzlik等

人，J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990；Reider等人，J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987；Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985；Gillette等人，Biochemistry 33(10), 2927-2937, 1994；及Jarman等人，Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993中提供。

【0046】 本發明亦關於根據本發明之本發明化合物之混合物，例如，兩種非對映異構體(例如，以比率1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100或1:1000)之混合物。此等為兩種立體異構體化合物之特別佳混合物。然而，亦較佳為兩種或更多種本發明化合物之混合物。

【0047】 此外，本發明係關於一種製備本發明化合物之方法，其特徵在於

- a)藉由用酸處理將本發明化合物之鹼轉化成其鹽中之一者，或
- b)藉由用鹼處理將本發明化合物之酸轉化成其鹽中之一者。

【0048】 亦可於各情況下進行逐步反應及利用改編保護基概念修改建構組元之連接反應之順序。

【0049】 起始物質或起始化合物一般已知。若其係新穎，則其可藉由本身已知方法製備。

【0050】 若所需，則起始物質亦可藉由不將其自反應混合物分離，但是相反立即將其進一步轉化成本發明化合物而原位形成。

【0051】 本發明化合物較佳地藉由溶劑分解，特定言之藉由水解或藉由氫解將其自其官能衍生物釋放而獲得。用於溶劑分解或氫解之較佳起始物質為含有經相應保護之胺基、羧基及/或羥基代替一或多個游離胺基、羧基及/或羥基之彼等，較佳地攜帶胺基保護基代替連接至N原子之H原子之彼等。此外，較佳為攜帶羥基保護基代替羥基之H原子之起始物

質。亦較佳為攜帶經保護羧基代替游離羧基之起始物質。複數個相同或不同經保護胺基、羧基及/或羥基亦可存在於起始物質之分子中。若存在之保護基彼此不同，則其於許多情況下可選擇性裂解除去。

【0052】 術語「胺基保護基」一般已知且係指適用於保護(阻斷)胺基免於化學反應，但是於分子中其他處進行之所需化學反應後可容易移除之基團。特定言之，典型此等基團為未經取代或經取代之醯基，此外，未經取代或經取代之芳基(例如，2,4-二硝基苯基)或芳烷基(例如，苄基、4-硝基苄基、三苯基甲基)。因為胺基保護基於所需反應或反應順序後移除，所以此外其類型及尺寸不重要，但是較佳為具有1至20個，特定言之1至8個C原子之彼等。術語「醯基」應以最寬含義結合本發明製程理解。其包含衍生自脂族、芳脂族、芳族或雜環羧酸或磺酸之醯基，及特定言之，烷氧羰基、芳氧羰基及尤其芳烷氧羰基。此等醯基之實例為烷醯基，諸如乙醯基、丙醯基、丁醯基；芳烷醯基，諸如苯基乙醯基；芳醯基，諸如苯甲醯基或甲苯甲醯基；芳氧基烷醯基，諸如苯氧基乙醯基；烷氧羰基，諸如甲氧羰基、乙氧羰基、2,2,2-三氯乙氧羰基、BOC、2-碘乙氧羰基；芳烷氧羰基，諸如CBZ、4-甲氧基苄氧羰基或FMOC。較佳醯基為CBZ、FMOC、苄基及乙醯基。

【0053】 術語「酸保護基」或「羧基保護基」同樣一般已知且係指適用於保護-COOH基團免於化學反應，但是於分子中之其他處進行之所需化學反應後可容易移除之基團。代替游離酸之酯，例如，經取代及未經取代之烷酯(諸如甲酯、乙酯、第三丁酯及其經取代之衍生物)、經取代及未經取代之苄基酯或矽基酯之使用係典型。酸保護基之類型及尺寸不重要，但是較佳為具有1至20個，特定言之1至10個C原子之彼等。

【0054】術語「羥基保護基」同樣一般已知且係指適用於保護羥基免於化學反應，但是於分子中之其他處進行之所需化學反應後可容易移除之基團。此等基團之典型為以上提及之未經取代或經取代之芳基、芳烷基或醯基，此外亦烷基。羥基保護基之類型及尺寸不重要，但是較佳為具有1至20個，特定言之1至10個C原子之彼等。羥基保護基之實例尤其為苄基、對硝基苯甲醯基、對甲苯磺醯基及乙醯基，其中苄基及乙醯基係較佳。

【0055】胺基-、酸-及羥基-保護基之另外典型實例見於(例如)「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」，第4版，Wiley-Interscience, 2007中。

【0056】待用作起始物質之本發明化合物之官能衍生物可藉由如例如該等標準著作及專利申請案中所述之胺基酸及肽合成之已知方法製備。

【0057】取決於所用保護基，本發明化合物(例如)在強酸之幫助下，有利地使用三氟乙酸或高氯酸，但是亦使用其他強無機酸(諸如鹽酸或硫酸)、強有機酸(諸如三氯乙酸或磺酸，諸如苯甲醯基磺酸或對甲苯磺酸)自其官能衍生物釋放。另外惰性溶劑及/或催化劑之存在係可能，但是通常不必要。

【0058】取決於各自合成途徑，起始物質可視情況在存在惰性溶劑下反應。

【0059】適宜惰性溶劑為(例如)庚烷、己烷、石油醚、DMSO、苯、甲苯、二甲苯、三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷；醇，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、正丙醇、正丁醇或第三丁醇；醚，諸如二乙醚、二異丙醚(較佳地在吡啶氮上取代)、四氫呋喃(THF)或二噁

烷；甘醇醚，諸如乙二醇單甲醚或單乙醚、乙二醇二甲醚(二甘醇二甲醚)；酮，諸如丙酮或丁酮；醯胺，諸如乙醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮(NMP)或二甲基甲醯胺(DMF)；腈，諸如乙腈；酯，諸如乙酸乙酯；羧酸或酸酐，諸如，例如，諸如乙酸或乙酸酐；硝基化合物，諸如硝基甲烷或硝基苯，視情況亦該等溶劑與彼此之混合物或與水之混合物。

【0060】 溶劑之量不具決定性；每g待反應之本發明化合物可較佳地添加10 g至500 g溶劑。

【0061】 可有利地添加酸結合劑，例如，鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽或弱酸之其他鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽，較佳地鉀鹽、鈉鹽或鈣鹽，或添加有機鹼，諸如，例如，三乙胺、二甲胺、吡啶或喹啉，或過量胺組分。

【0062】 根據本發明之所得化合物可自製備其之對應溶液分離(例如，藉由離心及洗滌)且可於分離後儲存於另一組合物中，或其可直接保留於製備溶液中。根據本發明之所得化合物亦可溶於所需溶劑中用於特定用途。

【0063】 反應持續時間取決於選定反應條件。一般而言，反應持續時間為0.5小時至10天，較佳地1至24小時。在使用微波下，反應時間可減少至1至60分鐘之值。

【0064】 此外，本發明化合物及亦用於其製備之起始物質藉由已知方法，如文獻(例如，標準著作，諸如Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [有機化學方法], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)中所述，例如，在已知且適用於該等反應之反應條件下製備。本文中亦可使用本身已知變型，其於本文中未更詳細描述。

【0065】 習知處理步驟(諸如，例如，添加水至反應混合物中及萃取)使化合物能於移除溶劑後獲得。針對產物之進一步純化，可宜此後接蒸餾或結晶或進行層析法純化。

【0066】 本發明酸可使用鹼，例如，藉由等量酸及鹼於惰性溶劑(諸如乙醇)中反應及包含蒸發轉化成締合加成鹽。特定言之，用於此反應之適宜鹼為得到生理學上可接受之鹽之彼等。因此，本發明酸可使用鹼(例如，氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉或碳酸鉀)轉化成對應金屬鹽，特定言之鹼或鹼土金屬鹽或轉化成對應銨鹽。得到生理學上可接受之鹽之有機鹼(諸如，例如，乙醇胺)亦適用於此反應。

【0067】 另一方面，本發明鹼可使用酸，例如，藉由等量鹼及酸於惰性溶劑(諸如乙醇)中之反應，隨後蒸發，來轉化成相關聯之酸加成鹽。特定言之，用於此反應之適宜酸為得到生理學上可接受之鹽之彼等。因此，可使用無機酸，例如，硫酸、硝酸、氫鹵酸(諸如鹽酸或氫溴酸)、磷酸(諸如正磷酸)、胺基磺酸，此外，有機酸，特定言之，脂族、脂環、芳脂族、芳族或雜環一元或多元羧酸、磺酸或硫酸，例如，甲酸、乙酸、丙酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富馬酸、馬來酸、乳酸、酒石酸、蘋果酸、檸檬酸、葡萄糖酸、抗壞血酸、菸鹼酸、異菸鹼酸、甲磺酸或乙磺酸、乙二磺酸、2-羥基磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、萘單磺酸及二磺酸或月桂基硫酸。具有生理學上不可接受之酸之鹽(例如，苦味酸鹽)可用於分離及/或純化本發明化合物。

【0068】 已發現本發明化合物良好耐受且具有有價值藥理學性質。

【0069】 因此，本發明此外係關於根據本發明之化合物用於製備用於治療及/或預防由HSET引起、促進及/或傳播之疾病之藥劑的用途。

【0070】 特定言之，本發明因此亦關於包含至少一種根據本發明之化合物及/或其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體(包括其呈所有比率之混合物)中之一者的藥劑，其用於治療及/或預防生理學及/或病理學狀態。

【0071】 特別佳為與HSET相關之生理學及/或病理學狀態。

【0072】 生理學及/或病理學狀態意指醫學相關之生理學及/或病理學狀態，諸如，例如，疾病(diseases/illnesses)及醫學病症、疾患、症狀或併發症及類似者，特定言之疾病。

【0073】 此外，本發明係關於包含至少一種根據本發明之化合物及/或其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體(包括其呈所有比率之混合物)中之一者的藥劑，其用於治療及/或預防選自由過度增生性疾病及病症組成之群之生理學及/或病理學狀態。

【0074】 本發明進一步關於包含至少一種根據本發明之化合物及/或其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體(包括其呈所有比率之混合物)中之一者的藥劑，其用於治療及/或預防選自由過度增生性及感染性疾病及病症組成之群之生理學及/或病理學狀態，其中該過度增生性疾病或病症為癌症。

【0075】 因此，本發明特別佳地關於包含至少一種根據本發明之化合物及/或其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體(包括其呈所有比率之混合物)中之一者的藥劑，其中該癌症選自由以下組成之群：急性淋巴細胞性白血病、急性顆粒球性白血病、腎上腺皮質癌、膀胱癌、腦癌、乳癌、子宮頸增生、子宮頸癌、絨毛膜癌、慢性顆粒球性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、結腸癌、子宮內膜癌、食道癌、原

發性血小板增多症、泌尿生殖道癌、神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、卡波西氏(Kaposi's)肉瘤、肺癌、淋巴瘤、惡性類癌瘤、惡性高鈣血症、惡性黑色素瘤、惡性胰島素瘤、甲狀腺髓樣癌、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、蕈樣肉芽腫、骨髓性及淋巴細胞性白血病、神經母細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌、骨原性肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、真性紅血球增多症、原發性腦癌、原發性巨球蛋白血症、前列腺癌、腎細胞癌、橫紋肌肉瘤、皮膚癌、小細胞肺癌、軟組織肉瘤、鱗狀細胞癌、胃癌、睪丸癌、甲狀腺癌及威爾姆氏瘤(Wilms' tumor)。

【0076】 本發明進一步較佳地關於包含至少一種根據本發明之化合物及/或其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體(包括其呈所有比率之混合物)中之一者的藥劑，其用於治療及/或預防選自由過度增生性及感染性疾病及病症組成之群之生理學及/或病理學狀態，其中該過度增生性疾病或病症選自由以下組成之群：年齡相關黃斑變性、克羅恩氏病(Crohn's disease)、肝硬化、慢性發炎相關病症、增生性糖尿病性視網膜病變、增生性玻璃體視網膜病變、早產兒視網膜病變、肉芽腫病、與器官或組織移植相關聯之免疫過度增生及選自由發炎性腸病、牛皮癬、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、繼發於視網膜缺氧之血管過度增生及血管炎組成之群之免疫增生性疾病或病症。

【0077】 意欲以上揭示之藥劑包含根據本發明之化合物用於製備用於治療及/或預防以上生理學及/或病理學狀態之藥劑的相應用途。

【0078】 另外意欲以上揭示之藥劑包含用於治療及/或預防以上生理學及/或病理學狀態之相應方法，其中向需要此治療之患者投與至少一種

根據本發明之化合物。

【0079】 根據本發明之化合物較佳地展示有利生物活性，其可於酶分析及動物實驗中容易證實，如實例中所述。於此等酶基分析中，根據本發明之化合物較佳地展示及引起抑制效應，其通常藉由適宜範圍內，較佳地微莫耳範圍內及更佳地奈莫耳範圍內之 IC_{50} 值記錄。

【0080】 根據本發明之化合物可向人類或動物，特定言之哺乳動物(諸如猿、犬、貓、大鼠或小鼠)投與，及可用於人類或動物體之治療性治療及以上提及之疾病之減輕中。此外，其可用作診斷劑或試劑。

【0081】 此外，根據本發明之化合物可用於HSET之分離及HSET之活性或表現之研究。此外，其特別適用於與擾亂之HSET活性相關聯之疾病之診斷方法中。因此，此外，本發明係關於根據本發明之化合物用於HSET之分離及HSET之活性或表現之研究的用途或用作HSET之結合劑及抑制劑。

【0082】 出於診斷目的，根據本發明之化合物可(例如)經放射性標記。放射性標記之實例為 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{231}I 及 ^{125}I 。較佳標記方法為碘原法(Fraker等人，1978)。此外，根據本發明之化合物可藉由酶、螢光團及發色團標記。酶之實例為鹼性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶及葡萄糖氧化酶，螢光團之實例為螢光素，發色團之實例為魯米諾(luminol)，及例如，用於螢光著色之自動檢測系統述於(例如) US 4,125,828及US 4,207,554中。

【0083】 本發明進一步關於含有本發明化合物之醫藥組合物及其用於治療及/或預防其中HSET之部分或完全失活可係有益之疾病及病症的用途。

【0084】 本發明化合物可用於製備醫藥製劑，特定言之藉由非化學

方法。於此情況下，將本發明化合物與至少一種固體、液體及/或半液體賦形劑或佐劑一起及視情況與一或多種另外活性化合物組合製成適宜劑型。

【0085】 因此，此外，本發明係關於醫藥製劑，其包含至少一種本發明化合物及/或其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物及立構異構體，包括其呈所有比率之混合物。特定言之，本發明亦關於另外包含賦形劑及/或佐劑之醫藥製劑，及亦包含至少一種另外藥物活性化合物之醫藥製劑。

【0086】 特定言之，本發明亦關於一種製備醫藥製劑之方法，其特徵在於將本發明化合物及/或其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物及立構異構體(包括其呈所有比率之混合物)中之一者與固體、液體或半液體賦形劑或佐劑一起及視情況與另外藥物活性化合物一起製成適宜劑型。

【0087】 根據本發明之醫藥製劑可用作人類或獸醫藥物之藥劑。患者或宿主可屬於任何哺乳動物物種，例如，靈長類物種，特定言之人類；嚙齒類動物，包括小鼠、大鼠及倉鼠；兔；馬；牛；犬；貓等。動物模型針對實驗研究受關注，其中其提供用於治療人類疾病之模型。

【0088】 適宜載劑物質為適用於經腸(例如，口服)、非經腸或局部投與且不與新穎化合物反應之有機或無機物質，例如，水、植物油(諸如葵花油或魚肝油)、苧醇、聚乙二醇、明膠、碳水化合物(諸如乳糖或澱粉)、硬脂酸鎂、滑石、羊毛脂或凡士林。由於其專業知識，熟習此項技術者熟悉適用於所需藥劑調配物之佐劑。除了溶劑(例如，水)、生理鹽水溶液或醇(諸如，例如，乙醇、丙醇或甘油)、糖溶液(諸如葡萄糖或甘露醇溶液)或該等溶劑之混合物、凝膠形成劑、錠劑助劑及其他活性成分載

劑外，亦可使用(例如)潤滑劑、穩定劑及/或潤濕劑、乳化劑、影響滲透壓之鹽、抗氧化劑、分散劑、消泡劑、緩衝物質、調味劑及/或香味或風味矯正劑、防腐劑、增溶劑或染料。若所需，則根據本發明之製劑或藥劑可包含一或多種另外活性化合物，例如，一或多種維生素。

【0089】 若所需，則根據本發明之製劑或藥劑可包含一或多種另外活性化合物及/或一或多種作用增強劑(佐劑)。

【0090】 出於本發明之目的，術語「醫藥調配物」及「醫藥製劑」作為同義詞使用。

【0091】 如本文中所用，「醫藥上耐受」係指藥劑、沉澱試劑、賦形劑、佐劑、穩定劑、溶劑及其他劑，其促進由此獲得之醫藥製劑向哺乳動物投與而無非所需生理學副作用，諸如，例如，噁心、頭暈、消化問題或類似者。

【0092】 於用於非經腸投與之醫藥製劑中，存在對調配物、採用之佐劑及初級包裝之等滲性、水合正常及耐受性及安全性(低毒性)之需求。出人意料地，根據本發明之化合物較佳地具有直接使用係可能的優點及因此在醫藥調配物中使用根據本發明之化合物之前，用於移除毒理學不可接受試劑(諸如，例如，高濃度之有機溶劑或其他毒理學上不可接受之佐劑)之另外純化步驟係不必要。

【0093】 本發明特別佳地亦關於醫藥製劑，其包含至少一種呈沉澱非結晶、沉澱結晶或呈溶解或懸浮形式之根據本發明之化合物，及視情況可選之賦形劑及/或佐劑及/或另外醫藥活性化合物。

【0094】 根據本發明之化合物較佳地使能製備高濃度調配物而不出現根據本發明之化合物之不利非所需聚集。因此，具有高活性成分含量之

即用型溶液可在根據本發明之化合物之幫助下利用水性溶劑或於水性介質中製備。

【0095】 化合物及/或其生理學上可接受之鹽及溶劑合物亦可經凍乾及所得凍乾物用於(例如)製備注射製劑。

【0096】 水性製劑可藉由將根據本發明之化合物溶解或懸浮於水性溶液中及視情況添加佐劑來製備。為此，將限定體積之包含以限定濃度之該等另外佐劑之儲備溶液有利地添加至具有限定濃度之根據本發明之化合物之溶液或懸浮液中，及視情況將混合物用水稀釋至預先計算得的濃度。或者，佐劑可呈固體形式添加。隨後可將於各情況下必需之儲備溶液及/或水之量添加至所獲得之水性溶液或懸浮液中。亦可有利地將根據本發明之化合物直接溶解或懸浮於包含所有另外佐劑之溶液中。

【0097】 可有利地製備包含根據本發明之化合物且具有4至10之pH，較佳地具有5至9之pH，及250至350 mosmol/kg之滲透壓之溶液或懸浮液。因此，該醫藥製劑可實質上直接經靜脈內、經動脈內、經關節內、經皮下或經皮投與而無疼痛。此外，亦可將該製劑添加至輸注溶液，諸如，例如，葡萄糖溶液、等滲鹽水溶液或林格氏(Ringer's)溶液中，該等溶液亦可含有另外活性化合物，因此亦使相對大量活性化合物能投與。

【0098】 根據本發明之醫藥製劑亦可包含複數種根據本發明之化合物之混合物。

【0099】 根據本發明之製劑係生理學上耐受良好，容易製備，可精確分配及較佳地在貫穿儲存及運輸中及在多次冷凍及解凍過程期間關於分析、分解產物及聚集物穩定。其可較佳地以穩定方式在冰箱溫度(2至8°C)及室溫(23至27°C)及60%相對大氣濕度(R.H.)下儲存至少三個月至兩年之

時間段。

【0100】 例如，根據本發明之化合物可以穩定方式藉由乾燥儲存及當必須轉化成即用型醫藥製劑時，藉由溶解或懸浮儲存。可能乾燥方法為(例如而不限於此等實例)氮氣乾燥、真空烘箱乾燥、凍乾、用有機溶劑洗滌及隨後空氣乾燥、液體床乾燥、流化床乾燥、噴霧乾燥、輥乾燥、層乾燥、在室溫下空氣乾燥及另外方法。

【0101】 術語「有效量」表示例如由研究者或醫生尋求或期望之引起組織、系統、動物或人類之生物或醫學反應之藥劑或醫藥活性化合物的量。

【0102】 此外，術語「治療上有效量」表示與不接受此量之相應個體相比，具有下列後果之量：治療改善，治癒、預防或消除疾病、症候群、疾病狀態、疾患、病症或預防副作用或亦疾病、疾患或病症之進展減少。術語「治療上有效量」亦包含有效增加正常生理功能之量。

【0103】 在使用根據本發明之製劑或藥劑時，根據本發明之化合物及/或其生理學上可接受之鹽及溶劑合物一般類似於已知市售製劑，較佳地以介於0.1與500 mg，特定言之5與300 mg/使用單位之間之劑量使用。每日劑量較佳地介於0.001與250 mg/kg體重，特定言之0.01與100 mg/kg體重之間。製劑可每天一或多次，例如，每天兩次、三次或四次投與。然而，患者之個別劑量取決於許多個別因素，諸如，例如，所用特定化合物之功效、體重、一般健康狀態、性別、營養、投與時間及方法、排泄率、與其他藥劑之組合及特定疾病之嚴重度及持續時間。

【0104】 藥物活性化合物於生物體中之攝取之量度為其生物可利用率。若以注射溶液之形式向生物體經靜脈內遞送藥物活性化合物，則其絕

對生物可利用率，即，以未改變形式到達全身血液(即，主循環)之醫藥之比例為100%。於口服投與治療活性化合物之情況下，該活性化合物一般於調配物中呈固體形式及因此必須首先溶解以便其能克服進入障壁，例如，胃腸道、口黏膜、鼻黏膜或皮膚，特定言之角質層，或可由身體吸收。關於藥物動力學，即，生物可利用率之數據可類似於J. Shaffer等人，J. Pharm. Sciences, 88 (1999), 313-318之方法獲得。

【0105】 此外，此類型之藥劑可藉助醫藥技術中一般已知之方法中之一者製備。

【0106】 藥劑可適用於經由任何所需適宜途徑，例如，藉由口服(包括頰或舌下)、直腸、肺、鼻、局部(包括頰、舌下或透皮)、陰道或非經腸(包括皮下、肌肉內、靜脈內、皮內及特定言之關節內)途徑投與。此類型之藥劑可藉助醫藥技術中已知之所有方法藉由例如將活性化合物與該(等)賦形劑或佐劑組合來製備。

【0107】 非經腸投與較佳地適用於投與根據本發明之藥劑。於非經腸投與之情況下，關節內投與係特別佳。

【0108】 根據本發明之化合物亦適用於製備待非經腸投與之具有活性化合物之緩慢、持續及/或控制釋放之藥劑。因此，其亦適用於製備延遲釋放調配物，該等調配物對患者有利，因為投與僅在相對大時間間隔下必要。

【0109】 適用於非經腸投與之藥劑包括包含抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及溶質之水性及非水性無菌注射溶液，藉助其致使調配物與待治療之接受者之血液或滑液等滲；以及可包含懸浮介質及增稠劑之水性及非水性無菌懸浮液。調配物可於單劑量或多劑量容器，例如，密封安瓿及小瓶中

遞送，及以冷凍乾燥(凍乾)狀態儲存，使得僅在必須使用之前立即添加用於注射目的之無菌載劑液體，例如，水。根據調配物製備之注射溶液及懸浮液可自無菌粉末、顆粒及錠劑製備。

【0110】 根據本發明之化合物亦可呈脂質體遞送系統，諸如，例如，小單層囊泡、大單層囊泡及多層囊泡之形式投與。脂質體可自各種磷脂，諸如，例如，膽固醇、硬脂醯胺或磷脂醯膽鹼形成。

【0111】 根據本發明之化合物亦可偶聯至作為靶向藥劑賦形劑之可溶性聚合物。此等聚合物可包括聚乙烯吡咯啶酮、哌喃共聚物、聚羥丙基甲基丙烯酸醯胺基苯酚、聚羥乙基天冬醯胺基苯酚或經棕櫚醯基取代之聚環氧乙烷聚離胺酸。此外，根據本發明之化合物可偶聯至適用於達成藥劑之緩慢釋放之一類可生物降解聚合物，例如，聚乳酸、聚- ϵ -己內酯、聚羥基丁二酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫哌喃、聚氰基丙烯酸酯、聚乳酸共聚乙醇酸、諸如右旋糖酐與甲基丙烯酸酯之間之結合物之聚合物、聚磷酸酯、各種多醣及聚胺及聚- ϵ -己內酯、白蛋白、殼聚糖、膠原或改性凝膠及水凝膠之交聯或兩親性嵌段共聚物。

【0112】 特定言之，適用於經腸投與(口服或直腸)為錠劑、糖衣丸、膠囊、糖漿、果汁、滴劑或栓劑，及適用於局部使用為軟膏、乳霜、膏劑、洗液、凝膠、噴霧、發泡體、氣溶膠、溶液(例如，含於醇(諸如乙醇或異丙醇)、乙腈、DMF、二甲基乙醯胺、1,2-丙二醇或其與彼此及/或與水之混合物中之溶液)或粉末。同樣，特別適用於局部使用為脂質體製劑。

【0113】 於得到軟膏之調配物之情況下，可採用具有石蠟或水可混溶乳霜基之活性化合物。或者，可將活性化合物用水包油乳霜基或油包水

基調配成乳霜。

【0114】 經調適用於經皮投與之藥劑可呈與接受者之表皮延長密切接觸之獨立膏劑遞送。因此，例如，活性化合物可藉助離子導入法自膏劑供應，該離子導入法如Pharmaceutical Research, 3 (6), 318 (1986)之一般術語中所述。

【0115】 毋庸贅言，除了以上特別提及之成分，根據本發明之藥劑亦可包含此項技術中關於醫藥調配物之特定類型常用之其他劑。

【0116】 本發明亦關於一種集合(套組)，其由以下之個別包裝組成

a)有效量之本發明化合物及/或其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體，包括其呈所有比率之混合物，及

b)有效量之另外藥物活性化合物。

【0117】 該集合包括適宜容器，諸如盒或硬紙盒、個別瓶、袋或安瓿。該集合可(例如)包含分開安瓿，各含有有效量之本發明化合物及/或其醫藥上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體(包括其呈所有比率之混合物)，及有效量之呈溶解或凍乾形式之另外藥物活性化合物。

【0118】 此外，根據本發明之藥劑可使用以提供某些已知療法中之加成或協同效應及/或可使用以恢復某些現有療法之功效。

【0119】 除了根據本發明之化合物外，根據本發明之醫藥製劑亦可包含例如用於治療癌症之另外藥物活性化合物、其他抗腫瘤藥劑。對於治療提及之其他疾病，除了根據本發明之化合物外，根據本發明之醫藥製劑亦可包含熟習此項技術者已知之另外藥物活性化合物於其治療中。

【0120】 於一個主要實施例中，提供增強有需要宿主之免疫反應之

方法。該免疫反應可藉由降低T細胞耐受性，包括藉由增加IFN- γ 釋放，藉由減少調節性T細胞產生或活化，或藉由增加宿主中之抗原特異性記憶T細胞產生而增強。於一個實施例中，該方法包括與抗體組合或交替向宿主投與本發明化合物。於特定實施例中，該抗體為治療性抗體。於一個特定實施例中，提供一種增強被動抗體療法之功效之方法，其包括與一或多種被動抗體組合或交替投與本發明化合物。此方法可增強用於治療異常細胞增生性病徵(諸如癌症)之抗體療法之功效或可增強治療或預防感染性疾病之療法之功效。本發明化合物可與抗體(諸如，例如，利妥昔單抗(rituximab)、赫賽汀(herceptin)或艾比特思(erbitux))組合或交替投與。

【0121】 於另一主要實施例中，提供一種治療或預防異常細胞增生之方法，其包括在不存在另一抗癌劑下向有需要宿主實質上投與本發明化合物。

【0122】 於另一主要實施例中，提供一種治療或預防有需要宿主之異常細胞增生之方法，其包括向該宿主實質上投與本發明之第一化合物與第一抗癌劑組合及隨後投與本發明之第二化合物受體拮抗劑。於一個子實施例中，該第二拮抗劑在不存在另一抗癌劑下實質上投與。於另一主要實施例中，提供一種治療或預防有需要宿主之異常細胞增生之方法，其包括向該宿主實質上投與本發明化合物與第一抗癌劑組合及隨後在不存在拮抗劑下投與第二抗癌劑。

【0123】 因此，可利用本發明化合物或與操作、照射或化療組合作為療法進行本文中揭示之癌症治療。此類型之化療可包括使用抗腫瘤活性化合物之下列類別之一或多種活性化合物：

(i)如醫學腫瘤學中所用之抗增生/抗贅生物/DNA損傷活性化合物及

其組合，諸如烷基化活性化合物(例如順鉑(cis-platin)、卡鉑(carboplatin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、氮芥(nitrogen mustard)、美法侖(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、白消安(busulphan)及亞硝基脲(nitrosourea))、抗代謝劑(例如，抗葉酸劑，諸如氟嘧啶(諸如5-氟尿嘧啶及替加氟(tegafur))、雷替曲塞(raltitrexed)、胺甲喋呤(methotrexate)、阿糖胞苷(cytosine arabinoside)、羥基脲及吉西他濱(gemcitabine))、抗腫瘤抗生素(例如，蒽環類，諸如阿黴素(adriamycin)、博來黴素(bleomycin)、多柔比星(doxorubicin)、柔紅黴素(daunomycin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、絲裂黴素(mitomycin)-C、放線菌素D(dactinomycin)及光神黴素(mithramycin))、抗有絲分裂活性化合物(例如，長春花生物鹼，諸如長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)及長春瑞濱(vinorelbine)，及紫杉烷類，諸如紫杉醇(taxol)及泰索帝(taxotere))、拓撲異構酶抑制劑(例如，表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)(諸如依託泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide))、安吡啶(amsacrine)、托泊替康(topotecan)、依諾替康(irinotecan)及喜樹鹼(camptothecin))及細胞分化活性化合物(例如，所有反式-視黃酸、13-順式-視黃酸及芬雷替尼(fenretinide))；

(ii)細胞生長抑制活性化合物，諸如抗雌激素劑(例如，他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、雷洛昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)及艾多昔芬(iodoxyfene))、雌激素受體調節劑(例如，氟維司群(fulvestrant))、抗雄激素劑(例如，比卡魯胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)及乙酸環丙氯地孕酮(cyproterone

acetate))、LHRH拮抗劑或LHRH促效劑(例如，戈舍瑞林(goserelin)、亮丙瑞林(leuporelin)及布舍瑞林(buserelin))、孕酮(例如，乙酸甲地孕酮(megestrol acetate))、芳香酶抑制劑(例如，阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、伏拉唑(vorazole)及依西美坦(exemestane))及5 α -還原酶抑制劑(諸如非那雄胺(finasteride))；

(iii)抑制癌症侵襲之活性化合物，包括(例如)金屬蛋白酶抑制劑，如馬立馬司他(marimastat)，及尿激酶纖溶酶原活化劑受體功能抑制劑；

(iv)生長因子功能抑制劑，例如，生長因子抗體；生長因子受體抗體，例如，抗erbb2抗體曲妥珠單抗(trastuzumab) [Herceptin™]及抗erbbl抗體西妥昔單抗(cetuximab) [C225]；法尼基轉移酶抑制劑；酪胺酸激酶抑制劑及絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑，例如，表皮生長因子家族抑制劑(例如，EGFR家族酪胺酸激酶抑制劑，諸如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼(gefitinib)、AZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧乙氧基)喹唑啉-4-胺(厄洛替尼(erlotinib)、OSI-774)及6-丙烯醯胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033))，例如，血小板源生長因子家族抑制劑及例如，肝細胞生長因子家族抑制劑；

(v)抗血管生成活性化合物，諸如貝伐單抗(bevacizumab)、血管抑素(angiostatin)、內皮抑素(endostatin)、利諾米德(linomide)、巴馬司他(batimastat)、卡托普利(captopril)、軟骨衍生抑制劑、金雀異黃素(genistein)、介白素12、薰草菌素(lavendustin)、乙酸甲經孕酮、重組人類血小板因子4、特可加蘭(tecogalan)、血小板反應蛋白(thrombospondin)、TNP-470、抗VEGF單株抗體、可溶性VEGF受體嵌

合蛋白、抗VEGF受體抗體、抗PDGF受體、整合素抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑、絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑、反義寡核苷酸、反義寡脫氧核苷酸、siRNA、抗VEGF適體、色素上皮細胞衍生因子及已於國際專利申請案WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856及WO 98/13354中公開之化合物；

(vi)血管破壞劑，諸如考布他汀(combretastatin) A4及已於國際專利申請案WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434及WO 02/08213中公開之化合物；

(vii)反義療法，例如，指向以上提及之標靶之彼等，諸如ISIS 2503、抗Ras反義；

(viii)基因療法，包括(例如)代替異常改性基因(諸如異常p53或異常BRCA1或BRCA2)之方法；GDEPT方法(基因定向之酶前藥療法)，諸如使用胞嘧啶脫胺酶、胸苷激酶或細菌硝基還原酶之彼等；及增加患者對化療或放射療法之耐受性之方法，諸如多藥物抗性療法；及

(ix)免疫療法，包括(例如)用於增加患者之腫瘤細胞之免疫原性之離體及活體內方法，諸如用細胞激素，諸如介白素2、介白素4或粒細胞巨噬細胞群落刺激因子轉染；用於減少T細胞無能之方法；使用經轉染之免疫細胞(諸如經細胞激素轉染之樹突狀細胞)之方法；使用經細胞激素轉染之腫瘤細胞之方法及使用抗獨特型抗體之方法；

(x)化療劑，包括(例如)阿巴瑞克(abarelix)、阿地介白素(aldesleukin)、阿侖單抗(alemtuzumab)、阿利維甲酸(alitretinoin)、別嘌吟醇(allopurinol)、六甲蜜胺(altretamine)、阿米福汀(amifostine)、阿那曲唑、三氧化砷、天冬醯胺酶、活BCG、貝伐單抗(bevacizumab)、貝沙

羅汀 (bexarotene)、博來黴素、硼替佐米 (bortezomib)、白消安 (busulfan)、卡魯甞酮(calusterone)、喜樹鹼、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑、卡莫司汀(carmustine)、塞來考昔(celecoxib)、西妥昔單抗、苯丁酸氮芥、西那卡塞(cinacalcet)、順鉑、克拉屈濱(cladribine)、環磷醯胺、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、放線菌素D、 α 達貝泊汀(darbepoetin alfa)、柔紅黴素、地尼介白素(denileukin diftitox)、右雷佐生 (dexrazoxane)、多西他賽(docetaxel)、多柔比星、屈他雄酮(dromostanolone)、表柔比星、 α 依泊汀(epoetin alfa)、雌莫司汀(estramustine)、依託泊苷、依西美坦、非格司亭(filgrastim)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、氟維司群及吉西他濱。

【0124】 來自表1之藥劑可較佳地(但是不排他地)與本發明化合物組合。

表1		
烷基化活化化合物	環磷醯胺 白消安 異環磷醯胺(Ifosfamide) 美法侖 六甲蜜胺(Hexamethylmelamine) 塞替派(Thiotepa) 苯丁酸氮芥 達卡巴嗪 卡莫司汀	羅莫司汀(Lomustine) 丙卡巴嗪(Procarbazine) 六甲蜜胺(Altretamine) 磷酸雌莫司汀 二氯二甲基二乙胺(Mechloroethamine) 鏈佐星(Streptozocin) 替莫唑胺(Temozolomide) 司莫司汀(Semustine)
鉑活化化合物	順鉑 奧沙利鉑(Oxaliplatin)	卡鉑 ZD-0473 (AnorMED) 洛鉑(Lobaplatin) (Actema)

	螺鉑(Spiroplatin) 羧基鄰苯二甲酸鉑 四鉑(Tetraplatin) 奧米鉑(Ormiplatin) 異丙鉑(Iproplatin)	賽特鉑(Satraplatin) (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
抗代謝劑	阿紫胞苷(Azacytidine) 吉西他濱 卡培他濱 5-氟尿嘧啶 氟尿苷 2-氟脫氧腺苷 6-巰基嘌呤 6-硫鳥嘌呤 阿糖胞苷 2-氟脫氧胞苷 胺甲喋呤 依達曲沙(Idatrexate)	拓優得(Tomudex) 三甲曲沙(Trimetrexate) 去氧柯福黴素(Deoxycoformycin) 氟達拉濱 噴司他丁(Pentostatin) 雷替曲塞(Raltitrexed) 羰基脲 地西他濱(Decitabine) (SuperGen) 氯法拉濱(Clofarabine) (Bioenvision) 伊洛福芬(Irofulven) (MGI Pharna) DMDC (Hoffmann-La Roche) 乙炔基胞苷(Taiho)
拓撲異構酶抑 制劑	安吡啶 表柔比星 依託泊苷 替尼泊苷或米托蒽醌(mitoxantrone) 依諾替康(CPT-11) 7-乙基-10-羰基喜樹鹼 托泊替康 右雷佐生(TopoTarget) 匹杉瓊(Pixantrone) (Novuspharna) 蝴蝶黴素(Rebeccamycin)類似物 (Exelixis)	魯比替康(Rubitecan) (SuperGen) 甲磺酸伊沙替康(Exatecan)(Daiichi) 喹納美德(Quinamed) (ChemGenex) 吉馬替康(Gimatecan) (Sigma- Tau) 二氟替康(Diflomotecan) (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) 伊沙蘆星(Elsamitrucin) (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)

	BBR-3576 (Novuspharna)	
抗腫瘤抗生素	放線菌素D (Dactinomycin / Actinomycin D) 多柔比星(阿黴素(Adriamycin)) 脫氧柔比星(Deoxyrubicin) 戊柔比星(Valrubicin) 柔紅黴素(Daunorubicin /Daunomycin) 表柔比星 替拉如比(Therarubicin) 伊達比星 柔比星(Rubidazon) 普卡黴素(Plicamycinp) 泊非黴素(Porfiromycin) 氰基嗎啉基多柔比星 米托蒽醌(Novantron)	胺蒞非特(Amonafide) 阿唑那非(Azonafide) 蒽吡唑 奧沙曲唑(Oxanthrazole) 洛索蒽醌(Losoxantrone) 硫酸博來黴素 (Blenoxan) 博來黴素酸 博來黴素A 博來黴素B 絲裂黴素C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
抗有絲分裂活性化合物	紫杉醇(Paclitaxel) 多西他賽 秋水仙鹼(Colchicine) 長春鹼 長春新鹼 長春瑞濱 長春地辛 朶拉司他汀(Dolastatin) 10 (NCI) 根瘤菌素(Rhizoxin) (Fujisawa) 米沃布林(Mivobulin) (Warner-Lambert) 西馬多丁(Cemadotin) (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) 埃博黴素(Epothilone) B (Novartis) T 900607 (Tularik)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) 考布他汀A4 (BMS) 異均軟海綿素(Isohomohalichondrin)-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-紫杉醇(Enzon) AZ10992 (Asahi)

	T 138067 (Tularik) 念珠藻環肽(Cryptophycin) 52 (Eli Lilly) 長春氟寧(Vinflunine) (Fabre) 澳瑞他汀(Auristatin) PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) 他索瑞星(Taxoprexin) (Protarga)	!DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) 阿紮哌隆(Azaepothilon) B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-前藥(OXiGENE) 朵拉司他汀-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
芳香酶抑制劑	胺魯米特(Aminoglutethimide) 來曲唑 阿那曲唑 福美司坦(Formestan)	依西美坦 阿他美坦(Atamestan) (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
胸苷酸鹽合成酶抑制劑	培美曲塞(Pemetrexed)(Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	諾拉曲特(Nolatrexed) (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
DNA拮抗劑	曲貝替定(Trabectedin) (PharmaMar) 葡磷醯胺(Glufosfamide) (Baxter International) 白蛋白+ 32P (同位素溶液) 西美他星(Thymectacin) (NewBiotics) 依多曲肽(Edotreotid) (Novartis)	馬磷醯胺(Mafosfamide) (Baxter International) 阿帕齊醯(Apaziquone) (Spectrum Pharmaceuticals) O6-苄基鳥嘌呤(Paligent)
法尼基轉移酶抑制劑	阿格拉賓(Arglabin) (NuOncology Labs) 洛那法尼(Lonafarnib) (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	替吡法尼(Tipifarnib) (Johnson & Johnson) 紫蘇醇(Perillyl alcohol) (DOR BioPharma)
泵抑制劑	CBT-1 (CBA Pharma)	唑喹達(Zosuquidar)三鹽酸鹽

	他立喹達(Tariquidar) (Xenova) MS-209 (Schering AG)	(Eli Lilly) 比立考達(Biricodar)二檸檬酸鹽(Vertex)
組酮乙醯轉移酶 抑制劑	他地那蘭(Tacedinaline) (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	丁酸戊醯氧基甲酯 (Titan) 縮酚酸肽(Depsipeptide) (Fujisawa)
金屬蛋白酶抑 制劑 核糖核苷還原 酶抑制劑	新伐司他(Neovastat) (Aeterna Laboratories) 馬立馬司他(Marimastat) (British Biotech) 麥芽酸鎂(Titan) 屈平(Triapin) (Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) 替紮他濱(Tezacitabine) (Aventis) Didox (Molecules for Health)
TNF- α 促效劑/ 拮抗劑	維如利金(Virulizin) (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	瑞複美(Revimid) (Celgene)
內皮素-A受體 拮抗劑	阿曲生坦(Atrasentan) (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
視黃酸受體促效 劑	芬維A胺(Fenretinide) (Johnson & Johnson) LGD-1550 (ligand)	阿利維甲酸(Alitretinoin) (Ligand)
免疫調節劑	干擾素 Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) 腺癌疫苗 (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax疫苗(CTL Immuno)	Dexosome療法(Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Trogen) 癌症疫苗(Intercell) 諾林(Norelin) (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail)

	黑色素瘤疫苗(CTL Immuno) p21-RAS疫苗(GemVax)	CLL-Thera (Vasogen)
激素及抗激素 活性化合物	雌激素 結合雌激素 乙炔雌二醇 氯烯雌醚(Chlorotrianisene) 雙烯雌酚(Idenestrol) 己酸羥孕酮 甲羥孕酮 睪酮 丙酸睪酮 氟甲睪酮(Fluoxymesterone) 甲基睪丸素 己烯雌酚(Diethylstilbestrol) 甲地孕酮 他莫西芬 托瑞米芬 地塞米松(Dexamethasone)	潑尼松(Prednisone) 甲基潑尼松龍(Methylprednisolone) 潑尼松龍(Prednisolone) 胺魯米特 亮脯利特(Leuprolide) 戈捨瑞林 亮丙瑞林 比卡魯胺 氟他胺 奧曲肽(Octreotide) 尼魯米特 米托坦(Mitotan) P-04 (Novogen) 2-甲氧基雌二醇(En_treMed) 阿佐昔芬(Arzoifen) (Eli Lilly)
光動力活性化 化合物	他拉泊芬(Talaporfin) (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) 莫特沙芬(Motexafin)-釷 (Pharmacyclics)	Pd細菌脫鎂葉綠素(bacteriopheophorbide) (Yeda) 特沙芬鑷(Lutetium texaphyrin) (Pharmacyclics) 金絲桃素(Hypericin)
酪胺酸激酶抑 制劑	伊馬替尼(Imatinib) (Novartis) 來氟米特(Leflunomide)(Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) 厄洛替尼(Oncogene Science)	卡哈利得(Kahalide) F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium)

	卡奈替尼(Canertinib) (Pfizer) 角鯊胺(Squalamine) (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) 瓦他拉尼(Vatalanib) (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	PKC412 (Novartis) 苯妥帝爾(Phenoxodiol) O 曲妥珠單抗(Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
各種其他活性 化合物	SR-27897 (CCK-A抑制劑， Sanofi-Synthelabo) 托拉地新(Tocladesine) (環狀AMP促效 劑， Ribapharm) 阿昔迪布(Alvocidib) (CDK抑制劑， Aventis) CV-247 (COX-2抑制劑， Ivy Medical) P54 (COX-2抑制劑， Phytopharm) CapCell™ (CYP450刺激劑， Bavarian Nordic) GCS-IOO (gal3拮抗劑， GlycoGenesys) G17DT免疫原(胃泌素抑制劑， Aphton) 乙丙昔羅(Efaproxiral) (氧合劑， Allos Therapeutics) PI-88 (肝素酶抑制劑， Progen) 特斯米芬(Tesmilifen) (組胺拮抗劑， YM BioSciences) 組胺(組胺H2受體促效劑， Maxim) 噻唑呋林(Tiazofurin) (IMPDH抑制劑， Ribapharm) 西侖吉肽(Cilengitide) (整合素拮抗劑，	BCX-1777 (PNP抑制劑， BioCryst) 豹蛙酶(Ranpirnase) (核糖核酸酶 刺激劑， Alfacell) 加柔比星(Galarubicin) (RNA合成 抑制劑， Dong-A) 替拉紮明(Tirapazamine) (還原 劑， SRI International) N-乙醯半胱胺酸 (還原劑， Zambon) R-氟比洛芬(Flurbiprofen) (NF-κB抑制 劑， Encore) 3CPA (NF-κB抑制劑， Active Biotech) 西奧骨化醇(Seocalcitol) (維生素D受體促 效劑， Leo) 131-I-TM-601 (DNA拮抗劑， TransMolecular) 依氟鳥胺酸(Eflornithin) (ODC抑制劑， ILEX Oncology) 米諾膦酸(Minodronic acid) (破骨細胞抑 制劑，

	Merck KGaA) SR-31747 (IL-1拮抗劑，Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (mTOR激酶抑制劑，Wyeth) 依昔舒林(Exisulind) (PDE-V抑制劑，Cell Pathways) CP-461 (PDE-V抑制劑，Cell Pathways) AG-2037 (GART抑制劑，Pfizer) WX-UK1 (纖維溶酶原啟動劑抑制劑，Wilex) PBI-1402 (PMN刺激劑，ProMetic LifeSciences) 硼替佐米(蛋白酶體抑制劑，Millennium) SRL-172 (T-細胞刺激劑，SR Pharma) TLK-286 (麩胱甘肽-S轉移酶抑制劑，Telik) PT-100 (生長因子促效劑，Point Therapeutics) 米哌妥林(Midostaurin) (PKC抑制劑，Novartis) 苔蘚抑素(Bryostatin)-1 (PKC刺激劑，GPC Biotech) CDA-II (細胞凋亡促進劑，Everlife) SDX-101 (細胞凋亡促進劑，Salmedix) 西法拓寧(Ceflatonin) (細胞凋亡促進劑，ChemGenex)	Yamanouchi) 吡地磺胺(Indisulam) (p53刺激劑，Eisai) 普立肽(Aplidin) (PPT抑制劑，PharmaMar) 利妥昔單抗(CD20抗體，Genentech) 吉妥單抗(Gemtuzumab) (CD33抗體，Wyeth Ayerst) PG2 (血細胞生成促進劑，Pharmagenesis) Immunol™ (三氯生(triclosan)漱口水，Endo) 三乙醯基尿苷(尿苷前藥，Wellstat) SN-4071 (肉瘤劑，Signature BioScience) TransMID-107™ (免疫毒素，KS Biomedix) PCK-3145 (細胞凋亡促進劑，Procyon) 朵拉達唑(Doranidazole) (細胞凋亡促進劑，Pola) CHS-828 (細胞毒性劑，Leo) 反式-視黃酸 (分化劑，NIH) MX6 (細胞凋亡促進劑，MAXIA) 阿潑明(Apomine) (細胞凋亡促進劑，ILEX Oncology) 烏斯定(Urocidin) (細胞凋亡促進劑，Bioniche) Ro-31-7453 (細胞凋亡促進劑，La Roche) 伯斯他素(Brostallicin) (細胞凋亡促進劑，Pharmacia)
--	--	---

【0125】 即使無另外實施例，假設熟習此項技術者能以最寬範圍使

第 47 頁(發明說明書)

用以上描述。因此，較佳實施例應僅視作描述性揭示，其絕對不以任何方式限制。

【0126】 因此，下列實例意欲解釋本發明而不限制本發明。除非另有指定，否則數據%表示重量%。所有溫度以攝氏度指示。「習知處理」：若必要，則添加水，若必要，則將pH調整至介於2與10之間之值，取決於最終產物之構成，將混合物用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取，分離相，將有機相經硫酸鈉或硫酸鎂乾燥，過濾及蒸發，及將產物藉由在矽膠上之層析法及/或藉由結晶純化。

【0127】 在矽膠上之Rf值；質譜法：EI (電子碰撞電離)：M⁺，FAB (快速原子撞擊)：(M+H)⁺，THF (四氫呋喃)，NMP (N-甲基吡咯啉酮)，DMSO (二甲亞砜)，EtOAc (乙酸乙酯)，MeOH (甲醇)，EtOH (乙醇)，TLC (薄層層析法)

【0128】

縮略語列表

AUC	血漿藥物濃度-時間曲線下面積
C _{max}	最大血漿濃度
CL	清除率
CV	變異係數
CYP	細胞色素P450
DMSO	二甲亞砜
F	生物可利用率
f _a	吸收分率
iv	靜脈內

LC-MS/MS	液相層析法串聯質譜法
LLOQ	定量下限
NC	未計算
ND	未測定
PEG	聚乙二醇
Pgp	滲透性醣蛋白
PK	藥物動力學
po	經口(口服)
rt	室溫
t _{1/2}	半衰期
t _{max}	達成藥物之最大血漿濃度之時間
UPLC	超效液相層析法
V _{ss}	分佈體積(在穩態下)
v/v	體積比

【0129】

本發明化合物之製備及分析方法

本發明尤其關於下列實例之化合物及其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體，包括其呈所有比率之混合物。

【0130】 所用之所有溶劑係市售且使用無需進一步純化。反應通常使用無水溶劑在氮氣或氬氣之惰性氛圍下運行。急驟管柱層析法係使用矽膠60 (0.035至0.070 mm粒度)進行。急驟管柱層析法亦使用Biotage純化系統使用SNAP KP-Sil濾筒或以逆相模式使用SNAP Ultra C18濾筒進行。微波輔助反應係使用Biotage Initiator微波系統進行。

【0131】 ^1H NMR光譜係在Bruker DPX-300、DRX-400、Avance II-400、Avance III HD-400、Avance II+-500、Avance III-500、Avance Neo 600或Avance III-700光譜儀上使用氘代溶劑之殘留信號作為內部參考物記錄。化學位移(δ)係參考內部氘代溶劑以相對於四甲基矽烷(TMS)之ppm報告。 ^1H NMR數據係如下報告：化學位移(多重性、耦合常數及氫之數目)。多重性係如下縮寫：s (單重)、d (雙重)、t (三重)、q (四重)、sext (六重)、hept (七重)、m (多重)、br (寬)。

【0132】 產物之HPLC/MS光譜係在與Agilent 1100質譜儀檢測器(正模式)連接之Agilent 1100 HPLC系統(1100高壓梯度泵，1100二極體陣列檢測器，波長：220 nm)上記錄。

【0133】 LC-MS分析係在由UFLC 20-AD系統及LCMS 2020 MS檢測器組成之SHIMADZU LC-MS機器上進行。

【0134】 在Shimadzu LCMS-2020系統或Agilent 1100系統上記錄之HPLC/MS光譜之應用條件的細節：

【0135】 (A)：管柱：Kinetex EVO C18，4.6 x 50 mm，5.0 μm ；流動相A：具有0.05% FA之水，流動相B：具有0.04% FA及1%水之ACN；梯度：1% B至99% B直至min 0.8，99% B至1% B直至min 1.1，於1.50後停止；流率：3.3 mL/min。

【0136】 (B)：管柱：Chromolith HR RP-18e，4.6 x 50 mm；流動相A：具有0.05% FA之水，流動相B：具有0.04% FA + 1%水之ACN；梯度：0% B至100% B直至min 2.0，保持直至min 2.5，100% B至0% B直至min 2.51，於2.95後停止；流率：3.3 mL/min。

【0137】 (C)管柱：Sunfire C18，3.0 x 100 mm，5 μm ；流動相A：

具有0.05% FA之水，流動相B：具有0.04% FA及1%水之ACN；梯度：1% B至99% B於2.0 min內，保持直至min 2.7，99% B至1% B直至min 2.71，於3.5後停止；流率：1.4 mL/min。

【0138】 (D)：管柱：Chromolith HR C18，4.6 x 50 mm；流動相A：具有0.1% TFA之水，流動相B：具有0.1% TFA之ACN；梯度：1% B至99% B直至min 2.0，保持直至min 2.5，99% B至1% B直至min 2.51，於2.95後停止；流率：3.3 mL/min。

【0139】 (E)：管柱：Kinetex EVO C18，2.1 x 30 mm，5.0 μ m；流動相A：含0.0375% TFA之水(v/v)，流動相B：含0.01875% TFA之乙腈(v/v)；梯度：5% B至95% B於0.8 min內，95% B直至min 1.2，5% B直至於1.55 min後停止；流率：1.5 mL/min。

【0140】 (F)：管柱：Kinetex EVO C18，2.1 x 30 mm，5.0 μ m；流動相A：含0.0375% TFA之水(v/v)，流動相B：含0.01875% TFA之乙腈(v/v)；梯度：0% B至60% B於0.8 min內，60% B直至min 1.2，0% B直至於1.55 min後停止；流率：1.5 mL/min。

【0141】 (G)：管柱：Kinetex EVO C18，2.1 x 30 mm，5.0 μ m；流動相A：含0.025% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 之水(v/v)，流動相B：乙腈；梯度：5% B至95% B於0.8 min中，95% B直至min 1.2，5% B直至於1.55 min後停止；流率：1.5 mL/min。

【0142】 在耦接至具有雙重多模式APCI/ESI源之6210飛行時間質譜儀之Agilent 1200系列HPLC及二極體陣列檢測器上之HPLC/MS光譜之應用條件的細節。

【0143】 (P)：分析型分離係在40°C下在Merck Chromolith急驟管柱

(RP-18e, 25 x 2 mm)上使用1.5 mL/min之流率以2分鐘梯度溶離與在254 nm下檢測來進行。流動相為甲醇(溶劑A)及水(溶劑B)之混合物，二者均含有0.1%之甲酸。梯度溶離係如下：5:95 (A/B)至100:0 (A/B)歷時1.25 min，100:0 (A/B)持續0.5 min，及然後逆轉回至5:95 (A/B)歷時0.05 min，最後5:95 (A/B)持續0.2 min。

【0144】 (Q)分析型分離係在30°C下在Merck Chromolith急驟管柱(RP-18e, 25 x 2 mm)上使用0.75 mL/min之流率以4分鐘梯度溶離與在254 nm下檢測來進行。流動相為甲醇(溶劑A)及水(溶劑B)之混合物，二者均含有0.1%之甲酸。梯度溶離係如下：5:95 (A/B)至100:0 (A/B)歷時2.5 min，100:0 (A/B)持續1 min，及然後逆轉回至5:95 (A/B)歷時0.1 min，最後5:95 (A/B)持續0.4 min。

【0145】 在耦接至安裝有多模式ESI/APCI源之Waters G2 QtoF質譜儀之Waters Acquity UPLC及二極體陣列檢測器上之HPLC/MS光譜之應用條件的細節。

【0146】 (R)分析型分離係在30°C下在Phenomenex Kinetex C18管柱(30 x 2.1 mm, 2.6 μ , 100 Å)上使用0.5 mL/min之流率以2分鐘梯度溶離與在254 nm下檢測來進行。流動相為甲醇(溶劑A)及水(溶劑B)之混合物，二者均含有0.1%之甲酸。梯度溶離係如下：10:90 (A/B)至90:10 (A/B)歷時1.25 min，90:10 (A/B)持續0.5 min，及然後逆轉回至10:90 (A/B)歷時0.15 min，最後10:90 (A/B)持續0.1 min。

【0147】 (S)分析型分離係在30°C下在Phenomenex Kinetex C18管柱(30 x 2.1 mm, 2.6 μ , 100 Å)上使用0.3 mL/min之流率以4分鐘梯度溶離與在254 nm下檢測來進行。流動相為甲醇(溶劑A)及水(溶劑B)之混合物，

二者均含有0.1%之甲酸。梯度溶離係如下：10:90 (A/B)至90:10 (A/B)歷時3 min，90:10 (A/B)持續0.5 min，及然後逆轉回至10:90 (A/B)歷時0.3 min，最後10:90 (A/B)持續0.2 min。

【0148】 (T)分析型分離係在30°C下在Agilent Poroshell C18管柱(30 x 2.1 mm，2.6 μ ，100 Å)上使用0.5 mL/min之流率以2分鐘梯度溶離與在254 nm下檢測來進行。流動相為甲醇(溶劑A)及水(溶劑B)之混合物，二者均含有0.1%之甲酸。梯度溶離係如下：10:90 (A/B)至90:10 (A/B)歷時1.25 min，90:10 (A/B)持續0.5 min，及然後逆轉回至10:90 (A/B)歷時0.15 min，最後10:90 (A/B)持續0.1 min。

【0149】 (U)分析型分離係在30°C下在Agilent Poroshell C18管柱(30 x 2.1 mm，2.6 μ ，100 Å)上使用0.3 mL/min之流率以4分鐘梯度溶離與在254 nm下檢測來進行。流動相為甲醇(溶劑A)及水(溶劑B)之混合物，二者均含有0.1%之甲酸。梯度溶離係如下：10:90 (A/B)至90:10 (A/B)歷時3 min，90:10 (A/B)持續0.5 min，及然後逆轉回至10:90 (A/B)歷時0.3 min，最後10:90 (A/B)持續0.2 min。

【0150】 在耦接至具有Agilent Jet Stream ESI源之6530四極飛行時間質譜儀之Agilent 1260 Infinity II系列UPLC及二極體陣列檢測器上之HPLC/MS光譜之應用條件的細節。

【0151】 (V)分析型分離係在40°C下在Agilent Poroshell C18管柱(30 x 2.1 mm，2.6 μ ，100 Å)上使用0.6 mL/min之流率以2分鐘梯度溶離與在254、280及214 nm下檢測來進行。流動相為甲醇(溶劑A)及水(溶劑B)之混合物，二者均含有0.1%之甲酸。梯度溶離係如下：10:90 (A/B)至90:10 (A/B)歷時1.25 min，90:10 (A/B)持續0.5 min，及然後逆轉回至

10:90 (A/B)歷時0.15 min，最後10:90 (A/B)持續0.1 min。

【0152】 (X)分析型分離係在40°C下在Agilent Poroshell C18管柱(30 x 2.1 mm，2.6 u，100 A)上使用0.4 mL/min之流率以4分鐘梯度溶離與在254、280及214 nm下檢測來進行。流動相為甲醇(溶劑A)及水(溶劑B)之混合物，二者均含有0.1%之甲酸。梯度溶離係如下：10:90 (A/B)至90:10 (A/B)歷時2.5 min，90:10 (A/B)持續1 min，及然後逆轉回至10:90 (A/B)歷時0.3 min，最後10:90 (A/B)持續0.2 min。

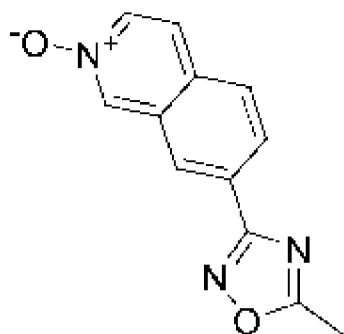
【0153】 (Y)分析型分離係在40°C下在Phenomenex Kinetex C18管柱(30 x 2.1 mm，2.6 u，100 A)上使用0.6 mL/min之流率以2分鐘梯度溶離與在254、280及214 nm下檢測來進行。流動相為甲醇(溶劑A)及水(溶劑B)之混合物，二者均含有0.1%之甲酸。梯度溶離係如下：10:90 (A/B)至90:10 (A/B)歷時1.25 min，90:10 (A/B)持續0.5 min，及然後逆轉回至10:90 (A/B)歷時0.15 min，最後10:90 (A/B)持續0.1 min。

【0154】 (Z)分析型分離係在40°C下在Phenomenex Kinetex C18管柱(30 x 2.1 mm，2.6 u，100 A)上使用0.4 mL/min之流率以4分鐘梯度溶離與在254、280及214 nm下檢測來進行。流動相為甲醇(溶劑A)及水(溶劑B)之混合物，二者均含有0.1%之甲酸。梯度溶離係如下：10:90 (A/B)至90:10 (A/B)歷時2.5 min，90:10 (A/B)持續1 min，及然後逆轉回至10:90 (A/B)歷時0.3 min，最後10:90 (A/B)持續0.2 min。

【0155】

合成中間體：

A1：5-甲基-3-(2-氧離子基異喹啉-2-鎗-7-基)-1,2,4-噁二唑



A1.1：將異喹啉-7-甲脒(4.00 g，25.9 mmol)、三乙胺(7.23 mL，51.9 mmol)及[bmim]OAc (26 mL)混合及加熱至80°C。添加鹽酸脛胺(3.61 g，51.9 mmol)。將反應混合物在80°C下繼續攪拌1.5小時。將反應混合物冷卻至室溫及用EtOAc (250 mL)徹底混合。然後將乳液與水(750 mL)混合。分離層及將水層用EtOAc (5 x 100 mL)進一步萃取。將合併之有機層用飽和NaCl (3 x 100 mL)洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾及在減壓下濃度，得到3.70 g (76%)呈灰白色固體之N'-羥基異喹啉-7-甲脒。HPLC/MS m/z: 188.0829 [M+H]⁺，Rt (S): 0.37 min。

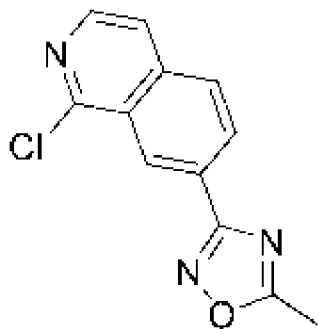
【0156】 A1.2：向四個個別20 mL微波小瓶中各放入下列之四分之一：在氬氣氛圍下，將N'-羥基異喹啉-7-甲脒(3.67 g，19.6 mmol)與乙脒(40 mL)及乙酸酐(2.2 mL，23.5 mmol)混合。將反應混合物之各部分在微波照射下在180°C下加入10分鐘。將合併之反應混合物在矽膠上蒸發及藉由急驟層析法(20至80% EtOAc/環己烷)純化，得到呈灰白色固體之3.59 g (87%) 3-(7-異喹啉基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑。HPLC/MS m/z: 212.1 [M+H]⁺，Rt (R): 0.88 min。

【0157】 A1.3：在氬氣氛圍下，將3-(7-異喹啉基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑(3.59 g，17.0 mmol)懸浮於無水氯仿(57 mL)中及於冰浴中冷卻。添加3-氯過氧苯甲酸(4.57 g，20.4 mmol)。允許將經攪拌之反應混合物升溫至環境溫度及繼續攪拌過夜。添加碳酸鉀(9.40 g，68.0 mmol)。將混合物

在室溫下攪拌4小時，之後透過無水MgSO₄墊過濾。將濾液在減壓下濃縮，得到呈灰白色粉末之5-甲基-3-(2-氧離子基異喹啉-2-鎗-7-基)-1,2,4-噁二唑(3.12 g，81%)。HPLC/MS m/z: 228.0713 [M+H]⁺，Rt (X): 1.73 min。

【0158】

A2：3-(1-氯-7-異喹啉基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑



A2.1：將氮氣透過含於DMF (12.4 mL)中之7-溴異喹啉-1-醇(0.500 g，2.23 mmol)及氰化鋅(0.341 g，2.90 mmol)之混合物鼓泡15分鐘。添加鈹肆(三苯基膦) (0.155 g，0.13 mmol)及將混合物於密封小瓶中在100°C下加熱16小時。將反應混合物用鹽水(100 mL)稀釋及用乙酸乙酯(100 mL)萃取。將有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌。將含有一些沉澱產物之水層用二氯甲烷(2 x 50 mL)再萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，預吸附至矽膠上及藉由管柱層析法(溶離劑：甲醇/二氯甲烷= 0至10%梯度)純化，得到0.314 g (83%) 1-羟基異喹啉-7-甲腈。HPLC/MS m/z: 171.05 [M+H]⁺，Rt (R): 0.84 min。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.64 (s, 1H), 8.53-8.47 (m, 1H), 8.03 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H)。

【0159】 A2.2：將含1-羟基異喹啉-7-甲腈(0.215 g，1.26 mmol)及鹽酸脛胺(0.176 g，2.52 mmol)之乙酸1-丁基-3-甲基咪唑鎗(1.3 mL)在

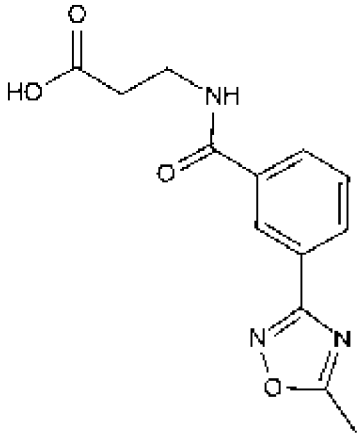
80°C下加熱30分鐘。添加水(50 mL)及將所得沉澱過濾，用水(50 mL)洗滌及乾燥，得到0.235 g (92%) N',1-二羥基異喹啉-7-甲脒。HPLC/MS m/z: 204.07 [M+H]⁺，Rt (R): 0.36 min。

【0160】 A2.3：將含N',1-二羥基異喹啉-7-甲脒(0.235 g，1.16 mmol)及乙酸酐(0.13 mL，1.39 mmol)之乙腈(4.6 mL)藉由微波照射在180°C下加熱10分鐘。添加水(25 mL)，及將所得沉澱過濾，用水(25 mL)、乙醚(2 x 10 mL)洗滌及乾燥，得到0.180 g (68%) 7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-醇。HPLC/MS m/z: 228.08 [M+H]⁺，Rt (R): 1.07 min。

【0161】 A2.4：將含7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-醇(50 mg，0.22 mmol)之磷醯氯(2 mL)在100°C下加熱1小時。將混合物濃縮，得到0.054 g (100%) 3-(1-氯-7-異喹啉基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑。HPLC/MS m/z: 246/248 Cl分裂[M+H]⁺，Rt (R): 1.32 min。

【0162】

B1：3-{[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基}丙酸



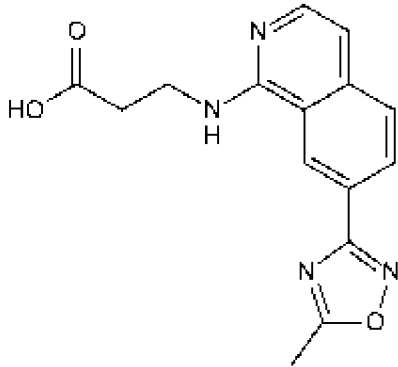
B1.1：將3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸(147.0 mg，0.720 mmol)及3-胺基丙酸甲酯二氯化物(126.7 mg，0.720 mmol)溶解於DMF (2.3 mL)中。添加HATU (260.1 mg，0.684 mmol)及N-乙基二異丙胺

(489,7 μ l, 2.880 mmol)及將透明黃色溶液在室溫下攪拌1小時。將反應於真空中濃縮，及將殘留物藉由RP急驟層析法純化。合併溶離份，用飽和NaHCO₃水溶液稀釋及用二氯甲烷萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾及於真空中濃縮，得到呈無色固體之206 mg (99%) 3-{[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基}丙酸甲酯。HPLC/MS m/z: 289.9 [M+H]⁺, Rt (A): 0.83 min。

【0163】 B1.2：將3-{[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基}丙酸甲酯(413.0 mg, 1.428 mmol)溶解於THF (18.0 mL)及水(9.0 mL)中。當攪拌時，添加氫氧化鋰(85.5 mg, 3.569 mmol)及將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物用水稀釋，用0.1 N HCl溶液酸化至pH 3至4，及用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾及於真空中濃縮。將殘留物藉由RP急驟層析法純化，得到390 mg (99%)呈無色固體之3-{[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基}丙酸。HPLC/MS m/z: 275.9 [M+H]⁺, Rt (A): 0.77 min。

【0164】

B2：3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙酸



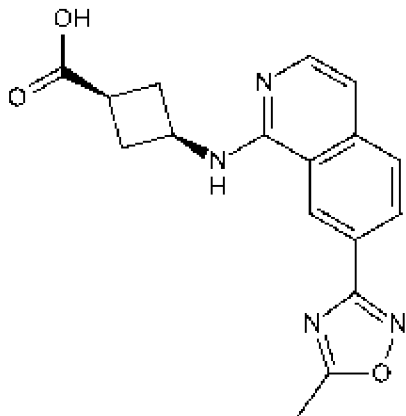
B2.1：將1-氯-7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉[中間體A2] (243.0 mg, 0.989 mmol)及3-胺基丙酸第三丁酯(861.8 mg, 5.935 mmol)溶解於微波容器中之NMP (17.0 mL)中。添加N-乙基二異丙胺(420.5 μ l,

2.473 mmol)及將混合物在150°C下攪拌20小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋及用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾及於真空中濃縮。將殘留物藉由RP急驟層析法純化，合併產物溶離份，用飽和NaHCO₃水溶液稀釋及用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾及於真空中濃縮，得到192 mg (55%) 呈橙色固體之3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙酸第三丁酯。HPLC/MS m/z: 354.9 [M+H]⁺, Rt (A): 0.74 min。

【0165】 B2.2.：向含於二氯甲烷(3.0 mL)中之3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙酸第三丁酯(192.0 mg, 0.542 mmol)之溶液中添加三氟乙酸(788.5 µl, 10.235 mmol)及將黃色溶液在室溫下攪拌過夜。將反應混合物在真空下濃縮及將殘留物(165 mg)用於下個步驟無需進一步純化。HPLC/MS m/z: 289.9 [M+H]⁺, Rt (A): 0.65 min。

【0166】

B3：(1S,3S)-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}環丁烷-1-甲酸



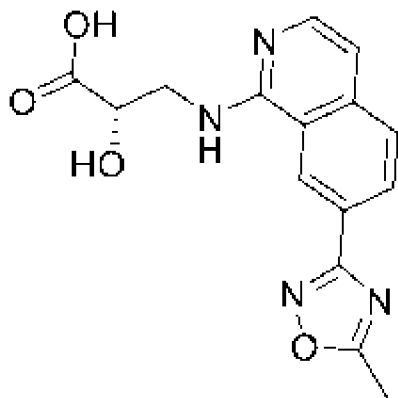
B3.1：在氬氣氛圍下，將7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-2-鎘-2-醇鹽[中間體A1](500.0 mg, 2.201 mmol)及順式-3-胺基環丁烷甲酸甲酯鹽酸鹽(355.3 mg, 2.751 mmol)溶解於無水二氯甲烷(11.0 mL)中。添加

N-乙基二異丙胺 (1.78 mL, 10.452 mmol) 及 PyBroP (1.33 g, 2.853 mmol), 及將反應混合物在室溫下攪拌3天。將反應混合物在減壓下濃縮及將粗產物藉由急驟層析法純化, 得到 392 mg (56%) 呈無色固體之 (1s,3s)-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}環丁烷-1-甲酸甲酯。HPLC/MS m/z: 339.1 [M+H]⁺, Rt (D): 1.22 min。

【0167】 B3.2: 在室溫下, 將中間體B3.1 (417.0 mg, 1.232 mmol) 溶解於甲醇(4.0 mL)、THF (9.0 mL)及水(6 mL)中。添加氫氧化鋰(59 mg, 2.465 mmol), 及將反應混合物攪拌1小時。將反應混合物於真空中濃縮及將殘留物藉由RP急驟層析法純化, 得到355 mg (89%) 呈無色固體之 (1s,3s)-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}環丁烷-1-甲酸。HPLC/MS m/z: 325.1 [M+H]⁺, Rt (D): 1.12 min。

【0168】

B4: (2S)-2-羥基-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]丙酸



B4.1: 向含於無水DCM中之(2S)-3-胺基-2-羥基-丙酸甲酯鹽酸鹽 (342.36 mg, 2.2005 mmol) 之溶液中添加DIPEA (1.30 mL, 7.4817 mmol), 然後5-甲基-3-(2-氧離子基異喹啉-2-鎘-7-基)-1,2,4-噁二唑[中間體 A1] (1.76 mL, 1.7604 mmol), 接著六氟磷酸溴三(吡咯啉基)鎘

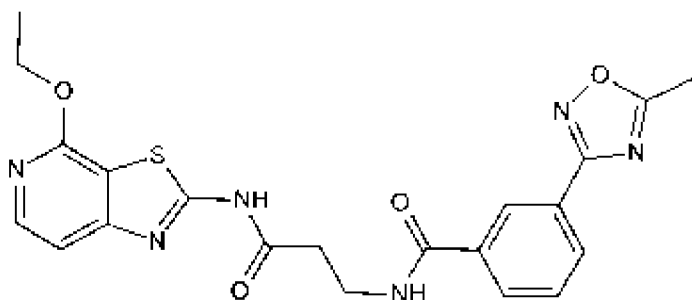
(1066.87 mg, 2.2885 mmol)。將混合物攪拌42小時。將混合物於水中稀釋及用DCM (2 x 70 mL)萃取。將有機相在Na₂SO₄上乾燥。藉由NP矽膠管柱層析法(溶離劑：25至100% EtOAc/環己烷)純化，得到(2S)-2-羥基-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異噻啉基]胺基]丙酸甲酯(230 mg)。HPLC/MS m/z: 329.126 [M+H]⁺, Rt (T): 0.79 min。

【0169】 B4.2：將(2S)-2-羥基-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異噻啉基]胺基]丙酸甲酯(215.00 mg, 0.6548 mmol)溶解於MeOH及H₂O之3:1混合物(1.06 mL)中。添加氫氧化鋰單水合物(56.28 mg, 1.3097 mmol)。將溶液攪拌，之後用水(2 mL)稀釋及用1M HCl酸化(pH = 1)。產物沉澱出來，得到(2S)-2-羥基-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異噻啉基]胺基]丙酸(100 mg, 49%, 0.3182 mmol)。HPLC/MS m/z: 315.111 [M+H]⁺, Rt (T): 0.80 min。

【0170】

實例

實例1：N-{4-乙氧基-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}-3-[[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基]丙醯胺



實例1.1：將4-胺基-2-氯吡啶(1.96 g, 15.246 mmol)及氫氧化鈉(3.17 g, 79.279 mmol)溶解於微波管中之無水乙醇(15.0 mL)中。將反應混合物於微波反應器中加熱至150°C持續7小時。將反應混合物冷卻至室

溫，用水(40 mL)稀釋及用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮。將殘留物藉由急驟層析法純化，得到1.76 g (84%)呈無色固體之2-乙氧基吡啶-4-胺。HPLC/MS m/z : 139.1 $[M+H]^+$ ， R_t (B): 0.74 min。

【0171】 實例1.2：將含於二氯甲烷(12.7 mL)中之2-乙氧基吡啶-4-胺(548.0 mg，3.966 mmol)之溶液冷卻至0°C。在此溫度下添加NBS(777.0 g，4.366 mmol)及於5分鐘後，允許將反應混合物升溫上至室溫並攪拌45分鐘。將反應用水(50 mL)淬滅及用二氯甲烷萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾及在減壓下濃縮。將殘留物藉由急驟層析法純化，得到789 mg (92%)呈淺棕色油之3-溴-2-乙氧基吡啶-4-胺。HPLC/MS m/z : 216.9/218.9 $[M+H]^+$ ， R_t (B): 1.09 min。

【0172】 實例1.3：將含於丙酮(4.0 mL)中之3-溴-2-乙氧基吡啶-4-胺(789.0 mg，3.635 mmol)及苯甲醯基異硫氰酸酯(1.78 g，10.907 mmol)之溶液在室溫下攪拌過夜。形成黃色沉澱，將其藉由抽吸過濾，用庚烷洗滌及乾燥，得到1.23 g (89%)呈黃色固體之1-苯甲醯基-3-(3-溴-2-乙氧基吡啶-4-基)硫脲。HPLC/MS m/z : 379.7/381.7 $[M+H]^+$ ， R_t (B): 1.09 min。

【0173】 實例1.4：將中間體1.3 (1.23 g，3.235 mmol)溶解於甲醇(5.0 mL)中。將氫氧化鈉(360.0 mg，9.001 mmol)溶解於水(1.5 mL)中及添加至反應混合物中。將反應混合物回流2小時，冷卻降至室溫及用飽和NH₄Cl水溶液處理直至形成沉澱。藉由抽吸過濾掉沉澱，用水及二氯甲烷洗滌及乾燥，得到870 mg (97%)呈無色固體之(3-溴-2-乙氧基吡啶-4-基)硫脲。HPLC/MS m/z : 275.8/277.8 $[M+H]^+$ ， R_t (B): 1.27 min。

【0174】 實例1.5：將中間體1.4 (2.42 g, 8.763 mmol)、DL-脯胺酸 (302.9 mg, 2.631 mmol)、碳酸銨(5.71 g, 17.526 mmol)及碘化銅(I) (501.1 mg, 2.631 mmol)懸浮於無水DMSO (7.5 mL)中。將反應混合物在氬氣氛圍下加熱至70°C及攪拌過夜，冷卻至室溫，及攪拌2天。將反應混合物過濾，及將濾液蒸發至乾。將粗產物藉由RP急驟層析法純化，得到 688 mg (33%)呈淺綠色固體之4-乙氧基-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-甲酸銨。HPLC/MS m/z : 195.9 $[M+H]^+$, R_t (B): 1.13 min。

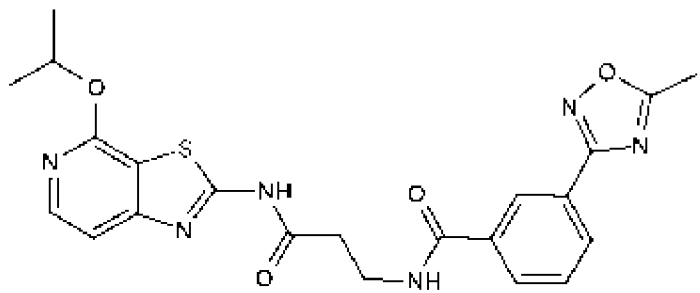
【0175】 實例1.6：將中間體B1 (36.6 mg, 0.144 mmol)溶解於DMF (1.1 mL)中。添加1-甲基咪唑(68.5 mg, 0.834 mmol)、中間體1.5 (43.4 mg, 0.180 mmol)及六氟磷酸氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒(68.0 mg, 0.230 mmol)及將反應在室溫下攪拌1小時，加熱至60°C及攪拌5小時。將反應混合物冷卻降至室溫及用水(5 mL)稀釋。形成沉澱，將其藉由抽吸過濾，用水徹底沖洗及乾燥。將粗產物藉由急驟層析法純化，得到38 mg (58%)呈無色固體之N-{4-乙氧基-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}-3-{[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基}丙醯胺。HPLC/MS m/z : 452.8 $[M+H]^+$, R_t (C): 2.31 min。 ^1H NMR (700 MHz, DMSO- d_6): δ 12.74 (s, 1H), 8.89 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.47-8.46 (m, 1H), 8.14-8.12 (m, 1H), 8.09 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.05-8.03 (m, 1H), 7.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.64 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0176】 以類似方式製備下列實例。

【0177】

實例2：3-{[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基}-N-[4-(丙-

2-基氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]丙醯胺

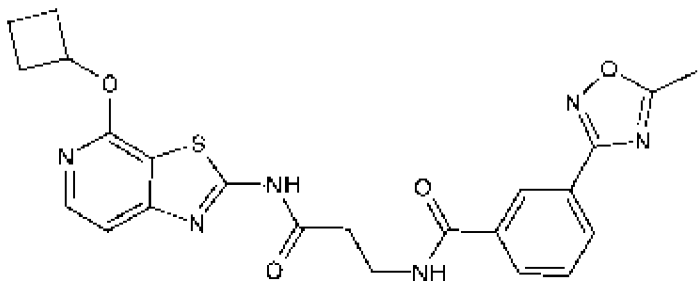


29 mg無色固體。HPLC/MS m/z : 466.8 $[M+H]^+$ ， R_t (C): 2.40 min。

^1H NMR (700 MHz, DMSO- d_6): δ 12.76-12.74 (m, 1H), 8.91 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.47-8.46 (m, 1H), 8.14-8.12 (m, 1H), 8.08 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.06-8.03 (m, 1H), 7.66 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.46-5.40 (m, 1H), 3.64 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.36 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H)。

【0178】

實例3：N-{4-環丁氧基-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-[[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基]丙醯胺



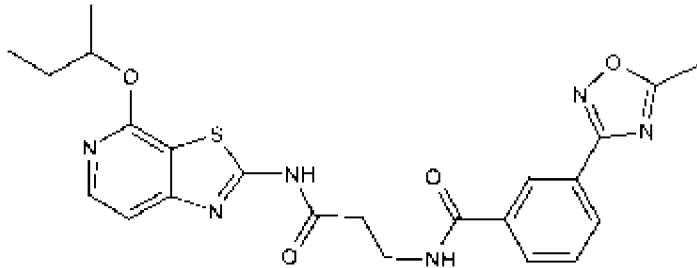
17 mg無色固體。HPLC/MS m/z : 478.8 $[M+H]^+$ ， R_t (A): 0.96 min。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.83-12.60 (m, 1H), 8.88 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.48-8.46 (m, 1H), 8.15-8.10 (m, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.99 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.32 (quint, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.63 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.79 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.48-2.39 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 1H),

1.73-1.59 (m, 1H)。

【0179】

實例4：N-[4-(丁-2-基氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-[[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基]丙醯胺

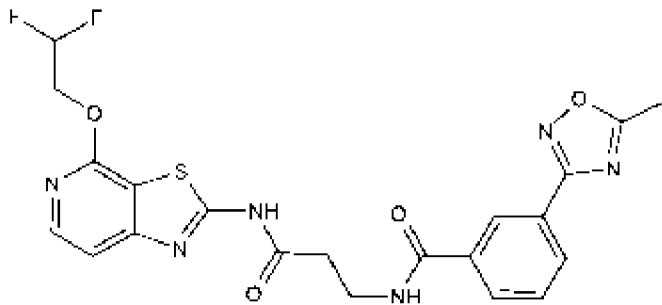


56 mg無色固體。HPLC/MS m/z: 480.8 [M+H]⁺，Rt (C): 2.50 min。

¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆): δ 12.73 (s, 1H), 8.88 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.47-8.46 (m, 1H), 8.14-8.12 (m, 1H), 8.08 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 3.66-3.62 (m, 2H), 2.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.33 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

【0180】

實例5：N-[4-(2,2-二氟乙氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-[[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基]丙醯胺



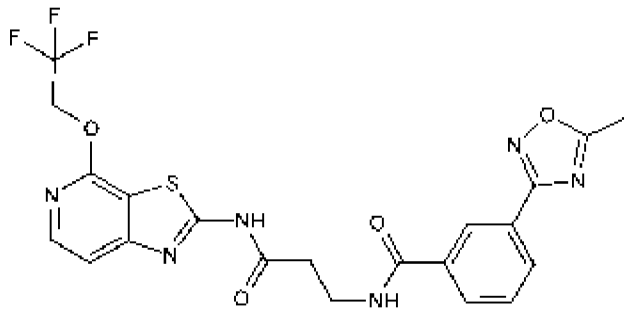
34 mg無色固體。HPLC/MS m/z: 488.8 [M+H]⁺，Rt (C): 2.33 min。

¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆): δ 12.82 (s, 1H), 8.90 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.48-8.46 (m, 1H), 8.14-8.12 (m, 1H), 8.13 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.05-8.02 (m, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 3.66-3.62 (m, 2H), 2.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.33 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

(m, 1H), 7.66 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.55-6.38 (m, 1H), 4.77 (td, $J = 15.0, 3.6$ Hz, 2H), 3.64 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.68 (s, 3H)。

【0181】

實例6：3-[[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基]-N-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]丙醯胺

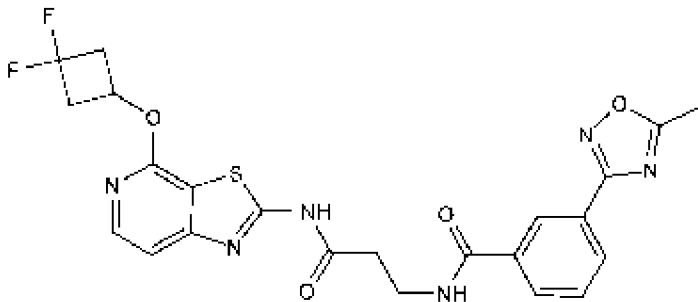


14 mg 無色固體。HPLC/MS m/z : 506.7 $[M+H]^+$ ， R_t (A): 0.95 min。

^1H NMR (700 MHz, DMSO- d_6): δ 12.87 (s, 1H), 8.89 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.47-8.46 (m, 1H), 8.14 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.14-8.12 (m, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.66 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.20 (q, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.66-3.62 (m, 2H), 2.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.68 (s, 3H)。

【0182】

實例7：N-[4-(3,3-二氟環丁氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-[[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基]丙醯胺

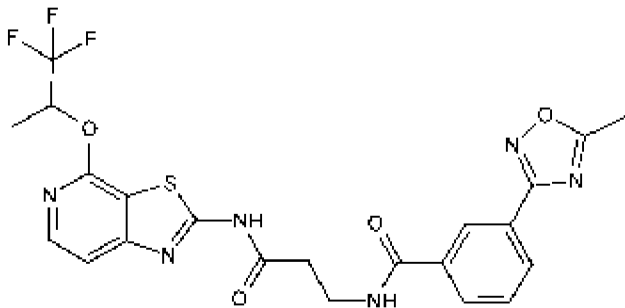


31.5 mg 無色固體。HPLC/MS m/z : 514.7 $[M+H]^+$ ， R_t (C): 2.43

min. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12.78 (s, 1H), 8.88 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.46 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.14-8.11 (m, 1H), 8.10 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.05-8.02 (m, 1H), 7.66 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.35-5.27 (m, 1H), 3.64 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.24-3.15 (m, 2H), 2.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.87-2.77 (m, 2H), 2.68 (s, 3H)。

【0183】

實例8：3-[[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基]-N-{4-[(1,1,1-三氟丙-2-基)氧基]-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}丙醯胺

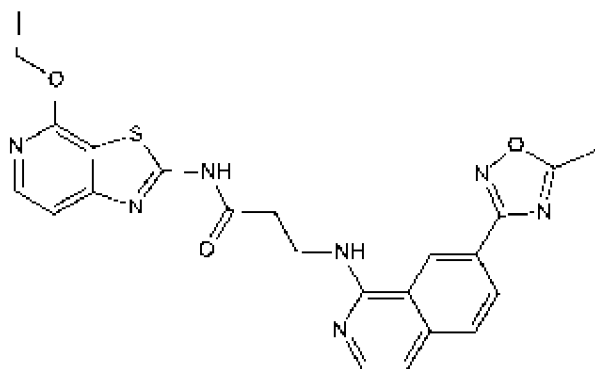


36 mg 無色固體。HPLC/MS m/z : 520.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t (C): 2.52 min。

^1H NMR (700 MHz, DMSO- d_6): δ 12.88-12.81 (m, 1H), 8.89 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.47-8.45 (m, 1H), 8.14-8.13 (m, 1H), 8.13-8.11 (m, 1H), 8.05-8.02 (m, 1H), 7.66 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.09-6.02 (m, 1H), 3.64 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.53 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

【0184】

實例9：N-{4-乙氧基-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基]丙醯胺

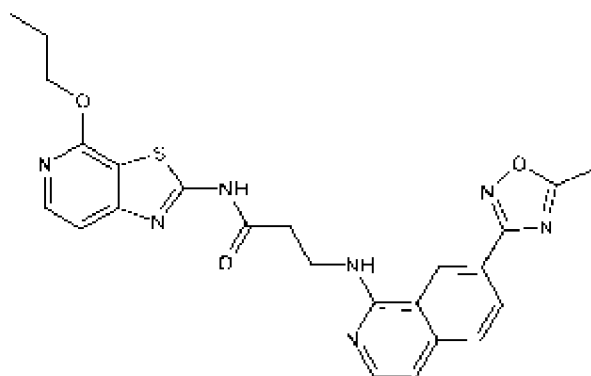


將中間體B2 (170.0 mg , 0.570 mmol)溶解於無水DMF (4.4 mL)中及用中間體1.5 (206.3 mg , 0.855 mmol)及三乙胺(576.7 mg , 5.699 mmol)處理。添加T3P (50重量%含於乙酸乙酯中；847.4 μ l , 1.425 mmol)及將反應混合物在氮氣氛圍下加熱至60°C及攪拌1天。將反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋及用乙酸乙酯萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮。將粗產物用DMSO研磨及藉由抽吸過濾。自濾液將另外產物藉由RP急驟層析法分離，得到139 mg (51%)呈淺黃色固體之標題化合物。HPLC/MS m/z : 475.8 $[M+H]^+$, R_t (C): 1.84 min。 ^1H NMR (700 MHz, DMSO- d_6): δ 12.79-12.75 (m, 1H), 8.89-8.88 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0185】 以類似方式製備下列實例。

【0186】

實例10：3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}-N-{4-丙氧基-[1,3]噁唑并[5,4-c]吡啶-2-基}丙醯胺

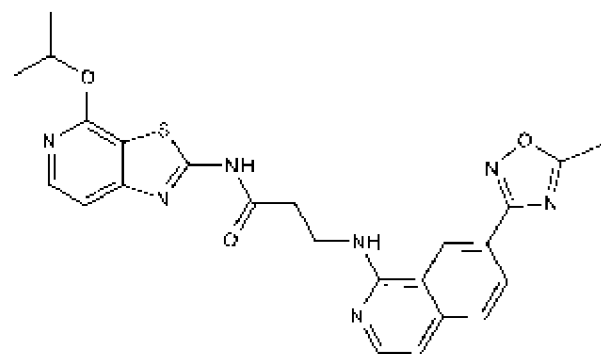


15 mg無色固體。HPLC/MS m/z: 490.1 [M+H]⁺，Rt (D): 1.47 min。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.91-8.85 (m, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.06-7.95 (m, 3H), 7.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.00-6.92 (m, 1H), 4.38 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.84 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.84-1.70 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

【0187】

實例11：3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基]-N-[4-(丙-2-基氧基)-[1,3]噁唑并[5,4-c]吡啶-2-基]丙醯胺



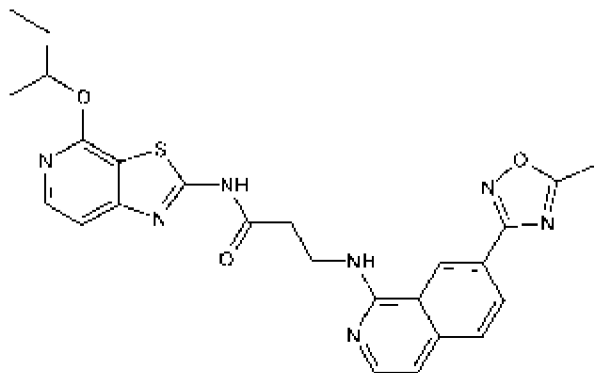
19 mg無色固體。HPLC/MS m/z: 489.8 [M+H]⁺，Rt (C): 1.90 min。

¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆): δ 12.78-12.72 (m, 1H), 8.90-8.88 (m, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.05 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.46-5.40 (m, 1H), 3.85 (td, *J* = 6.9,

5.4 Hz, 2H), 2.96 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.36 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H)。

【0188】

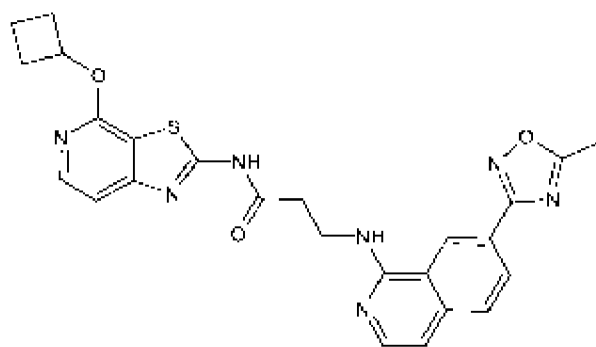
實例12：N-[4-(丁-2-基氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基]丙醯胺



112 mg無色發泡體。HPLC/MS m/z : 503.8 $[M+H]^+$ ， R_t (C): 1.96 min。 ^1H NMR (700 MHz, DMSO- d_6): δ 12.76 (s, 1H), 8.89-8.88 (m, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.05 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 3.85 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.77-1.71 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.34 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

【0189】

實例13：N-{4-環丁氧基-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基]丙醯胺

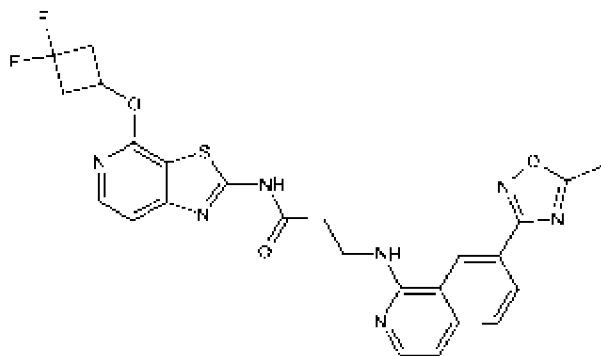


33 mg無色固體。HPLC/MS m/z : 501.8 $[M+H]^+$ ， R_t (A): 0.79 min。

^1H NMR (700 MHz, DMSO- d_6): δ 12.77 (s, 1H), 8.90-8.88 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.36-5.31 (m, 1H), 3.85 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.47-2.42 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 1H)。

【0190】

實例14：N-[4-(3,3-二氟環丁氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基]丙醯胺



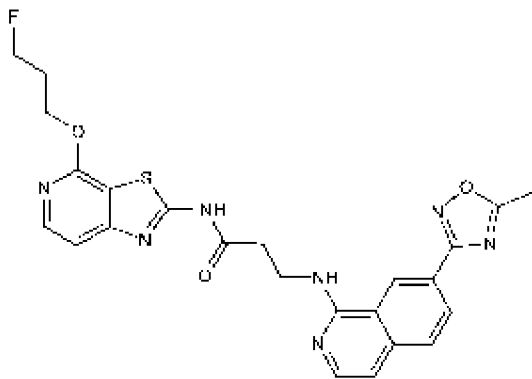
23 mg無色固體。HPLC/MS m/z : 537.8 $[M+H]^+$ ， R_t (C): 1.95 min。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12.82 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 5.7 Hz, 1H),

6.97 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.35-5.27 (m, 1H), 3.85 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.98 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.89-2.77 (m, 2H), 2.69 (s, 3H)。

【0191】

實例15：N-[4-(3-氟丙氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基]丙醯胺

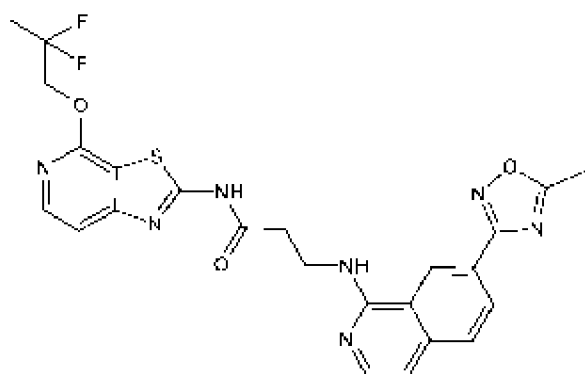


13 mg無色固體。HPLC/MS m/z : 507.8 $[M+H]^+$ ， R_t (A): 0.76 min。

^1H NMR (700 MHz, DMSO- d_6): δ 12.81-12.77 (m, 1H), 8.90-8.88 (m, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.05 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.66 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.59 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.55 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.85 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.19 (quint, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.15 (quint, $J = 6.1$ Hz, 1H)。

【0192】

實例16：N-[4-(2,2-二氟丙氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基]丙醯胺

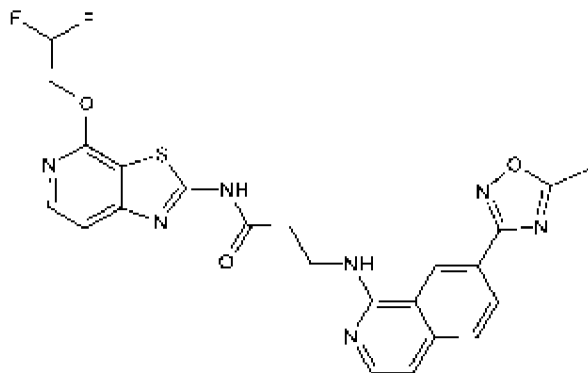


6 mg棕色固體。HPLC/MS m/z : 525.9 $[M+H]^+$, R_t (A): 0.78 min。

^1H NMR (700 MHz, DMSO- d_6): δ 12.87-12.84 (m, 1H), 8.89-8.88 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 13.1 Hz, 2H), 3.85 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.76 (t, J = 19.1 Hz, 3H)。

【0193】

實例17：N-[4-(2,2-二氟乙氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基]丙醯胺



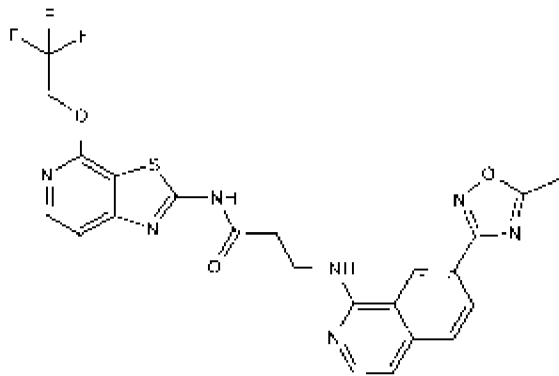
46 mg無色固體。HPLC/MS m/z : 511.7 $[M+H]^+$, R_t (A): 0.77 min。

^1H NMR (700 MHz, DMSO- d_6): δ 12.88 (s, 1H), 8.97-8.92 (m, 1H), 8.52-8.02 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.43 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.56-

6.38 (m, 1H), 4.77 (td, $J = 14.9, 3.5$ Hz, 2H), 3.87 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.01 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H)。

【0194】

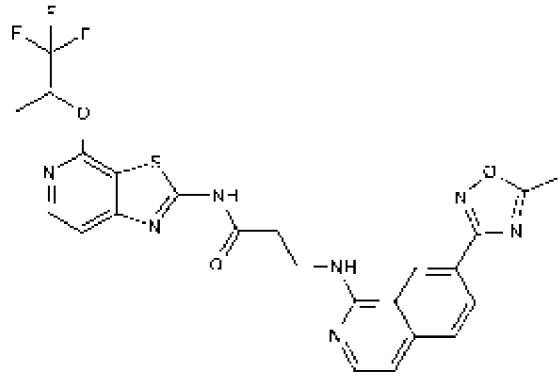
實例18：3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}-N-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]丙醯胺



15 mg淺黃色固體。HPLC/MS m/z : 529.7 $[M+H]^+$ ， R_t (A): 0.80 min。 ^1H NMR (700 MHz, DMSO- d_6): δ 12.90 (s, 1H), 8.90-8.88 (m, 1H), 8.17-8.15 (m, 1H), 8.14 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.97 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.20 (q, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.86 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.99 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H)。

【0195】

實例19：3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}-N-{4-[(1,1,1-三氟丙-2-基)氧基]-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}丙醯胺

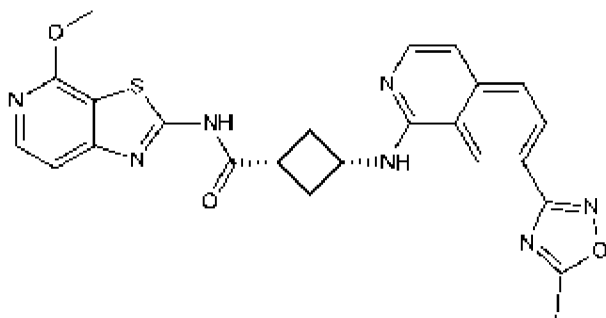


34 mg無色固體。HPLC/MS m/z : 543.7 $[M+H]^+$, R_t (A): 0.81 min。

^1H NMR (700 MHz, DMSO- d_6): δ 12.88 (s, 1H), 8.89-8.87 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.10-6.03 (m, 1H), 3.85 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

【0196】

實例20：(1*s*,3*s*)-*N*-{4-甲氧基-[1,3]噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-基}-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}環丁烷-1-甲醯胺



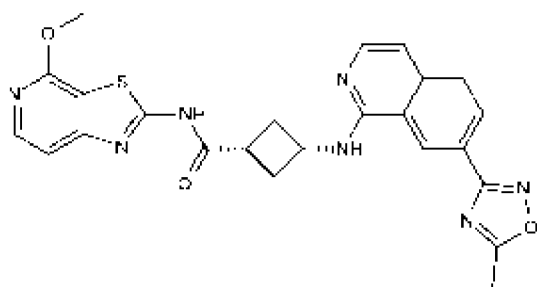
將中間體B3 (25.0 mg, 0.077 mmol)溶解於無水DMF (1.0 mL)中及用HATU (64.5 mg, 0.170 mmol)及*N*-乙基二異丙胺(59.8 mg, 0.463 mmol)處理。添加4-甲氧基-[1,3]噻唑并[5,4-*c*]吡啶-2-胺(14.6 mg, 0.077 mmol)，及將反應混合物在室溫下攪拌2天。將反應混合物用水稀釋及用二氯甲烷萃取。將合併之有機相用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，及在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC純化，得到10 mg (27%)呈無色固體之標題化合物。HPLC/MS m/z : 488.2 $[M+H]^+$, R_t (D): 1.39 min。 ^1H NMR (700 MHz, 甲醇- d_4): δ 9.34-9.31 (m, 1H), 8.55-8.52 (m, 1H), 8.09 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 4.11

(s, 3H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.01-2.96 (m, 2H), 2.81-2.75 (m, 2H), 2.74 (s, 3H)。

【0197】 以類似方式製備下列實例。

【0198】

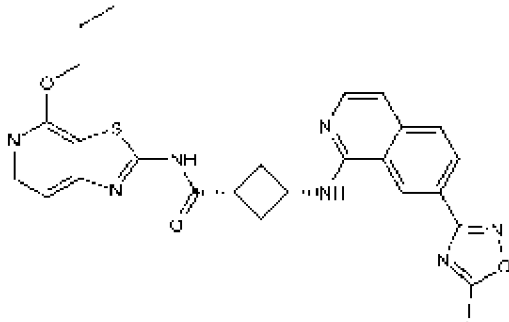
實例21：(1s,3s)-N-{4-乙氧基-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}環丁烷-1-甲醯胺



29 mg棕色油。HPLC/MS m/z: 502.2 [M+H]⁺，Rt (C): 2.00 min。 ¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆): δ 12.70 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.22-8.06 (m, 1H), 8.10 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 4.77-4.69 (m, 1H), 4.51 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.68-2.62 (m, 2H), 2.51-2.45 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0199】

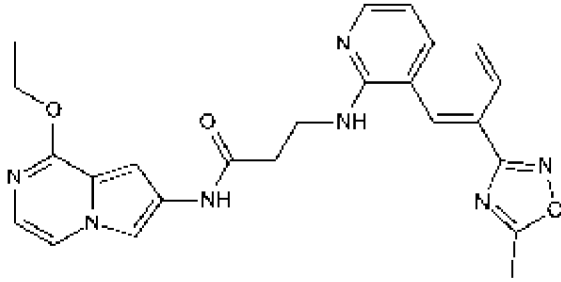
實例22：(1s,3s)-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}-N-{4-丙氧基-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}環丁烷-1-甲醯胺



12 mg 棕色油。HPLC/MS m/z : 516.2 $[M+H]^+$, R_t (D): 1.52 min。 ^1H NMR (700 MHz, DMSO- d_6): δ 12.76-12.64 (m, 1H), 9.03-9.01 (m, 1H), 8.16-8.14 (m, 1H), 8.12 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.77-4.70 (m, 1H), 4.41 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

【0200】

實例23：N-{1-乙氧基吡咯并[1,2-a]吡啉-7-基}-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺



實例 23.1：將 1-氯-7-硝基吡咯并[1,2-a]吡啉 (190.0 mg, 0.962 mmol) 溶解於乙醇 (3 mL) 及二氯甲烷 (3 mL) 中，添加氫氧化鉀 (200.0 mg, 3.565 mmol)，及將混合物加熱至 50°C 並攪拌 1.5 小時。將暗棕色溶液用水稀釋及用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾及蒸發至乾，得到 172.5 mg (87%) 呈紅棕色固體之 1-乙氧基-7-硝基吡咯并[1,2-a]吡啉。HPLC/MS m/z : 208.1 $[M+H]^+$, R_t (D): 1.54 min。

【0201】 實例 23.2：將 1-乙氧基-7-硝基吡咯并[1,2-a]吡啉 (172.5 mg, 0.833 mmol)、鋅粉 (272.3 mg, 4.164 mmol) 及乙酸銨 (770.4 mg, 9.994 mmol) 懸浮於乙醇 (5.0 mL) 中，及將混合物加熱至 80°C 並攪拌 2 分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，過濾及將濾餅用乙酸乙酯洗滌。將濾液用

乙酸乙酯稀釋及用水及2N NaOH萃取。將水層用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾及蒸發至乾，得到145 mg (98%)呈棕色膠之1-乙氧基吡咯并[1,2-a]吡啶-7-胺。HPLC/MS m/z: 178.1 [M+H]⁺，Rt (D): 0.82 min。

【0202】 實例23.3：將3-{{[(第三丁氧基)羰基]胺基}丙酸(63.4 mg，0.335 mmol)、1-乙氧基吡咯并[1,2-a]吡啶-7-胺(57.7 mg，0.305 mmol)及HATU (140.5 mg，0.366 mmol)懸浮於DMF (2.0 mL)中。添加N-乙基二異丙胺(104.7 µl，0.610 mmol)及將透明棕色溶液在室溫下攪拌1小時。將反應混合物用30 mL水稀釋及用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾及蒸發至乾。將粗產物藉由急驟層析法純化，得到76.5 mg (72%)呈灰白色固體之N-[2-{{1-乙氧基吡咯并[1,2-a]吡啶-7-基}胺甲醯基}乙基]胺基甲酸第三丁酯。HPLC/MS m/z: 349.2 [M+H]⁺，Rt (D): 1.28 min。

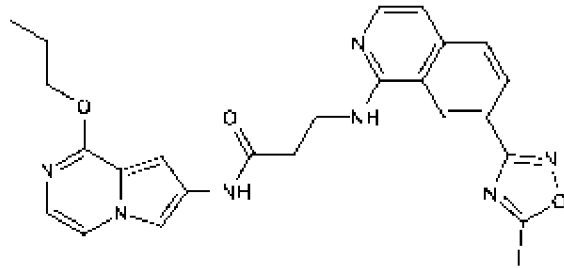
【0203】 實例23.4：將中間體23.3 (76.5 mg，0.220 mmol)溶解於1,4-二噁烷(1.0 mL)中及用HCl之1,4-二噁烷溶液(4M，1.5 mL)處理。將混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物蒸發至乾及將殘留物用於下個步驟無需進一步純化。產率：70.5 mg (100%)呈淡橙色固體之3-胺基-N-{{1-乙氧基吡咯并[1,2-a]吡啶-7-基}丙醯胺二鹽酸鹽。HPLC/MS m/z: 249.1 [M+H]⁺，Rt (D): 0.86 min。

【0204】 實例23.5：如針對中間體B3.1所述進行醯胺偶聯反應。產率：11 mg (13%)呈無色固體之N-{{1-乙氧基吡咯并[1,2-a]吡啶-7-基}-3-{{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺}。HPLC/MS m/z: 458.1 [M+H]⁺，Rt (D): 1.26 min。¹H NMR (700 MHz, DMSO-d₆):

δ 10.30-10.27 (m, 1H), 8.94-8.89 (m, 1H), 8.19-8.14 (m, 1H), 8.09-7.95 (m, 2H), 7.99 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 4.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.56-6.55 (m, 1H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.81 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

【0205】

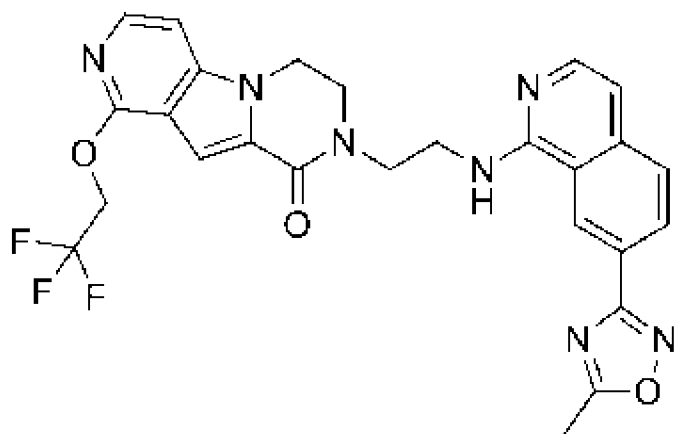
實例24：3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基]-N-{1-丙氧基吡咯并[1,2-a]吡啉-7-基}丙醯胺



如針對實例23所述製備。產率：16 mg淺黃色固體。HPLC/MS m/z : 472.1 $[M+H]^+$, R_t (D): 1.33 min。 ^1H NMR (700 MHz, DMSO- d_6): δ 10.26 (s, 1H), 8.90-8.88 (m, 1H), 8.16-8.14 (m, 1H), 8.03-7.99 (m, 1H), 8.00 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 4.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.58-6.57 (m, 1H), 4.32 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.83-3.79 (m, 2H), 2.75 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.79-1.73 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

【0206】

實例25：11-[2-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]乙基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮



實例 25.1：將含於甲苯 (4.00 mL，0.3600M) 及 THF (4.00 mL，0.3600M) 中之 4-氯-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲酸甲酯 (600.00 mg，2.8487 mmol)、2,2,2-三氟乙醇 (0.37 mL，4.9853 mmol)、碳酸銨 (1600.00 mg，4.9107 mmol)、tBuBrettPhos Pd G3 (97.36 mg，0.1139 mmol)、tBuBrettPhos (110.46 mg，0.2279 mmol) 及 4Å MS (1600 mg) 之懸浮液於密封小瓶中在 80°C 下加熱 22 小時。將反應混合物過濾及用 EtOAc (100 mL) 洗滌。藉由 NP 矽膠管柱層析法 (溶離劑：20 至 80% EtOAc/環己烷) 純化，得到呈奶油色固體之 4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲酸甲酯 (658.4 mg，79%，2.2571 mmol)。HPLC/MS m/z 275.0579 $[M+H]^+$ ， R_t (Y): 1.48 min。 ^1H NMR (600 MHz，氯仿- d): δ 9.14 (s, 1H), 7.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 5.9, 1.0 Hz, 1H), 4.92 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H)。

【0207】實例 25.2：將含於 THF (5.14 mL，0.4000M) 中之 4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲酸甲酯 (600.00 mg，2.0569 mmol)、N-羥乙基胺基甲酸第三丁酯 (0.57 mL，3.7024 mmol) 及三苯基膦 (809.25 mg，3.0853 mmol) 之溶液冷卻至 0°C。歷時 20 分鐘逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯 (0.65 mL，3.291 mmol)，及將所得混合物升溫至 RT 並攪拌 18 小時。將粗製物蒸發及經歷 NP 矽膠管柱層析法 (0 至 60% EtOAc/環己

烷)，得到呈無色固體之1-[2-(第三丁氧羰基胺基)乙基]-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲酸甲酯(867.2 mg，101%，2.0777 mmol)。
HPLC/MS m/z 418.1587 $[M+H]^+$ ， R_t (R): 1.49 min。 ^1H NMR (600 MHz，氯仿- d): δ 7.87 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.91 (q, J = 8.6 Hz, 2H), 4.64 (dt, J = 19.4, 6.1 Hz, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.52 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H)。 ^{13}C NMR (151 MHz，氯仿- d): δ 162.09, 157.04, 156.10, 145.63, 140.51, 127.04, 124.81, 122.97, 110.88, 109.90, 102.59, 79.80, 62.52, 62.29, 62.05, 61.81, 52.07, 44.99, 41.37, 28.46。

【0208】實例25.3：將1-[2-(第三丁氧羰基胺基)乙基]-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲酸甲酯(867.20 mg，2.0777 mmol)與4N HCl之二噁烷溶液(20.78 mL，83.109 mmol)及1,4-二噁烷(20.78 mL，0.1000M)在RT下在氬氣下混合並攪拌2小時。在減壓下移除揮發物。將粗製固體用氯仿洗滌，得到呈淺黃色固體之1-(2-胺基乙基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲酸甲酯鹽酸鹽(724.2 mg，99%，2.0474 mmol)。
HPLC/MS m/z 318.1071 $[M+H-HCl]^+$ ， R_t (Y): 1.13 min。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 8.40 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 6.2, 0.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.17 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 4.81 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.18 (sext, J = 6.1 Hz, 2H)。 ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6): δ 160.92, 155.97, 144.96, 140.29, 127.48, 126.85, 125.01, 123.17, 121.33, 109.93, 108.19, 103.21, 61.43, 61.20, 60.97, 60.74, 52.18, 52.10, 42.60, 38.87。

【0209】實例25.4：將粗製物1-(2-胺基乙基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)

吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲酸甲酯鹽酸鹽溶解於EtOH (9.33 mL, 0.2100M)及三乙胺(1.39 mL, 9.8948 mmol)中及將混合物在80°C下攪拌過夜。將粗製混合物在減壓下蒸發，重新溶解於DCM中及添加水。將水用DCM萃取若干次及將合併之有機層洗滌，經MgSO₄乾燥及在減壓下蒸發，得到呈白色固體之6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮(566.4 mg, 100%, 1.9858 mmol)。用於下個步驟無需進一步純化。HPLC/MS m/z 286.0760 [M+H]⁺, Rt (Y): 1.27 min。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 8.28 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 6.0, 0.9 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.16 (q, *J* = 9.1 Hz, 2H), 4.34-4.29 (m, 2H), 3.67-3.61 (m, 2H)。 ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆): δ 159.43, 155.70, 141.63, 138.92, 130.05, 125.07, 123.23, 110.51, 103.03, 101.45, 61.22, 60.99, 60.76, 60.53, 40.78, 39.44。

【0210】 實例 25.5：將6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮(600.00 mg, 2.1036 mmol)溶解於DMF (30.05 mL, 0.0700M)中。將獲得之溶液於冰浴中冷卻降至0°C，接著添加NaH (168.29 mg, 4.2073 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌30分鐘。將溶解於DMF (2.5 mL)中之*N*-Boc-2-氯乙胺(467.50 mg, 2.5244 mmol)逐滴添加至反應混合物中及允許升溫至RT。將反應混合物在RT下攪拌2天。將0.6當量*N*-Boc-2-氯乙胺試劑添加至冷卻至0°C之反應中，接著添加另外1當量NaH及將反應在RT下攪拌過夜。添加水及將反應用EtOAc (3x)萃取，及將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥並在減壓下蒸發。使粗製物經歷NP層析法(0至100% EtOAc:環己烷)，得到*N*-[2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三-

2,4,6,8-四烯-11-基]乙基]胺基甲酸第三丁酯(694.7 mg, 77%, 1.6216 mmol)。HPLC/MS m/z 429.1699 $[M+H]^+$, R_t (Y): 1.48 min。 ^1H NMR (600 MHz, 氯仿- d): δ 7.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 6.90 (dd, J = 6.0, 0.9 Hz, 1H), 4.92 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 4.30-4.25 (m, 2H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.73 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.43 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H)。

【0211】 實例 25.6：將 N-[2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]乙基]胺基甲酸第三丁酯(52.00 mg, 0.1214 mmol)與 4N HCl 之 1,4-二噁烷溶液(5.60 mL, 22.408 mmol)及 1,4-二噁烷(5.60 mL, 0.1000M)在 RT 下在氬氣下混合並攪拌 2 小時。在減壓下移除揮發物，得到 11-(2-胺基乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮；鹽酸鹽(199.4 mg)。將固體鹽重新溶解於 MeOH 中及通過 SCX-II 管柱，用含 2N NH_3 之甲醇釋放，得到呈白色固體之 11-(2-胺基乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮(180 mg, 98%, 0.5483 mmol)。HPLC/MS m/z 329.1221 $[M+H]^+$, R_t (R): 0.84 min。

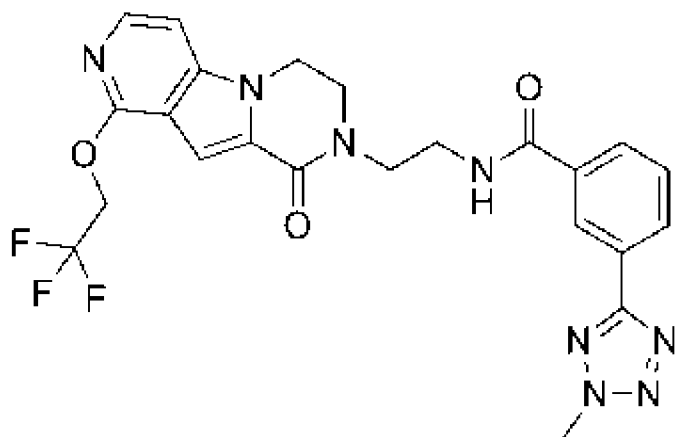
【0212】 實例 25.7：將 DIPEA (0.28 mL, 1.5992 mmol) 逐滴添加至含於 DCM (3.55 mL, 0.1200M) 中之 11-(2-胺基乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮(140.00 mg, 0.4265 mmol)、5-甲基-3-(2-氧離子基異喹啉-2-鎗-7-基)-1,2,4-噁二唑(116.28 mg, 0.5117 mmol)及 PyBrop (238.56 mg, 0.5117 mmol) 之懸浮液中。將管密封，及將此於微波中加熱至 60°C 持續 1 小時。將反應於真空

中蒸發及經歷RP管柱層析法(10至80% MeOH:水+ 0.1%甲酸)，得到部分純產物。將純溶離份透過SCX-II管柱運行，使用含2N NH₃之甲醇釋放及蒸發。第二個後續RP管柱得到呈奶油色粉末之11-[2-[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]乙基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮(61.4 mg，27%，0.1142 mmol)。HPLC/MS m/z 538.1807 [M+H]⁺，Rt (Z): 2.33 min。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 8.89-8.86 (m, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.07 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 6.0, 0.9 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 5.8, 0.8 Hz, 1H), 5.15 (q, *J* = 9.1 Hz, 2H), 4.37-4.32 (m, 2H), 3.88-3.82 (m, 4H), 3.79 (q, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H)。 ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆): δ 177.47, 167.60, 158.33, 155.73, 155.65, 143.49, 141.36, 138.90, 138.42, 130.03, 127.68, 127.34, 123.33, 122.70, 117.56, 110.71, 109.32, 102.89, 101.56, 60.79, 46.59, 45.57, 40.58, 39.14, 12.03。

【0213】 以類似方式製備下列實例之中間體。

【0214】

實例26：3-(2-甲基四唑-5-基)-N-[2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]乙基]苯甲醯胺

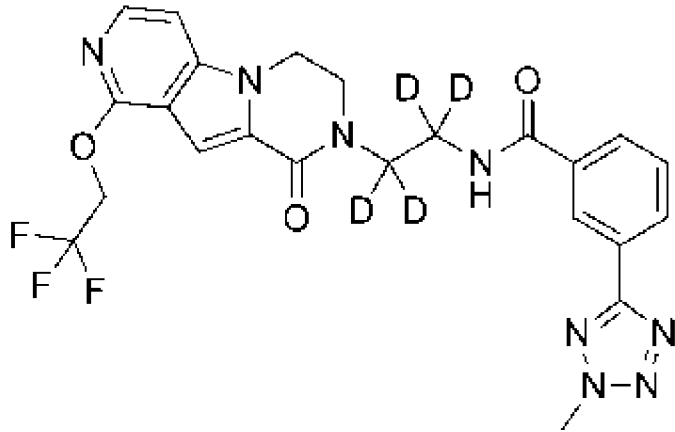


實例 26.1：將 DIPEA (0.03 mL, 0.1462 mmol) 添加至含於 DCM (0.37 mL, 0.1000M) 中之 3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯甲酸 (8.58 mg, 0.0420 mmol)、HATU (27.80 mg, 0.0731 mmol) 及 11-(2-胺基乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0.2,7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮[實例 25.6] (12.00 mg, 0.0366 mmol) 之混合物中。將此攪拌 2 小時，之後添加飽和 NaHCO₃ 水溶液。將此用 DCM 萃取，經 MgSO₄ 乾燥及蒸發。使化合物經歷 RP 管柱層析法 (10 至 80% MeOH: 水 + 0.1% 甲酸)，得到呈白色固體之 3-(2-甲基四唑-5-基)-N-[2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0.2,7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]乙基]苯甲醯胺 (11.9 mg, 63%, 0.0231 mmol)。HPLC/MS m/z 515.1753 [M+H]⁺, Rt (Z): 2.54 min。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 8.87 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.50 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.18 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.95 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 6.0, 0.9 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.15 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.44 (s, 3H), 4.40 (dd, *J* = 6.9, 4.7 Hz, 2H), 3.93-3.88 (m, 2H), 3.74 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.58 (q, *J* = 5.9 Hz, 2H)。 ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆): δ 166.30, 164.14, 158.90, 156.12, 141.84, 139.41, 135.93, 130.35, 129.89, 129.55, 129.25, 127.54, 125.54, 123.68, 111.17, 103.37, 102.14, 61.48,

61.26, 61.03, 46.58, 46.20, 41.10, 40.17, 37.90。

【0215】

實例27：3-(2-甲基四唑-5-基)-N-[1,1,2,2-四氘代-2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-11-基]乙基]苯甲醯胺



實例 27.1：在 RT 下，向含於 DMF (35.06 mL，0.0700M) 中之 6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮(700.00 mg，2.4542 mmol)之經攪拌懸浮液中分部分添加 NaH (含於礦物油中之 60% 分散液) (215.97 mg，5.3993 mmol) 及然後在 60°C 下攪拌 30 分鐘。將反應冷卻至 RT 及向此溶液中添加 1,2-二溴乙烷-*d*₄ (1.06 mL，12.271 mmol) 並在 RT 下攪拌過夜。將反應混合物倒入水中，及藉由過濾收集沉澱固體，得到呈白色固體之 11-(2-溴-1,1,2,2-四氘代-乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮(249.8 mg，26%，0.6305 mmol)。HPLC/MS *m/z* 396.0402 [M+H, ⁷⁹Br]⁺，Rt (Y): 1.42 min。 ¹H NMR (600 MHz，氯仿-*d*): δ 7.90 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 6.0, 0.9 Hz, 1H), 4.92 (q, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.36-4.30 (m, 2H), 4.01-3.95 (m, 2H)。然後添加水及乙酸乙酯。分離有機層及經無水 MgSO₄ 乾燥。於過濾後，在減壓下移除溶

劑，得到呈純白色固體之11-(1,1,2,2-四氘代-2-羥基-乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮(398.8 mg，49%，1.1965 mmol)。HPLC/MS m/z 334.1234 $[M+H]^+$ ， R_t (Y): 1.22 min。 ^1H NMR (600 MHz，氯仿- d): δ 7.85 (dd, $J = 10.3, 6.0$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 6.88 (ddd, $J = 17.1, 6.0, 0.9$ Hz, 1H), 4.88 (dq, $J = 23.7, 8.5$ Hz, 2H), 4.29-4.23 (m, 2H), 3.96-3.90 (m, 2H)。

【0216】 實例27.2：向含於DMF (4.04 mL，0.1500M)中之疊氮化鈉(43.32 mg，0.6663 mmol)之經攪拌溶液中添加11-(2-溴-1,1,2,2-四氘代-乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮(240.00 mg，0.6058 mmol)。將反應混合物在80°C下攪拌過夜。然後將反應混合物冷卻至RT及用水(5 mL)稀釋。將混合物用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取及用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥及於真空中濃縮，得到呈黃色固體之11-(2-疊氮基-1,1,2,2-四氘代-乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮(158.4 mg，73%，0.4421 mmol)。將其直接使用無需進一步純化。 R_t (Y): 1.40 min

【0217】 實例27.3：向含於THF (5.14 mL，0.0800M)中之11-(2-疊氮基-1,1,2,2-四氘代-乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮(200.00 mg，0.5582 mmol)之溶液中添加三苯基磷(439.21 mg，1.6745 mmol)。將混合物在RT下攪拌48小時，然後添加H₂O (1.84 mL，0.0800M)，及將反應加熱至60°C並允許攪拌4小時。藉由減壓移除溶劑，及將所得殘留物藉由極短矽膠管柱(利用1:10至1:5甲醇-DCM溶離)純化，得到呈白色固體之11-(2-胺基-1,1,2,2-四

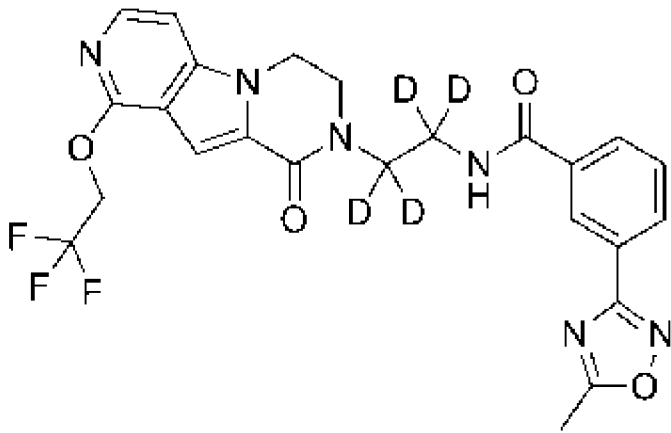
氘代-乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮(93.1 mg, 50%, 0.2802 mmol)。HPLC/MS m/z 333.1480 $[M+H]^+$, R_t (R): 0.83 min。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 7.90 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 6.0, 0.9$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.16 (q, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.41-4.37 (m, 2H), 3.87-3.81 (m, 2H)。

【0218】 實例27.4：將DIPEA (0.08 mL, 0.4606 mmol)添加至含於DCM (1.35 mL, 0.1000M)中之3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯甲酸(31.80 mg, 0.1557 mmol)、HATU (102.98 mg, 0.2708 mmol)及11-(2-胺基-1,1,2,2-四氘代-乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮(45.00 mg, 0.1354 mmol)之混合物中。將此攪拌2小時，之後添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液。將此用DCM萃取，在 $MgSO_4$ 上過濾及蒸發。利用DCM及MeOH作為溶離劑(100:0至96:4)之矽膠層析法得到藉由NMR之稍微不純產物。使化合物經歷RP管柱層析法(10至80% MeOH:水+ 0.1%甲酸)及將溶離份透過SCX-II管柱運行，用含2N NH_3 之甲醇釋放，於蒸發後得到呈精細白色固體之3-(2-甲基四唑-5-基)-N-[1,1,2,2-四氘代-2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-11-基]乙基]苯甲醯胺(28.7 mg, 41%, 0.0554 mmol)。HPLC/MS m/z 519.1961 $[M+H]^+$, R_t (Z): 2.50 min。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 8.84 (s, 1H), 8.50 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.18 (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.97-7.92 (m, 1H), 7.89 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 6.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.15 (q, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.43 (s, 3H), 4.41-4.37 (m, 2H), 3.92-3.87 (m, 2H)。 ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6): δ 204.66,

166.30, 164.14, 158.89, 156.12, 141.84, 139.40, 135.94, 130.36, 129.88, 129.55, 129.24, 127.54, 127.37, 125.54, 123.68, 111.17, 103.37, 102.12, 61.71, 61.49, 61.26, 61.03, 46.51, 41.09, 40.17。

【0219】

實例28：3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-[1,1,2,2-四氘代-2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三-2(7),3,5,8-四烯-11-基]乙基]苯甲醯胺

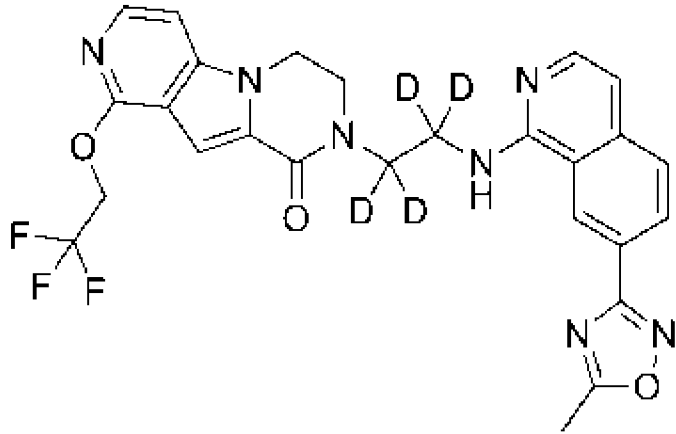


將DIPEA (0.09 mL, 0.5417 mmol)添加至含於DCM (1.35 mL, 0.1000M)中之3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸(31.80 mg, 0.1557 mmol)、HATU (102.98 mg, 0.2708 mmol)及11-(2-胺基-1,1,2,2-四氘代-乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮(45.00 mg, 0.1354 mmol)之混合物中。將此攪拌2小時，之後添加飽和NaHCO₃水溶液。將此用DCM萃取，在MgSO₄上過濾及蒸發。利用DCM及MeOH作為溶離劑(100:0至96:4)之矽膠層析法得到藉由NMR之稍微不純產物。使化合物經歷RP管柱層析法(10至80% MeOH:水+ 0.1%甲酸)及收集乾淨溶離份及蒸發，得到呈精細白色固體之3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-[1,1,2,2-四氘代-2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三-2(7),3,5,8-四烯-11-基]

乙基]苯甲醯胺(19.5 mg , 28% , 0.0376 mmol) 。 HPLC/MS m/z 519.1847 [M+H]⁺ , Rt (Z): 2.60 min 。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 8.84 (s, 1H), 8.43 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.11 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.99 (ddd, *J* = 7.8, 1.8, 1.2 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 6.0, 0.9 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.15 (q, *J* = 9.1 Hz, 2H), 4.42-4.37 (m, 2H), 3.91-3.86 (m, 2H), 2.67 (s, 3H) 。 ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆): δ 178.14, 167.72, 166.18, 158.90, 156.13, 141.84, 139.40, 135.92, 130.49, 130.36, 129.86, 126.92, 126.21, 125.53, 123.68, 121.84, 111.17, 103.37, 102.14, 61.72, 61.49, 61.26, 61.03, 46.49, 41.09, 12.48 。

【0220】

實例29：11-[1,1,2,2-四氘代-2-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]乙基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮



實例29.1：在N₂下，向配備有攪拌棒之無水250 mL圓底燒瓶中添加對甲苯磺醯氯(188.76 mg , 0.9901 mmol)、4-二甲胺基吡啶(11.00 mg , 0.0900 mmol)、三乙胺(0.25 mL , 1.8002 mmol)及DCM (3.00 mL , 0.1500M)。將所得混合物冷卻至0°C，及逐滴添加含於DCM (3.00 mL ,

0.1500M)中之11-(1,1,2,2-四氘代-2-羥基-乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮(300.00 mg, 0.9001 mmol)之溶液。將混合物升溫至RT及允許攪拌過夜。然後將溶液用飽和NaHCO₃水溶液(120 mL)及H₂O (120 mL)洗滌。將合併之水層用DCM (120 mL)萃取及將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，傾析，及於真空中濃縮。將殘留物藉由急驟管柱層析法(0至80% EtOAc:環己烷)純化至呈白色固體之11-(2-氯-1,1,2,2-四氘代-乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮(208.2 mg, 66%, 0.5919 mmol)。HPLC/MS m/z 352.0974 [M+H, ³⁵Cl]⁺, Rt (R): 1.27 min。 ¹H NMR (600 MHz, 氯仿-d): δ 7.91 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 6.0, 0.9 Hz, 1H), 4.92 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 4.34-4.29 (m, 2H), 4.01-3.96 (m, 2H)。

【0221】 實例29.2：向含於DMF (3.70 mL, 0.1500M)中之疊氮化鈉 (39.64 mg, 0.6098 mmol)之經攪拌溶液中添加11-(2-氯-1,1,2,2-四氘代-乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮(195.00 mg, 0.5544 mmol)。將反應混合物在80°C下攪拌過夜。然後將反應混合物冷卻至RT及用水(5 mL)稀釋。將混合物用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取及藉由鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥及於真空中濃縮，得到呈黃色固體之11-(2-疊氮基-1,1,2,2-四氘代-乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮(153.2 mg, 77%, 0.4276 mmol)。將其直接使用無需進一步純化。HPLC/MS m/z 359.1377 [M+H]⁺, Rt (R): 1.25 min。

【0222】 實例29.3：向含於THF (5.14 mL, 0.0600M)中之11-(2-疊

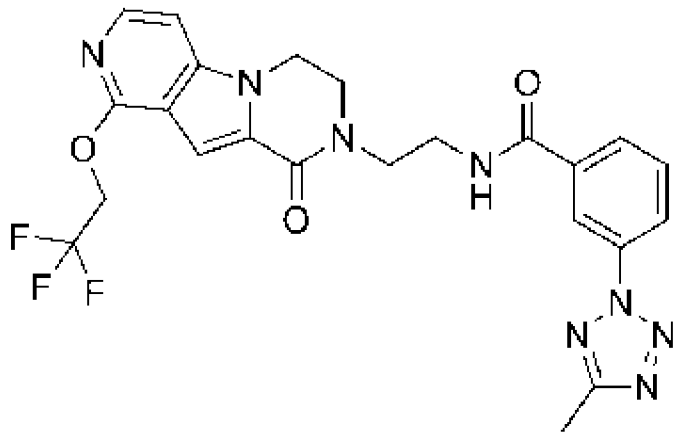
氮基-1,1,2,2-四氘代-乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮(150.00 mg, 0.4186 mmol)之溶液中添加PPh₃ (329.41 mg, 1.2559 mmol)。將混合物在RT下攪拌48小時，然後添加H₂O (1.84 mL, 0.0600M)，及將反應加熱至60°C及允許攪拌4小時。藉由減壓移除溶劑，及將所得殘留物藉由極短矽膠管柱(利用1:10至1:5 甲醇-DCM)純化，得到呈白色固體之11-(2-胺基-1,1,2,2-四氘代-乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮(73.9 mg, 53%, 0.2224 mmol)。HPLC/MS m/z 333.1467 [M+H]⁺, Rt (R): 0.84 min。

【0223】 實例29.4：將DIPEA (0.14 mL, 0.7899 mmol)逐滴添加至含於DCM (1.76 mL, 0.1200M)中之11-(2-胺基-1,1,2,2-四氘代-乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮(70.00 mg, 0.2106 mmol)、5-甲基-3-(2-氧離子基異喹啉-2-鎗-7-基)-1,2,4-噁二唑(57.44 mg, 0.2528 mmol)及PyBrop (117.84 mg, 0.2528 mmol)之懸浮液中。將管密封，及將此於微波中加熱至60°C持續1小時。添加水及將此用DCM萃取。將有機層經MgSO₄乾燥及於真空中蒸發。NP矽膠管柱層析法(0至7% MeOH / DCM)得到幾乎純產物。第二NP管柱(0至4% MeOH / DCM)得到呈奶油色固體之純11-[1,1,2,2-四氘代-2-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]乙基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮(63.6 mg, 56%, 0.1174 mmol)。HPLC/MS m/z 542.2065 [M+H]⁺, Rt (Z): 2.32 min。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 8.89-8.85 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 6.0

Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 6.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 5.9, 0.8$ Hz, 1H), 5.15 (q, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.37-4.32 (m, 2H), 3.88-3.83 (m, 2H), 2.67 (s, 3H)。¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆): δ 177.46, 167.61, 158.33, 155.76, 155.65, 143.50, 141.36, 138.90, 138.42, 130.04, 127.67, 127.33, 126.91, 125.07, 123.33, 123.22, 122.71, 121.40, 117.56, 110.71, 109.30, 102.89, 101.55, 61.25, 61.02, 60.79, 60.56, 46.51, 40.58, 12.03。

【0224】

實例30：3-(5-甲基四唑-2-基)-N-[2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]乙基]苯甲醯胺



【0225】 實例30.2：向含於DMSO (20.25 mL)中之乙脒鹽酸鹽(0.39 g, 4.167 mmol)及K₂CO₃ (2.88 g, 20.835 mmol)之溶液中分部分添加四氫硼3-乙氧羰基苯二唑鎗(1.10 g, 4.167 mmol)。於RT下攪拌1.5小時後，添加KI (1.04 g, 6.2505 mmol)及碘(1.27 g, 5.0004 mmol)，在RT下攪拌1.5小時。將鹽水及Na₂S₂O₃之溶液添加至混合物中。將產物用EtOAc萃取，將有機層經MgSO₄乾燥，及於真空中濃縮。將粗製物藉由NP矽膠管柱層析法(溶離劑：5至30% EtOAc/環己烷)純化，得到呈黃色粉末之3-(5-甲基四唑-2-基)苯甲酸乙酯(582 mg, 60%, 2.506 mmol)。HPLC/MS m/z 233.0991 [M+H]⁺, Rt (T): 1.36 min。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.55-8.52 (m, 1H), 8.36 (ddd, *J* = 8.2, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 8.14 (dt, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.82 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

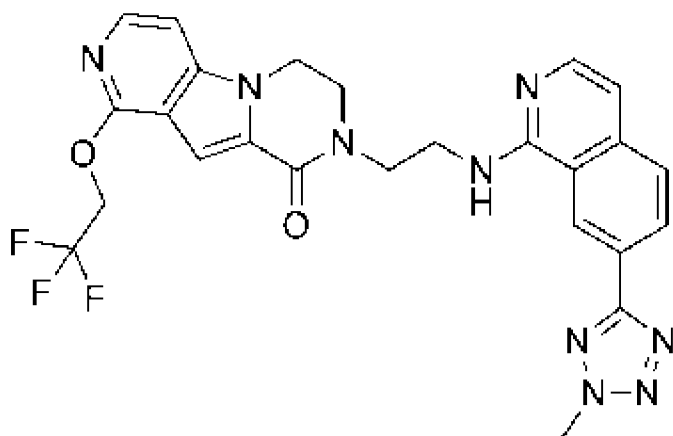
【0226】 實例30.3：將3-(5-甲基四唑-2-基)苯甲酸乙酯(150.00 mg, 0.6459 mmol)溶解於THF (3.23 mL)及H₂O (1.00 mL, 0.1500M)中。添加LiOH (77.34 mg, 3.2294 mmol)，及將混合物在50°C下攪拌2小時。將混合物冷卻至RT，濃縮，及用1 mL水稀釋。將pH調整至pH約3及將產物用EtOAc (60 mL)萃取。於相分離後，將有機層經MgSO₄乾燥，過濾及蒸發至乾，得到呈黃色粉末之3-(5-甲基四唑-2-基)苯甲酸(142 mg, 108%, 0.6954 mmol)。將產物帶入下個步驟無需進一步純化。HPLC/MS m/z 205.0723 [M+H]⁺, Rt (R): 1.09 min。

【0227】 實例30.4：將DIPEA (0.08 mL, 0.4606 mmol)添加至含於DCM (1.15 mL, 0.1000M)中之3-(5-甲基四唑-2-基)苯甲酸(27.04 mg, 0.1324 mmol)、HATU (87.56 mg, 0.2303 mmol)及11-(2-胺基乙基)-6-

(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮鹽酸鹽(42.00 mg, 0.1151 mmol)之混合物中。將此攪拌2小時，之後添加飽和NaHCO₃水溶液。將此用DCM萃取，在MgSO₄上過濾及蒸發。利用DCM及MeOH作為溶離劑(100:0至96:4)之矽膠層析法得到藉由NMR之稍微不純產物。使化合物經歷RP管柱層析法(10至80% MeOH:水+ 0.1%甲酸)及將溶離份通過SCX-II管柱，用含2N NH₃之甲醇釋放，於蒸發後得到呈精細白色固體之3-(5-甲基四唑-2-基)-N-[2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]乙基]苯甲醯胺(34.3 mg, 56%, 0.0650 mmol)。HPLC/MS m/z 515.1768 [M+H]⁺, Rt (S): 2.84 min。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 8.94 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.47 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (ddd, *J* = 8.1, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.98 (dt, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 6.0, 0.9 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.14 (q, *J* = 9.1 Hz, 2H), 4.42-4.37 (m, 2H), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.76-3.71 (m, 2H), 3.59 (q, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H)。 ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆): δ 165.57, 163.69, 158.93, 156.12, 141.85, 139.41, 136.77, 136.62, 130.81, 130.33, 128.85, 127.36, 125.52, 123.68, 122.52, 118.77, 111.17, 103.37, 102.14, 61.72, 61.49, 61.26, 61.03, 46.54, 46.15, 41.09, 37.95, 10.99。

【0228】

實例31：11-[2-[[7-(2-甲基四唑-5-基)-1-異噻啉基]胺基]乙基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮



實例31.1：在氬氣氛圍下，向含於DME (1.84 mL, 0.2000M)/水 (0.46 mL, 0.2000M) 4:1之混合物中之5-溴-2-甲基-1H-四唑(75.00 mg, 0.4602 mmol)、異喹啉-7-硼酸(103.48 mg, 0.5982 mmol)、碳酸鈉(73.16 mg, 0.6903 mmol)之經攪拌溶液中添加Pd(PPh₃)₄ (53.18 mg, 0.0460 mmol)。將溶液在90°C下攪拌18小時及然後用水處理。於標準處理中，將混合物用DCM萃取及將有機層乾燥(MgSO₄)，過濾並在減壓下濃縮。將粗物質藉由NP管柱層析法(20至100% EtOAc:環己烷)純化，得到呈淺黃色固體之7-(2-甲基四唑-5-基)異喹啉(72.74 mg, 75%, 0.3444 mmol)。

HPLC/MS m/z 212.0929 [M+H]⁺, Rt (Y): 0.81 min。 ¹H NMR (600 MHz, 氯仿-d): δ 9.37 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.82-8.78 (m, 1H), 8.60 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.46 (s, 3H)。

【0229】 實例 31.2：將 7-(2-甲基四唑-5-基)異喹啉 (70.00 mg，0.3314 mmol) 溶解於氯仿 (2.53 mL，0.1300M) 中及於冰浴中冷卻。添加 3-氯過氧苯甲酸 (98.04 mg，0.3977 mmol)。將反應在室溫下攪拌過夜。添加 K_2CO_3 (183.22 mg，1.3256 mmol)。將此在 RT 下攪拌 4 小時，之後透過無水 $MgSO_4$ 墊過濾。將濾液於真空中濃縮，得到呈灰白色粉末之 7-(2-甲基四唑-5-基)-2-氧離子基-異喹啉-2-鎢 (78.5 mg，104%，0.3455 mmol)。

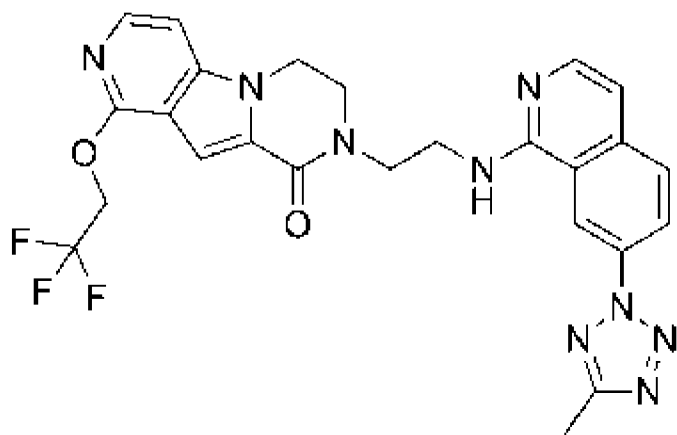
來自配位體之顯著三苯基膦氧化物雜質。帶入下個反應。HPLC/MS m/z 228.0809 $[M+H]^+$, R_t (Y): 0.92 min。 ^1H NMR (600 MHz, 氯仿- d): δ 8.88 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 8.56-8.53 (m, 1H), 8.34 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.46 (s, 3H),

【0230】 實例31.3：將含7-(2-甲基四唑-5-基)-2-氧離子基-異喹啉-2-鎘 (58.14 mg, 0.2559 mmol)、PyBrop (119.28 mg, 0.2559 mmol)及 DIPEA (0.14 mL, 0.7996 mmol)之DCM (1.08 mL, 0.1200M)於微波小瓶中在氮氣氛圍下在40°C下攪拌30分鐘。然後添加含11-(2-胺基乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮(70.00 mg, 0.2132 mmol)之DCM (0.70 mL, 0.1200M)及將反應藉由微波照射在60°C下加熱1小時。添加水，及將此用DCM萃取。將有機層經 $MgSO_4$ 乾燥及於真空中蒸發。使用正相層析法(0至5% MeOH / DCM)接著兩個另外RP管柱純化產物(10至80% MeOH:水+ 0.1%甲酸)，及將溶離份通過SCX-II管柱，用含2N NH_3 之甲醇釋放，得到呈白色固體之11-[2-[[7-(2-甲基四唑-5-基)-1-異喹啉基]胺基]乙基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮(6.5 mg, 5%, 0.0114 mmol)。HPLC/MS m/z 538.1939 $[M+H]^+$, R_t (Z): 2.25 min。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 8.95 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.2, 3.2 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 6.0, 0.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 5.15 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 4.44 (s, 3H), 4.38-4.29 (m, 2H), 3.89-3.77 (m, 6H)。 ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6): δ 164.13, 158.35, 155.65, 141.37, 138.91, 137.82, 130.02,

127.76, 125.07, 124.13, 123.23, 121.48, 117.81, 110.71, 109.40, 102.90, 101.57, 61.26, 61.03, 60.80, 60.57, 46.59, 45.56, 40.60, 40.06, 39.68。

【0231】

實例32：11-[2-[[7-(5-甲基四唑-2-基)-1-異喹啉基]胺基]乙基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮



實例32.1：將7-胺基異喹啉(1000.00 mg，6.9363 mmol)溶解於50%氫氟硼酸水溶液(3.47 mL，27.647 mmol)及EtOH (2.08 mL，3.33M)之混合物中。將反應混合物冷卻至0°C及逐滴添加亞硝酸第三丁酯(1.65 mL，13.873 mmol)。在RT下攪拌1小時，添加乙醚(10 mL)以沉澱二唑鎬化合物，將該二唑鎬化合物過濾掉及用乙醚(3 x 5 mL)洗滌。將所需化合物四氫硼異喹啉-7-二唑鎬(1.41 g，84%，5.7982 mmol)於真空中乾燥，得到暗紅色粉末。Rt (Y): 0.15 min。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 9.78-9.73 (m, 2H), 8.97 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.8 Hz, 1H)。¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆): δ 154.52, 149.72, 139.29, 138.64, 130.36, 127.53, 125.83, 121.10, 114.12。

【0232】 實例32.2：向含於DMSO (28.00 mL，0.2100M)中之乙脒

鹽酸鹽(544.74 mg , 5.762 mmol)及碳酸鉀(3.98 g , 28.81 mmol)之溶液中分部分添加四氟硼異喹啉-7-二唑鎘(1.40 g , 5.762 mmol)。於RT下攪拌1.5小時後，LC/MS顯示乙脒部分之完全加成，添加KI (1434.75 mg , 8.643 mmol)及碘(1754.95 mg , 6.9144 mmol)，在RT下攪拌1.5小時。將鹽水及Na₂S₂O₃之溶液添加至混合物中。將產物用EtOAc (7 x 100 mL)萃取，將有機層經MgSO₄乾燥及於真空中濃縮。將粗製物藉由NP管柱層析法(溶離劑：0至70% EtOAc/環己烷)純化，得到呈橙色粉末之7-(5-甲基四唑-2-基)異喹啉(169.1 mg , 14% , 0.8006 mmol)。Rt (Y): 1.02 min。 ¹H NMR (600 MHz , 氯仿-d): δ 9.40 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.49 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.74 (dt, *J* = 5.7, 1.0 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H)。 ¹³C NMR (151 MHz , 氯仿-d): δ 163.81, 153.19, 144.54, 135.75, 135.22, 128.91, 128.47, 122.36, 120.47, 117.71, 11.19。

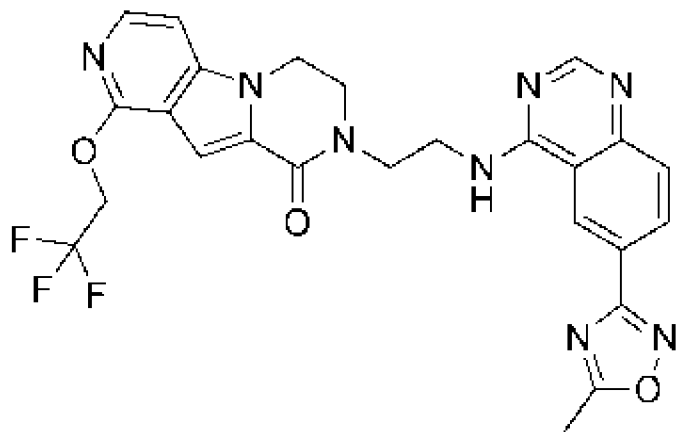
【0233】 實例32.3：將7-(5-甲基四唑-2-基)異喹啉(155.00 mg , 0.7338 mmol)溶解於CHCl₃ (2.45 mL , 0.3000M)中及於冰浴中冷卻。添加3-氯過氧苯甲酸(0.22 g , 0.8806 mmol)。將反應在RT下攪拌2小時。添加K₂CO₃ (0.41 g , 2.9353 mmol)，攪拌0.5小時，之後過濾。將濾液於真空中濃縮，得到黃色/橙色粉末。將粉末重新溶解於CHCl₃中，用NaHCO₃之飽和溶液洗滌，經MgSO₄乾燥及於真空中濃縮，得到呈黃色粉末之7-(5-甲基四唑-2-基)-2-氧離子基-異喹啉-2-鎘(163.6 mg , 98% , 0.7200 mmol)。Rt (Y): 0.97 min。 ¹H NMR (600 MHz , 氯仿-d): δ 8.86 (dd, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.1

Hz, 1H), 2.68 (s, 3H)。¹³C NMR (151 MHz, 氯仿-d): δ 164.03, 138.30, 137.07, 136.50, 130.06, 129.02, 128.41, 124.35, 120.63, 114.63, 11.16。

【0234】 實例32.4：將含7-(5-甲基四唑-2-基)-2-氧離子基-異喹啉-2-鎗(83.06 mg, 0.3655 mmol)、PyBrop (170.40 mg, 0.3655 mmol)及DIPEA (0.20 mL, 1.1423 mmol)之DCM (1.54 mL, 0.1200M)於微波小瓶中在氮氣氛圍下在40°C下攪拌30分鐘。然後添加含11-(2-胺基乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮(100.00 mg, 0.3046 mmol)之DCM (1.00 mL, 0.1200M)及將反應藉由微波照射在60°C下加熱1小時。將反應於真空中蒸發及經歷RP管柱層析法(10至80% MeOH:水+ 0.1%甲酸)。將純溶離份透過SCX-II管柱運行，使用2N NH₃之甲醇溶液釋放及蒸發，得到呈白色粉末之11-[2-[[7-(5-甲基四唑-2-基)-1-異喹啉基]胺基]乙基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮(40 mg, 24%, 0.0744 mmol)。
HPLC/MS m/z 538.1883 [M+H]⁺, Rt (Z): 2.37 min。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 8.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 8.08 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 6.0, 0.9 Hz, 1H), 7.04-6.98 (m, 2H), 5.15 (q, *J* = 9.1 Hz, 2H), 4.37-4.32 (m, 2H), 3.89-3.77 (m, 6H), 2.60 (s, 3H)。¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆): δ 163.13, 158.35, 155.68, 155.65, 143.19, 141.36, 138.92, 137.17, 133.35, 130.00, 128.91, 125.07, 123.22, 121.49, 117.50, 114.12, 110.71, 109.17, 102.89, 101.58, 61.26, 61.03, 60.79, 60.57, 46.59, 45.57, 40.59, 39.14, 10.58。

【0235】

實例33：11-[2-[[6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)喹唑啉-4-基]胺基]乙基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮



實例33.1：將4-羥基喹唑啉-6-甲腈(500 mg，2.92 mmol)及三乙胺(0.41 mL，2.92 mmol)於[bmim]OAc (2.9 mL)中在80°C下加熱。添加羥胺鹽酸鹽(406 mg，5.84 mmol)，之後觀察到一些發泡體。將反應混合物在80°C下繼續攪拌30分鐘。將反應混合物冷卻降至室溫及添加水(50 mL)。過濾掉沉澱，用水(50 mL)洗滌並在減壓下乾燥，得到536 mg (90%) *N*,4-二羥基喹唑啉-6-甲脒。HPLC/MS *m/z*: 205.1 [M+H]⁺, *R_t* (U): 0.46 min。

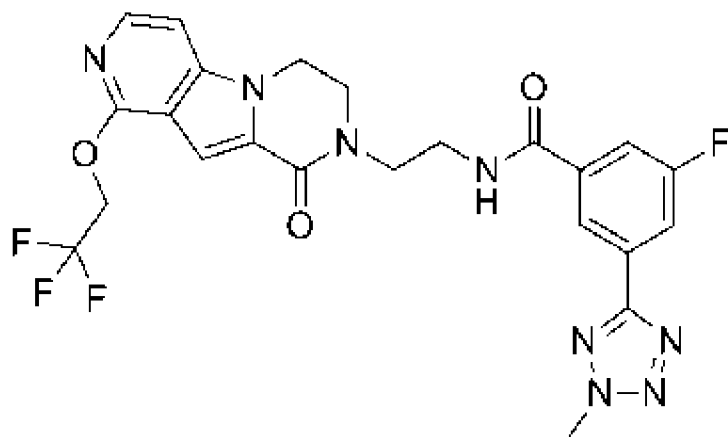
【0236】 實例33.2：在氬氣氛圍下，將含於無水ACN (4.70 mL)中之*N*,4-二羥基喹唑啉-6-甲脒(480 mg，2.35 mmol)及乙酸酐(0.27 mL，2.82 mmol)之懸浮液在微波照射下在180°C下加熱10分鐘。將反應混合物冷卻至室溫及添加冷水(50 mL)。過濾掉沉澱，用水(50 mL)及乙醚(10 mL)洗滌，並在減壓下乾燥，得到293 mg (55%) 6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)喹唑啉-4-醇。HPLC/MS *m/z*: 229.0727 [M+H]⁺, *R_t* (U): 1.93 min。

【0237】 實例33.3：在RT下，在氬氣下，將6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)喹唑啉-4-醇(60.00 mg，0.2629 mmol)、11-(2-胺基乙基)-6-(2,2,2-

三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮 (94.94 mg, 0.2892 mmol)及DIPEA (0.14 mL, 0.7887 mmol)溶解於DMF (2.63 mL, 0.1000M)中。添加PyBOP (191.55 mg, 0.3681 mmol), 及將反應攪拌3小時。將反應混合物與水 (30 mL)混合及用EtOAc (3 x 10 mL)萃取。將合併之有機相用飽和NaCl (3 x 10 mL)洗滌, 經無水MgSO₄乾燥, 過濾及於真空中濃縮。將粗物質首先藉由NP急驟層析法(0至5% MeOH / DCM)純化, 得到半純產物。合併溶離份, 蒸發及經歷RP管柱層析法(0至80% MeOH:具有0.1%甲酸之水), 得到呈灰白色固體之11-[2-[[6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)喹啉-4-基]胺基]乙基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮(57 mg, 40%, 0.1041 mmol)。HPLC/MS m/z 539.1768 [M+H]⁺, Rt (Z): 2.26 min。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 8.94-8.89 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 6.0, 0.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.15 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 4.38-4.33 (m, 2H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.86 (s, 4H), 2.67 (s, 3H)。 ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆): δ 177.67, 167.22, 159.77, 158.40, 156.39, 155.65, 150.87, 141.37, 138.94, 130.27, 129.90, 128.70, 123.39, 122.44, 115.10, 110.70, 102.91, 101.64, 61.24, 61.02, 60.77, 60.56, 46.46, 45.29, 40.60, 38.75, 12.03。

【0238】

實例34：3-氟-5-(2-甲基四唑-5-基)-N-[2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]乙基]苯甲醯胺



實例34.1：在氬氣氛圍下，向在60°C下之含於DME/水之混合物(4:1，濃度0.2000M)中之5-溴-2-甲基-1H-四唑(70.00 mg，0.4295 mmol)、Na₂CO₃ (68.28 mg，0.6443 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (49.63 mg，0.0430 mmol)的經攪拌溶液中添加含(3-氟-5-甲氧羰基-苯基)硼酸(110.53 mg，0.5584 mmol)之DME (0.36 mL，0.2000M)及將反應加熱至90°C持續18小時及然後用水處理。於標準處理中，將混合物用DCM萃取及將有機層乾燥(MgSO₄)，過濾並在減壓下濃縮。將粗物質藉由急驟管柱層析法(0至80% EtOAc:環己烷)純化，得到呈淺黃色固體之3-氟-5-(2-甲基四唑-5-基)苯甲酸甲酯(43.6 mg，43%，0.1846 mmol)。HPLC/MS m/z 237.0783 [M+H]⁺, Rt (Y): 1.41 min。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 8.44 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.10 (ddd, J = 9.0, 2.6, 1.5 Hz, 1H), 7.87 (ddd, J = 9.0, 2.6, 1.5 Hz, 1H), 4.47 (s, 3H), 3.93 (s, 3H)。

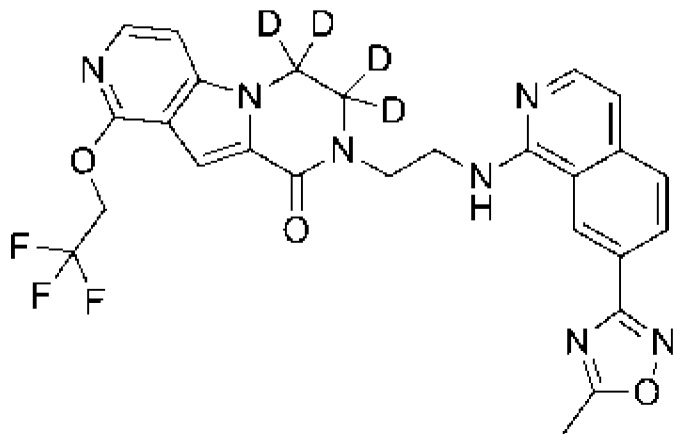
【0239】 實例34.2：將3-氟-5-(2-甲基四唑-5-基)苯甲酸甲酯(40.00 mg，0.1693 mmol)、THF (0.68 mL，0.1000M)、MeOH (0.34 mL，0.1000M)及H₂O (0.68 mL，0.1000M)在環境溫度下混合。添加氫氧化鋰單水合物(35.53 mg，0.8467 mmol)，及將反應混合物攪拌1小時。將反應用2N HCl淬滅及添加DCM。將水層用DCM (3 x 20 mL)萃取，經MgSO₄乾燥並在減壓下蒸發，得到呈灰白色結晶固體之3-氟-5-(2-甲基四唑-5-

基)苯甲酸(34 mg, 90%, 0.1530 mmol)。用於下個步驟無需進一步純化。HPLC/MS m/z 223.0627 $[M+H]^+$, R_t (Y): 1.25 min。

【0240】 實例34.3：將DIPEA (0.10 mL, 0.5483 mmol)添加至含於DCM (1.22 mL, 0.1100M)中之3-氟-5-(2-甲基四唑-5-基)苯甲酸(33.50 mg, 0.1508 mmol)、HATU (104.24 mg, 0.2741 mmol)及11-(2-胺基乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮(45.00 mg, 0.1371 mmol)之混合物中並在RT下攪拌過夜，之後添加飽和 NaHCO_3 水溶液。將此用DCM萃取，在 MgSO_4 上過濾及蒸發。使化合物經歷RP管柱層析法(10至80% MeOH:水)，得到呈白色固體之3-氟-5-(2-甲基四唑-5-基)-N-[2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]乙基]苯甲醯胺(35.4 mg, 49%, 0.0665 mmol)。HPLC/MS m/z 533.1660 $[M+H]^+$, R_t (Z): 2.64 min。 ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.95 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.35 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.95 (ddd, $J = 9.0, 2.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.76 (ddd, $J = 9.4, 2.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 6.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.15 (q, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.44 (s, 3H), 4.42-4.37 (m, 2H), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.76-3.71 (m, 2H), 3.58 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H)。 ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 164.52, 164.51, 163.02, 162.73, 162.71, 161.39, 158.46, 155.65, 141.38, 138.94, 137.99, 137.94, 129.86, 129.22, 129.17, 125.05, 123.21, 121.24, 121.22, 116.08, 115.93, 115.56, 115.40, 110.70, 102.91, 101.66, 61.24, 61.01, 60.78, 60.55, 46.08, 45.65, 40.62, 37.50。

【0241】

實例35：12,12,13,13-四氘代-11-[2-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]乙基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮



實例35.1：將含於THF (6.84 mL，0.4000M)中之4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲酸甲酯(750.00 mg，2.7352 mmol)、2-溴-1,1,2,2-四氘代-乙醇(0.35 mL，4.9234 mmol)及PPh₃ (1076.14 mg，4.1028 mmol)之溶液冷卻至0℃。歷時20分鐘逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(0.86 mL，4.3764 mmol)，及將所得混合物升溫至RT並攪拌18小時。將粗製物蒸發及經歷NP層析法(0至60% EtOAc:環己烷)及合併含有產物之溶離份並在減壓下蒸發，得到呈白色固體之1-(2-溴-1,1,2,2-四氘代-乙基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲酸甲酯(591 mg，56%，1.5344 mmol)。HPLC/MS m/z 385.0285 [M+H, ⁷⁹Br]⁺, 387.0261 [M+H, ⁸¹Br]⁺, Rt (Y): 1.66 min。 ¹H NMR (600 MHz，氯仿-d): δ 7.93 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.07 (dt, *J* = 6.1, 0.8 Hz, 1H), 4.91 (q, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H)。 ¹³C NMR (151 MHz，氯仿-d): δ 161.89, 157.14, 145.18, 140.77, 126.91, 124.78, 122.94, 111.02, 110.27, 102.43, 62.60, 62.36, 62.13, 61.88, 52.19。

【0242】 實例35.2：向含於DMF (11.58 mL，0.1300M)中之疊氮化

鈉(107.68 mg, 1.6564 mmol)之經攪拌溶液中添加1-(2-溴-1,1,2,2-四氘代-乙基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲酸甲酯(580.00 mg, 1.5058 mmol)。將反應混合物在80°C下攪拌過夜。然後將反應混合物冷卻至RT及用水(5 mL)稀釋。將混合物用乙酸乙酯(3 × 5 mL)萃取及用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥及於真空中濃縮，得到呈黃色固體之1-(2-疊氮基-1,1,2,2-四氘代-乙基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲酸甲酯(506.4 mg, 97%, 1.4581 mmol)。將其直接使用無需進一步純化。HPLC/MS m/z 348.1229 [M+H]⁺, Rt (R): 1.44 min。

【0243】 實例35.3：向含於THF (17.28 mL, 0.0600M)中之1-(2-疊氮基-1,1,2,2-四氘代-乙基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲酸甲酯(480.00 mg, 1.3821 mmol)之溶液中添加PPh₃ (1087.56 mg, 4.1464 mmol)。將混合物在RT下攪拌16小時，然後添加水(5.76 mL, 0.0600M)，及將反應加熱至40°C及允許攪拌4小時。藉由減壓移除溶劑，及將所得殘留物藉由RP管柱層析法(0至5% 甲醇/DCM)純化，得到呈白色固體之12,12,13,13-四氘代-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮(401 mg, 100%, 1.3863 mmol)。HPLC/MS m/z 290.0985 [M+H]⁺, Rt (Y): 1.26 min。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 8.26 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 6.0, 0.9 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.16 (q, *J* = 9.1 Hz, 2H)。

【0244】 實例35.4：將12,12,13,13-四氘代-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮(380.00 mg, 1.3137 mmol)溶解於DMF (18.77 mL, 0.0700M)中。將獲得之溶液於冰浴中冷卻降至0°C，接著添加NaH (115.61 mg, 2.8902 mmol)。將反應混

合物在0°C下攪拌30分鐘。將溶解於DMF (2.5 mL)中之*N*-Boc-2-氯乙胺 (291.96 mg, 1.5765 mmol)逐滴添加至反應混合物中及允許升溫至RT。將反應混合物在RT下攪拌5天。添加水及將反應用EtOAc (3 x 10 mL)萃取，及將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥並在減壓下蒸發。使粗製物經歷NP層析法(0至100% EtOAc:環己烷)，得到*N*-[2-[12,12,13,13-四氘代-10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]乙基]胺基甲酸第三丁酯(247 mg, 26%, 0.3427 mmol)。產物具有60%之純度及直接使用無需進一步純化。HPLC/MS *m/z* 433.1871 [M+H]⁺, *Rt* (Y): 1.49 min。

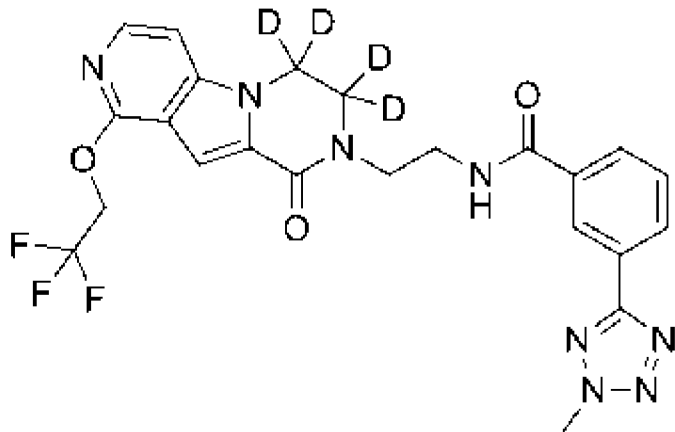
【0245】實例 35.5：將*N*-[2-[12,12,13,13-四氘代-10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]乙基]胺基甲酸第三丁酯(240.00 mg, 0.3330 mmol)與4*N* HCl之1,4-二噁烷溶液(3.33 mL, 13.32 mmol)及1,4-二噁烷(3.33 mL, 0.1000*M*)在RT下在氬氣下混合並攪拌2小時。在減壓下移除揮發物，得到呈白色固體之11-(2-胺基乙基)-12,12,13,13-四氘代-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮鹽酸鹽(93.5 mg, 84%, 0.2814 mmol)。使粗產物經歷RP管柱層析法(10至80% MeOH:具有0.1% 甲酸之水)。將純溶離份透過SCX-II管柱運行，用含2*N* NH₃之甲醇釋放，得到呈白色固體之11-(2-胺基乙基)-12,12,13,13-四氘代-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮(93.5 mg, 84%, 0.2814 mmol)。HPLC/MS *m/z* 333.1381 [M+H]⁺, *Rt* (Y): 0.96 min。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.90 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 6.0, 0.9 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.16 (q, *J* = 9.1 Hz, 2H),

3.49 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H)。 ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6): δ 158.25, 155.63, 141.39, 138.82, 130.06, 125.07, 123.23, 110.72, 102.91, 101.42, 61.22, 60.99, 60.77, 60.53, 49.25, 39.70。

【0246】 實例35.6：將DIPEA (0.13 mL, 0.7335 mmol)逐滴添加至含於DCM (1.63 mL, 0.1200 M)中之11-(2-胺基乙基)-12,12,13,13-四氘代-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮(65.00 mg, 0.1956 mmol)、5-甲基-3-(2-氧離子基異喹啉-2-鎗-7-基)-1,2,4-噁二唑(53.33 mg, 0.2347 mmol)及PyBrop (109.42 mg, 0.2347 mmol)之懸浮液中。將管密封，及將此於微波中加熱至60°C持續1小時。將反應於真空中蒸發及經歷RP管柱層析法(10至80% MeOH:水+ 0.1%甲酸)。將純溶離份透過SCX-II管柱運行，使用2N NH_3 之甲醇溶液釋放及蒸發，得到呈奶油色粉末之12,12,13,13-四氘代-11-[2-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]乙基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮(39 mg, 37%, 0.0720 mmol)。 HPLC/MS m/z 542.2072 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t (Z): 2.32 min。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 8.89-8.86 (m, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 8.07 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 6.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 5.9, 0.8$ Hz, 1H), 5.15 (q, $J = 9.1$ Hz, 2H), 3.84 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.81-3.76 (m, 2H), 2.67 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6): δ 177.47, 167.60, 158.33, 155.73, 155.65, 143.49, 141.37, 138.89, 138.42, 130.03, 127.68, 127.34, 123.33, 122.70, 117.56, 110.72, 109.32, 102.90, 101.54, 61.02, 60.79, 45.51, 39.15, 12.03。

【0247】

實例36：3-(2-甲基四唑-5-基)-N-[2-[12,12,13,13-四氘代-10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三-2(7),3,5,8-四烯-11-基]乙基]苯甲醯胺

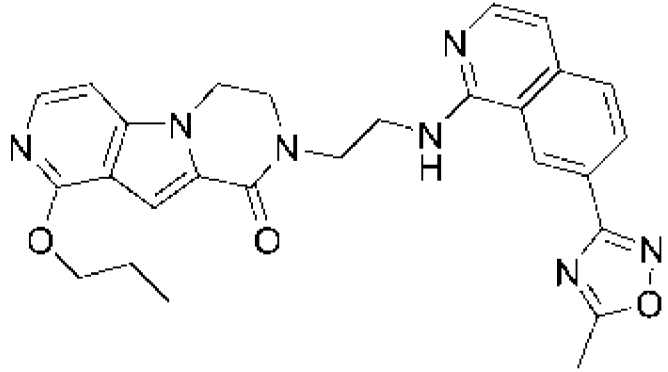


將DIPEA (0.05 mL, 0.2648 mmol)添加至含於DCM (0.66 mL, 0.1000M)中之3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯甲酸(15.55 mg, 0.0761 mmol)、HATU (50.34 mg, 0.1324 mmol)及11-(2-胺基乙基)-12,12,13,13-四氘代-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮(22.00 mg, 0.0662 mmol)之混合物中。將此攪拌2小時，之後添加飽和NaHCO₃水溶液。將此用DCM萃取，在MgSO₄上過濾及蒸發。使化合物經歷RP管柱層析法(10至80% MeOH:水+ 0.1%甲酸)。將純溶離份透過SCX-II管柱運行，使用2N NH₃之甲醇溶液釋放及蒸發，得到呈白色固體之3-(2-甲基四唑-5-基)-N-[2-[12,12,13,13-四氘代-10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三-2(7),3,5,8-四烯-11-基]乙基]苯甲醯胺(26 mg, 76%, 0.0501 mmol)。HPLC/MS m/z 519.2021 [M+H]⁺, Rt (Z): 2.52 min。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 8.86 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.50 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.18 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.95 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 6.0 Hz,

1H), 7.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 6.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.15 (q, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.43 (s, 3H), 3.73 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.58 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H)。¹³C NMR (151 MHz, DMSO- d_6): δ 165.82, 163.66, 158.42, 155.65, 141.39, 138.92, 135.47, 129.89, 129.41, 129.08, 128.77, 127.07, 125.07, 110.71, 102.91, 101.64, 61.01, 60.76, 45.67, 40.06, 37.43。

【0248】

實例37：8-(2-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)乙基)-1-丙氧基-7,8-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮



實例37.1：將含於THF (6.56 mL, 0.4M)中之4-氯-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲酸甲酯(553 mg, 2.63 mmol, 1.0 eq.)、丙-1-醇(28 μ L, 3.68 mmol, 1.4 eq.)、 Cs_2CO_3 (1.20 g, 3.68 mmol, 1.4 eq.)、tBuBrettPhos Pd G3 (90 mg, 0.11 mmol, 4 mol%)、tBuBrettPhos (102 mg, 0.21 mmol, 8 mol%)及4Å分子篩(1.0 g)之混合物於密封小瓶中在80°C下加熱過夜。添加二氧化矽及蒸發溶劑。正相管柱層析法(0至80% EtOAc/環己烷)得到呈微黃色粉末之純4-丙氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲酸甲酯(442 mg, 72%產率)。HPLC/MS m/z : 235.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t (Y): 1.188 min。

【0249】 實例37.2：將NaOH水溶液(3N, 11.8 mL)添加至含於EtOH (11.8 mL)中之4-丙氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲酸甲酯(554.00

mg, 2.37 mmol, 1.0 eq.)之溶液中及將此加熱至45°C持續45分鐘，之後蒸發溶劑及將粗製固體用Et₂O研磨。將固體過濾，用另外Et₂O洗滌並在真空下乾燥，得到呈黃色固體之NaOH及4-丙氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲酸鈉之混合物，使其參與下個步驟無需進一步純化(粗製物質質量950 mg)。HPLC/MS m/z: 221.1 [M+H]⁺, Rt (Y): 0.815 min。

【0250】 實例37.3：將含於DCM/DMF (2:1, 300 μL)中之4-丙氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲酸鈉(22 mg, 89 μmol, 1.0 eq)及HATU (41 mg, 107 μmol, 1.2 eq.)之混合物攪拌15分鐘，之後添加含於DCM (200 μL)中之N-{2-[(2-羥基乙基)胺基]乙基}胺基甲酸第三丁酯(19 mg, 90 μmol, 1.05 eq.)之溶液。於5分鐘後，將反應用飽和NaHCO₃水溶液淬滅及用DCM萃取，經MgSO₄乾燥，然後在真空下蒸發。將粗製物用水沉澱及遺棄水相。將產物用於下個步驟無需純化(26.3 mg, 73%粗製物產率)。Rf (EtOAc:DCM, 9:1) = 0.34; HPLC/MS m/z: 407.2 [M+H]⁺, Rt (Y): 1.154 min。

【0251】 實例37.4：將含於THF (5.44 mL, 0.1000M)中之N-[2-[2-羥乙基-(4-丙氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羰基)胺基]乙基]胺基甲酸第三丁酯(221.30 mg, 0.5444 mmol)及三苯基膦(428.39 mg, 1.6333 mmol)之溶液冷卻至0°C。歷時30分鐘逐滴添加DIAD (321.58 μL, 1.6333 mmol)及將所得混合物升溫至RT，攪拌2小時。於減壓下移除溶劑後，將殘留物用EtOAc稀釋及用飽和HCl (1M)(x 4)萃取。將合併之水性萃取物用10%Na₂CO₃水溶液鹼化至pH 8至9，及將所得混合物用EtOAc萃取，然後在MgSO₄及二氧化矽墊上依序過濾，得到呈透明油之(2-(9-側氧基-1-丙氧基-6,7-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-8(9H)-基)乙基)胺基甲酸

第三丁酯。HPLC/MS m/z : 398.2 $[M+H]^+$, R_t (Y): 1.319 min。

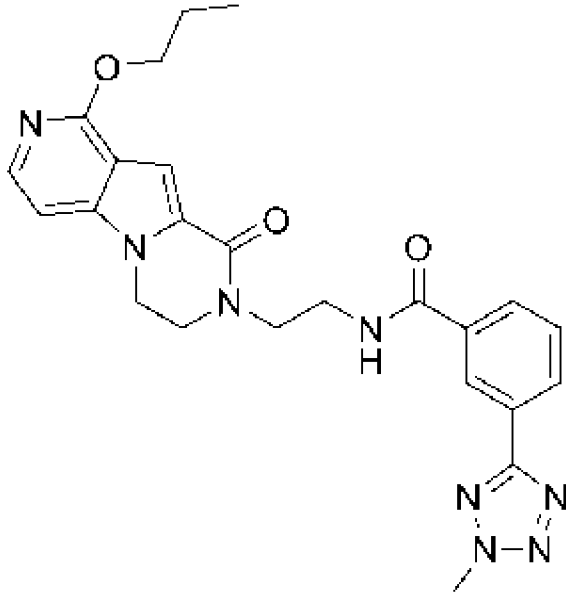
【0252】 實例37.5：將HCl水溶液(1M) (1.63 mL, 1.63 mmol, 3.0 eq.)添加至粗製固體中及將此攪拌10分鐘直至所有物質溶解，然後蒸發至乾。將固體用DCM研磨及過濾掉溶劑，用另外DCM洗滌，得到呈白色固體之純2-(10-側氧基-6-丙氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-11-基)乙基氯化銨(90.4 mg, 歷經2個步驟51%產率)。HPLC/MS m/z : 289.2 $[M+H]^+$, R_t (Y): 0.547 min。

【0253】 實例37.6：將DIPEA (67.03 μ L, 0.3848 mmol)添加至含於DCM (0.51 mL, 0.1500M)中之5-甲基-3-(2-氧離子基異喹啉-2-鎗-7-基)-1,2,4-噁二唑(27.98 mg, 0.1231 mmol)、2-(10-側氧基-6-丙氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-11-基)乙基氯化銨(25.00 mg, 0.0770 mmol)及PyBroP (43.06 mg, 0.0924 mmol)之混合物中及將此經由微波照射加熱(60°C; 1小時)。蒸發溶劑及使殘留物經歷AccQ Prep 逆相HPLC (20至30% MeCN / H₂O)，然後正相製備型TLC (5% MeOH / DCM)，得到11-[2-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]乙基]-6-丙氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮(6.6 mg, 17%, 0.0127 mmol)。HPLC/MS m/z : 498.2 $[M+H]^+$, R_t (Y): 1.221 min; ¹H NMR (500 MHz, 甲醇-d₄/氯仿-d; 2:1): δ 8.73 (dt, J = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.93 (ddd, J = 6.1, 2.2, 0.9 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.30-4.24 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 6.6, 5.2 Hz, 2H), 3.96-3.91 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 6.6, 5.2 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.85 (dtd, J = 14.0, 7.4, 6.5 Hz, 2H),

1.05 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

【0254】

實例38：3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-N-(2-(9-側氧基-1-丙氧基-6,7-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-8(9H)-基)乙基)苯甲醯胺

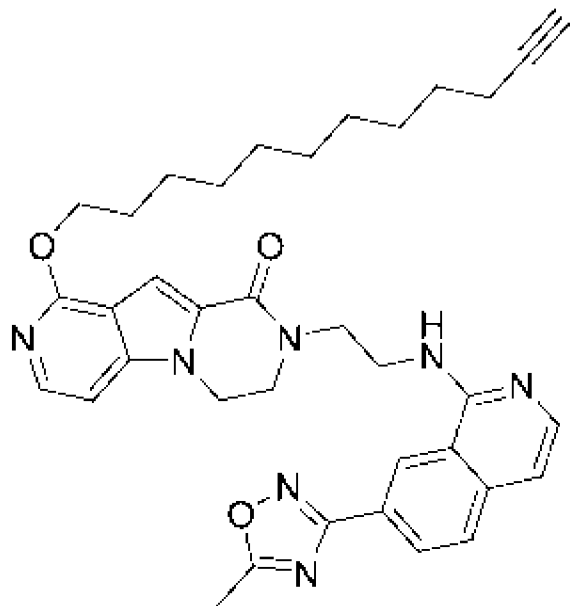


使用來自實例54.3之程序，在60°C下，獲自2-(10-側氧基-6-丙氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三-2(7),3,5,8-四烯-11-基)乙基氯化銨[實例37.5]及3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯甲酸，得到呈白色固體之3-(2-甲基四唑-5-基)-N-[2-(10-側氧基-6-丙氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三-2,4,6,8-四烯-11-基)乙基]苯甲醯胺(7.1 mg，0.0149 mmol)。

HPLC/MS m/z : 475.221 $[M+H]^+$, R_t (Z): 2.18 min。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 8.86 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.50 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.18 (dt, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.95 (dt, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 6.0, 0.9$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 4.43 (s, 3H), 4.38-4.32 (m, 4H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.72 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.60-3.54 (m, 2H), 1.81-1.72 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

【0255】

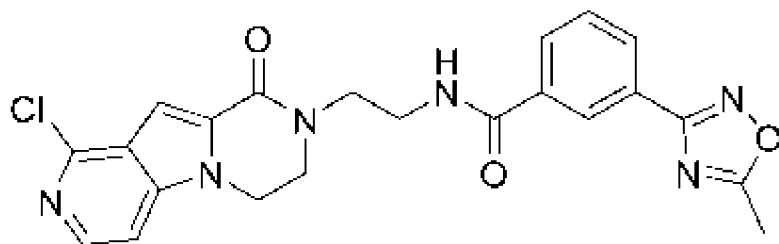
實例39：1-(十二-11-炔-1-基氧基)-8-(2-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)乙基)-7,8-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮



以與實例37類似方式利用十二-11-炔-1-醇作為起始醇合成。製備型 TLC (5% MeOH / DCM) (46.8 mg , 31 %產率)。淺橙色粉末。HPLC/MS m/z : 620.3 $[M+H]^+$, R_t (Y): 1.624 min ; ^1H NMR (600 MHz , 甲醇- d_4 /氘仿-d , 1:1): δ 8.71 (dt, $J = 1.5, 0.8$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 6.0, 0.9$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 6.1, 0.9$ Hz, 1H), 4.38 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.30-4.24 (m, 2H), 4.00 (dd, $J = 6.6, 5.3$ Hz, 2H), 3.97-3.92 (m, 2H), 3.88 (dd, $J = 6.6, 5.3$ Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.14 (td, $J = 7.1, 2.7$ Hz, 2H), 2.03 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.83 (quint, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.51-1.45 (m, 2 x 2 H), 1.37 (m, 2 x 2 H), 1.33-1.26 (m, 3 x 2 H)。

【0256】

實例40：N-(2-(1-氯-9-側氧基-6,7-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-8(9H)-基)乙基)-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺



實例40.1：將NaOH水溶液(3 N，21 mL)添加至含於EtOH (21 mL)中之4-氯-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲酸甲酯(1.0 g，4.75 mmol，1.0 eq.)之溶液中及將此加熱至45°C持續1小時，之後蒸發溶劑及將粗製固體用Et₂O研磨。將固體過濾及用另外Et₂O洗滌，然後於真空中乾燥，得到呈黃色固體之NaOH及4-氯-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲酸钠之混合物，使其參與下個步驟無需進一步純化(粗製物質質量1.2 g，quant.)。HPLC/MS m/z: 197.0 [M+H]⁺, Rt (Y): 0.947 min。

【0257】 實例40.2：將DMF (9.72 mL)逐滴添加至含於DCM (19.6 mL)中之4-氯-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲酸钠(1.71 g，7.8 mmol，1.0 eq.)及HATU (3.99 g，10.5 mmol，1.34 eq.)之混合物中及將此攪拌30分鐘，之後添加含於DCM (19.6 mL)中之N-{2-[(2-羥乙基)胺基]乙基}胺基甲酸第三丁酯(1.95 g，9.53 mmol，1.22 eq.)之溶液。將此攪拌4小時，之後添加水及將溶劑蒸發至乾。逆相層析法(0至100% MeOH / H₂O)移除主要雜質得到粗產物(粗製物質質量2.535 g)，將其帶入下個步驟。HPLC/MS m/z: 383.1 [M+H]⁺, Rt (R): 1.083 min。

【0258】 實例40.3：在0°C下，歷時40分鐘將DIAD (3.91 mL，19.868 mmol)添加至含於THF (65.30 mL，0.1000M)中之N-[2-[(4-氯-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羰基)-(2-羥乙基)胺基]乙基]胺基甲酸第三丁酯(2.54

g, 6.6226 mmol)及PPh₃ (5.21 g, 19.868 mmol)之溶液中。於1小時後，將所得混合物帶回至RT及再攪拌3小時。於減壓下移除溶劑後，將殘留物用EtOAc及10% Na₂CO₃水溶液稀釋，用EtOAc萃取並在MgSO₄過濾，得到呈黃色固體之粗製物2-(6-氯-10-側氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-11-基)乙基氯化銨(1.2 g, 60%, 3.9682 mmol)。HPLC/MS m/z: 365.1 [M+H]⁺, Rt (Y): 1.307 min。

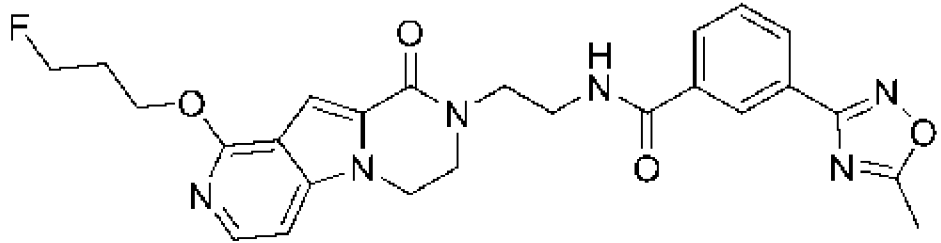
【0259】 實例40.4：將粗製物於DCM (30 mL)中稀釋，並在0°C下添加TFA (30 mL)，此時溶液變成紅色。將此在RT下攪拌30分鐘，之後蒸發溶劑及回溶於HCl水溶液(3N)中。於濃縮後，將殘留物用DCM洗滌若干次，然後逆相層析法(5至25% MeOH / H₂O)，得到2-(6-氯-10-側氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-11-基)乙基氯化銨(1.2 g, 60%, 3.9682 mmol)。HPLC/MS m/z：無電離，Rt (Y): 0.522 min。

【0260】 實例40.5：將DIPEA (0.35 mL, 1.9922 mmol)添加至含於DCM (3.32 mL, 0.1500M)中之3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸(116.95 mg, 0.5728 mmol)、HATU (378.75 mg, 0.9961 mmol)及2-(6-氯-10-側氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基)乙基氯化銨(150.00 mg, 0.4981 mmol)之混合物中。將此攪拌2小時，之後添加飽和NaHCO₃水溶液。將此用DCM萃取，在MgSO₄上過濾及蒸發。利用DCM及MeOH作為溶離劑(100:0至96:4)之緩慢矽膠層析法得到N-[2-(6-氯-10-側氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基)乙基]-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺(119.5 mg, 53%, 0.2650 mmol)。HPLC/MS m/z: 473.1 [M+Na]⁺, Rt (Y): 1.305 min; ¹H NMR

(600 MHz, 甲醇- d_4): δ 8.39 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.11 (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.90 (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 5.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 6.9, 4.9$ Hz, 2H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.88 (dd, $J = 6.7, 5.0$ Hz, 2H), 3.75 (dd, $J = 6.7, 5.0$ Hz, 2H), 2.61 (s, 3H)。

【0261】

實例41：N-(2-(1-(3-氟丙氧基)-9-側氧基-6,7-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-8(9H)-基)乙基)-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺

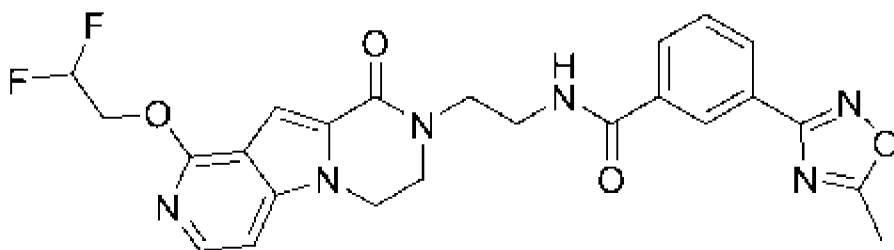


使用實例37.1條件，獲自3-氟丙-1-醇及N-[2-(6-氯-10-側氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三-2,4,6,8-四烯-11-基)乙基]-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺。利用DCM及MeOH作為溶離劑(緩慢梯度溶離100:0至96:4)之正相矽膠層析法得到呈白色固體之N-[2-[6-(3-氟丙氧基)-10-側氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]乙基]-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺(5.42 mg, 12%, 0.0110 mmol)。HPLC/MS m/z : 493.2 $[M+H]^+$, R_t (Y): 1.31 min; ^1H NMR (600 MHz, 甲醇- d_4): δ 8.43 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.14 (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.91 (dt, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 6.1, 0.9$ Hz, 1H), 4.67 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.59 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.51 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.38-

4.33 (m, 2H), 4.03-3.93 (m, 2H), 3.87 (dd, $J = 6.7, 5.0$ Hz, 2H), 3.73 (dd, $J = 6.6, 5.1$ Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.22 (quint, $J = 6.1$ Hz, 1H), 2.18 (quint, $J = 6.1$ Hz, 1H)。

【0262】

實例 42：N-(2-(1-(2,2-二氟乙氧基)-9-側氧基-6,7-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-8(9H)-基)乙基)-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺

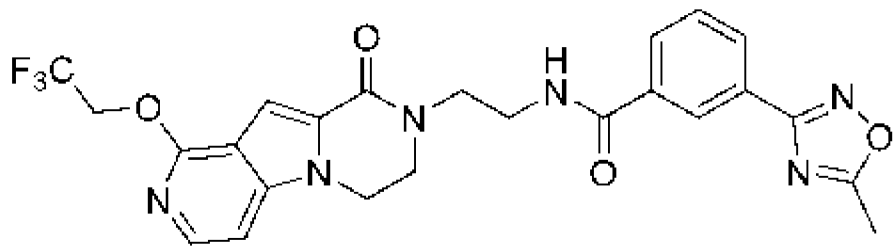


使用實例37.1條件獲自2,2-二氟乙醇及N-[2-(6-氯-10-側氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三-2,4,6,8-四烯-11-基)乙基]-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺。利用DCM及MeOH作為溶離劑(94:6)之製備型TLC。(11.4 mg, 20%產率)。HPLC/MS m/z : 497.2 $[M+H]^+$, R_t (Z): 2.44 min; ^1H NMR (600 MHz, 甲醇- d_4 /氯仿- d , 1:1): δ 8.43 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.13 (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.90 (dt, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 6.1, 0.9$ Hz, 1H), 6.32-6.05 (m, 1H), 4.61 (td, $J = 13.6, 4.2$ Hz, 2H), 4.35-4.30 (m, 2H), 3.97-3.92 (m, 2H), 3.85 (dd, $J = 6.7, 5.4$ Hz, 2H), 3.72 (dd, $J = 6.7, 5.4$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H)。

【0263】

實例43：3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-(2-(9-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-6,7-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-8(9H)-基)乙基)

苯甲醯胺

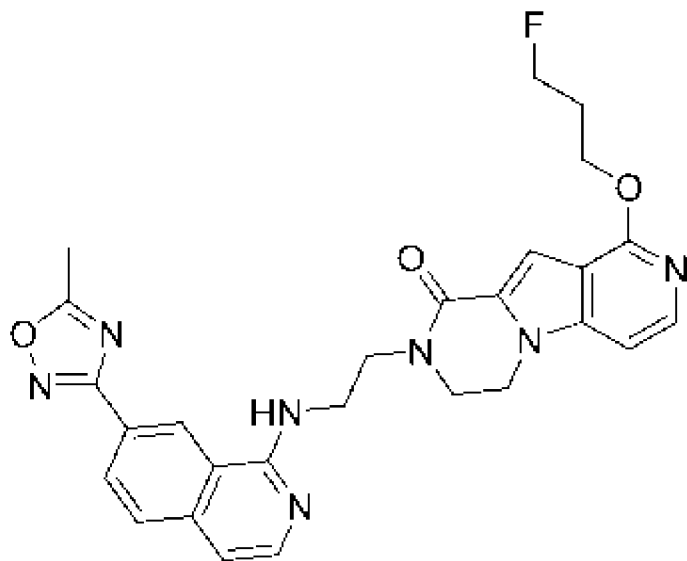


將含於THF (283 μ L, 0.4M)中之 Cs_2CO_3 (98.3 mg, 0.3 mmol, 2.7 eq.)、N-[2-(6-氯-10-側氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0.2,7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基)乙基]-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺(51 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq.)、BrettPhos (10 mg, 18.6 μ mol, 16 mol%)、巴豆基(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-3,6-二甲氧基-1,1'-聯苯)三氟甲磺酸鈹(II) (10 mg, 11.8 μ mol, 10 mol%)、分子篩4Å (130.00 mg)及2,2,2-三氟乙醇(16.4 μ L, 0.23 mmol, 2.0 eq.)之混合物加熱至0°C過夜。添加水及將混合物在棉花上過濾及蒸發。利用DCM及MeOH作為溶離劑(緩慢梯度溶離100:0至98:2)之正相矽膠層析法得到呈白色固體之3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-[2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0.2,7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]乙基]苯甲醯胺(7.99 mg, 14%產率)。HPLC/MS m/z : 515.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t (Z): 2.60 min; ^1H NMR (600 MHz, 甲醇- d_4): δ 8.45 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.16 (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.87 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 6.0, 0.9$ Hz, 1H), 4.98 (q, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.40 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.02-3.95 (m, 2H), 3.89 (dd, $J = 6.6, 5.1$ Hz, 2H), 3.74 (dd, $J = 6.6, 5.1$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H)。

【0264】

實例44：1-(3-氟丙氧基)-8-(2-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉

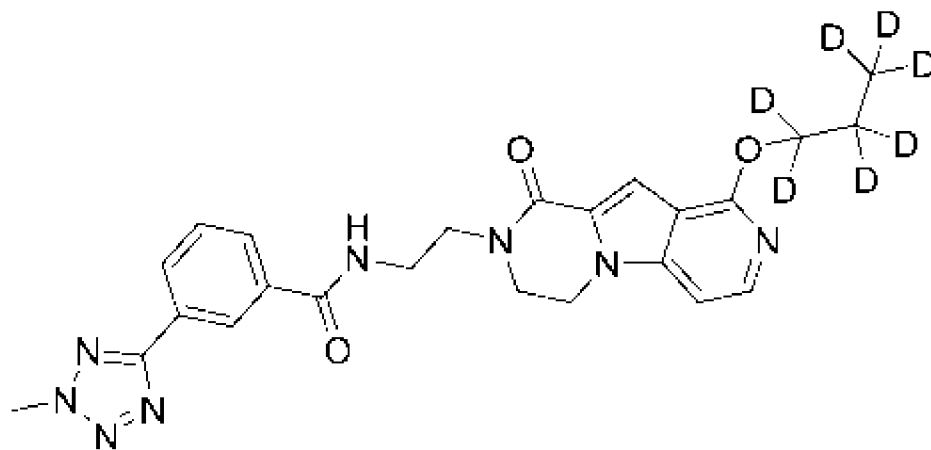
-1-基)胺基)乙基)-7,8-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮



使用實例37.1條件獲自1-氯-8-(2-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)乙基)-7,8-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮及3-氟丙-1-醇。製備型TLC (5% MeOH / DCM) (4.6 mg, 9%產率)。HPLC/MS m/z: 516.2 [M+H]⁺, Rt (Y): 1.18 min; ¹H NMR (600 MHz, 甲醇-d₄): δ 8.75-8.67 (m, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 6.2, 0.9 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 6.0, 0.9 Hz, 1H), 4.67 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.59 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.49 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.29-4.25 (m, 2H), 3.96 (dd, *J* = 6.6, 4.9 Hz, 2H), 3.95-3.92 (m, 2H), 3.89 (dd, *J* = 6.6, 5.0 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 2H)。

【0265】

實例45：3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-N-(2-(9-側氧基-1-(丙氧基-d7)-6,7-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-8(9H)-基)乙基)苯甲醯胺



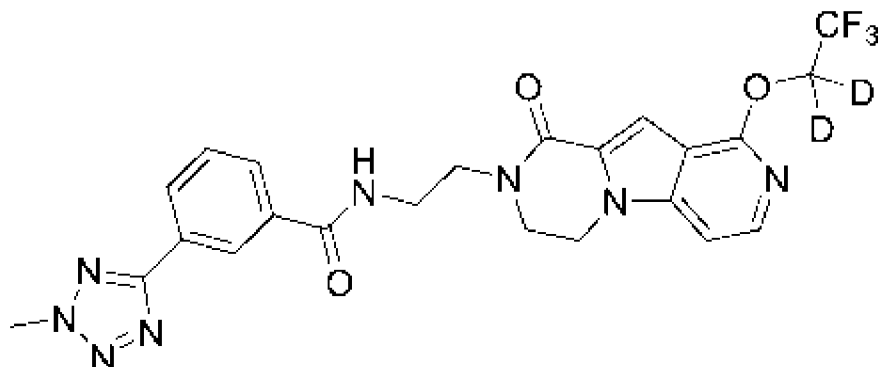
實例45.1：N-(2-(1-氯-9-側氧基-6,7-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-8(9H)-基)乙基)-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯甲醯胺係使用實例40.5條件獲自2-(6-氯-10-側氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三-2,4,6,8-四烯-11-基)乙基氯化銨及3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯甲酸。藉由管柱層析法(溶離劑：0至4% MeOH / DCM)純化得到N-(2-(1-氯-9-側氧基-6,7-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-8(9H)-基)乙基)-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯甲醯胺(288.9 mg，87%產率)。HPLC/MS m/z: 451.1 [M+H]⁺, Rt (R): 1.097 min。

【0266】實例45.2：使用實例37.1條件，1-丙醇-1,1,2,2,3,3,3-d₇及N-[2-(6-氯-10-側氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三-2,4,6,8-四烯-11-基)乙基]-3-(2-甲基四唑-5-基)苯甲醯胺。藉由製備型TLC (6% MeOH / DCM)純化，得到呈白色粉末之3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-N-(2-(9-側氧基-1-(丙氧基-d₇)-6,7-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-8(9H)-基)乙基)苯甲醯胺(5.0 mg，9%產率)。HPLC/MS m/z: 482.3 [M+H]⁺, Rt (R): 1.09 min；¹H NMR (600 MHz，甲醇-d₄/氯仿-d，1:1): δ 8.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.23 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 4.43 (s, 3H), 4.34 (dd, J = 6.9, 4.8 Hz, 2H), 4.00-3.95 (m, 2H),

3.88 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H)。

【0267】

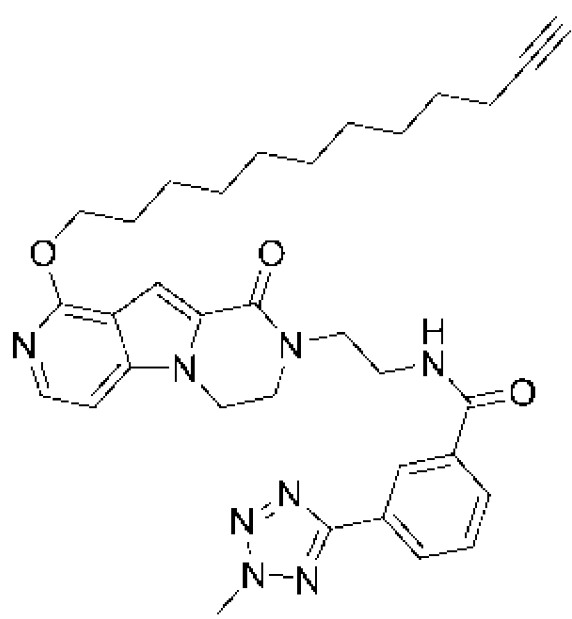
實例46：3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-N-(2-(9-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙氧基-1,1-d2)-6,7-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-8(9H)-基)乙基)苯甲醯胺



使用實例37.1條件，獲自2,2,2-三氟乙醇-1,1-d2 (45.00 μ L，0.6085 mmol) 及 N-[2-(6-氯-10-側氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基)乙基]-3-(2-甲基四唑-5-基)苯甲醯胺。矽膠層析法(0至2% MeOH / DCM) (15.99 mg，31%產率)。白色粉末。HPLC/MS m/z : 517.2 $[M+H]^+$, Rt (R): 1.270 min； ^1H NMR (600 MHz，甲醇-d₄/氯仿-d，1:1): δ 8.50 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 4.36 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.89 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.75 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H)。

【0268】

實例47：N-(2-(1-(十二-11-炔-1-基氧基)-9-側氧基-6,7-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-8(9H)-基)乙基)-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯甲醯胺

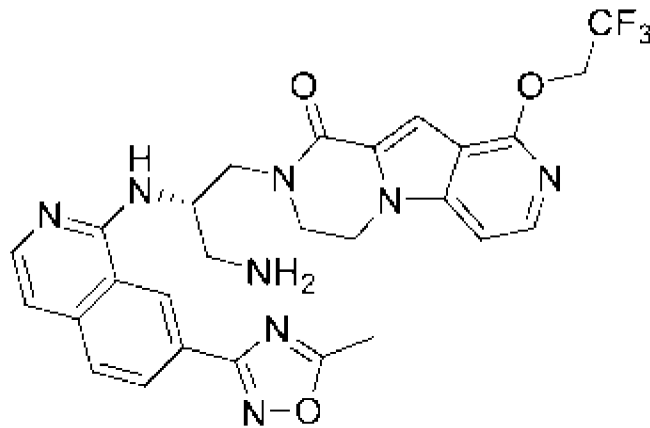


使用實例40.5條件，獲自3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯甲酸及11-(2-胺基乙基)-6-十二-11-炔氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮。矽膠層析法(0至3.25% MeOH / DCM)，接著製備型TLC (10% MeOH / DCM)，然後用EtOAc研磨。(72.1 mg，50%產率)。白色固體。HPLC/MS m/z: 597.3 [M+H]⁺, Rt (R): 1.56 min；¹H NMR (600 MHz，甲醇-d₄/氯仿-d, 1:1): δ 8.51 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.22 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.28 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 6.2, 0.9 Hz, 1H), 4.42 (s, 3H), 4.38 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.35-4.31 (m, 2H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 6.7, 5.4 Hz, 2H), 3.74 (dd, J = 6.7, 5.3 Hz, 2H), 2.14 (td, J = 7.1, 2.7 Hz, 2H), 2.03 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.82 (quint, J = 6.8 Hz, 2H), 1.52-1.44 (m, 2 x 2 H), 1.40-1.34 (m, 2 x 2 H), 1.33-1.26 (m, J = 5.5, 4.7 Hz, 3 x 2 H)。

【0269】

實例48：(S)-8-(3-胺基-2-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)丙基)-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,8-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并

[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮



實例48.1：將DIPEA (1029.54 μL , 5.9109 mmol)添加至含於DCM (14.78 mL)中之Boc-N3-Cbz-L-2,3-二胺基丙酸(1.00 g , 2.9554 mmol)及 HATU (1573.24 mg , 4.1376 mmol)之混合物中。將此加熱至70°C持續15分鐘或直至混合物變成透明黃色溶液。在RT下逐滴添加含於DCM (14.78 mL)中之乙醇胺(231.89 μL , 3.8421 mmol)之溶液，此時沉澱形成，及將此在此溫度下攪拌2小時。將混合物用H₂O、HCl水溶液(1N)洗滌，用DCM萃取。將溶劑經MgSO₄乾燥及蒸發。正相管柱層析法(0至5% MeOH / DCM)得到N-[(1S)-1-(苄氧羰基胺基甲基)-2-(2-羥基乙胺基)-2-側氧基-乙基]胺基甲酸第三丁酯(1.0 g , 89% 產率)。HPLC/MS m/z: 382.2 [M+H]⁺, Rt (R): 1.127 min。

【0270】 實例48.2：在0°C下，將BF₃·OEt₂ (7.4 μL , 60.3 μmol , 1.0 eq.)逐滴添加至含於THF (600 μL)中之N-[(1S)-1-(苄氧羰基胺基甲基)-2-(2-羥基乙胺基)-2-側氧基-乙基]胺基甲酸第三丁酯(23 mg , 60.3 μmol)之溶液中，接著立即逐滴添加BH₃·THF (1M含於THF中) (362 μL , 0.36 mmol , 6.0 eq.)。移除冰浴，及將溶液在RT下攪拌2小時。將溶液利用添加MeOH淬滅及蒸發溶劑。正相管柱層析法(0至20% MeOH / DCM)得到N-[(1R)-1-(苄氧羰基胺基甲基)-2-(2-羥基乙胺基)乙基]胺基甲酸第三丁酯

(16.7 mg, 75%產率)。HPLC/MS m/z : 368.2 $[M+H]^+$, R_t (R): 0.93 min。

【0271】 實例48.3：將含於DMF (3.69 mL)中之4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲酸鈉(208.00 mg, 0.7372 mmol)及HATU (392.43 mg, 1.0321 mmol)之經預先攪拌15分鐘的黃色溶液逐滴添加至含於DMF (3.69 mL)中之N-[(1R)-1-(苄氧羰基胺基甲基)-2-(2-羥基乙胺基)乙基]胺基甲酸第三丁酯(325.05 mg, 0.8846 mmol)及DIPEA (256.81 μ L, 1.4744 mmol)之溶液中。於15分鐘後，添加水，及蒸發溶劑。將殘留物用水洗滌，用DCM萃取。將有機相經 $MgSO_4$ 乾燥及蒸發。正相層析法(20至90% EtOAc / DCM)得到呈蒼色油之N-[(1S)-1-(苄氧羰基胺基甲基)-2-[2-羥乙基-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羰基]胺基]乙基]胺基甲酸第三丁酯(334 mg, 74%產率)。HPLC/MS m/z : 610.2 $[M+H]^+$, R_t (Y): 1.59 min。

【0272】 實例48.4：在0°C下，將DIAD (298.74 μ L, 1.5172 mmol)逐滴添加至含於THF (5.06 mL, 0.1000M)中之N-[(1S)-1-(苄氧羰基胺基甲基)-2-[2-羥乙基-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羰基]胺基]乙基]胺基甲酸第三丁酯(308.30 mg, 0.5057 mmol)及 PPh_3 (397.96 mg, 1.5172 mmol)之溶液中。於1小時後，移除冰浴及攪拌過夜。將反應用水淬滅，將混合物用DCM萃取及將有機相經 $MgSO_4$ 乾燥，於真空中蒸發。正相層析法(0至100% EtOAc / DCM)得到 $Ph_3P=O$ 及N-[(1S)-1-(苄氧羰基胺基甲基)-2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]乙基]胺基甲酸第三丁酯之混合物。參與下個步驟無需進一步純化。HPLC/MS m/z : 592.2 $[M+H]^+$, R_t (Y): 1.608 min。

【0273】 實例48.5：將N-[(1S)-1-(苄氧羰基胺基甲基)-2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]乙基]胺基甲酸第三丁酯(300.00 mg, 0.5071 mmol)於DCM/TFA (1:1) (20.00 mL)中攪拌30分鐘，然後蒸發。透過SCX-2管柱利用MeOH然後含NH₄之MeOH (2M)溶離以移除雜質，得到N-[(2S)-2-胺基-3-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]丙基]胺基甲酸苄酯(229.1 mg, 歷經2個步驟92%產率)。HPLC/MS m/z: 492.2 [M+H]⁺, Rt (Y): 1.253 min。

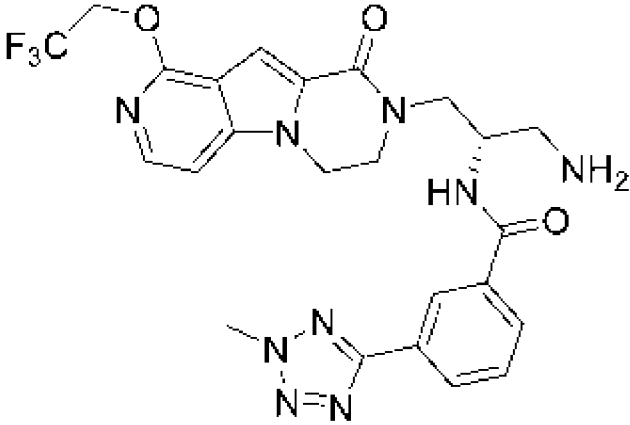
【0274】 實例48.6：將DIPEA (304.48 μL, 1.7481 mmol)逐滴添加至含於DCM (4.66 mL, 0.1000M)中之N-[(2S)-2-胺基-3-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]丙基]胺基甲酸苄酯(229.10 mg, 0.4662 mmol)、5-甲基-3-(2-氧離子基異喹啉-2-鎘-7-基)-1,2,4-噁二唑(127.11 mg, 0.5594 mmol)及PyBrop (260.78 mg, 0.5594 mmol)之懸浮液中。將管密封，及將此加熱至60°C持續1小時。添加水，及將此用DCM萃取。將有機層經MgSO₄乾燥及於真空中蒸發。正相層析法(1至1.5% MeOH / DCM) (140.2 mg, 43%產率)。橙色油。HPLC/MS m/z: 701.2509 [M+H]⁺, Rt (R): 1.32 min。

【0275】 實例48.7：在RT下，向含於DCM (543 μL)中之Pd(OAc)₂ (5.6 mg, 24.9 μmol, 23 mol%)之溶液中連續添加Et₃N (13 μL, 95.3 μmol, 0.9 eq.)及Et₃SiH (38 μL, 0.24 mmol, 2.2 eq.)。將暗色混合物攪拌5分鐘，之後添加含於DCM (543 μL)中之N-[(2S)-2-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]-3-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]丙基]胺基甲酸苄

酯(76 mg , 0.11 mmol , 1.0 eq.)之溶液。將小瓶密封及攪拌18小時。將黑色沉澱用飽和NaHCO₃水溶液洗滌，用DCM (3 x 2 mL)萃取，通過SCX-2管柱，利用MeOH，然後NH₃ (2M含於MeOH中)溶離，獲得粗製物胺。正相矽膠層析法(0至20% NH₃ (2M含於MeOH中) / DCM)得到11-[(2S)-3-胺基-2-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]丙基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮(13.84 mg , 22%產率)。HPLC/MS m/z: 567.2 [M+H]⁺, Rt (R): 1.153 min ; ¹H NMR (600 MHz , 甲醇-d₄/氯仿-d , 1:1): δ 8.87-8.77 (m, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 6.0, 0.9 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 5.9, 0.9 Hz, 1H), 4.88 (qt, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 2H), 4.72-4.67 (m, 1H), 4.30-4.24 (m, 2H), 3.99 (dq, *J* = 7.6, 5.0 Hz, 1H+2H), 3.92 (dd, *J* = 14.0, 6.2 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 13.4, 5.9 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H)。

【0276】

實例49：(S)-N-(1-胺基-3-(9-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-6,7-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-8(9H)-基)丙-2-基)-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯甲醯胺



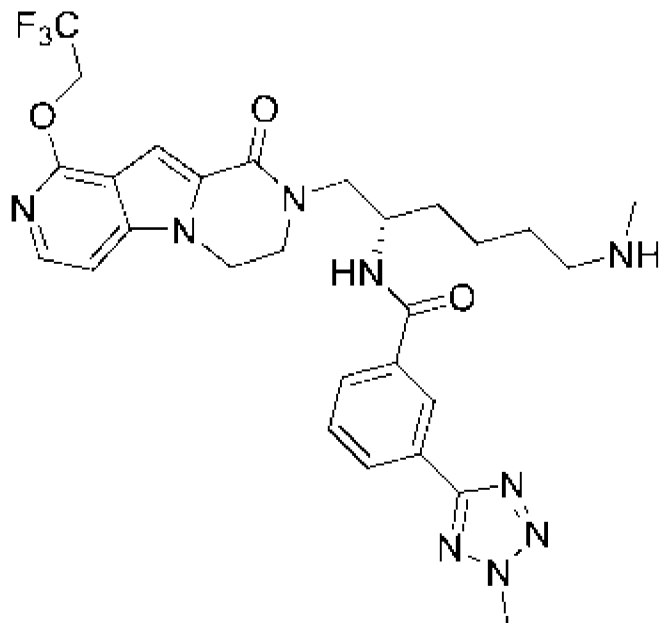
實例49.1：將DIPEA (142 μ L, 0.8 mmol, 4.0 eq.)添加至含於DCM (1.0 mL)中之3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯甲酸(48 mg, 0.23 mmol, 1.15 eq.)及HATU (154.7 mg, 0.41 mmol, 2.0 eq.)之混合物中並將此在40°C下攪拌30分鐘，之後在RT下添加含於DCM (1.0 mL)中之N-[(2S)-2-胺基-3-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-11-基]丙基]胺基甲酸苄酯(100 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.)之溶液。將混合物攪拌4小時，然後用水洗滌，用DCM萃取，在MgSO₄上過濾並蒸發。矽膠層析法(70至100% EtOAc /環己烷)得到N-[(2S)-2-[[3-(2-甲基四唑-5-基)苯甲醯基]胺基]-3-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-11-基]丙基]胺基甲酸苄酯(96.9 mg, 70%產率)。HPLC/MS m/z: 678.2 [M+H]⁺, Rt (Y): 1.57 min。

【0277】 實例49.2：在RT下，將Et₃SiH (50 μ L, 0.3 mmol, 5.7 eq.)添加至含於EtOH (552 μ L, 0.1M)中之N-[(2S)-2-[[3-(2-甲基四唑-5-基)苯甲醯基]胺基]-3-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-11-基]丙基]胺基甲酸苄酯(37 mg, 55.2 μ mol, 1.0 eq.)及Pd/C (35 mg, 100% wt/wt)之混合物中。將混合物通過SCX-2管柱，利用MeOH及DCM，然後10% NH₃ (2N含於MeOH中) / DCM連續溶離以收集期望之游離胺。利用製備型TLC (10% NH₃ (2M含於MeOH中) / DCM)進行進一步純化。HPLC/MS m/z: 544.2 [M+H]⁺, Rt (Y): 1.21 min; ¹H NMR (600 MHz, 甲醇-d₄/氯仿-d, 1:1): δ 8.53 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.24 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.92 (ddd, *J* = 7.8, 1.9, 1.2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 0.9

Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 6.1, 0.9$ Hz, 1H), 4.93-4.84 (m, 2H), 4.58-4.53 (m, 1H), 4.44 (s, 3H), 4.39-4.32 (m, 2H), 4.06-3.99 (m, 1H+1H), 3.96 (ddd, $J = 12.9, 6.7, 4.7$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 14.1, 5.5$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H)。

【0278】

實例50：(S)-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-N-(6-(甲胺基)-1-(9-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-6,7-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-8(9H)-基)己-2-基)苯甲醯胺



實例50.1：將DIPEA (721.88 μ L, 4.1445 mmol)添加至含於DCM (10.36 mL, 0.1000M)中之Fmoc-Lys(Me,Boc)-OH (1.00 g, 2.0722 mmol)及HATU (1.03 g, 2.7037 mmol)之混合物中。將此加熱至50°C持續15分鐘直至混合物變成透明黃色溶液。在RT下逐滴添加含於DCM (10.36 mL)中之乙醇胺(162.64 μ L, 2.6939 mmol)之溶液，此時沉澱形成，及將此在此溫度下攪拌2小時。將混合物用HCl水溶液(1M)洗滌及蒸發溶劑。正相層析法(0至7% MeOH / DCM)得到呈白色固體之N-[(5S)-5-(9H-第-9-基甲

氧羰基胺基)-6-(2-羥基乙胺基)-6-側氧基-己基]-N-甲基-胺基甲酸第三丁酯(5.45 g, quant.)。HPLC/MS m/z : 526.3 $[M+H]^+$, R_t (R): 1.477 min。

【0279】實例 50.2：在 0°C 下，將 $BF_3 \cdot OEt_2$ (1.28 mL, 10.361 mmol) 逐滴添加至含於 THF (103.61 mL) 中之 N-[(5S)-5-(9H-萸-9-基甲氧羰基胺基)-6-(2-羥基乙胺基)-6-側氧基-己基]-N-甲基-胺基甲酸第三丁酯 (5.45 g, 10.361 mmol) 之溶液中，接著立即逐滴添加 $BH_3 \cdot THF$ (1M 含於 THF 中) (62.16 mL, 62.164 mmol)。移除冰浴，及將溶液在 RT 下攪拌過夜。在 0°C 下，將溶液利用添加 MeOH 淬滅及蒸發溶劑。正相層析法 (0 至 20% MeOH / DCM) 得到 N-[(5S)-5-(9H-萸-9-基甲氧羰基胺基)-6-(2-羥基乙胺基)-己基]-N-甲基-胺基甲酸第三丁酯 (3.43 g, 65% 產率)。HPLC/MS m/z : 512.3 $[M+H]^+$, R_t (Y): 1.401 min。

【0280】實例 50.3：將含於 DMF (17.72 mL) 中之 4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲酸鈉 (1.00 g, 3.5442 mmol) 及 HATU (4.04 g, 10.633 mmol) 之經預先攪拌 15 分鐘的黃色溶液逐滴添加至含於 DMF (17.72 mL) 中之 N-[(5S)-5-(9H-萸-9-基甲氧羰基胺基)-6-(2-羥基乙胺基)-己基]-N-甲基-胺基甲酸第三丁酯 (1.81 g, 3.5442 mmol) 及 DIPEA (1.85 mL, 10.633 mmol) 之溶液中。於 1 分鐘後，添加水，及蒸發溶劑。將殘留物用水洗滌，用 DCM 萃取。將有機相經 $MgSO_4$ 乾燥及蒸發。正相層析法 (0 至 5% MeOH / DCM)，然後逆相層析法 (20 至 100% MeOH / H_2O) 得到 N-[(5S)-5-(9H-萸-9-基甲氧羰基胺基)-6-[2-羥乙基-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羰基]胺基]-己基]-N-甲基-胺基甲酸第三丁酯 (1.37 g, 51% 產率)。 R_f (DCM:EtOAc, 1:1) = 0.13; HPLC/MS m/z : 754.3 $[M+H]^+$, R_t (R): 1.59 min。

【0281】 實例50.4：在-40℃下，將含於THF (9.9 mL)中之PPh₃ (1.56 g，6.0 mmol，3.0 eq.)之溶液添加至含於THF (9.9 mL)中之N-[(5S)-5-(9H-芴-9-基甲氧羰基胺基)-6-[2-羥乙基-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-羰基]胺基]己基]-N-甲基-胺基甲酸第三丁酯(1.50 g，2.0 mmol，1.0 eq.)之溶液中以防止Fmoc移除。之後立即逐滴添加DIAD (1.2 mL，6.0 mmol，3.0 eq.)，允許黃色在各添加之間褪色。於-40℃下用力攪拌30秒後，將反應用水淬滅。將混合物用DCM萃取及將有機相經MgSO₄乾燥，於真空中蒸發。正相層析法(0至70% EtOAc / DCM)得到三苯基膦氧化物及N-[(5S)-5-(9H-芴-9-基甲氧羰基胺基)-6-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]己基]-N-甲基-胺基甲酸第三丁酯之混合物，將其帶入下個步驟無需進一步純化。HPLC/MS m/z: 736.3 [M+H]⁺, Rt (Y): 1.862 min。

【0282】 實例50.5：將哌啶(392 μL，3.97 mmol，2.0 eq.)添加至含於DMF (19.9 mL，0.1M)中之N-[(5S)-5-(9H-芴-9-基甲氧羰基胺基)-6-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]己基]-N-甲基-胺基甲酸第三丁酯(1.46 g，2.0 mmol，1.0 eq.)之溶液中。於30分鐘後，添加水，及蒸發溶劑。正相層析法(0至15% MeOH / DCM)得到N-[(5S)-5-胺基-6-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]己基]-N-甲基-胺基甲酸第三丁酯(824 mg，歷經2個步驟81%產率)。HPLC/MS m/z: 514.3 [M+H]⁺, Rt (R): 1.17。

【0283】 實例50.6：將DIPEA (60.64 μL，0.3482 mmol)添加至含於DCM (870.41 μL，0.1000M)中之3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯甲酸

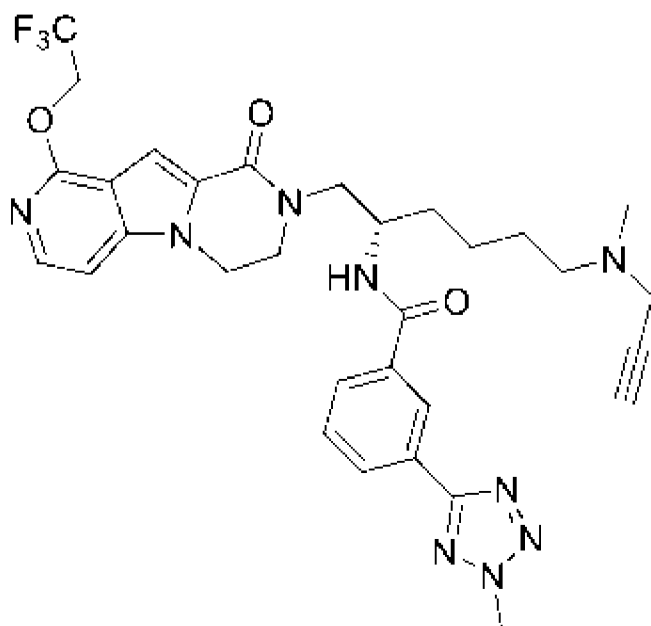
(20.44 mg, 0.1001 mmol)、HATU (66.19 mg, 0.1741 mmol)及N-[(5S)-5-胺基-6-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-11-基]己基]-N-甲基-胺基甲酸第三丁酯(44.70 mg, 0.0870 mmol)之混合物中。將此攪拌2小時，之後將溶液用水洗滌一次，然後用DCM萃取，在MgSO₄上過濾及蒸發。矽膠層析法(70至100% EtOAc /環己烷) (51.4 mg, 84%, 0.0735 mmol)。將產物帶入下個步驟無需進一步純化。HPLC/MS m/z: 700.3 [M+H]⁺, Rt (R): 1.47 min。

【0284】實例50.7：將N-甲基-N-[(5S)-5-[[3-(2-甲基四唑-5-基)苯甲醯基]胺基]-6-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-11-基]己基]胺基甲酸第三丁酯(46.50 mg, 0.0665 mmol)於DCM/TFA (1:1) (664.55 μL)中攪拌30分鐘。蒸發溶劑，回溶於HCl水溶液(3 N)中及蒸發(x2)。將固體用DCM洗滌，回溶於MeOH中及透過SCX-2管柱過濾，利用MeOH溶離。藉由將管柱用含NH₃之MeOH (2M)洗滌來回收游離胺。N-[(1S)-5-(甲胺基)-1-[[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-11-基]甲基]戊基]-3-(2-甲基四唑-5-基)苯甲醯胺(40 mg, quant.歷經2個步驟)。HPLC/MS m/z: 600.3 [M+H]⁺, Rt (Y): 1.248 min; ¹H NMR (600 MHz, 甲醇-d₄): δ 8.46 (dt, *J* = 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.20 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.87 (ddd, *J* = 7.8, 1.9, 1.2 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 6.1, 0.9 Hz, 1H), 5.03-4.89 (m, 2H), 4.58 (dtd, *J* = 11.1, 7.1, 4.2 Hz, 1H), 4.41 (s, 3H), 4.41-4.29 (m, 2H), 4.10-4.01 (m, 1H+1H), 3.94 (ddd, *J* = 12.9, 6.9, 4.5 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 13.9, 4.2 Hz, 1H), 2.93 (ddd, *J* = 8.6, 6.5, 3.5 Hz,

2H), 2.64 (s, 3H), 1.79 (quint, J = 7.6 Hz, 2H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.67-1.49 (m, 2H) .

【0285】

實例51：(S)-N-(6-(甲基(丙-2-炔-1-基)胺基)-1-(9-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-6,7-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-8(9H)-基)己-2-基)-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯甲醯胺

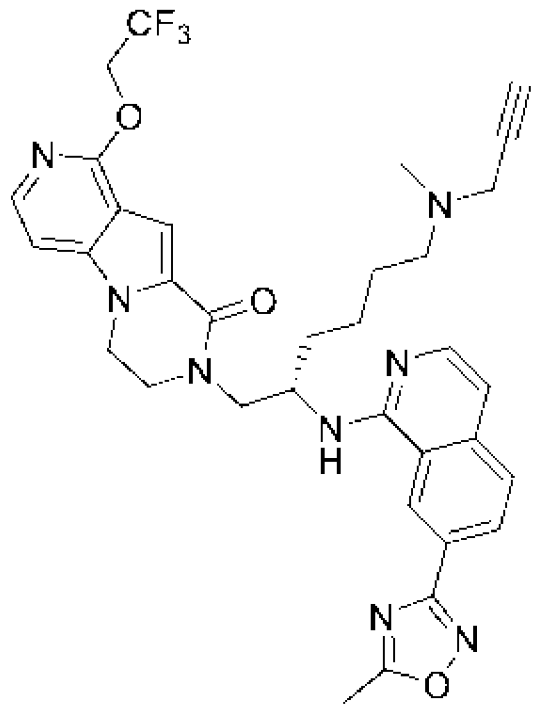


在0°C下，將炔丙基溴之溶液(80%含於甲苯中) (26 μL，0.27 mmol，1.05 eq.)添加至含於DMF (1.3 mL，0.2M)中之N-[(1S)-5-(甲胺基)-1-[[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]甲基]戊基]-3-(2-甲基四唑-5-基)苯甲醯胺(154 mg，0.26 mmol，1.0 eq.)及Cs₂CO₃ (336.8 mg，1.03 mmol，4.0 eq.)之混合物中及將此在RT下攪拌18小時。添加水及蒸發溶劑。矽膠層析法(0至6% MeOH / DCM)得到呈白色粉末之N-[(1S)-5-[甲基(丙-2-炔基)胺基]-1-[[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]甲基]戊基]-3-(2-甲基四唑-5-基)苯甲醯胺(100.4 mg，

61%產率)。HPLC/MS m/z : 638.3 $[M+H]^+$, R_t (Y): 1.10 min ; ^1H NMR (600 MHz , 甲醇- d_4): δ 8.44 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.20 (dq, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.85 (m, 1H + 1H), 7.57 (td, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.06-4.89 (m, 2H), 4.61-4.52 (m, 1H), 4.42 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 4.40-4.31 (m, 2H), 4.12 (dd, $J = 13.8, 10.1$ Hz, 1H), 4.07 (ddd, $J = 12.4, 7.4, 4.6$ Hz, 1H), 3.93 (ddd, $J = 13.0, 6.9, 4.5$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 13.9, 4.2$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.50 (td, $J = 6.4, 3.5$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.75 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.63 (tdd, $J = 11.8, 6.5, 3.8$ Hz, 1H), 1.59-1.45 (m, 2H + 1H)。

【0286】

實例52：(S)-8-(6-(甲基(丙-2-炔-1-基)胺基)-2-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)己基)-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-7,8-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-9(6H)-酮



(1.62 mL, 0.1200M)中之N-[(5S)-5-胺基-6-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-11-基]己基]-N-甲基-胺基甲酸第三丁酯(100.00 mg, 0.1947 mmol)、5-甲基-3-(2-氧離子基異喹啉-2-鎗-7-基)-1,2,4-噁二唑(53.09 mg, 0.2337 mmol)及PyBrop (108.93 mg, 0.2337 mmol)之懸浮液中。將管密封及將此於微波中加熱至60°C持續1小時。添加水及將此用DCM萃取。將有機層經MgSO₄乾燥及於真空中蒸發。正相層析法(50至100% EtOAc /環己烷) (140 mg, 99%產率)。HPLC/MS m/z: 723.3 [M+H]⁺, Rt (R): 1.36 min。

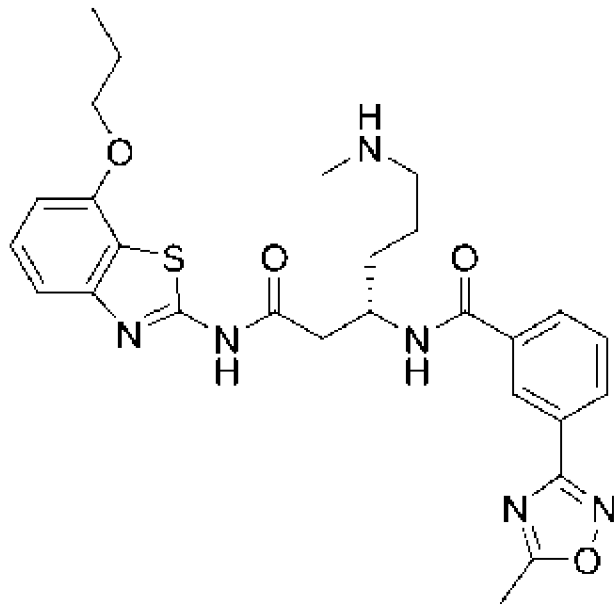
【0287】 實例52.2：將N-甲基-N-[(5S)-5-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]-6-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-11-基]己基]胺基甲酸第三丁酯(112.00 mg, 0.1550 mmol)於DCM/TFA (1:1) (1.55 mL)中攪拌30分鐘。蒸發溶劑，回溶於MeOH中及透過SCX-2管柱過濾，用MeOH洗滌。藉由將管柱用含NH₃之MeOH (2M)洗滌來回收游離胺。(76.9 mg, 80%產率)。HPLC/MS m/z: 300.6 [M+2H]⁺, Rt (Y): 1.248 min。

【0288】 實例52.3：在0°C下，將炔丙基溴溶液(80%含於甲苯中)(12 µL, 0.13 mmol, 1.05 eq.)添加至含於DMF (0.62 mL, 0.2M)中之11-[(2S)-6-(甲胺基)-2-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]己基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮(76.9 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.)及Cs₂CO₃ (162 mg, 0.49 mmol, 4.0 eq.)之混合物中及將此在RT下攪拌18小時。添加水及蒸發溶劑。製備型TLC (5% MeOH / DCM)得到呈白色粉末之11-[(2S)-2-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]-6-[甲基(丙-2-炔基)胺基]己

基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮 (38.8 mg , 48% 產率) 。 R_f (DCM:MeOH, 95:5) = 0.46; HPLC/MS m/z: 661.3 [M+H]⁺, R_t (Z): 2.21 min (寬) ; ¹H NMR (500 MHz , 甲醇-d₄): δ 8.83 (quint, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 6.0, 0.9 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 5.9, 0.9 Hz, 1H), 5.00-4.86 (m, 2H+1H), 4.19 (ddd, *J* = 11.7, 6.9, 4.6 Hz, 1H), 4.13 (ddd, *J* = 12.3, 7.4, 4.5 Hz, 1H), 4.04-3.86 (m, 2H + 1H), 3.79 (dd, *J* = 13.8, 4.9 Hz, 1H), 3.28 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.57 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.46-2.41 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.91-1.76 (m, 2H), 1.64-1.47 (m, 2H + 2H) 。

【0289】

實例53：N-[(1S)-4-(甲胺基)-1-[2-側氧基-2-[(7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)胺基]乙基]丁基]-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺



實例53.1：向含於無水DMF (7.70 mL)中之(3S)-3-胺基-6-[第三丁氧羰基(甲基)胺基]己酸第三丁酯(500.00 mg , 1.5801 mmol)及3-(5-甲基-

1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸(354.88 mg, 1.7381 mmol)之溶液中添加含T3P之DMF (3.72 mL, 3.1602 mmol)及三乙胺(0.67 mL, 4.7402 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時15分鐘。將混合物用EtOAc (50 mL)稀釋及用水(75 mL)洗滌。於相分離後，將有機層用飽和NaHCO₃水溶液(50 mL)及飽和NH₄Cl水溶液(75 mL)洗滌，之後經Na₂SO₄乾燥及於真空中濃縮，得到呈淺黃色油之(3S)-6-[第三丁氧羰基(甲基)胺基]-3-[[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯基]胺基]己酸第三丁酯(710 mg, 89%)。HPLC/MS m/z: 503.3 [M+H]⁺, Rt (R): 1.47 min。

【0290】 實例53.2：向含於THF (14.13 mL)中之(3S)-6-[第三丁氧羰基(甲基)胺基]-3-[[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯基]胺基]己酸第三丁酯(710.00 mg, 1.4127 mmol)之溶液中添加氫氧化鉀(792.64 mg, 14.127 mmol)及水(0.5 mL, 足以將KOH溶解)及8滴MeOH。將混合物在50°C下攪拌2小時。允許將混合物冷卻並在減壓下移除揮發物。添加水(20 mL)，及將此用2M HCl水溶液酸化至pH 3。將此用EtOAc萃取x 2及將合併之有機物經Na₂SO₄乾燥，之後在減壓下濃縮，得到淺黃色發泡體/固體，381 mg。藉由逆相急驟層析法(溶離劑：0至80% MeOH/H₂O + 0.1% 甲酸)純化得到呈透明油之外消旋-(3S)-6-[第三丁氧羰基(甲基)胺基]-3-[[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯基]胺基]己酸，196 mg (31%)。HPLC/MS m/z: 347.1 [M-BOC+H]⁺, Rt (R): 1.29 min。

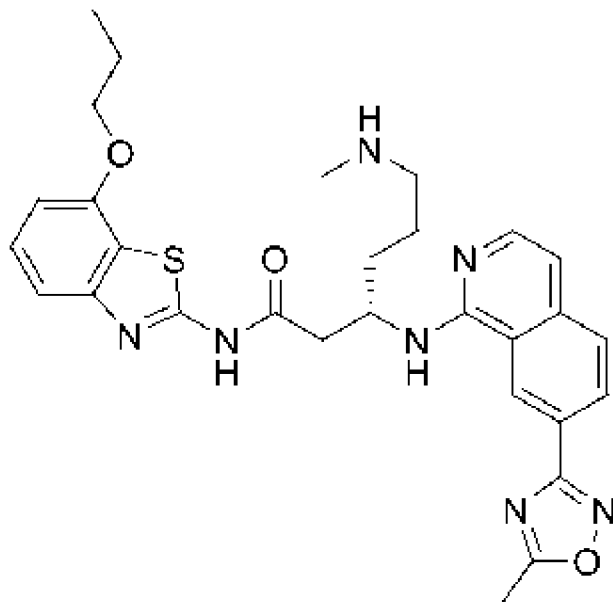
【0291】 實例53.3：在N₂下，向外消旋-(3S)-6-[第三丁氧羰基(甲基)胺基]-3-[[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯基]胺基]己酸(20.00 mg, 0.0448 mmol)、7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-胺[實例75.3] (12.13 mg, 0.0582 mmol)、1-羥基苯并三唑(12.10 mg, 0.0896 mmol)及1-(3-二甲胺

基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(17.17 mg, 0.0896 mmol)之混合物中添加無水DMF (0.22 mL)。將此混合物在60°C下攪拌23小時。將混合物在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析法(溶離劑: 10至80% MeOH/H₂O + 0.1% 甲酸)純化得到呈灰白色固體之N-甲基-N-[(4S)-4-[[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯基]胺基]-6-側氧基-6-[(7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)胺基]己基]胺基甲酸第三丁酯, 9 mg (32%)。HPLC/MS m/z: 537.2 [M-BOC+H]⁺, Rt (S): 2.54 min。

【0292】 實例53.4: 向裝有N-甲基-N-[(4S)-4-[[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯基]胺基]-6-側氧基-6-[(7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)胺基]己基]胺基甲酸第三丁酯(9.00 mg, 0.0141 mmol)之燒瓶中添加含4M HCl之二噁烷(1.00 mL, 4 mmol)。將此溶液在RT下攪拌2小時。將混合物在減壓下濃縮以得到淺黃色固體。將粗製物溶解於MeOH中及使用1 g SCX-2管柱純化, 首先透過MeOH沖洗及然後用2N NH₃之MeOH溶液溶離。將鹼性溶離份在減壓下濃縮, 得到呈淺橙色固體之N-[(1S)-4-(甲胺基)-1-[2-側氧基-2-[(7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)胺基]乙基]丁基]-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺, 5.4 mg (69%)。HPLC/MS m/z: 537.3 [M+H]⁺, Rt (Z): 2.45 min。¹H NMR (600 MHz, 氯仿-d): δ 8.49 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.16 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (dt, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.08 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.99 (dd, *J* = 14.7, 4.7 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 14.7, 6.2 Hz, 3H), 2.72-2.67 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.98-1.80 (m, 4H), 1.72 (quint, *J* = 13.6, 6.5 Hz, 2H), 1.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

【0293】

實例54：(3S)-6-(甲胺基)-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]-N-(7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)己醯胺



實例54.1：向含於無水DCM (8.63 mL)中之3-胺基-6-[第三丁氧羰基(甲基)胺基]己酸第三丁酯(522.25 mg, 1.6504 mmol)之溶液中添加5-甲基-3-(2-氧離子基異喹啉-2-鎗-7-基)-1,2,4-噁二唑(300 mg, 1.32 mmol)、PyBroP (0.75 g, 1.6108 mmol)及DIPEA (0.86 mL, 4.9511 mmol)。將此混合物在室溫下在N₂下攪拌16小時。添加另外PyBroP (300mg, 0.644 mmol)及將此在N₂下再攪拌18小時。將混合物在減壓下濃縮及藉由矽膠管柱層析法(溶離劑：20至50% EtOAc /環己烷)純化，得到呈綠色膠之(3S)-6-[第三丁氧羰基(甲基)胺基]-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]己酸第三丁酯，522 mg (75%)。HPLC m/z: 526.3 [M+H]⁺, Rt (R): 1.24 min。

【0294】 實例54.2：向含於THF (9.93 mL)中之(3S)-6-[第三丁氧羰基(甲基)胺基]-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]己酸第三丁酯(522.00 mg, 0.9931 mmol)之溶液中添加氫氧化鉀(557.21 mg,

9.9308 mmol)及水(0.5 mL足以將KOH溶解)，接著8滴MeOH。允許將混合物在50°C下攪拌18小時。添加另外氫氧化鉀(557.21 mg，9.9308 mmol)並在50°C下繼續攪拌13天。需要添加額外MeOH (1 mL)及水(1 mL)以完全轉化。允許將混合物冷卻，並在減壓下移除揮發物。添加水(20 mL)，及將此用2M HCl水溶液酸化至pH 3。進行用EtOAc萃取(3x)及將合併之有機物經Na₂SO₄乾燥。然後將此等在減壓下濃縮，得到淺黃色固體。藉由逆相急驟層析法(溶離劑：10至100% MeOH/H₂O + 0.1%甲酸)純化得到呈淺黃色玻璃狀固體之(3S)-6-[第三丁氧羰基(甲基)胺基]-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]己酸，177 mg (38%)。HPLC m/z: 470.2 [M+H]⁺, Rt (R): 1.12 min。

【0295】 實例54.3：在N₂下，向含於DMF (0.32 mL)中之(3S)-6-[第三丁氧羰基(甲基)胺基]-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]己酸(30.00 mg，0.0639 mmol)及7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-胺[實例75.3] (13.31 mg，0.0639 mmol)之混合物中添加三乙胺(0.03 mL，0.1917 mmol)及然後添加1-丙烷膦酸酐(50%含於DMF中) (0.08 mL，0.1278 mmol)。將此混合物在70°C下在N₂下攪拌5天，接著在60°C下再攪拌3天。藉由逆相急驟層析法(溶離劑：20至80% MeOH/H₂O + 0.1%甲酸)純化得到呈淺黃色固體之N-甲基-N-[(4S)-4-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]-6-側氧基-6-[(7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)胺基]己基]胺基甲酸第三丁酯，31 mg (73%)。HPLC/MS m/z: 452.2 [M+H]⁺, Rt (R): 1.40 min。

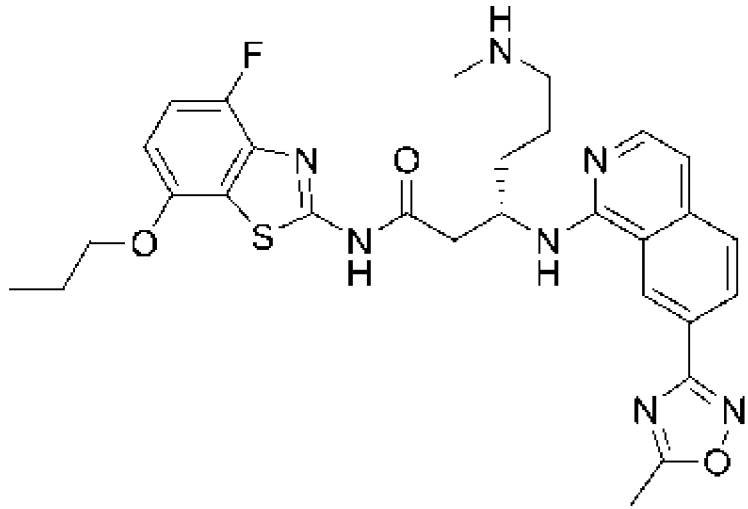
【0296】 實例54.4：向裝有N-甲基-N-[(4S)-4-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]-6-側氧基-6-[(7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)

胺基]己基]胺基甲酸第三丁酯(34.00 mg , 0.0515 mmol)之燒瓶中添加含 4M HCl之二噁烷(1.03 mL , 4.1225 mmol)。將此溶液在RT下攪拌20分鐘。將混合物在減壓下濃縮，之後使用製備型HPLC純化，得到呈灰白色非晶型固體之(3S)-6-(甲胺基)-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]-N-(7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)己醯胺，10.5 mg (36%)。HPLC/MS m/z: 560.2 [M+H]⁺, Rt (S): 2.28 min。 ¹H NMR (600 MHz, 甲醇-d₄): δ 8.90 (s, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.03 (dd, *J* = 14.7, 5.9 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 14.7, 6.8 Hz, 1H), 2.81-2.65 (m, 5H), 2.44 (s, 3H), 2.01-1.69 (m, 6H), 1.09 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

【0297】 藉由類似程序合成下列實例。

【0298】

實例55：(S)-N-(4-氟-7-丙氧基苯并[d]噻唑-2-基)-3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)-6-(甲胺基)己醯胺

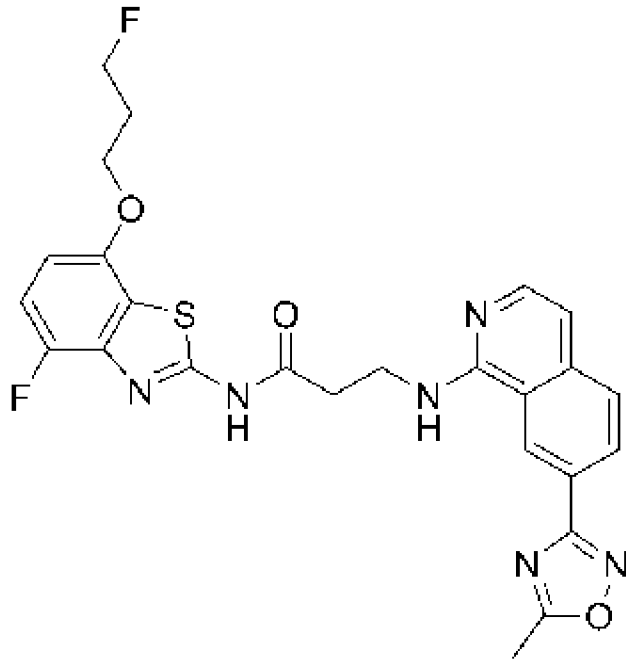


獲自4-氟-7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-胺[實例77.2]及(3S)-6-[第三丁氧

羰基(甲基)胺基]-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]己酸
 [實例54.2]，得到呈白色固體之(S)-N-(4-氟-7-丙氧基苯并[d]噻唑-2-基)-
 3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)-6-(甲胺基)己醯胺二
 氯化物(430 mg，95%，0.6603 mmol)。HPLC/MS m/z : 578.234 $[M+H]^+$,
 Rt (AE): 2.33 min。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 13.52 (br s, 1H),
 12.88 (s, 1H), 9.57 (br s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.78-8.63 (m, 2H), 8.46 (d, J
 = 8.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.36 (d,
 J = 6.7 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.85-6.82 (m, 1H), 4.89-4.84 (m, 1H),
 4.06 (td, J = 6.4, 1.1 Hz, 2H), 3.18 (dd, J = 16.8, 7.8 Hz, 1H), 3.11 (dd, J
 = 16.8, 4.6 Hz, 1H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.51 (d, J = 5.4 Hz,
 3H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 4H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

【0299】

實例56：N-[4-氟-7-(3-氟丙氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-[[7-(5-甲基-
 1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]丙醯胺



實例56.1：向在RT下在 N_2 下攪拌之含於DMF (4.01 mL，0.1100M)

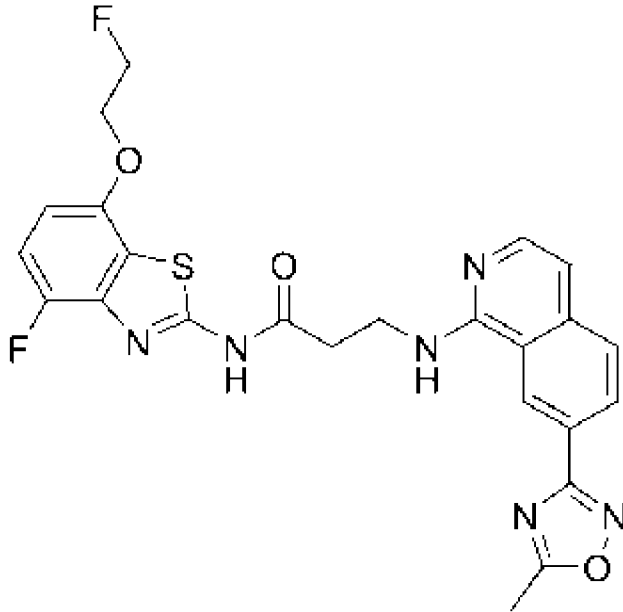
中之2-胺基-4-氟-1,3-苯并噻唑-7-醇(80.00 mg, 0.4343 mmol)之溶液中添加碳酸鉀(120.06 mg, 0.8687 mmol)。將此攪拌30分鐘，之後添加1-碘-3-氟丙烷(0.04 mL, 0.4343 mmol)。然後將此在N₂下攪拌7小時。將混合物用水(2 mL)稀釋，用2N HCl溶液酸化至pH 6及然後添加MeOH (20 mL)。將此裝載至5 g SCX-2管柱上，用MeOH洗滌及然後用2N NH₃之MeOH溶液溶離。將鹼性沖洗液在減壓下濃縮，得到呈暗灰色固體之4-氟-7-(3-氟丙氧基)-1,3-苯并噻唑-2-胺，70 mg (66%)。HPLC/MS m/z: 245.1 [M+H]⁺, Rt (R): 1.11 min。

【0300】 實例 56.2：向含於DMF (0.84 mL)中之3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]丙酸B2 (25.00 mg, 0.0838 mmol)及4-氟-7-(3-氟丙氧基)-1,3-苯并噻唑-2-胺(20.47 mg, 0.0838 mmol)之混合物中添加三乙胺(0.04 mL, 0.2514 mmol)及然後1-丙烷膦酸酐(50%含於DMF中) (0.10 mL, 0.1676 mmol)。將此混合物在70°C下在N₂下攪拌3天。添加另外2 eq. 1-丙烷膦酸酐(50%含於DMF中) (0.10 mL, 0.1676 mmol)及將此在70°C下在N₂下攪拌18小時。添加另外2 eq. 1-丙烷膦酸酐(50%含於DMF中) (0.10 mL, 0.1676 mmol)及將混合物在70°C下在N₂下攪拌4小時。將粗製物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體之N-[4-氟-7-(3-氟丙氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]丙醯胺，8.5 mg (19%)。HPLC/MS m/z: 525.2 [M+H]⁺, Rt (Z): 2.41 min。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 12.74 (s, 1H), 8.91-8.87 (m, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 8.04 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 10.5, 8.8 Hz, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 4.68 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H),

4.59 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.24 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.84 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.16 (dq, $J = 25.9, 6.0$ Hz, 2H)。

【0301】

實例57：N-[4-氟-7-(3-氟乙氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]丙醯胺



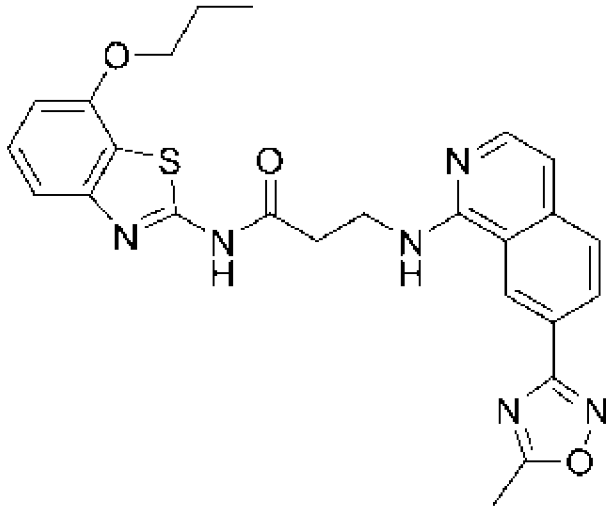
實例57.1：向在RT下在 N_2 下攪拌之含於DMF (4.01 mL, 0.1100M) 中之2-胺基-4-氟-1,3-苯并噻唑-7-醇(80.00 mg, 0.4343 mmol)之溶液中添加碳酸鉀(120.06 mg, 0.8687 mmol)。將此攪拌30分鐘，之後添加1-碘-3-氟乙烷(0.05 mL, 0.4343 mmol)。然後將此在 N_2 下攪拌25小時。將混合物用水(2 mL)稀釋，用2N HCl水溶液酸化至pH 6及然後添加MeOH (20 mL)。將此裝載至5 g SCX-2管柱上，用MeOH洗滌及然後用2N NH_3 之MeOH溶液溶離。將鹼性沖洗液在減壓下濃縮，得到呈暗灰色固體之4-氟-7-(2-氟乙氧基)-1,3-苯并噻唑-2-胺，93 mg (93%)。HPLC/MS m/z : 231.0 $[M+H]^+$, R_t (R): 0.96 min。

【0302】 實例 57.2：向含於DMF (0.50 mL) 中之3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]丙酸B2 (35.00 mg, 0.1173 mmol)及

4-氟-7-(2-氟乙氧基)-1,3-苯并噻唑-2-胺(32.42 mg, 0.1408 mmol)之混合物中添加1-丙烷膦酸酐(0.06 mL, 0.2347 mmol)。將此混合物在70°C下在N₂下攪拌3天。添加額外1-丙烷膦酸酐(50%含於DMF中) (0.06 mL, 0.2347 mmol)及將此在70°C下在N₂下攪拌3天。藉由NP矽膠管柱層析法(溶離劑: 0至10% MeOH / DCM)純化, 接著藉由逆相急驟層析法(溶離劑: 20至100% MeOH/H₂O)純化, 得到呈白色固體之N-[4-氟-7-(3-氟乙氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]丙醯胺, 22 mg (36%)。HPLC/MS m/z: 511.2 [M+H]⁺, Rt (Z): 2.25 min。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 12.74 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 10.5, 8.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 4.86-4.81 (m, 1H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 3.84 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H)。

【0303】 下列實例按照類似程序：

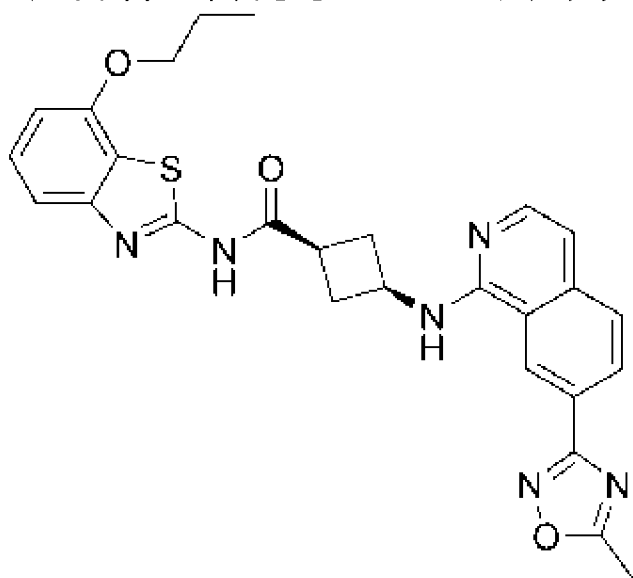
實例58：3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)-N-(7-丙氧基苯并[d]噻唑-2-基)丙醯胺



使用7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-胺[實例73.1]及3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]丙酸B2獲得。白色粉末(37 mg, 0.0757 mmol)。HPLC/MS m/z : 489.158 $[M+H]^+$, R_t (Z): 2.50 min。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 12.42 (s, 1H), 8.91-8.87 (m, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.5$, 1.6 Hz, 1H), 8.04 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 6.97 (dd, $J = 5.9$, 0.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 7.7$, 1.2 Hz, 1H), 4.12 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.84 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

【0304】

實例59：(1s,3s)-3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)-N-(7-丙氧基苯并[d]噻唑-2-基)環丁烷-1-甲醯胺

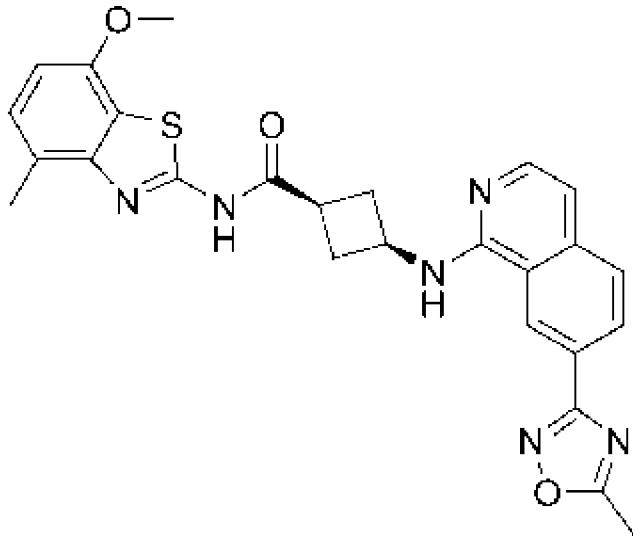


在RT下，在氬氣下，將3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]環丁烷甲酸B3 (46.72 mg, 0.1440 mmol)及BTFFH (91.09 mg, 0.2881 mmol)於DCM (0.53 mL, 0.1800M)中混合。添加DIPEA (0.11 mL, 0.6242 mmol)，及將反應混合物攪拌30分鐘。添加7-丙氧基-1,3-苯

并噻唑-2-胺[實例73.1] (0.07 mL, 0.0960 mmol), 接著DMF (0.010 mL)。將小瓶加蓋及將反應於微波中加熱至80°C持續1小時。藉由逆相急驟層析法(溶離劑: 20至70% MeOH/H₂O + 0.1%甲酸), 接著離子交換SCX-2層析法利用含2M NH₃之MeOH溶離純化, 得到呈無色油之3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]-N-(7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)環丁烷甲醯胺(15 mg, 29%, 0.0277 mmol)。HPLC/MS m/z: 515.185 [M+H]⁺, Rt (S): 2.74 min。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 12.36 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 4.76-4.66 (m, 1H), 4.13 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.19-3.07 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.63 (qd, *J* = 7.9, 2.5 Hz, 2H), 2.49-2.41 (m, 2H), 1.80 (sext, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

【0305】 下列實例按照類似程序：

實例60： (1*s*,3*s*)-N-(7-甲氧基-4-甲基苯并[d]噻唑-2-基)-3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)環丁烷-1-甲醯胺

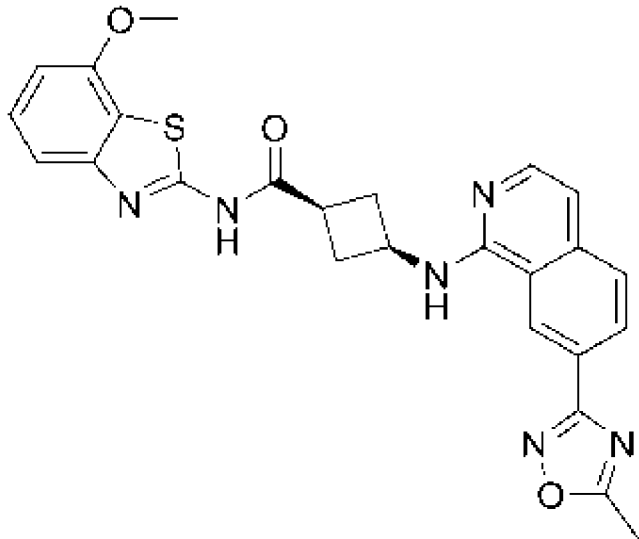


白色粉末, 10 mg, 0.0190 mmol。HPLC/MS m/z: 501.168 [M+H]⁺,
第 147 頁(發明說明書)

Rt (S): 2.34 min 。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 12.46 (s, 1H), 9.04-9.02 (m, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 5.9, 0.8 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.73 (ddt, *J* = 16.7, 9.3, 7.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.23-3.08 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.50 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 2.47 (dt, *J* = 11.6, 9.5 Hz, 2H) 。

【0306】

實例 61：(1*s*,3*s*)-N-(7-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)-3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)環丁烷-1-甲醯胺

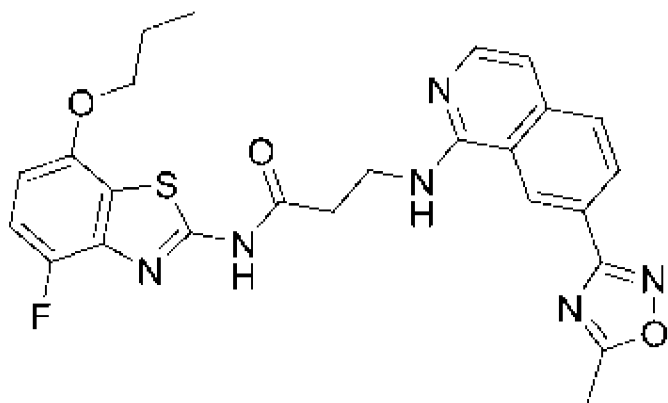


灰白色固體，32 mg，0.0645 mmol。HPLC/MS *m/z*: 487.154 [M+H]⁺, Rt (X): 2.68 min。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 2.47 (td, *J* = 2.5, 9.5 Hz, 2H), 2.63 (qd, *J* = 2.6, 7.8 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 3.16 (tt, *J* = 7.8, 9.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.74 (ddt, *J* = 7.4, 9.1, 16.7 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 1.1, 7.8 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.2 Hz,

1H), 8.14-8.17 (m, 1H), 9.03 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 12.38 (s, 1H)。

【0307】

實例62：N-(4-氟-7-丙氧基苯并[d]噻唑-2-基)-3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)丙醯胺



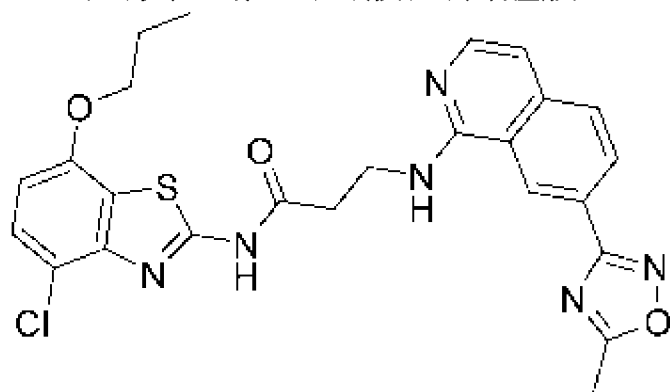
實例62.1：將含於乙腈(2.00 mL)中之2-胺基-4-氟苯并[d]噻唑-7-醇(200 mg, 1.09 mmol, 1.00 eq)、碳酸鉀(599 mg, 4.33 mmol, 3.99 eq)及1-碘丙烷(222 mg, 1.30 mmol, 1.20 eq)之混合物在50°C下攪拌12小時。於完成反應後，將混合物過濾。將濾液藉由管柱層析法(SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯= 10/1至2/1)純化，得到呈白色固體之4-氟-7-丙氧基苯并[d]噻唑-2-胺(160 mg, 707 μmol , 65%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d): $\delta = 6.96$ (dd, $J = 8.8, 10.4$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 3.2, 8.8$ Hz, 1H), 5.86 (br s, 2H), 4.03 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.84 (sext, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0308】 實例62.2：將含於二甲基甲醯胺(0.500 mL)中之3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)丙酸(60.0 mg, 201 μmol , 1.00 eq)、4-氟-7-丙氧基苯并[d]噻唑-2-胺(50.0 mg, 221 μmol , 1.10 eq)、丙基膦酸酐(256 mg, 402 μmol , 239 μL , 50%純度於二甲基甲醯胺中, 2.00 eq)之混合物在50°C下攪拌2小時。於完成反應後，將混合物倒

入飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)中及用乙酸乙酯(3 × 5 mL)萃取。將合併之有機層濃縮，得到殘留物。將殘留物藉由製備型 HPLC (管柱：Phenomenex Synergi C18 150*25 mm* 10 μm；流動相：[水(0.225%FA)-ACN]；B%: 20%至50%，10 min)純化及凍乾，得到呈白色固體之N-(4-氟-7-丙氧基苯并[d]噻唑-2-基)-3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)丙醯胺(25.37 mg，45.4 μmol，22%產率，99%純度)。HPLC/MS m/z: 507.1 [M+H]⁺, Rt (E): 0.87 min。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.72 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07-8.01 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.8, 10.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 4.10 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.87-3.80 (m, 2H), 2.94 (br t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0309】

實例63：N-(4-氯-7-丙氧基苯并[d]噻唑-2-基)-3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)丙醯胺



實例63.1：在20°C下，向含於丙酮(20 mL)中之硫氰酸鉀(1.36 g，14.0 mmol，1.10 eq)之溶液中添加含於丙酮(10 mL)中之乙醯氯(1.10 g，14.0 mmol，0.996 mL，1.10 eq)之溶液。將混合物在50°C下攪拌0.2小

時。然後向混合物中添加含於丙酮(20 mL)中之2-氯-5-甲氧基苯胺(2.00 g, 12.7 mmol, 1.00 eq)之溶液。將所得混合物在50°C下攪拌0.5小時。然後將混合物倒入水(200 mL)中及過濾。將濾餅在減壓下乾燥, 得到殘留物。將殘留物用甲醇(10 mL)稀釋及向混合物中添加碳酸鉀(3.51 g, 25.4 mmol, 2.00 eq)。將混合物在25°C下攪拌12小時。將混合物倒入水(200 mL)中及過濾。將濾餅在減壓下乾燥, 得到呈黃色固體之1-(2-氯-5-甲氧基苯基)硫脲(2.00 g, 9.23 mmol, 72%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.27 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H)。

【0310】實例63.2: 在0°C下, 向含於乙酸(15 mL)中之1-(2-氯-5-甲氧基苯基)硫脲(1.50 g, 6.92 mmol, 1.00 eq)之溶液中添加溴(608 mg, 3.81 mmol, 196 μL, 0.55 eq)。將混合物在20°C下攪拌2小時。將混合物過濾, 及將濾餅在減壓下乾燥, 得到呈黃色固體之4-氯-7-甲氧基苯并[d]噻唑-2-胺(1.50 g, 粗製物)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.86 (br s, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H)。

【0311】實例63.3: 在0°C下, 向含於二氯甲烷(10 mL)中之4-氯-7-甲氧基苯并[d]噻唑-2-胺(1.70 g, 7.92 mmol, 1.00 eq)之溶液中添加三溴化硼(9.92 g, 39.6 mmol, 3.82 mL, 5.00 eq)。將混合物在30°C下攪拌12小時。然後將混合物在0°C下小心倒入甲醇(50 mL)中。將混合物在減壓下濃縮, 得到殘留物。將殘留物藉由逆相管柱層析法(C18, 40 g; 條件: 水/乙腈= 1/0至0/1, 0.1%甲酸)純化, 得到呈黃色固體之2-胺基-4-氯苯并[d]噻唑-7-醇(1.10 g, 5.48 mmol, 69%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.30 (br s, 1H), 7.94 (br s, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.51 (d,

$J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H)。

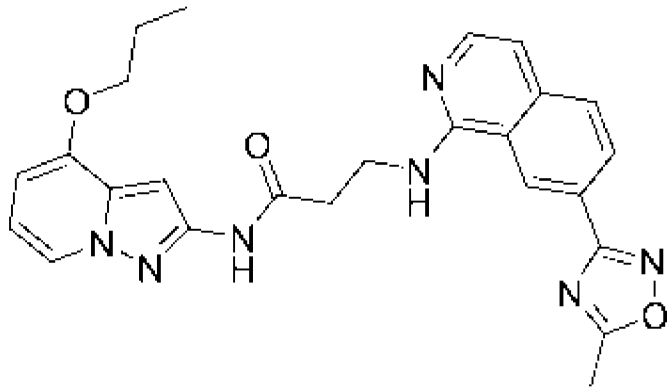
【0312】 實例63.4：向含於二甲基甲醯胺(5 mL)中之2-胺基-4-氯苯并[d]噻唑-7-醇(0.400 g, 1.99 mmol, 1.00 eq)之溶液中添加碳酸鉀(551 mg, 3.99 mmol, 2.00 eq)及1-碘丙烷(407 mg, 2.39 mmol, 234 μL , 1.20 eq)。將混合物在30°C下攪拌12小時。然後將混合物過濾。將濾液藉由逆相管柱層析法(C18, 120 g; 條件：水/乙腈= 1/0至0/1, 0.1%甲酸)純化，得到呈白色固體之4-氯-7-丙氧基苯并[d]噻唑-2-胺(0.24 g, 989 μmol , 49%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.82 (s, 2H), 7.21 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.67 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.04 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 1.80-1.65 (m, 2H), 0.97 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 3H)。

【0313】 實例63.5：向含於二甲基甲醯胺(3 mL)中之4-氯-7-丙氧基苯并[d]噻唑-2-胺(100 mg, 412 μmol , 1.00 eq)及3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)丙酸B2 (123 mg, 0.412 mmol, 1.00 eq)之溶液中添加1-甲基咪唑(67.7 mg, 0.824 mmol, 65.7 μL , 2.00 eq)及六氟磷酸N,N,N,N-四甲基氯甲醯銨(347 mg, 1.24 mmol, 3.00 eq)。將混合物在30°C下攪拌4小時。然後將混合物過濾，將濾液藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge 150*25 mm* 5 μm ; 流動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%：58%至88%, 9 min)純化及凍乾，得到呈白色固體之N-(4-氯-7-丙氧基苯并[d]噻唑-2-基)-3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)丙醯胺(24 mg, 45.43 μmol , 11%產率, 99%純度)。HPLC/MS m/z : 523.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t (E): 0.87 min。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.84 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.15 (br d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.03 (br t, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.43 (br

d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.97 (br d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.90 (br d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.12 (br t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.90-3.76 (m, 2H), 2.93 (br t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.72-2.65 (m, 3H), 1.79 (qd, $J = 6.8, 13.8$ Hz, 2H), 1.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

【0314】

實例64：3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)-N-(4-丙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基)丙醯胺



實例64.1：向含於DMF (90 mL)中之2-溴吡啶-3-醇(12.0 g, 69.0 mmol, 1.00 eq)之溶液中添加碳酸鉀(11.4 g, 82.8 mmol, 1.20 eq)。將混合物在90°C下攪拌1小時。向混合物中添加1-碘丙烷(21.1 g, 124 mmol, 1.80 eq)。將混合物在90°C下攪拌3小時。將混合物用飽和氯化銨水溶液(100 mL)稀釋及用乙酸乙酯(3 × 80 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到呈棕色油之2-溴-3-丙氧基吡啶(14.0 g, 64.8 mmol, 93%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d): δ 7.95 (dd, $J = 1.5, 4.6$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 1.4, 8.2$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 4.6, 8.2$ Hz, 1H), 4.06 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.86-1.64 (m, 2H), 1.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

【0315】 實例64.2：在-78°C下，向含於四氫呋喃(100 mL)中之乙腈

(3.06 g, 74.5 mmol, 2.80 eq)之溶液中逐滴添加正丁基鋰(2.5M含於己烷中, 74.5 mmol, 29.8 mL, 2.80 eq)。將混合物在-78°C下攪拌0.2小時。向混合物中添加含於四氫呋喃(10 mL)中之2-溴-3-丙氧基-吡啶(5.75 g, 26.6 mmol, 1.00 eq)之溶液。將混合物在-78°C下攪拌1小時, 升溫至0°C並在0°C下攪拌3小時。將混合物用飽和氯化銨水溶液(20 mL)稀釋及用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾並在減壓下濃縮, 得到殘留物。將殘留物藉由管柱層析法(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯= 10/1至0/1)純化, 得到呈黃色油之2-(3-丙氧基吡啶-2-基)乙腈(5.00 g, 粗製物)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.10 (dd, *J* = 1.3, 4.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 1.3, 8.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 4.7, 8.3 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 4.03-4.01 (m, 2H), 1.77 (s, 2H), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

【0316】 實例64.3：在0°C下, 向含於二噁烷(20 mL)中之(1*E*)-*N*-(2,4,6-三甲基苯基)磺醯氧基乙醯亞胺酸乙酯(10.0 g, 35.0 mmol, 1.00 eq)之溶液中添加高氯酸(9.32 g, 64.9 mmol, 5.61 mL, 70%純度, 1.85 eq)。然後將混合物在0°C下攪拌0.5小時。將溶液用冰水(30 mL)稀釋及過濾。將濾餅用二氯甲烷(50 mL)萃取。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥及過濾, 得到呈無色溶液之含於二氯甲烷(0.6M, 50 mL)中之*O*-(均三甲苯基磺醯基)脛胺(6.50 g)之溶液。將其直接用於下個步驟。

【0317】 實例64.4：向含於二氯甲烷(15 mL)中之胺基2,4,6-三甲基苯磺酸鹽(0.600M, 15.3 mmol, 25.5 mL, 1.35 eq)之溶液中添加2-(3-丙氧基吡啶-2-基)乙腈(2.00 g, 11.4 mmol, 1.00 eq)。將混合物在20°C下攪拌2小時。將混合物在減壓下濃縮, 得到呈棕色油之1-胺基-2-(氰基甲基)-

3-丙氧基吡啶-1-鎢2,4,6-三甲基苯磺酸鹽(5.00 g，粗製物)。將其直接用於下個步驟。

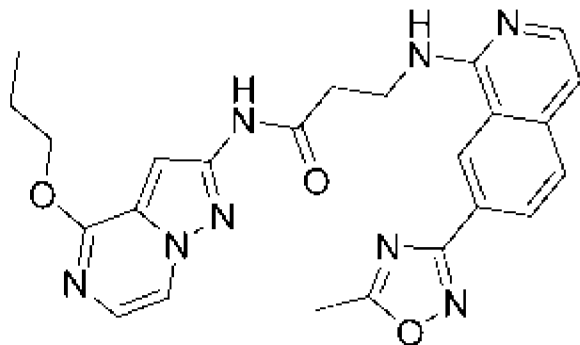
【0318】 實例64.5：向含於甲醇(60 mL)中之1-胺基-2-(氰基甲基)-3-丙氧基吡啶-1-鎢2,4,6-三氟苯磺酸鹽之溶液中添加碳酸鉀(2.82 g，20.4 mmol，2.00 *eq*)。將混合物在20℃下攪拌12小時。將混合物在減壓下濃縮，得到殘留物。將殘留物藉由管柱層析法(SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯= 5/1至1/1)、逆相管柱層析法(C18，40 g；條件：水/乙腈= 1/0至0/1，0.1%甲酸)純化並在減壓下濃縮，得到呈黃色油之4-丙氧基吡啶并[1,5-*a*]吡啶-2-胺(0.130 g，粗製物)。 ^1H NMR (400 MHz， CDCl_3 -*d*): δ 7.81 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.45-6.39 (m, 1H), 6.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.01-3.98 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.07-1.04 (m, 3H)。

【0319】 實例64.6：向含於DMF (1 mL)中之3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)丙酸B2 (46.8 mg，0.157 mmol，1.00 *eq*)、4-丙氧基吡啶并[1,5-*a*]吡啶-2-胺(30.0 mg，0.157 mmol，1.00 *eq*)及1-甲基咪唑(51.5 mg，0.628 mmol，50.0 μL ，4.00 *eq*)之溶液中添加六氟磷酸 N,N,N,N -四甲基氯甲醯銨(132 mg，0.471 mmol，3.00 *eq*)。將混合物在20℃下攪拌12小時。合併反應混合物之三個批次並在減壓下濃縮，得到殘留物。將殘留物藉由製備型TLC (乙酸乙酯/甲醇= 20/1)、製備型HPLC (管柱：Shim-pack C18 150*25*10 μm ；流動相：[水(0.225%FA)-ACN]；B%：21%至51%，10 min)純化及凍乾，得到呈白色固體之3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)-*N*-(4-丙氧基吡啶并[1,5-*a*]吡啶-2-基)丙醯胺(9.78 mg，18.52 μmol ，3.93%產率，98%純度，甲酸鹽)。 HPLC/MS m/z : 472.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t (E): 0.83 min。 ^1H NMR (400

MHz, DMSO- d_6): δ 10.91 (br s, 1H), 9.11 (br s, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.74-6.67 (m, 1H), 6.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.07 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.85 (br d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.89 (br s, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

【0320】

實例65：3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)-N-(4-丙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基)丙醯胺



向含於乙腈(60 mL)中之3-硝基-1*H*-吡啶-5-甲酸(6.00 g, 38.2 mmol, 1.00 eq)之溶液中添加1,1-碳二咪唑(7.43 g, 45.8 mmol, 1.20 eq)。將混合物在60°C下攪拌3小時。向混合物中添加2,2-二甲氧基乙胺(4.02 g, 38.2 mmol, 1.00 eq)及將混合物在60°C下攪拌12小時。將混合物濃縮，得到殘留物。將殘留物溶解於乙酸乙酯(60 mL)中及用鹽酸水溶液(1M, 3 × 20 mL)洗滌。分離有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到呈黃色固體之*N*-(2,2-二甲氧基乙基)-3-硝基-1*H*-吡啶-5-甲醯胺(6.00 g, 24.6 mmol, 64%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 14.82 (br s, 1H), 8.90 (br t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.49 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.31 (s, 6H)。

【0321】 實例65.2：將含於鹽酸(5.00M, 20 mL)中之*N*-(2,2-二甲氧

基乙基)-3-硝基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺(6.00 g, 24.57 mmol, 1.00 *eq*)之溶液在20°C下攪拌12小時。將混合物過濾。將濾餅在減壓下濃縮，得到呈白色固體之7-羥基-2-硝基-6,7-二羥吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4(5*H*)-酮(5.00 g, 粗製物)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.57 (br d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.85 (br d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.89 (br s, 1H), 3.87 (dd, *J* = 2.9, 13.9 Hz, 1H), 3.67-3.42 (m, 1H)。

【0322】 實例65.3：向含於甲苯(50 mL)中之7-羥基-2-硝基-6,7-二羥吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4(5*H*)-酮(2.00 g, 10.1 mmol, 1.00 *eq*)之溶液中添加亞硫醯氯(2.40 g, 20.2 mmol, 2.00 *eq*)及二甲基甲醯胺(73.8 mg, 1.01 mmol, 0.10 *eq*)。將混合物在125°C下攪拌12小時。於冷卻至室溫後，將混合物過濾。將濾餅用乙腈(5 mL)及二甲基甲醯胺(1.5 mL)研磨，得到呈黃色固體之2-硝基吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇(1.60 g, 粗製物)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.75 (br d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H)。

【0323】 實例65.4：向含於三氯化磷(6 mL)中之2-硝基吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4-醇(0.800 g, 4.44 mmol, 1.00 *eq*)之溶液中添加二甲基甲醯胺(16.2 mg, 0.05 *eq*)。將混合物在100°C下攪拌12小時。將混合物倒入水(20 mL)中及將pH用碳酸鈉調整至pH 8。將混合物用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3 × 20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到呈黃色固體之4-氯-2-硝基吡唑并[1,5-*a*]吡啶(0.600 g, 粗製物)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.03 (dd, *J* = 0.9, 4.8 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H)。

【0324】 實例65.5：在0°C下，向含於四氫呋喃(20 mL)中之丙-1-醇

(363 mg, 6.04 mmol, 2.00 eq)之溶液中添加氫化鈉(266 mg, 6.65 mmol, 60%純度, 2.20 eq)。將混合物在20°C下攪拌0.5小時。向混合物中添加4-氯-2-硝基吡啶并[1,5-*a*]吡啶(0.600 g, 3.02 mmol, 1.00 eq)。將混合物在20°C下攪拌2小時。將混合物用飽和氯化銨水溶液(20 mL)稀釋及用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3 × 20 mL)洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾並在減壓下濃縮, 得到呈黃色固體之2-硝基-4-丙氧基吡啶并[1,5-*a*]吡啶(0.6 g, 2.70 mmol, 89%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.54 (dd, *J* = 0.8, 4.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 4.46 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.03-0.98 (m, 3H)。

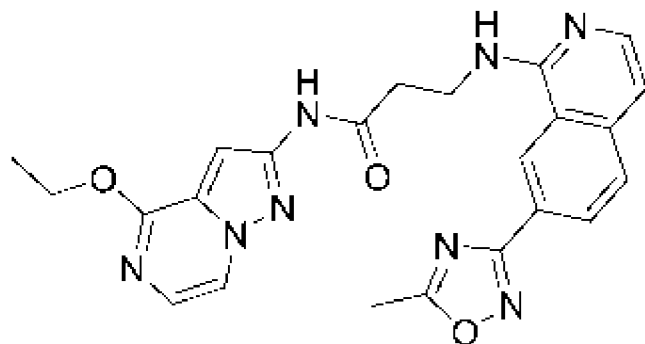
【0325】 實例65.6: 向含於甲醇(8 mL)及水(8 mL)中之2-硝基-4-丙氧基吡啶并[1,5-*a*]吡啶(300 mg, 1.35 mmol, 1.00 eq)之溶液中添加鐵粉(377 mg, 6.75 mmol, 5.00 eq)及氯化銨(361 mg, 6.75 mmol, 5.00 eq)。將混合物在80°C下攪拌3小時。將混合物過濾。將濾液在減壓下濃縮, 得到殘留物。將殘留物藉由逆相管柱層析法(C18, 40 g; 條件: 水/乙腈= 1/0至0/1, 0.1%鹽酸)純化並在減壓下濃縮, 得到呈黃色固體之4-丙氧基吡啶并[1,5-*a*]吡啶-2-胺(200 mg, 1.04 mmol, 77%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.01 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.33 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.84-1.68 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

【0326】 實例65.7: 向含於DMF (1 mL)中之3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)丙酸B2 (15.5 mg, 52.0 μmol, 1.00 eq)、4-丙氧基吡啶并[1,5-*a*]吡啶-2-胺(10 mg, 52.02 μmol, 1.00 eq)及1-甲基咪

唑(12.8 mg, 156 μmol , 3.00 *eq*)之溶液中添加六氟磷酸*N*-(氯(二甲胺基)亞甲基)-*N*-甲基甲銨(V) (29.2 mg, 104.05 μmol , 2.00 *eq*)。將混合物在 20°C 下攪拌 12 小時。合併反應混合物之四個批次並在減壓下濃縮，得到殘留物。將殘留物藉由製備型 TLC (乙酸乙酯/甲醇 = 20/1)、製備型 HPLC (管柱：Shim-pack C18 150*25*10 μm ；流動相：[水(0.225%FA)-ACN]；B%：19%至52%，11 min)純化及凍乾，得到呈白色固體之 3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)-*N*-(4-丙氧基吡唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)丙醯胺(9.47 mg, 19.0 μmol , 9%產率，95%純度)。HPLC/MS *m/z*: 473.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, *Rt* (E): 0.82 min。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.17 (s, 1H), 9.23 (br s, 1H), 8.55-8.39 (m, 1H), 8.21 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.13 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (br d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.33 (br d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.39 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.89 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.96 (br t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.84-1.75 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

【0327】

實例66：N-(4-乙氧基吡唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)-3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)丙醯胺

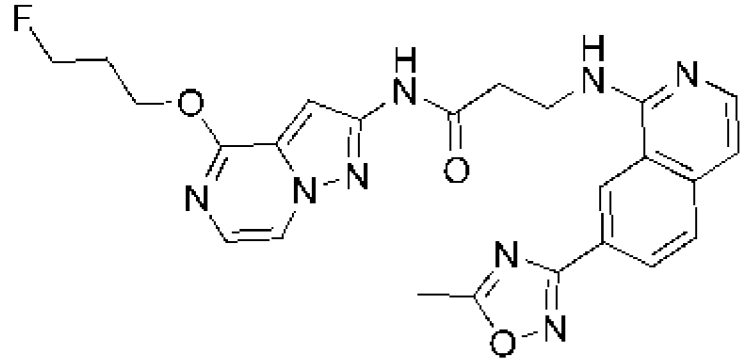


4-乙氧基吡唑并[1,5-*a*]吡啶-2-胺(0.16 g, 898 μmol)藉由與實例65類似程序使用乙醇製備。向含於二甲基甲醯胺(5.00 mL)中之4-乙氧基吡唑

并[1,5-*a*]吡啶-2-胺(70.0 mg , 393 μmol , 1.00 *eq*)及3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)丙酸(105 mg , 354 μmol , 0.900 *eq*)之溶液中添加丙基膦酸酐(500 mg , 786 μmol , 467 μL , 50%含於二甲基甲醯胺中 , 2.00 *eq*)。將混合物在30℃下攪拌12小時。將混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)稀釋及用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3 × 20 mL)洗滌 , 經無水硫酸鈉乾燥 , 過濾並在減壓下濃縮 , 得到殘留物。將殘留物藉由製備型HPLC(管柱 : Phenomenex Synergi C18 150*25 mm* 10 μm ; 流動相 : [水(0.225%FA)-ACN] ; B% : 13%至43% , 10 min)純化及凍乾 , 得到呈白色固體之*N*-(4-乙氧基吡啶并[1,5-*a*]吡啶-2-基)-3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)丙醯胺(66.32 mg , 143 μmol , 36%產率 , 99%純度)。HPLC/MS *m/z*: 459.2 [M+H]⁺, Rt (E): 0.77 min。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.03 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.17-8.11 (m, 1H), 7.99 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.48 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.84-3.75 (m, 2H), 2.83 (br t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

【0328】

實例67： *N*-(4-(3-氟丙氧基)吡啶并[1,5-*a*]吡啶-2-基)-3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)丙醯胺



實例67.1：將含於乙腈(6.00 mL)中之4-氯-2-硝基-吡啶并[1,5-*a*]吡啶[實例65] (300 mg, 1.51 mmol, 1.00 *eq*)、碳酸鉀(985 mg, 3.02 mmol, 2.00 *eq*)及3-氟丙-1-醇(142 mg, 1.81 mmol, 1.20 *eq*)之混合物在50°C下攪拌2小時。於完成反應後，將混合物過濾及將濾液濃縮，得到殘留物。將殘留物藉由管柱層析法(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯= 6/1至2/1)純化，得到呈黃色固體之4-(3-氟丙氧基)-2-硝基吡啶并[1,5-*a*]吡啶(180 mg, 749 μmol, 49%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ 8.06 (dd, *J* = 0.8, 4.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.74 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.70 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.62 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.36-2.21 (m, 2H)。

【0329】 實例67.2：將含於乙酸乙酯(10.0 mL)中之4-(3-氟丙氧基)-2-硝基-吡啶并[1,5-*a*]吡啶(170 mg, 708 μmol, 1.00 *eq*)及活性炭載鈀(17.0 mg, 10%純度，濕)之混合物在25°C下在氫氣氛圍(15 Psi)下攪拌2小時。於完成反應後，將混合物過濾及將濾液濃縮，得到呈黃色油之4-(3-氟丙氧基)吡啶并[1,5-*a*]吡啶-2-胺(140 mg, 666 μmol, 94%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ 7.76 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.71 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.62-4.57 (m, 3H), 2.31-2.17 (m, 2H)。

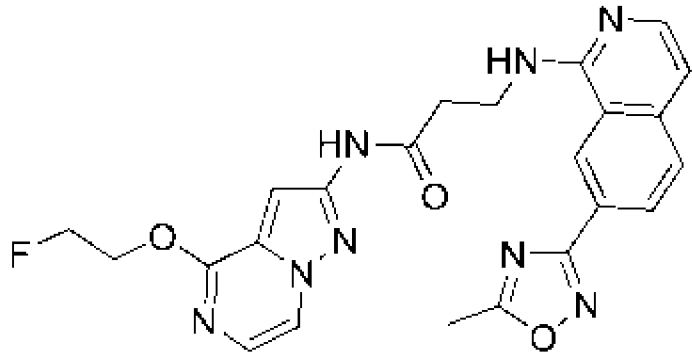
【0330】 實例67.3：將含於DMF (0.500 mL)中之3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)丙酸B2 (50.0 mg, 167 μmol, 1.00 *eq*)、丙基膦酸酐(213 mg, 335 μmol, 50%含於DMF中, 2.00 *eq*)及4-(3-氟丙氧基)吡啶并[1,5-*a*]吡啶-2-胺(38.8 mg, 184 μmol, 1.10 *eq*)之混合物在40°C下攪拌2小時。於完成反應後，將混合物倒入飽和碳酸氫鈉水溶液

(6 mL)中及用乙酸乙酯(3 × 4 mL)萃取。將合併之有機層濃縮，得到殘留物。將殘留物藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge 150*25 mm* 5 μm；流動相：[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN]；B%：42%至72%，10 min)純化及凍乾，得到呈黃色固體之*N*-(4-(3-氟丙氧基)吡啶并[1,5-*a*]吡啶-2-基)-3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)丙醯胺(42.53 mg，85.8 μmol，51%產率，99%純度)。HPLC/MS *m/z*: 494.4 [M+H]⁺, Rt (G): 0.90 min。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.04 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.23 (dd, *J* = 0.8, 4.8 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 8.04-7.96 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.69 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.57 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.54 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.84-3.77 (m, 2H), 2.83 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.22 (quin, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.16 (quin, *J* = 6.0 Hz, 1H)。

【0331】 藉由類似程序製備下列實例。

【0332】

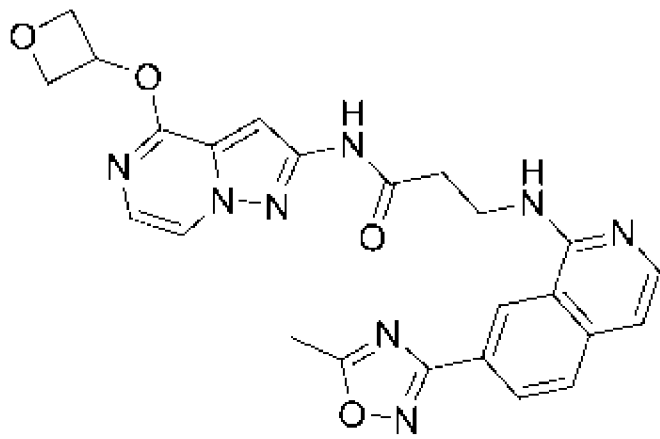
實例68：*N*-(4-(2-氟乙氧基)吡啶并[1,5-*a*]吡啶-2-基)-3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)丙醯胺



MHz, DMSO-d₆): δ 11.06 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 8.04-7.92 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.92-4.85 (m, 1H), 4.81-4.70 (m, 2H), 4.68-4.63 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 2H), 2.83 (br t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H)。

【0333】

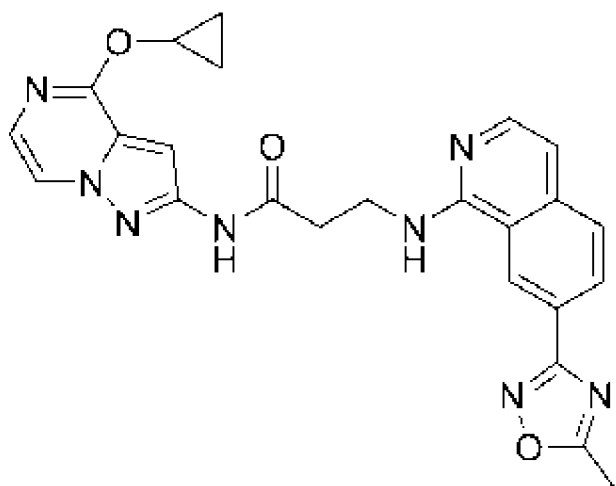
實例69：3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)-N-(4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基)丙醯胺



白色固體，3.29 mg，6.70 μ mol，99%純度。HPLC/MS m/z : 487.4 [M+H]⁺, Rt (G): 0.86 min。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.07 (s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 8.30-8.24 (m, 1H), 8.19-8.10 (m, 1H), 8.04-7.95 (m, 2H), 7.92-7.81 (m, 1H), 7.33 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.04-6.91 (m, 1H), 5.78-5.68 (m, 1H), 4.97-4.91 (m, 2H), 4.70-4.65 (m, 2H), 3.85-3.79 (m, 2H), 2.87-2.82 (m, 2H), 2.70 (s, 3H)。

【0334】

實例70：N-(4-環丙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)丙醯胺

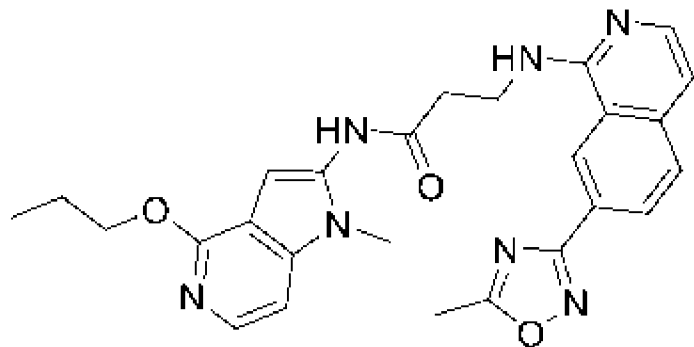


在氬氣下，在環境溫度下，將4-(環丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-胺 (20.00 mg, 0.1052 mmol)、3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異噁嗪基]胺基]丙酸B2 (34.50 mg, 0.1157 mmol)、EDC (40.32 mg, 0.2103 mmol)、HOBt (32.21 mg, 0.2103 mmol)及DIPEA (0.04 mL, 0.2103 mmol)於無水DMF (0.53 mL, 0.2000M)中混合。將反應混合物加熱至70°C持續24小時。將粗製反應混合物直接藉由製備型HPLC (AccqPrep, 聚焦梯度, 34至44% MeOH /水, pH 3)純化, 得到呈灰白色固體之N-[4-(環丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異噁嗪基]胺基]丙醯胺(5.3 mg, 10%, 0.0109 mmol)。HPLC/MS m/z : 471.189 $[M+H]^+$, R_t (Z): 2.19 min。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 11.04 (s, 1H), 8.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 4.7, 1.0 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.96-8.01 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.96 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.45 (tt, J = 6.2, 3.3 Hz, 1H), 3.77-3.83 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 0.78-0.86 (m, 4H)。

【0335】

實例71：3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異噁嗪-1-基)胺基)-N-(1-

甲基-4-丙氧基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基)丙醯胺



實例71.1：向含於*N,N*-二甲基乙醯胺(9.00 mL)中之4-氯-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-甲酸甲酯(900 mg, 4.27 mmol, 1.00 eq)及碳酸銨(2.78 g, 8.55 mmol, 2.00 eq)之混合物中添加碘甲烷(728 mg, 5.13 mmol, 1.20 eq)。將混合物在25°C下攪拌2小時。於完成反應後，將混合物用飽和氯化銨水溶液(30 mL)淬滅及用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。將合併之有機層濃縮，得到殘留物。將殘留物用甲基第三丁基醚(20 mL)研磨10分鐘。將懸浮液過濾，及將濾餅乾燥，得到呈黃色固體之4-氯-1-甲基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-甲酸甲酯(930 mg, 4.14 mmol, 96%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ 8.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.96 (s, 3H)。

【0336】實例71.2：向含於乙酸(7.00 mL)中之4-氯-1-甲基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-甲酸甲酯(700 mg, 3.12 mmol, 1.00 eq)之懸浮液中添加乙酸銨(480 mg, 6.23 mmol, 2.00 eq)。將混合物在120°C下攪拌12小時。於完成反應後，將混合物濃縮，得到殘留物。將殘留物在25°C下用水(5 mL)研磨0.5小時。將懸浮液過濾，及將濾餅乾燥，得到呈棕色固體之4-羥基-1-甲基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-甲酸甲酯(600 mg, 2.91 mmol, 93%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.02 (br s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.58 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.81 (s,

3H)。

【0337】 實例71.3：將含於氯仿(7.00 mL)中之4-羥基-1-甲基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-甲酸甲酯(700 mg, 3.39 mmol, 1.00 *eq*)、碳酸銀(1.87 g, 6.79 mmol, 2.00 *eq*)及1-碘丙烷(866 mg, 5.09 mmol, 1.50 *eq*)之混合物在65°C下攪拌1小時。於完成反應後，將混合物過濾及將濾液濃縮，得到殘留物。將殘留物藉由管柱層析法(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=15/1至4/1)純化，得到呈白色固體之1-甲基-4-丙氧基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-甲酸甲酯(500 mg, 2.01 mmol, 59%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ 7.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 1.88 (sext, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

【0338】 實例71.4：將含於四氫呋喃(200 μ L)及水(200 μ L)之混合溶劑中之1-甲基-4-丙氧基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-甲酸甲酯(480 mg, 1.93 mmol, 1.00 *eq*)及氫氧化鋰單水合物(163 mg, 3.87 mmol, 2.00 *eq*)之混合物在30°C下攪拌12小時。將混合物濃縮以移除四氫呋喃及用水(10 mL)稀釋。藉由添加鹽酸(1M)將水相之pH調整至約4。將白色固體沉澱及過濾。將濾餅乾燥，得到呈白色固體之1-甲基-4-丙氧基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-甲酸(400 mg, 1.71 mmol, 88%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.31 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.29-7.14 (m, 2H), 4.38 (br t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.84-1.71 (m, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0339】 實例71.5：將含於第三丁醇(2.00 mL)中之1-甲基-4-丙氧基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-甲酸(200 mg, 854 μ mol, 1.00 *eq*)、二苯基膦

醯基疊氮化物(352 mg, 1.28 mmol, 1.50 eq)及三乙胺(259 mg, 2.56 mmol, 3.00 eq)之混合物在100°C下攪拌12小時。將混合物濃縮，得到殘留物及藉由急驟矽膠層析法(溶離劑：0至45%乙酸乙酯/石油醚，梯度25 mL/min)純化，得到呈無色油之(1-甲基-4-丙氧基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯(140 mg, 458 μmol, 53%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ 7.83 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.33-6.17 (m, 1H), 4.39 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 1.85 (sext, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

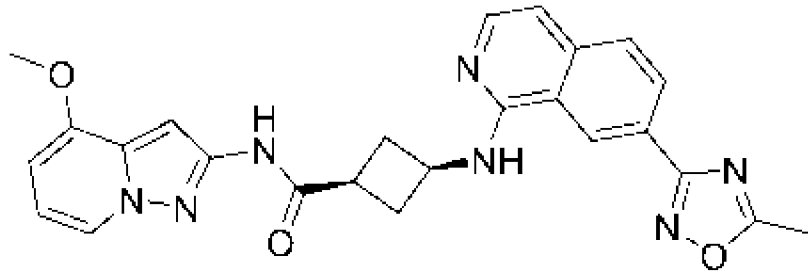
【0340】實例71.6：將含於鹽酸/乙酸乙酯(4M, 500 μL)中之(1-甲基-4-丙氧基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯(140 mg, 458 μmol, 1.00 eq)之混合物在25°C下攪拌1小時。將混合物濃縮，得到呈白色固體之1-甲基-4-丙氧基-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-胺(110 mg, 粗製物，鹽酸鹽)。HPLC/MS *m/z*: 206.2 [*M*+*H*]⁺, *R*_t (F): 0.75 min。

【0341】實例71.7：將含於DMF (2.00 mL)中之3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)丙酸B2 (85.0 mg, 285 μmol, 1.00 eq)、1-甲基-4-丙氧基-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-2-胺(58.5 mg, 285 μmol, 1.00 eq)及丙基膦酸酐(181 mg, 285 μmol, 169 μL, 50%含於DMF中, 1.00 eq)之混合物在30°C下攪拌2小時。於完成反應後，將混合物倒入飽和碳酸氫鈉水溶液(7 mL)中及用乙酸乙酯(3 × 4 mL)萃取。將合併之有機層濃縮，得到殘留物。將殘留物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3 μm；流動相：[水(10 mM NH₄HCO₃) - ACN]；B%：32%至62%，8 min)純化及凍乾，得到呈粉色固體之3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)-*N*-(1-甲基-4-丙氧基-1*H*-吡

咯并[3,2-*c*]吡啶-2-基)丙醯胺(18.75 mg, 38.2 μ mol, 13%產率, 99%純度)。HPLC/MS m/z : 486.2 $[M+H]^+$, R_t (E): 0.74 min。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.01 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.16 (dd, $J = 1.2, 8.4$ Hz, 1H), 8.07-7.97 (m, 2H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.31 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.87-3.79 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.84 (br t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.75 (sext, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0342】

實例72：(*順式*)-*N*-(4-甲氧基吡啶并[1,5-*a*]吡啶-2-基)-3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)環丁烷甲醯胺



實例72.1：在-78°C下，向含於四氫呋喃(10 mL)中之乙腈(769 mg, 18.7 mmol, 4.40 eq)之溶液中逐滴添加正丁基鋰(2.50M, 6.81 mL, 17.0 mmol, 4.00 eq)。將混合物在-78°C下攪拌0.2小時。向混合物中添加含於四氫呋喃(3 mL)中之2-溴-3-甲氧基-吡啶(0.800 g, 4.25 mmol, 1.00 eq)之溶液。將混合物在-78°C下攪拌1小時。然後將混合物升溫至0°C並在0°C下攪拌3小時。將混合物用飽和氯化銨水溶液(20 mL)稀釋及用乙酸乙酯(3 $\times$ 20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3 $\times$ 20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到殘留物。將殘留物藉由管柱層析法(SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯= 10/1至0/1)及製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3 μ m；流動相：[水(10 mM NH_4HCO_3)-

ACN]；B%：6%至36%，8 min)純化，得到呈黃色固體之2-(3-甲氧基吡啶-2-基)乙腈(0.300 g，2.02 mmol，47%產率)。¹H NMR (400 MHz，氯仿-d): δ 8.19 (dd, $J = 1.3, 4.7$ Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.91 (s, 3H)。

【0343】實例72.2：向含於二氯甲烷(15 mL)中之*O*-(均三甲苯磺醯基)脛胺[實例64.3] (0.140M，14.5 mL，2.03 mmol，1.20 *eq*)之溶液中添加2-(3-甲氧基-2-吡啶基)乙腈(0.250 g，1.69 mmol，1.00 *eq*)。將混合物在20°C下攪拌12小時。將混合物濃縮，得到呈棕色油之2,4,6-三甲基苯磺酸1-胺基-2-(氰基甲基)-3-甲氧基吡啶-1-鎂(0.600 g，粗製物)。將其直接用於下個步驟。HPLC/MS m/z : 164.0 [M+H]⁺, R_t (G): 0.67 min。

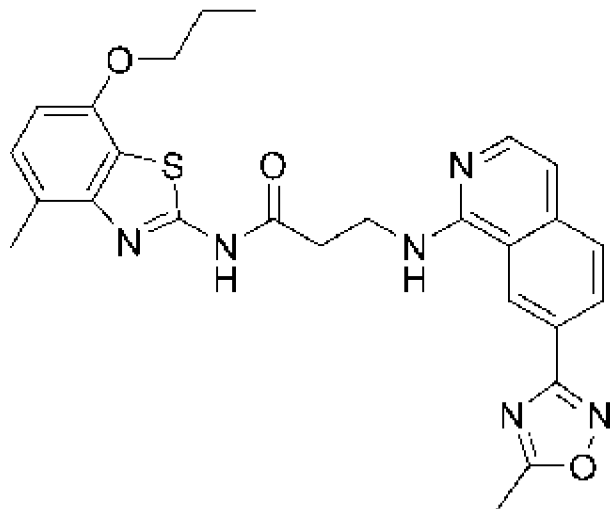
【0344】實例72.3：向含於甲醇(10 mL)中之2,4,6-三甲基苯磺酸1-胺基-2-(氰基甲基)-3-甲氧基吡啶-1-鎂(0.600 g，1.65 mmol，1.00 *eq*)之溶液中添加碳酸鉀(570 mg，4.13 mmol，2.50 *eq*)。將混合物在20°C下攪拌12小時。將混合物在減壓下濃縮，得到殘留物。將殘留物藉由管柱層析法(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯= 5/1至1/1)純化，得到呈黃色固體之4-甲氧基吡啶并[1,5-*a*]吡啶-2-胺(75.0 mg，460 μ mol，28%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.89-7.87 (m, 1H), 6.47-6.42 (m, 2H), 5.62 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)。

【0345】實例72.4：向含於二甲基甲醯胺(2 mL)中之(順式)-3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)環丁烷甲酸B3 (139 mg，429 μ mol，1.00 *eq*)、六氟磷酸*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎂及二異丙基乙胺(166 mg，1.29 mmol，3.00 *eq*)之溶液中添加4-甲氧基吡啶并[1,5-*a*]吡啶-2-胺(70.0 mg，429 μ mol，1.00 *eq*)。將混合物在

20°C下攪拌12小時。將混合物過濾。將濾液藉由製備型HPLC (管柱：Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 μm；流動相：[水(0.225%甲酸)-ACN]；B%：25%至45%，10 min)、製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3 μm；流動相：[水(10 mM NH₄HCO₃)-ACN]；B%：30%至60%，8 min)純化及凍乾，得到呈粉色固體之(順式)-N-(4-甲氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)環丁烷甲醯胺(29.0 mg，61.2 μmol，14%產率，99%純度)。HPLC/MS m/z: 470.3 [M+H]⁺, Rt (G): 1.00 min。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.72 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.19-8.06 (m, 3H), 7.96 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.77-6.70 (m, 1H), 6.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.75-4.58 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.12-2.98 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.48-2.36 (m, 2H)。

【0346】

實例73：3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)-N-(4-甲基-7-丙氧基苯并[d]噻唑-2-基)丙醯胺



實例73.1：在RT下，在氬氣下，將2-胺基-4-甲基-1,3-苯并噻唑-7-醇

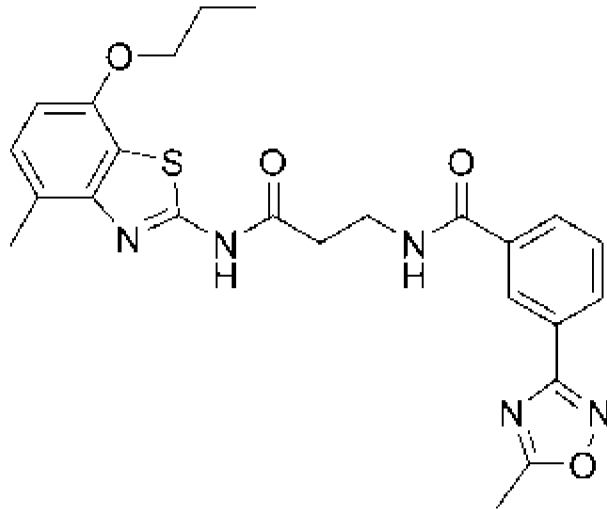
(100.00 mg, 0.5548 mmol)及K₂CO₃ (153.36 mg, 1.1097 mmol)於無水DMF (0.55 mL, 1M)中混合。添加1-碘丙烷(0.05 mL, 0.5548 mmol)，及將反應混合物攪拌24小時。將反應混合物與水(2 mL)混合，用1M HCl酸化至pH 6及用MeOH (20 mL)稀釋，透過2 g SCX2管柱過濾。將產物用含2M氨水之MeOH釋放，得到呈灰白色固體之4-甲基-7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-胺(110 mg, 89%, 0.4948 mmol)，將其用於下個步驟無需進一步純化。HPLC/MS m/z: 223.091 [M+H]⁺, Rt (Z): 2.12 min。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 7.45 (s, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.00 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.68-1.76 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

【0347】 實例73.2：在氬氣下，在環境溫度下，將4-甲基-7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-胺(39.13 mg, 0.1760 mmol)及3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]丙酸B2 (50.00 mg, 0.1676 mmol)於無水DMF (0.34 mL, 0.5000M)中混合。添加1-丙烷膦酸酐(50%含於DMF中) (0.20 mL, 0.3352 mmol)，及將反應混合物攪拌18小時。藉由製備型HPLC純化，得到呈灰白色固體之3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]-N-(4-甲基-7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)丙醯胺(45 mg, 53%, 0.0890 mmol)。HPLC/MS m/z: 503.187[M+H]⁺, Rt (Z): 2.68 min。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 12.47 (br s, 1H), 8.87-8.91 (m, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 5.9, 0.8 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.08 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.81-3.87 (m, 2H), 2.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.74-

1.81 (m, 2H), 1.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

【0348】

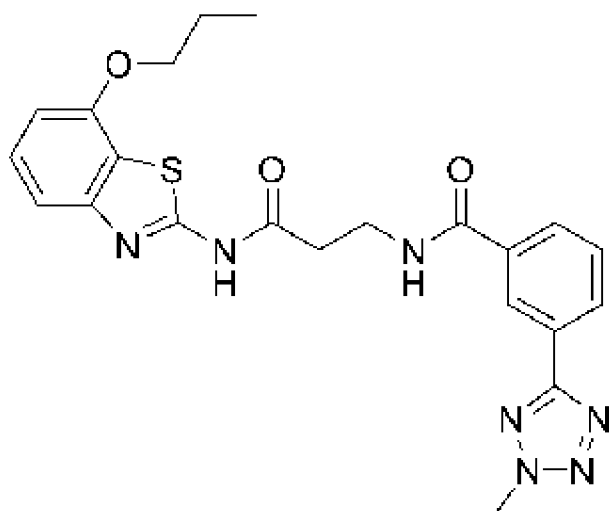
實例74：3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-(3-((4-甲基-7-丙氧基苯并[d]噻唑-2-基)胺基)-3-側氧基丙基)苯甲醯胺



以與實例73實例74類似程序使用B1製備。灰白色固體，2.2 mg，0.0045 mmol。HPLC/MS m/z : 480.170 $[M+H]^+$, R_t (Z): 3.01 min。 ^1H NMR (600 MHz，氯仿- d): δ 9.45 (s, 1H), 8.41-8.44 (m, 1H), 8.15-8.20 (m, 1H), 7.96 (ddd, $J = 7.8, 1.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.07 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.90 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.81-1.89 (m, 2H), 1.07 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

【0349】

實例75：3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-N-(3-側氧基-3-((7-丙氧基苯并[d]噻唑-2-基)胺基)丙基)苯甲醯胺



實例75.1：向含3-胺基丙酸甲酯鹽酸鹽(100.00 mg，0.7164 mmol)、3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯甲酸(146.29 mg，0.7164 mmol)之DMF (4.21 mL)中添加DIPEA (0.50 mL，2.8657 mmol)，接著HATU (252.83 mg，1.0747 mmol)。將獲得之黃色溶液攪拌18小時。將反應混合物用EtOAc (150 mL)稀釋及用水(120 mL)洗滌。將水用新鮮EtOAc (100 mL)萃取。合併有機物及用飽和碳酸氫鹽水溶液(150 mL)及鹽水(200 mL)洗滌，之後經MgSO₄乾燥。於過濾及於真空中濃縮後，獲得呈淺黃色膜之3-[[3-(2-甲基四唑-5-基)苯甲醯基]胺基]丙酸甲酯(170 mg，82%，0.5876 mmol)，使用其無需進一步純化。HPLC/MS m/z: 290.13 [M+H]⁺, Rt (P): 1.15 min。

【0350】 實例75.2：向含3-[[3-(2-甲基四唑-5-基)苯甲醯基]胺基]丙酸甲酯(170.00 mg，0.5876 mmol)之THF (2.90 mL)中添加水(2.90 mL)，接著氫氧化鋰單水合物(98.63 mg，2.3506 mmol)。於攪拌45分鐘後，添加水(25 mL)及於真空中移除THF。將溶液用1M檸檬酸溶液酸化至pH 3及用EtOAc (2 x 60 mL)萃取。合併有機物，用鹽水(60 mL)洗滌及經MgSO₄乾燥，得到呈白色固體之3-[[3-(2-甲基四唑-5-基)苯甲醯基]胺基]丙酸(137 mg，85%，0.4977 mmol)。HPLC/MS m/z: 276.12 [M+H]⁺, Rt (P): 1.03 min。

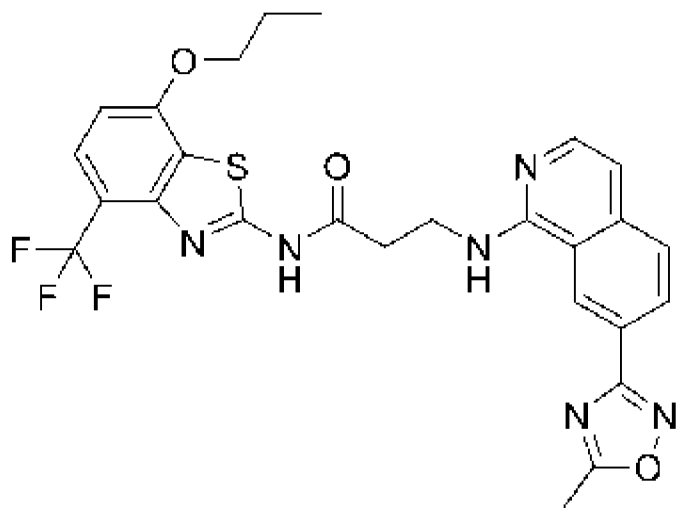
【0351】 實例 75.3：將 2-胺基-1,3-苯并噻唑-7-醇 (79.00 mg, 0.4753 mmol) 及 K_2CO_3 (78.83 mg, 0.5704 mmol) 溶解於無水 DMF (3.17 mL) 中，將混合物在 RT 下攪拌 30 分鐘。然後在 0°C 下添加 1-碘丙烷 (0.05 mL, 0.4753 mmol)。將混合物在 0°C 下攪拌 1 小時 30 分鐘。然後移除冰浴，及將反應混合物攪拌 2 天。添加另外 K_2CO_3 (24 mg) 及攪拌 20 分鐘。在 0°C 下添加 1-碘丙烷 (14 mL)。將混合物在 0°C 下攪拌 1 小時，然後在 RT 下攪拌 30 分鐘。向反應混合物中添加幾滴水。藉由逆相急驟層析法 (溶離劑：10 至 80% MeOH/ H_2O + 0.1% 甲酸)，接著離子交換 SCX-2 層析法利用含 2M NH_3 之 MeOH 溶離純化，得到呈白色非晶型固體之 7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-胺 (75.9 mg, 77%, 0.3644 mmol)。HPLC/MS m/z : 209.072 $[M+H]^+$, Rt (R): 1.02 min。

【0352】 實例 75.4：在氬氣氛圍下，向 7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-胺 (15.13 mg, 0.0727 mmol)、3-[[3-(2-甲基四唑-5-基)苯甲醯基]胺基]丙酸 (20.00 mg, 0.0727 mmol)、HOBt (22.25 mg, 0.1453 mmol) 及 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (27.86 mg, 0.1453 mmol) 之混合物中添加 DMF (0.36 mL)。將所得溶液在 70°C 下攪拌過夜。將反應混合物冷卻至環境溫度，用 DMSO 稀釋及直接藉由製備型 HPLC (AccqPrep，聚焦梯度，ACN/水，pH 3) 純化，得到呈灰白色固體之 3-(2-甲基四唑-5-基)-N-[3-側氧基-3-[(7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)胺基]丙基]苯甲醯胺 (24 mg, 71%, 0.0512 mmol)。HPLC/MS m/z : 466.166 $[M+H]^+$, Rt (Z): 2.81 min。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 12.41 (s, 1H), 8.88 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.52-8.56 (m, 1H), 8.16-8.21 (m, 1H), 7.97-8.02 (m, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 6.89 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s,

3H), 4.12 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.60-3.66 (m, 2H), 2.83 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

【0353】

實例76：3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)-N-(7-丙氧基-4-(三氟甲基)苯并[d]噻唑-2-基)丙醯胺



實例76.1：在氬氣下，於微波小瓶中，將3-硝基-4-(三氟甲基)苯酚(410.00 mg，1.9796 mmol)、碳酸鉍(300.96 mg，2.1776 mmol)及1-碘丙烷(0.21 mL，2.1776 mmol)於無水丙酮(3.96 mL，0.5000M)中混合。將反應混合物在微波照射下在100℃下加熱2小時。藉由NP急驟層析法(溶離劑：0至10% EtOAc /環己烷)純化，得到呈灰白色結晶固體之2-硝基-4-丙氧基-1-(三氟甲基)苯(463 mg，94%，1.858 mmol)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.41 (ddd, $J = 8.9, 2.6, 0.9$ Hz, 1H), 4.11 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.71-1.81 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

【0354】 **實例76.2：**將2-硝基-4-丙氧基-1-(三氟甲基)苯(455.00 mg，1.8259 mmol)及鋅(596.89 mg，9.1296 mmol)在氬氣下在0℃下混合。添加乙酸(5.00 mL，0.3700M)及將反應混合物在環境溫度下攪拌3小

時。將反應混合物用EtOAc (10 mL)稀釋，直接裝載至矽膠上。將粗製物直接藉由NP層析法(0至20% EtOAc /環己烷)純化，得到呈透明油之5-丙氧基-2-(三氟甲基)苯胺(272 mg，68%，1.2409 mmol)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.19 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.87 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.66-1.75 (m, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

【0355】 實例76.3：在環境溫度下，向含於丙酮(2.00 mL)中之硫氰酸鉀(129.23 mg，1.3298 mmol)之懸浮液中逐滴添加含於丙酮(2.00 mL)中之乙醯氯(0.09 mL，1.3298 mmol)之溶液。將混合物在50°C下攪拌15分鐘。然後，添加含於丙酮(2.00 mL)中之5-丙氧基-2-(三氟甲基)苯胺(265.00 mg，1.2089 mmol)之溶液及將反應混合物在50°C下繼續攪拌15分鐘。將反應混合物繼續再攪拌15分鐘，之後自加熱移除。添加水(50 mL)，及過濾掉沉澱之中間體，用水洗滌並在減壓下乾燥。在環境溫度下，將固體溶解於MeOH (4.00 mL)中。添加碳酸鉀(339.04 mg，2.4179 mmol)，及將反應混合物在環境溫度下攪拌1小時。添加水(50 mL)。過濾掉沉澱之產物，用水洗滌及在減壓下乾燥，得到呈灰白色固體之[5-丙氧基-2-(三氟甲基)苯基]硫脲(228 mg，68%，0.8193 mmol)，將其用於下個反應無需進一步純化。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.18 (s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 3.99 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.69-1.80 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

【0356】 實例76.4：歷時15分鐘向在氫氣下之保持在環境溫度下之含於AcOH (3.95 mL)中之[5-丙氧基-2-(三氟甲基)苯基]硫脲(220.00 mg，

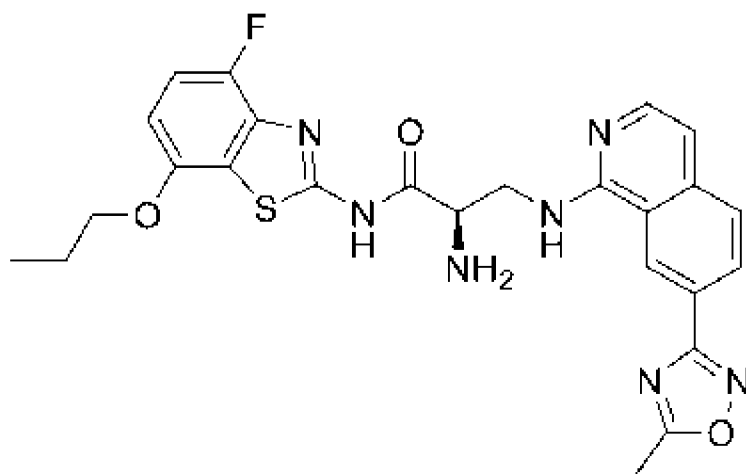
0.7905 mmol)的溶液中添加含於AcOH (3.95 mL)中之溴(0.04 mL, 0.7905 mmol)之溶液。將反應混合物繼續攪拌1小時。將反應混合物在減壓下濃縮。將粗製物溶解於MeOH中, 透過SCX2離子交換管柱過濾。將產物用含2M氨水之MeOH釋放, 得到呈白色固體之7-丙氧基-4-(三氟甲基)-1,3-苯并噻唑-2-胺(185 mg, 85%, 0.6696 mmol)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7.98 (s, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.71-1.81 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

【0357】實例76.5: 在氬氣下, 在環境溫度下, 將7-丙氧基-4-(三氟甲基)-1,3-苯并噻唑-2-胺B2 (27.79 mg, 0.1006 mmol)及3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]丙酸(30.00 mg, 0.1006 mmol)於無水DMF (0.20 mL, 0.5000M)中混合。連續添加1-丙烷膦酸酐(50%含於DMF中) (0.12 mL, 0.2011 mmol)及TEA (0.04 mL, 0.3017 mmol), 及將反應混合物攪拌30分鐘。將反應混合物加熱至60°C持續1小時, 然後在80°C下1小時。添加2 x 1-丙烷膦酸酐(50%含於DMF中) (0.12 mL, 0.2011 mmol), 及將反應在80°C下繼續攪拌1小時。將反應混合物冷卻至環境溫度, 用幾滴水淬滅, 用DMSO稀釋及直接藉由製備型HPLC (AccqPrep, 聚焦梯度, 35.2至45.2% ACN/水, pH 3)純化。將含有產物之溶離份透過2 g SCX2離子交換管柱過濾。將產物用含2M氨水之MeOH釋放, 得到呈灰白色固體之3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)-N-(7-丙氧基-4-(三氟甲基)苯并[d]噻唑-2-基)丙醯胺(6.8 mg, 12%, 0.0121 mmol)。HPLC/MS *m/z*: 557.158 [M+H]⁺, *R_t* (Z): 2.76 min。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 12.90 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H),

8.04 (br s, 1H), 7.97 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.81-3.89 (m, 2H), 2.96 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.78-1.86 (m, 2H), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

【0358】

實例77：(R)-2-胺基-N-(4-氟-7-丙氧基苯并[d]噻唑-2-基)-3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)丙醯胺



實例77.1：向在0°C下之含於DCM (9.01 mL)中之4-氟-7-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-胺(1.00 g, 5.0449 mmol)的溶液中逐滴添加含於DCM中之 BBr_3 之溶液(1M) (9.23 mL, 9.2322 mmol)及允許混合物達到RT並攪拌過夜。然後在0°C下添加MeOH及將此再攪拌10分鐘，之後將溶劑於真空中蒸發。將利用MeOH之循環溶解/蒸發再重複兩次，得到呈暗色粉末之2-胺基-4-氟-1,3-苯并噻唑-7-醇(929 mg, 100%, 5.0437 mmol)。將產物帶入下個步驟無需進一步純化。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.00 (dd, $J = 10.7, 8.8$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 8.8, 3.3$ Hz, 1H)。

【0359】 實例77.2：向含於MeCN (11.00 mL, 0.3800M)中之2-胺基-4-氟-1,3-苯并噻唑-7-醇(838.00 mg, 4.5496 mmol)及碳酸銨(2.98 g,

9.0993 mmol)之混合物中連續添加DMF (1.00 mL)及1-溴丙烷(454.59 μ L, 5.0046 mmol)。將此在65°C下攪拌2小時。蒸發溶劑，將殘留物帶回至EtOAc及水中，用EtOAc萃取，經MgSO₄乾燥及蒸發。藉由NP矽膠管柱層析法(0至40% EtOAc /環己烷)純化得到純4-氟-7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-胺(503.8 mg, 49%, 2.2265 mmol)。HPLC/MS m/z: 227.065 [M+H]⁺, Rt (R): 1.25 min,

【0360】 實例77.3：在RT下在氬氣下將(2R)-3-胺基-2-(苄氧羰基胺基)丙酸乙酯(367 mg, 1.38 mmol)、5-甲基-3-(2-氧離子基異喹啉-2-鎗-7-基)-1,2,4-噁二唑(345 mg, 1.52 mmol)、PyBroP (707 mg, 1.52 mmol)、DIPEA (0.90 ml)及無水DCM (2.8 mL, 0.50M)混合於微波小瓶中。將反應混合物藉由微波照射在60°C下加熱1小時。移除揮發物，及將粗製物藉由RP急驟層析法(30至60% MeOH /水)純化。將含有產物之溶離份透過1 g SCX-2離子交換樹脂過濾。將產物藉由含2M氨水之MeOH釋放，得到呈灰白色固體之(2R)-2-(苄氧羰基胺基)-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]丙酸乙酯(409 mg, 62%, 0.8601 mmol)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.84 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.92-7.83 (m, 3H), 7.35-7.24 (m, 5H), 7.01 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.48 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.01 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

【0361】 實例77.4：在環境溫度下，將(2R)-2-(苄氧羰基胺基)-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]丙酸乙酯(200.00 mg, 0.4206 mmol)溶解於THF (2.10 mL)中。添加EtOH (0.42 mL)及2M NaOH水溶液(0.42 mL, 0.8412 mmol)及將反應混合物在環境溫度下攪拌1小

時。將反應混合物用aq. 2M HCl中和及在減壓下濃縮。將粗製物直接藉由RP急驟管柱層析法(20至80% MeOH /水)純化，得到呈灰白色粉末之(2R)-2-(苄氧羰基胺基)-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]丙酸(94 mg，50%，0.2101 mmol)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 12.71 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.91 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40-7.17 (m, 5H), 7.01 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.45 (td, *J* = 7.7, 5.1 Hz, 1H), 3.92 (dt, *J* = 13.5, 5.2 Hz, 1H), 3.79 (ddd, *J* = 13.6, 7.9, 5.9 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H)。

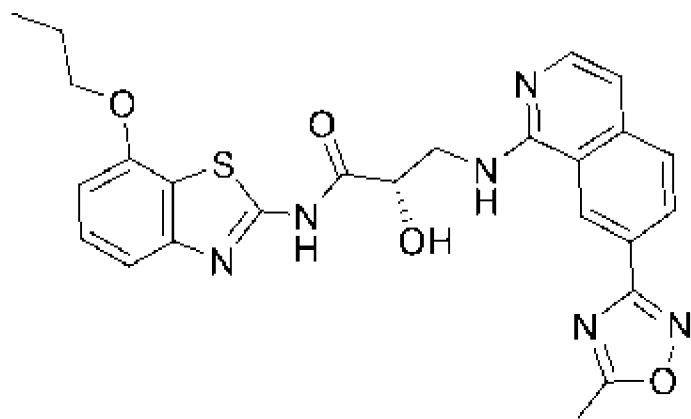
【0362】實例77.5：在環境溫度下，在氬氣下，將(2R)-2-(苄氧羰基胺基)-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]丙酸(50.00 mg，0.1117 mmol)、4-氟-7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-胺(25.28 mg，0.1117 mmol)及TEA (0.05 mL，0.3352 mmol)於無水DMF (0.22 mL，0.5000M)中混合。添加含50% T3P之DMF (0.13 mL，0.2235 mmol)及將反應混合物在70°C下(於預加熱之加熱塊)加熱2.5小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水淬滅。藉由NP管柱層析法(溶離劑：0至100% EtOAc /環己烷)純化，得到呈灰白色固體之N-[(1R)-2-[(4-氟-7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)胺基]-1-[[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]甲基]-2-側氧基-乙基]胺基甲酸苄酯(55 mg，75%，0.0839 mmol)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 12.95 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.19-8.14 (m, 1H), 7.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.42-7.25 (m, 5H), 7.21 (dd, *J* = 10.5, 8.7 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 5.02

(d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.19-4.11 (m, 1H), 4.09 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.91-3.83 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.80-1.71 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

【0363】 實例77.6：在室溫下，在氬氣氛圍下，將N-[(1R)-2-[(4-氟-7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)胺基]-1-[[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]甲基]-2-側氧基-乙基]胺基甲酸苄酯(50.00 mg, 0.0763 mmol)懸浮於乙酸(1.80 mL, 0.0400M)中。添加含HBr之AcOH (33% w/w, 0.93 mL, 5.3378 mmol)及將反應混合物攪拌1小時。將反應混合物於冰浴中冷卻及用3M NaOH中和。過濾掉沉澱，用水洗滌，溶解於DMSO/MeOH中及藉由製備型HPLC (AccqPrep, 聚焦梯度, 72.3至82.3% MeOH /水[+ 0.1% NH_3])純化，得到呈白色固體之(2R)-2-胺基-N-(4-氟-7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]丙醯胺(7.6 mg, 18%, 0.0138 mmol)。HPLC/MS m/z : 522.172 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R_t (Z): 2.57 min。 ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.89 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.91 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 10.5, 8.7$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1H), 6.27 (br s, 3H), 4.08 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

【0364】

實例78：(S)-2-羥基-3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)-N-(7-丙氧基苯并[d]噻唑-2-基)丙醯胺

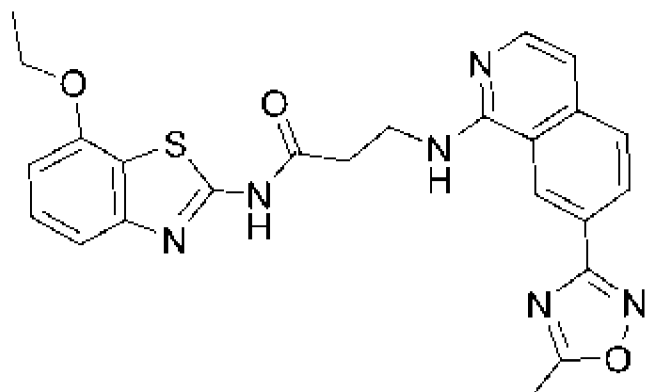


在氮氣氛圍下，向含於無水DMF (0.3 mL)中之(2S)-2-羥基-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]丙酸B4 (15.0 mg，0.048 mmol)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(18.3 mg，0.096 mmol)、7-丙氧基-1,3-苯并噁唑-2-胺(實例75.3) (11.9 mg，0.057 mmol)之混合物中添加1-羥基苯并三唑(12.9 mg，0.096 mmol)。將所得溶液在45°C下攪拌過夜。藉由逆相急驟層析法(溶離劑：20至80% MeOH/H₂O + 0.1%甲酸)，接著離子交換SCX-2層析法利用含2M NH₃之MeOH溶離純化，得到呈米色非晶型粉末之(2S)-2-羥基-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]-N-(7-丙氧基-1,3-苯并噁唑-2-基)丙醯胺(10 mg，42%，0.02 mmol)。HPLC/MS m/z: 505.2 [M+H]⁺, Rt (U): 2.65 min。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 8.97-8.86 (m, 1H), 8.17 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.10 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42-7.27 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 5.9, 0.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.63 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.99-3.69 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.80 (dt, J = 7.4, 6.4 Hz, 2H), 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

【0365】

實例79：N-(7-乙氧基苯并[d]噁唑-2-基)-3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑

-3-基)異喹啉-1-基)胺基)丙醯胺



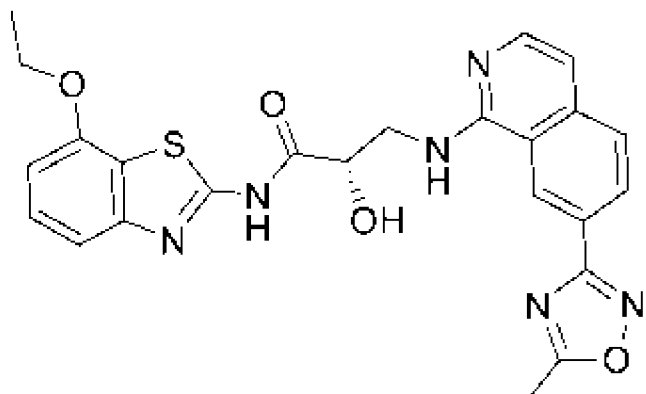
實例79.1：將2-胺基-1,3-苯并噻唑-7-醇(94.0 mg，0.56 mmol)及 K_2CO_3 (93.8 mg，0.68 mmol)溶解於無水DMF (3.8 mL)中及將獲得之混合物在室溫下攪拌40分鐘。然後在0°C下添加碘乙烷(51 μ L，0.56 mmol)。將混合物在0°C下攪拌1小時。然後移除冰浴，及將反應混合物在室溫下攪拌3天。然後將水(約1 mL)添加至反應混合物中。將粗製物溶液藉由逆相管柱層析法利用10至80% MeOH/水(二者均+0.1%甲酸)溶離純化。合併純溶離份及濃縮，接著使用SCX-II離子交換濾筒(2 g, 15 mL)純化及利用MeOH及含2M NH_3 之MeOH溶離。合併鹼性溶離份及於真空中濃縮，得到呈白色非晶型固體之7-乙氧基-1,3-苯并噻唑-2-胺(74.3 mg，68%，0.38 mmol)。HPLC/MS m/z : 195.1 $[M+H]^+$, R_t (T): 0.86 min。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 7.42 (s, 2H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0366】實例79.2：在 N_2 下，向含於DMF (0.52 mL)中之1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽[B2] (32.1 mg，0.17 mmol)、7-乙氧基-1,3-苯并噻唑-2-胺(19.5 mg，0.10 mmol)之混合物中添加1-羥基苯并三唑(22.6 mg，0.17 mmol)。將所得溶液在60°C下攪拌過夜。將反應粗製物藉

由逆相管柱層析法利用20至100% MeOH /水(二者均+0.1%甲酸)溶離純化。合併具有純化合物之溶離份及蒸發至乾及藉由SCX-II離子交換濾筒(2 g, 15 mL)使用MeOH及含2M NH₃之MeOH作為溶離劑進一步純化。合併鹼性溶離份及蒸發至乾，得到呈米色非晶型粉末之N-(7-乙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]丙醯胺(22.1 mg, 56%, 0.05 mmol)。HPLC/MS m/z: 475.2 [M+H]⁺, Rt (U): 2.54 min。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 12.05 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.49-7.24 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 4.22 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.85 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.94 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

【0367】

實例80：(S)-N-(7-乙氧基苯并[d]噻唑-2-基)-2-羥基-3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)丙醯胺

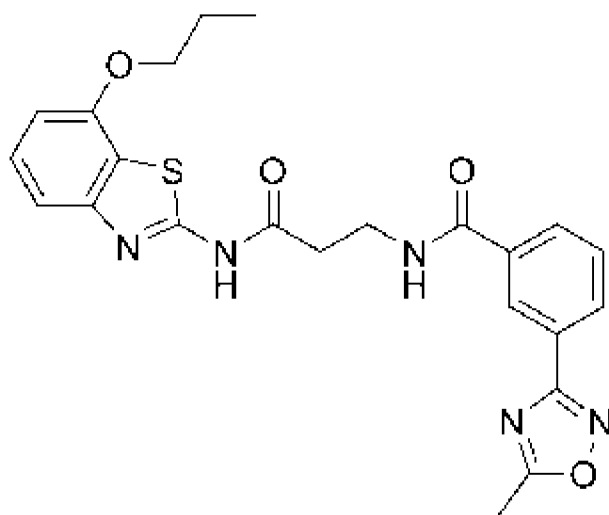


在氮氣氛圍下，向含於無水DMF (0.50 mL)中之(2S)-2-羥基-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]丙酸[B4] (25.0 mg, 0.08 mmol)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(30.5 mg, 0.16

mmol)、7-乙氧基-1,3-苯并噻唑-2-胺[實例79.1] (18.5 mg, 0.096 mmol) 之混合物中添加1-羥基苯并三唑(21.5 mg, 0.16 mmol)。將所得溶液在60°C下攪拌過夜。將粗製物藉由逆相管柱層析法(溶離劑: 20至100% MeOH / 水(二者均+0.1%甲酸))純化。合併純產物之溶離份及蒸發至乾及藉由SCX-II離子交換濾筒(2 g, 15 mL)使用MeOH及含2M NH₃之MeOH作為溶離劑進一步純化。合併鹼性溶離份及蒸發至乾, 得到所需產物, 但是此非純的(8.5 mg, 88%)。將不純產物藉由製備型TLC (500微米)使用5% MeOH / DCM作為溶離劑進一步純化, 得到呈白色非晶型粉末之(2S)-N-(7-乙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-羥基-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]丙醯胺(4 mg, 10%, 0.0082 mmol)。HPLC/MS m/z: 491.1 [M+H]⁺, Rt (U): 1.18 min。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 12.11 (s, 1H), 8.91 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.09 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.44-7.29 (m, 2H), 7.04-6.96 (m, 1H), 6.89 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.61 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.86 (ddt, *J* = 49.6, 13.5, 5.6 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

【0368】

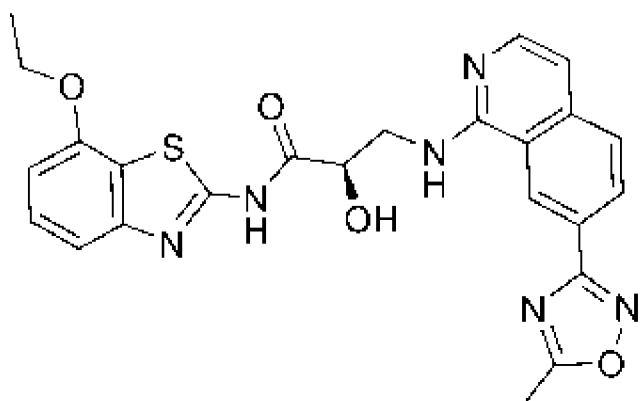
實例81 : 3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-[3-側氧基-3-[(7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)胺基]丙基]苯甲醯胺



在氮氣氛圍下，向 2-胺基-1,3-苯并噻唑-7-醇 (9.8 mg, 0.047 mmol)、B1 (10.0 mg, 0.036 mmol)、HOBT (9.8 mg, 0.073 mmol) 及 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (13.9 mg, 0.073 mmol) 之混合物中添加 DMF (0.18 mL)。將所得溶液在 60°C 下攪拌 19 小時。將粗製物藉由逆相管柱層析法，利用 20 至 100% MeOH / 水 (二者均 +0.1% 甲酸) 溶離純化，得到呈白色非晶型固體之所需化合物 (11 mg, 65%, 0.024 mmol)。HPLC/MS m/z : 466.2 $[M+H]^+$, R_t (T): 1.46 min。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 12.41 (s, 1H), 8.88 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.47 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.13 (dt, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 8.04 (dt, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.45-7.22 (m, 2H), 6.89 (dd, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 4.12 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.63 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.79 (sext, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

【0369】

實例 82：(R)-N-(7-乙氧基苯并[d]噻唑-2-基)-2-羥基-3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異噁啉-1-基)胺基)丙醯胺



實例82.1：將A1 (200.0 mg，0.88 mmol)及(2R)-3-胺基-2-羥基-丙酸甲酯鹽酸鹽(150.6 mg，0.99 mmol)溶解/懸浮於微波小瓶中之無水DCM (2.93 mL)中。添加DIPEA (0.77 mL，4.40 mmol)，接著PyBroP (533.4 mg，1.14 mmol)及將混合物在室溫下攪拌4天。將揮發物蒸發，及將粗製物藉由RP管柱層析法(溶離劑：0至70% MeOH /水(二者均+0.1%甲酸改性劑))純化，得到呈透明油之所需產物(2R)-2-羥基-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]丙酸甲酯(107.5 mg，37%，0.33 mmol)。HPLC/MS m/z : 329.1 $[M+H]^+$, R_t (Y): 0.87 min。 ^1H NMR (500 MHz，甲醇- d_4): δ 8.98 (dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 6.4, 0.9 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 6.3, 3.9 Hz, 1H), 4.11-3.89 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.72 (s, 3H)。

【0370】實例82.2：將(2R)-2-羥基-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]丙酸甲酯(107.5 mg，0.33 mmol)溶解於無水THF (0.82 mL)及水(0.82 mL)中。向此中添加氫氧化鋰單水合物(30.2 mg，0.72 mmol)及將獲得之混合物在RT下攪拌21小時。於真空中移除揮發物及將粗製物溶解於DMSO (2 mL)中及藉由逆相管柱層析法(溶離劑：5至80% MeOH /水(二者均+0.1%甲酸改性劑))純化，得到呈白色固體之呈甲

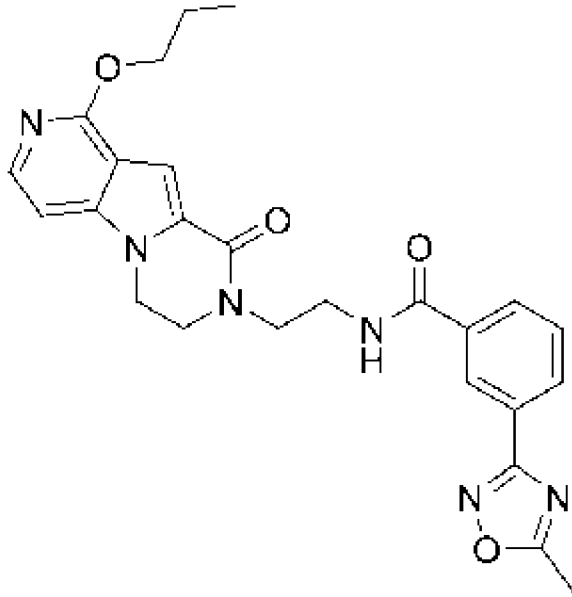
酸鹽之(2R)-2-羥基-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]丙酸(68.8 mg, 67%, 0.22 mmol)。HPLC/MS m/z : 315.1 $[M+H]^+$, R_t (Y): 0.88 min。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.94-8.89 (m, 1H), 8.16 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 5.9, 0.8 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 7.1, 4.6 Hz, 1H), 3.81 (dt, J = 13.6, 4.4 Hz, 1H), 3.71-3.60 (m, 1H), 2.71 (s, 3H)。

【0371】 實例82.3：在氮氣氛圍下，向含於無水DMF (0.60 mL)中之(2R)-2-羥基-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]丙酸(30.0 mg, 0.096 mmol)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(30.5 mg, 0.16 mmol)、7-乙氧基-1,3-苯并噻唑-2-胺[實例79.1] (22.2 mg, 0.11 mmol)之混合物中添加1-羥基苯并三唑(25.8 mg, 0.19 mmol)。將所得溶液在60°C下攪拌過夜。將粗製物藉由逆相管柱層析法(溶離劑：20至100% MeOH / 水(二者均+0.1%甲酸改性劑))純化。合併純產物之溶離份及蒸發至乾(23.3 mg)及藉由SCX-II離子交換濾筒(2 g, 15 mL)使用MeOH及含2M NH_3 之MeOH作為溶離劑進一步純化。藉由製備型TLC (500微米)使用5% MeOH / DCM作為溶離劑進一步純化，得到呈白色非晶型粉末之(2R)-N-(7-乙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-羥基-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]丙醯胺(5 mg, 11%, 0.0102 mmol)。HPLC/MS m/z : 491.1 $[M+H]^+$, R_t (Y): 1.32 min。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12.13 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43-7.27 (m, 2H), 7.00 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 7.8, 1.2

Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.62 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.22 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.95-3.80 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

【0372】

實例83：3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-(2-(9-側氧基-1-丙氧基-6,7-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-8(9H)-基)乙基)苯甲醯胺

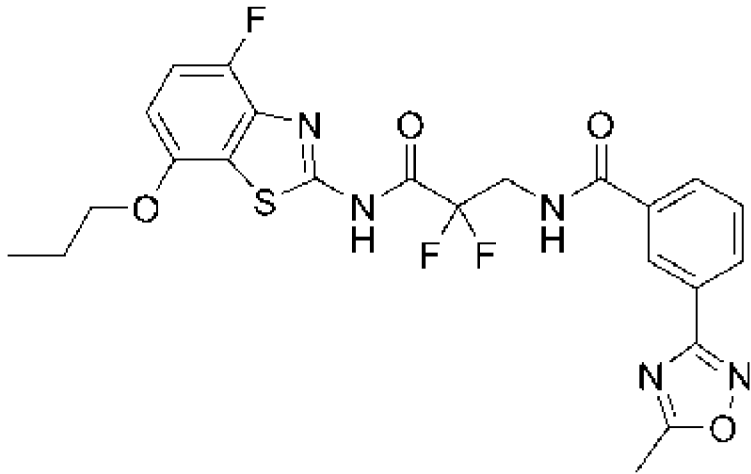


將3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸(20.7 mg，0.10 mmol)及2-(10-側氧基-6-丙氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-11-基)乙基氯化銨[實例37.5] (30.00 mg，0.0924 mmol)溶解於無水DMF (0.46 mL)中。然後添加三乙胺(40 μ L，0.28 mmol)及T3P (0.11 mL，0.18 mmol)。於4小時後，將更多T3P (109 μ L)及TEA (39 μ L)添加至反應混合物中。將此在RT下攪拌2天。將粗製物藉由逆相管柱層析法(溶離劑：20至90% MeOH /水(二者均+0.1%甲酸))純化。合併具有純產物之溶離份及濃縮，接著經由SCX-II離子交換濾筒(2 g，15 mL)純化。合併鹼性溶離份及蒸發至乾，得到呈透明膜之3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-[2-(10-側氧基-6-丙氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基)乙基]苯甲醯胺(10 mg，23%，0.02 mmol)。HPLC/MS m/z : 475.2 $[M+H]^+$,

Rt (Y): 1.33 min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 8.86 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.43 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.11 (dt, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.99 (dt, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 6.1, 0.9$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.35 (td, $J = 6.5, 2.9$ Hz, 4H), 3.94-3.79 (m, 2H), 3.72 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.56 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.77 (sext, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

【0373】

實例84：N-(2,2-二氟-3-((4-氟-7-丙氧基苯并[d]噻唑-2-基)胺基)-3-側氧基丙基)-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺



實例84.1：將DIPEA (0.70 mL, 4.00 mmol)添加至含於DMF (6.68 mL)中之2,2-二氟-3-胺基丙酸乙酯鹽酸鹽(200.0 mg, 1.00 mmol)、3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸(204.6 mg, 1.00 mmol)及HATU (571.7 mg, 1.50 mmol)之溶液中。將黃色反應混合物在室溫下攪拌2天。然後將反應混合物用EtOAc (50 mL)稀釋及用水(100 mL)洗滌。將有機層用飽和碳酸氫鹽水溶液(70 mL)及鹽水(70 mL)洗滌，之後經硫酸鎂乾燥。然後將有機層過濾及蒸發至乾。將獲得之粗製物藉由NP急驟矽膠管柱層析法使用0至10% MeOH / DCM之梯度作為溶離劑純化，得到呈粉色油之2,2-二

氟-3-[[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯基]胺基]丙酸乙酯(305 mg, 79%, 0.79 mmol)。HPLC/MS m/z : 362.1 $[M+Na]^+$, R_t (Y): 1.30 min。¹H NMR (600 MHz, 氯仿- d): δ 8.43 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.00 (ddd, J = 7.8, 1.9, 1.2 Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 1H), 6.53 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.17 (td, J = 13.6, 6.3 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

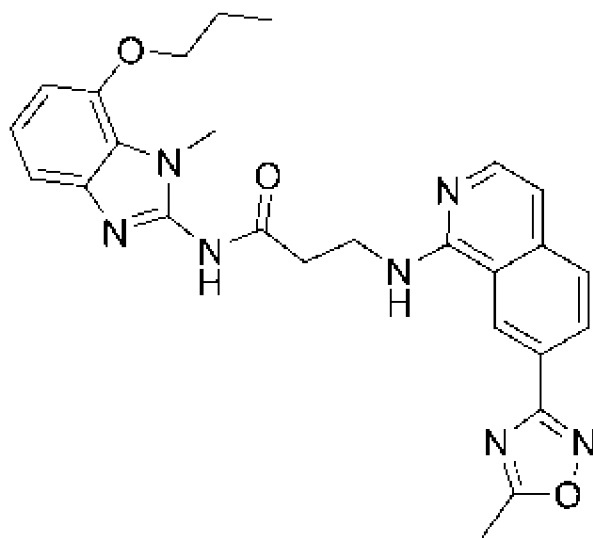
【0374】 實例84.2：將氫氧化鋰(47.4 mg, 1.98 mmol)添加至含於THF (2.25 mL)及水(2.25 mL)中之2,2-二氟-3-[[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯基]胺基]丙酸乙酯(305.0 mg, 0.90 mmol)之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌2小時20分鐘。將反應混合物濃縮及將水溶液用1M檸檬酸水溶液酸化至pH 3及用EtOAc (60 mL)萃取。於相分離後，將有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾及蒸發至乾，得到呈灰白色固體之2,2-二氟-3-[[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯基]胺基]丙酸(183 mg, 65%, 0.59 mmol)，將其用於下個步驟無需進一步純化。HPLC/MS m/z : 312.1 $[M+H]^+$, R_t (T): 0.87 min。¹H NMR (600 MHz, 甲醇- d_4): δ 8.53 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.24 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.00 (ddd, J = 7.8, 1.9, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (td, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 4.26-3.83 (m, 2H), 2.69 (s, 3H)。

【0375】 實例84.3：在室溫下，將2,2-二氟-3-[[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯基]胺基]丙酸(34.3 mg, 0.11 mmol)、4-氟-7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-胺[實例77.2] (24.9 mg, 0.11 mmol)及TEA (50 μ L, 0.33 mmol)於無水DMF (0.22 mL)中混合。添加含50% T3P之DMF (0.17 mL, 0.29 mmol)及將反應混合物在70°C下加熱3小時，將反應冷卻降至室溫，

用水(0.2 mL)淬滅，用DMSO (0.5 mL)稀釋及直接裝載至Biotage C18 SNAP Ultra管柱上及藉由逆相純化。合併具有純化合物之溶離份及藉由SCX-II管柱(2 g, 15 mL)使用MeOH及含2M氨水溶液之MeOH作為溶離劑進一步純化，得到呈灰白色固體之所需產物(14.7 mg, 26%, 0.028 mmol)。HPLC/MS m/z : 520.1 $[M+H]^+$, R_t (T): 1.47 min。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 13.75 (s, 1H), 9.22 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.43 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.20-8.09 (m, 1H), 8.01 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 10.4, 8.7 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 4.23-4.06 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 1.78 (sext, J = 7.0 Hz, 2H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

【0376】

實例85：3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)-N-(1-甲基-7-丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙醯胺



實例85.1：將7-丙氧基-1H-苯并咪唑-2-胺[實例86] (83.0 mg, 0.43 mmol)、氫氧化鉀(43.8 mg, 0.78 mmol)及碘甲烷(28 μ L, 0.45 mmol)於乙醇(5.4 mL)中在RT下攪拌2天。將氫氧化鉀(61 mg)及碘甲烷(20 μ L)添加至反應混合物中及將此攪拌過夜。將揮發物蒸發，及將粗製物溶解於乙

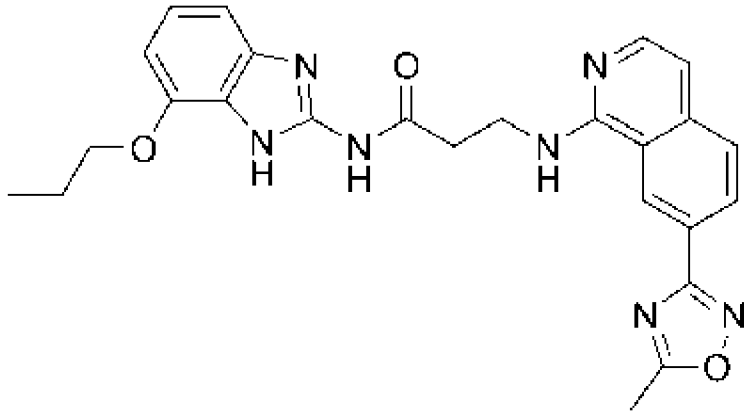
酸乙酯(30 mL)中及將此用飽和碳酸氫鈉水溶液(30 mL)、水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌。然後將有機層經MgSO₄乾燥，過濾及蒸發至乾。將獲得之粗製物(58 mg)藉由正相矽膠管柱層析法(溶離劑：0至20% MeOH / DCM梯度)純化，得到所需位置異構體1-甲基-7-丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-胺(9.2 mg)。合併具有位置異構體之混合物之溶離份及藉由製備型TLC (500微米)使用10% MeOH / DCM作為溶離劑進一步純化，得到額外4.6 mg純所需產物。合併獲自管柱層析法及製備型TLC之純產物，得到1-甲基-7-丙氧基-苯并咪唑-2-胺(13.8 mg，15.5%，0.067 mmol)。HPLC/MS m/z: 206.1 [M+H]⁺, Rt (Y): 1.01 min。 ¹H NMR (600 MHz，甲醇-d₄): δ 6.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 4.05 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.88 (dtd, *J* = 13.9, 7.5, 6.4 Hz, 2H), 1.11 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。

【0377】 實例85.2：向5 mL微波小瓶中添加B2 (10.00 mg，0.033 mmol)、1-甲基-7-丙氧基-苯并咪唑-2-胺(13.8 mg，0.067 mmol)、PyBrop (37.5 mg，0.080 mmol)，接著無水DMF (0.2 mL)及DIPEA (21 μL，0.12 mmol)。將所得溶液在RT下攪拌2天。將反應用DMSO (0.3 mL)稀釋及藉由逆相管柱層析法(溶離劑：20至100% MeOH /水(二者均+0.1% 甲酸改性劑))純化。合併純化合物之溶離份及蒸發至乾及藉由SCX-II離子交換管柱(2 g，15 mL)使用MeOH及含2M NH₃溶液之MeOH作為溶離劑進一步純化。合併鹼性溶離份及在減壓下濃縮，得到呈淺粉色固體之3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)-N-(1-甲基-7-丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙醯胺(5 mg，31%，0.01 mmol)。HPLC/MS m/z: 486.2 [M+H]⁺, Rt (T): 1.11 min。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 10.54 (s,

1H), 8.96-8.83 (m, 1H), 8.21-8.12 (m, 1H), 8.09-7.94 (m, 2H), 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.16-6.98 (m, 2H), 6.96 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 11.6, 7.7$ Hz, 1H), 4.05 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.87-3.79 (m, 2H), 3.74 (brs, 3H), 2.89-2.84 (m, 2H), 2.69 (t, $J = 5.8$ Hz, 3H), 1.79 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.02 (q, $J = 7.6$ Hz, 3H) [註釋：存在互變異構體形式]。

【0378】

實例86：3-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)-N-(7-丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙醯胺



實例86.1：將1-碘丙烷(0.35 mL, 3.57 mmol)添加至含於無水DMF (32.4 mL)中之2-胺基-3-硝基苯酚(500.0 mg, 3.24 mmol)及 K_2CO_3 (672.6 mg, 4.87 mmol)之混合物中。將反應在RT下攪拌22小時30分鐘。將粗製物分配在EtOAc (50 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)之間。於相分離後，將水層進一步用EtOAc (50 mL)萃取。將合併之有機層用水(80 mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液(80 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及蒸發至乾。將粗製物藉由SCX-II離子交換管柱使用MeOH及含2M NH_3 溶液之MeOH作為溶離劑純化。於溶劑蒸發後，將獲得之粗製物(0.99 g)藉由NP矽膠管柱層析法(溶離劑：0至10% EtOAc /環己烷)純化，得到呈亮橙色固體之2-硝基-6-丙氧基-苯胺(576 mg, 90%, 2.94 mmol)。

HPLC/MS m/z : 197.1 $[M+H]^+$, R_t (Y): 1.44 min. ^1H NMR (500 MHz, 氯仿- d): δ 7.74 (dd, $J = 8.8, 1.3$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 8.9, 7.7$ Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.02 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.90 (dtd, $J = 13.8, 7.4, 6.5$ Hz, 2H), 1.09 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

【0379】 實例 86.2：將 2-硝基-6-丙氧基-苯胺 (280.0 mg, 1.43 mmol) 及氯化錫(II) (1367.4 mg, 7.14 mmol) 溶於 20 mL 微波小瓶中之 EtOH (14.0 mL) 中。將反應混合物於微波中在 140°C 下加熱 10 分鐘。添加額外氯化錫(II) (317 mg) 及於將微波小瓶重新密封後，將反應混合物在 135°C 下進一步加熱 5 分鐘。於冷卻下來後，將反應混合物倒入飽和碳酸氫鈉水溶液 (75 mL) 中。將碳酸氫鹽相用 EtOAc (2 x 60 mL) 萃取。將合併之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液 (75 mL)、水 (10 mL) 及鹽水 (50 mL) 洗滌。然後將有機層乾燥，過濾，及蒸發至乾，得到呈黃色固體之 3-丙氧基苯-1,2-二胺 (209.5 mg, 88%, 1.26 mmol)。HPLC/MS m/z : 167.1 $[M+H]^+$, R_t (Y): 0.76 min. ^1H NMR (500 MHz, 氯仿- d): δ 6.66 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.41 (td, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 2H), 3.97 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.40 (brs, 4H), 1.85 (dtd, $J = 13.9, 7.4, 6.5$ Hz, 2H), 1.07 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

【0380】 實例 86.3：將含氰化溴 5M 之 MeCN (0.19 mL, 0.97 mmol) 添加至含於 MeCN (3.9 mL) 及水 (0.99 mL) 中之 3-丙氧基苯-1,2-二胺 (135.0 mg, 0.81 mmol) 之混合物中。將反應混合物在 RT 下攪拌過夜。將揮發物蒸發至乾及將獲得之粗製物藉由正相矽膠管柱層析法 (溶離劑：2 至 15% MeOH / DCM 梯度) 純化，得到 7-丙氧基-1H-苯并咪唑-2-胺 (65 mg, 42%, 0.34 mmol)。HPLC/MS m/z : 192.1 $[M+H]^+$, R_t (Y): 0.99 min. ^1H NMR (500 MHz, 氯仿- d): δ 7.10-6.80 (m, 2H), 6.63 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz,

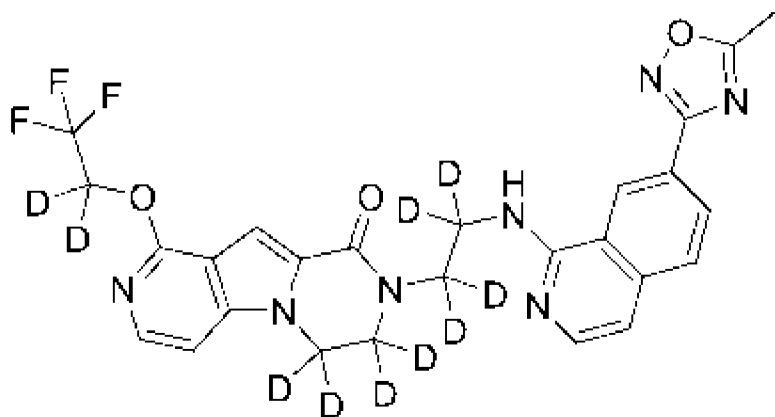
1H), 4.61 (brs, 6H), 4.09 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.83 (sext, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) [註釋：存在互變異構體]。

【0381】 實例86.4：將B2 (31.2 mg, 0.1 mmol)及7-丙氧基-1H-苯并咪唑-2-胺(20 mg, 0.1 mmol)溶解於無水DMF (0.52 mL)中，接著添加三乙胺(59 μ L, 0.42 mmol)。將反應混合物放入70°C之預加熱的加熱塊中，歷時5分鐘逐滴添加含50% T3P之DMF (0.18 mL, 0.31 mmol)。將反應混合物在70°C下攪拌18小時。將更多T3P (92 μ L)及TEA (28 μ L)添加至反應混合物中，及將此在70°C下進一步攪拌18小時。將反應用水(0.3 mL)淬滅及攪拌5分鐘，之後用DMSO (0.4 mL)稀釋及藉由逆相管柱層析法(溶離劑：20至100% MeOH /水(二者均+0.1%甲酸))純化。合併純化合物溶離份及濃縮，接著經由SCX-II離子交換濾筒(2 g, 15 mL)純化。將鹼性溶離份蒸發至乾，得到呈淺黃色非晶型固體之所需產物。[藉由LC-MS 96%純]。化合物歷時2天於氘代MeOH溶液中形成晶體，因此將母液用吸量管吸出及將晶體用MeOH洗滌，得到呈淺黃色固體之純3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]-N-(7-丙氧基-1H-苯并咪唑-2-基)丙醯胺(4 mg, 8%, 0.0085 mmol)。HPLC/MS m/z : 472.2 $[M+H]^+$, R_t (Y): 1.29 min。 ^1H NMR (500 MHz, 甲醇- d_4): 8.82 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 6.1, 2.7$ Hz, 1H), 4.11 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.96 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.88 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.15-1.04 (m, 3H) [註釋：未觀察到1個芳族質子]。

【0382】

實例87：8-(2-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)乙

基-1,1,2,2-d₄)-1-(2,2,2-三氟乙氧基-1,1-d₂)-7,8-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮-6,6,7,7-d₄



實例87.1：將含於H₂O (21.1 mL)中之NaOH (1.04 g, 26.0 mmol, 1.0 eq.)之溶液添加至含於水(21.1 mL)中之甘胺酸-2,2-d₂ (2.0 g, 26.0 mmol, 1.0 eq.)之溶液中。然後，逐滴添加含於二噁烷(44.3 mL)中之Boc₂O (7.04 g, 31.3 mmol, 1.2 eq.)之溶液及將所得反應混合物在室溫下攪拌過夜。於蒸發後，將殘留物重新溶解於水中及用乙醚萃取。將醚溶離份用水洗滌及合併水性溶離份，用1M HCl酸化及用EtOAc萃取。將合併之EtOAc溶離份經無水MgSO₄乾燥，及然後在減少之壓力下濃縮。粗製物2-(第三丁氧羰基胺基)-2,2-二氘代-乙酸(4.43 g, 粗製物產率96%)呈無色油分離。R_f (iPrOH: AcOH: H₂O = 3:1:1) = 0.86; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.03 (s, 1H), 1.47 (s, 9H)。

【0383】 實例 87.2：在 RT 下，將 1,1'-羰二咪唑 (5.37 g, 33.1 mmol, 1.3 eq.)添加至含於THF (83.1 mL, 0.2M)中之2-(第三丁氧羰基胺基)-2,2-二氘代-乙酸(4.42 g, 24.9 mmol, 1 eq.)之溶液中。於15分鐘後，將溶液冷卻至0°C及添加含於H₂O (41.6 mL, 0.2M)中之NaBD₄ (1.06 g, 25.4 mmol)之溶液。於1小時後，添加HCl (1M)及將混合物用EtOAc萃取。將合併之有機物經MgSO₄乾燥及在真空下濃縮。藉由NP管柱層析法

(0%至20%至50% EtOAc / cHex)純化，得到呈無色油之N-(1,1,2,2-四氘代-2-羥基-乙基)胺基甲酸第三丁酯(3.19 g，77%)。Rf (CHCl₃:MeOH = 9:1) = 0.54。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.92 (s, 1H), 1.46 (s, 9H)。

【0384】 實例87.3：將含於甲苯(8.19 mL，0.35M)及THF (8.19 mL，0.35M)之混合物中之4-氯-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲酸甲酯(1.21 g，5.73 mmol，1 eq.)、2,2,2-三氟乙醇-1,1-d₂ (683 μL，9.18 mmol，1.6 eq.)、4Å分子篩(3.49 g)、tBuBrettPhos Pd G3 (215 mg，0.252 mmol，4 mol%)、tBuBrettPhos (125 mg，0.250 mmol，4 mol%)及Cs₂CO₃ (3.49 g，10.7 mmol，1.9 eq.)之懸浮液於密封小瓶中在氬氣氛圍下在80°C下加熱24小時。將混合物在矽膠墊上過濾，利用MeOH溶離及蒸發溶劑。將殘留物使用NP管柱層析法(溶離劑：0%至42% EtOAc / cHex)純化及在真空下濃縮。經純化之4-(1,1-二氘代-2,2,2-三氟-乙氧基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲酸甲酯(1.18 g，75%)呈白色結晶固體分離。Rf (cHex:EtOAc = 7:3) = 0.50。HPLC/MS m/z: 277.1 [M+H]⁺, Rt (Y): 1.43 min。 ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12.55 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.17 – 7.13 (m, 2H), 3.89 (s, 3H)。

【0385】 實例87.4：在0°C下，歷時50分鐘將DIAD (2.3 mL，11.6 mmol，3.2 eq.)添加至含於THF (9.1 mL，0.4M)中之N-(1,1,2,2-四氘代-2-羥基-乙基)胺基甲酸第三丁酯(2.16 g，13.1 mmol，3.6 eq.)、PPh₃ (2.86 g，10.9 mmol，3.0 eq.)及4-(1,1-二氘代-2,2,2-三氟-乙氧基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-甲酸甲酯(1.0 g，3.63 mmol，1.0 eq.)之溶液中。於1小時後，移除冰浴及將反應混合物在室溫下攪拌過夜。然後，將反應用水淬滅，用DCM萃取及將有機相經MgSO₄乾燥，於真空中蒸發。將粗製混

合物溶解於DCM/TFA (1:1) (40 mL, 0.09M)中及在RT下攪拌30分鐘。蒸發溶劑及將粗製混合物通過SCX-2管柱利用DCM然後MeOH及然後NH₃ (2M含於MeOH中)溶離以回收呈白色粉末之12,12,13,13-四氘代-6-(1,1-二氘代-2,2,2-三氟-乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮(1.19 g, 112%)。R_f (EtOAc) = 0.57; HPLC/MS m/z: 292.1 [M+H]⁺, R_t (T): 1.10 min。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H)。

【0386】 實例87.5：在0°C下，將含於DCM (18.2 mL)中之TsCl (2.08 g, 10.9 mmol, 2 eq.)之溶液緩慢添加至含於DCM (36.3 mL, 0.1M)中之N-(1,1,2,2-四氘代-2-羥基-乙基)胺基甲酸第三丁酯(0.90 g, 5.45 mmol, 1 eq.)、DMAP (50.6 mg, 0.414 mmol, 8 mol%)及Et₃N (2.3 mL, 16.3 mmol, 3 eq.)之溶液中。將所得溶液在0°C下攪拌30分鐘及然後在RT下攪拌3小時。於真空中濃縮後，藉由正相急驟層析法(溶離劑：10%至40% EtOAc / cHex)純化，得到呈白色固體之4-甲基苯磺酸[2-(第三丁氧羰基胺基)-1,1,2,2-四氘代-乙基]酯(1.56 g, 90%)。R_f (cHex:EtOAc = 7:3) = 0.44。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 4.83 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。

【0387】 實例87.6：將含於DMSO (8.7 mL)中之4-甲基苯磺酸[2-(第三丁氧羰基胺基)-1,1,2,2-四氘代-乙基]酯(1.35 g, 4.22 mmol, 1.2 eq.)之溶液添加至含12,12,13,13-四氘代-6-(1,1-二氘代-2,2,2-三氟-乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮(0.99 g, 3.39 mmol, 1 eq.)、KOH (0.40 g, 7.11 mmol, 2.1 eq.)、K₂CO₃ (1.40

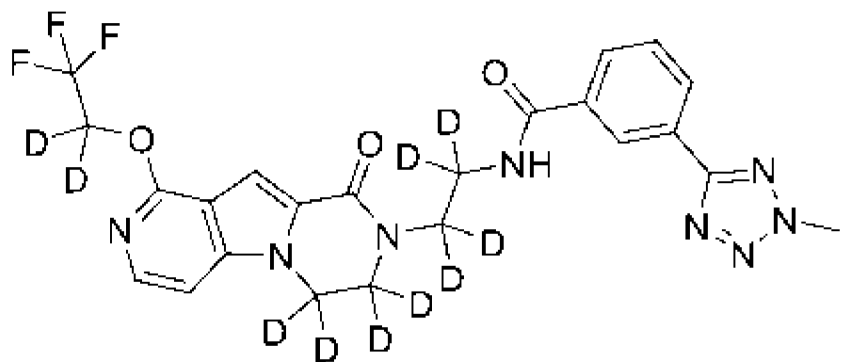
g, 10.2 mmol, 3 eq.)及TBAB (0.44 g, 1.35 mmol, 0.4 eq.)之DMSO (17.37 mL, 0.13M)中。將混合物在RT下攪拌10分鐘, 在40°C下攪拌4小時及然後在55°C下攪拌過夜。將反應使用HCl (3M)淬滅。蒸發溶劑及將粗製物溶解於TFA / DCM (1:1, 20 mL)中, 同時攪拌30分鐘。於蒸發後, 將粗製物提交至SCX-2管柱, 利用DCM、MeOH然後NH₃ (2N含於MeOH中)連續溶離, 得到11-(2-胺基-1,1,2,2-四氘代-乙基)-12,12,13,13-四氘代-6-(1,1-二氘代-2,2,2-三氟-乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮。HPLC/MS m/z: 339.2 [M+H]⁺, Rt (U): 0.85 min。

【0388】 實例87.7: 將DIPEA (96.52 μL, 0.5542 mmol)逐滴添加至含於DCM (1.48 mL, 0.1M)中之11-(2-胺基-1,1,2,2-四氘代-乙基)-12,12,13,13-四氘代-6-(1,1-二氘代-2,2,2-三氟-乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮(50.00 mg, 0.1478 mmol)、**A1** (40.29 mg, 0.1773 mmol)及PyBroP (82.67 mg, 0.1773 mmol)之懸浮液中。將管密封及將此加熱至60°C持續1小時。添加水及將此用DCM萃取。將有機層經MgSO₄乾燥及於真空中蒸發。藉由半製備型HPLC (溶離劑: 55至65% MeCN / pH10 0.1% [含NH₃之H₂O])純化, 得到呈黃色油之12,12,13,13-四氘代-6-(1,1-二氘代-2,2,2-三氟-乙氧基)-11-[1,1,2,2-四氘代-2-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-異喹啉基]胺基]乙基]-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02,7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮(20.16 mg, 25%, 0.0368 mmol)。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.88 (dd, *J* = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 6.0, 0.9 Hz, 1H),

7.01 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H); HPLC/MS
 m/z: 548.2 [M+H]⁺, Rt (U): 2.45 min

【0389】

實例88：3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-N-(2-(9-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙氧基-1,1-d₂)-6,7-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-8(9H)-基-6,6,7,7-d₄)乙基-1,1,2,2-d₄)苯甲醯胺

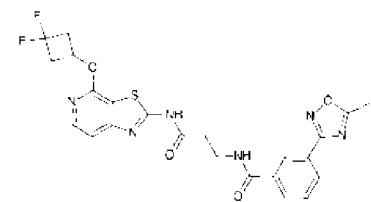
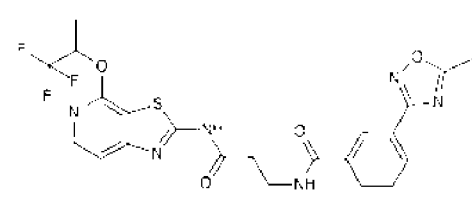
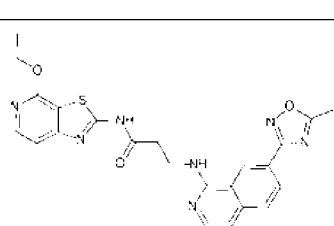
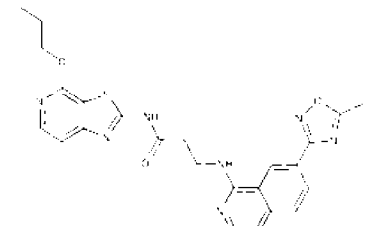
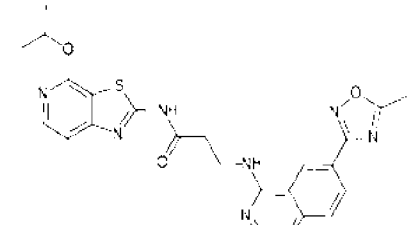
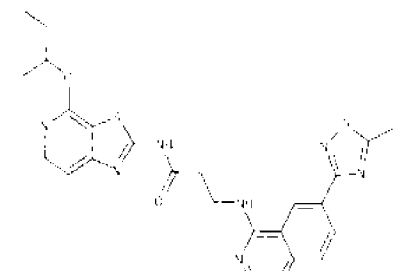


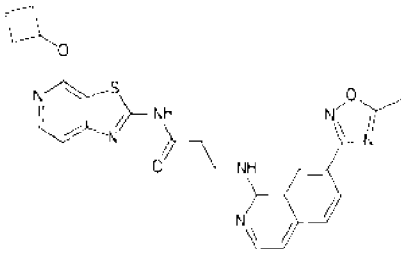
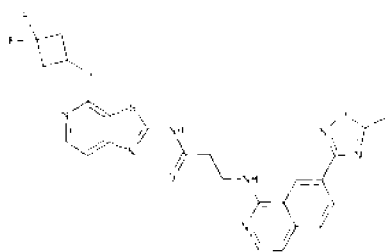
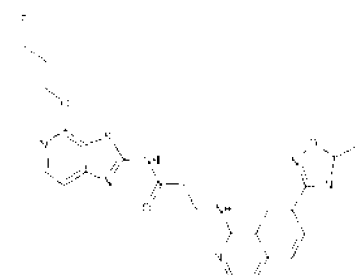
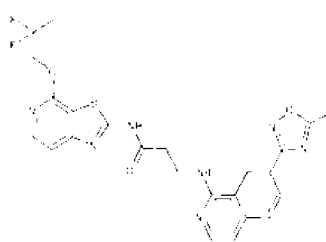
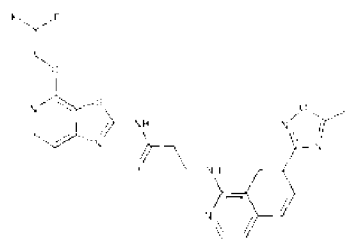
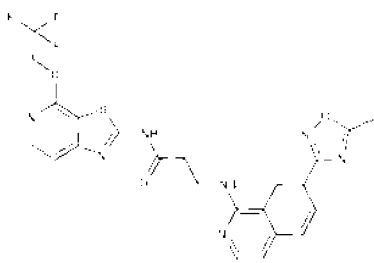
將DIPEA (164.73 μL, 0.9458 mmol)添加至含於DCM (1.97 mL, 0.12M)中之11-(2-胺基-1,1,2,2-四氘代-乙基)-12,12,13,13-四氘代-6-(1,1-二氘代-2,2,2-三氟-乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮[參見實例87.6] (80.00 mg, 0.2364 mmol)、3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯甲酸(55.52 mg, 0.2719 mmol)及HATU (179.80 mg, 0.4729 mmol)之混合物中。將此在50℃下攪拌1小時，之後將混合物用水洗滌一次，然後用DCM萃取，經MgSO₄乾燥及蒸發。藉由急驟管柱層析法(溶離劑：0至3.25% MeOH / DCM)，接著製備型TLC (10% MeOH / DCM)純化，然後用EtOAc研磨，得到呈白色固體之3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-N-(2-(9-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙氧基-1,1-d₂)-6,7-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啉-8(9H)-基-6,6,7,7-d₄)乙基-1,1,2,2-d₄)苯甲醯胺(27.4 mg, 22%, 0.0522 mmol)。HPLC/MS m/z: 525.2 [M+H]⁺, Rt (U): 2.65 min。

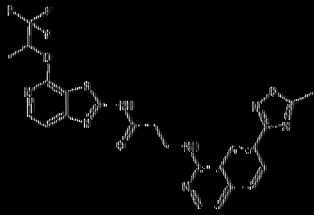
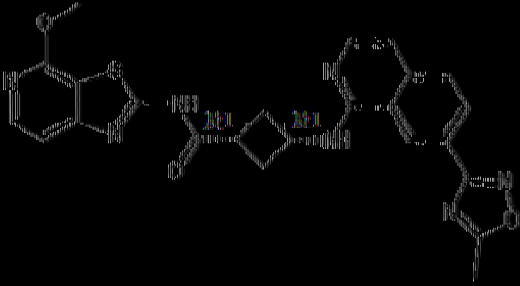
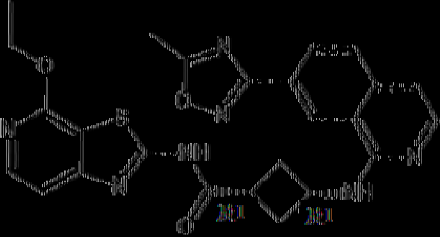
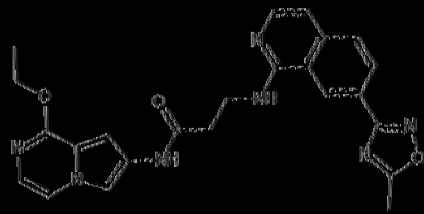
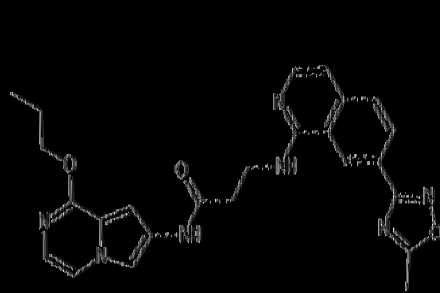
【0390】

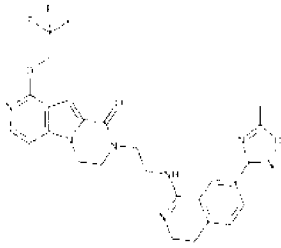
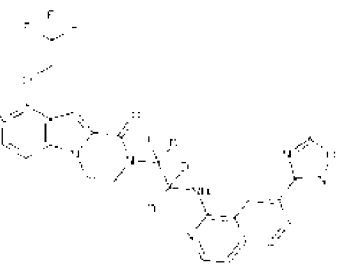
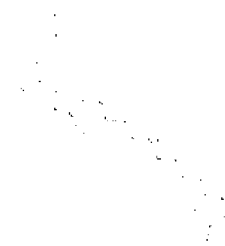
實例89：化合物結構及IUPAC名稱

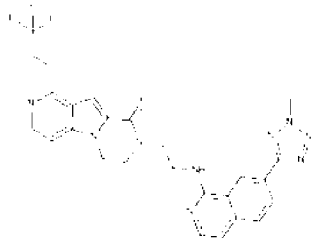
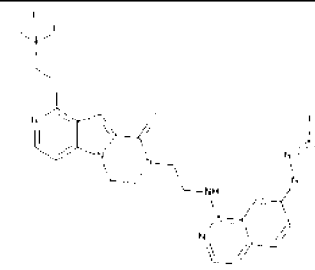
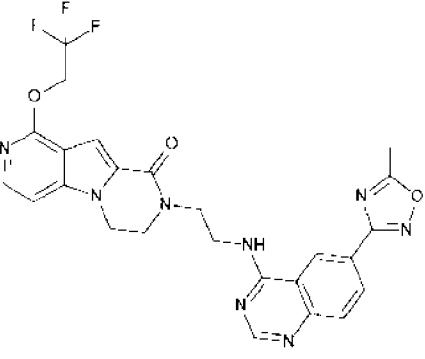
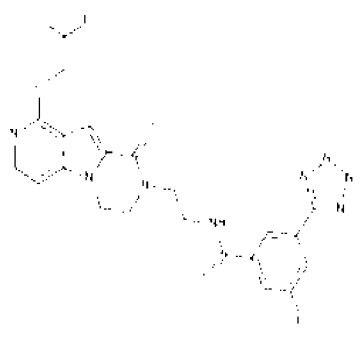
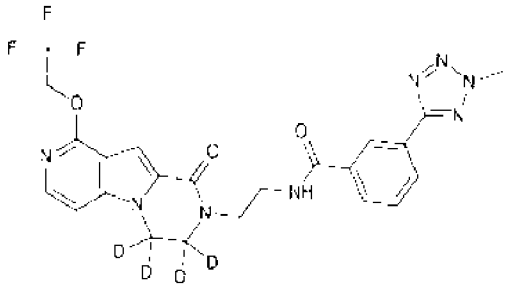
編號	結構	IUPAC名稱
1		N-[4-乙氧基-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-([3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基)丙醯胺
2		3-([3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基)-N-[4-(丙-2-基氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]丙醯胺
3		N-[4-環丁氧基-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-([3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基)丙醯胺
4		N-[4-(丁-2-基氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-([3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基)丙醯胺
5		N-[4-(2,2-二氟乙氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-([3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基)丙醯胺
6		3-([3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基)-N-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]丙醯胺

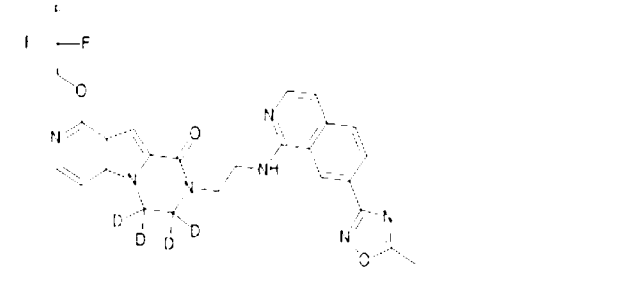
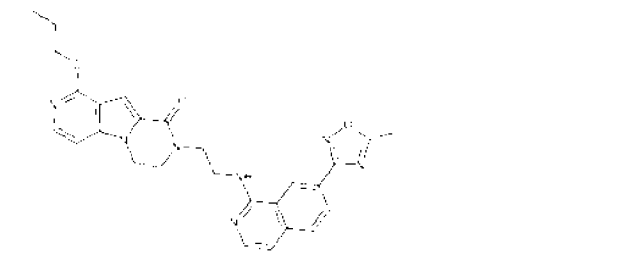
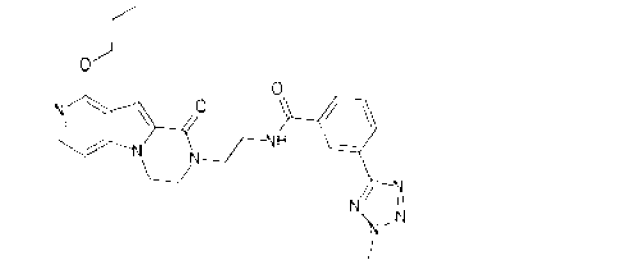
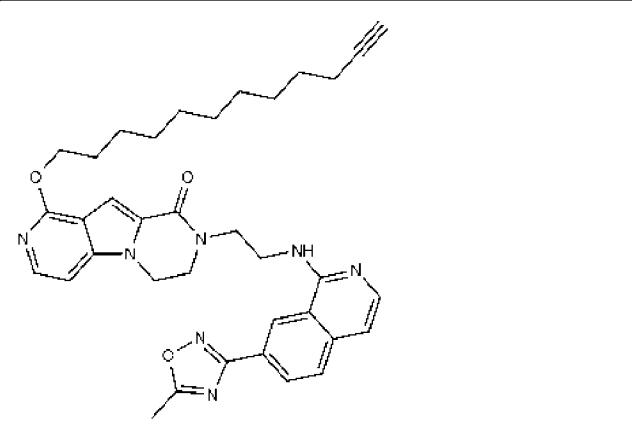
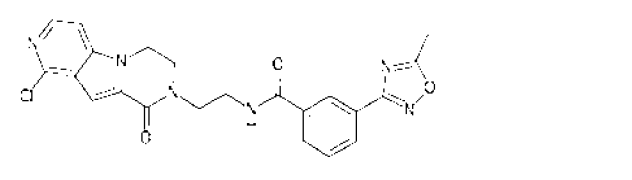
7		N-[4-(3,3-二氟環丁氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-{{[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基}丙醯胺}
8		3-{{[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基}-N-{4-[(1,1,1-三氟丙-2-基)氧基]-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}丙醯胺}
9		N-{4-乙氧基-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}-3-{{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺}
10		3-{{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}-N-{4-丙氧基-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}丙醯胺}
11		3-{{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}-N-[4-(丙-2-基氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]丙醯胺}
12		N-[4-(丁-2-基氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-{{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺}

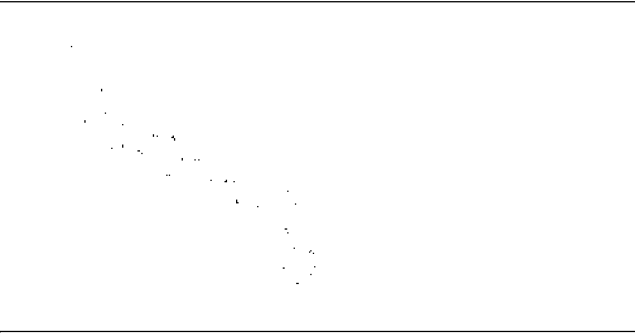
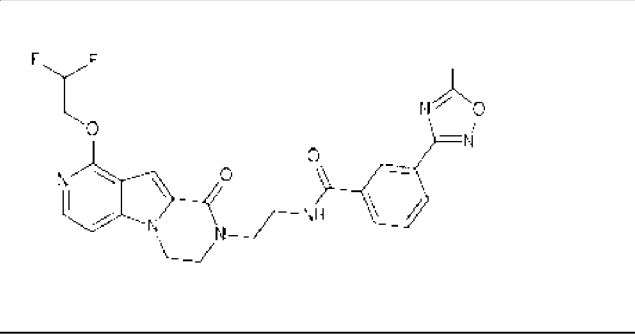
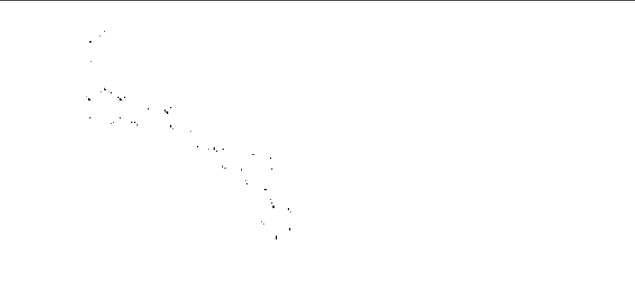
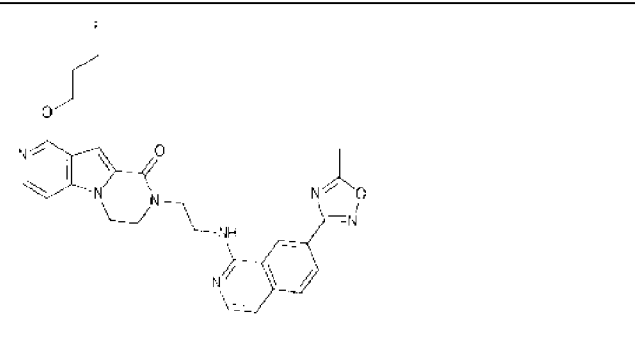
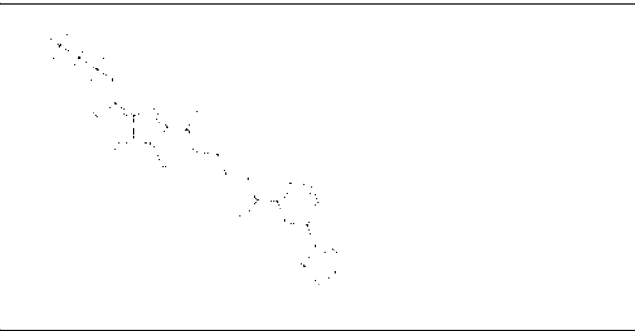
13		N-[4-環丁氧基-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-{{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
14		N-[4-(3,3-二氟環丁氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-{{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
15		N-[4-(3-氟丙氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-{{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
16		N-[4-(2,2-二氟丙氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-{{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
17		N-[4-(2,2-二氟乙氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-{{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
18		3-{{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}-N-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]丙醯胺

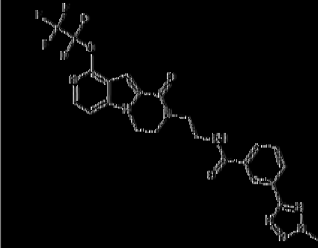
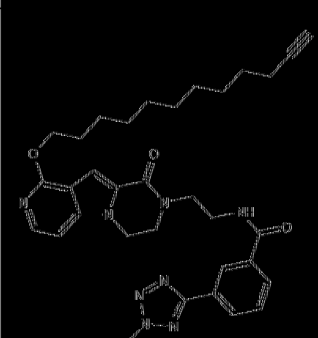
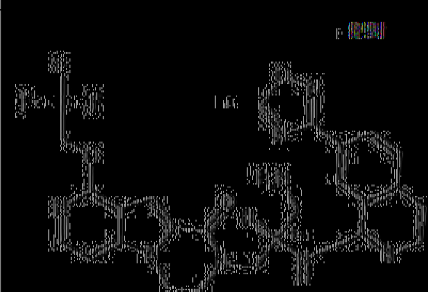
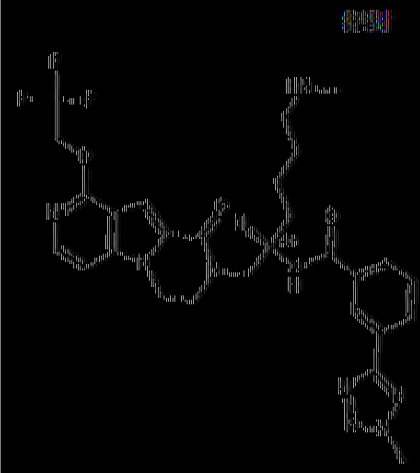
19		3-([7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基)-N-[4-[(1,1-二氫丙內-2-基)氧基]-[1,3]噁唑并[5,4-c]吡啶-2-基]丙醯胺
20		(1s,3s)-N-[4-甲氧基-[1,3]噁唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-([7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基)環丁烷-1-甲醯胺
21		(1s,3s)-N-[4-乙氧基-[1,3]噁唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-([7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基)環丁烷-1-甲醯胺
22		(1s,3s)-3-([7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基)-N-[4-丙氧基-[1,3]噁唑并[5,4-c]吡啶-2-基]環丁烷-1-甲醯胺
23		N-[1-乙氧基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基]-3-([7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基)丙醯胺
24		3-([7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基)-N-[1-丙氧基吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基]丙醯胺

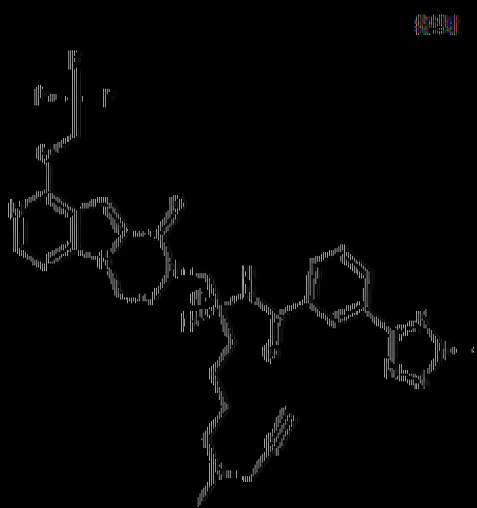
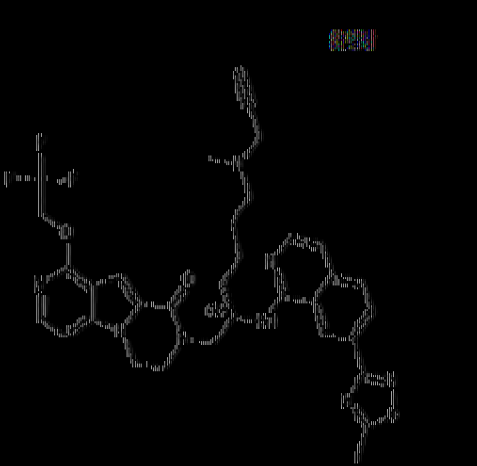
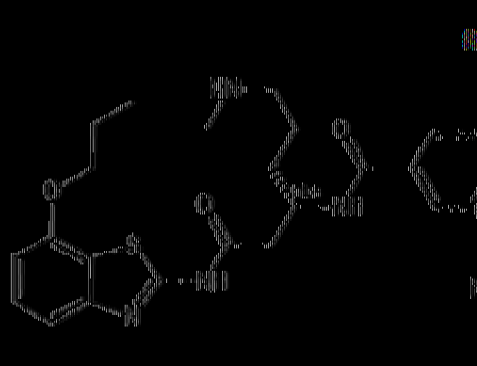
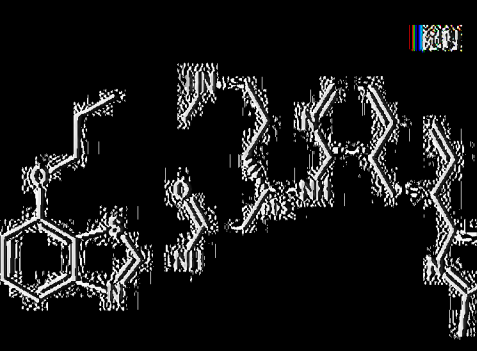
25		11-(2-([7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異噁啉-1-基]胺基)乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0.2.7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮
26		3-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-N-{2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0.2.7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]乙基}苯甲醯胺
27		3-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-N-{2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0.2.7]十三-2(7),3,5,8-四烯-11-基](1,1,2,2-2H4)乙基}苯甲醯胺
28		3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-{2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0.2.7]十三-2(7),3,5,8-四烯-11-基](1,1,2,2-2H4)乙基}苯甲醯胺
29		11-(2-([7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異噁啉-1-基]胺基)(1,1,2,2-2H4)乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0.2.7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮
30		3-(5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-2-基)-N-{2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0.2.7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]乙基}苯甲醯胺

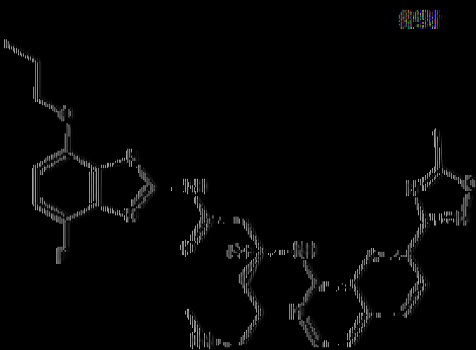
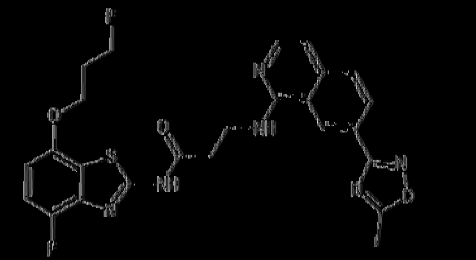
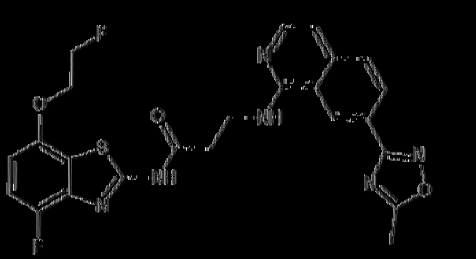
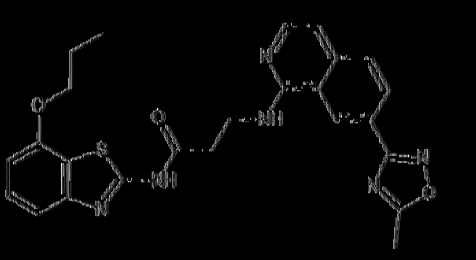
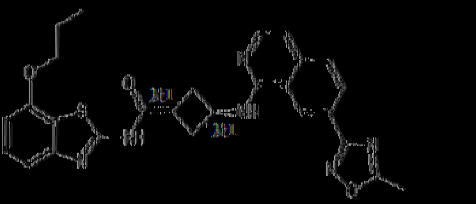
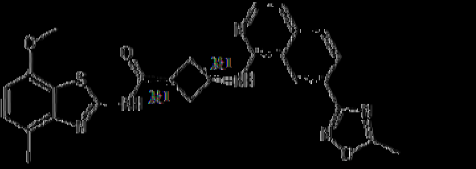
31		11-(2-([7-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)異噁啉-1-基]胺基)乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮
32		11-(2-([7-(5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-2-基)異噁啉-1-基]胺基)乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮
33		11-(2-([6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)噁啉-4-基]胺基)乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮
34		3-氟-5-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-N-{2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]乙基}苯甲醯胺
35		3-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-N-{2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)(12,12,13,13-2H4)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2(7),3,5,8-四烯-11-基]乙基}苯甲醯胺

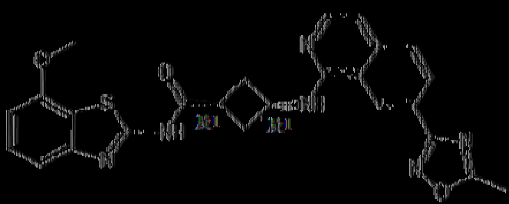
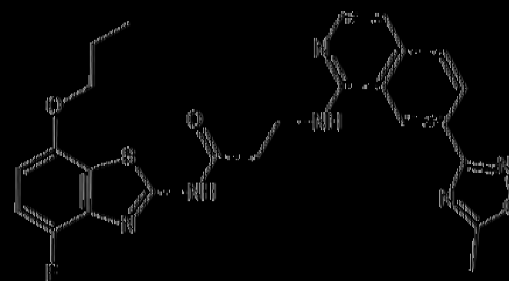
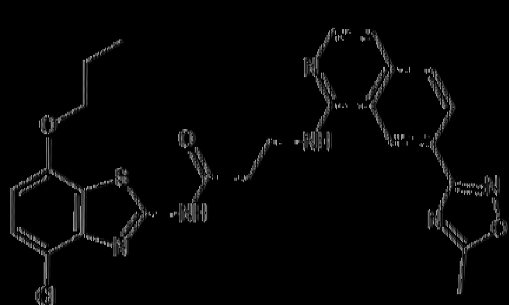
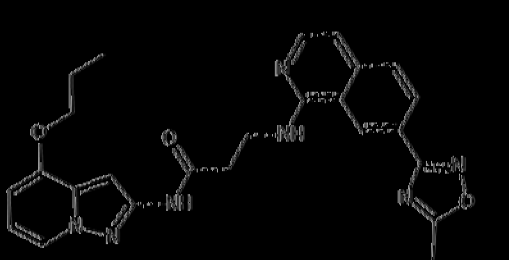
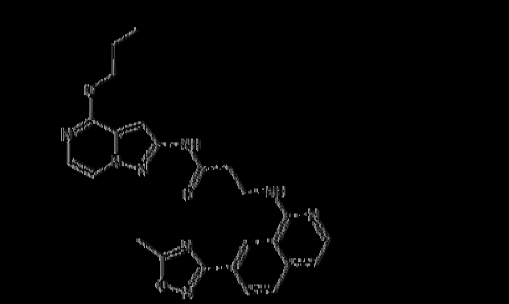
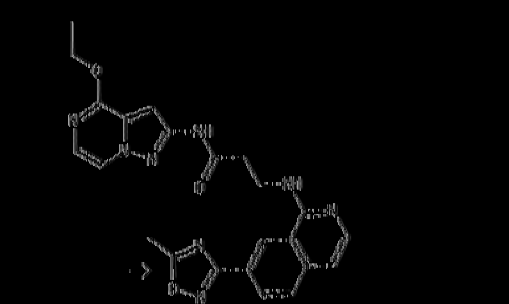
36		11-(2-([7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異噁啉-1-基]胺基)乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)(12,12,13,13-2H)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0.2.7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮
37		11-(2-([7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異噁啉-1-基]胺基)乙基)-6-丙氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0.2.7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮
38		3-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-N-(2-{10-側氧基-6-丙氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0.2.7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基}乙基)苯甲醯胺
39		1-(十二-11-炔-1-基氧基)-8-(2-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異噁啉-1-基)胺基)乙基)-7,8-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-9(6H)-酮
40		N-(2-{6-氯-10-側氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0.2.7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基}乙基)-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺

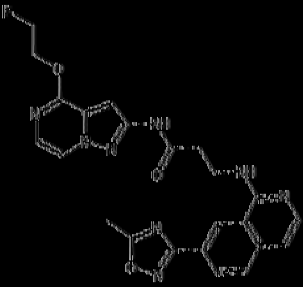
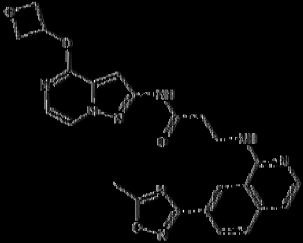
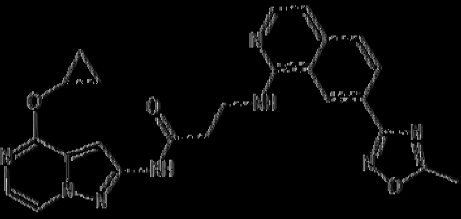
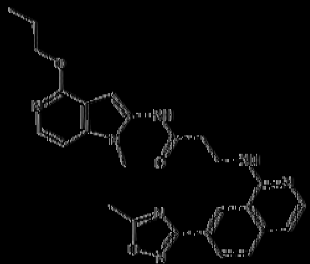
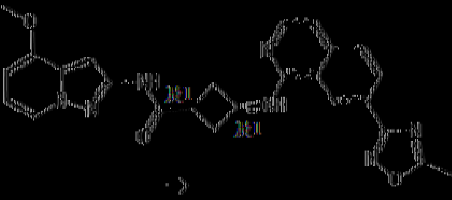
41		N-{2-[6-(3- 氟丙氧基)-10- 側氧基-1,5,11- 三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]乙基}-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺
42		N-{2-[6-(2,2-二氟乙氧基)-10-側氧基-1,5,11- 三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]乙基}-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺
43		3-(5- 甲基-1,2,4-噁二唑-3- 基)-N-{2-[10- 側氧基-6-(2,2,2- 三氟乙氧基)-1,5,11- 三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]乙基} 苯甲醯胺
44		6-(3- 氟丙氧基)-11-(2-{[7-(5- 甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}乙基)-1,5,11- 三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮
45		3-(2- 甲基-2H-1,2,3,4- 四唑-5- 基)-N-(2-{10- 側氧基-6-[(1,1,2,2,3,3,3-2H7)丙氧基]-1,5,11- 三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基}乙基)苯甲醯胺

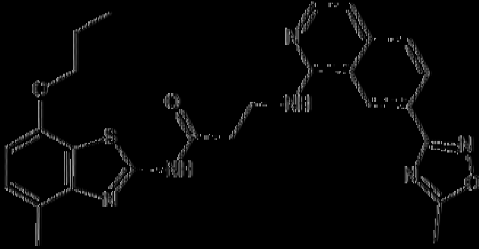
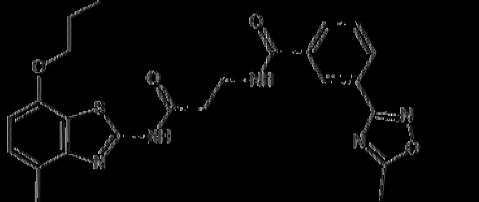
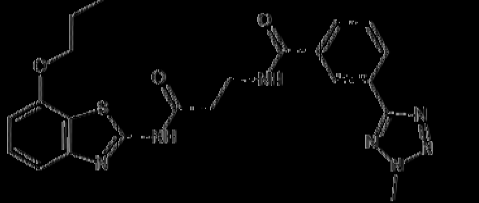
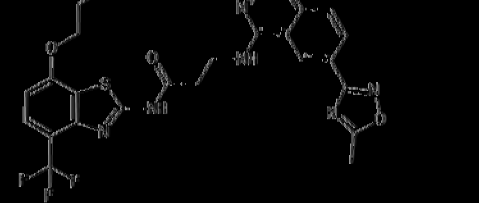
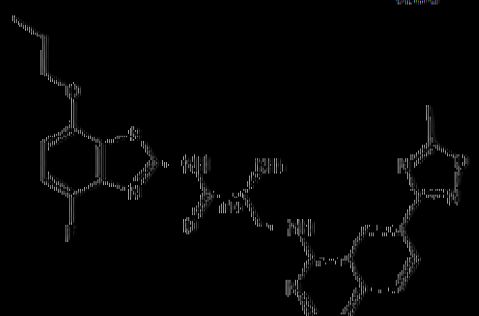
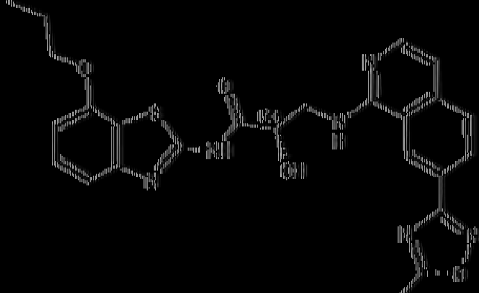
46		3-(2-甲基-2,3,4,5-四氫-5-基)-N-(2-{10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜[5,7,4,0,02,7]-吡啶[2,4,6,8-四烯-11-基]乙基)苯甲醯胺
47		N-(2-(1-(1,11-炔-1-基氧基)-9-側氧基-6,7-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-8(9H)-基)乙基)-3-(2-甲基-2,3,4,5-四氫-5-基)苯甲醯胺
48		11-(3-胺基-2-{7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異噻啉-1-基}胺基)丙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜[5,7,4,0,02,7]-吡啶[2,4,6,8-四烯-10-酮
49		(S)-3-(2-甲基-2,3,4,5-四氫-5-基)-N-(6-(甲胺基)-1-(9-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-6,7-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-8(9H)-基)己-2-基)苯甲醯胺
50		3-(2-甲基-2,3,4,5-四氫-5-基)-N-(6-(甲胺基)-1-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜[5,7,4,0,02,7]-吡啶[2(7),3,5,8-四烯-11-基]己-2-基]苯甲醯胺

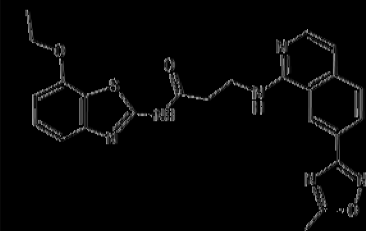
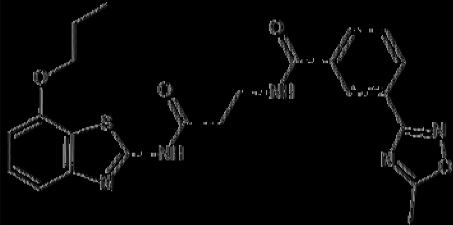
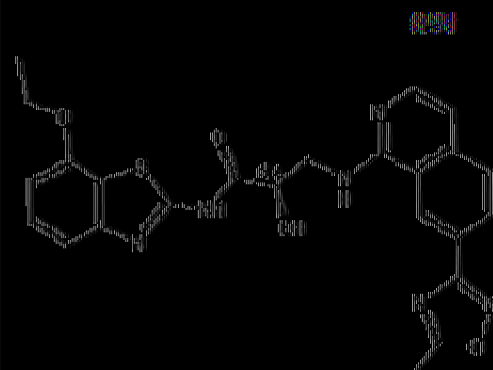
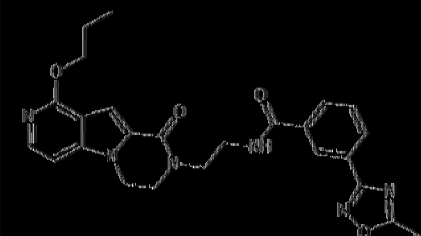
51		N-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜[3,3]環[7,4,0,02,7]-[2,2,4,6,8-四烯-11-基]]己-2-基]-3-(2-甲基-2,0-1,2,3,4-四唑-5-基)苯甲醯胺
52		11-[(2S)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異噻啉-1-基]胺基]己基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜[3,3]環[7,4,0,02,7]-[2,2,4,6,8-四烯-10-酮
53		N-[(S)-4-甲胺基-1-[(7-丙氧基-苯并噁唑-2-基)胺甲醯基]-甲基]丁基]-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺
54		(3S)-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異噻啉-1-基]胺基]-6-(甲胺基)-N-(7-丙氧基-1,3-苯并噁唑-2-基)己醯胺

55		(3S)-N-(4-氟-7-丙氧基-1,3-苯并噁唑-2-基)-3-([7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)异噁唑-1-基]胺基)-6-(甲胺基)己醯胺
56		N-(4-氟-7-(3-氟丙氧基)-1,3-苯并噁唑-2-基)-3-([7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)异噁唑-1-基]胺基)内醯胺
57		N-(4-氟-7-(2-氟乙氧基)-1,3-苯并噁唑-2-基)-3-([7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)异噁唑-1-基]胺基)内醯胺
58		3-([7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-异噁唑-1-基胺基]-N-(7-丙氧基-苯并噁唑-2-基)内醯胺
59		3-([7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-异噁唑-1-基胺基]-環丁烷甲酰胺(7-丙氧基-苯并噁唑-2-基)醯胺
60		3-([7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-异噁唑-1-基胺基]-環丁烷甲酰胺(7-甲氧基-4-甲基-苯并噁唑-2-基)醯胺

61		3-[7-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-異噻啉-1-基胺基]-環丁烷甲酸(4-甲氧基-苯并噁唑-2-基)醯胺
62		N-(4-氟-7-丙氧基-1,3-苯并噁唑-2-基)-3-[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-異噻啉-1-基]胺基)丙醯胺
63		N-(4-氟-7-丙氧基-1,3-苯并噁唑-2-基)-3-[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-異噻啉-1-基]胺基)丙醯胺
64		3-[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異噻啉-1-基]胺基)-N-(4-丙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基)丙醯胺
65		3-[7-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-異噻啉-1-基胺基]-N-(4-丙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基)丙醯胺
66		N-(4-乙氧基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-異噻啉-1-基]胺基)丙醯胺

67		N-[4-(3-氟丙氧基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基]-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異噁啶-1-基]胺基]丙醯胺
68		N-[4-(2-氟乙氧基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基]-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異噁啶-1-基]胺基]丙醯胺
69		3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異噁啶-1-基]胺基]-N-[4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基]丙醯胺
70		N-[4-環丙氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基]-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異噁啶-1-基]胺基]丙醯胺
71		3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異噁啶-1-基]胺基]-N-[1-甲基-4-丙氧基-1H-吡咯并[3,2-c]嘧啶-2-基]丙醯胺
72		3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異噁啶-1-基胺基]-環丁烷甲酸(4-甲氧基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)醯胺

'13		3-[(7-(5-甲基-1,2,4-噻唑-3-基)異噻唑-1-基胺基]N-(4-甲基-7-丙氧基-苯并噻唑-2-基)丙酰胺
'14		3-(5-甲基-1,2,4-噻唑-3-基)-N-[2-[(4-甲基-7-丙氧基-苯并噻唑-2-基胺基)乙基]苯甲酰胺
'15		3-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-N-[2-[(7-丙氧基-苯并噻唑-2-基胺基)乙基]苯甲酰胺
'16		3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噻唑-3-基)異噻唑-1-基]胺基]-N-[7-丙氧基-4-(三氟甲基)-1,3-苯并噻唑-2-基]丙酰胺
'17		(2R)-2-胺基-N-(4-氟-7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噻唑-3-基)異噻唑-1-基]胺基]丙酰胺
'18		(S)-2-乙基-3-[[7-(5-甲基-1,2,4-噻唑-3-基)異噻唑-1-基胺基]N-(7-丙氧基-苯并噻唑-2-基)丙酰胺

79		N-(7-乙氧基-1,3-苯并噁唑-2-基)-3-{{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
80		(2S)-N-(7-乙氧基-1,3-苯并噁唑-2-基)-2-羥基-3-{{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
81		3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-(2-((7-丙氧基-1,3-苯并噁唑-2-基)胺基)丙醯基)-乙基苯甲醯胺
82		(2R)-N-(7-乙氧基-1,3-苯并噁唑-2-基)-2-羥基-3-{{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
83		3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-(2-{{[10-側氧基-6-丙氧基-1,5,11-三氮雜[5.4.0.0.2.7]十一烯-2,4,6,8-四烯-11-基]乙基}苯甲醯胺

84		2,2-二氟-N-(4-氟-7-丙氧基-1,3-苯并噁唑-2-基)-3-({[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基}丙醯胺
85		3-({[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異噁啉-1-基]胺基}-N-(1-甲基-7-丙氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)丙醯胺
86		3-({[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異噁啉-1-基]胺基}-N-(7-丙氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)丙醯胺
87		8-(2-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異噁啉-1-基)胺基)乙基)-1,1,2,2-d4-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,1-d2)-7,8-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮-6,6,7,7-d4
88		3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-N-(2-(9-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,1-d2)-6,7-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-8(9H)-基-6,6,7,7-d4)乙基-1,1,2,2-d4)苯甲醯胺

【0391】

實例90：測試本發明化合物針對HSET - HSET ADP-Glo分析S - 3 μ M ATP之抑制活性

試劑：(+4°C儲存)

- 紫杉醇產品號TXD.01 2 mM含於DMSO中(來自Universal Biologicals Cambridge)。

-微管蛋白(預形成之微管蛋白)：牛腦產品號MT001-XL批次025 10 mg/mL (來自Universal Biologicals Cambridge)。

【0392】

試劑：(-80°C儲存)

- MT001-XL -微管蛋白(預形成之微管蛋白)：牛腦，於以下緩衝液中重組：15 mM PIPES pH7，1 mM $MgCl_2$ ，20 μ M紫杉醇(10 mg/mL之等分試樣)(來自Universal Biologicals Cambridge)。

- HSET全長蛋白，目前批次為FL HSET Prep1 (SEQ-000096_002-01_01)

-緩衝液為20 mM Hepes pH 7.5，200 mM NaCl，2 mM TCEP，5% 甘油(5 μ L 10.2 μ M之等分試樣)

【0393】

試劑：(-20°C儲存)

- ADP-Glo激酶分析套組(Promega產品號V9102) 10,000個分析點

- ADP-Glo試劑(50 mL)，激酶檢測試劑(100 mL)，及超純ATP (10 mM)等分試樣

【0394】

緩衝儲備溶液(經過濾及在室溫下儲存至多1個月)

- HEPES酸，4-(2-羥乙基)哌啶-1-乙磺酸MW：238， $238.3 \text{ mg/mL} = 1\text{M}$

- $7149 \text{ mg}/30 \text{ mL} = 1\text{M}$ (利用5M NaOH，pH至6.8)

- PIPES，1,4-哌啶二乙磺酸MW：302.4， $30.24 \text{ mg/mL} = 100 \text{ mM}$ ；
 $907.2 \text{ mg}/30 \text{ mL} = 100 \text{ mM}$ (利用5M NaOH，pH至7，白色渾濁懸浮液直至pH改變)

- EGTA，乙二醇-雙(2-胺基乙醚)-N,N,N',N'-四乙酸MW：380.35，
 $38.035 \text{ mg/mL} = 100 \text{ mM}$

- $1901.75 \text{ mg}/50 \text{ mL} = 100 \text{ mM}$ (利用5M NaOH，pH至約7)，花費長時間得到溶液及使pH穩定

- Triton-X-100，MW：625， $62.5 \text{ mg/mL} = 100 \text{ mM}$ (6.25% w/v) (黏性，吸量管Triton X-100與Gilson，使用經修剪之吸量管頂端)

【0395】

ECHO協定

-藉由添加 $24.5 \text{ }\mu\text{L}$ DMSO至ECHO 384PP板之第1及2行，及添加 $40 \text{ }\mu\text{L}$ DMSO至第23及24行，創建ECHO中間板

-於384孔Proxi-Plate Plus (白)(Perkin Elmer目錄號6008289)中每孔添加 100 nL 化合物/DMSO，使用ECHO劑量反應協定 100 nL 標準至proxi_8pt_200 μM 。

【0396】 分析緩衝液(保持在冰上)：HEPES pH 6.8， MgCl_2 ，EGTA，Triton X-100，DTT，HPLC H_2O

【0397】

微管蛋白工作溶液(3.2)：

- 1 ml PM緩衝液：PIPES pH 7.0，MgCl₂，HPLC H₂O，紫杉醇，混合充分，儲存在室溫下

-然後添加26.4 µL 10 mg/ml微管蛋白至724 µL上述PM緩衝液中以製備750 µL以350 µg/mL微管蛋白的微管蛋白工作溶液(儲存在室溫下)

【0398】

儲備HSET酶溶液(3.1)-保持在冰上

-添加1.33 µL 10.2 µM HSET Prep1 (SEQ-000096_002-01_01)至1358 µL分析緩衝液中以製備10 nM儲備溶液用於5 nM最終分析濃度(1/1020稀釋度)。

【0399】

HSET/微管蛋白工作溶液(3.3)

-將溶液3.1及3.2以2.5:1之比率(1214.3 µL 3.1 + 485.7 µL 3.2)混合，在室溫下保持15分鐘

- 3.2被稀釋3.5倍，3.1被稀釋1.4倍

【0400】 空白溶液為357 µL 2XAB + 143 µL微管蛋白工作溶液3.2。(與HSET/微管蛋白工作溶液(3.3)相同比例)

【0401】 ATP工作溶液為1 µL 10 mM超純ATP (Promega套組) + 999 µL ddH₂O，得到10 µM ATP用於3 µM最終分析濃度，儲存在冰上。

【0402】 PROXIPLATE 384 PLUS白(Perkin Elmer)板中之分析程序(自冰箱取出2.4 mL ADP Glo及4.5 mL激酶檢測試劑以升溫至室溫)

-添加3.5 µL空白溶液至分析板(第12行)

-添加3.5 µL HSET/微管蛋白溶液(3.3) (第1至11行及第13至24行)

- 在1000 rpm下離心1分鐘
- (將酶及化合物預培育10分鐘)

【0403】 添加1.5 μL 10 μM ATP以起始反應，得到5 nM之最終[HSET]，3 nM之[ATP]及70 $\mu\text{g/mL}$ 之[微管蛋白]，在1000 rpm下離心1分鐘及在室溫下培育80分鐘。

【0404】 於80分鐘培育後，藉由添加5 μL ADP-Glo試劑至所有孔中來停止反應。在1000 rpm下離心1分鐘，在室溫下靜置40分鐘。

【0405】 於黑暗/遠離直射光中，添加10 μL 激酶檢測試劑(KDR)至所有孔中，用Topseal (Perkin Elmer目錄號6050185)密封板及如上離心，在室溫下用箔覆蓋靜置40分鐘。

【0406】 在New Envision上使用協定：US發光384，讀取發光。

【0407】

結果：

化合物實例編號	組合之HSET ADP GLO IC ₅₀ (μM)
1	0.13
2	0.074
3	0.06
4	0.14
5	0.064
6	0.01
7	0.067
8	0.034
9	0.012
10	0.008
11	0.008
12	0.008
13	0.016
14	0.016

15	0.003
16	0.002
17	0.006
18	0.003
19	0.007
20	6.5
21	0.33
22	0.23
23	0.96
24	0.24
25	0.002
26	0.002
27	0.002
28	0.003
29	0.001
30	0.005
31	0.001
32	0.002
33	0.001
34	0.002
35	<0.001
36	<0.001
37	0.003
38	0.008
39	0.009
40	1.346
41	0.016
42	0.017
43	0.004
44	0.002
45	0.007
46	0.001
47	0.001
48	0.043
49	0.654
50	1.214

51	0.503
52	0.036
53	0.014
54	0.008
55	0.006
56	0.008
57	0.012
58	0.005
59	0.193
60	0.33
61	0.358
62	0.008
63	0.014
64	0.015
65	0.024
66	0.094
67	0.045
68	0.203
69	0.835
70	0.104
71	1.079
72	1.216
73	0.008
74	0.048
75	0.017
76	0.105
77	0.048
78	0.002
79	0.007
80	0.011
81	0.027
82	0.006
83	0.011
84	0.022
85	0.169
86	0.027

87	0.001
88	0.003

【0408】

實例91：注射小瓶

將含於3 L重蒸餾水中之100 g本發明化合物及5 g磷酸氫二鈉之溶液使用2N鹽酸調整至pH 6.5，在無菌條件下過濾，轉移至注射小瓶中，在無菌條件下凍乾及在無菌條件下密封。各注射小瓶含有5 mg本發明化合物。

【0409】

實例92：溶液

於940 mL重蒸餾水中自1 g本發明化合物，9.38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ，28.48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ 及0.1 g苯紫氯銨製備溶液。將pH調整至6.8，及將溶液補足至1 L及藉由照射滅菌。

【0410】

實例93：安瓿

將含於60 L重蒸餾水中之1 kg本發明化合物之溶液在無菌條件下過濾，轉移至安瓿中，在無菌條件下凍乾及在無菌條件下密封。各安瓿含有10 mg本發明化合物。

【0411】

參考文獻

Basto, R.、Brunk, K.、Vinadogrova, T.、Peel, N.、Franz, A.、Khodjakov, A.及Raff, J.W. (2008). Centrosome amplification can initiate tumorigenesis in flies. Cell 133, 1032-1042。

Bender, A.、Young, D.W.、Jenkins, J.L.、Serrano, M.、Mikhailov,

D. 、Clemons, P.A.及Davies, J.W. (2007). Chemogenomic data analysis : prediction of small-molecule targets and the advent of biological fingerprint. Comb. Chem. High Throughput Screen. 10, 719-731 。

Bickerton, G.R. 、Paolini, G.V. 、Besnard, J. 、Muresan, S. 及 Hopkins, A.L. (2012). Quantifying the chemical beauty of drugs. Nat. Chem. 4, 90-98 。

Boveri, T. (2008). Concerning the origin of malignant tumours by Theodor Boveri. Translated and annotated by Henry Harris. J. Cell Sci. 121(增刊1), 1-84 。

Cai, S. 、Weaver, L.N. 、Ems-McClung, S.C. 及 Walczak, C.E. (2010). Proper organization of microtubule minus ends is needed for midzone stability and cytokinesis. Curr. Biol. 20, 880-885 。

Cai, S. 、Weaver, L.N. 、Ems-McClung, S.C. 、Walczak, C.E. (2009) Kinesin-14 family proteins HSET/XCTK2 control spindle length by cross-linking and sliding microtubules. Molecular Biology of the Cell 20(5) , 第1348至1359頁 。

Chan, J.Y. (2011). A clinical overview of centrosome amplification in human cancers. Int. J. Biol. Sci. 7, 1122-1144 。

De, S. 、Cipriano, R. 、Jackson, M.W. 、Stark, G.R.(2009) Overexpression of kinesins mediates docetaxel resistance in breast cancer cells. Cancer Research 69(20) , 第8035至8042頁 。

Drosopoulos K. 、Tang C. 、Chao W. C. 、Linardopoulos S. (2014) APC/C is an essential regulator of centrosome clustering. Nat Commun.

2014, 5 : 3686 。

Ganem, N.J. 及 Compton, D.A. (2004). The KinI kinesin Kif2a is required for bipolar spindle assembly through a functional relationship with MCAK. *J. Cell Biol.* 166, 473-478 。

Ganem, N.J. 、 Godinho, S.A. 及 Pellman, D. (2009). A mechanism linking extra centrosomes to chromosomal instability. *Nature* 460, 278-282 。

Gatlin, J.C. 及 Bloom, K. (2010). Microtubule motors in eukaryotic spindle assembly and maintenance. *Semin. Cell Dev. Biol.* 21, 248-254 。

Gaulton, A. 、 Bellis, L.J. 、 Bento, A.P. 、 Chambers, J. 、 Davies, M. 、 Hersey, A. 、 Light, Y. 、 McGlinchey, S. 、 Michalovich, D. 、 Al-Lazikani, B. 及 Overington, J.P. (2012). ChEMBL : a large-scale bioactivity database for drug discovery. *Nucleic Acids Res.* 40(資料庫問題), D1100-D1107 。

Gordon, M.B. 、 Howard, L. 及 Compton, D.A. (2001). Chromosome movement in mitosis requires microtubule anchorage at spindle poles. *J. Cell Biol.* 152, 425-434 。

Goshima, G. 、 Nédélec, F. 及 Vale, R.D. (2005). Mechanisms for focusing mitotic spindle poles by minus end-directed motor proteins. *J. Cell Biol.* 171, 229-240 。

Grinberg-Rashi, H. 、 Ofek, E. 、 Perelman, M. 、 Skarda, J. 、 Yaron, P. 、 Hajdúch, M. 、 Jacob-Hirsch, J. 、 Amariglio, N. 、 Krupsky, M. 、 Simansky, D.A. 等人 (2009). The expression of three genes in primary non-

small cell lung cancer is associated with metastatic spread to the brain. Clin. Cancer Res. 15, 1755-1761。

Hall, I.M.、Noma, K. 及 Grewal, S.I. (2003). RNA interference machinery regulates chromosome dynamics during mitosis and meiosis in fission yeast. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100, 193-198。

Holdgate, G.A. 及 Ward, W.H.J. (2005). Measurements of binding thermodynamics in drug discovery. Drug Discov. Today 10, 1543-1550。

Huszar, D.、Theoclitou, M.E.、Skolnik, J. 及 Herbst, R. (2009). Kinesin motor proteins as targets for cancer therapy. Cancer Metastasis Rev. 28, 197-208。

Jordan, M.A. 及 Wilson, L. (2004). Microtubules as a target for anticancer drugs. Nat. Rev. Cancer 4, 253-265。

Klabunde, T. (2007). Chemogenomic approaches to drug discovery : similar receptors bind similar ligands. Br. J. Pharmacol. 152, 5-7。

Kleylein-Sohn, J.、Pöllinger, B.、Ohmer, M.、Hofmann, F.、Nigg, E.A.、Hemmings, B.A. 及 Wartmann, M. (2012). Acentrosomal spindle organization renders cancer cells dependent on the kinesin HSET. J. Cell Sci. 125, 5391-5402。

Kraljevic Pavelic, S.、Sedic, M.、Bosnjak, H.、Spaventi, S. 及 Pavelic, K. (2011) Metastasis : new perspectives on an old problem. Mol. Cancer 10, 22。

Krämer, A.、Maier, B. 及 Bartek, J. (2011). Centrosome clustering and chromosomal (in)stability : a matter of life and death. Mol. Oncol. 5,

324-335。

Kwon, M.、Godinho, S.A.、Chandhok, N.S.、Ganem, N.J.、Azioune, A.、Thery, M.及Pellman, D. (2008). Mechanisms to suppress multipolar divisions in cancer cells with extra centrosomes. *Genes Dev.* 22, 2189-2203。

Li, Y.、Lu, W.、Chen, D.、Boohaker, R. J.、Zhai, L.、Padmalayam, I.、Wennerberg, K.、Xu, B.、Zhang, W. 2015) KIFC1 is a novel potential therapeutic target for breast cancer. *Cancer Biology and Therapy* 16(9), 第1316至1322頁。

Lipinski, C.A.、Lombardo, F.、Dominy, B.W. 及 Feeney, P.J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 46, 3-26。

Luo, L.、Carson, J.D.、Dhanak, D.、Jackson, J.R.、Huang, P.S.、Lee, Y.、Sakowicz, R.及Copeland, R.A. (2004). Mechanism of inhibition of human KSP by monastrol : insights from kinetic analysis and the effect of ionic strength on KSP inhibition. *Biochemistry* 43, 15258-15266。

Mahoney, N.M.、Goshima, G.、Douglass, A.D.及Vale, R.D. (2006). Making microtubules and mitotic spindles in cells without functional centrosomes. *Curr. Biol.* 16, 564-569。

Marx, A.、Hoenger, A. 及 Mandelkow, E. (2009). Structures of kinesin motor proteins. *Cell Motil. Cytoskeleton* 66, 958-966。

Mayer, T.U.、Kapoor, T.M.、Haggarty, S.J.、King, R.W.、

Schreiber, S.L. 及 Mitchison, T.J. (1999). Small molecule inhibitor of mitotic spindle bipolarity identified in a phenotype-based screen. *Science* 286, 971-974。

Meunier, S. 及 Vernos, I. (2012). Microtubule assembly during mitosis - from distinct origins to distinct functions? *J. Cell Sci.* 125, 2805-2814。

Mountain, V.、Simerly, C.、Howard, L.、Ando, A.、Schatten, G. 及 Compton, D.A. (1999). The kinesin-related protein, HSET, opposes the activity of Eg5 and cross-links microtubules in the mammalian mitotic spindle. *J. Cell Biol.* 147, 351-366。

Myers 及 Collins, 2016：Myers S.、Collins I. (2016). Recent findings and future directions for interpolar mitotic kinesin inhibitors in cancer therapy. *Future Med Chem.* 8：463-89。

Neres, J.、Wilson, D.J.、Celia, L.、Beck, B.J. 及 Aldrich, C.C. (2008). Aryl acid adenylating enzymes involved in siderophore biosynthesis：fluorescence polarization assay, ligand specificity, and discovery of non-nucleoside inhibitors via high-throughput screening. *Biochemistry* 47, 11735-11749。

Niesen, F.H.、Berglund, H. 及 Vedadi, M. (2007). The use of differential scanning fluorimetry to detect ligand interactions that promote protein stability. *Nat. Protoc.* 2, 2212-2221。

Nigg, E.A. (2002). Centrosome aberrations：cause or consequence of cancer progression? *Nat. Rev. Cancer* 2, 815-825。

Ogden, A. 、 Rida, P.C.及Aneja, R. (2012). Let's huddle to prevent a muddle : centrosome declustering as an attractive anticancer strategy. *Cell Death Differ.* 19, 1255-1267 。

Ogden, A. 、 Rida, P.C.及Aneja, R. (2013). Heading off with the herd : how cancer cells might maneuver supernumerary centrosomes for directional migration. *Cancer Metastasis Rev.* 32, 269-287 。

Rath, O. 、 Kozielski, F. (2012) Kinesins and cancer. *Nature Reviews Cancer* 12(8) , 第527至539頁 。

Pannu, V. 、 Rida, P.C.G. 、 Ogden, A. 、 Turaga, R. C. 、 Donthamsetty, S 、 Bowen N. J. 、 Rudd K 、 Gupta M. V. 、 Reid M. D. 、 Cantuaria G. 、 Walczak, C.E. 、 Aneja, R. (2015) HSET overexpression fuels tumor progression via centrosome clustering-independent mechanisms in breast cancer patients. *Oncotarget.* 6 : 6076-6091 。

Patel N. E. 、 Weekes D. 、 Drosopoulos K. 、 Gazinska P. 、 Noel E. 、 Rashid M. 、 Mirza H. 、 Quist J. 、 Braso-Maristany F. 、 Mathew S. 、 Ferro R. 、 Mendes Pereira A. 、 Prince C. 、 Noor F. 、 Francesch-Domenech E. 、 Marlow R. 、 de Rinaldis E. 、 Grigoriadis A. 、 Linardopoulos S. 、 Marra P. 、 Tutt A. N. J. (2018). Integrated genomics and functional validation identifys malignant cell specific dependencies in triple negative breast cancer. *Nat. Commun.* 9 : 1044 。

Pawar, S. 、 Donthamsetty, S. 、 Pannu, V. 、 Rida, P. 、 Ogden, A. 、 Bowen, N. 、 Osan, R. 、 Cantuaria, G. 、 Aneja, R. (2014) KIFCI, a novel putative prognostic biomarker for ovarian adenocarcinomas : Delineating

protein interaction networks and signaling circuitries. *Journal of Ovarian Research* 7(1),53。

Sharp, D.J.、Rogers, G.C. 及 Scholey, J.M. (2000). Microtubule motors in mitosis. *Nature* 407, 41-47。

Tillement, V.、Remy, M.H.、Raynaud-Messina, B.、Mazzolini, L.、Haren, L. 及 Merdes, A. (2009). Spindle assembly defects leading to the formation of a monopolar mitotic apparatus. *Biol. Cell* 101, 1-11。

Vichai, V. 及 Kirtikara, K. (2006). Sulforhodamine B colorimetric assay for cytotoxicity screening. *Nat. Protoc.* 1, 1112-1116。

Walczak, C.E.、Verma, S.、Mitchison, T.J. (1997) XCTK2 : A kinesin-related protein that promotes mitotic spindle assembly in *Xenopus laevis* egg extracts. *Journal of Cell Biology* 136(4)，第859至870頁。

Watts C. A.、Richards F. M.、Bender A.、Bond P. J.、Korb O.、Kern O.、Riddick M.、Owen P.、Myers R. M.、Raff J.、Gergely F.、Jodrell D. I. (2013) Design, synthesis, and biological evaluation of an allosteric inhibitor of HSET that targets cancer cells with supernumerary centrosomes. *Chemistry & Biology* 20 : 1399-1410。

Wu J.、Mikule K.、Wang W.、Su N.、Petteruti P.、Gharahdaghi F.、Code E.、Zhu X.、Jacques K.、Lai Z.、Yang B.、Lamb M.L. (2013) Discovery and mechanistic study of a small molecule inhibitor for motor protein KIFC1. *ACS Chem Biol.* 8 : 2201-2208。

Zhang 等人，2016 : Zhang W.、Zhai L.、Wang Y.、Boohaker R. J.、Lu W.、Gupta V. V.、Padmalayam I.、Bostwick R. J.、White E. L.、

Ross L. J. 、Maddry J. 、Ananthan S. Discovery of a novel inhibitor of kinesin-like protein KIFC1. Biochem J. 473 : 1027-1035 。

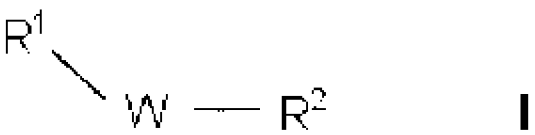
Yang, Z. 、Loncarek, J. 、Khodjakov, A. 及 Rieder, C.L. (2008). Extra centrosomes and/or chromosomes prolong mitosis in human cells. Nat. Cell Biol. 10, 748-751 。

Zyss, D. 及 Gergely, F. (2009). Centrosome function in cancer : guilty or innocent? Trends Cell Biol. 19, 334-346 。

【發明申請專利範圍】

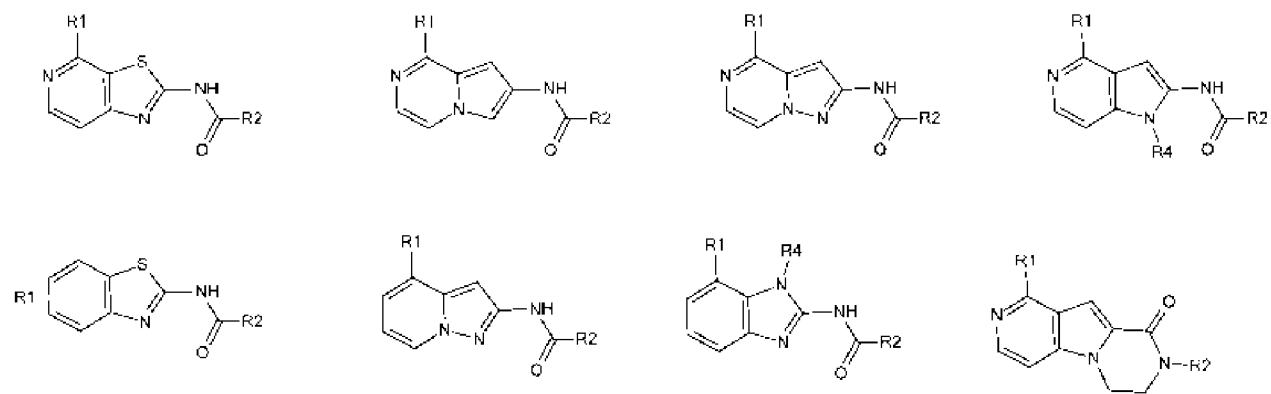
【請求項1】

一種式I化合物，



其中

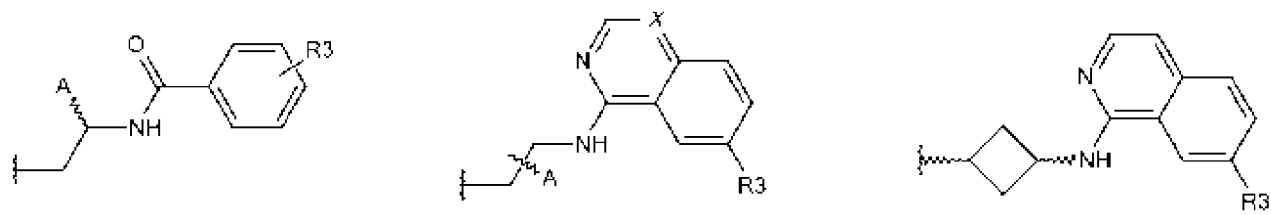
W表示



其中1至4個H原子可經D置換

R¹表示Hal、A或OA，

R²表示



X表示CH或N，

A表示H、F、OH、NH₂或具有1至12個C原子之未分支或分支鏈烷基或環烷基，該未分支或分支鏈烷基或環烷基可經R⁴取代且其中兩個相鄰CH-及/或CH₂-基團可形成雙鍵或三鍵，且其中一個或兩個非相鄰CH-及/或CH₂-基團可經N-、O-及/或S-原子置換及其中1至7個H原子可經D、F或

Cl置換，

R^3 表示H或A，

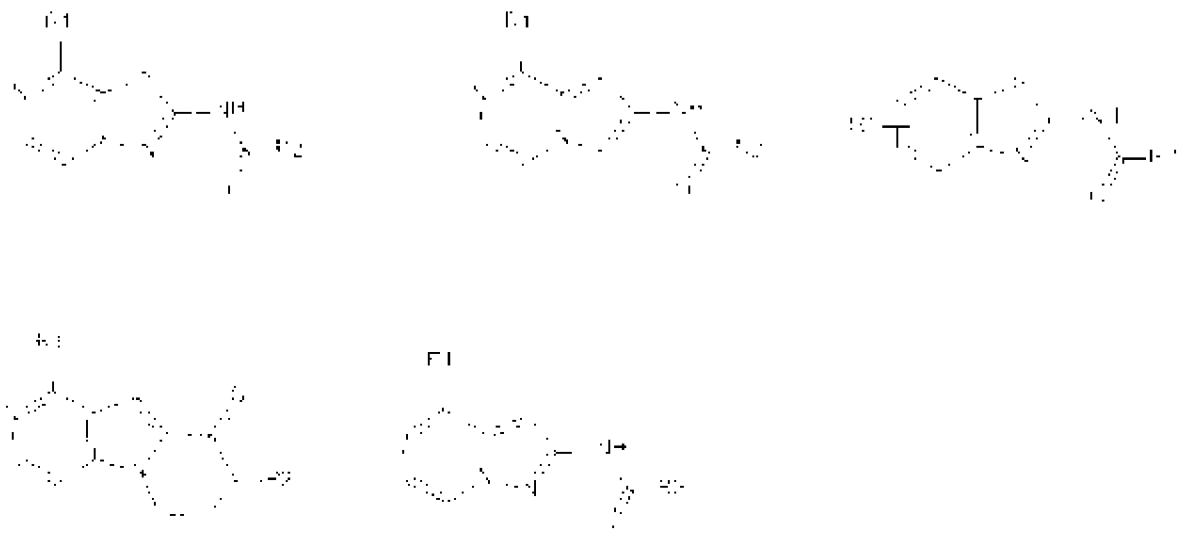
R^4 表示H或具有1至4個C原子之未分支或分支鏈烷基，

Hal表示F、Cl、Br或I

及其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體，包括其呈所有比率之混合物。

【請求項2】

如請求項1之化合物，W表示

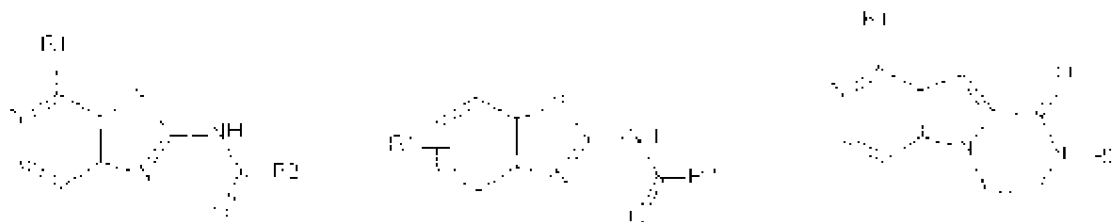


且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、X及A具有如請求項1中之含義，及其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體，包括其呈所有比率之混合物。

【請求項3】

如請求項1或2之化合物，其中

W表示



且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 及 A 具有如請求項1中之含義，及其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體，包括其呈所有比率之混合物。

【請求項4】

如前述請求項中任一項之化合物，其中

R^1 表示 OA

且 W 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 及 A 具有如請求項1中之含義，及其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體，包括其呈所有比率之混合物。

【請求項5】

如前述請求項中任一項之化合物，其中

R^1 表示 OA ，其中 A 表示未分支或分支鏈烷基，其中1至3個 H 原子可經 D 、 F 或 Cl 置換

且 W 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 及 A 具有如請求項1中之含義，及其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體，包括其呈所有比率之混合物。

【請求項6】

如前述請求項中任一項之化合物，其中

R^2 表示



且W、R¹、R³、R⁴、X及A具有如請求項1中之含義，及其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體，包括其呈所有比率之混合物。

【請求項7】

如前述請求項中任一項之化合物，其中

R³表示5-甲基噁二唑或2-甲基四唑

且W、R¹、R²、R⁴、X及A具有如請求項1中之含義，及其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體，包括其呈所有比率之混合物。

【請求項8】

如前述請求項中任一項之化合物，其中

R³表示5-甲基噁二唑

且W、R¹、R²、R⁴、X及A具有如請求項1中之含義，及其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體，包括其呈所有比率之混合物。

【請求項9】

如前述請求項中任一項之化合物，

其中R⁴表示甲基

且W、R¹、R²、R³、X及A具有如請求項1中之含義，及其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體，包括其呈所有比率之混合物。

之混合物。

【請求項10】

一種化合物，其選自由以下組成之群：

1	N-{4-乙氧基-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}-3-{[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基}丙醯胺
2	3-{[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基}-N-[4-(丙-2-基氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]丙醯胺
3	N-{4-環丁氧基-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}-3-{[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基}丙醯胺
4	N-[4-(丁-2-基氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-{[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基}丙醯胺
5	N-[4-(2,2-二氟乙氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-{[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基}丙醯胺
6	3-{[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基}-N-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]丙醯胺
7	N-[4-(3,3-二氟環丁氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-{[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基}丙醯胺
8	3-{[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基}-N-{4-[(1,1,1-三氟丙-2-基)氧基]-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}丙醯胺
9	N-{4-乙氧基-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
10	3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}-N-{4-丙氧基-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}丙醯胺
11	3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}-N-[4-(丙-2-基氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]丙醯胺

12	N-[4-(丁-2-基氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
13	N-{4-環丁氧基-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
14	N-[4-(3,3-二氟環丁氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
15	N-[4-(3-氟丙氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
16	N-[4-(2,2-二氟丙氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
17	N-[4-(2,2-二氟乙氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
18	3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}-N-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基]丙醯胺
19	3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}-N-{4-[(1,1,1-三氟丙-2-基)氧基]-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}丙醯胺
20	(1s,3s)-N-{4-甲氧基-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}環丁烷-1-甲醯胺
21	(1s,3s)-N-{4-乙氧基-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}環丁烷-1-甲醯胺
22	(1s,3s)-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}-N-{4-丙氧基-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}環丁烷-1-甲醯胺
23	N-{1-乙氧基吡咯并[1,2-a]吡啶-7-基}-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺

24	3-([7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基)-N-{1-丙氧基吡咯并[1,2-a]吡啶-7-基}丙醯胺
25	11-(2-([7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基)乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮
26	3-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-N-{2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]乙基}苯甲醯胺
27	3-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-N-{2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2(7),3,5,8-四烯-11-基](1,1,2,2-2H4)乙基}苯甲醯胺
28	3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-{2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2(7),3,5,8-四烯-11-基](1,1,2,2-2H4)乙基}苯甲醯胺
29	11-(2-([7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基)(1,1,2,2-2H4)乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮
30	3-(5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-2-基)-N-{2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]乙基}苯甲醯胺
31	11-(2-([7-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)異喹啉-1-基]胺基)乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮

32	11-(2-([7-(5-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-2-基)異喹啉-1-基]胺基)乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮
33	11-(2-([6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)喹啉-4-基]胺基)乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮
34	3-氟-5-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-N-{2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]乙基}苯甲醯胺
35	3-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-N-{2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)(12,12,13,13-2H4)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2(7),3,5,8-四烯-11-基]乙基}苯甲醯胺
36	11-(2-([7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基)乙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)(12,12,13,13-2H4)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮
37	11-(2-([7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基)乙基)-6-丙氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮
38	3-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-N-(2-{10-側氧基-6-丙氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基}乙基)苯甲醯胺
39	1-(十二-11-炔-1-基氧基)-8-(2-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)乙基)-7,8-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮
40	N-(2-{6-氯-10-側氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0 ^{2,7}]}十三-2,4,6,8-四烯-11-基}乙基)-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺

41	N-{2-[6-(3-氟丙氧基)-10-側氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0 ^{2,7}]]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]乙基}-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺
42	N-{2-[6-(2,2-二氟乙氧基)-10-側氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0 ^{2,7}]]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]乙基}-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺
43	3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-{2-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.0 ^{2,7}]]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]乙基}苯甲醯胺
44	6-(3-氟丙氧基)-11-(2-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}乙基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2(7),3,5,8-四烯-10-酮
45	3-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-N-(2-{10-側氧基-6-[(1,1,2,2,3,3,3-2H7)丙氧基]-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基}乙基)苯甲醯胺
46	3-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-N-(2-{10-側氧基-6-[2,2,2-三氟(1,1-2H2)乙氧基]-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基}乙基)苯甲醯胺
47	N-(2-(1-(十二-11-炔-1-基氧基)-9-側氧基-6,7-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-8(9H)-基)乙基)-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯甲醯胺
48	11-(3-胺基-2-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[[7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮

49	(S)-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-N-(6-(甲胺基)-1-(9-側氧基-1-(2,2,2-三 氟乙氧基)-6,7-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-8(9H)-基)己- 2-基)苯甲醯胺
50	3-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-N-[6-(甲胺基)-1-[10-側氧基-6- (2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2(7),3,5,8-四 烯-11-基]己-2-基]苯甲醯胺
51	N-{6-[甲基(丙-2-炔-1-基)胺基]-1-[10-側氧基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)- 1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基]己-2-基}-3- (2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯甲醯胺
52	11-[(2S)-6-[甲基(丙-2-炔-1-基)胺基]-2-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3- 基)異喹啉-1-基]胺基}己基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,5,11-三氮雜三 環[7[7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-10-酮
53	N-{(S)-4-甲胺基-1-[(7-丙氧基-苯并噻唑-2-基)胺甲醯基]-甲基}-丁 基}-3-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苯甲醯胺
54	(3S)-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}-6-(甲胺 基)-N-(7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)己醯胺
55	(3S)-N-(4-氟-7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二 唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}-6-(甲胺基)己醯胺
56	N-[4-氟-7-(3-氟丙氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁 二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
57	N-[4-氟-7-(2-氟乙氧基)-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁 二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
58	3-[7-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-異喹啉-1-基胺基]-N-(7-丙氧基-苯 并噻唑-2-基)-丙醯胺

59	3-[7-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-異喹啉-1-基胺基]-環丁烷甲酸(7-丙氧基-苯并噻唑-2-基)-醯胺
60	3-[7-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-異喹啉-1-基胺基]-環丁烷甲酸(7-甲氧基-4-甲基-苯并噻唑-2-基)-醯胺
61	3-[7-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-異喹啉-1-基胺基]-環丁烷甲酸(7-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-醯胺
62	N-(4-氟-7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
63	N-(4-氯-7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
64	3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}-N-{4-丙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}丙醯胺
65	3-[7-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-異喹啉-1-基胺基]-N-(4-丙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-丙醯胺
66	N-{4-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
67	N-[4-(3-氟丙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
68	N-[4-(2-氟乙氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
69	3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}-N-[4-(氧雜環丁烷-3-基氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基]丙醯胺
70	N-{4-環丙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺

71	3- {[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}-N-{1-甲基-4-丙氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基}丙醯胺
72	3-[7-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-異喹啉-1-基胺基]-環丁烷甲酸(4-甲氧基-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-醯胺
73	3-[7-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-異喹啉-1-基胺基]-N-(4-甲基-7-丙氧基-苯并噻唑-2-基)-丙醯胺
74	3-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-N-[2-(4-甲基-7-丙氧基-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-乙基]-苯甲醯胺
75	3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-N-[2-(7-丙氧基-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-乙基]-苯甲醯胺
76	3- {[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}-N-[7-丙氧基-4-(三氟甲基)-1,3-苯并噻唑-2-基]丙醯胺
77	(2R)-2-胺基-N-(4-氟-7-丙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-3- {[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
78	(S)-2-羥基-3-[7-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-異喹啉-1-基胺基]-N-(7-丙氧基-苯并噻唑-2-基)-丙醯胺
79	N-(7-乙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-3- {[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
80	(2S)-N-(7-乙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-羥基-3- {[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺
81	3-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-N-[2-(7-丙氧基-苯并噻唑-2-基胺甲醯基)-乙基]-苯甲醯胺
82	(2R)-N-(7-乙氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-羥基-3- {[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}丙醯胺

83	3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-(2-{10-側氧基-6-丙氧基-1,5,11-三氮雜三環[7.4.0.02.7]十三-2,4,6,8-四烯-11-基}乙基)苯甲醯胺
84	2,2-二氟-N-(4-氟-7-丙氧基-1,3-苯并噁唑-2-基)-3-{[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醯胺基}丙醯胺
85	3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}-N-(1-甲基-7-丙氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)丙醯胺
86	3-{[7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基]胺基}-N-(7-丙氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)丙醯胺
87	8-(2-((7-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)異喹啉-1-基)胺基)乙基-1,1,2,2-d4)-1-(2,2,2-三氟乙氧基-1,1-d2)-7,8-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-9(6H)-酮-6,6,7,7-d4
88	3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-N-(2-(9-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙氧基-1,1-d2)-6,7-二氫吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2-a]吡啶-8(9H)-基-6,6,7,7-d4)乙基-1,1,2,2-d4)苯甲醯胺

及其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體，包括其呈所有比率之混合物。

【請求項11】

一種醫藥製劑，其包含至少一種如請求項1至10中任一項之化合物及/或其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體，包括其呈所有比率之混合物。

【請求項12】

如請求項11之醫藥製劑，其包含另外賦形劑及/或佐劑。

【請求項13】

一種醫藥製劑，其包含至少一種如請求項1至10中任一項之化合物及

/或其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體(包括其呈所有比率之混合物)，及至少一種另外藥物活性化合物。

【請求項14】

一種製備醫藥製劑之方法，其中係將如請求項1至10中任一項之化合物及/或其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體(包括其呈所有比率之混合物)中之一者與固體、液體或半液體賦形劑或佐劑一起製成適宜劑型。

【請求項15】

一種包含至少一種如請求項1至10中任一項之化合物及/或其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體(包括其呈所有比率之混合物)中之一者的藥劑，其用於治療及/或預防生理學及/或病理學狀態。

【請求項16】

一種包含至少一種如請求項1至10中任一項之化合物及/或其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體(包括其呈所有比率之混合物)中之一者的藥劑，其用於治療及/或預防生理學及/或病理學狀態，該等生理學及/或病理學狀態選自由過度增生性疾病及病症組成之群。

【請求項17】

如請求項16之供使用之藥劑，其中該過度增生性疾病或病症為癌症。

【請求項18】

如請求項17之供使用之藥劑，其中該癌症選自由以下組成之群：急

性淋巴細胞性白血病、急性顆粒球性白血病、腎上腺皮質癌、膀胱癌、腦癌、乳癌、子宮頸增生、子宮頸癌、絨毛膜癌、慢性顆粒球性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、結腸癌、子宮內膜癌、食道癌、原發性血小板增多症、泌尿生殖道癌、神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、卡波西氏(Kaposi's)肉瘤、肺癌、淋巴瘤、惡性類癌瘤、惡性高鈣血症、惡性黑色素瘤、惡性胰島素瘤、甲狀腺髓樣癌、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、蕁樣肉芽腫、骨髓性及淋巴細胞性白血病、神經母細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌、骨原性肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、真性紅血球增多症、原發性腦癌、原發性巨球蛋白血症、前列腺癌、腎細胞癌、橫紋肌肉瘤、皮膚癌、小細胞肺癌、軟組織肉瘤、鱗狀細胞癌、胃癌、睪丸癌、甲狀腺癌及威爾姆氏瘤(Wilms' tumor)。

【請求項19】

一種集合(套組)，其由以下之個別包裝組成：

a)有效量之如請求項1至10中任一項之化合物及/或其生理學上可接受之鹽、衍生物、溶劑合物、前藥及立體異構體，包括其呈所有比率之混合物，及

b)有效量之另外藥物活性化合物。