



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I721016 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 03 月 11 日

- (21)申請案號：105130074 (22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 09 月 14 日
- (51)Int. Cl. : **C07D417/12 (2006.01)** **C07D417/14 (2006.01)**
A61K31/5513(2006.01) **A61K31/553 (2006.01)**
A61K31/554 (2006.01) **A61P31/20 (2006.01)**
- (30)優先權：2015/09/15 美國 62/218,815
- (71)申請人：美商艾森伯利生物科學公司 (美國) ASSEMBLY BIOSCIENCES, INC. (US)
 美國
 美商印第安納大學科技研究公司 (美國) INDIANA UNIVERSITY RESEARCH AND TECHNOLOGY CORPORATION (US)
 美國
- (72)發明人：透納 威廉 W 二世 TURNER, WILLIAM W., JR. (US)；亞諾 李 DARNOLD, LEE D. (US)；梅格 漢斯 MAGG, HANS (DE)；布爾斯 馬克 BURES, MARK (US)
- (74)代理人：陳長文
- (56)參考文獻：
 WO 2013/006394A1 WO 2015/017412A1
- 審查人員：劉祥音
- 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 101 頁

(54)名稱

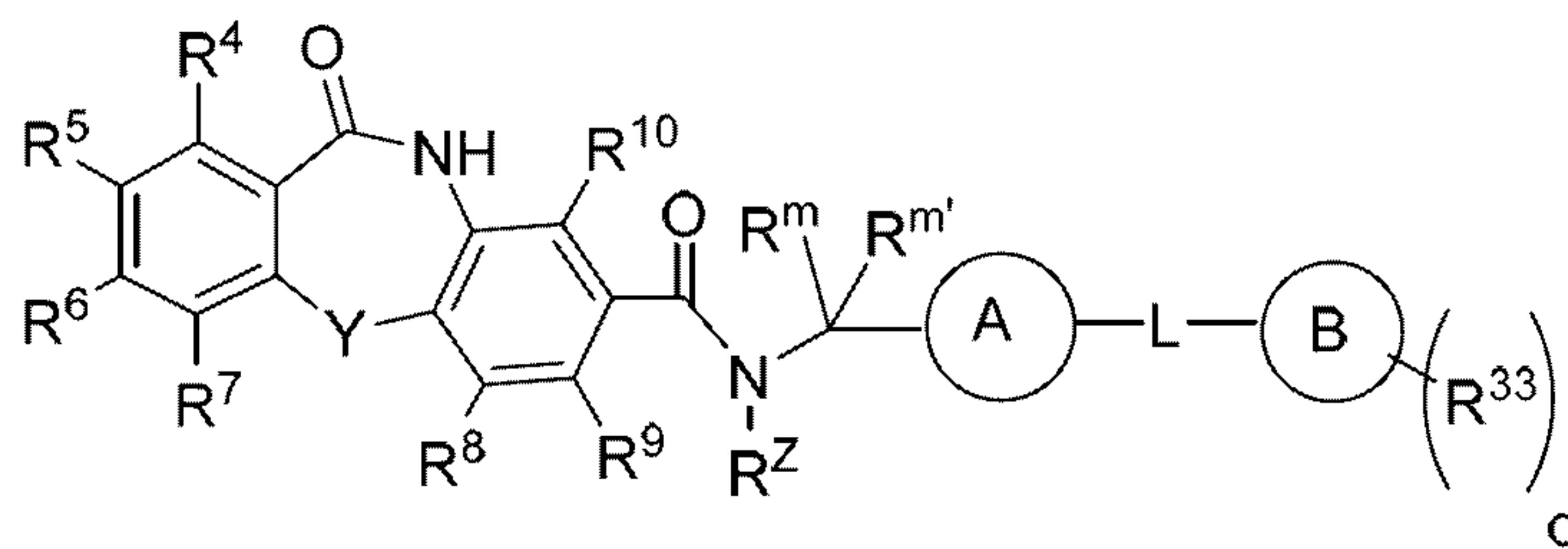
B 型肝炎核心蛋白質調節劑

(57)摘要

本發明部分地提供具有針對 B 型肝炎病毒 Cp 之異位效應子特性之化合物。本文亦提供治療諸如 B 型肝炎之病毒感染的方法，其包含向有需要之患者投與所揭示之化合物。

The present disclosure provides, in part, compounds having allosteric effector properties against Hepatitis B virus Cp. Also provided herein are methods of treating viral infections, such as hepatitis B, comprising administering to a patient in need thereof a disclosed compound.

特徵化學式：





申請日: 105/09/14

IPC分類: *G07D 417/12* (2006.01)
G07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)

I721016

【發明摘要】

【中文發明名稱】

B型肝炎核心蛋白質調節劑

【英文發明名稱】

HEPATITIS B CORE PROTEIN MODULATORS

【中文】

本發明部分地提供具有針對B型肝炎病毒Cp之異位效應子特性之化合物。本文亦提供治療諸如B型肝炎之病毒感染的方法，其包含向有需要之患者投與所揭示之化合物。

【英文】

The present disclosure provides, in part, compounds having allosteric effector properties against Hepatitis B virus Cp. Also provided herein are methods of treating viral infections, such as hepatitis B, comprising administering to a patient in need thereof a disclosed compound.

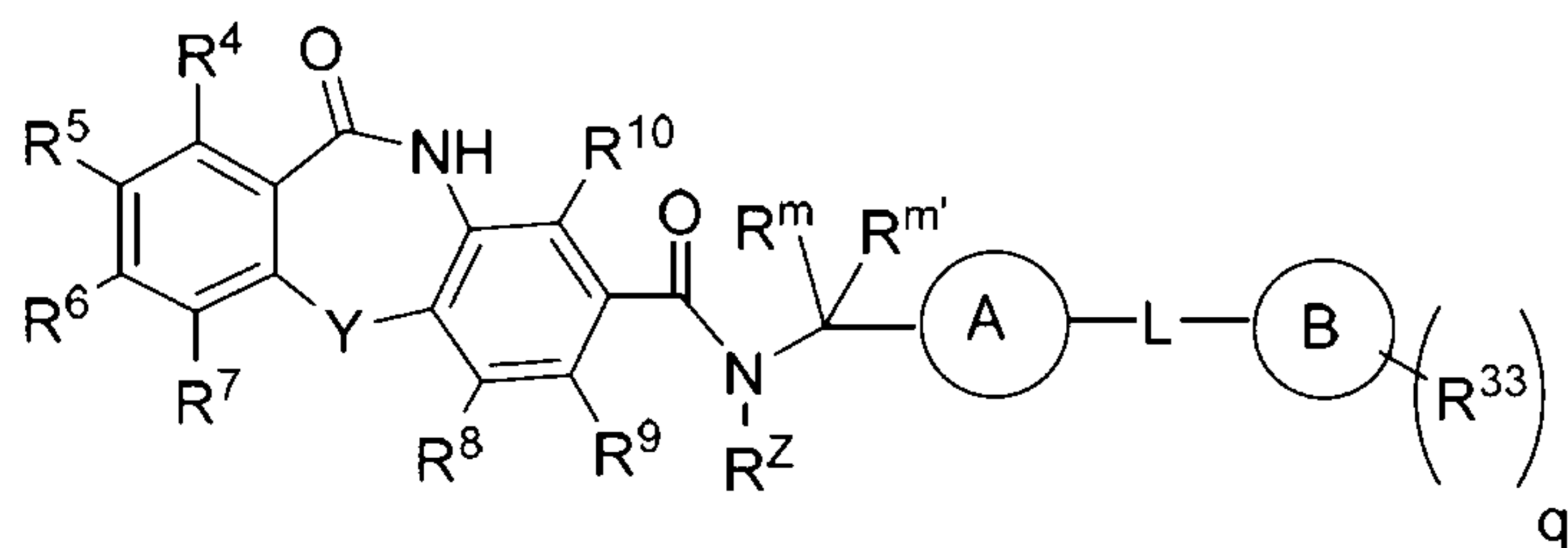
【指定代表圖】

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】

B型肝炎核心蛋白質調節劑

【英文發明名稱】

HEPATITIS B CORE PROTEIN MODULATORS

【技術領域】

【先前技術】

B型肝炎(HBV)造成病毒性肝炎，其可進一步導致慢性肝病且增加肝硬化及肝癌(肝細胞癌)之風險。全世界約20億人已感染有HBV，約3.6億人慢性感染，且每年HBV感染造成超過五十萬人死亡(2009; WHO, 2009)。HBV可藉由體液：自母親至孩子，藉由性及經由血液製品傳播。除非在出生時接種疫苗，否則HBV陽性母親生育之孩子亦可受感染。

病毒粒子由用包圍病毒核心之表面蛋白質(HBsAg)包封鑲嵌的脂質構成。核心由用120種核心蛋白質(Cp)二聚物建構之蛋白質殼或衣殼構成，該蛋白質殼或衣殼又含有鬆環DNA (rcDNA)病毒基因體以及病毒及宿主蛋白質。在感染細胞中，發現基因體為宿主細胞核中之共價閉合環狀DNA (cccDNA)。cccDNA為病毒RNA且因此病毒蛋白質之模板。在細胞質中，Cp圍繞全長病毒RNA (所謂的前基因組RNA或pgRNA)與病毒聚合酶(P)之複合物組裝。在組裝之後，P在衣殼之範圍內將pgRNA反轉錄成rcDNA以產生DNA填充之病毒核心。為方便起見，吾人依衣殼組裝及pgRNA封裝的時點來劃分組裝過程。在此事件之前的步驟為「上游」；在RNA封裝之後的步驟為「下游」。

目前，慢性HBV主要用核苷(核苷酸)類似物(例如因提弗(entecavir))

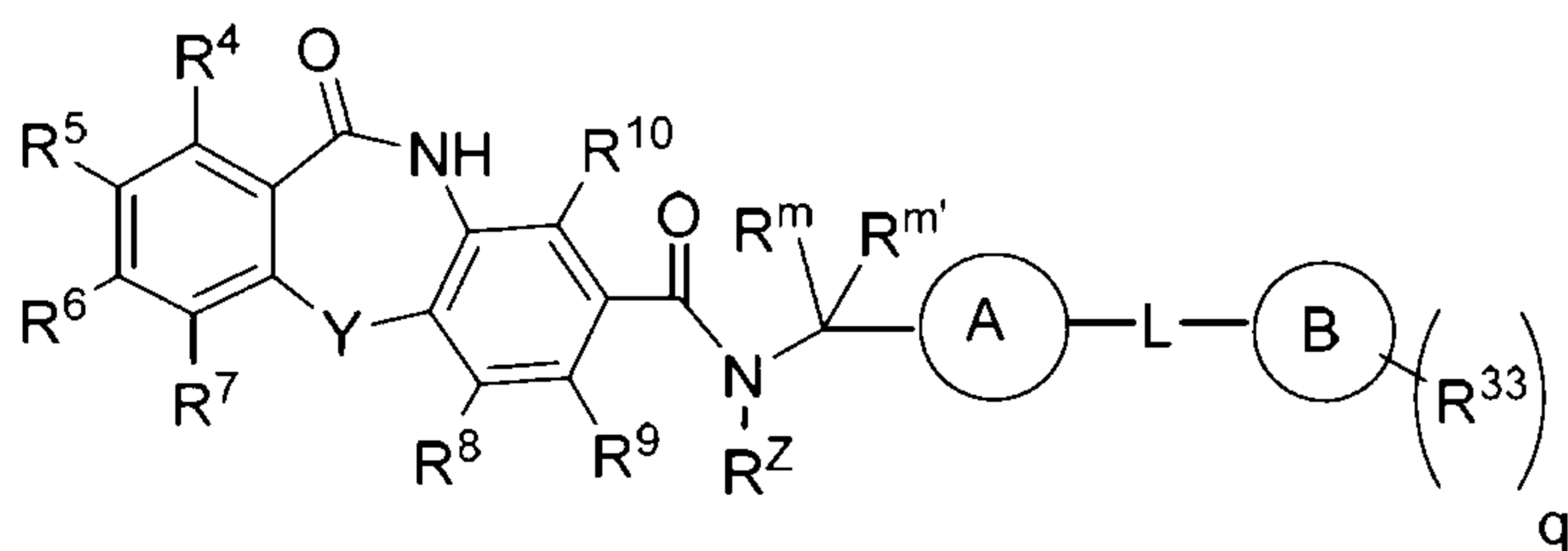
治療，當患者保持治療時，其抑制病毒，但不消除感染，即使在多年治療之後。一旦患者開始服用核苷酸類似物，則大多數患者必須繼續服用該等核苷酸類似物或冒著可能發生針對病毒反彈之威脅生命之免疫反應的風險。另外，核苷(核苷酸)療法可導致出現抗病毒藥物耐受性(Deres及Rubsamen-Waigmann, 1999；Tennant等人, 1998；Zhang等人, 2003)且已報導發生於極少數患者中的不良事件(Ayoub及Keeffe, 2011)。

核苷(核苷酸)類似物之唯一經FDA批准之替代方案為用干擾素 α 或聚乙二醇化干擾素 α 治療。令人遺憾地，干擾素 α 之不良事件發生率及概況可引起不佳耐受性，且許多患者不能完成療法。此外，僅一小部分患者視為適合干擾素療法，因為僅較小患者子組可能對干擾素療法之療程具有持續臨床反應。因此，基於干擾素之療法僅在所有選擇治療之診斷患者中之一小部分中使用。

因此，目前HBV治療可在緩解性至觀察性等待範圍內。核苷(核苷酸)類似物抑制病毒產生，治療症狀，但保持感染完整。干擾素 α 在患者中具有嚴重副作用及較小耐受性且僅在少數患者中成功作為有限治療策略。持續明確需要用於HBV感染之更有效治療。

【發明內容】

本文提供可具有諸如下文描述之彼等的特性的化合物，其中該等化合物在一些實施例中可由以下表示：



其中

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^m 、 $R^{m'}$ 、 R^{33} 、 R^Z 、A、B、L及q在本文中定義。本文亦提供治療病毒感染(諸如B型肝炎)之方法，其包含向患者投與所揭示之化合物。

舉例而言，本發明部分係關於具有針對B型肝炎病毒Cp之異位效應子特性之化合物，B型肝炎病毒Cp為以二聚體、多聚體及以HBV核心之蛋白質殼形式發現之蛋白質。不受理論束縛，所揭示之化合物可最終靶向病毒核心蛋白質之多聚合，其對於HBV感染重要，其中核心蛋白質多聚合成殼或衣殼，及/或所揭示之化合物可例如最終靶向病毒核心蛋白質與其他大分子(諸如宿主或病毒核酸、宿主蛋白質或其他病毒蛋白質)之相互作用。舉例而言，所揭示之化合物可在一些實施例中視為CpAM--核心蛋白質異位調節劑。CpAM與核心蛋白質之相互作用可異位促進Cp二聚體之組裝活性形式且引起在不當時間或位置之病毒衣殼組裝或引起非標準次單位間相互作用，所有均產生缺陷性衣殼。CpAM可另外或替代地藉由改變與衣殼或其他多聚形式相比，可以二聚體獲得之Cp之濃度或性質影響衣殼組裝「上游」之步驟。所揭示之化合物或CpAM可在一些實施例中，顯著影響病毒組裝上游之功能，諸如調節cccDNA轉錄、RNA穩定性及/或蛋白質-蛋白質相互作用。

【實施方式】

相關申請案

本申請案主張2015年9月15日申請之U.S.S.N. 62/218815之優先權，其以全文引用的方式併入本文中。

現將更明確地描述本發明之特徵及其他細節。進一步描述本發明之前，在此處收集本說明書、實例及所附申請專利範圍中所採用之某些術

語。此等定義應根據本發明之其餘部分來閱讀且如熟習此項技術者所理解。除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語具有與一般技術者通常理解相同之含義。

定義

如本文所預期，除非上下文另外明確規定，否則術語「一(a/an)」包括單個以及複數個參考物。舉例而言，術語「一個組裝效應子」可包括一或多個此類效應子。

如本文中所使用之術語「烷基」係指飽和直鏈或分支鏈烴。例示性烷基包括(但不限於) 1-6、1-4或1-3個碳原子之直鏈或分支鏈烴，在本文中分別稱作C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷基及C₁₋₃烷基。例示性烷基包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-2-丁基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基等。

如本文中所使用之術語「烯基」係指具有至少一個碳-碳雙鍵之不飽和直鏈或分支鏈烴。例示性烯基包括(但不限於) 2-6或3-4個碳原子之直鏈或分支鏈基團，在本文中分別稱作C₂₋₆烯基及C₃₋₄烯基。例示性烯基包括(但不限於)乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基等。

如本文中所使用之術語「烷氧基」係指連接至氧之直鏈或分支鏈烷基(烷基-O-)。例示性烷氧基包括(但不限於) 1-6或2-6個碳原子之烷氧基，在本文中分別稱作C₁₋₆烷氧基及C₂₋₆烷氧基。例示性烷氧基包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、異丙氧基等。

如本文中所使用之術語「炔基」係指具有至少一個碳-碳參鍵之不飽

和直鏈或分支鏈烴。例示性炔基包括(但不限於) 2-6或3-6個碳原子之直鏈或分支鏈基團，在本文中分別稱作C₂₋₆炔基及C₃₋₆炔基。例示性炔基包括(但不限於)乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、甲基丙炔基等。

如本文中所使用之術語「環烷基」或「碳環基」係指例如3-6或4-6個碳之飽和或部分不飽和烴基，在本文中分別稱作C₃₋₆環烷基或C₄₋₆環烷基。例示性環烷基包括(但不限於)環己基、環戊基、環戊烯基、環丁基或環丙基。

如本文中所使用之術語「鹵基」或「鹵素」係指F、Cl、Br或I。

如本文中所使用之術語「雜芳基」或「雜芳族基」係指含有一或多個雜原子(例如一至三個雜原子，諸如氮、氧及硫)之單環芳族5至6員環系統。可能時，該雜芳基環可經由碳或氮連接至相鄰基團。雜芳基環之實例包括(但不限於)呋喃、噻吩、吡咯、噻唑、噁唑、異噻唑、異噁唑、咪唑、吡唑、三唑、吡啶或嘧啶等。

術語「雜環基」或「雜環基團」為此項技術中公認的且係指飽和或部分不飽和4至7員環結構，其環結構包括一至三個雜原子，諸如氮、氧及硫。可能時，雜環基環可經由碳或氮連接至相鄰基團。雜環基之實例包括(但不限於)吡咯啶、哌啶、嗎啉、硫代嗎啉、哌嗪、氧雜環丁烷、氮雜環丁烷、四氫呋喃或二氫呋喃等。

如本文中所使用之術語「羥基(hydroxy)」及「羥基(hydroxyl)」係指基團-OH。

如本文中所使用之「治療」包括緩解、預防、反轉、改善或控制病理學、疾病、病症、病程、病狀或事件，包括病毒感染。在此情形下，術語「治療」進一步理解為包涵使用藥物來抑制、阻斷、反轉、限制或控制

病毒感染之進程。

如本文中所使用，術語「醫藥組合物」係指包含至少一種醫藥化合物及視情況存在之醫藥學上可接受之載劑的物質組成。

如本文中所使用，術語「醫藥化合物」或「藥物」係指游離化合物、其治療學上適合之鹽、溶劑合物(諸如水合物)、化合物或其鹽之特定晶形或化合物之治療學上適合之前藥。

「醫藥學上或藥理學上可接受」包括當按需要向動物或人類投與時不產生不利、過敏或其他不良反應之分子實體及組合物。對於人類投藥而言，製劑應符合FDA生物製劑標準辦公室(FDA Office of Biologics standards)所要求之無菌、發熱性及通用安全及純度標準。

如本文中所使用之術語「醫藥學上可接受之載劑」或「醫藥學上可接受之賦形劑」係指與醫藥投與相容之任何及所有溶劑、分散介質、包衣、等張劑及吸收延緩劑及其類似物。此類介質及藥劑用於醫藥學上活性之物質中之用途為此項技術中所熟知。組合物亦可含有提供補充、額外或增強之治療功能之其他活性化合物。

本發明化合物可含有一或多個對掌性中心，且因此以立體異構體形式存在。當在本文中使用時，術語「立體異構體」由所有對映異構體或非對映異構體組成。視立體生成碳原子周圍之取代基之組態而定，此等化合物可由符號「(+）」、「(-）」、「R」或「S」指定，但熟習此項技術者將認識到結構可隱含地表示對掌性中心。本發明涵蓋此等化合物及其混合物之各種立體異構體。在命名法中，對映異構體或非對映異構體之混合物可經指定「(±)」，但熟習此項技術者將認識到結構可隱含地表示對掌性中心。

本發明化合物可含有一或多個雙鍵，且因此以由碳-碳雙鍵周圍之取代基之排列產生的幾何異構體形式存在。符號 — 表示可為如本文中所描述之單鍵、雙鍵或參鍵之鍵。碳-碳雙鍵周圍之取代基指定為處於「*Z*」或「*E*」組態中，其中術語「*Z*」及「*E*」根據IUPAC標準使用。除非另外規定，否則描繪雙鍵之結構涵蓋「*E*」及「*Z*」異構體兩者。碳-碳雙鍵周圍之取代基可替代地稱作「順式」或「反式」，其中「順式」表示雙鍵相同側上之取代基，且「反式」表示雙鍵相對側上之取代基。

本發明化合物可含有碳環或雜環，且因此以由環周圍之取代基之排列產生的幾何異構體形式存在。碳環或雜環周圍之取代基之排列指定為處於「*Z*」或「*E*」組態中，其中術語「*Z*」及「*E*」根據IUPAC標準使用。除非另外規定，否則描繪碳環或雜環之結構涵蓋「*Z*」及「*E*」異構體兩者。碳環或雜環周圍之取代基亦可稱作「順式」或「反式」，其中術語「順式」表示環平面之相同側上之取代基，且術語「反式」表示環平面之相對側上之取代基。取代基設置在環平面之相同及相對側上的化合物之混合物指定為「順式/反式」。

本發明化合物之個別對映異構體及非對映異構體可由含有不對稱或立體對稱中心之可商購起始物質以合成方式製備，或藉由製備外消旋混合物、隨後藉由一般技術者熟知之解析方法來製備。此等解析方法藉由以下例示：(1)將對映異構體之混合物連接至對掌性助劑，藉由再結晶或層析分離非對映異構體之所得混合物，及自助劑釋放光學純產物，(2)採用光學活性解析劑進行鹽形成，(3)在對掌性液體層析管柱上直接分離光學對映異構體之混合物，或(4)使用立體選擇性化學或酶試劑進行動力學解析。外消旋混合物亦可藉由熟知方法解析為其組分對映異構體，該等熟知

方法諸如對掌性相液相層析或在對掌性溶劑中結晶化合物。立體選擇性合成，在生成新立構中心期間或在轉化預先存在之一者期間單反應物形成立體異構體之不等混合物的化學或酶反應為此項技術中所熟知。立體選擇性合成涵蓋對映及非對映立體選擇性轉化兩者，且可涉及對掌性助劑之使用。關於實例，參見 Carreira 及 Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009。

本文所揭示之化合物可以溶劑化以及非溶劑化形式與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及其類似物)一起存在，且意欲本發明涵蓋溶劑化及非溶劑化形式兩者。在一個實施例中，化合物為非晶形的。在一個實施例中，化合物為單多晶型物。在另一實施例中，化合物為多晶型物之混合物。在另一實施例中，化合物呈結晶形態。

本發明亦包涵同位素標記之本發明化合物，其與本文中所敘述之彼等化合物相同，例外為一或多個原子經原子質量或質量數不同於自然界中通常所見之原子質量或質量數的原子置換。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，分別諸如²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F及³⁶Cl。舉例而言，本發明化合物可具有一或多個經氘置換之H原子。

某些同位素標記之經揭示化合物(例如，經³H及¹⁴C標記之彼等化合物)適用於化合物及/或基質組織分佈分析。氘化(亦即³H)及碳-14 (亦即¹⁴C)同位素因其容易製備及可偵測性而尤其較佳。另外，經較重同位素(諸如氘(亦即²H))取代可提供由較大代謝穩定性產生之某些治療優勢(例如活體內半衰期增加或劑量要求減小)且因此可在某些情況下為較佳。同位素標記之本發明化合物可一般藉由類似於本文實例中揭示之彼等的以下程

序藉由用同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑製備。

術語「治療學上適合之鹽」係指醫藥化合物之鹽或兩性離子，其為水或油溶性或可分散，適用於治療病症且對其預期用途有效。鹽可例如在化合物之最終分離及純化期間製備，或單獨地藉由使化合物之胺基與適合酸反應來製備。舉例而言，化合物可溶解於適合溶劑(諸如(但不限於)甲醇及水)中，且用至少一當量之酸(例如鹽酸)處理。所得鹽可沈澱出來且藉由過濾分離且在減壓下乾燥。替代地，可在減壓下移除溶劑及過量酸得到鹽。代表性鹽包括乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、檸檬酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、二葡萄糖酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、甲酸鹽、羥乙磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲磺酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、草酸鹽、順丁烯二酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、三氯乙酸鹽、三氟乙酸鹽、麩胺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽及其類似物。化合物之胺基亦可經烷基氯化物、溴化物及碘化物(諸如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、月桂基、十四烷基、硬脂基及其類似物)四級銨化。

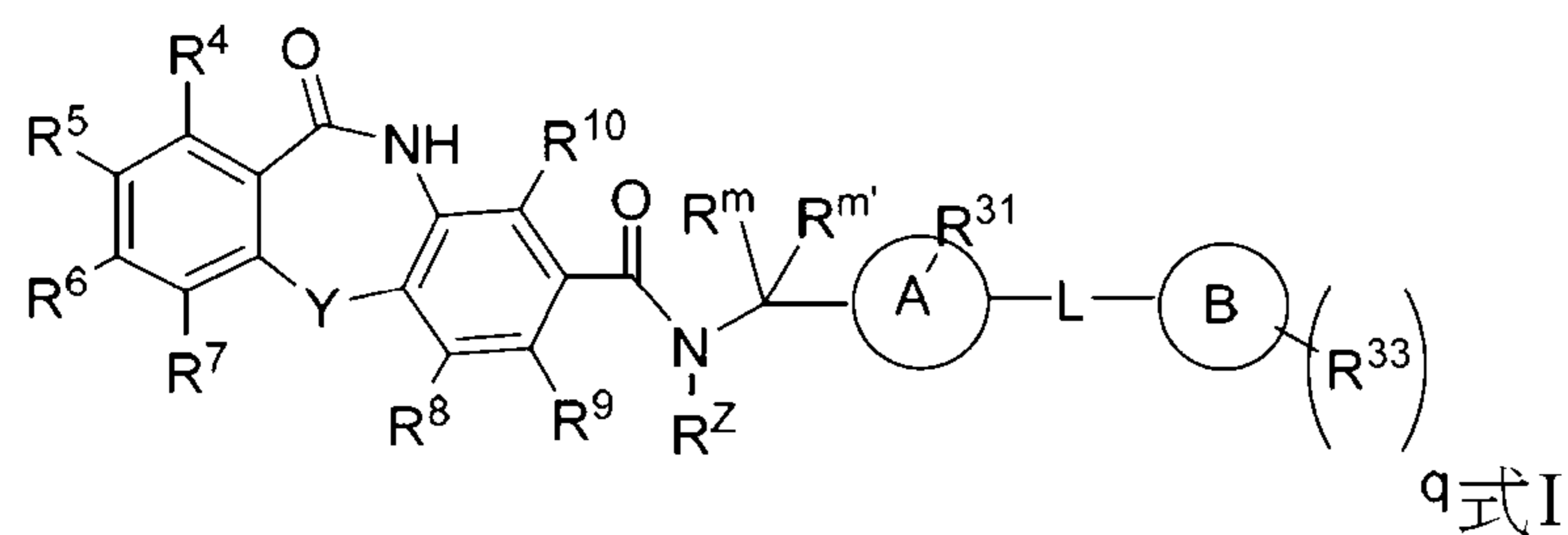
鹼加成鹽可例如在醫藥化合物之最終分離及純化期間藉由使羧基與適合鹼(諸如金屬陽離子(諸如鋰、鈉、鉀、鈣、鎂或鋁)之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽，或有機一級、二級或三級胺)反應製備。四級胺鹽可衍生自例如甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基吡啶、N-甲基嗎啉、二環己胺、普魯卡因(procaine)、二苯甲基胺、N,N-二苯甲基苯乙基胺、1-安非胺及N,N'-二苯

甲基乙二胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶、哌嗪及其類似物。

術語「治療學上適合之前藥」係指適用於與個體之組織接觸使用且對其預期用途有效之彼等前藥或兩性離子。術語「前藥」係指例如藉由在血液中水解活體內轉化為醫藥化合物之化合物。術語「前藥」係指含有(但不限於)已知為「治療學上適合之酯」的取代基之化合物。術語「治療學上適合之酯」係指在可用碳原子上附接至母體分子之烷氧羰基。更特定言之，「治療學上適合之酯」係指在一或多個可用芳基、環烷基及/或雜環基上附接至母體分子之烷氧羰基。含有治療學上適合之酯之化合物為實例，但不意欲限制視為前藥之化合物之範疇。前藥酯基之實例包括特戊醯氧甲基、乙醯氧基甲基、酞基、茛滿基及甲氧基甲基，以及此項技術中已知的其他此類基團。前藥酯基之其他實例見於T. Higuchi及V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, A.C.S. Symposium Series第14卷中，及Edward B. Roche, 編, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中，其兩者均以引用的方式併入本文中。

如本文中所使用，術語「醫藥學上有效之量」及「有效量」係指當根據所需治療方案投與時將引發所需治療效果或反應的醫藥調配物量。US2011/0144086描述使用一些二苯并噻氮呋分子(DBT)作為抗瘧疾藥，「瘧原蟲表面陰離子通道之抑制劑(inhibitors of the plasmodial surface anion channel)」。然而，尚未報導DBT分子作為抗病毒藥之研究。

在一實施例中，本文提供由式I表示之化合物：



其中

Y選自由 $S(O)_y$ 、 $C=O$ 、 $C(R^{11})_2$ 、 NR_Y 及 O 組成之群，其中 y 為0、1或2； R^{11} 為H或 C_{1-6} 烷基， R_Y 選自由H、甲基、乙基、丙基、丙烯基、苯基及苯甲基組成之群，其中當不為H時 R_Y 可視情況經經基取代；

R^Z 選自由H、甲基、乙基、丙基、苯基及苯甲基組成之群；

$R^{m'}$ 及 R^m 各獨立地選自由H及 C_{1-6} 烷基(視情況經一個、兩個或三個各獨立地選自鹵素及經基的取代基取代)組成之群；

L為鍵或 C_{1-2} 伸烷基(視情況經鹵素或 C_{1-2} 烷基取代)；

A為視情況經一個或兩個選自由以下組成之群的取代基取代之5至7員單環雜環或5至6員單環雜芳基環：鹵素、經基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基及 $NR'R''$ ；

B選自由以下組成之群：苯基(視情況經一個、兩個或三個由 R^{33} 表示之取代基取代)、5至6員單環雜芳基(視情況經一個、兩個或三個由 R^{33} 表示之取代基取代)及9至10員雙環雜芳基(視情況經一個、兩個或三個由 R^{33} 表示之取代基取代)；

R' 在每次出現時獨立地選自H、甲基、乙基及丙基；

R'' 在每次出現時獨立地選自H、甲基、乙基、丙基、丁基、 $-C(O)-$ 甲基及 $-C(O)-$ 乙基，或 R' 及 R'' 與其所連接之氮一起可形成4至6員雜環；

部分 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及 R^{10} 中之每一者在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、鹵素、經基、

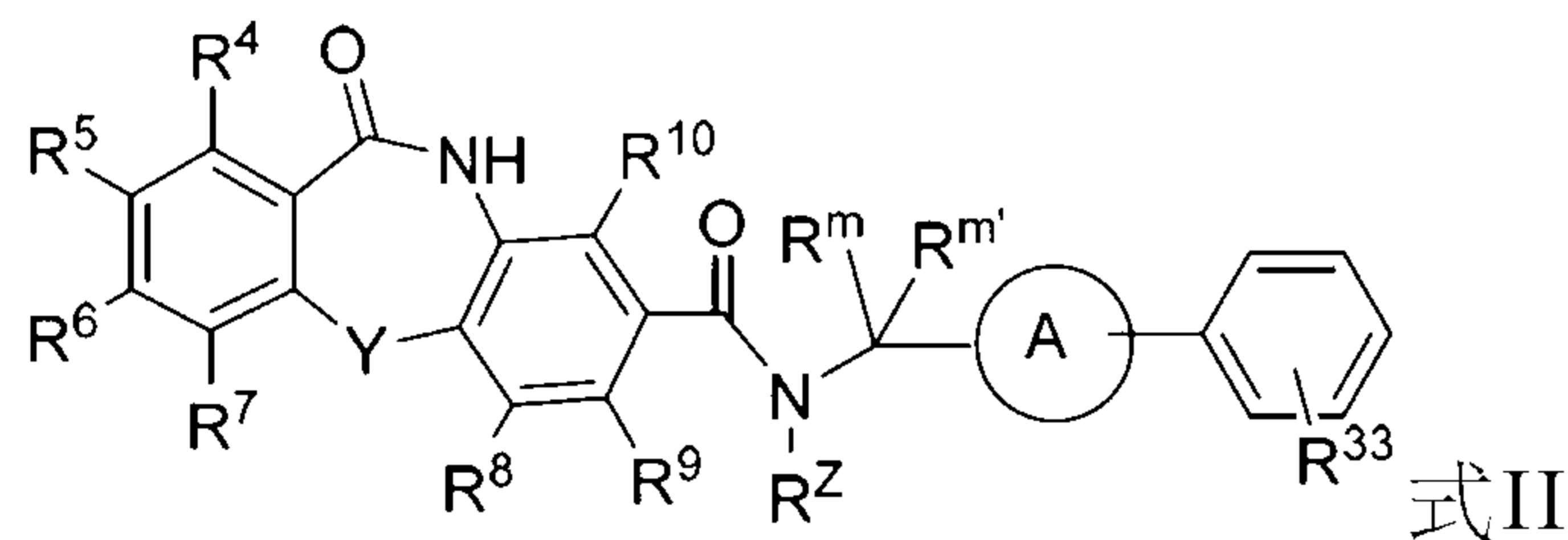
硝基、氰基及NR'R''；

R³³在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、羥基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、-C(O)-O-C₁₋₆烷基、-C(O)-NR'R''、-C(=NH)-NR'R''、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、羧基、-CHO、NR'R''、-C(O)-C₁₋₆烷基、-C(O)-C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆環烷基、-S(O)_w-C₁₋₆烷基(其中w為0、1或2)、-S(O)_w-NR'R''(其中w為0、1或2)及-NR'-S(O)_w-C₁₋₆烷基(其中w為0、1或2)；

q為0、1、2或3；

其中在每次出現時，C₁₋₆烷基可視情況經一個、兩個、三個或多於三個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、羥基、硝基、氰基、羧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、NR'R''、-NR'-S(O)_w-C₁₋₆烷基(其中w為0、1或2)及S(O)_w-NR'R''(其中w為0、1或2)；C₁₋₆烷氧基可視情況經一個、兩個、三個或多於三個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、羥基、硝基、氰基、羧基、C₁₋₆烷基、NR'R''、-NR'-S(O)_w-C₁₋₆烷基(其中w為0、1或2)及S(O)_w-NR'R''(其中w為0、1或2)；及其醫藥學上可接受之鹽。

例示性化合物可由式II表示：



其中例如取代基在上文描述。

舉例而言，上式I及II中之一者之化合物可具有A，其為5至6員單環雜芳基。在一些實施例中A為吡啶基；在其他實施例中A為嘧啶基；在其

他實施例中A為噻二唑。在一些實施例中，A視情況經一個選自由鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基及 C_{1-6} 烷基組成之群的取代基取代。在一些實施例中，A未經取代。

舉例而言，上式中之每一者之化合物可具有部分 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及 R^{10} 中之每一者，該等部分在每次出現時獨立選自由氫、甲基、三氟甲基及鹵素組成之群。在一些實施例中，部分 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及 R^{10} 中之每一者為氫。

舉例而言，在一些實施例中 R^Z 為氫。在一些實施例中， $R^{m'}$ 及 R^m 各為氫。在一些實施例中L為一鍵或亞甲基。在一些實施例中L為一鍵。在一些實施例中Y為 SO_2 。

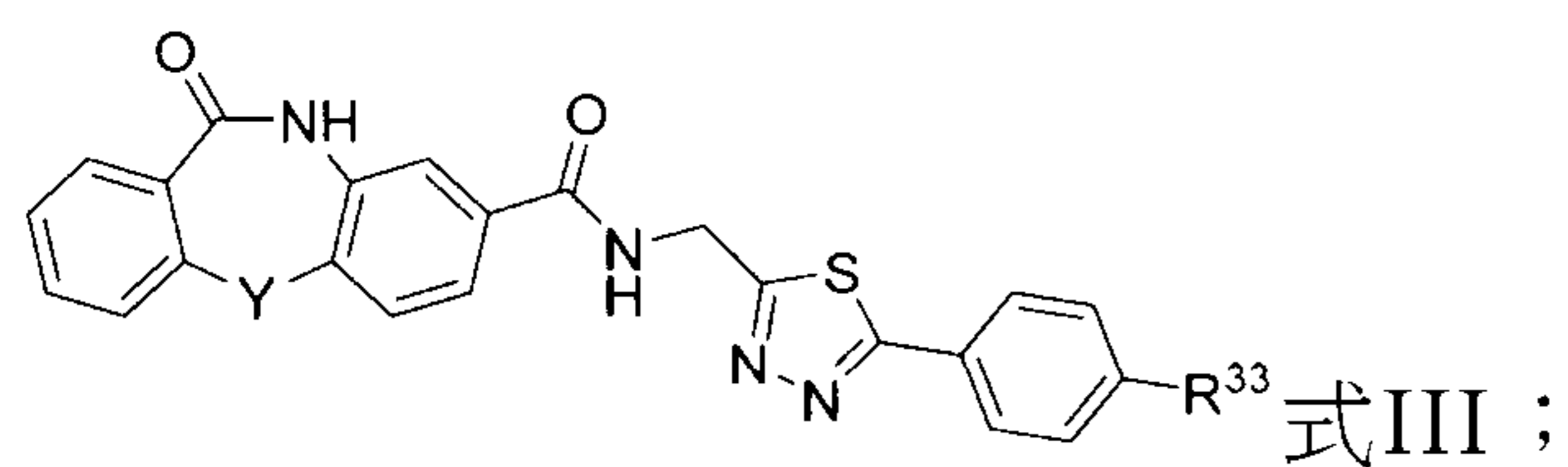
舉例而言，在一些實施例中 R^{33} 選自由以下組成之群：H、鹵素、羥基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-NR'R''$ 、 C_{1-6} 烷氧基、羧基、CHO、 $NR'R''$ 及 $-C_{1-6}$ 烷基-OH。

舉例而言，在一些實施例中，A視情況經一個選自由鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基及 C_{1-6} 烷基組成之群的取代基取代。

舉例而言，在一些實施例中B選自由以下組成之群：苯基、吡啶基、吡唑基、苯并咪唑基及嘧啶基，其中之每一者可視情況經一個、兩個或三個由 R^{33} 表示之取代基取代。

舉例而言，本發明亦部分提供選自由表3之化合物組成之群的化合物及其醫藥學上可接受之鹽。在一實施例中，本發明提供包含式I至II中之任一者之所揭示化合物及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥學上可接受之組合物。

例示性化合物可由式III表示：



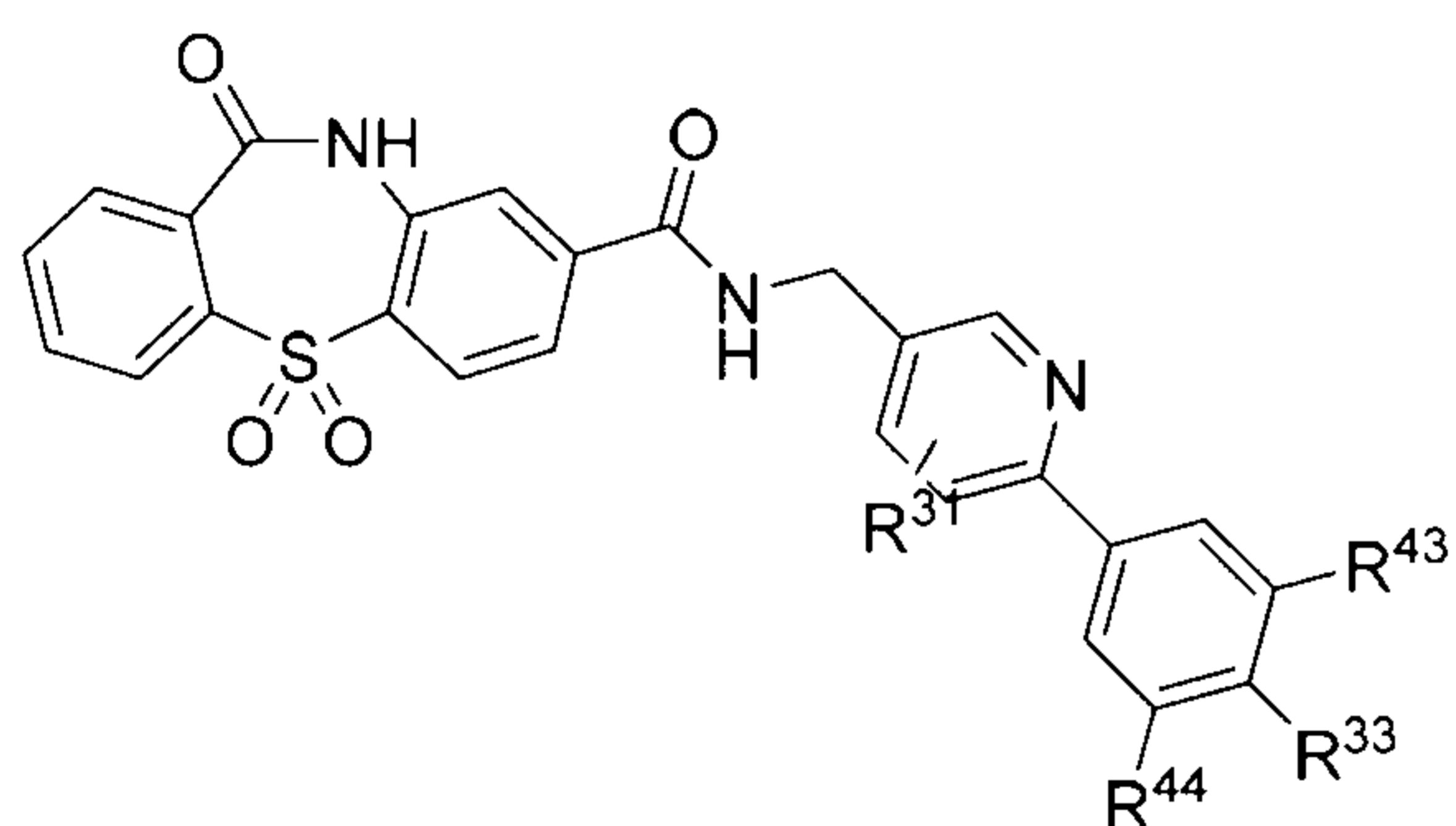
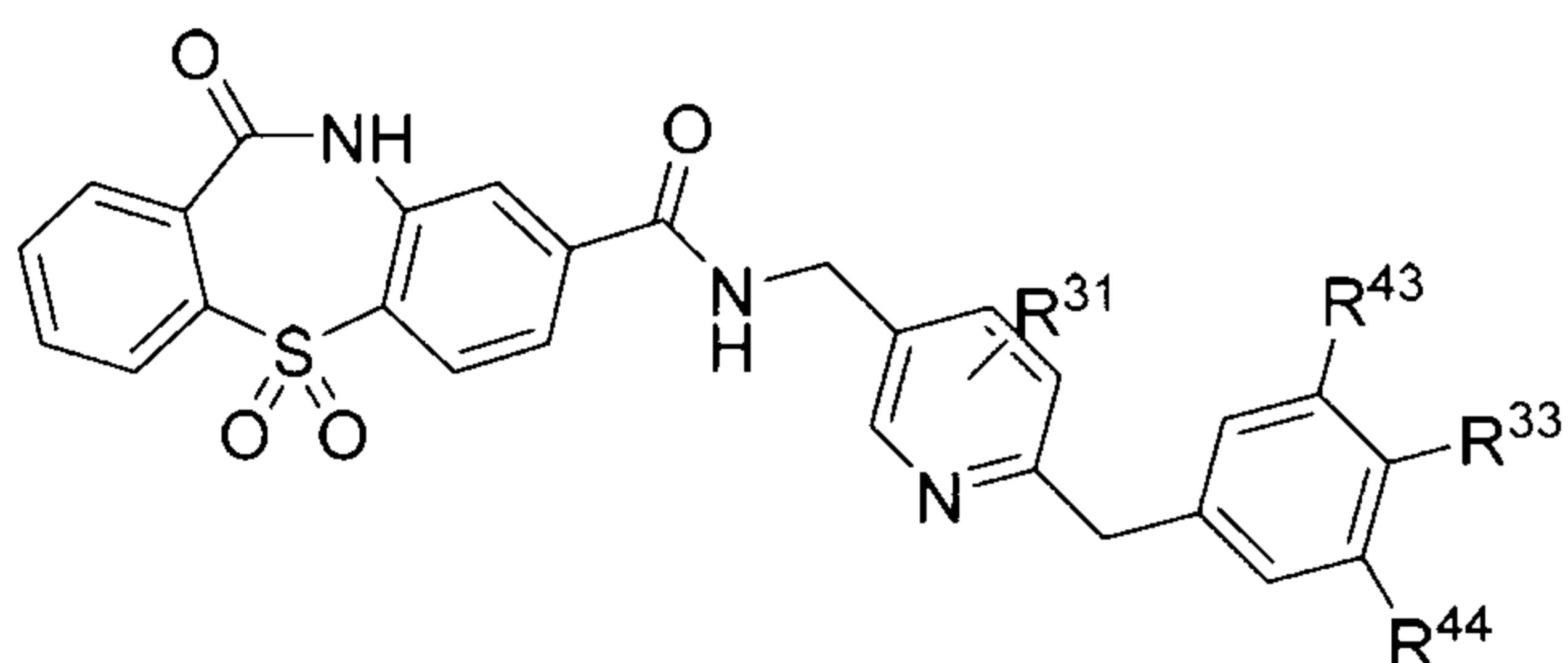
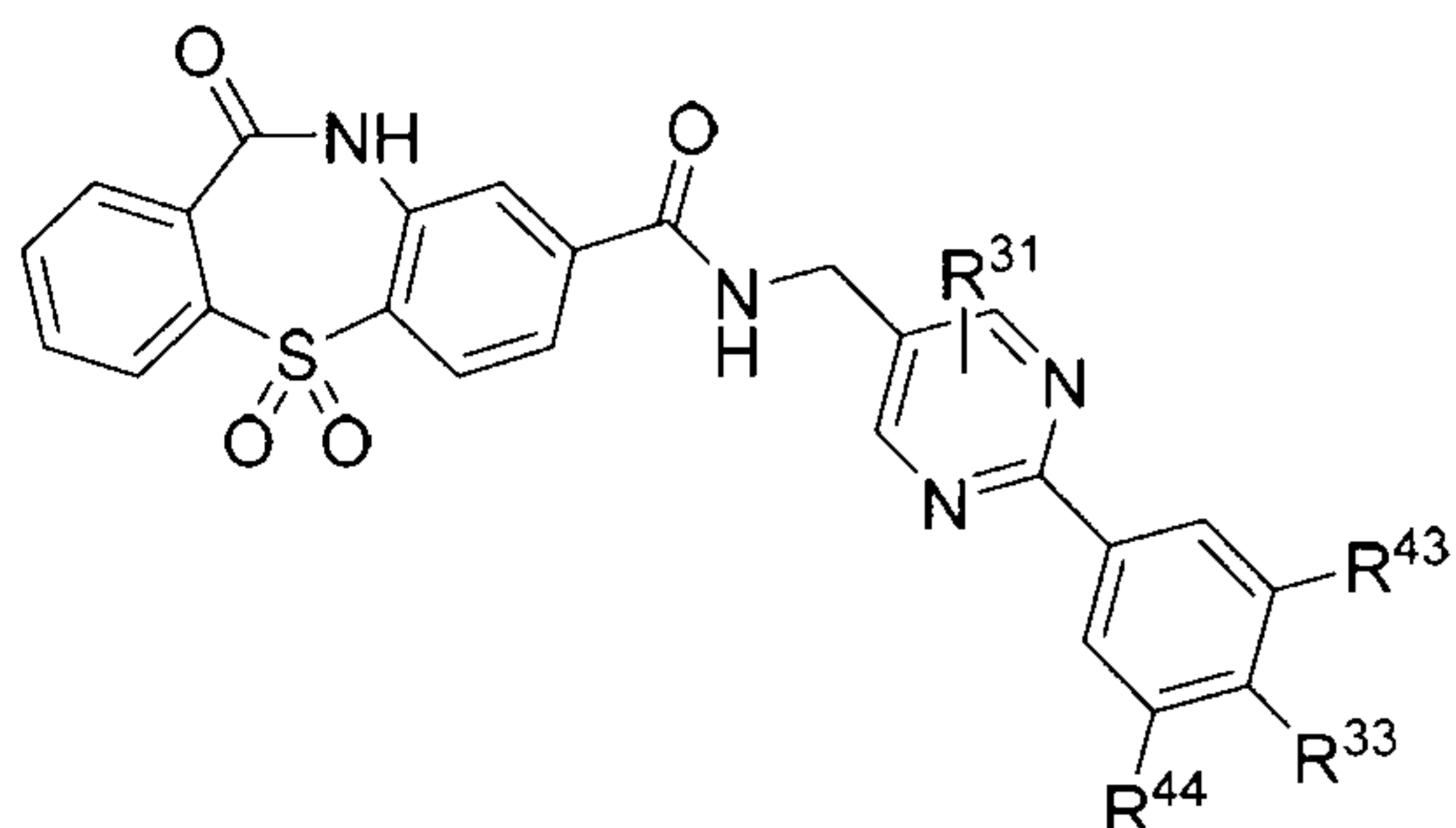
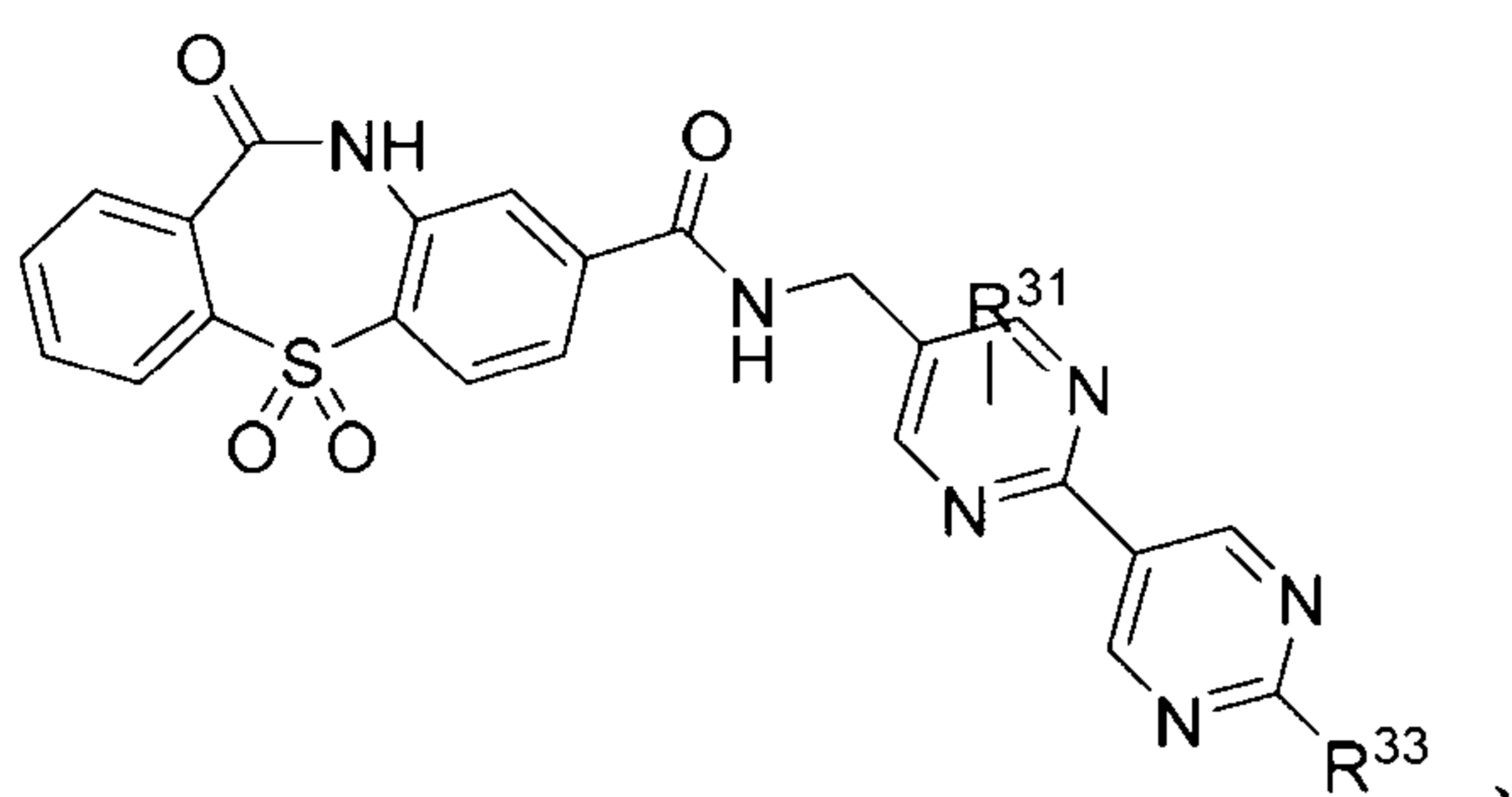
及其醫藥學上可接受之鹽；其中

Y選自由 $S(O)_y$ 、 $C=O$ 、 $C(R^{11})_2$ 、 NR_Y 及O組成之群，其中y為0、1或2； R^{11} 為H或 C_{1-6} 烷基， R_Y 選自由H、甲基、乙基、丙基、苯基及苯甲基組成之群；及

R^{33} 選自由以下組成之群：H、鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-NR'R''$ 、 $-C(=NH)-NR'R''$ 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、羧基、 $-CHO$ 、 $NR'R''$ 、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、 $-S(O)_w-C_{1-6}$ 烷基(其中w為0、1或2)、 $-S(O)_w-NR'R''$ (其中w為0、1或2)及 $-NR'-S(O)_w-C_{1-6}$ 烷基(其中w為0、1或2)。

舉例而言，在式III之一些實施例中，Y為S、 $S(O)_2$ 或 $S(O)$ 。

例示性化合物可由式IV至VII中之一者表示：由以下表示之化合物：



; 及

及其醫藥學上可接受之鹽及N-氧化物，其中

R^{33} 選自由以下組成之群：H、鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-NR'R''$ 、 $-C(=NH)-NR'R''$ 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、羧基、 $-CHO$ 、 $NR'R''$ 、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、 $-S(O)_w-C_{1-6}$ 烷基(其中w為0、1或2)、 $-S(O)_w-NR'R''$ (其中w為0、1或2)及 $-NR'-S(O)_w-C_{1-6}$ 烷基(其中w為0、1或2)；

R^{43} 選自由以下組成之群：H、鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、

-C(O)-O-C₁₋₆烷基、-C(O)-NR'R''、-C(=NH)-NR'R''、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、羧基、-CHO、NR'R''、-C(O)-C₁₋₆烷基、-C(O)-C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆環烷基、-S(O)_w-C₁₋₆烷基(其中w為0、1或2)、-S(O)_w-NR'R''(其中w為0、1或2)及-NR'-S(O)_w-C₁₋₆烷基(其中w為0、1或2)；

R³¹視情況存在，且可選自由以下組成之群：鹵素、羥基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、-C(O)-O-C₁₋₆烷基、-C(O)-NR'R''、-C(=NH)-NR'R''、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、羧基、-CHO、NR'R''、-C(O)-C₁₋₆烷基、-C(O)-C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆環烷基、-S(O)_w-C₁₋₆烷基(其中w為0、1或2)、-S(O)_w-NR'R''(其中w為0、1或2)及-NR'-S(O)_w-C₁₋₆烷基(其中w為0、1或2)；

R⁴⁴選自由以下組成之群：H、鹵素、羥基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、-C(O)-O-C₁₋₆烷基、-C(O)-NR'R''、-C(=NH)-NR'R''、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、羧基、-CHO、NR'R''、-C(O)-C₁₋₆烷基、-C(O)-C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆環烷基、-S(O)_w-C₁₋₆烷基(其中w為0、1或2)、-S(O)_w-NR'R''(其中w為0、1或2)及-NR'-S(O)_w-C₁₋₆烷基(其中w為0、1或2)；其中在每次出現時，C₁₋₆烷基可視情況經一個、兩個、三個或多於三個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、羥基、硝基、氰基、羧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、NR'R''、-NR'-S(O)_w-C₁₋₆烷基(其中w為0、1或2)及S(O)_w-NR'R''(其中w為0、1或2)；C₁₋₆烷氧基可視情況經一個、兩個、三個或多於三個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、羥基、硝基、氰基、羧基、C₁₋₆烷基、NR'R''、-NR'-S(O)_w-C₁₋₆烷基(其中w為0、1或2)及S(O)_w-NR'R''(其中w為0、1或2)；

R'在每次出現時獨立地選自H、甲基、乙基及丙基；

R"在每次出現時獨立地選自H、甲基、乙基、丙基、丁基、-C(O)-甲基及-C(O)-乙基，或R'及R"與其所連接之氮一起可形成4至7員雜環；

其中在每次出現時，C₁₋₆烷基可視情況經一個、兩個、三個或多於三個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、羥基、硝基、氰基、羧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、NR'R"、-NR'-S(O)_w-C₁₋₆烷基(其中w為0、1或2)及S(O)_w-NR'R" (其中w為0、1或2)；C₁₋₆烷氧基可視情況經一個、兩個、三個或多於三個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、羥基、硝基、氰基、羧基、C₁₋₆烷基、NR'R"、-NR'-S(O)_w-C₁₋₆烷基(其中w為0、1或2)及S(O)_w-NR'R" (其中w為0、1或2)。

在另一態樣中，提供治療有需要之患者之B型肝炎感染的方法，其包含向個體或患者投與有效量之所揭示之化合物，及/或投與第一所揭示之化合物及視情況存在及額外不同之所揭示之化合物。在另一實施例中，提供治療有需要之患者之B型肝炎感染的方法，其包含向個體或患者投與治療有效量之醫藥組合物，該醫藥組合物包含一種所揭示之化合物或兩種或多於兩種所揭示之化合物。

關於根據此態樣使用，合適劑量預期視例如採用之特定化合物、投與模式及待治療之感染之性質及嚴重性以及待治療之特定感染而變化且在治療醫師之範圍內。通常，指示之投與劑量可在約0.1至約1000微克/公斤體重之間的範圍內。在一些情況下，化合物之投與劑量可為小於400微克/公斤體重。在其他情況下，投與劑量可為小於200微克/公斤體重。在其他情況下，投與劑量可在約0.1至約100微克/公斤體重之間的範圍內。劑量可適宜地每日投與一次，或以分次劑量一日投與至多例如四次或以持續釋放形式投與。

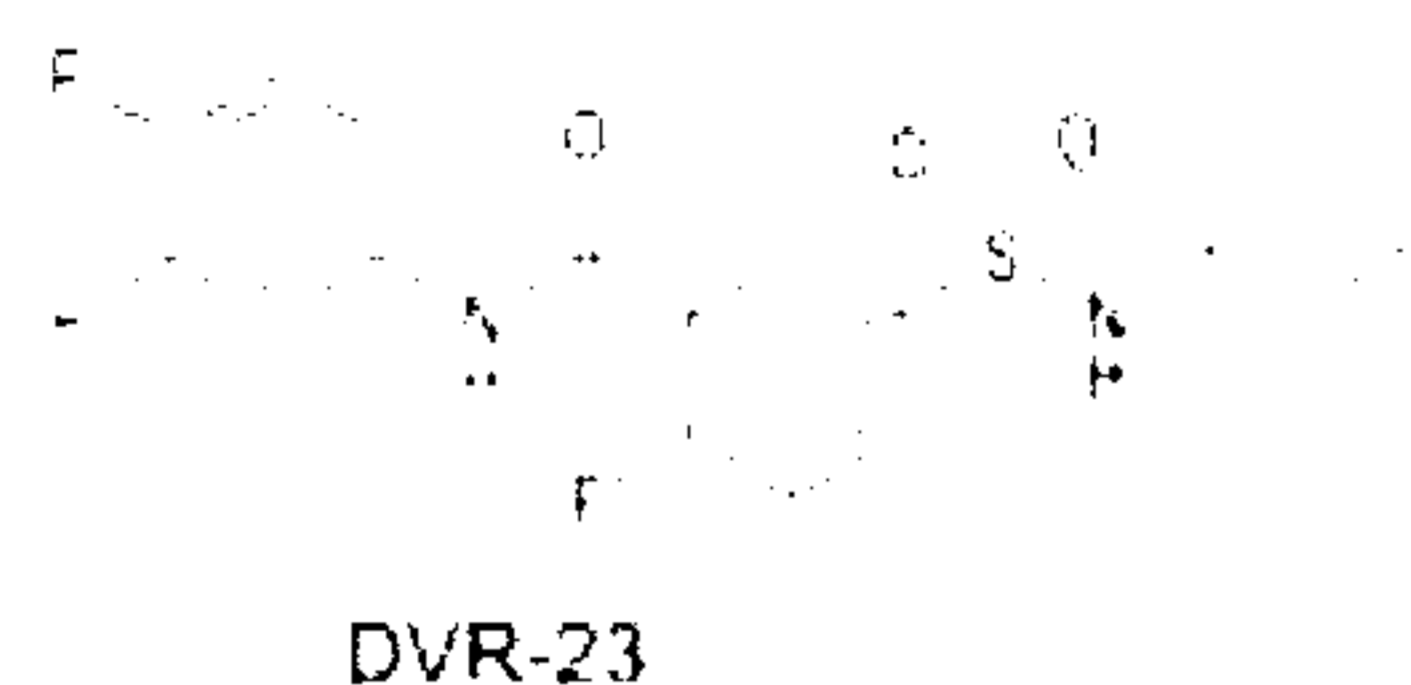
化合物可藉由任何習知途徑投與，特定言之：經腸；局部；經口；經鼻；例如以錠劑或膠囊形式；經由栓劑；或非經腸，例如以可注射溶液或懸浮液形式，用於靜脈內、肌肉內、皮下或腹膜內注射。適合之調配物及醫藥組合物將包括以習知方式使用一或多種生理上可接受之載劑或賦形劑調配之彼等，及已知及市售且目前用於臨床配置中之彼等中之任一者。因此，化合物可經調配用於經口、經頰、局部、非經腸、經直腸或經皮投與或呈適用於藉由吸入或吹入(經口或經鼻)投與之形式。

關於經口投與，醫藥組合物可呈例如藉由習知方式用醫藥學上可接受之賦形劑製備之錠劑或膠囊形式：該等賦形劑諸如黏合劑(例如預先動物膠化的玉米澱粉、聚乙烯吡咯啶酮或羥丙基甲基纖維素)；填充劑(例如乳糖、微晶纖維素或磷酸氫鈣)；潤滑劑(例如硬脂酸鎂、滑石或二氧化矽)；崩解劑(例如馬鈴薯澱粉或澱粉乙醇酸鈉)；或濕潤劑(例如月桂基硫酸鈉)。錠劑可藉由此項技術中熟知之方法包覆包衣。用於經口投與之液體製劑可呈例如溶液、糖漿或懸浮液形式，或其可呈現為乾燥產品，在使用之前用水或其他適合之媒劑構成。此類液體製劑可藉由習知方式用醫藥學上可接受之添加劑製備，該等添加劑諸如懸浮劑(例如山梨糖醇糖漿、纖維素衍生物或氫化食用脂肪)；乳化劑(例如卵磷脂或阿拉伯膠)；非水媒劑(例如杏仁油、油酯、乙醇或分餾植物油)；及防腐劑(例如對-羥基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸)。按需要製劑亦可含有緩衝鹽、調味劑、著色劑及甜味劑。

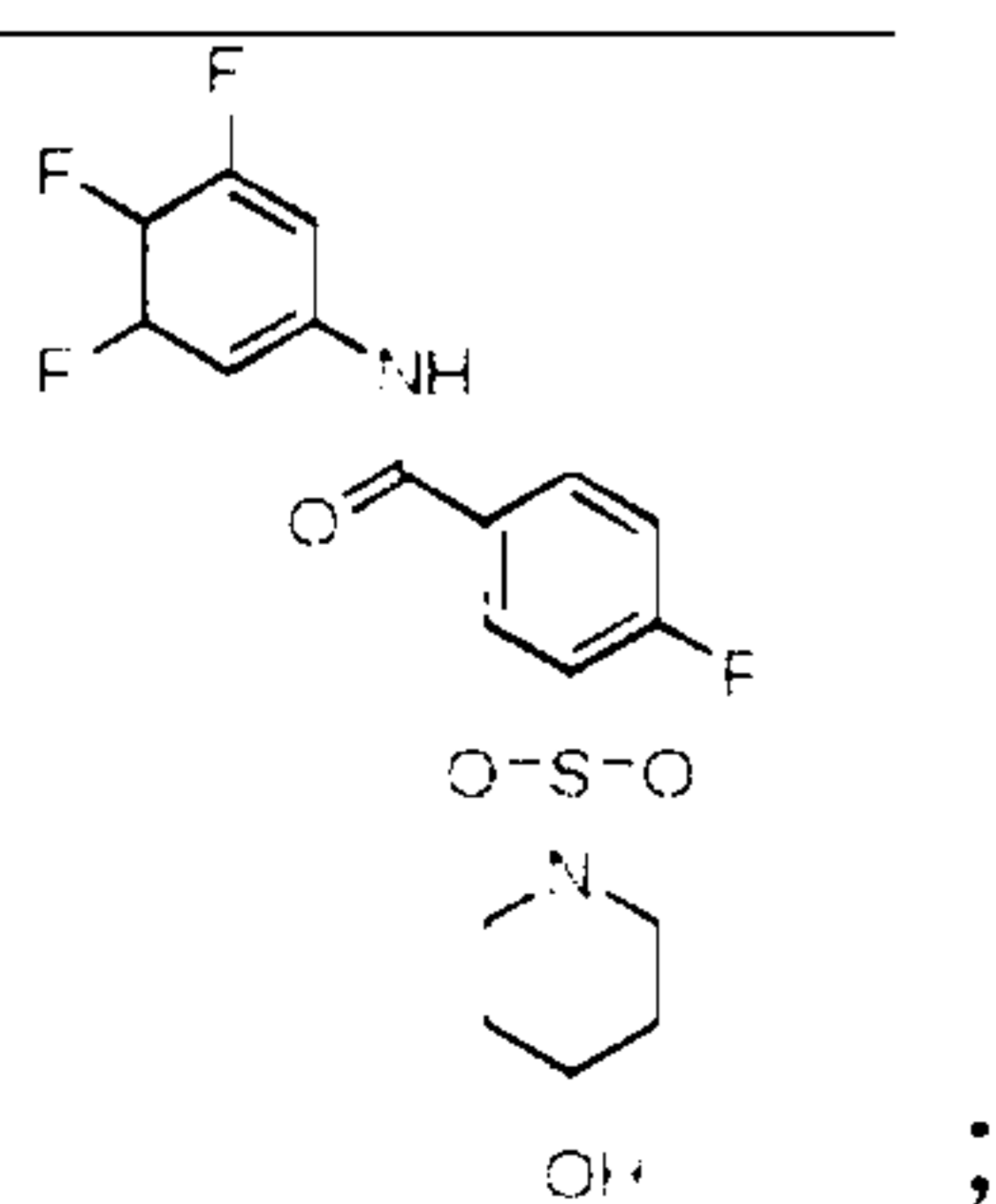
用於經口投與之製劑亦可適合地經調配以提供活性化合物歷經延長時段之控制釋放或持續釋放。關於經頰投與，組合物可呈以熟習此項技術者已知的習知方式調配之錠劑或口含錠形式。

所揭示之化合物亦可經調配用於藉由注射(例如藉由快速注射或連續輸注)非經腸投與。注射用調配物可呈現為單位劑型，例如安瓿或多劑量容器，其中添加有防腐劑。組合物可呈諸如於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液之形式，且可含有諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑之添加劑。或者，化合物可呈在使用之前用適合媒劑(例如無菌無熱原質水)構成之粉末形式。化合物亦可經調配用於以栓劑或保留灌腸劑(例如含有習知栓劑基質，諸如可可脂或其他甘油酯)形式經直腸投與。

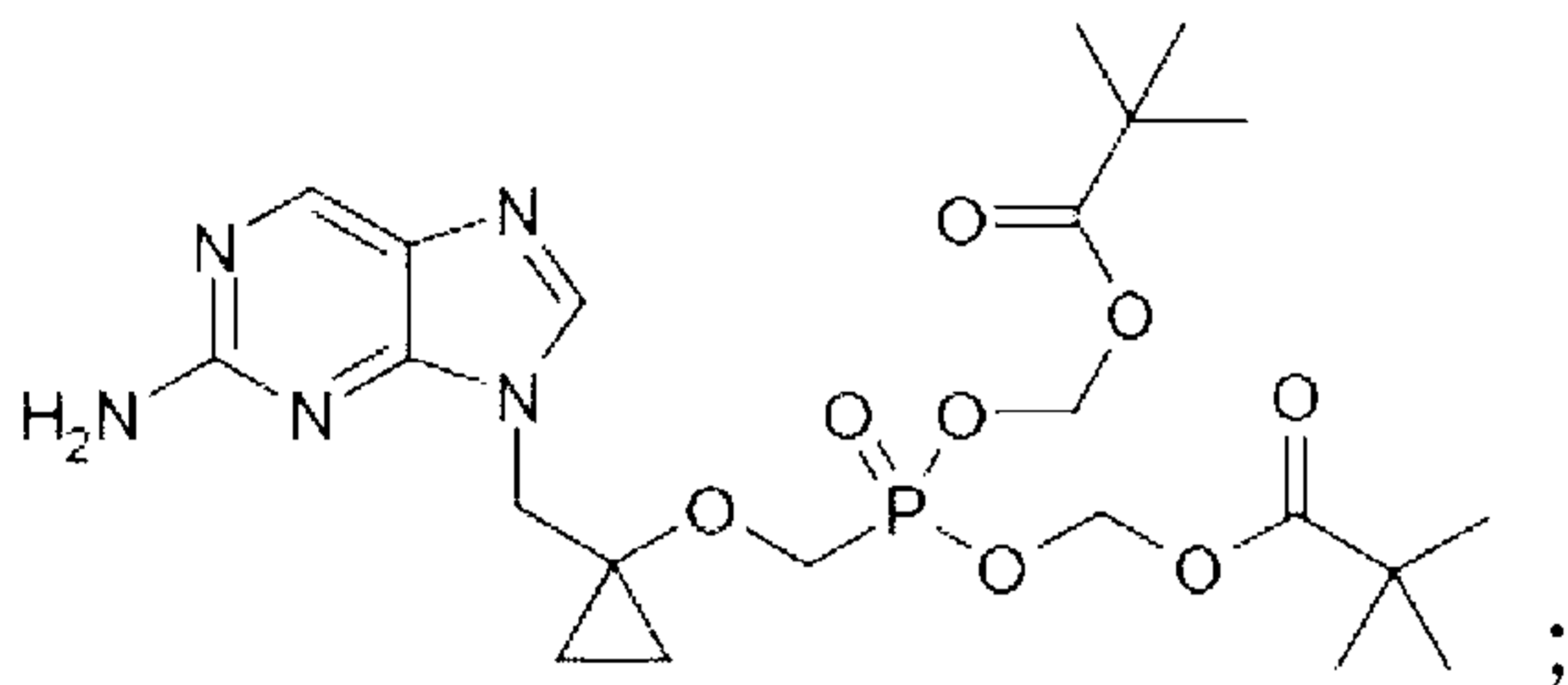
在一些情況下，所揭示之化合物可作為組合療法之部分與一或多種抗病毒劑一起投與。實例抗病毒劑包括核苷類似物、干擾素 α 及其他組裝效應子，例如雜芳基二氫嘧啶(HAP)，諸如4-(2-氯-4-氟苯基)-6-甲基-2-(吡啶-2-基)-1,4-二氫嘧啶-5-甲酸甲酯(HAP-1)。舉例而言，本文提供治療罹患B型肝炎之患者之方法，其包含向個體投與第一量之所揭示之化合物及第二量之抗病毒劑或其他抗HBV劑，例如第二量之選自由以下組成之群的第二化合物：另一種HBV衣殼組裝促進劑(諸如本文所揭示之某些化合物或例如GLS4、BAY 41-4109、AT-130、DVR-23 (例如如以下所描繪)、



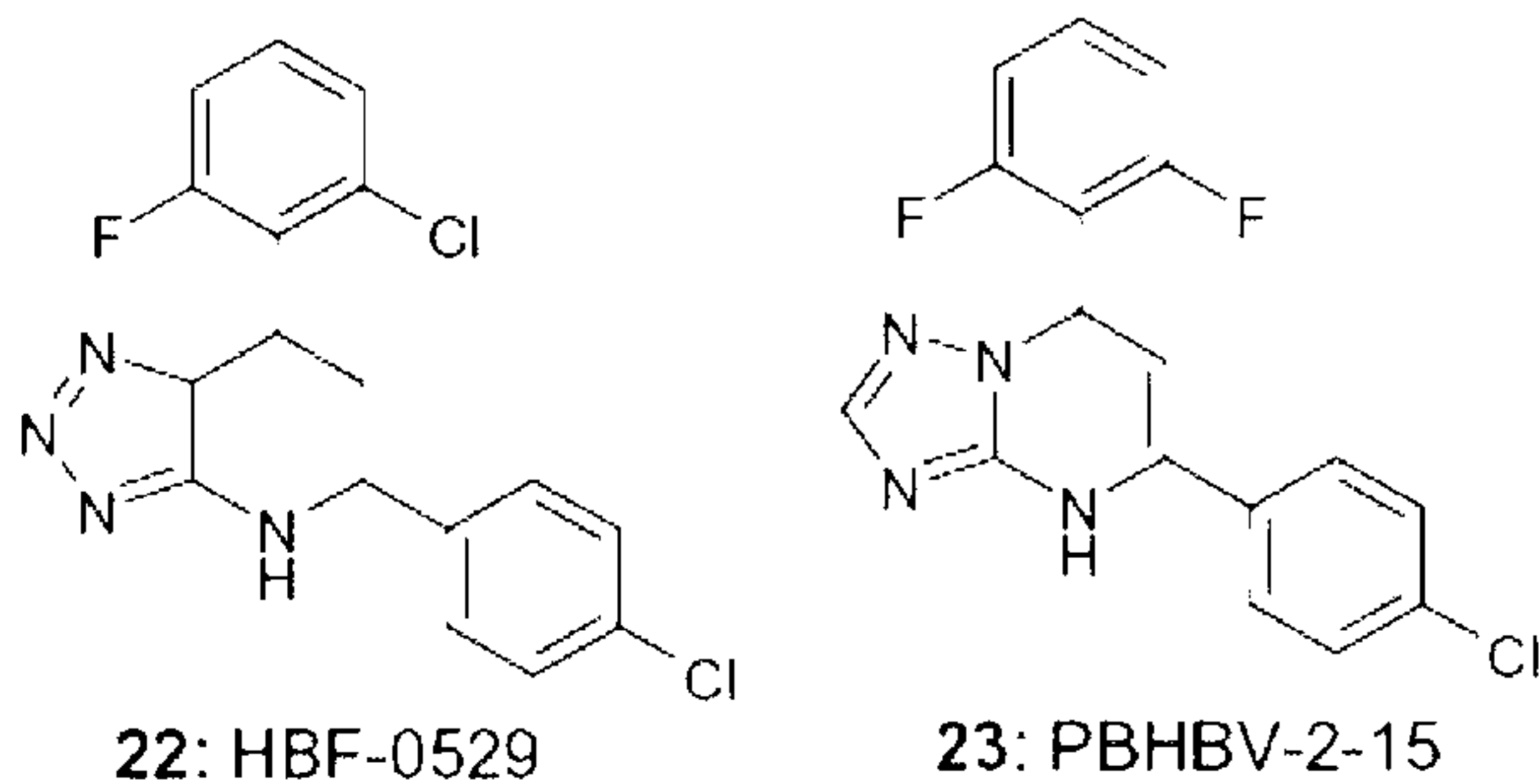
NVR3-778、NVR1221 (藉由代碼)；及N890 (如以下所描繪)：



其他CpAM，諸如以下以引用之方式併入本文中的專利申請案中揭示之彼等：WO2014037480、WO2014184328、WO2013006394、WO2014089296、WO2014106019、WO2013102655、WO2014184350、WO2014184365、WO2014161888、WO2014131847、WO2014033176、WO2014033167及WO2014033170；干擾病毒聚合酶之核苷類似物，諸如因提弗(巴拉魯德(Baraclude))、拉米夫定(Lamivudine) (Epivir-HBV)、替比夫定(Telbivudine) (替澤卡(Tyzeka)、素比伏(Sebivo))、阿德福韋酯(Adefovir dipivoxil) (幹適能(Hepsera))、田諾弗(Tenofovir) (韋瑞德(Viread))、田諾弗艾拉酚胺反丁烯二酸鹽(TAF)、提諾法韋(tenofavir)之前藥(例如AGX-1009)、L-FMAU ((Clevudine)克拉夫定)、LB80380 (拜斯福韋(Besifovir))及：



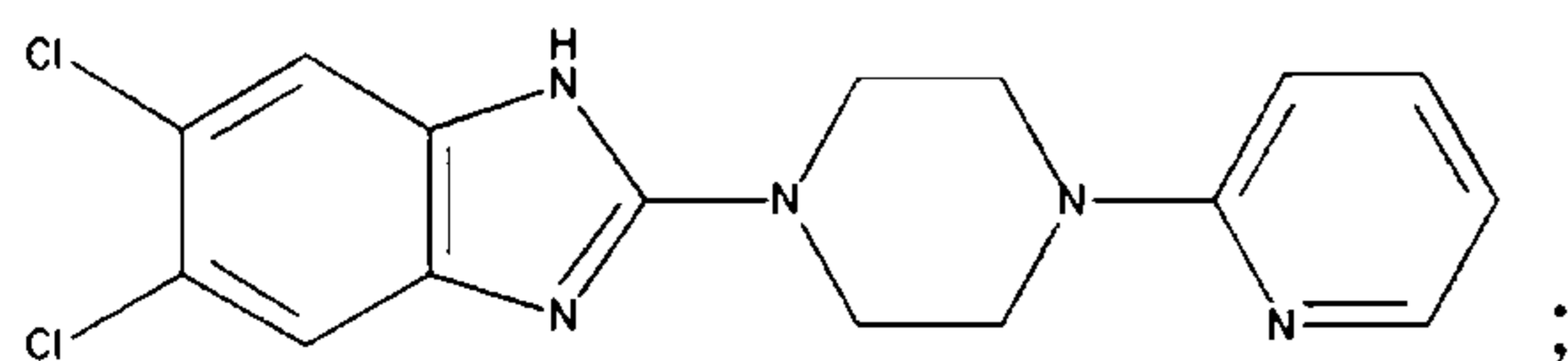
病毒進入抑制劑，諸如米魯德西(Myrccludex) B及相關脂肽衍生物；HBsAg分泌抑制劑，諸如REP 9AC'及相關基於核酸之兩性聚合物，HBF-0529 (PBHBV-001)、如以下所描繪之PBHBV-2-15：



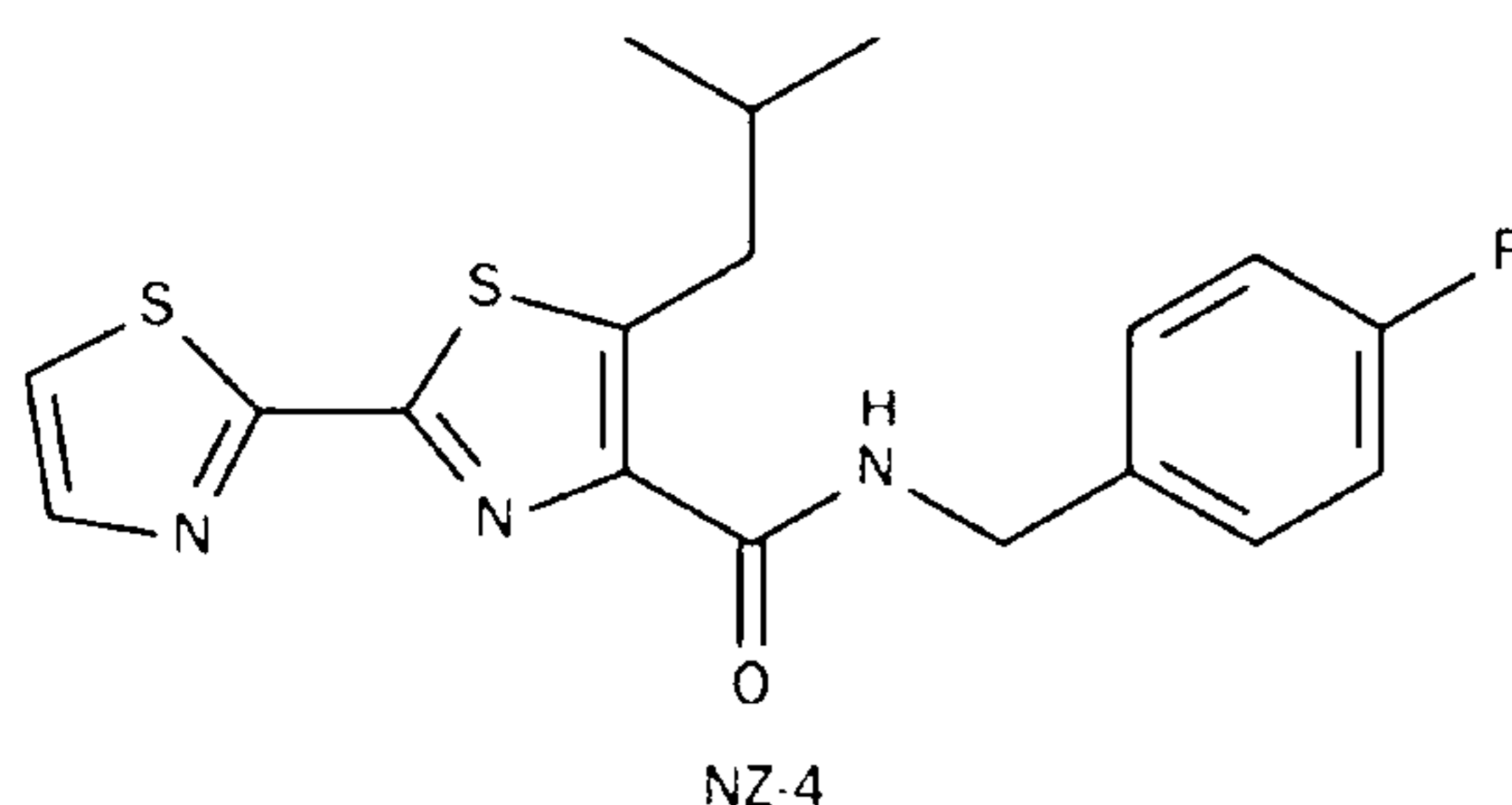
22: HBF-0529

23: PBHBV-2-15

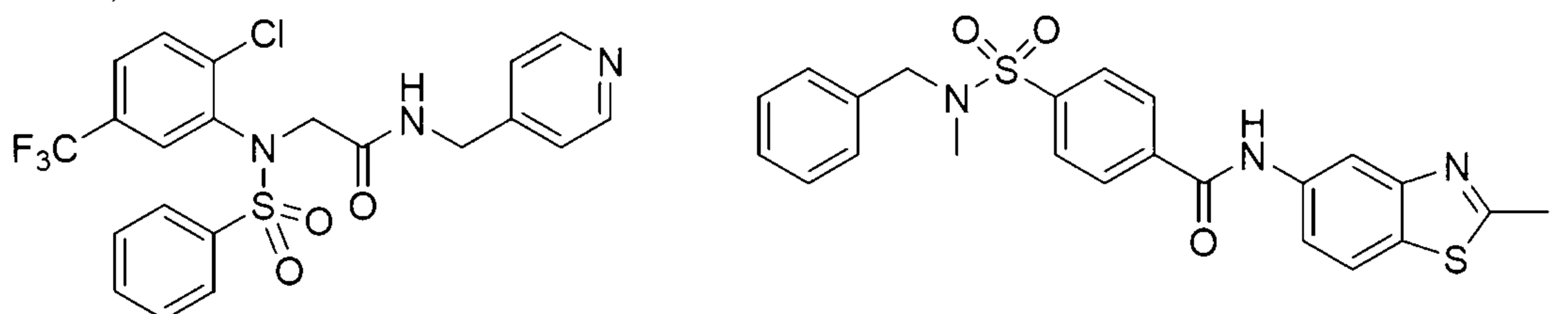
及如以下所描繪之BM601：



核衣殼形成或完整性之中斷劑，諸如NZ-4/W28F：



cccDNA形成抑制劑：諸如BSBI-25、CCC-0346、CCC-0975 (如以下所描繪)：



HBc導向穿膜抗體，諸如Wang Y,等人, Transbody against hepatitis B virus core protein inhibits hepatitis B virus replication in vitro, *Int. Immunopharmacol* (2014), 位於 [//dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2015.01.028](http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2015.01.028) 中描述之彼等；抗病毒核心蛋白質突變體 (諸如 Cp183-V124W 及如各以引用之方式併入之 WO/2013/010069、WO2014/074906 中所描述之相關突變)；HBx相互作用之抑制劑，諸如RNAi、反義及靶向HBV RNA之基於核酸之聚合物，例如RNAi (例如 ALN-HBV、ARC-520、TKM-HBV、ddRNAi)、反義 (ISIS-HBV) 或基於核酸之聚合物：(REP 2139-Ca)；免疫刺激劑，諸如干擾素 α 2a (羅擾素(Roferon))、內含子A (干擾素 α 2b)、佩格西施(Pegasys) (聚乙二醇化干擾素 α 2a)、聚乙二醇化IFN 2b、IFN λ 1a及PEG IFN λ 1a、惠福仁(Wellferon)、羅擾素、幹複津(Infergen)、淋巴毒素 β 促效劑 (諸如CBE11及BS1))；非干擾素免疫強化子，諸如胸腺素 α -1 (日達仙(Zadaxin))及介白素-7 (CYT107)；TLR-7/9促效劑，諸如GS-9620、CYT003、雷西莫特；親環蛋白抑制劑，諸如NVP018；OCB-030；SCY-

635；阿拉泊韋(Alisporivir)；NIM811及相關環孢靈類似物；疫苗，諸如GS-4774、TG1050、核心抗原疫苗；SMAC模擬物，諸如百瑞納帕(birinapant)及其他IAP-拮抗劑；表觀遺傳調節劑，諸如KMT抑制劑(EZH1/2、G9a、SETD7、Suv39抑制劑)、PRMT抑制劑、HDAC抑制劑、SIRT促效劑、HAT抑制劑、WD拮抗劑(例如OICR-9429)、PARP抑制劑、APE抑制劑、DNMT抑制劑、LSD1抑制劑、JMJD HDM抑制劑及溴結構域拮抗劑；激酶抑制劑，諸如TKB1拮抗劑、PLK1抑制劑、SRPK抑制劑、CDK2抑制劑、ATM & ATR激酶抑制劑；STING促效劑；利巴韋林(Ribavirin)；N-乙醯基半胱胺酸；NOV-205 (BAM205)；硝唑尼特(阿里尼亞(Alinia))、替唑尼特(Tizoxanide)；SB 9200小分子核酸雜合體(SMNH)；DV-601；阿比朵爾(Arbidol)；FXR促效劑(諸如GW 4064及Fexaramin)；針對病毒組分或相互作用之宿主蛋白質的抗體、治療蛋白、基因療法及生物製劑。

在一些實施例中，本發明提供治療有需要之患者之B型肝炎感染之方法，其包含投與選自所揭示之化合物中之任一者的第一化合物，及一或多種各選自由以下組成之群的其他HBV藥劑：HBV衣殼組裝促進劑、HBF病毒聚合酶干擾核苷、病毒進入抑制劑、HBsAg分泌抑制劑、核衣殼形成之中斷劑、cccDNA形成抑制劑、抗病毒核心蛋白質突變體、HBc導向穿膜抗體、靶向HBV RNA之RNAi、免疫刺激劑、TLR-7/9促效劑、親環蛋白抑制劑、HBV疫苗、SMAC模擬物、表觀遺傳調節劑、激酶抑制劑及STING促效劑。在一些實施例中，本發明提供治療有需要之患者之B型肝炎感染之方法，其包含投與一定量之所揭示之化合物，及投與另一種HBV衣殼組裝促進劑。

在一些實施例中，第一及第二量一起構成醫藥學上有效之量。第一量、第二量或兩者可與以單一療法投與之各化合物之有效量相同、多於或少於該等有效量。所揭示之化合物及抗病毒劑之治療有效量可向個體共同投與，即同時或單獨地以任何給定順序及藉由相同或不同投與途徑向個體投與。在一些情況下，首先，例如在開始投與抗病毒劑之前一或多天或一或多週，開始投與所揭示之化合物可為有利的。此外，其他藥物可與以上組合療法一起給與。

在另一實施例中，所揭示之化合物可與偵測部分(例如螢光團部分(此類部分可例如在結合至病毒後及/或在光子激發後重新發射某一光頻率))共軛(例如直接或經由分子連接基團共價鍵結至所揭示之化合物之游離碳、氮(例如胺基)或氧(例如活性酯))。涵蓋之螢光團包括AlexaFluor® 488 (Invitrogen) 及 BODIPY FL (Invitrogen)，以及螢光素、若丹明(rhodamine)、花青、吡啶羰菁、蔥醌、螢光蛋白質、胺基香豆素、甲氧基香豆素、羥基香豆素、Cy2、Cy3及其類似物。此類共軛至偵測部分之所揭示化合物可在例如偵測HBV或HBV感染之生物路徑(例如活體外或活體內)之方法及/或評估新穎化合物之生物活性之方法中使用。

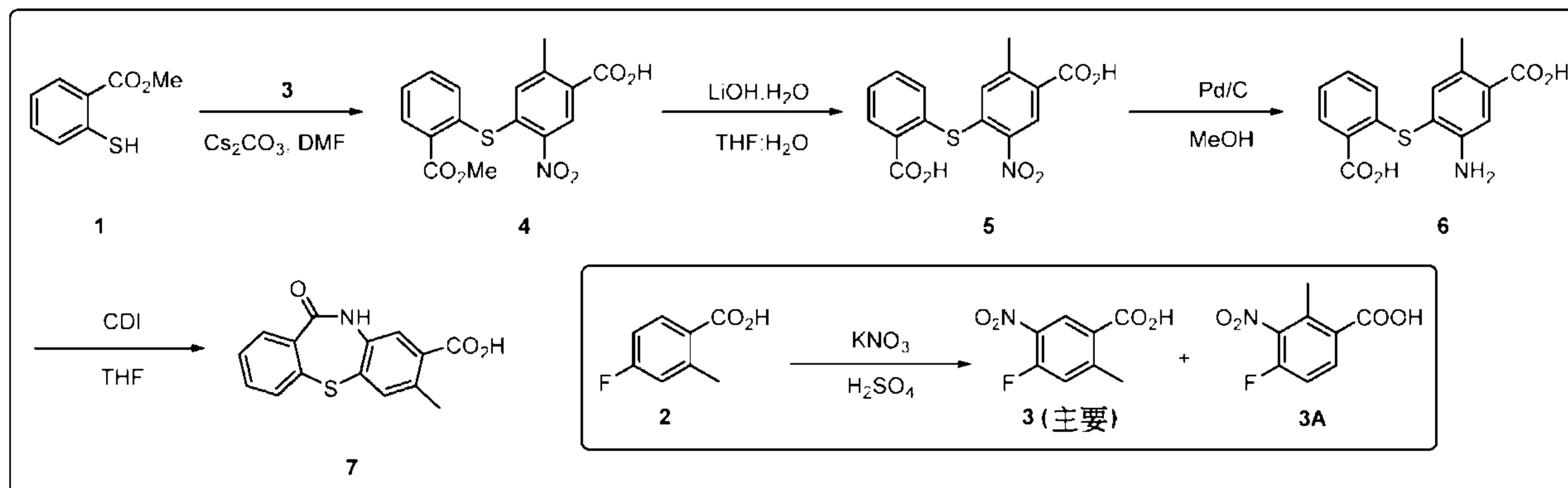
實例

本文中所描述之化合物可基於本文中所含之教示及此項技術中已知之合成程序以多種方式來製備。在下文描述之合成方法之描述中，應瞭解除非另外指示，否則所有提出之反應條件(包括溶劑選擇、反應氛圍、反應溫度、實驗持續時間及處理程序)均可經選擇作為該反應之標準條件。熟習有機合成之技術者應理解，分子之多個部分上所存在之官能基應與所提出之試劑及反應物相容。不與反應條件相容之取代基將對於熟習此項技

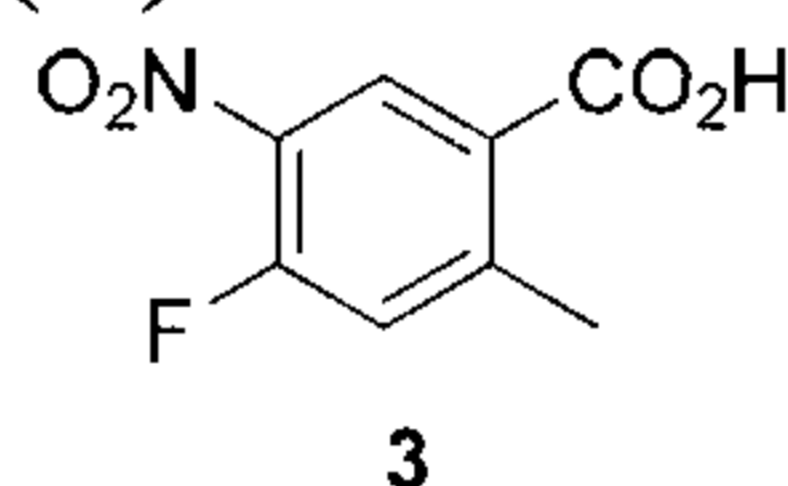
術者顯而易見，且因此指示替代方法。用於實例之起始物質為市售的或容易藉由標準方法由已知物質來製備。本文中鑑別為「中間物」之至少一些化合物涵蓋為本發明化合物。

實例1：合成7-甲基-11-側氧基-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]噻氮呷-8-甲酸

(7)：常見中間物

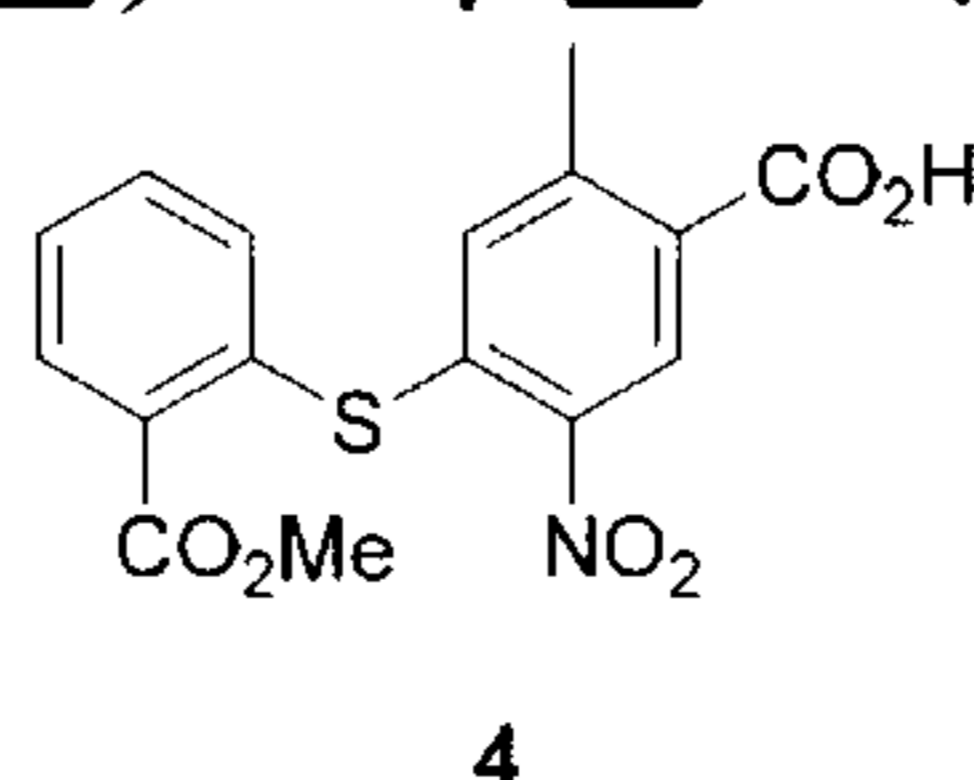


合成4-氟-2-甲基-5-硝基苯甲酸(3)：



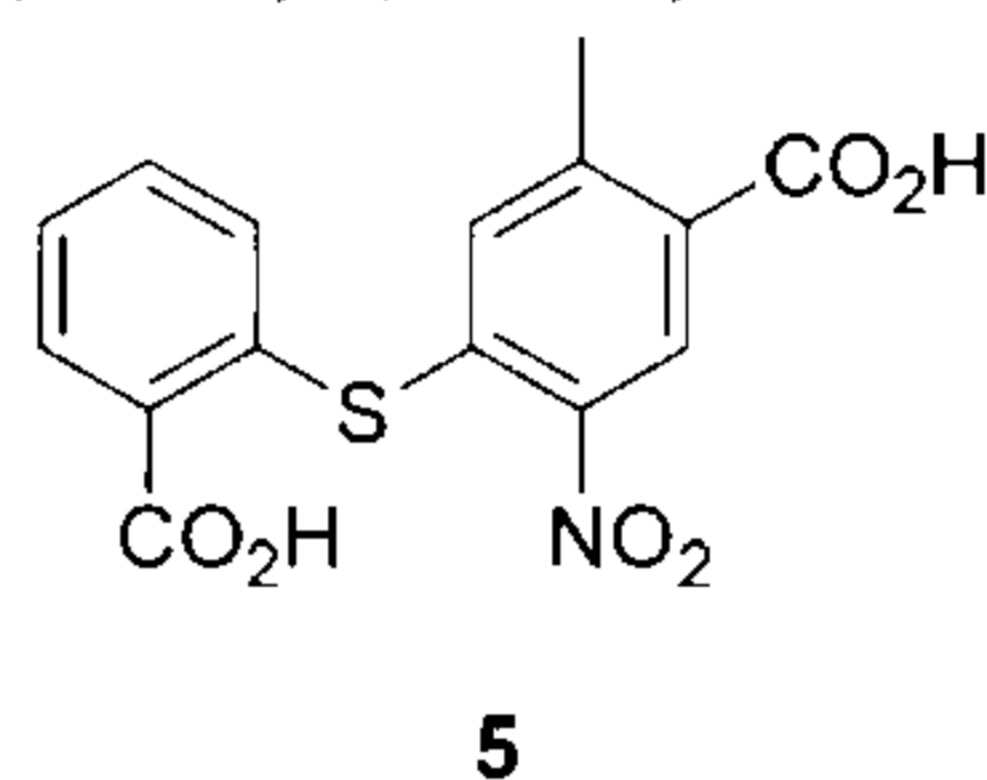
在0°C下在惰性氛圍下向4-氟-2-甲基苯甲酸2 (500 mg, 3.24 mmol) 於濃硫酸(2.5 mL)中之攪拌溶液中添加硝酸鉀(655 mg, 6.49 mmol)；升溫至室溫且攪拌6小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，用冰水(20 mL)淬滅反應混合物，過濾沈澱固體且真空乾燥得到粗物質。經由矽膠管柱層析使用5% MeOH/CH₂Cl₂純化粗物質得到呈棕色糖漿之化合物3(300 mg, 60%)。TLC：10% MeOH/CH₂Cl₂ (R_f：0.3)；¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz)：δ 13.56 (br s, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H)。

合成4-((2-(甲氧羰基)苯基)硫基)-2-甲基-5-硝基苯甲酸(4)：



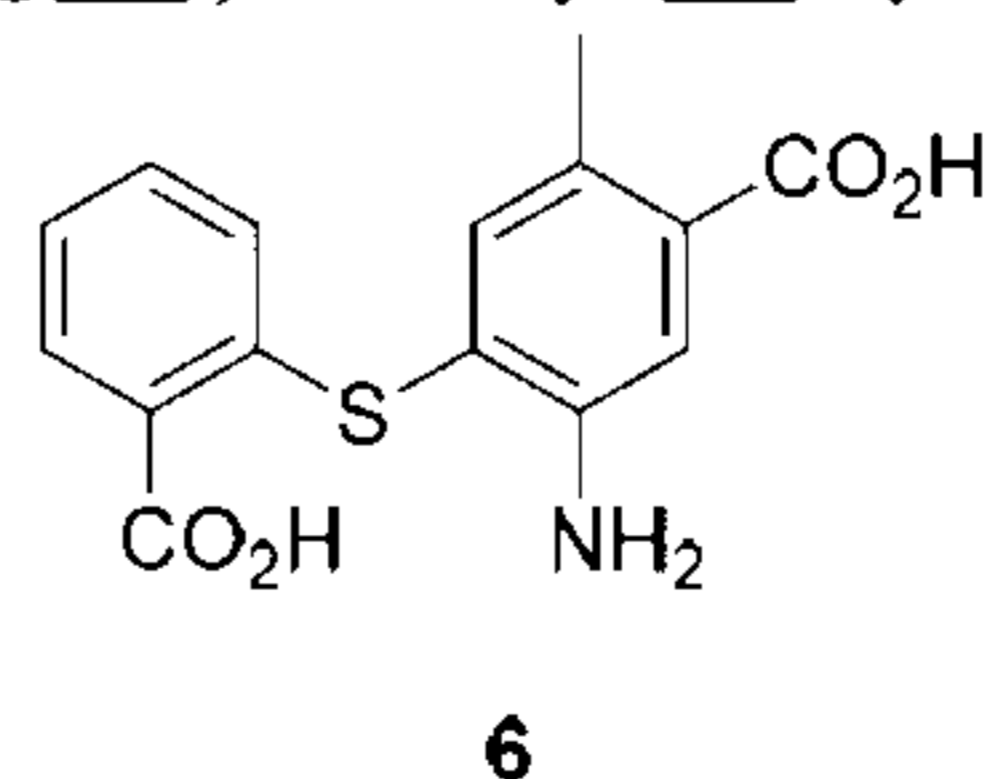
在室溫下在惰性氛圍下向2-巯基苯甲酸甲酯**1** (514 mg, 3.08 mmol) 於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(1.81 g, 5.57 mmol)、化合物**3** (560 mg, 2.78 mmol)；加熱至60°C且攪拌4小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，在減壓下移除揮發物。用水(20 mL)稀釋殘餘物且用1 N HCl將pH調節至約2，過濾沈澱固體且真空乾燥得到呈灰白色固體之化合物**4** (500 mg, 52%)。TLC：5% MeOH/CH₂Cl₂ (*R_f*：0.4)；¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 13.47 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

合成3-胺基-4-((2-(甲氧羰基)苯基)硫基)-5-甲基苯甲酸甲酯(**5**)：



在室溫下向化合物**4** (500 mg, 1.45 mmol)於THF:H₂O (2:1, 15 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(300 mg, 7.31 mmol)且攪拌8小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，真空移除揮發物。用水(15 mL)稀釋殘餘物，且用1 N HCl將pH調節至約2，過濾沈澱固體且真空乾燥得到呈灰白色固體之粗化合物**5** (500 mg)。TLC：5% MeOH/CH₂Cl₂ (*R_f*：0.1)；¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 13.51 (br s, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.53 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 2.41 (s, 3H)。

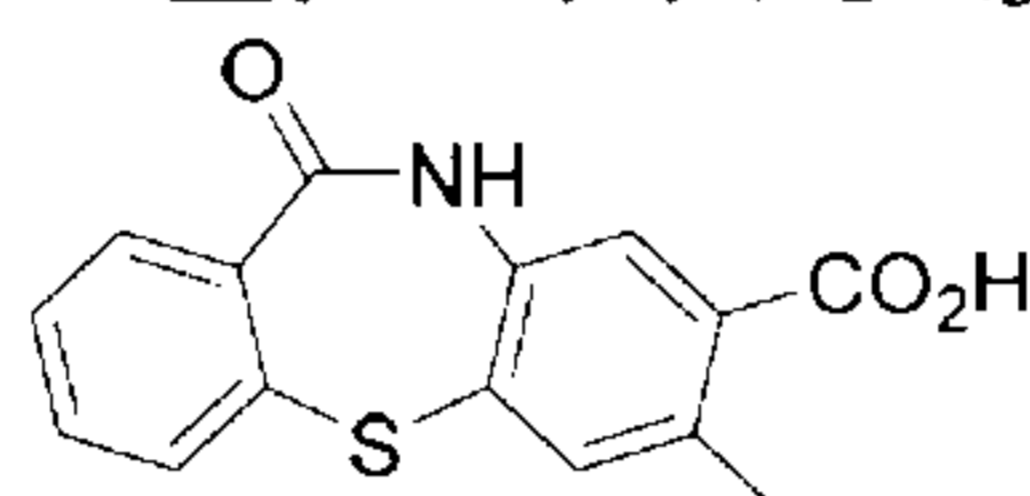
合成5-胺基-4-((2-羧基苯基)硫基)-2-甲基苯甲酸(**6**)：



在室溫下在惰性氛圍下向化合物**5** (500 mg)於MeOH (15 mL)中之攪

拌溶液中添加Pd/C (250 mg)且在氫氣氛圍下攪拌16小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，真空移除揮發物得到呈灰白色固體之粗化合物**6** (430 mg)。 **TLC** : MeOH/CH₂Cl₂ (*R_f* : 0.1) ; **LC-MS** : 84.24% ; 304.5 (M⁺+1) ; (管柱 ; X-Select CSH C-18 , (50 × 3.0 mm , 3.5 μm) ; RT 3.75 min. 0.05% TFA (水溶液): ACN ; 0.8 mL/min)。

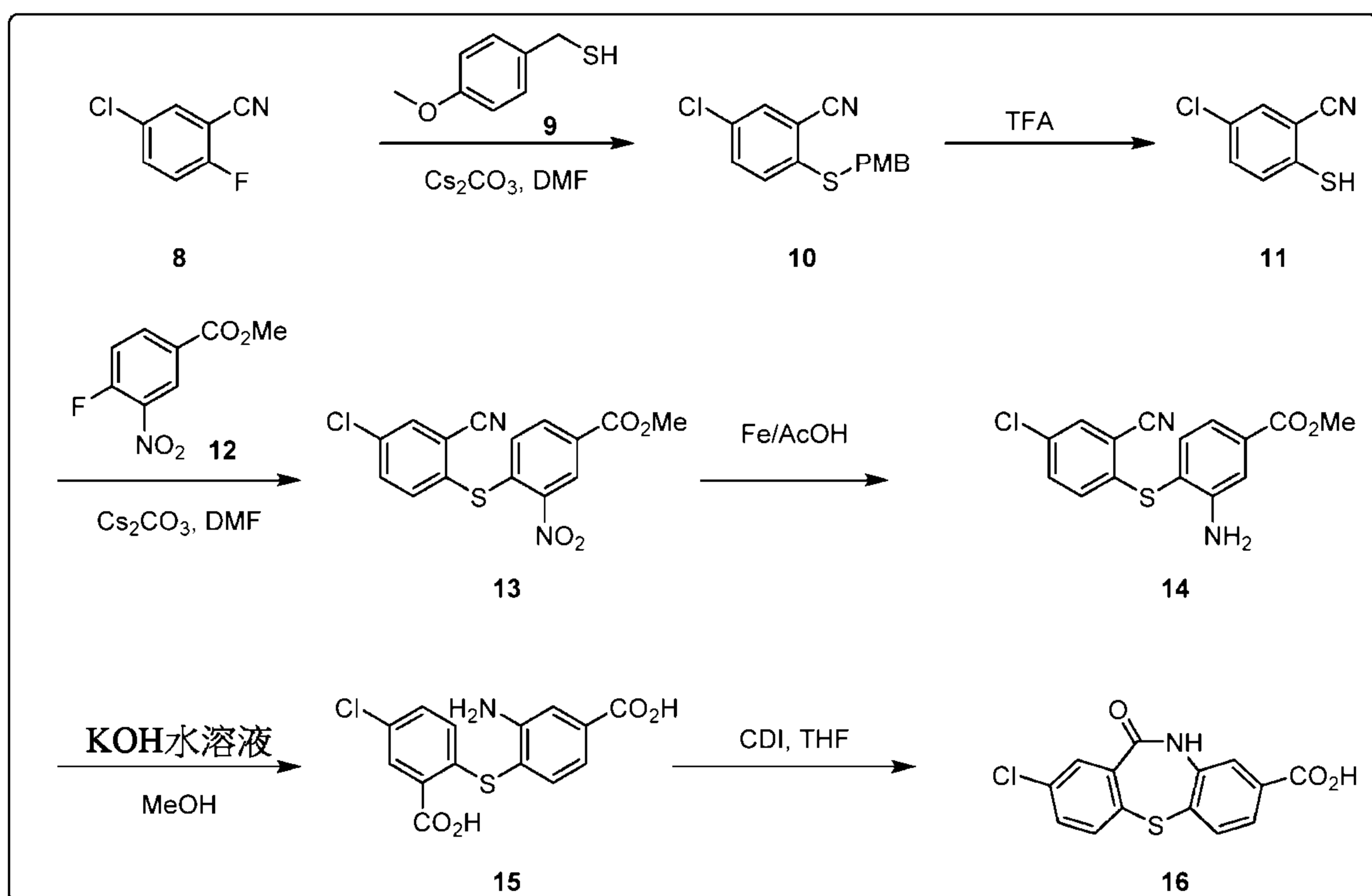
合成**7-甲基-11-側氧基-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]噻氮呸-8-甲酸(7)** :



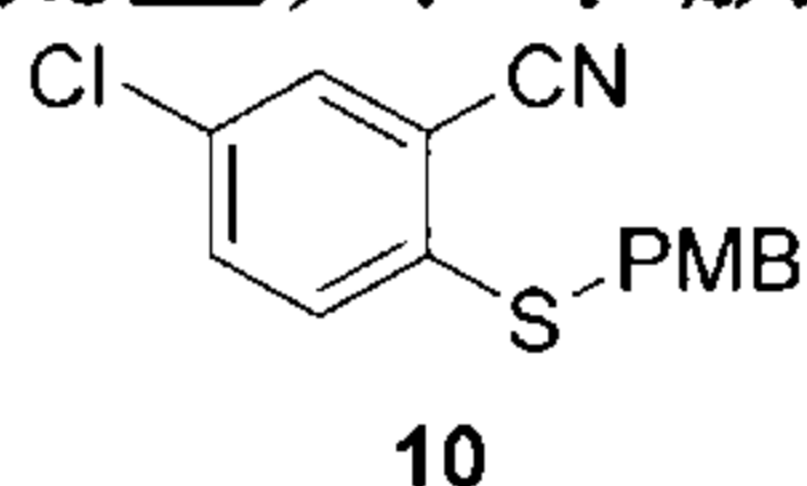
7

在室溫下在惰性氛圍下向化合物**6** (430 mg)於THF (20 mL)中之攪拌溶液中添加CDI (1.15 g , 7.09 mmol)且攪拌18小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，真空移除揮發物且用1 N HCl中和，過濾沈澱固體且真空乾燥得到呈灰白色固體之粗化合物**7** (290 mg)。 **TLC** : 10% MeOH/CH₂Cl₂ (*R_f* : 0.5) ; **¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz)**: δ 13.15 (br s, 1H), 10.68 (s, 1H), 7.69-7.68 (m, 2H), 7.67-7.44 (m, 4H), 2.44 (s, 3H)。

實例2 : 合成**2-氯-11-側氧基-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]噻氮呸-8-甲酸(16)** : 常見中間物

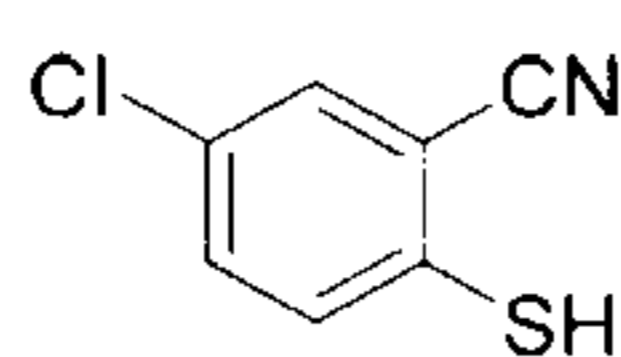


合成5-氯-2-((4-甲氧基苯基)硫基)苯甲腈(10)：



在室溫下在惰性氛圍下向5-氯-2-氟苯甲腈**8** (1.0 g, 6.41 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸銫(2.30 g, 7.05 mmol)；加熱至40℃且向此中添加(4-甲氧基苯基)甲硫醇**9** (1.08 g, 7.05 mmol)；加熱至60℃且攪拌2小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，用水(20 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc (2 × 25 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮得到粗物質。經由矽膠管柱層析使用3-5% EtOAc/己烷純化粗物質得到呈白色固體之化合物**10** (1 g, 54%)。TLC：10% EtOAc/己烷(R_f ：0.6)； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.57 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.78 (s, 3H)。

合成5-氯-2-巯基苯甲腈(11)：

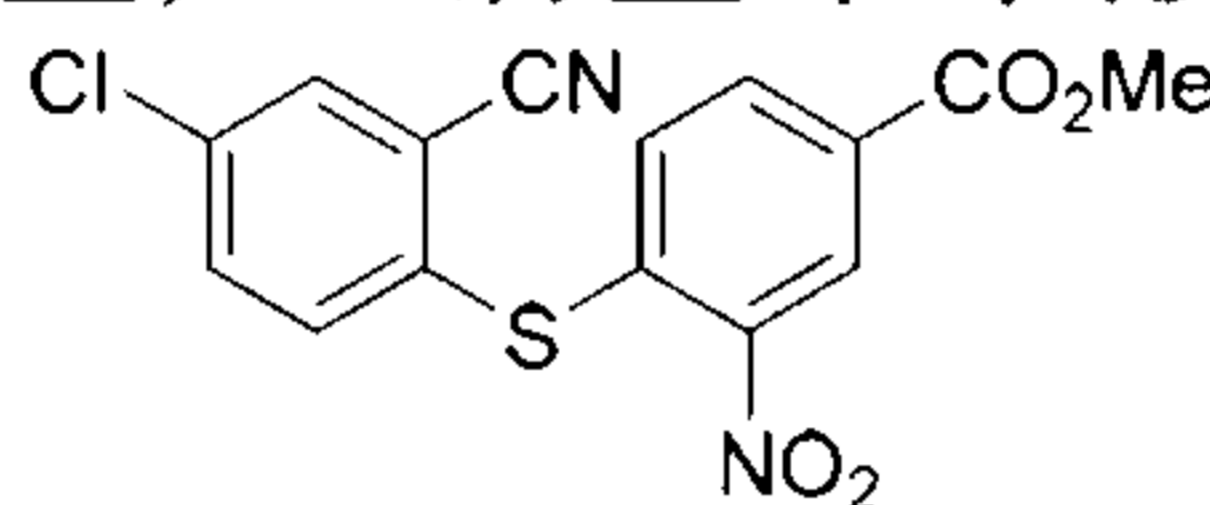


11

在70°C下在惰性氛圍下攪拌化合物**10** (1 g, 3.47 mmol)於三氟乙酸 (10 mL)中之攪拌溶液5小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，真空移除揮發物得到粗化合物**11** (590 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

TLC : 30% EtOAc/己烷(R_f : 0.2) ; **$^1\text{H-NMR}$** (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.57 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.08 (s, 1H)。

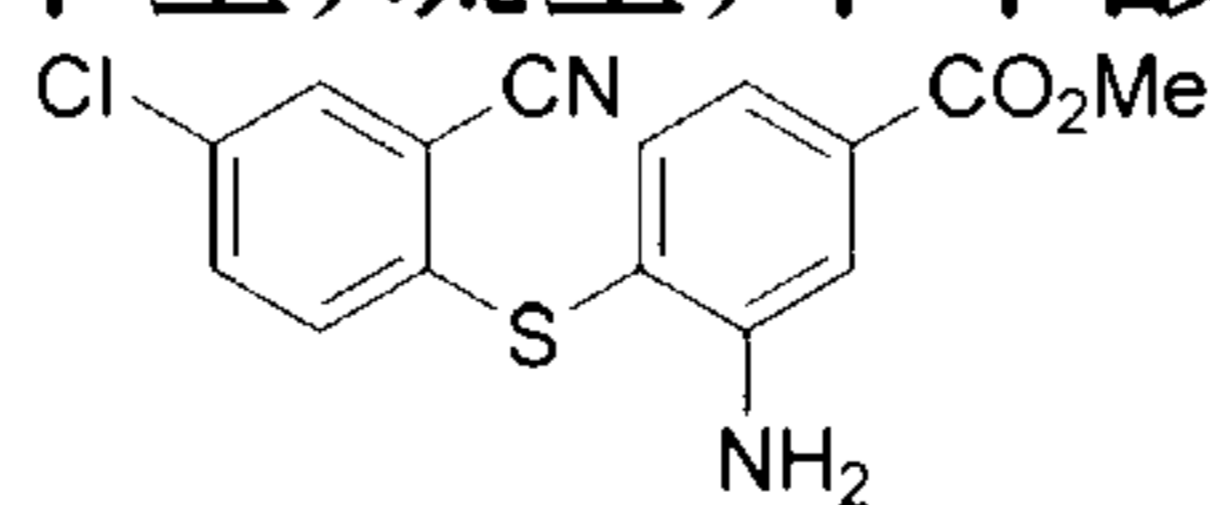
合成4-((4-氯-2-氰基苯基)硫基)-3-硝基苯甲酸甲酯(**13**) :



13

在室溫下在惰性氛圍下向化合物**11** (620 mg, 3.11 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸銨(1.1 g, 3.42 mmol)；加熱至40°C且攪拌10分鐘。在60°C下向此中添加4-氯-3-硝基苯甲酸甲酯**12** (582 mg, 3.42 mmol)且攪拌3小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，用水(20 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮得到粗物質。經由矽膠管柱層析使用25% EtOAc/己烷純化粗物質得到呈淺黃色固體之化合物**13** (600 mg, 55%)。
TLC : 30% EtOAc/己烷(R_f : 0.4) ; **$^1\text{H-NMR}$** ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ 8.66 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.05-8.03 (m, 1H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H)。

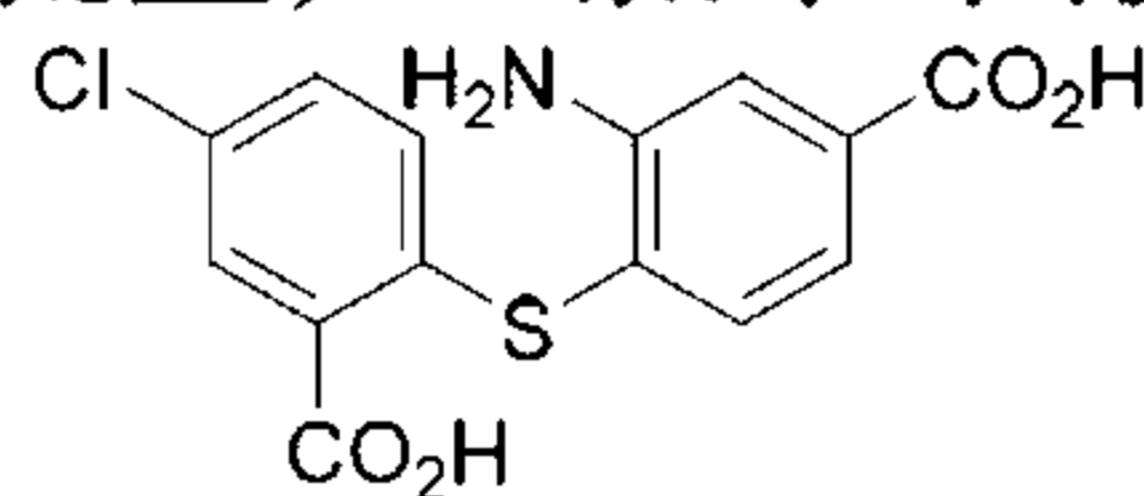
合成3-胺基-4-((4-氯-2-氰基苯基)硫基)苯甲酸甲酯(**14**) :



14

在室溫下在惰性氛圍下向化合物**13** (450 mg, 1.29 mmol)於乙酸(15 mL)中之攪拌溶液中添加鐵粉(724 mg, 12.9 mmol)；加熱至90°C且攪拌3小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，真空移除揮發物。殘餘物用NaHCO₃飽和溶液(15 mL)鹼化且用CH₂Cl₂ (2 × 20 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮得到粗物質。用3% EtOAc/己烷(2 × 5 mL)濕磨粗物質得到呈淺黃色固體之化合物**14** (290 mg, 70%)。TLC：20% MeOH/CH₂Cl₂ (*R_f*：0.7)；¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8.05 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)。

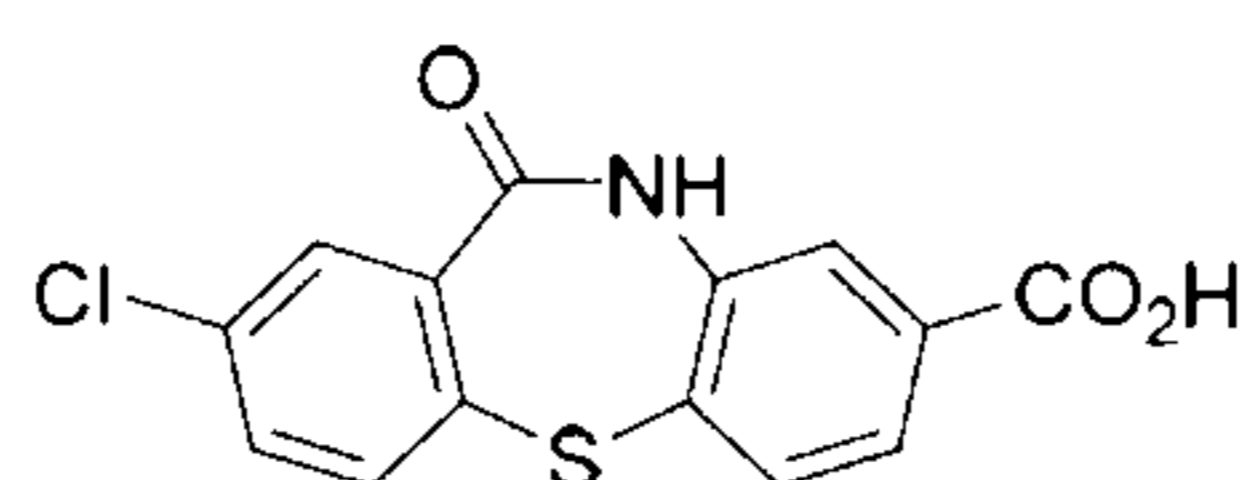
合成2-((2-胺基-4-羧基苯基)硫基)-5-氯苯甲酸(**15**)：



15

在0°C下向化合物**14** (450 mg, 1.41 mmol)於MeOH (10 mL)中之攪拌溶液中添加含氫氧化鉀(792 mg, 14.1 mmol)之水(3 mL)；加熱至90°C且攪拌9小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，真空移除揮發物。用1 N HCl將殘餘物酸化至pH約4.0。過濾所得固體，用乙醚(2 × 5 mL)洗滌且真空乾燥得到呈灰白色固體之化合物**15** (350 mg, 76%)。TLC：20% MeOH/CH₂Cl₂ (*R_f*：0.3)；¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 12.92 (br s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.64 (br s, 2H)。

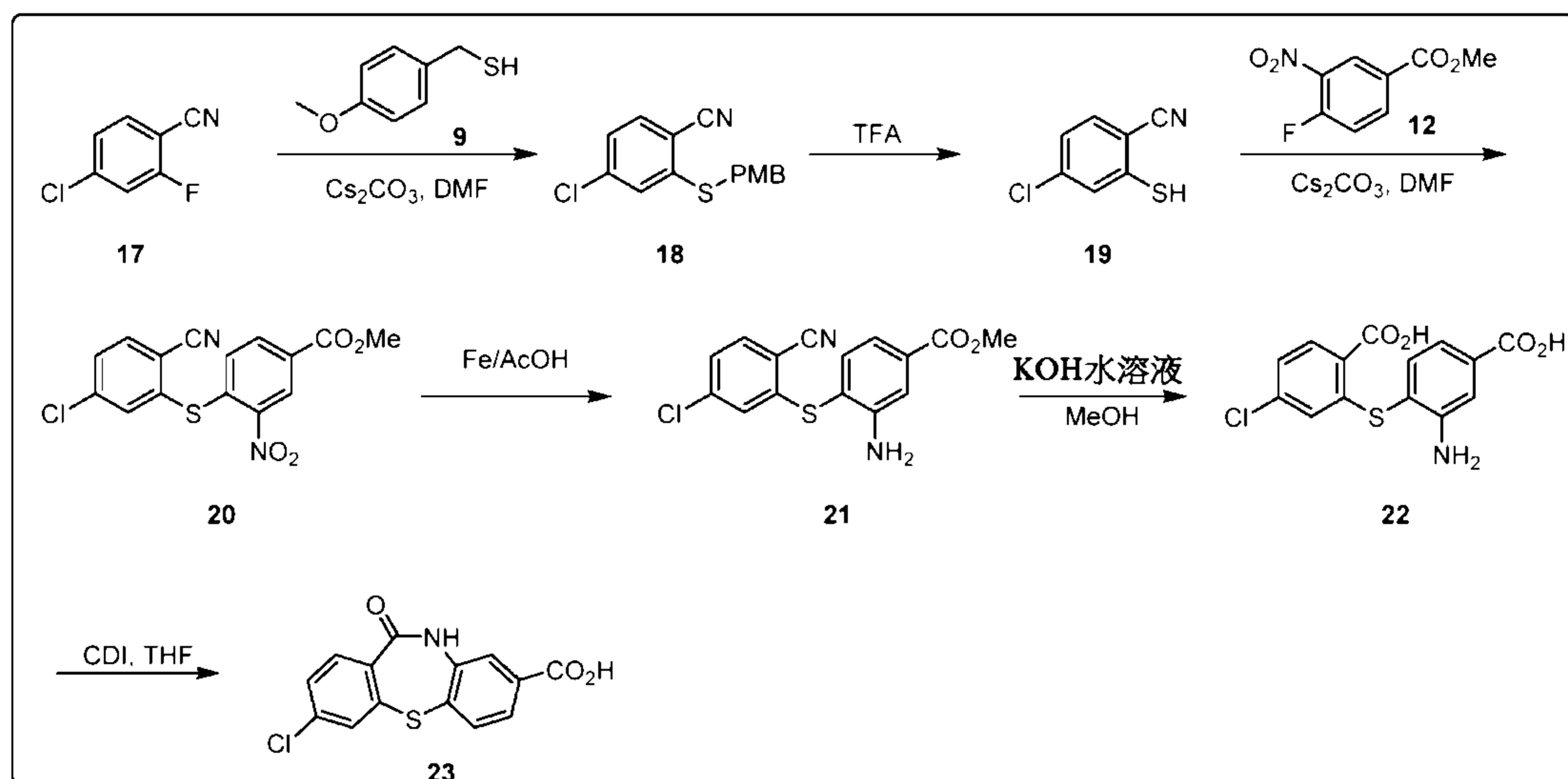
合成2-氯-11-側氧基-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]噻氮吡-8-甲酸(**16**)：



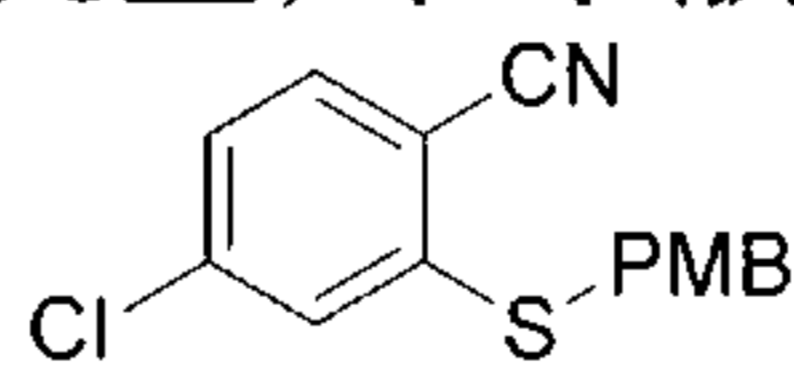
16

在室溫下在惰性氛圍下向化合物**15** (30 mg, 0.09 mmol)於THF (2 mL)中之攪拌溶液中添加CDI (45 mg, 0.27 mmol)且攪拌7小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，真空移除揮發物。用2 N HCl將殘餘物酸化至pH約4.0。過濾所得固體，用乙醚(2 × 3 mL)洗滌且真空乾燥得到呈灰白色固體之化合物**16** (15 mg, 53%)。TLC：15% MeOH/CH₂Cl₂ (*R_f*：0.5)；¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 13.05 (br s, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72-7.70 (m, 3H), 7.64 (s, 2H)。

實例3：合成3-氯-11-側氧基-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]噻氮吡-8-甲酸(23)：常見中間物



合成4-氯-2-((4-甲氧基苯基)硫基)苯甲腈(18)：

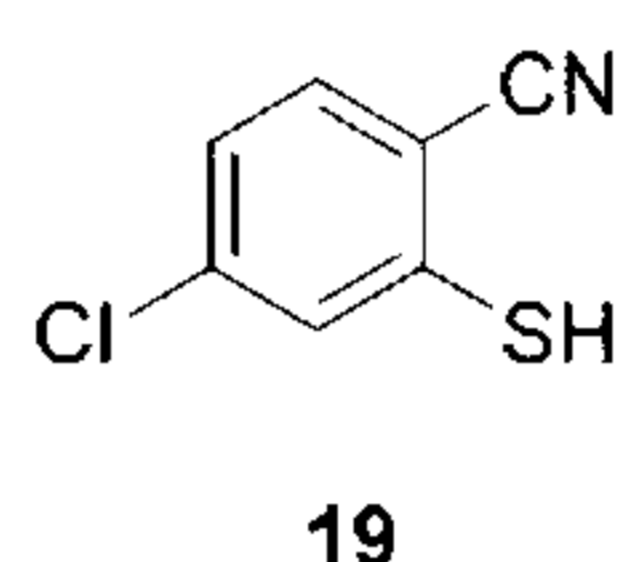


18

在室溫下在惰性氛圍下向4-氯-2-氟苯甲腈**17** (1 g, 6.41 mmol)於DMF (25 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸銫(2.30 g, 7.05 mmol)；加熱至40°C且向此中添加(4-甲氧基苯基)甲硫醇**9** (1.08 g, 7.05 mmol)；加熱至

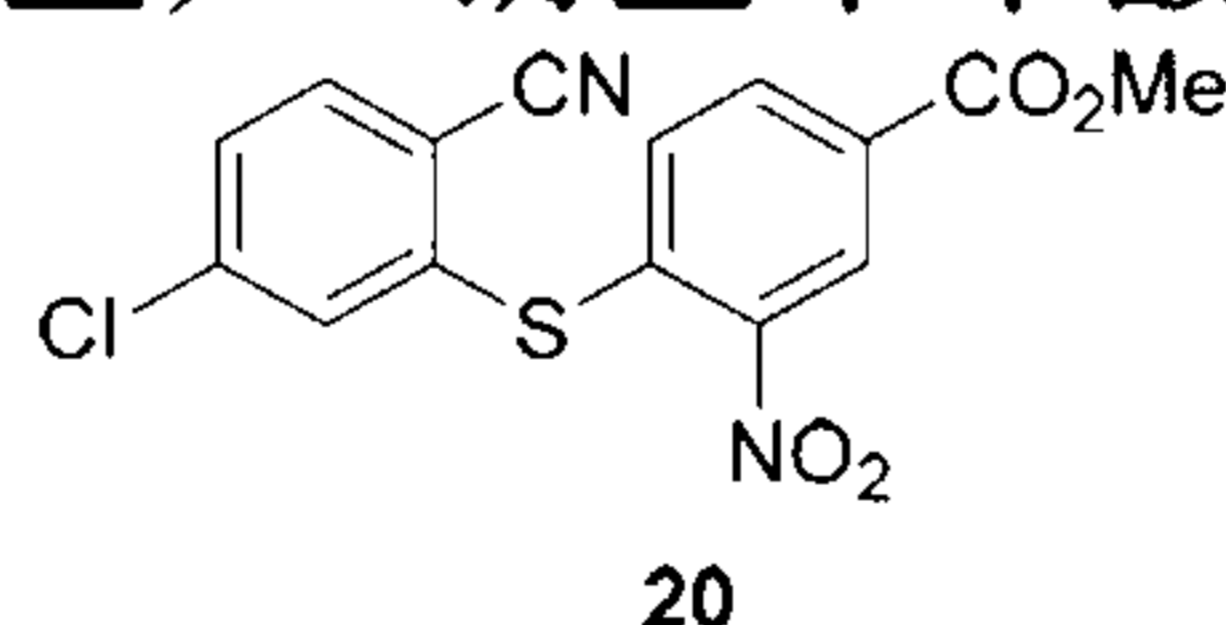
60°C 且攪拌2小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，用水(20 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc (2 × 25 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮得到粗物質。經由矽膠管柱層析使用4% EtOAc/己烷純化粗物質得到呈白色固體之化合物**18** (900 mg, 48%)。TLC：10% EtOAc/己烷(R_f ：0.6)；¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 3H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.79 (s, 3H)。

合成4-氯-2-巰基苯甲腈(**19**)：



在室溫下在惰性氛圍下加熱化合物**18** (900 mg, 3.11 mmol)於三氟乙酸(10 mL)中之攪拌溶液至70°C 且攪拌4小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，真空移除揮發物得到呈棕色固體之粗化合物**19** (527 mg)。粗物質不經進一步純化即用於下一步驟。TLC：5% MeOH/CH₂Cl₂ (R_f ：0.1)；¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 4.13 (s, 1H)。

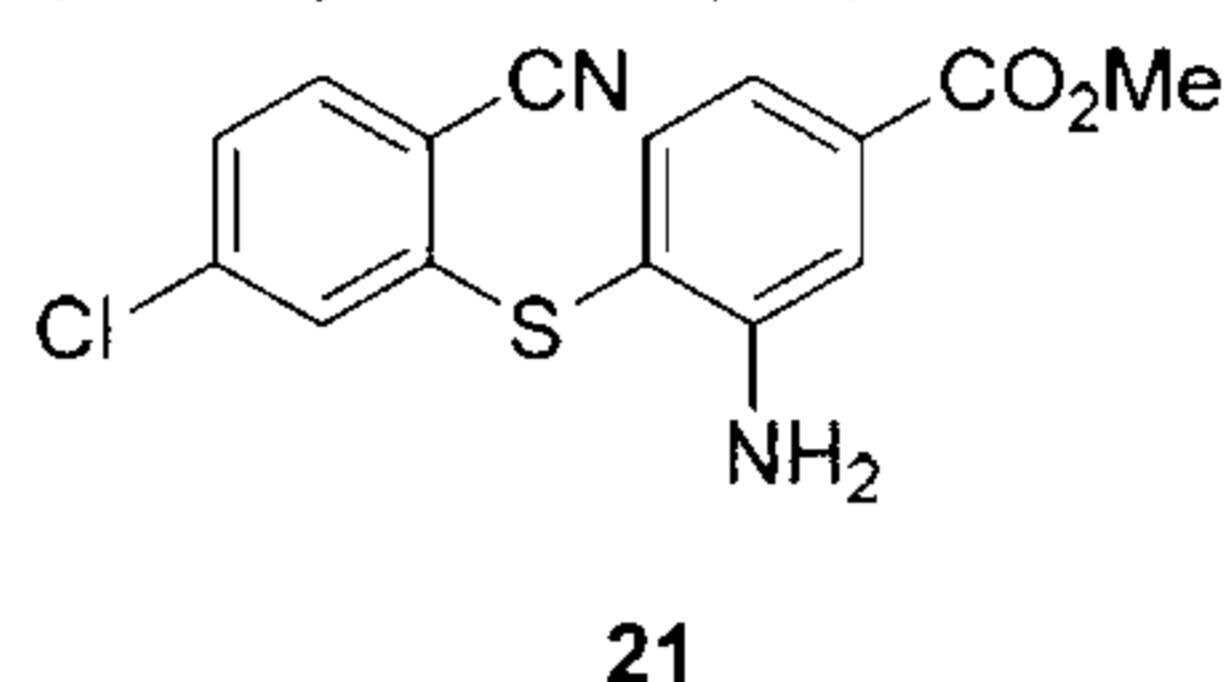
合成4-((5-氯-2-巰基苯基)硫基)-3-硝基苯甲酸甲酯(**20**)：



在室溫下在惰性氛圍下向化合物**19** (550 mg, 2.76 mmol)於DMF (15 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸銨(988 mg, 3.04 mmol)；加熱至40°C 且攪拌10分鐘。在60°C 下向此中添加4-氯-3-硝基苯甲酸甲酯**12** (515 mg, 3.04 mmol)且攪拌3小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，用水(20 mL)稀釋反應混合物。過濾所得固體，用15% EtOAc/己烷(2 × 5 mL)

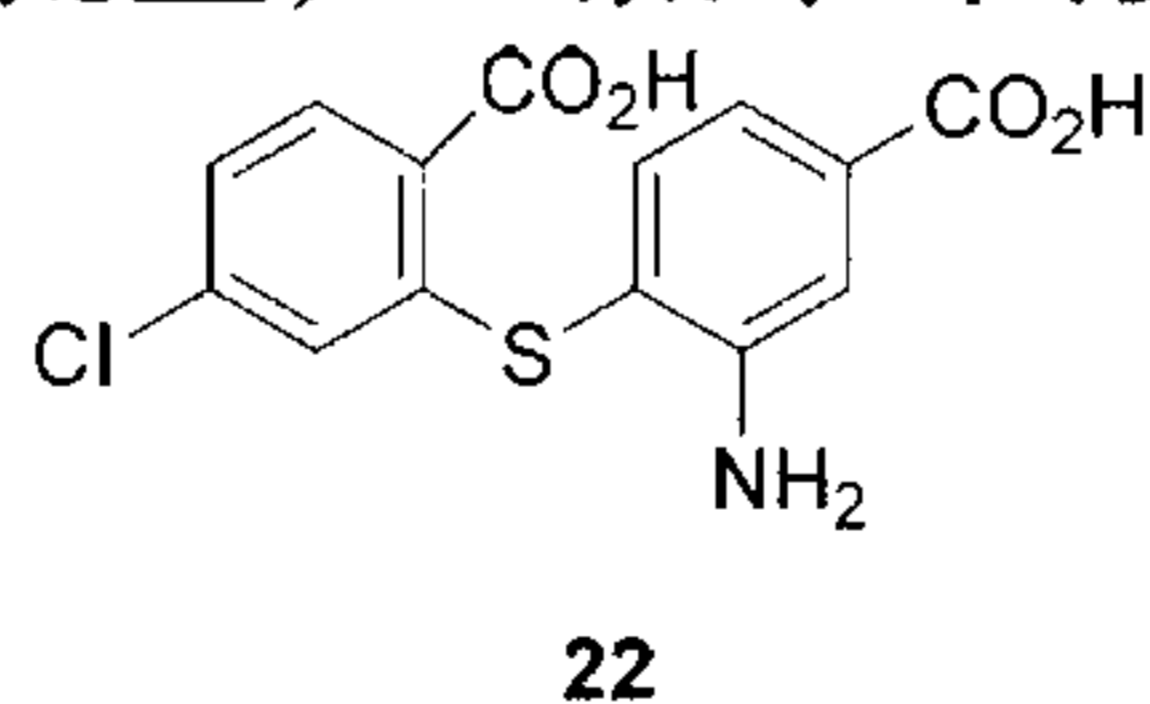
洗滌且真空乾燥得到呈黃色固體之化合物**20** (700 mg, 73%)。TLC : 20% EtOAc/己烷(R_f : 0.3) ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 8.69 (s, 1H), 8.18-8.15 (m, 2H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H)。

合成3-胺基-4-((5-氯-2-氰基苯基)硫基)苯甲酸甲酯(**21**) :



在室溫下在惰性氛圍下向化合物**20** (700 mg, 2.01 mmol)於乙酸(15 mL)中之攪拌溶液中添加鐵粉(1.12 g, 20.11 mmol) ; 加熱至90°C且攪拌5小時。藉由TLC監測反應 ; 反應完成後, 真空移除揮發物。殘餘物用10% NaHCO₃溶液(20 mL)鹼化且用CH₂Cl₂ (2 × 30 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥, 過濾且真空濃縮得到粗物質。經由矽膠管柱層析使用20% EtOAc/己烷純化粗物質得到呈黃色固體之化合物**21** (500 mg, 78%)。TLC : 30% EtOAc/己烷(R_f : 0.8) ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 7.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。

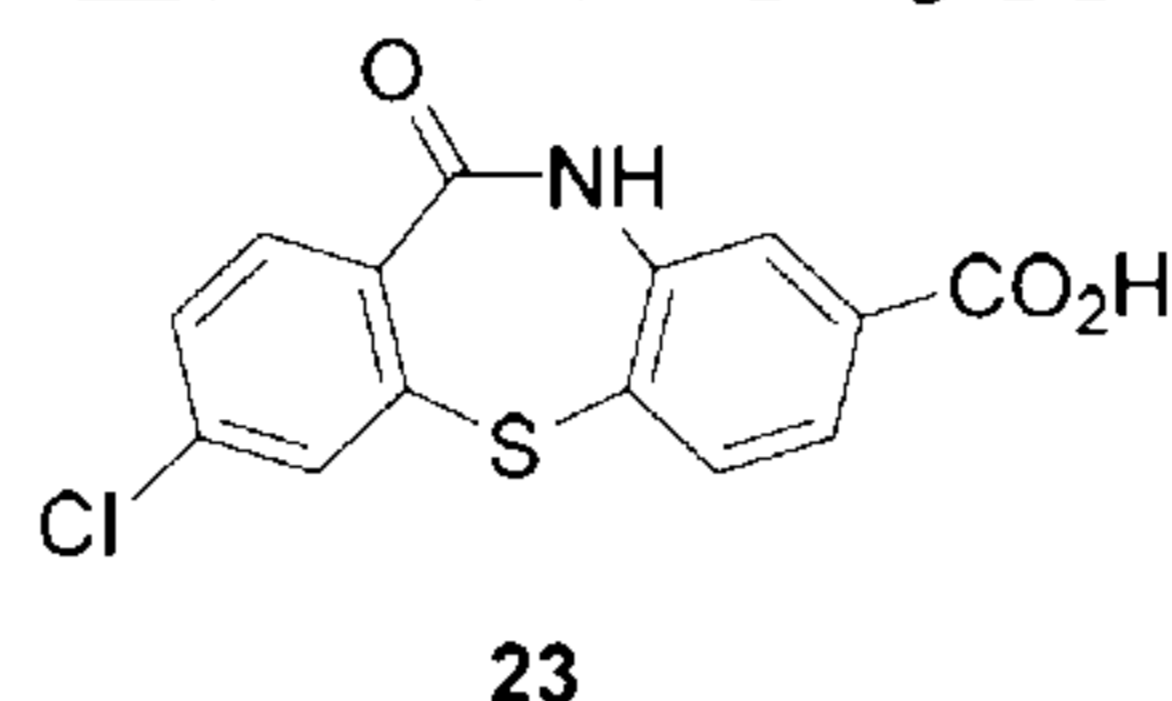
合成2-((2-胺基-4-羧基苯基)硫基)-4-氯苯甲酸(**22**) :



在0°C下向化合物**21** (500 mg, 1.57 mmol)於MeOH (6 mL)中之攪拌溶液中添加含氫氧化鉀(1.32 mg, 23.5 mmol)之水(6 mL) ; 加熱至90°C且攪拌24小時。藉由TLC監測反應 ; 反應完成後, 真空移除揮發物。用水(20 mL)稀釋殘餘物且用EtOAc (2 × 25 mL)萃取。用1 N HCl將水層酸化

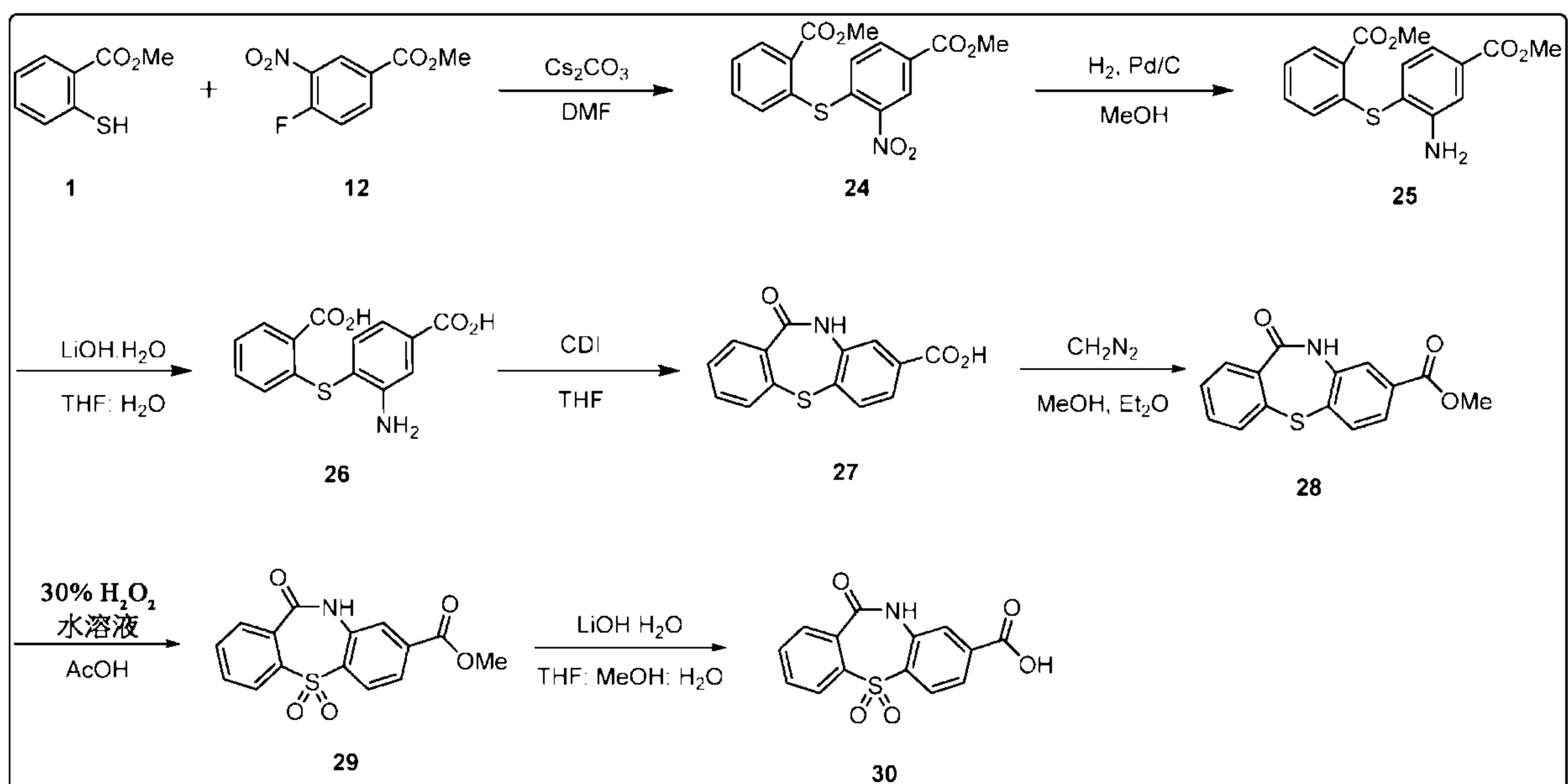
至pH約6.0。過濾所得固體，用乙醚(2 × 7 mL)洗滌且真空乾燥得到呈灰白色固體之化合物**22** (375 mg, 74%)。TLC：20% MeOH/CH₂Cl₂ (*R_f*：0.2)；¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55-7.47 (m, 3H), 7.17-7.14 (m, 1H), 6.67 (s, 1H)。

合成3-氯-11-側氧基-10,11-二氫二苯并[*b,f*][1,4]噻氮呷-8-甲酸(**23**)：

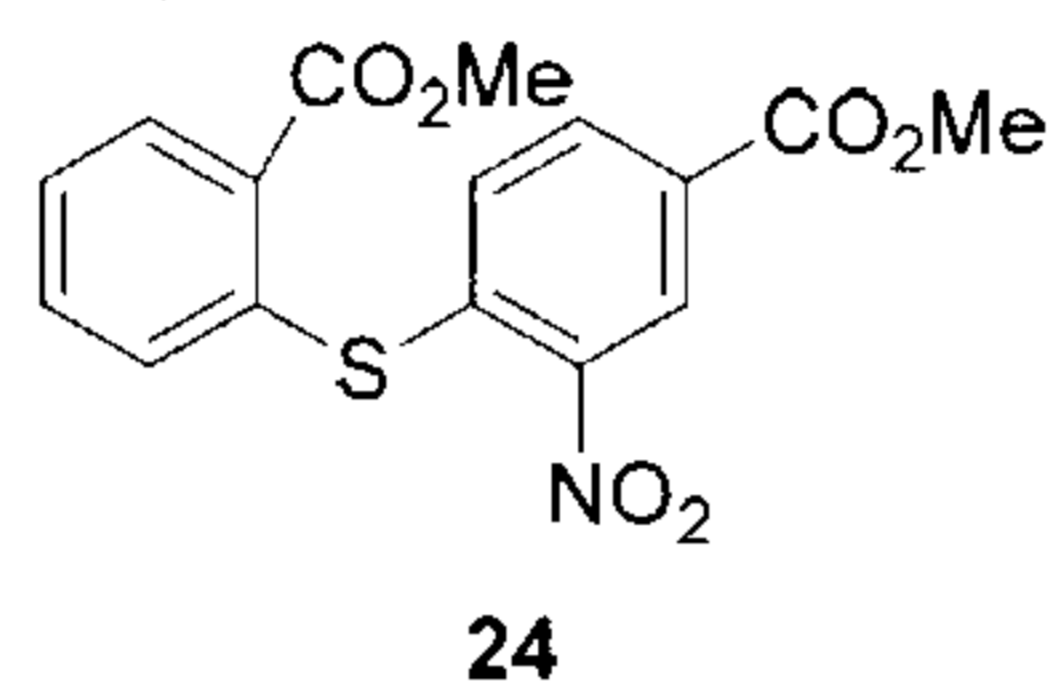


在室溫下在惰性氛圍下向化合物**22** (375 mg, 1.16 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加CDI (564 mg, 3.48 mmol)且攪拌16小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，真空移除揮發物。用水(15 mL)稀釋殘餘物且用6 N HCl酸化至pH約1.0。過濾所得固體，用乙醚(2 × 5 mL)洗滌且真空乾燥得到呈灰白色固體之化合物**23** (285 mg, 81%)。TLC：20% MeOH/CH₂Cl₂ (*R_f*：0.4)；¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 14.56 (br s, 2H), 10.90 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.71-7.65 (m, 4H)。

實例4：合成11-側氧基-10,11-二氫二苯并[*b,f*][1,4]噻氮呷-8-甲酸(**30**)：
常見中間物

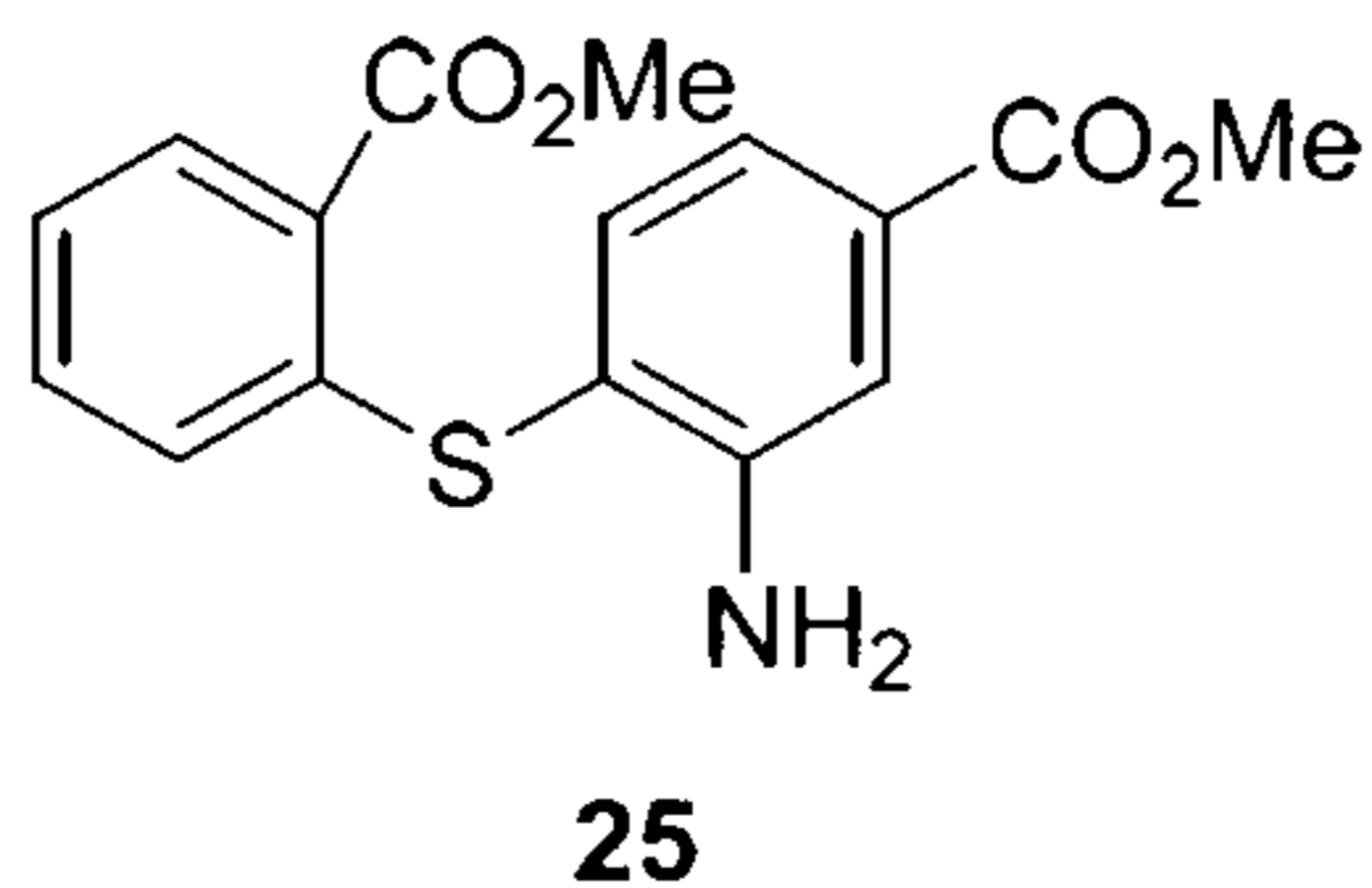


合成4-((2-(甲氧羰基)苯基)硫基)-3-硝基苯甲酸甲酯(24)：



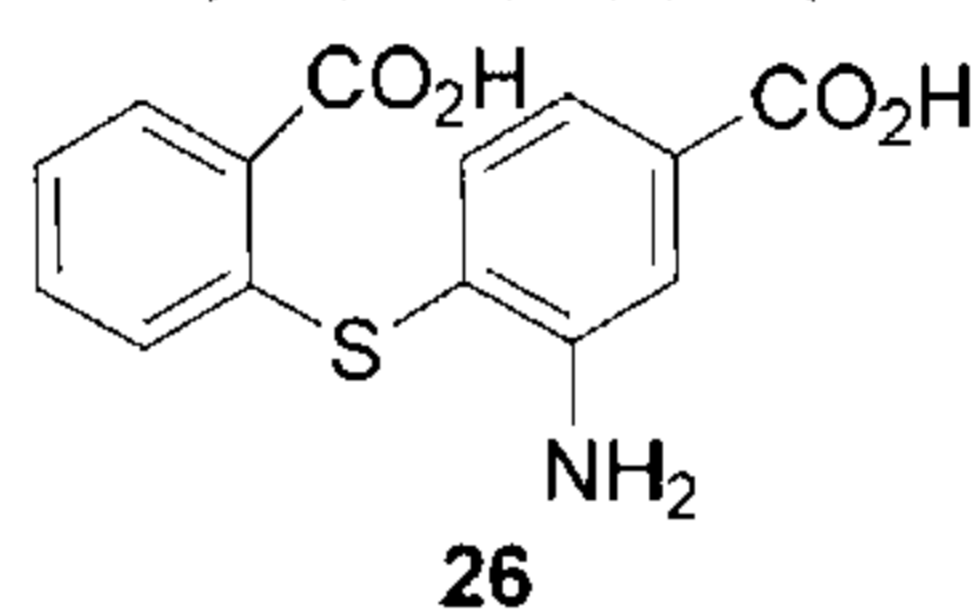
在室溫下在惰性氛圍下向4-氟-3-硝基苯甲酸甲酯**12** (30 g, 150.67 mmol)於DMF (300 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸銨(58.76 g, 180.8 mmol)及2-巯基苯甲酸甲酯**1** (22.6 mL, 165.47 mmol)；加熱至55-60°C且攪拌2小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，用水(1500 mL)稀釋反應混合物且過濾沈澱固體得到粗物質。用水(500 mL)、己烷(200 mL)洗滌粗物質且真空乾燥得到呈黃色固體之化合物**24** (48.8 g, 93%)。TLC：20% EtOAc/己烷(R_f ：0.4)； $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.85 (s, 1H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.66-7.56 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.79 (s, 3H)。

合成3-胺基-4-((2-(甲氧羰基)苯基)硫基)苯甲酸甲酯(25)：



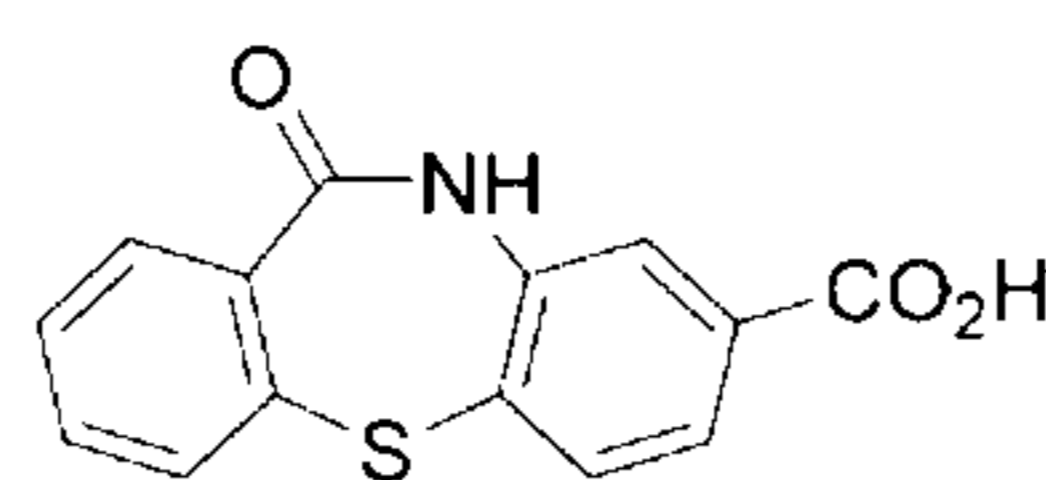
在室溫下在氫氣氛圍下在高壓釜(100 psi壓力)中向化合物**24** (48 g, 138.32 mmol)於MeOH (1000 mL)中在惰性氛圍下之攪拌溶液中添加10% Pd/C (20 g, 濕潤)且攪拌24小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，經由矽藻土過濾反應混合物，用50% MeOH/CH₂Cl₂ (500 mL)洗滌。真空移除濾液得到粗物質，其用乙醚(200 mL)濕磨，用己烷(200 mL)洗滌且真空乾燥得到呈黃色固體之化合物**25** (40 g, 91%)。TLC：10% EtOAc/己烷 (R_f ：0.3)；¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 7.95 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.48-7.35 (m, 3H), 7.23 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.2, 0.8$ Hz, 1H), 5.67 (br s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)。

合成3-胺基-4-((2-羧基苯基)硫基)苯甲酸(**26**)：



在0°C下向化合物**25** (40 g, 126.18 mmol)於THF:H₂O (5:1, 400 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(26 g, 619.0 mmol)；升溫至室溫且攪拌48小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，真空移除揮發物。用2 N HCl將殘餘物之pH酸化至約2。過濾沈澱固體且真空乾燥得到呈灰白色固體之化合物**26** (34.6 g, 95%)。TLC：30% EtOAc/己烷(R_f ：0.1)；¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 13.00 (br s, 2H), 7.93 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.55 (br s, 2H)。

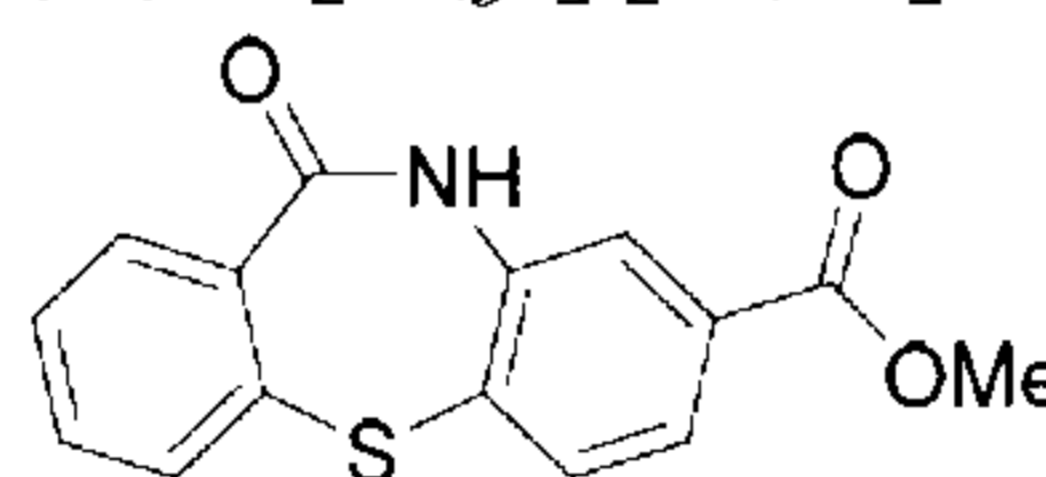
合成11-側氧基-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]噻氮呼-8-甲酸(**27**)：



27

在0°C下在惰性氛圍下向化合物**26** (31 g, 107.26 mmol)於THF (600 mL)中之攪拌溶液中添加CDI (86.88 g, 536.29 mmol)；升溫至室溫且攪拌16小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，用2 N HCl將反應混合物酸化至pH約4。過濾所得固體且藉由使用甲苯(2 × 200 mL)進一步乾燥得到呈白色固體之化合物**27** (26 g, 90%)。TLC：10% MeOH/CH₂Cl₂ (*R_f*：0.3)；¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 13.22 (br s, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72-7.64 (m, 3H), 7.57-7.44 (m, 3H)。

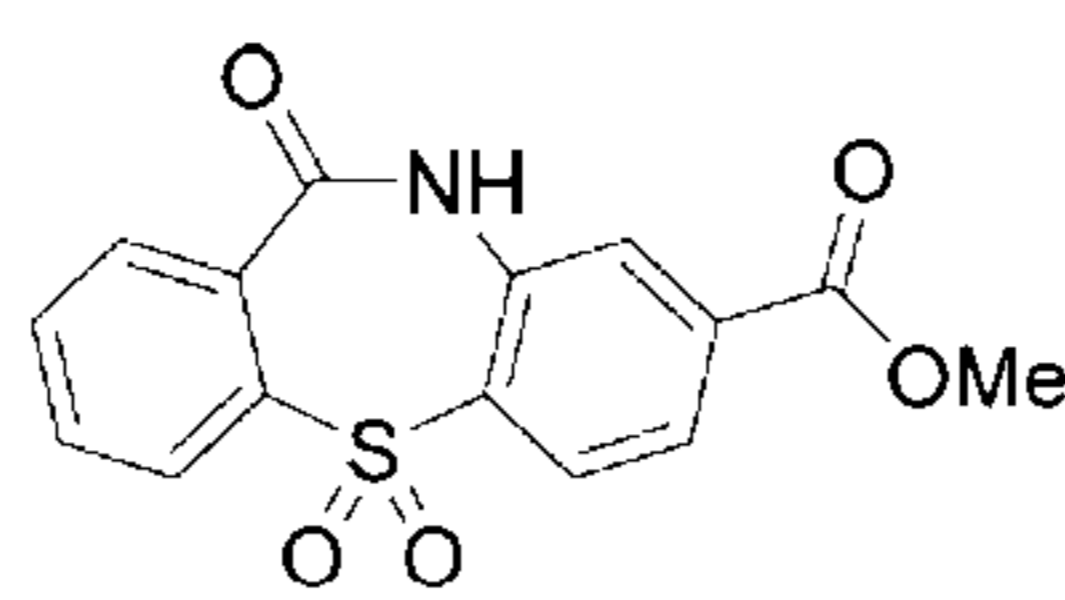
合成11-側氧基-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]噻氮呼-8-甲酸甲酯(28)：



28

在0°C下在氬氣氛圍下向**27** (500 mg, 1.84 mmol)於MeOH:CH₂Cl₂ (1:1, 20 mL)中之攪拌溶液中添加CH₂N₂ (使用*N*-亞硝基甲基脲(0.95 g, 9.2 mmol) + KOH (0.51 g, 9.22 mmol)就地製備)；升溫至室溫且攪拌1小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，真空移除揮發物得到粗物質。經由矽膠管柱層析使用20% EtOAc/己烷純化粗物質得到呈白色固體之化合物**28** (450 mg, 86%)。TLC：30% EtOAc/己烷(*R_f*：0.5)；¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 10.82 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75-7.69 (m, 3H), 7.58-7.63 (m, 3H), 3.82 (s, 3H)。

合成11-側氧基-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]噻氮呼-8-甲酸甲酯5,5-二氧化物(29)：

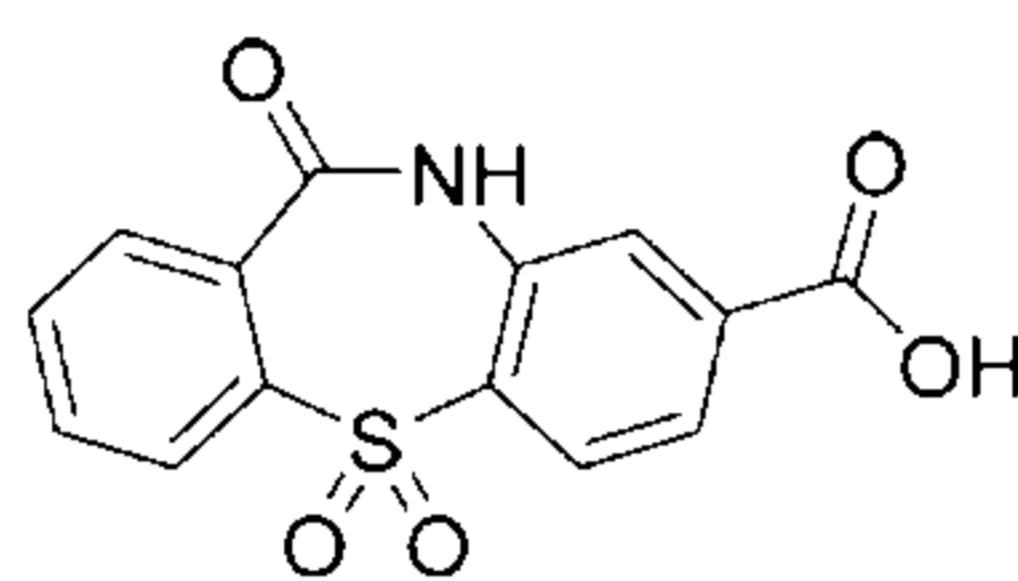


29

在0°C下向**28** (5 g, 17.54 mmol)於乙酸(25 mL)中之攪拌溶液中添加30%過氧化氫水溶液(100 mL)；升溫至50°C且攪拌72小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，過濾所得固體，用水(100 mL)、10% EtOAc/己烷(100 mL)洗滌且真空乾燥得到呈白色固體之化合物**29** (3.5 g, 64%)。

TLC : 5% MeOH/ CH₂Cl₂ (*R_f* : 0.3) ; **¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz)**: δ 11.58 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 3H), 7.93-7.83 (m, 3H), 3.88 (s, 3H)。

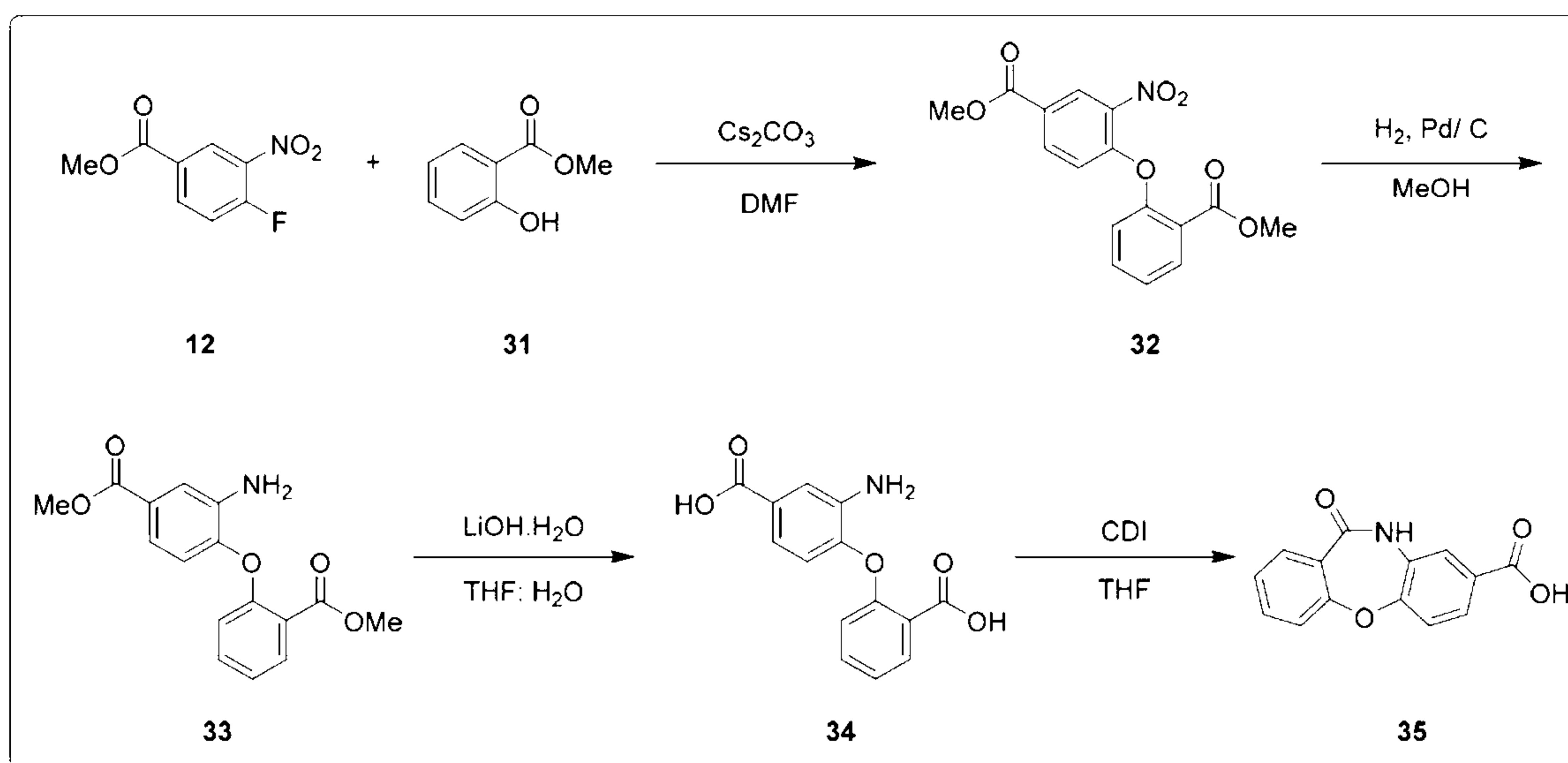
合成11-側氧基-10,11-二氫二苯并[*b,f*][1,4]噻氮呋-8-甲酸5,5-二氧化物(**30**) :



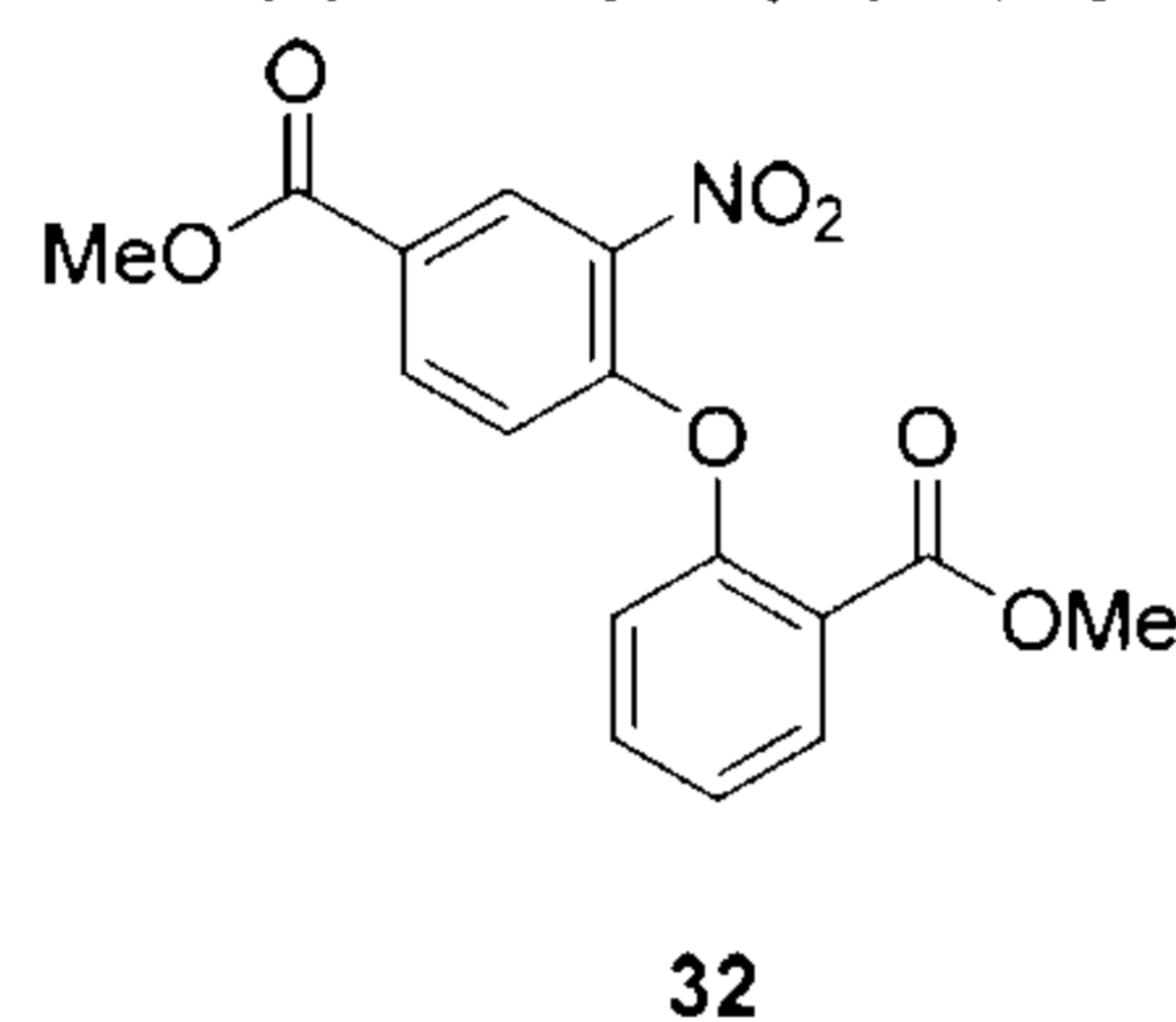
30

在0°C下向化合物**29** (3.5 g, 11.04 mmol)於THF:MeOH:H₂O (2:2:1, 25 mL)之混合物中之攪拌溶液中逐份添加單水合氫氧化鋰(1.3 g, 33.12 mmol)持續10分鐘；升溫至室溫且攪拌3小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，真空移除揮發物。用水(20 mL)稀釋殘餘物且用1 N HCl酸化至pH約2。過濾所得固體，用異丙醇(15 mL)洗滌且真空乾燥得到呈白色固體之化合物**30** (2.8 g, 84%)。 **TLC** : 5% MeOH/CH₂Cl₂ (*R_f* : 0.1) ; **¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz)**: δ 13.65 (br s, 1H), 11.55 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.03-7.82 (m, 6H)。

實例5 : 合成11-側氧基-10,11-二氫二苯并[*b,f*][1,4]噻氮呋-8-甲酸(**35**) :
常見中間物

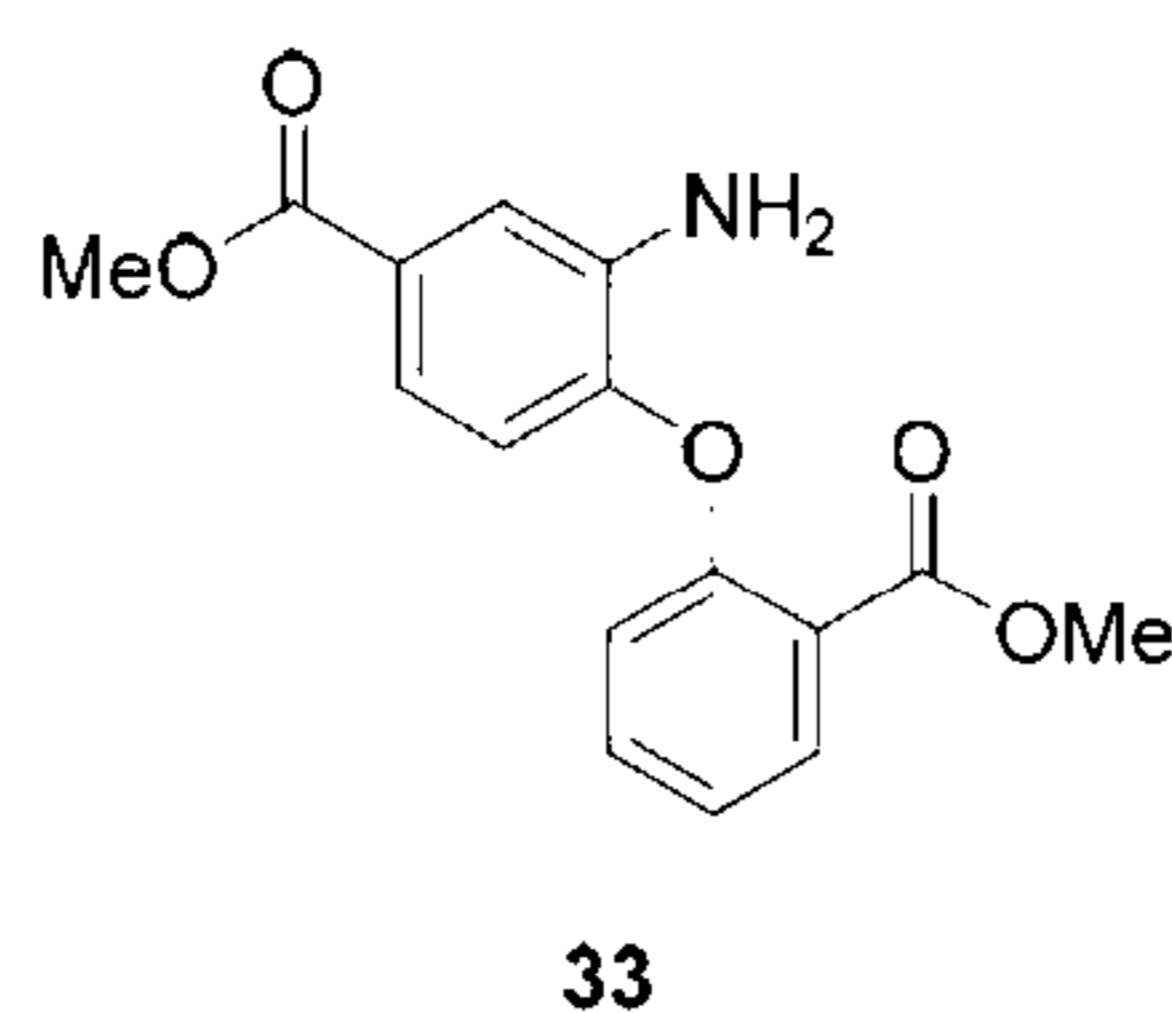


合成4-(2-(甲氧羰基)苯氧基)-3-硝基苯甲酸甲酯(32)：



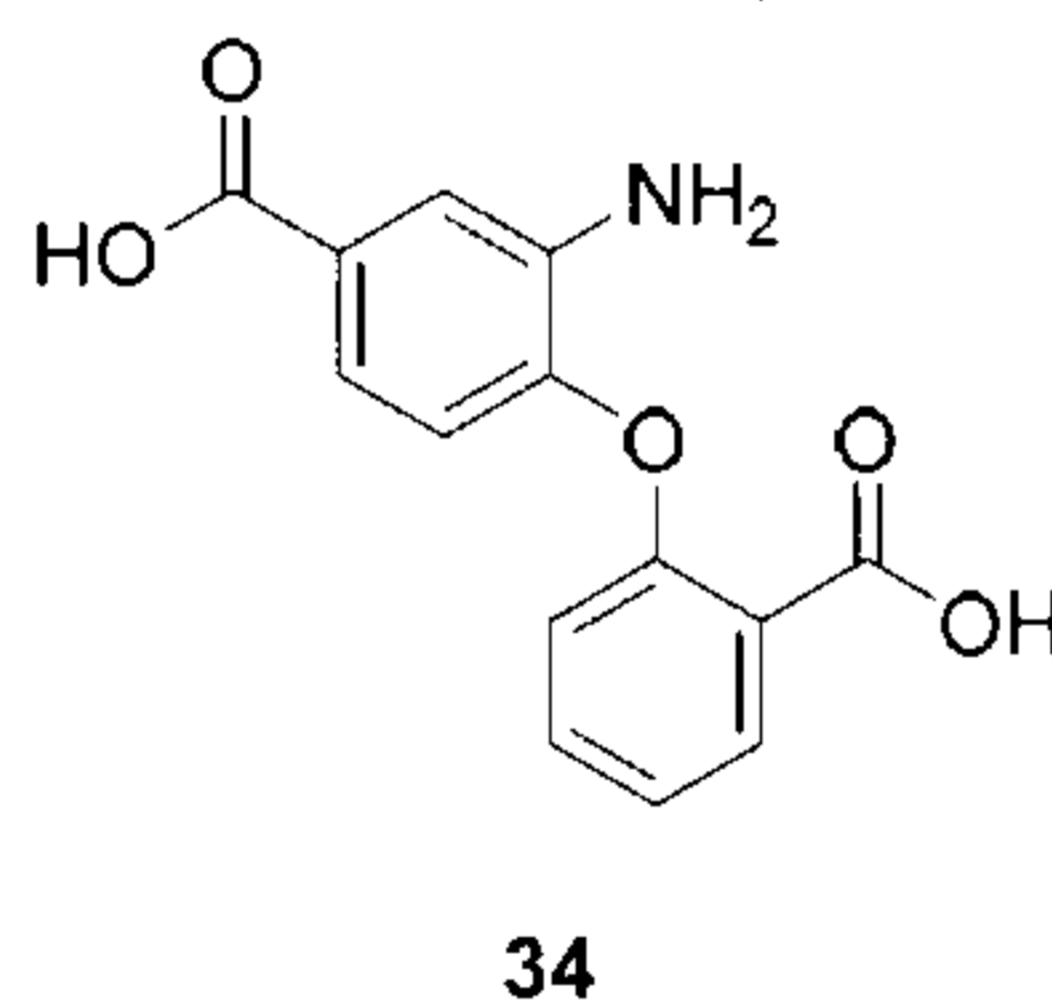
在室溫下在氬氣氛圍下向4-氟-3-硝基苯甲酸甲酯**12** (5 g, 25.12 mmol)於DMF (75 mL)中之攪拌溶液中添加2-羥基苯甲酸甲酯**31** (4.2 g, 27.63 mmol)、碳酸銫(8.98 g, 27.64 mmol)；加熱至100℃且攪拌2小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，用冰冷水(200 mL)稀釋反應混合物。過濾沈澱固體，用正己烷(100 mL)洗滌且真空乾燥得到呈灰白色固體之化合物**32** (6.2 g, 75%)。TLC：30% EtOAc/己烷(R_f ：0.4)；¹H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 8.54 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.80 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.64 (s, 3H)。

合成3-胺基-4-(2-(甲氧羰基)苯氧基)苯甲酸甲酯(33)：



向化合物**32** (2 g, 6.04 mmol)於MeOH (50 mL)中之攪拌溶液中抽空5分鐘且在室溫下在氬氣氛圍下添加10% Pd/C (1 g, 50%濕潤)且在氬氣氛圍(氣囊壓力)下在室溫下攪拌16小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，經由矽藻土過濾反應混合物且用20% MeOH/CH₂Cl₂ (200 mL)洗滌。真空濃縮濾液得到粗物質。藉由combiflash層析使用20% EtOAc/己烷純化粗物質得到呈灰白色固體之化合物**33** (1.4 g, 77%)。TLC：30% EtOAc/己烷(R_f ：0.3)；¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 7.84 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.30 (br s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)。

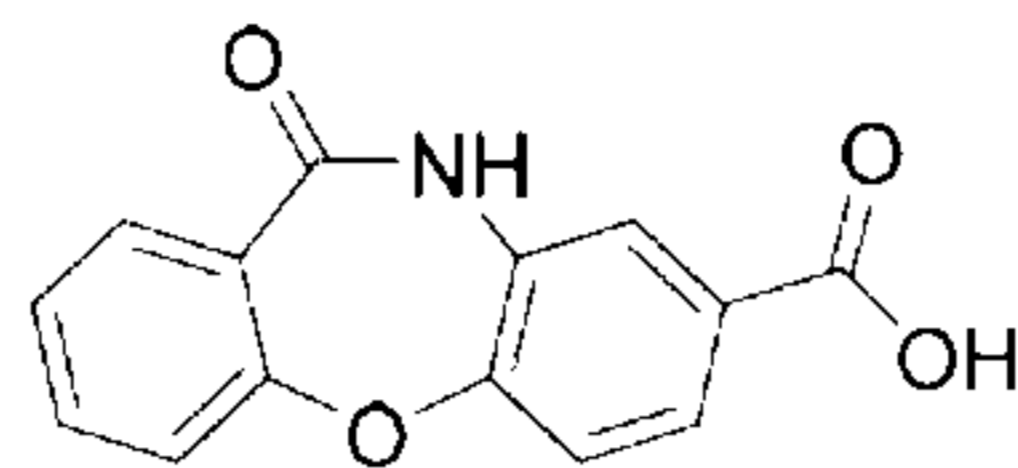
合成3-胺基-4-(2-羧基苯氧基)苯甲酸(34)：



在室溫下向化合物**33** (1.4 g, 4.65 mmol)於THF:H₂O (3:1, 40 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(976 mg, 23.23 mmol)；加熱至回流且攪拌2小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，真空移除揮發物。用2 N HCl將殘餘物之pH酸化至約2。過濾沈澱固體，用水(20 mL)、正戊烷(20 mL)洗滌且真空乾燥得到呈灰白色固體之化合物**34** (700 mg, 56%)。TLC：30% EtOAc/己烷(R_f ：0.1)；¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ

7.86 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)。

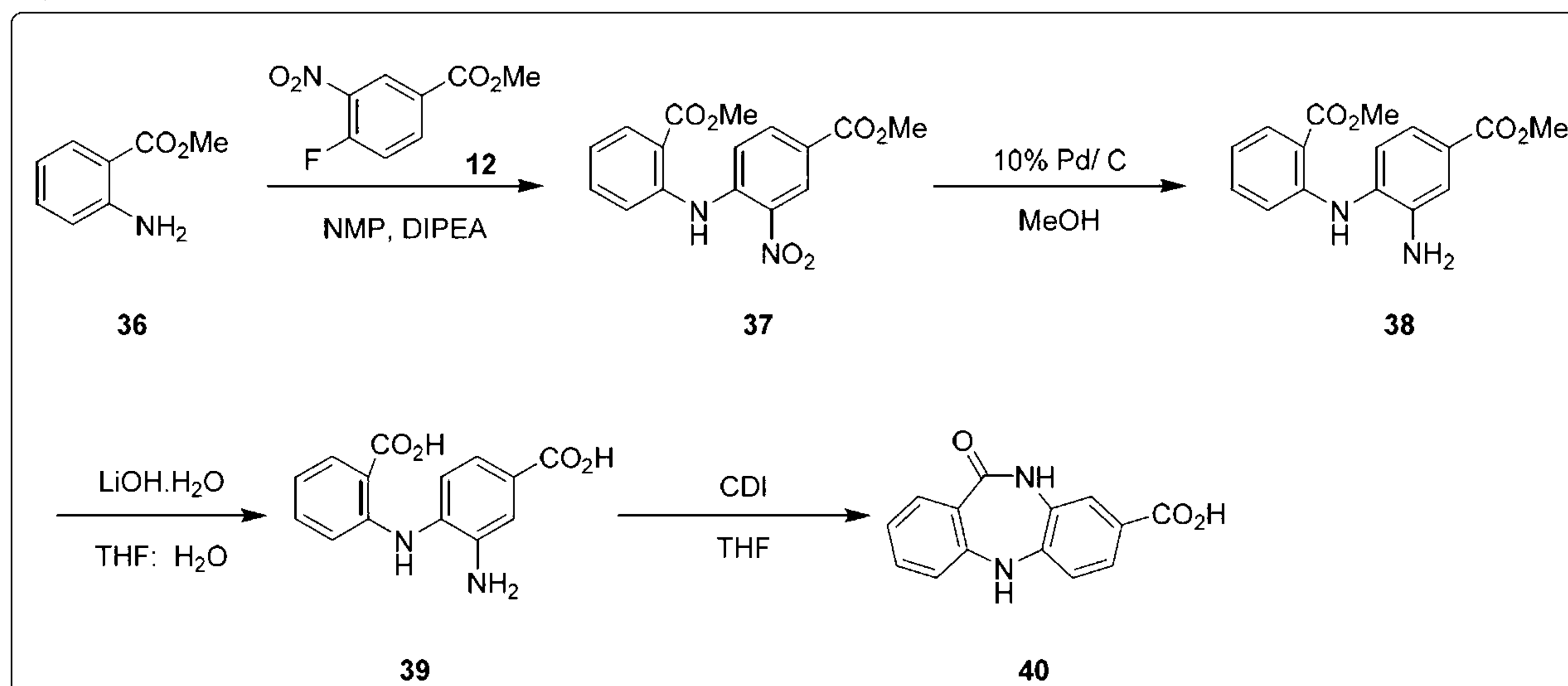
合成11-側氧基-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]噁氮呼-8-甲酸(35)：



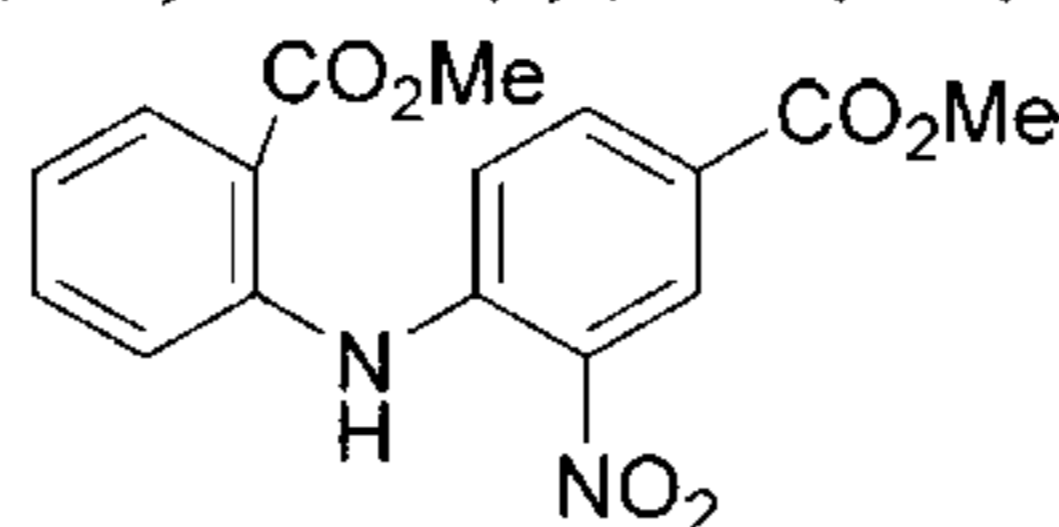
35

在室溫下在氫氣氛圍下向化合物34 (700 mg, 2.56 mmol)於THF (20 mL)中之攪拌溶液中添加CDI (2.07 g, 12.77 mmol)且攪拌24小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，真空移除揮發物。使用2 N HCl將殘餘物之pH酸化至約2。過濾沈澱固體，用正戊烷(50 mL)洗滌且真空乾燥得到呈灰白色固體之化合物35 (450 mg, 69%)。TLC：10% MeOH/CH₂Cl₂ (R_f ：0.2)；¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 13.03 (br s, 1H), 10.65 (s, 1H), 7.81-7.76 (m, 2H), 7.70 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 2H)。

實例6：合成11-側氧基-10,11-二氫-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮呼-8-甲酸(40)：常見中間物



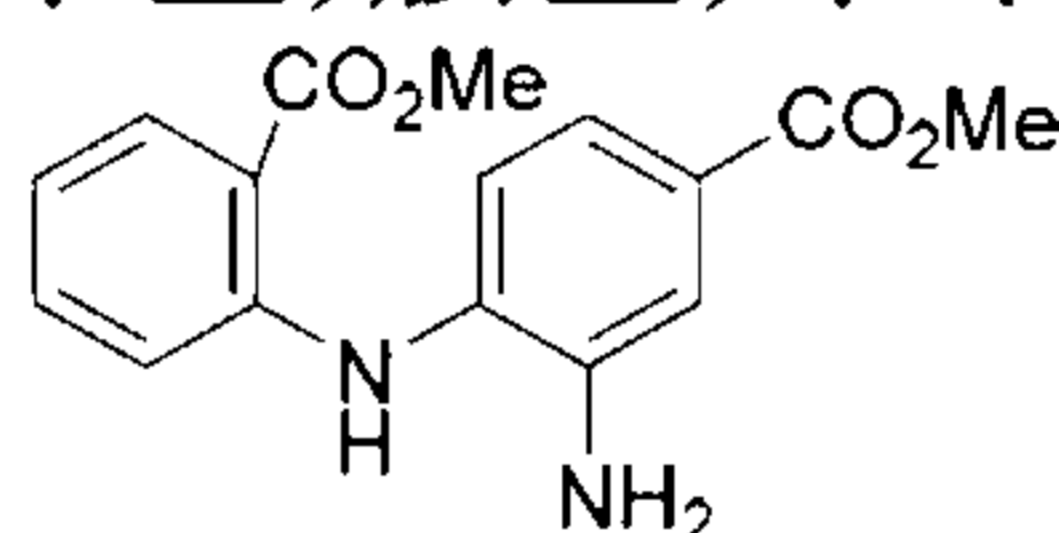
合成4-((2-(甲氧羰基)苯基)胺基)-3-硝基苯甲酸甲酯(37)：



37

在室溫下在惰性氛圍下向2-胺基苯甲酸甲酯**36** (5 g, 33.07 mmol)於N-甲基-2-吡咯啉酮(13 mL)中之攪拌溶液中添加二異丙基乙胺(18 mL, 103.46 mmol)、4-氟-3-硝基苯甲酸甲酯**12** (9.87 g, 49.21 mmol)；在密封管中加熱至120℃且攪拌14小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，用乙醚(100 mL)稀釋反應混合物且攪拌1小時。過濾所得固體，用EtOAc (100 mL)洗滌且真空乾燥得到呈黃色固體之化合物**37** (2.9 g, 26%)。TLC：30% EtOAc/己烷(R_f ：0.4)； $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 11.13 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.11-7.94 (m, 2H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 3.87 (s, 6H)。

合成3-胺基-4-((2-(甲氧羰基)苯基)胺基)苯甲酸甲酯(38)：

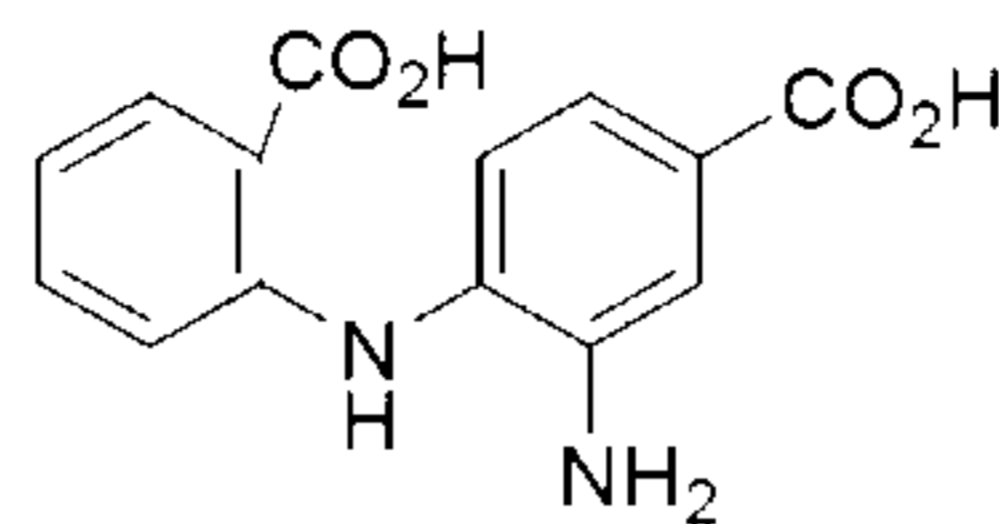


38

在室溫下在惰性氛圍下向化合物**37** (5 g, 15.15 mmol)於MeOH (150 mL)中之攪拌溶液中添加10% Pd/C (2.5 g, 50%濕潤)且在氫氣氛圍(氣囊壓力)下在室溫下攪拌16小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，經由矽藻土過濾反應混合物且用20% MeOH/CH₂Cl₂ (600 mL)洗滌。真空濃縮濾液得到粗物質。用乙醚:正戊烷(1:2, 30 mL)洗滌粗物質且真空乾燥得到呈黃色固體之化合物**38** (2.7 g, 60%)。TLC：30% EtOAc/己烷(R_f ：0.3)； $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.92 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.46-7.45 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.95

(dd, $J = 8.5, 0.6$ Hz, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)。

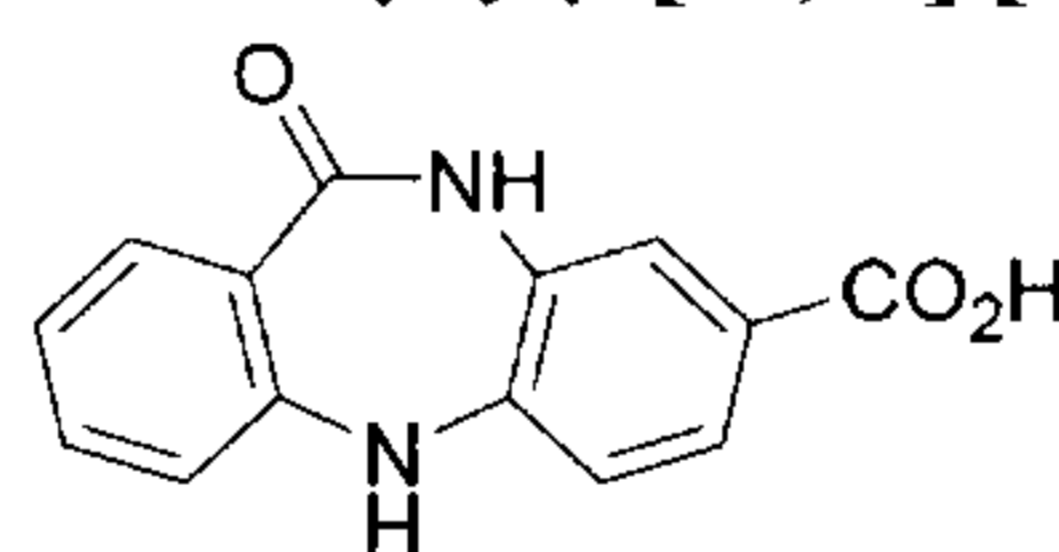
合成3-胺基-4-((2-羧基苯基)胺基)苯甲酸(39)：



39

在室溫下向化合物38 (2.7 g, 9.00 mmol)於THF:H₂O (2.5:1, 210 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(3.4 g, 81.00 mmol)；加熱至65 °C且攪拌5小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，真空移除揮發物。用2 N HCl將殘餘物之pH酸化至約4。過濾沈澱固體，用水(20 mL)洗滌且真空乾燥得到呈灰白色固體之化合物39 (2.4 g, 粗物質)。TLC：30% EtOAc/己烷(R_f ：0.1)；¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 12.65 (br s, 2H), 9.20 (br s, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 2H), 6.92 (dd, $J = 8.5, 0.7$ Hz, 1H), 6.79 - 6.75 (m, 1H), 5.08 (br s, 2H)。

合成11-側氧基-10,11-二氫-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮吡-8-甲酸(40)：



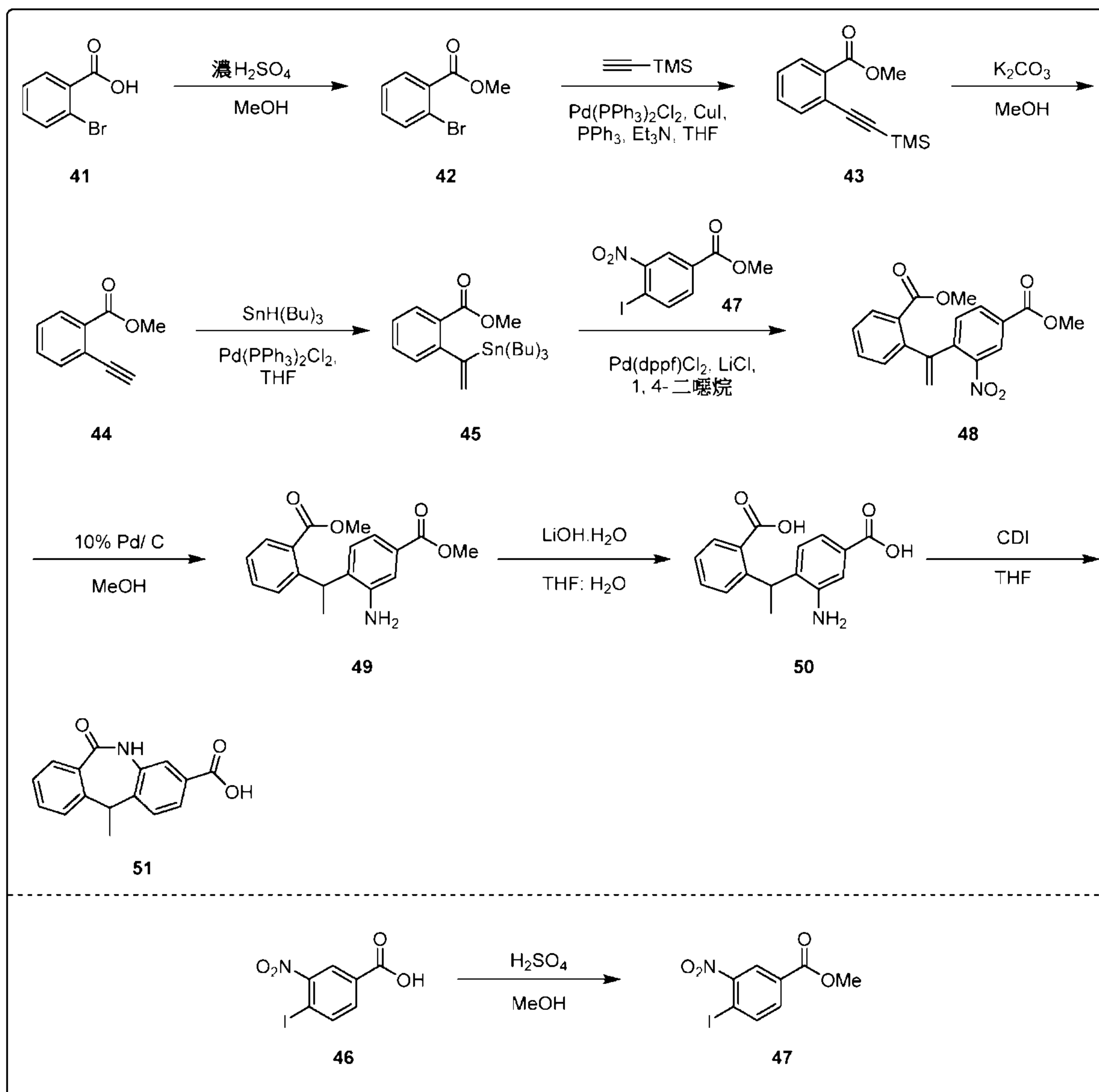
40

在室溫下在惰性氛圍下向化合物39 (2.4 g, 8.82 mmol)於THF (80 mL)中之攪拌溶液中添加CDI (5.8 g, 35.29 mmol)且攪拌24小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，真空移除揮發物。使用2 N HCl將殘餘物之pH調節至約2。過濾沈澱固體，用正戊烷(50 mL)洗滌且真空乾燥得到呈淺綠色固體之化合物40 (1.9 g, 85%)。TLC：10% MeOH/CH₂Cl₂ (R_f ：0.2)；¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 12.66 (br s, 1H), 9.93 (s, 1H),

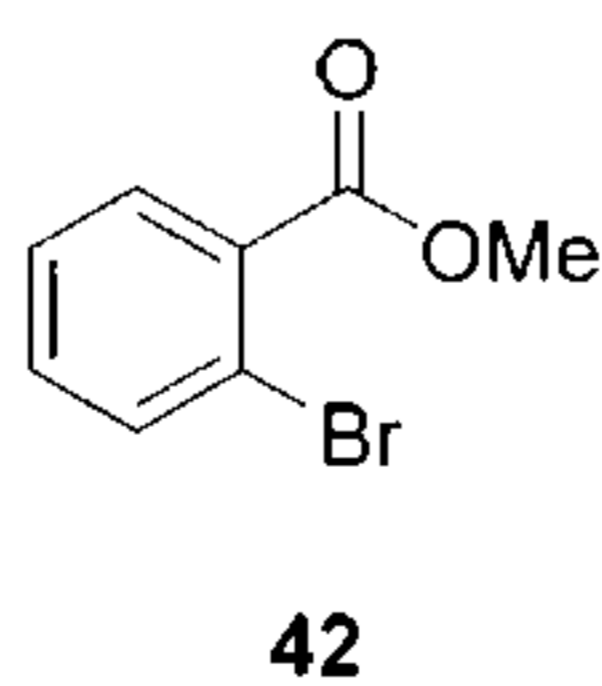
8.26 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.36 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 17.4, 8.2$ Hz, 2H), 6.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H)。

實例7：合成11-甲基-6-側氧基-6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]氮呋-3-甲酸

(51)：常見中間物



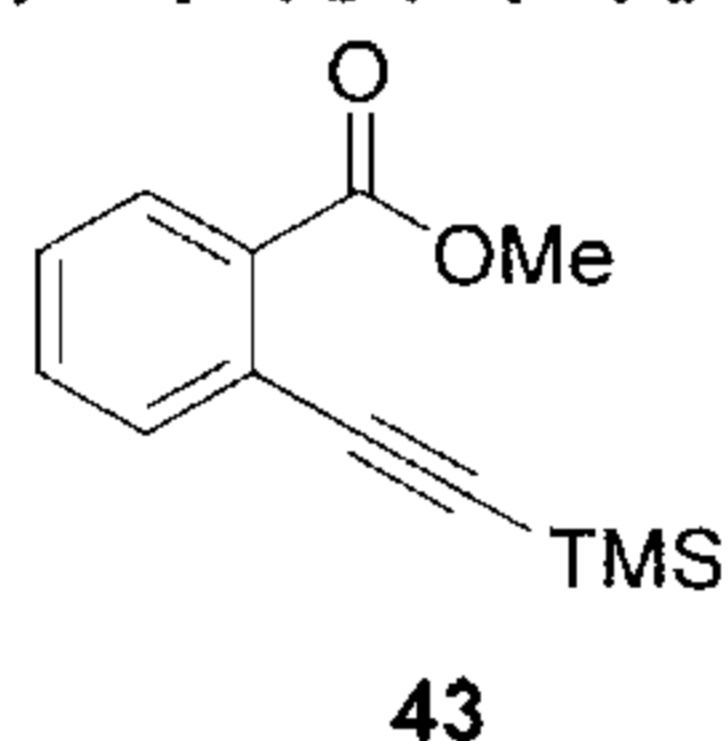
合成2-溴苯甲酸甲酯(42)：



在 0°C 下在惰性氛圍下向2-溴苯甲酸**41** (15 g, 74.62 mmol)於MeOH

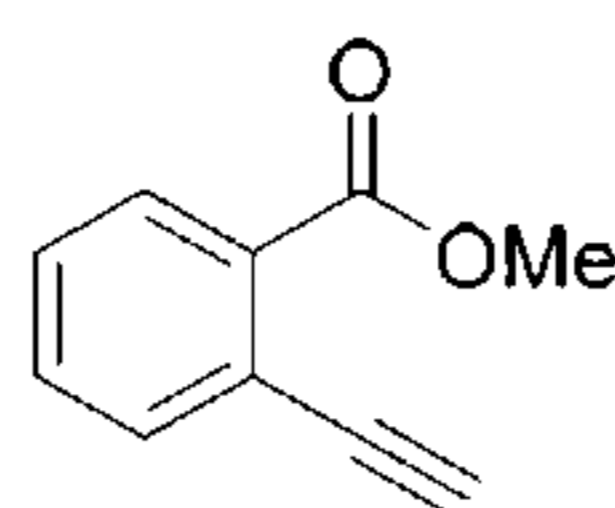
(150 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加濃硫酸(4 mL, 75.04 mmol)持續5分鐘；加熱至回流且攪拌18小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，真空移除揮發物。用冰冷水(100 mL)稀釋殘餘物且用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮得到呈無色糖漿之化合物**42** (14 g, 93%)。TLC：10% EtOAc/己烷(R_f ：0.5)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.81-7.77 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 3.94 (s, 3H)。

合成2-((三甲基矽烷基)乙炔基)苯甲酸甲酯(**43**)：



在惰性氛圍下向2-溴苯甲酸甲酯**42** (14 g, 65.11 mmol)於THF (150 mL)中之攪拌溶液中添加三苯基膦(426 mg, 1.62 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4.57 g, 6.51 mmol)、乙炔基三甲基矽烷(18.4 mL, 130.23 mmol)、三乙胺(18.7 mL, 130.2 mmol)且在氬氣下淨化15分鐘。在室溫下向此中添加碘化銅(1.23 g, 6.51 mmol)且攪拌16小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，經由矽藻土過濾反應混合物，用EtOAc (200 mL)洗滌。用水(150 mL)洗滌濾液，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮得到粗物質。經由矽膠管柱層析使用2% EtOAc/己烷純化粗物質得到化合物**43** (11 g, 73%) (無色糖漿)。TLC：5% EtOAc/己烷(R_f ：0.5)；¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.92-7.88 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.44 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.36 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 0.27 (s, 9H)。

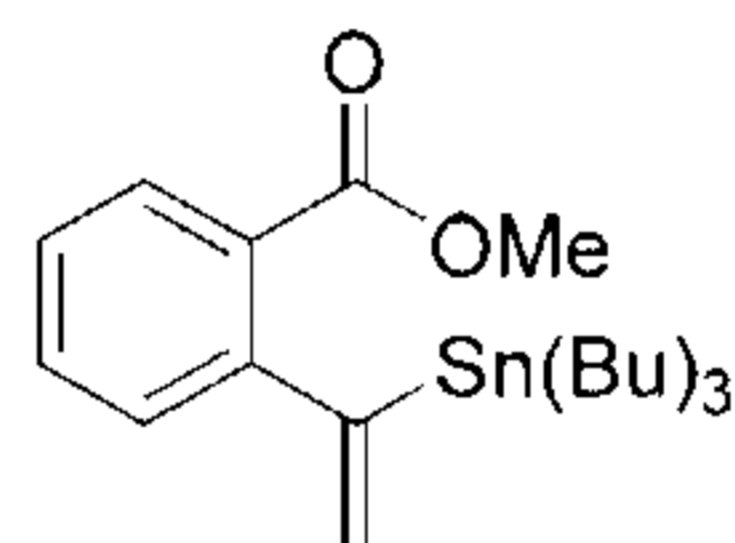
合成2-乙炔基苯甲酸甲酯(**44**)：



44

在室溫下在惰性氛圍下向化合物**43** (45 g, 193.96 mmol)於MeOH (500 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(40 g, 290.94 mmol)且攪拌4小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，經由矽藻土過濾反應混合物，用CH₂Cl₂ (2 × 500 mL)洗滌。真空移除濾液得到粗物質。經由矽膠管柱層析使用2% EtOAc/己烷純化粗物質得到呈無色糖漿之化合物**44** (31 g, 33%)。TLC：5% EtOAc/己烷(R_f ：0.5)；¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.97-7.91 (m, 1H), 7.62 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.40 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.91 (s, 3H)。

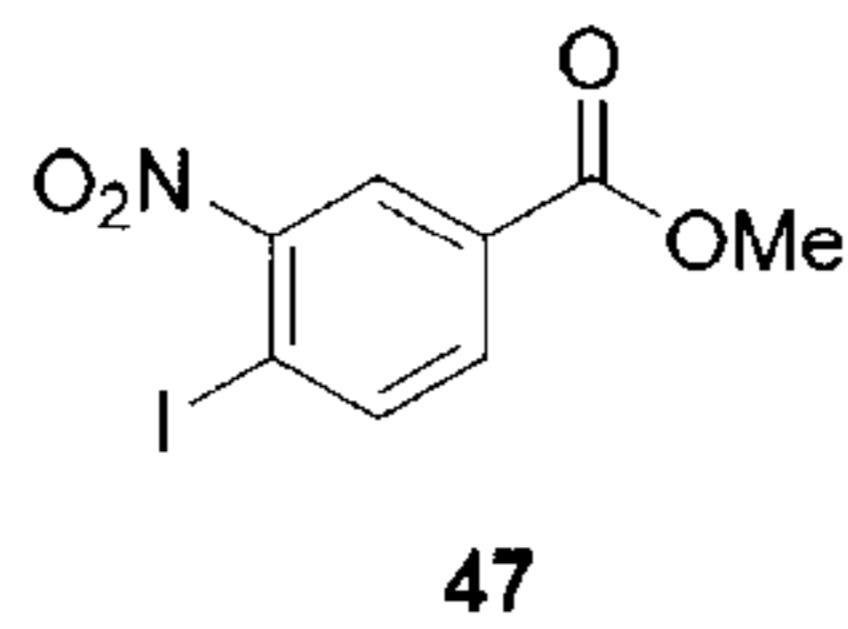
合成2-(1-(三丁基錫烷基)乙基)苯甲酸甲酯(45)：



45

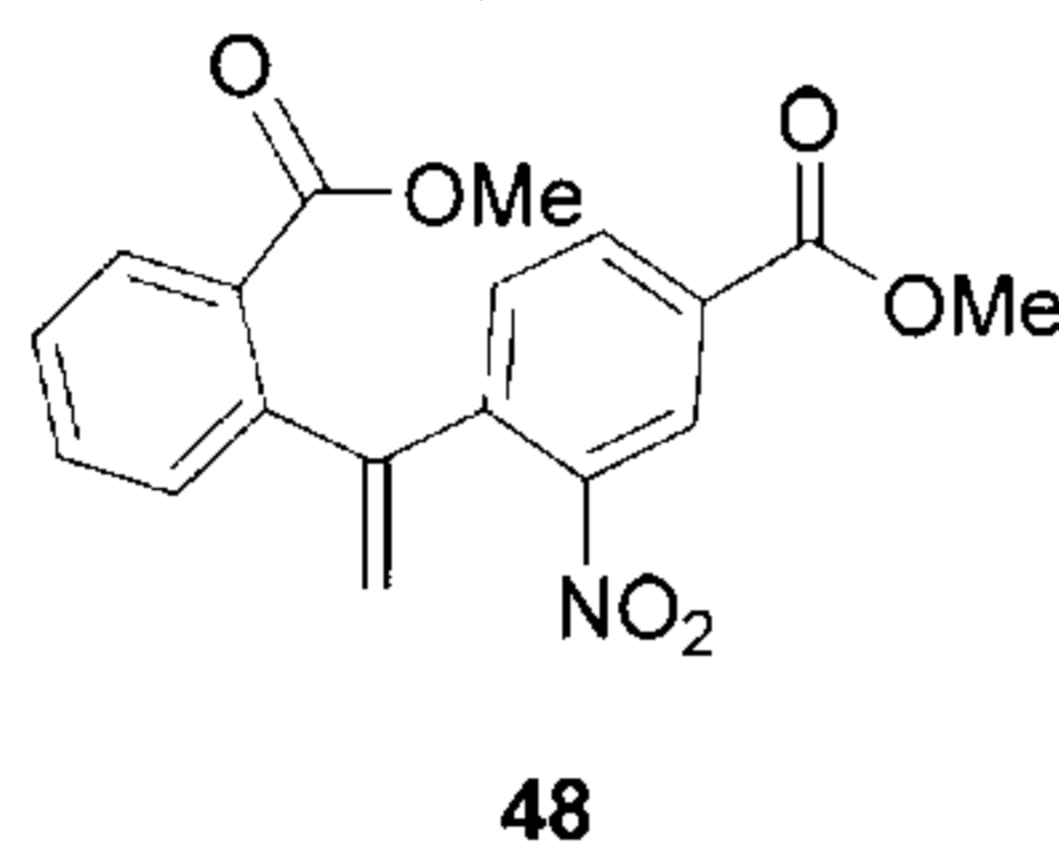
在室溫下在惰性氛圍下向化合物**44** (10 g, 62.5 mmol)及Pd(PPh₃)₂Cl₂ (877 mg, 1.25 mmol)於THF (37 mL)中之攪拌溶液中添加氫化三丁基錫(20.43 mL, 75 mmol)且攪拌2.5小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，真空移除揮發物得到粗物質。經由矽膠管柱層析使用2% EtOAc/己烷純化粗物質得到呈無色糖漿之化合物**45** (28 g, 54%)。TLC：5% EtOAc/己烷(R_f ：0.8)；¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.87 (dd, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.21 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.49-1.39 (m, 6H), 1.30-1.20 (m, 6H), 0.90-0.83 (m, 15H)。

合成4-碘-3-硝基苯甲酸甲酯(47)：



在0°C下在惰性氛圍下向4-碘-3-硝基苯甲酸**46** (15 g, 51.36 mmol)於MeOH (150 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加濃硫酸(15 mL)持續10分鐘；在攪拌16小時下升溫至室溫。藉由TLC監測反應；反應完成後，真空移除揮發物。用冰冷水(500 mL)稀釋殘餘物且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。合併之有機萃取物用碳酸氫鈉飽和溶液(2 × 100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮得到呈灰白色固體之化合物**47** (13 g, 83%)。TLC：30% EtOAc/己烷(R_f ：0.8)；¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.45 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H)。

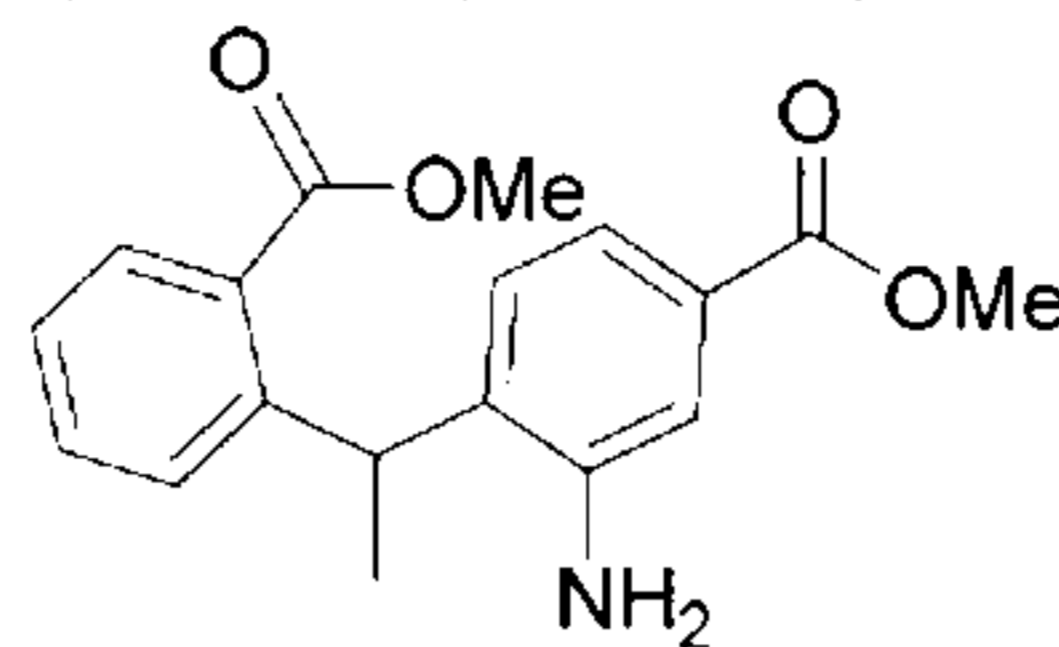
合成4-(1-(2-(甲氧羰基)苯基)乙烯基)-3-硝基苯甲酸甲酯(48)：



在密封管中在惰性氛圍下向化合物**45** (25 g, 5.52 mmol)於1,4-二噁烷(40 mL)中之攪拌溶液中添加4-碘-3-硝基苯甲酸甲酯**47** (1.86 g, 6.08 mmol)、氯化鋰(813 mg, 19.35 mmol)且在氬氣下淨化20分鐘。在室溫下向此中添加Pd(dppf)Cl₂ (2 g, 2.76 mmol)；加熱至120°C且攪拌16小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，經由矽藻土過濾反應混合物，用EtOAc (2 × 50 mL)洗滌。用水(2 × 50 mL)洗滌濾液，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮得到化合物**48** (1.3 g, 70%)無色糖漿。TLC：20% EtOAc/己烷(R_f ：0.4)；¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.30 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.40-7.35 (m,

1H), 5.61 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.58 (s, 3H)。

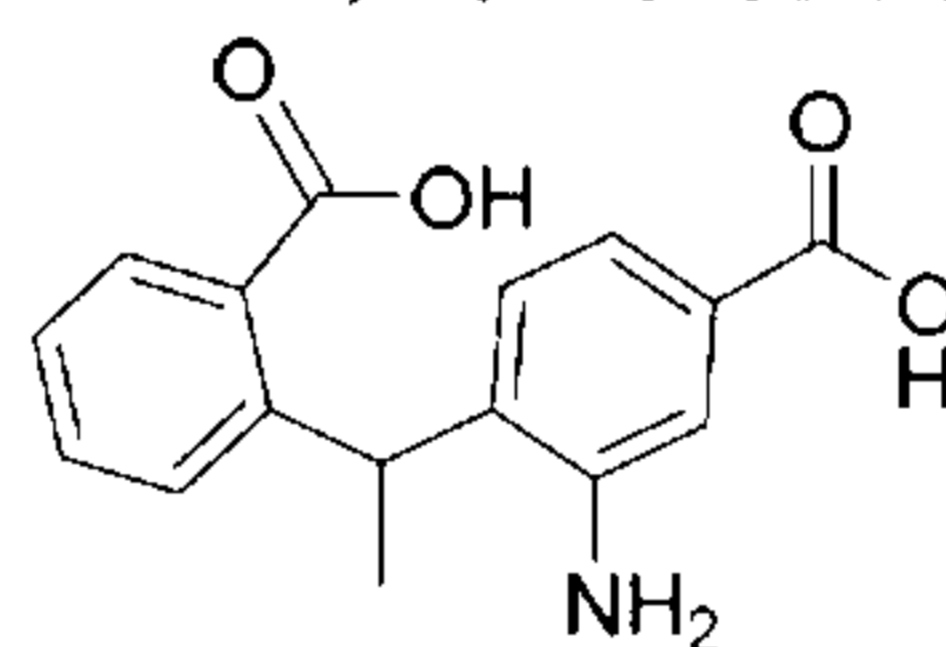
合成3-胺基-4-(1-(2-(甲氧羰基)苯基)乙基)苯甲酸甲酯(49)：



49

在室溫下在惰性氛圍下向化合物**48** (100 g, 0.29 mmol)於MeOH (10 mL)中之攪拌溶液中添加10% Pd/C (40 mg, 乾燥)且在氫氣氛圍(氣囊壓力)下攪拌16小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，經由矽藻土過濾反應混合物，用CH₂Cl₂ (2 × 50 mL)洗滌。真空濃縮濾液得到呈無色糖漿之化合物**49** (70 mg, 77%)。TLC：20% EtOAc/己烷(*R_f*：0.7)；¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 7.68 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.85 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 6H), 1.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

合成3-胺基-4-(1-(2-羧基苯基)乙基)苯甲酸(50)：

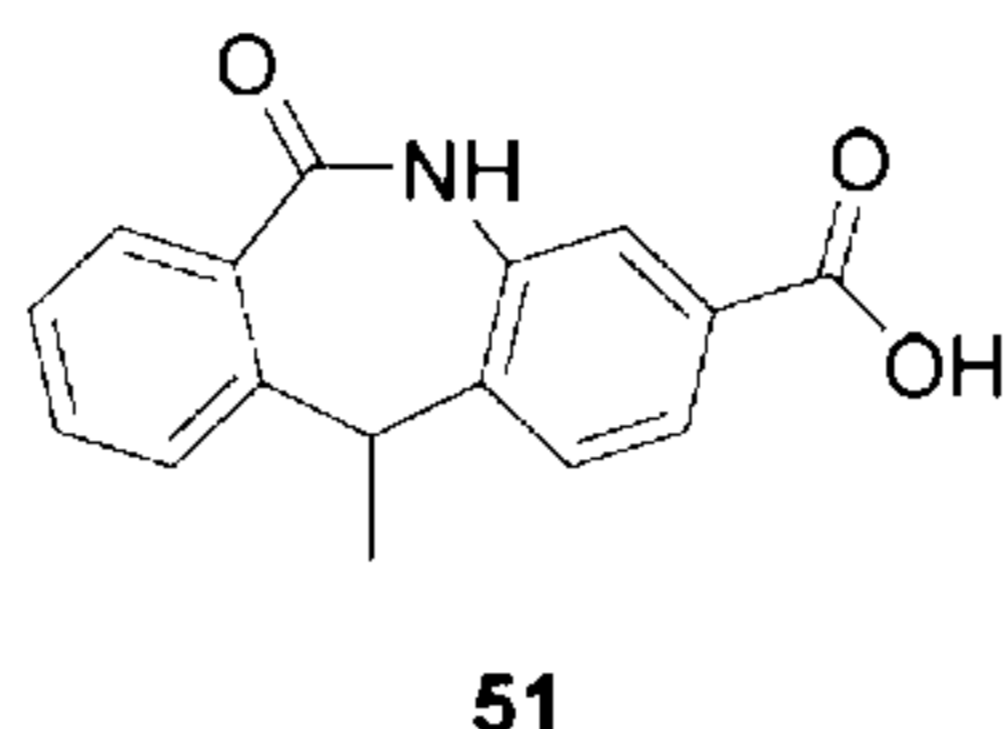


50

在室溫下向化合物**49** (1.4 g, 4.47 mmol)於THF:H₂O (4:1, 20 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(1.07 g, 22.3 mmol)且加熱至70°C且攪拌6小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，真空移除揮發物。用2 N HCl將殘餘物之pH酸化至約4。過濾沈澱固體，用水(50 mL)、正戊烷(30 mL)洗滌且真空乾燥得到呈灰白色固體之化合物**50** (900 mg, 71%)。TLC：10% MeOH/CH₂Cl₂ (*R_f*：0.2)；¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz):

δ 12.50 (br s, 1H), 7.70 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.40 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.98 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.44 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

合成11-甲基-6-側氧基-6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]氮呋-3-甲酸(51)：

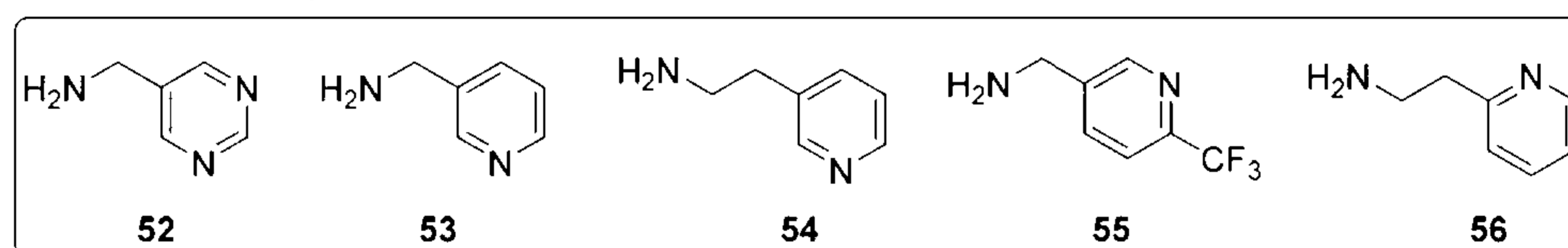


在室溫下在惰性氛圍下向化合物**50** (900 mg, 3.15 mmol)於THF (20 mL)中之攪拌溶液中添加CDI (2.5 g, 15.7 mmol)且攪拌16小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，真空移除揮發物。用水(15 mL)稀釋殘餘物且用2 N HCl將pH調節至約4。過濾所得固體，用水(30 mL)、乙醚(20 mL)洗滌且真空乾燥得到呈灰白色固體之化合物**51** (750 mg, 89%)。

TLC : 10% MeOH/CH₂Cl₂ (R_f : 0.3) ; **LC-MS** : 96.89% ; 267.9 (M^++1) ; (管柱 ; Ascentis Express C18 , (50 × 3.0 mm , 2.7 μm) ; RT 2.14 min. 0.025% TFA水溶液 + 5% ACN: ACN + 5% 0.025% TFA水溶液 , 1.2 mL/min)。

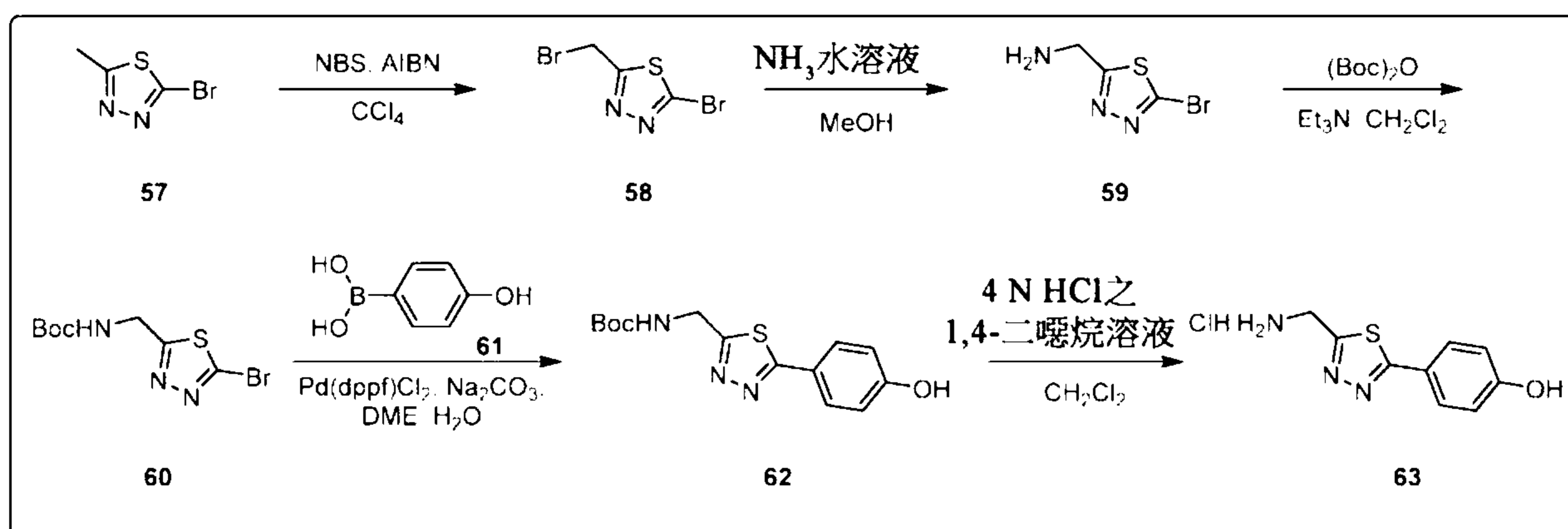
實例8：用於偶合之市售胺

以下胺自商業來源獲得：



製備用於偶合之胺：

實例9：合成4-(5-(胺基甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯酚鹽酸鹽(63)：



合成2-溴-5-(溴甲基)-1,3,4-噻二唑(58)：

在室溫下在惰性氛圍下向2-溴-5-甲基-1,3,4-噻二唑**57** (2.7 g, 15.08 mmol)於 CCl_4 (50 mL)中之攪拌溶液中添加*N*-溴代丁二醯亞胺(2.68 g, 15.08 mmol)及AIBN (247 mg, 1.50 mmol)；加熱至 80°C 且攪拌24小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，過濾反應混合物。真空濃縮濾液得到粗物質。用水(75 mL)稀釋殘餘物且用EtOAc (2×75 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，且真空濃縮為粗物質。經由矽膠急驟管柱層析使用5-7% EtOAc/己烷純化粗物質得到呈灰白色固體之化合物**58** (800 mg, 21%)。TLC：10% EtOAc/己烷(R_f ：0.8)； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 5.14 (s, 2H)

合成(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)甲胺(59)：

在 0°C 下在密封管中在惰性氛圍下向2-溴-5-(溴甲基)-1,3,4-噻二唑**58** (800 mg, 3.11 mmol)於MeOH (10 mL)中之攪拌溶液中添加甲醇氨溶液 (20 mL)；升溫至室溫且攪拌16小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，真空移除揮發物，得到粗物質。使用乙醚(2×10 mL)濕磨粗物質且真空乾燥得到呈灰白色固體之粗化合物**59** (800 mg)。TLC：10% EtOAc/己烷 (R_f ：0.8)； $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 7.32-7.68 (m, 2H), 4.62 (s, 2H)。

合成((5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯(60)：

在0°C下在氬氣氛圍下向(5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)甲胺**59** (500 mg, 2.57 mmol)於CH₂Cl₂ (15 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.50 mL, 3.09 mmol)、Boc-酸酐(674 mg, 3.09 mmol)；升溫至室溫且攪拌6小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，用水(50 mL)稀釋反應混合物且用CH₂Cl₂ (3 × 50 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮得到粗物質。經由矽膠管柱層析使用20% EtOAc/己烷純化粗物質得到呈灰白色固體之化合物**60** (550 mg, 23%)。TLC：30% EtOAc/己烷(*R_f*：0.4)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.84 (br s, 1H), 4.49 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)

合成((5-(4-羥苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯(62)：

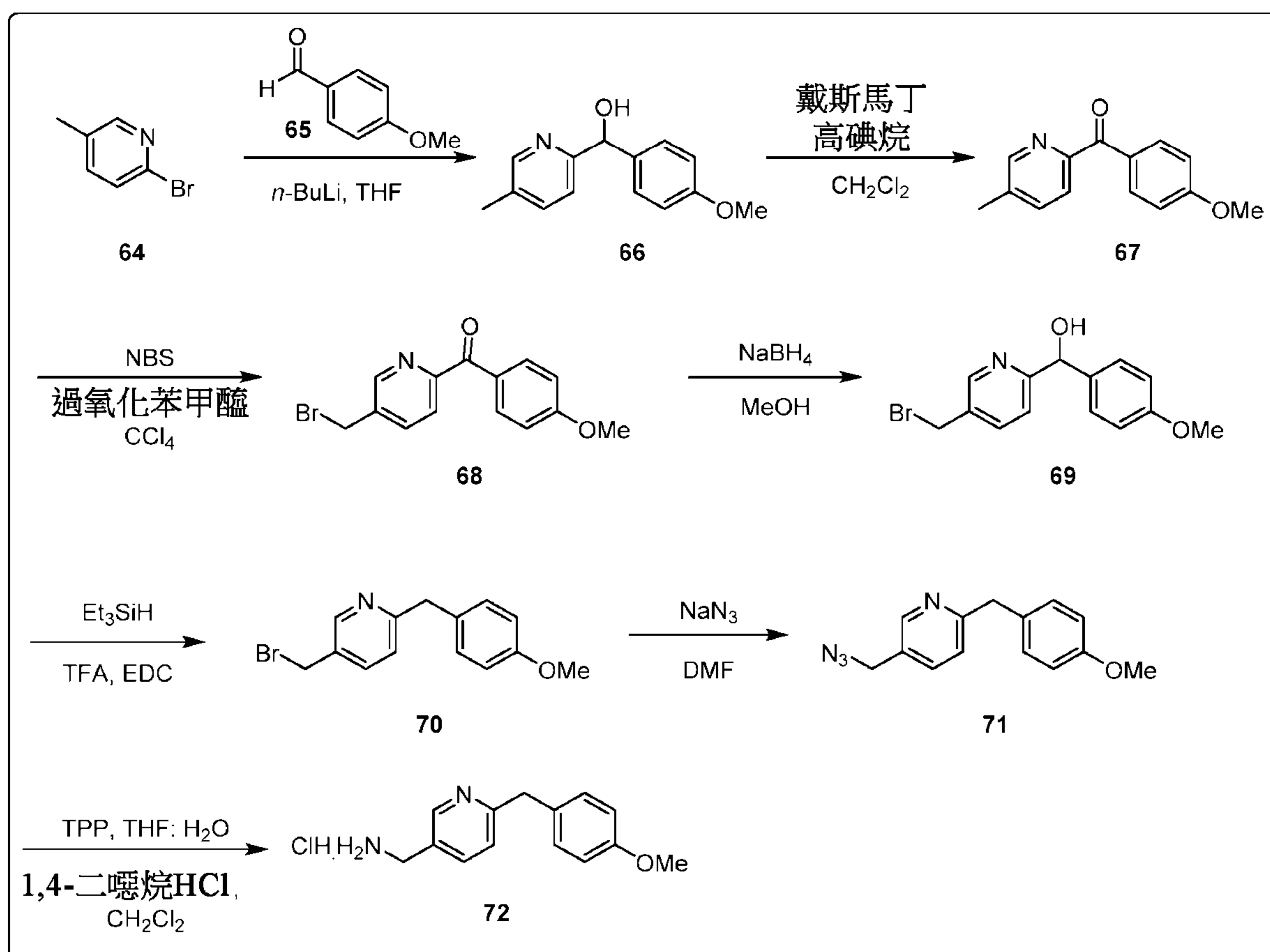
在室溫下在惰性氛圍下向((5-溴-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯**60** (800 mg, 2.73 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷:H₂O (4:1, 20 mL)中之攪拌溶液中添加(4-羥苯基)醯酸**61** (453 mg, 3.28 mmol)及碳酸鈉(1 g, 9.58 mmol)且在氬氣氛圍下淨化30分鐘。向此中添加Pd(dppf)Cl₂ (200 mg, 0.27 mmol)且加熱至100°C且攪拌16小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，用水(75 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc (2 × 75 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，且真空濃縮得到粗物質。經由矽膠管柱層析使用3% MeOH/CH₂Cl₂純化粗物質得到呈灰白色固體之化合物**62** (500 mg, 59%)。TLC：5% MeOH/CH₂Cl₂ (*R_f*：0.2)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.14 (s, 1H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.60-7.46 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.49 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H)；LC-MS：89.09%；307.9 (M⁺+1)；(管柱；Ascentis Express C18, (50 × 3.0

mm, 2.7 μ m); RT 2.10 min. 0.025% TFA水溶液 + 5% ACN: ACN + 5% 0.025% TFA水溶液, 1.2 mL/min)。

合成4-(5-(胺基甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯酚鹽酸鹽(63)：

在0°C下在惰性氛圍下向((5-(4-羥苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯**62** (500 mg, 1.62 mmol)於CH₂Cl₂ (10 mL)中之攪拌溶液中添加4 N HCl之1,4-二噁烷溶液(10 mL); 升溫至室溫且攪拌4小時。藉由TLC監測反應; 反應完成後, 真空移除揮發物。用EtOAc (2 \times 5 mL)、乙醚(2 \times 10 mL)滴定粗物質且真空乾燥得到呈灰白色固體之化合物**63** (400 mg, 定量)。TLC: 40% EtOAc/己烷(R_f : 0.1); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.82 (br s, 3H), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.70 (br s, 1H), 4.57 (br d, J = 4.3 Hz, 2H); LC-MS: 94.61%; 207.9 (M⁺+1); (管柱; X-select CSH C-18 (50 \times 3.0 mm, 2.5 μ m); RT 1.85 min. 2.5 mM NH₄OOCH (水溶液) + 5% ACN: ACN + 5% 2.5 mM NH₄OOCH (水溶液); 0.8 mL/min)。

實例10：合成(6-(4-甲氧基苯甲基)吡啶-3-基)甲胺鹽酸鹽(72)：



合成(4-甲氧基苯基)(5-甲基吡啶-2-基)甲醇(66)：

在 -78°C 下在惰性氛圍下向2-溴-5-甲基吡啶**64** (10 g, 58.13 mmol)於無水THF (200 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加正丁基鋰(於己烷中之1.6 M 溶液, 54 mL, 87.22 mmol)持續10分鐘且攪拌30分鐘。在 -78°C 下向此中添加含4-甲氧基苯甲醛**65** (9.48 g, 69.76 mmol)之無水THF (10 mL)持續10分鐘；升溫至 0°C 且攪拌2小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，用飽和氯化銨(20 mL)淬滅反應混合物且用EtOAc (2×200 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮得到粗物質。經由矽膠管柱層析使用30% EtOAc/己烷純化粗物質得到呈灰白色固體之化合物**66** (6.3 g, 47%)。TLC：30% EtOAc/己烷(R_f ：0.3)； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 8.26 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.87 (d, $J =$

4.3 Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.24 (s, 3H) ; **LC-MS** : 95.28% ; 230.0 ($M^{+}+1$) ; (管柱 ; Ascentis Express C-18 , (50 × 3.0 mm , 2.7 μ m) ; RT 1.35 min. 0.025% TFA水溶液 + 5% ACN: ACN + 5% 0.025% TFA水溶液 , 1.2 mL/min) 。

合成(4-甲氧基苯基)(5-甲基吡啶-2-基)甲酮(67) :

在0°C下在氬氣氛圍下向化合物**66** (6 g , 26.20 mmol)於CH₂Cl₂ (200 mL)中之攪拌溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane) (16.6 g , 39.30 mmol) ; 升溫至室溫且攪拌1小時。藉由TLC監測反應 ; 反應完成後 , 用NaHCO₃飽和溶液淬滅反應混合物且用EtOAc (2 × 250 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥 , 過濾且真空濃縮得到粗物質。使用矽膠管柱層析使用20% EtOAc/己烷純化粗物質得到呈灰白色固體之化合物**67** (3.35 g , 56%) 。 **TLC** : 30% EtOAc/己烷(R_f : 0.8) ; **¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz)**: δ 8.55 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.86 (s, 2H), 7.06 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.41 (s, 3H) ; **LC-MS** : 97.11% ; 228.0 ($M^{+}+1$) ; (管柱 ; Ascentis Express C-18 , (50 × 3.0 mm , 2.7 μ m) ; RT 2.20 min. 0.025% TFA水溶液 + 5% ACN: ACN + 5% 0.025% TFA水溶液 , 1.2 mL/min) 。

合成(4-甲氧基苯基)(5-甲基吡啶-2-基)甲酮(68) :

在室溫下在氬氣氛圍下向化合物**67** (3.45 g , 15.19 mmol)於CCl₄ (100 mL)中之攪拌溶液中添加*N*-溴代丁二醯亞胺(2.97 g , 16.71 mmol)及過氧化苯甲醯(367 mg , 1.51 mmol) ; 加熱至80°C且攪拌6小時。藉由TLC監測反應 ; 反應完成後 , 用CH₂Cl₂ (200 mL)稀釋反應混合物 , 用水 (2 × 200 mL)洗滌。有機萃取物經硫酸鈉乾燥 , 過濾且真空濃縮得到粗物

質。經由矽膠管柱層析使用7% EtOAc/己烷純化粗物質得到呈白色固體之化合物68 (2.5 g, 54%)。TLC: 7% EtOAc/己烷(R_f : 0.7); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 8.78 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.86 (s, 3H); LC-MS: 76.09%; 305.8 ($M^+ + 1$); (管柱: Kinetex EVO C-18 (50 \times 3.0 mm, 2.6 μm); RT 3.06 min. 2.5 mM NH_4OOCH 水溶液 + 5% ACN: ACN + 5% 2.5 mM NH_4OOCH 水溶液, 0.8 mL/min)。

合成(5-(溴甲基)吡啶-2-基)(4-甲氧基苯基)甲醇(69):

在0°C下在氬氣氛圍下向化合物68 (2.5 g, 8.19 mmol)於MeOH (100 mL)中之攪拌溶液中添加硼氫化鈉(467 mg, 12.29 mmol)且在相同溫度下攪拌1小時。藉由TLC監測反應; 反應完成後, 用冰冷水(50 mL)淬滅反應混合物且用 CH_2Cl_2 (3 \times 200 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥, 且真空濃縮得到粗物質, 其用正己烷(30 mL)濕磨得到呈黃色固體之化合物69 (2.2 g, 87%)。TLC: 30% EtOAc/己烷(R_f : 0.3); LC-MS: 74.95%; 309.9 ($M + 2$) $^+$; (管柱: Ascentis Express C-18, (50 \times 3.0 mm, 2.7 μm); RT 2.20 min. 0.025% TFA水溶液 + 5% ACN: ACN + 5% 0.025% TFA水溶液, 1.2 mL/min)。

合成5-(溴甲基)-2-(4-甲氧基苯基)吡啶(70):

在0°C下在惰性氛圍下向化合物69 (2.2 g, 7.16 mmol)於1,2-二氯乙烷(50 mL)中之攪拌溶液中添加三乙基矽烷(4.19 g, 35.83 mmol)、三氟乙酸(4.08 g, 35.83 mmol); 加熱至60-70°C且攪拌8小時。藉由TLC監測反應; 反應完成後, 真空移除揮發物。用 CH_2Cl_2 (200 mL)稀釋粗物質,

用水(2 × 150 mL)洗滌。有機萃取物經硫酸鈉乾燥，且真空濃縮得到粗物質。經由矽膠管柱層析使用20% EtOAc/己烷純化粗物質得到呈棕色糖漿之化合物70 (800 mg, 40%)。TLC : 30% EtOAc/己烷(R_f : 0.8) ; LC-MS : 67.00% ; 291.8 ($M^{+}+1$) , 293.9 ($M+2$)⁺ ; (管柱 ; Kinetex EVO C-18 (50 × 3.0 mm , 2.6 μ m) ; RT 3.06 min. 2.5 mM NH_4OOCH 水溶液 + 5% ACN: ACN + 5% 2.5 mM NH_4OOCH 水溶液 , 0.8 mL/min)。

合成5-(疊氮基甲基)-2-(4-甲氧基苯甲基)吡啶(71) :

在0°C下在惰性氛圍下向化合物70 (800 mg, 2.74 mmol)於DMF (20 mL)中之攪拌溶液中添加疊氮化鈉(536 mg, 8.244 mmol) ; 升溫至室溫且攪拌1小時。藉由TLC監測反應 ; 反應完成後，用水(100 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮得到呈棕色糖漿之粗化合物71 (1.5 g, 32% , 歷經2個步驟) 。 TLC : 20% EtOAc/己烷(R_f : 0.4) ; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 8.47 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.70 (s, 3H) ; LC-MS : 82.00% ; 255.0 ($M^{+}+1$) ; (管柱 ; Kinetex EVO C-18 (50 × 3.0 mm , 2.6 μ m) ; RT 2.89 min. 2.5 mM NH_4OOCH 水溶液 + 5% ACN: ACN + 5% 2.5 mM NH_4OOCH 水溶液 , 0.8 mL/min)。

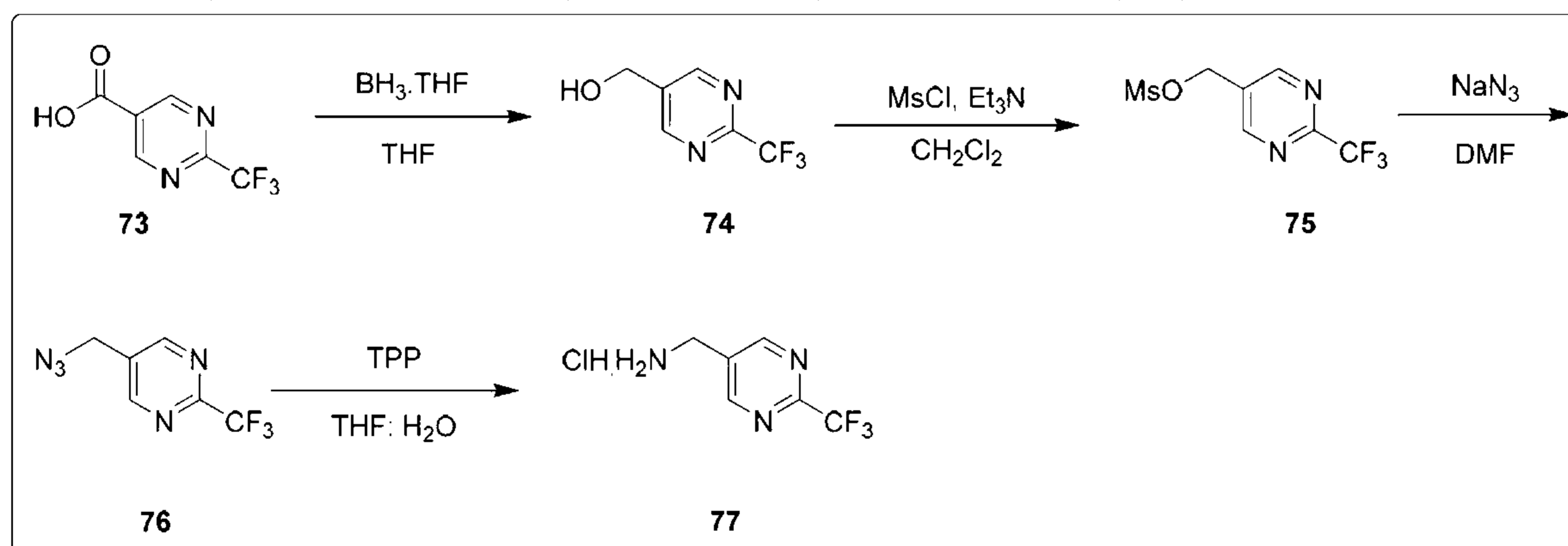
合成(6-(4-甲氧基苯甲基)吡啶-3-基)甲胺鹽酸鹽(72) :

在0°C下向化合物71 (570 mg, 粗物質)於THF:H₂O (20:5, 22 mL)中之攪拌溶液中添加三苯基膦(1.17 g, 4.48 mmol) ; 升溫至室溫且攪拌16小時。藉由TLC監測反應 ; 反應完成後 ; 真空移除揮發物得到粗胺(800

mg粗物質)。

在0°C下在惰性氛圍下向含以上粗胺(800 mg)之CH₂Cl₂ (20 mL)中添加4 N HCl之1,4-二噁烷溶液(5 mL)且攪拌1小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，真空移除揮發物。用EtOAc (5 mL)、CH₂Cl₂ (5 mL)洗滌、濕磨粗物質且真空乾燥得到呈灰白色固體之化合物**72** (450 mg, HCl鹽, 76%)。TLC: 5% MeOH/CH₂Cl₂ (*R_f*: 0.1); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8.80 (s, 1H), 8.55 (br s, 3H), 8.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.13 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H); LC-MS: 95.36%; 229.0 (M⁺+1); 管柱: Kinetex EVO C-18 (50 × 3.0 mm, 2.6 μm); RT 1.55 min. 2.5 mM NH₄OOCH水溶液 + 5% ACN: ACN + 5% 2.5 mM NH₄OOCH水溶液, 0.8 mL/min)。

實例11: 合成(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲胺鹽酸鹽(77)



合成(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲醇(74):

在0°C下在惰性氛圍下向化合物**73** (200 mg, 1.04 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加硼烷四氫吡喃複合物(3.1 mL, 3.12 mmol; 於THF中1 M)持續15分鐘；攪拌10分鐘，升溫至室溫且攪拌3小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，在0°C下用MeOH (5 mL)淬滅反應

混合物且用EtOAc (30 mL)稀釋。用10%碳酸氫鈉溶液(20 mL)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮得到粗物質。經由矽膠管柱層析使用30% EtOAc/己烷純化粗物質得到呈無色液體之化合物**74** (80 mg, 43%)。TLC：70% EtOAc/己烷(R_f ：0.1)。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (s, 2H), 5.64 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H)；LC-MS：92.60%；179.2 ($M^{+}+1$)；(管柱；X select CSH C-18 (50 \times 3 mm, 2.5 μm)；RT 1.78 min. 2.5 mM NH_4OAc 水溶液：ACN, 0.8 mL/min)。

合成甲磺酸(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲酯(75)：

在0 $^\circ\text{C}$ 下在惰性氛圍下向化合物**74** (200 mg, 1.16 mmol)於 CH_2Cl_2 (20 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.48 mL, 3.48 mmol)、甲磺醯氯(0.13 mL, 1.75 mmol)；升溫至室溫且攪拌1小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，用碳酸氫鈉飽和溶液(25 mL)淬滅反應混合物且用 CH_2Cl_2 (2 \times 30 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮得到呈灰白色固體之粗化合物**75** (220 mg粗物質)。此物質不經純化即用於下一反應。TLC：50% EtOAc/己烷(R_f ：0.5)；LC-MS：31.18%；257.2 ($M^{+}+1$)；(管柱；X select CSH C-18 (50 \times 3 mm, 2.5 μm)；RT 3.33 min. 2.5 mM NH_4OAc 水溶液：ACN, 0.8 mL/min)。

合成5-(疊氮基甲基)-2-(三氟甲基)嘧啶(76)：

在室溫下在氬氣氛圍下向化合物**75** (200 mg, 0.78 mmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加疊氮化鈉(152 mg, 2.34 mmol)且攪拌3小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，過濾反應混合物，用EtOAc (50 mL)洗滌。用水(40 mL)洗滌濾液，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮得到呈淺黃

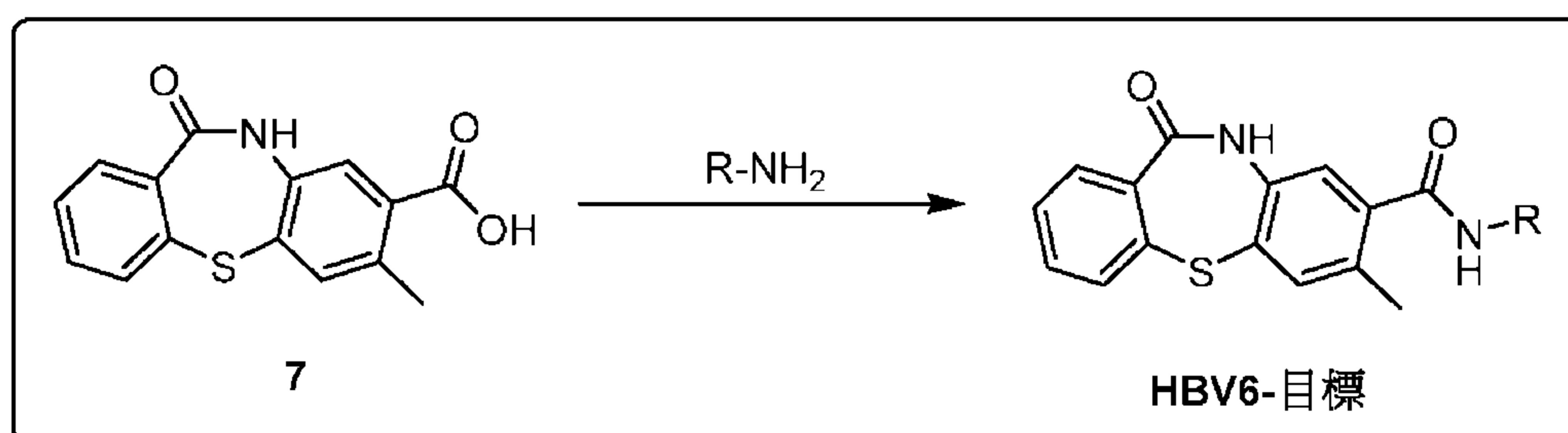
色油狀物之化合物**76** (180 mg粗物質)。TLC：50% EtOAc/己烷(R_f ：0.8)；LC-MS：48.77%；204.2 ($M^{+}+1$)；(管柱；X select CSH C-18 (50 × 3 mm, 2.5 μm)；RT 3.74 min. 2.5 mM NH_4OAc 水溶液：ACN, 0.8 mL/min)。

合成(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲胺鹽酸鹽(77)：

在室溫下向化合物**76** (180 mg, 0.88 mmol)於THF:H₂O (4:1, 10 mL)中之攪拌溶液中逐份添加三苯基膦(369 mg, 1.32 mmol)持續5分鐘且攪拌3小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，真空移除揮發物。用EtOAc (40 mL)及1 N HCl (20 mL)稀釋殘餘物。真空濃縮水層得到呈灰白色固體之粗化合物**77** (150 mg粗物質, HCl鹽)；其不經進一步純化即用於下一步驟。TLC：50% EtOAc/己烷(R_f ：0.1)。LC-MS：15.46%；178.1 ($M^{+}+1$)；(管柱；X-select CSH C-18 (50 × 3.0 mm, 2.5 μm)；RT 0.5 min. 2.5 mM NH_4OAc : ACN；0.8 mL/min)。

實例12：化合物製備

與化合物**7** (化合物**7**、**16**、**23**、**30**、**35**、**40**、**51**)類似之酸如實例1中所提及合成且使用市售之胺或使用典型程序A製備之胺轉化成最終產物且結果擷取在表1中：

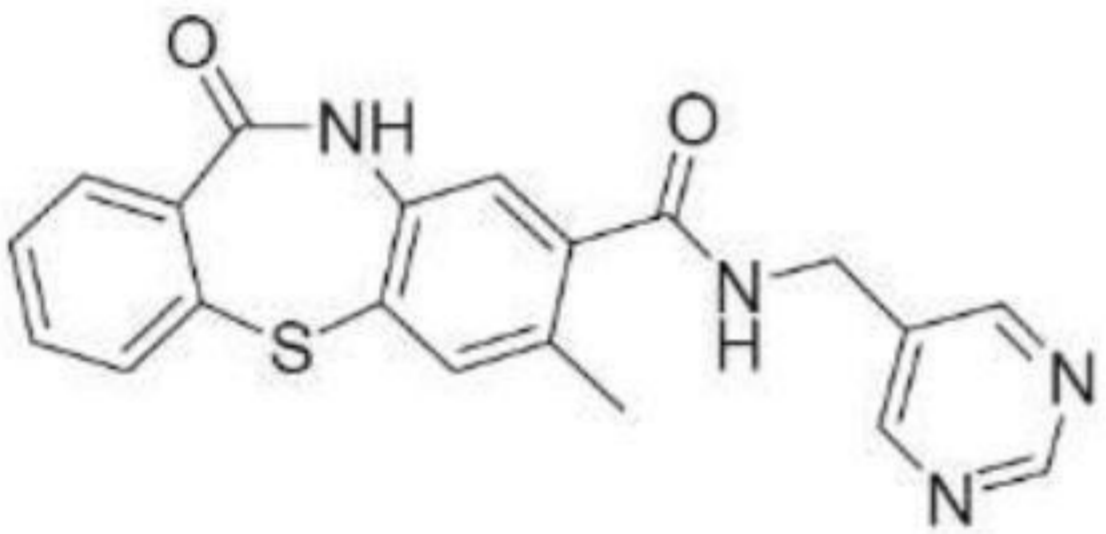
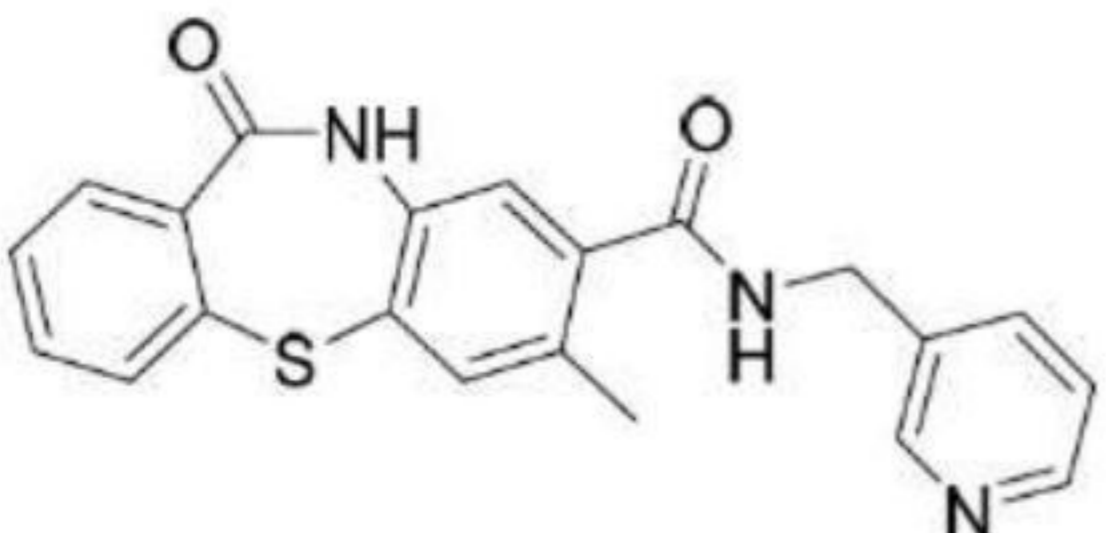


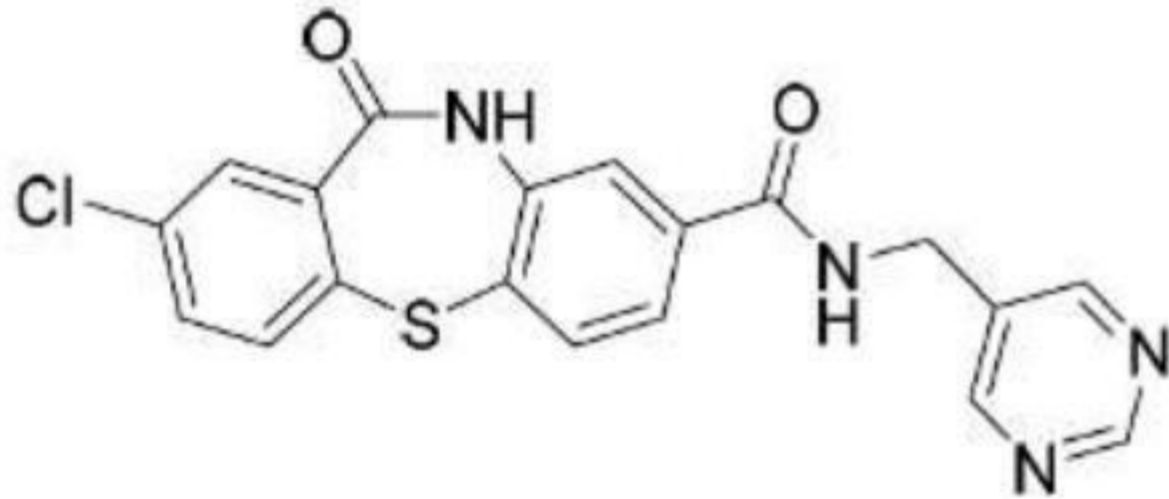
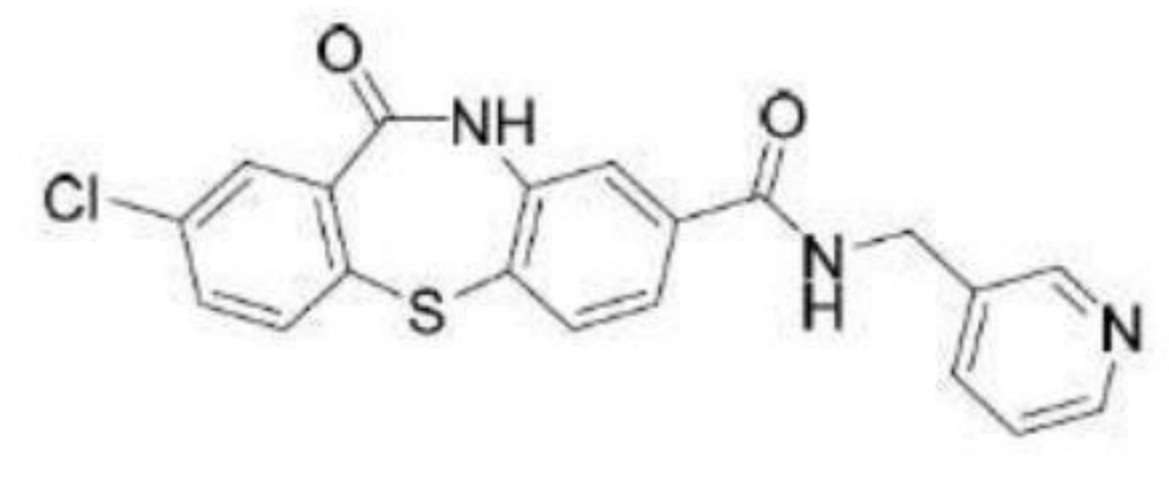
典型程序A：

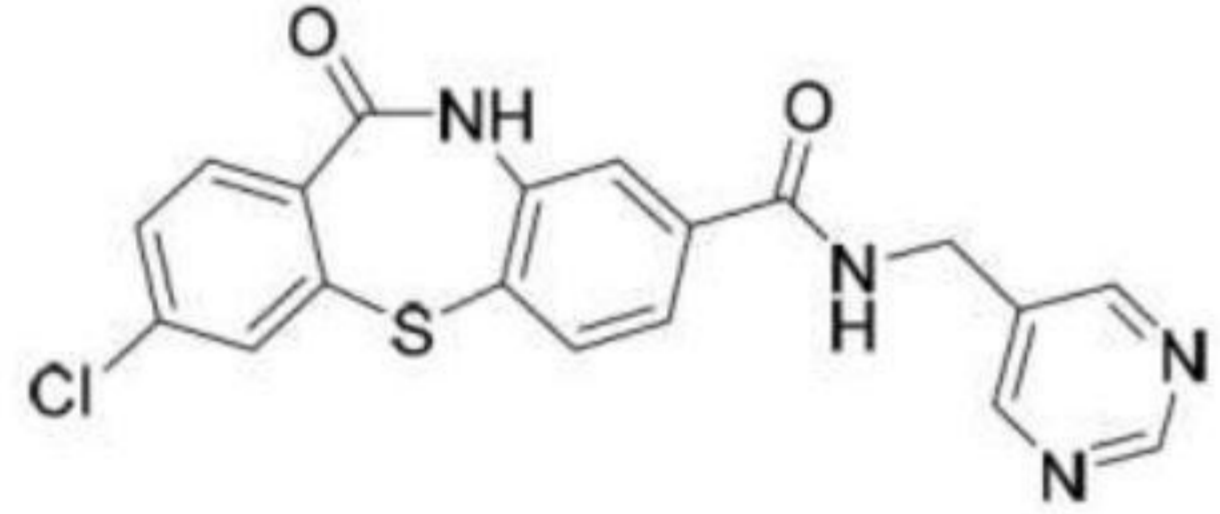
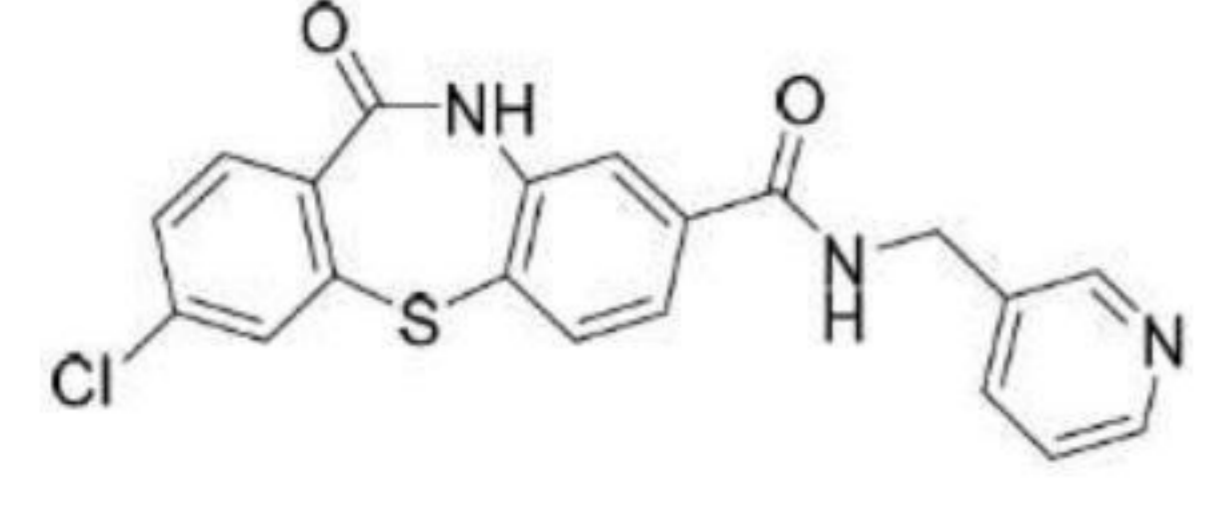
在0°C下在惰性氛圍下向化合物**7** (100 mg, 0.35 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加EDCI.HCl (95 mg, 0.55 mmol)、HOBt (71

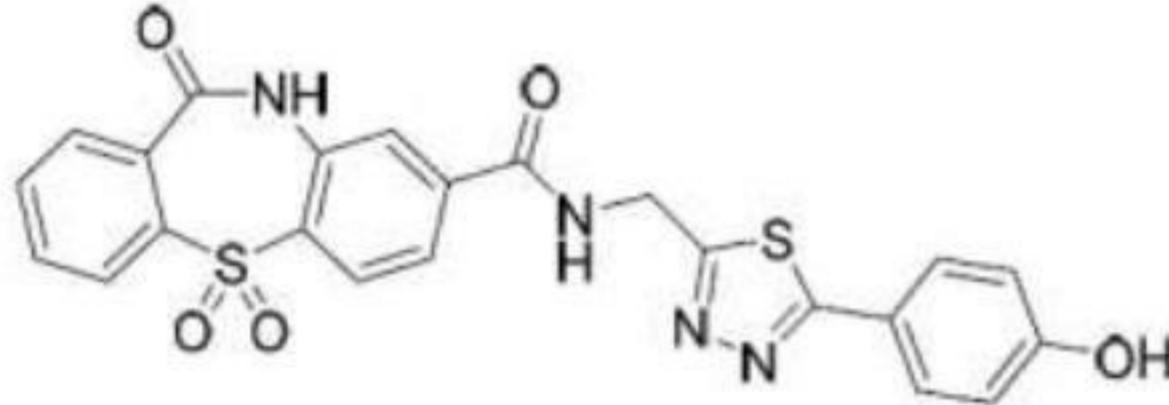
mg, 0.55 mmol)、胺**52** (50 mg, 0.46 mmol)及二異丙基乙胺(0.2 mL, 1.05 mmol), 升溫至室溫且攪拌16小時。藉由TLC監測反應; 反應完成後, 真空移除揮發物得到粗物質。粗物質直接真空乾燥或濕磨或經由矽膠管柱層析純化得到所需化合物。

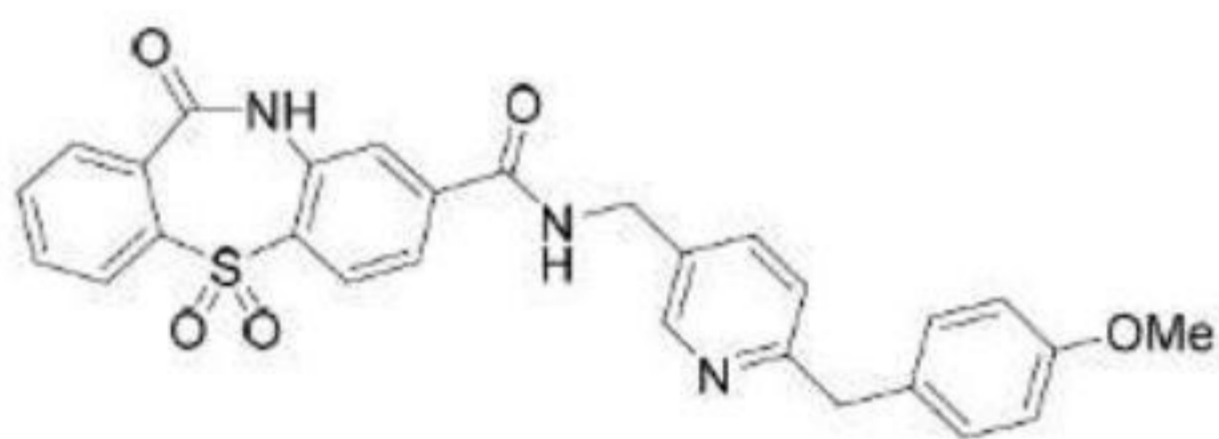
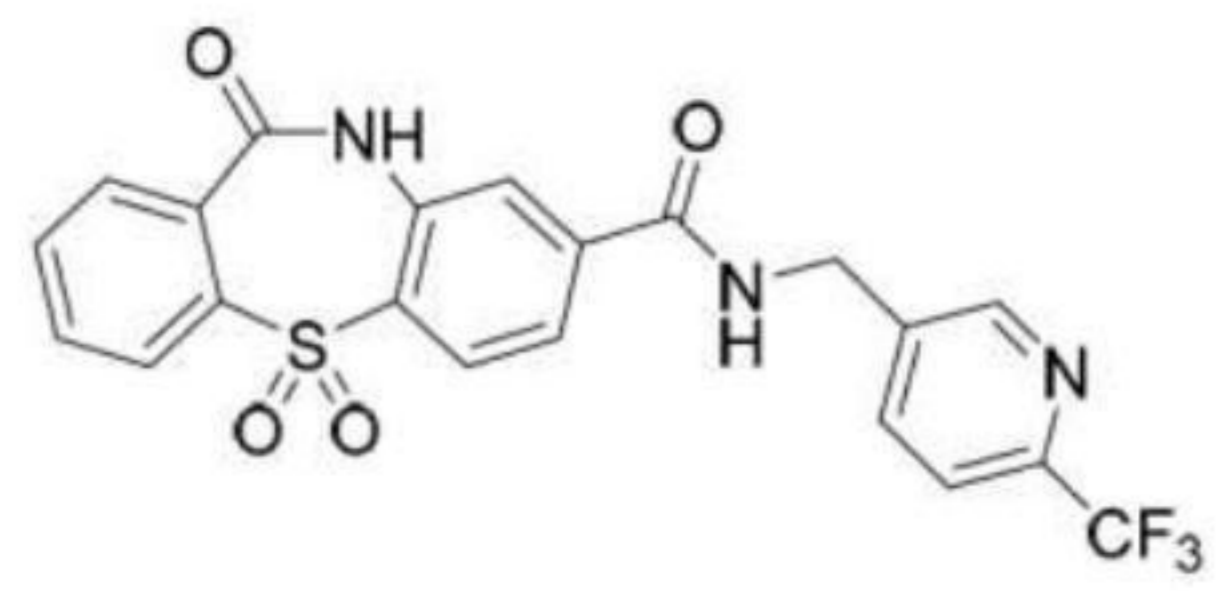
表1: 自各種酸及各種胺進行之合成

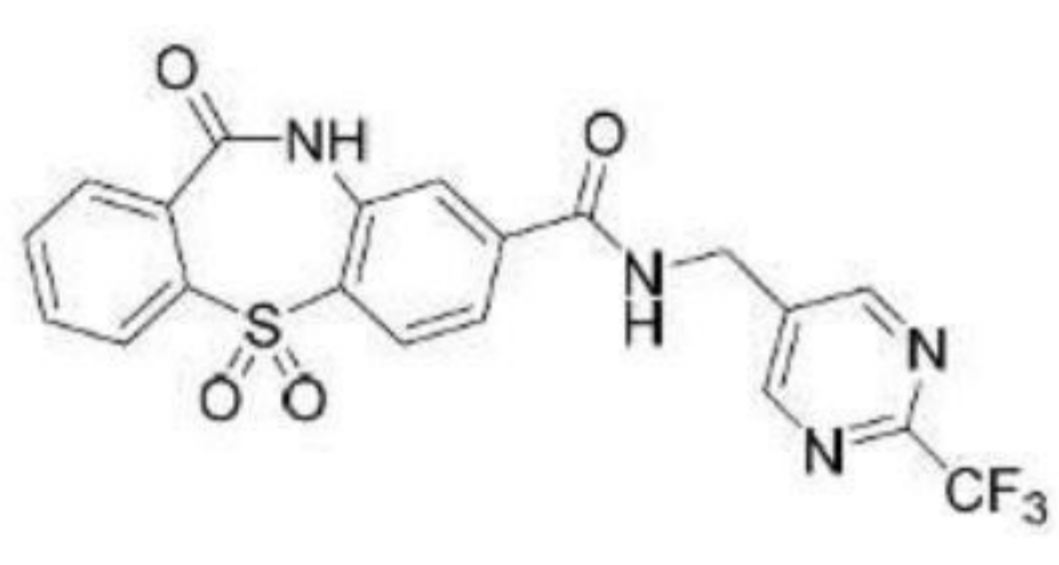
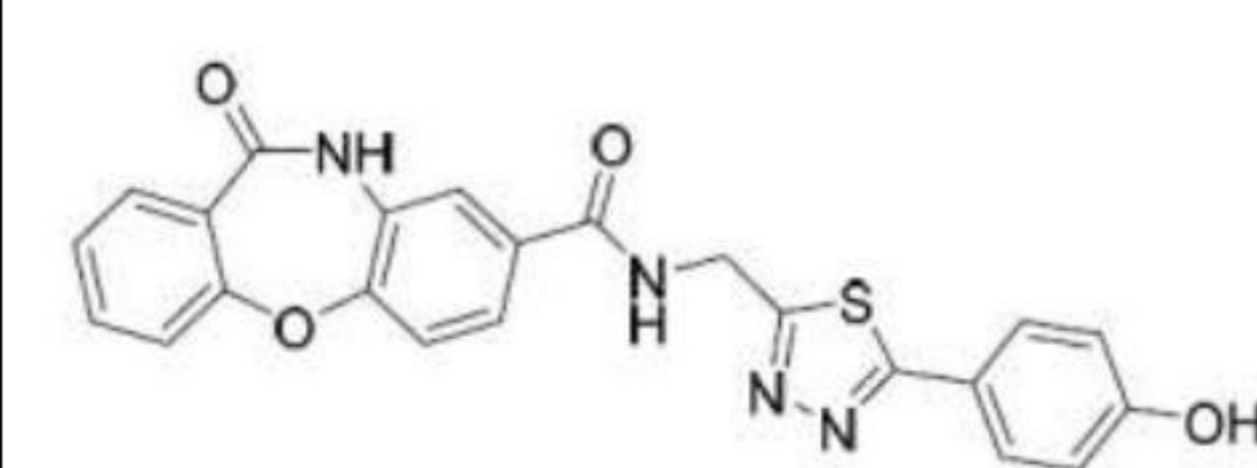
化合物編號	結構	程序、中間物、胺	Rx. 產率 (%)	質譜. 實驗值	質譜. 計算值	¹ H-NMR
495		A、 7、52	61	377.3 (M ⁺ +1)	376.10, 針對 C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 10.62 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.91 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 1.6, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.57- 7.42 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 4.44 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H)
497		A、 7、53	75	376.0 (M ⁺ +1)	375.10, 針對 C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 10.63 (s, 1H), 8.87 (t,

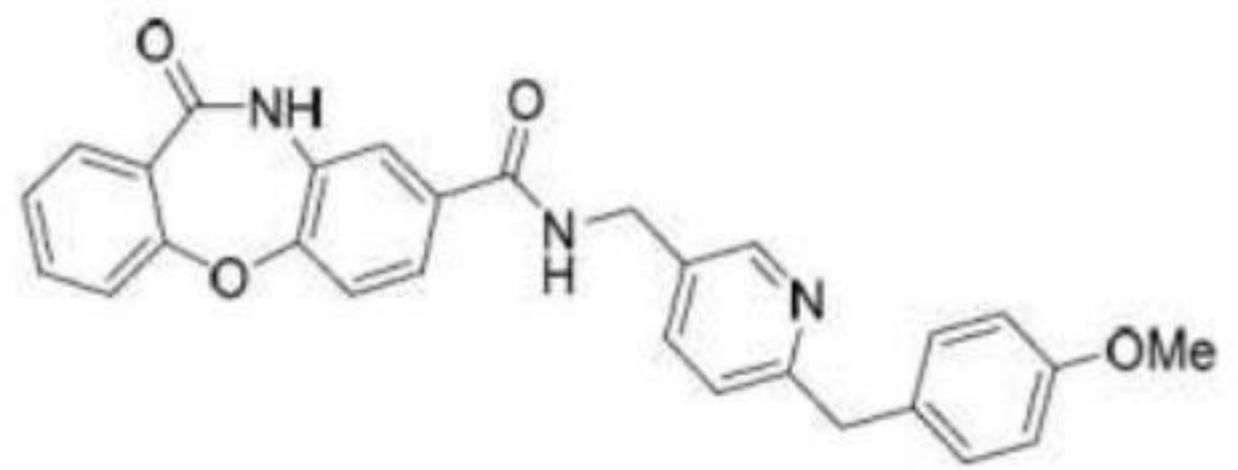
						$J = 5.9$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.47 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.56-7.41 (m, 4H), 7.36 (dd, $J = 7.4, 5.1$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.42 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H)
539		A、 16、 52	61	396.8 (M^{+1}) ;	396.04，針對 $C_{19}H_{13}ClN_4O_2S$	1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10.91 (s, 1H), 9.17 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.73-7.61 (m, 4H), 7.57-7.56 (m, 2H), 4.48 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H) ;
540		A、 16、 53	66	395.8 (M^{+1}) ;	395.05，針對 $C_{20}H_{14}ClN_3O_2S$	1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10.91 (s,

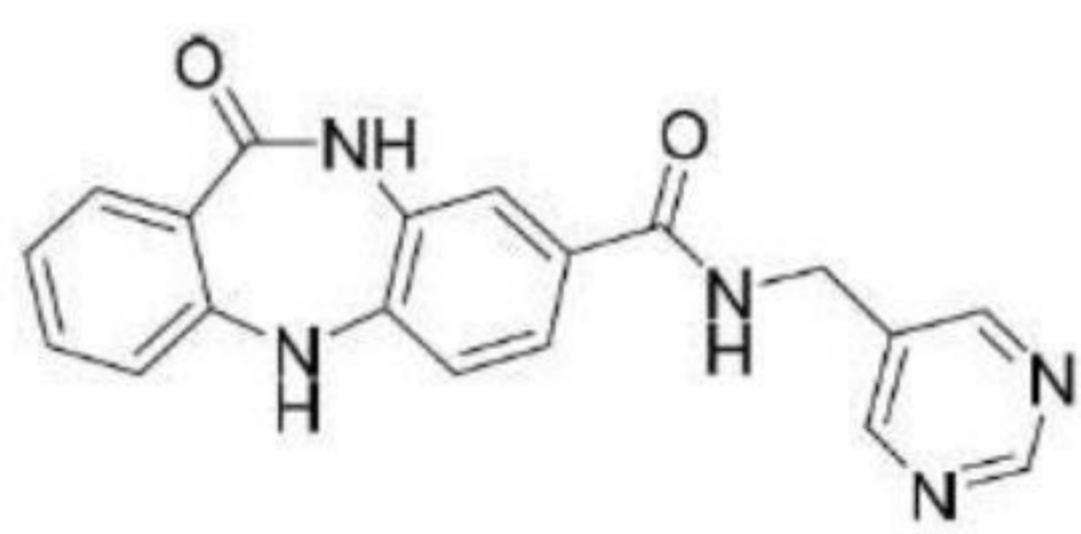
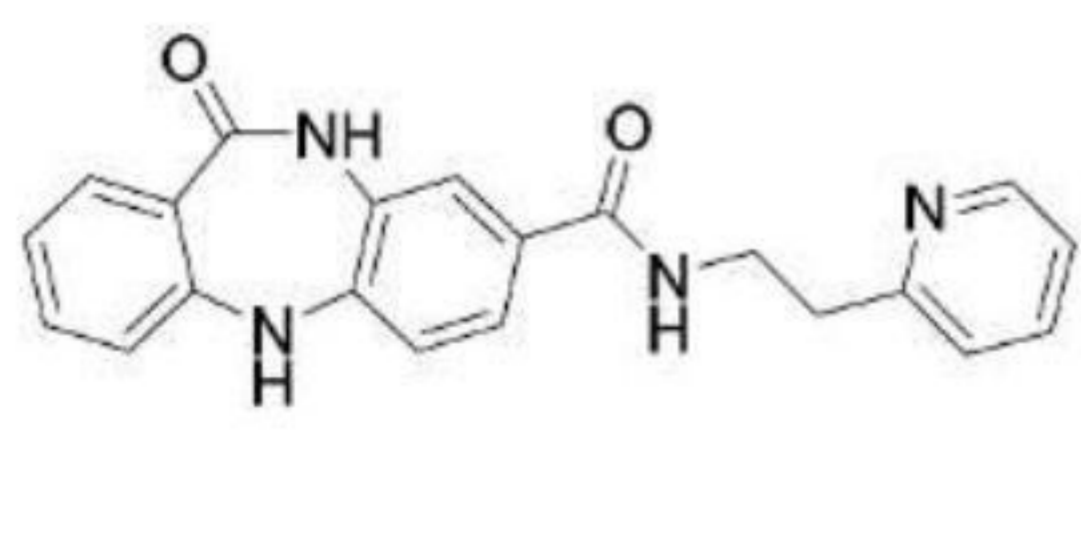
						1H), 9.15 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.48-8.42 (m, 1H), 7.73-7.61 (m, 5H), 7.57-7.56 (m, 2H), 7.34 (dd, $J = 8.0, 4.5$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H) ;
542		A、 23、 52	45	396.8 (M^{+1}) ;	396.04，針對 $C_{19}H_{13}ClN_4O_2S$	1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10.85 (s, 1H), 9.17 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.74- 7.61 (m, 5H), 7.53 (dd, $J = 8.4,$ 2.1 Hz, 1H), 4.48 (d, $J =$ 5.6 Hz, 2H) ;
543		A、 23、 53	35	395.8 (M^{+1}) ;	395.05，針對 $C_{20}H_{14}ClN_3O_2S$	1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10.86 (s,

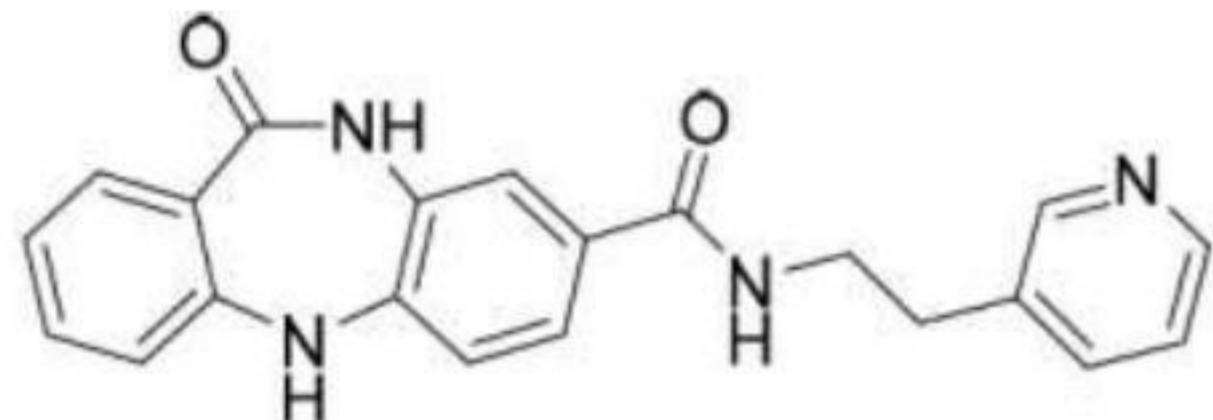
						1H), 9.16 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.76-7.61 (m, 6H), 7.54 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 7.8, 4.9$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H) ;
807		A、 30、 63	30	493.0 ($M^{+}+1$) ;	492.06，針對 $C_{23}H_{16}N_4O_5S_2$	1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 11.54 (br s, 1H), 10.15 (br s, 1H), 9.72 (t, J 5.7 Hz, 1H), 8.08 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.99 (td $J = 7.7, 0.8$ Hz, 2H), 7.93-7.82 (m, 4H), 7.76 (d, $J =$ 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, $J =$ 8.7 Hz, 2H), 4.85 (d,

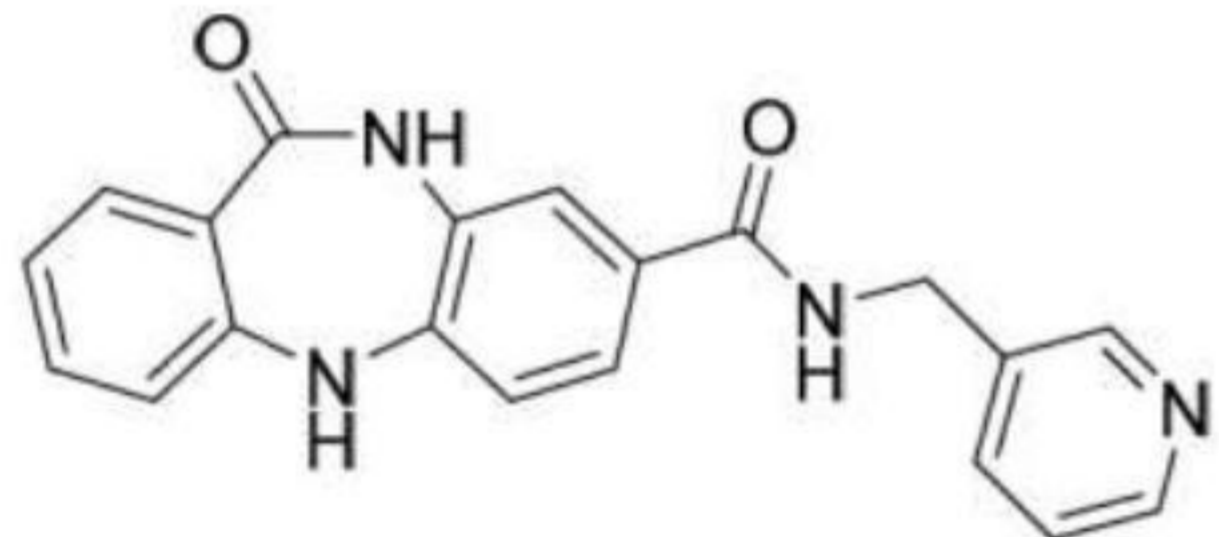
						$J=5.8$ Hz, 2H) ;
825-A		A ^a 、 30、 72	52	514.1 (M ⁺ +1) ;	513.14, 針對 C ₂₈ H ₂₃ N ₃ O ₅ S	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 11.49 (s, 1H), 9.25 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 1$ H), 8.04 (d, $J =$ 8.2 Hz, 1H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.92-7.78 (m, 4H), 7.60 (dd, $J =$ 8.0 2.3 Hz, 1H), 7.23- 7.13 (m, 3H), 6.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.43 (br d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.69 (s, 3H) ;
875		A、 30、 55	89	462.0 (M ⁺ +1) ;	461.07, 針對 C ₂₁ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₄ S	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 11.52 (s, 1H), 9.40 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.73 (s,

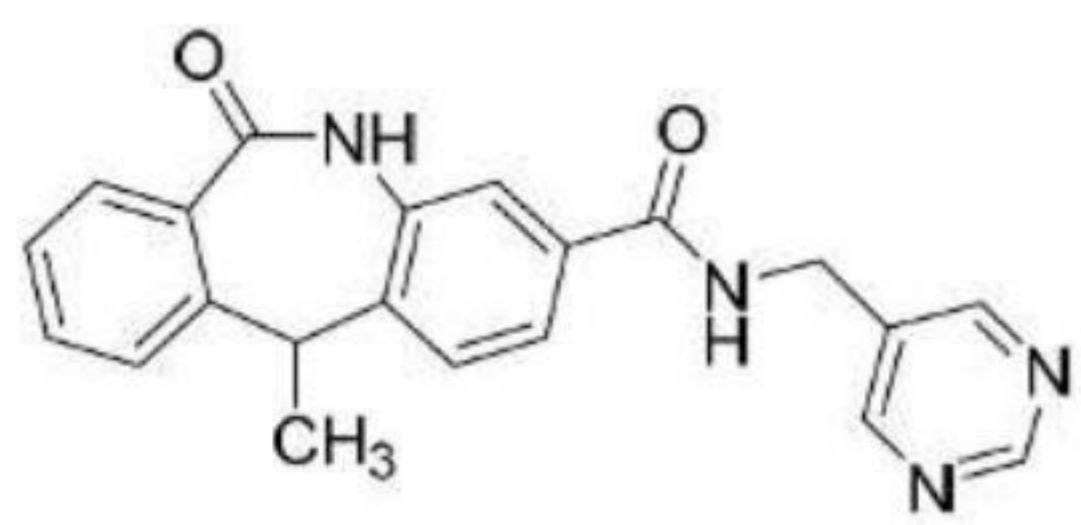
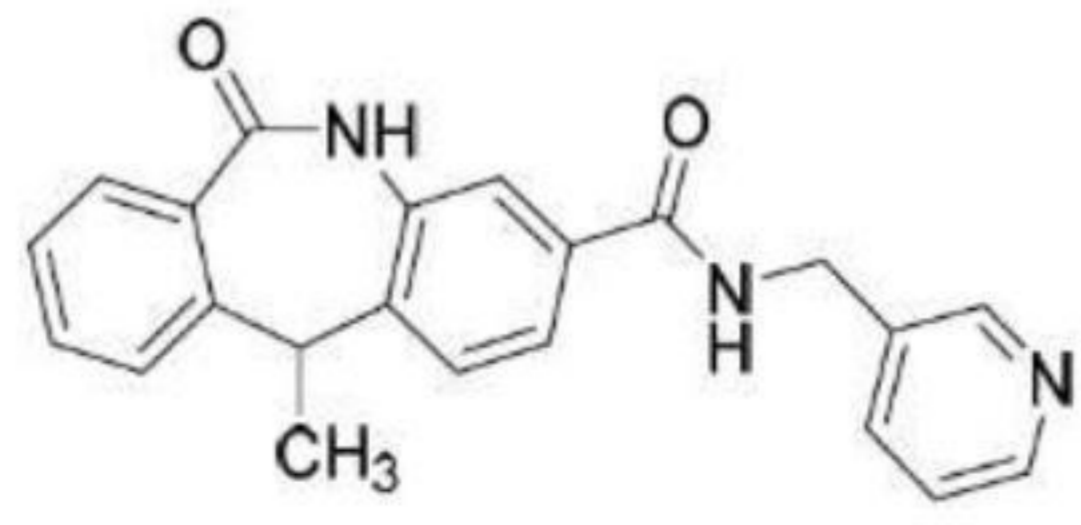
						1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 3H), 7.93-7.82 (m, 5H), 4.59 (d, J = 5.4 Hz, 2H) ;
876		A ^b 、 30、 77	22	463.0 (M ⁺ +1) ;	462.06，針對 C ₂₀ H ₁₃ F ₃ N ₄ O ₄ S	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.52 (s, 1H), 9.39 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01-7.94 (m, 2H), 7.93-7.82 (m, 4H), 4.61 (d, J = 5.8 Hz, 2H) ;
739		A、 35、 63	7	445.1 (M ⁺ +1) ;	444.09，針對 C ₂₃ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.70 (ms 1H), 10.15 (br s, 1H), 9.46 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.81-7.71 (m, 4H),

						7.69-7.60 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.82 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H)
837-A		A ^a 、 35、 72	21	466.1 (M ⁺ +1) ;	465.17，針對 C ₂₈ H ₂₃ N ₃ O ₄	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 10.62 (s, 1H), 9.06 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.54 (br s, 1H), 7.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 3H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.47 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.08 (s, 2H),

						3.70 (s, 3H) ;
504		A、 40、 52	24%	345.9 (M ⁺ +1) ;	345.12，針對 C ₁₉ H ₁₅ N ₅ O ₂	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 9.89 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.91 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.50- 7.44 (m, 2H), 7.38- 7.32 (m, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 14.9, 7.8 Hz, 2H), 6.93- 6.88 (m, 1H), 4.45 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H) ;
505		A、 40、 56	51%	358.9 (M ⁺ +1) ;	358.14，針對 C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₂	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 9.90 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 8.36 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.73-7.65

						(m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (dd, $J =$ 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.37- 7.32 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.23- 7.20 (1H), 6.99 (dd, $J =$ 8.0, 4.8 Hz, 2H), 6.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.60- 3.54 (m, 2H), 2.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H) ;
506		A、 40、 54	43%	358.9 (M^{+1}) ;	358.14，針對 $C_{21}H_{18}N_4O_2$	1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9.90 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (dd, $J =$ 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.36 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.69 (dd, $J = 7.9,$ 1.5 Hz, 1H), 7.64 (dt, $J =$ 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (s,

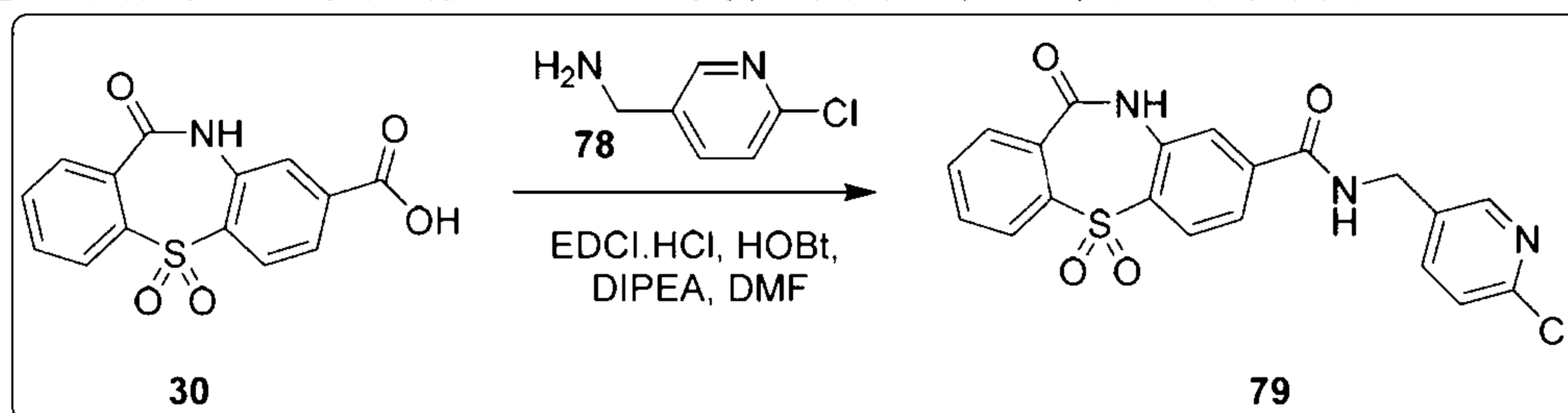
						1H), 7.41-7.27 (m, 3H), 6.99 (dd, $J = 7.9, 4.4$ Hz, 2H), 6.94-6.88 (m, 1H), 3.51-3.43 (m, 2H), 2.84 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H) ;
507		A、 40、 53	72%	344.9 (M^{+1}) ;	344.13，針對 $C_{20}H_{16}N_4O_2$	1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9.90 (s, 1H), 8.88 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.01 (dd, $J = 13.7, 8.0$ Hz, 2H), 6.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H) ;

545		A、 51、 52	69%	358.9 (M ⁺ +1) ;	358.14，針對 C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₂	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 10.64-10.52 (m, 1H), 9.07-9.06 (m, 1H), 9.03 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.73 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 0.5 H), 7.67- 7.60 (m, 2H), 7.56- 7.47 (m, 1.5 H), 7.44- 7.28 (m, 3H), 4.49- 4.44 (m, 2H), 4.28- 4.10 (m, 1H), 1.78, 1.44 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3 H) ;
547		A、 51、 53	62%	357.9 (M ⁺ +1) ;	357.15，針對 C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₂	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 10.65-10.50 (m, 1H), 9.00 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 8.53-8.51

						(m, 1H), 8.46-8.42 (m, 1H), 7.78 (d, $J =$ 6.9 Hz, 0.5 H), 7.70- 7.60 (m, 3H), 7.57- 7.53 (m, 0.5 H), 7.52- 7.47 (m, 1H), 7.43- 7.29 (m, 4H), 4.46 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.27- 4.10 (m, 1H), 1.78, 1.44 (d, $J =$ 7.2 Hz, 3H) ;
--	--	--	--	--	--	--

A^a : DIPEA (5當量) ; A^b : EDCI (2當量) 、HOBt (2當量) 。

實例 13 : 合成 *N*-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-11-側氧基-10,11-二氫二苯并 [*b,f*][1,4]噻氮呼-8-甲醯胺5,5-二氧化物(79) : 常見中間物

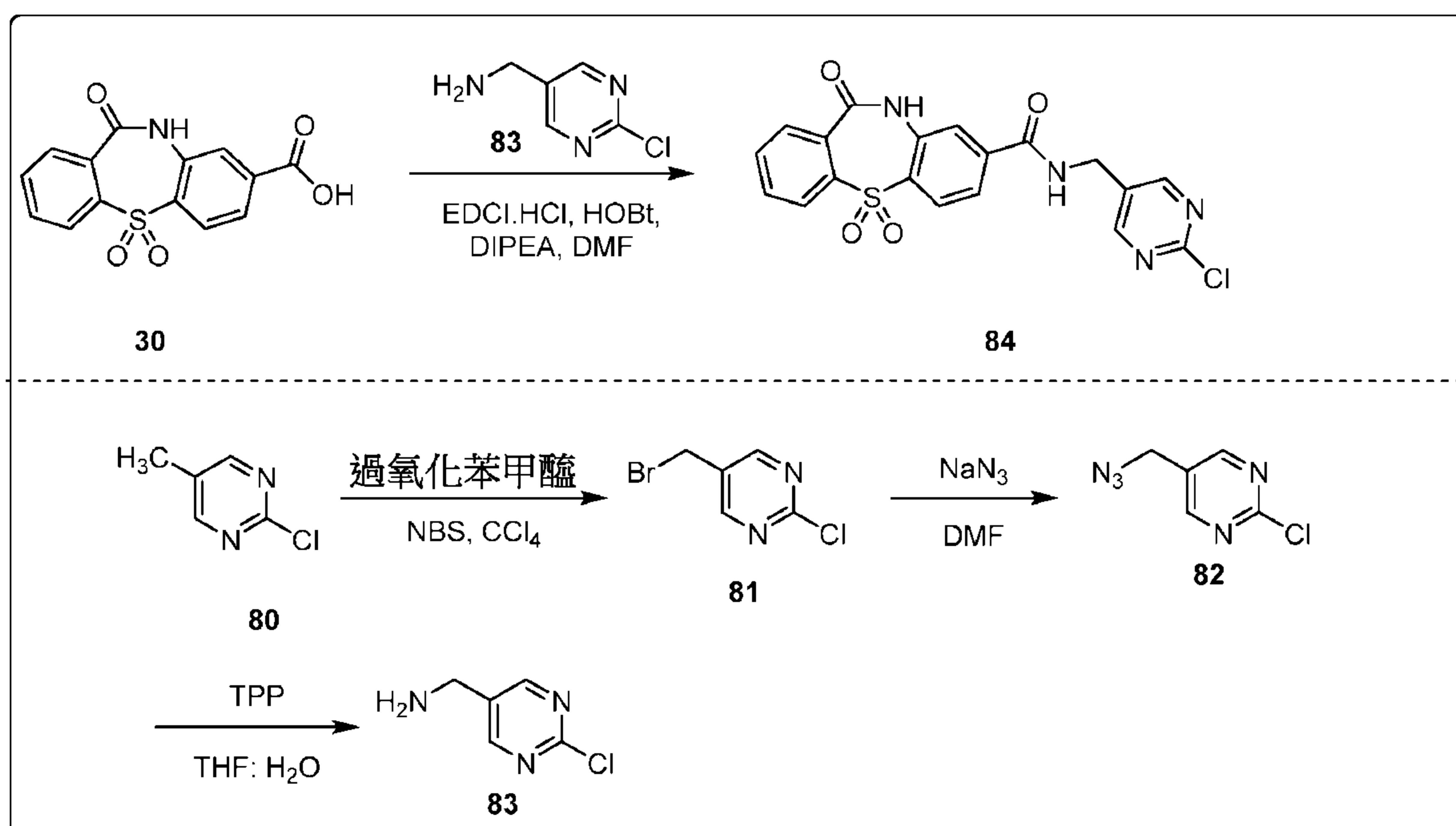


合成 *N*-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-11-側氧基-10,11-二氫二苯并 [*b,f*][1,4]噻氮呼-8-甲醯胺5,5-二氧化物(79) :

在 0°C 下在惰性氛圍下向化合物 **30** (2 g , 6.60 mmol) 於 DMF (40 mL)

中之攪拌溶液中添加EDCI.HCl (1.91 g, 9.95 mmol)、HOBt (1.34 g, 9.95 mmol)、(6-氯吡啶-3-基)甲胺**78** (938 mg, 6.60 mmol)及二異丙基乙胺(3.43 mL, 19.76 mmol)；升溫至室溫且攪拌16小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，將反應混合物傾入冰冷水(100 mL)中。過濾所得固體，用正戊烷(20 mL)洗滌且真空乾燥得到呈白色固體之化合物**79** (2.5 g, 89%)。TLC：5% MeOH/CH₂Cl₂ (*R_f*：0.3)；¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 11.51 (br s, 1H), 9.32 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.88-7.81 (m, 3H), 7.78 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H)；LC-MS：96.13%；427.8 (M⁺+1)；(管柱：Ascentis Express C18, (50 × 3.0 mm, 2.7 μm)；RT 2.12 min. 0.025% TFA水溶液 + 5% ACN: ACN + 5% 0.025% TFA水溶液, 1.2 mL/min)。

實例 14：合成 *N*-((2-氯吡啶-5-基)甲基)-11-側氧基-10,11-二氫二苯并[*b,f*]噻氮呋-8-甲醯胺5,5-二氧化物(84)：常見中間物



合成5-(溴甲基)-2-氯吡啶(81)：

在室溫下在惰性氛圍下向2-氯-5-甲基嘧啶**80** (5 g, 38.89 mmol)於CCl₄ (250 mL)中之攪拌溶液中添加*N*-溴代丁二醯亞胺(6.92 g, 38.89 mmol)及過氧化苯甲醯(706 mg, 2.91 mmol)；加熱至85°C且攪拌16小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，過濾反應混合物。真空濃縮濾液得到粗物質。經由矽膠急驟管柱層析使用7% EtOAc/己烷純化粗物質得到呈淺黃色固體之粗化合物**81** (5 g, 呈約1:1之比的起始物質與產物之混合物)。TLC：20% EtOAc/己烷(*R_f*：0.5)；LC-MS：55.30%；208.8 (M⁺+1)；(管柱；Ascentis Express C18, (50 × 3.0 mm, 2.7 μm)；RT 1.79 min. 0.025% TFA水溶液 + 5% ACN: ACN + 5% 0.025% TFA水溶液, 1.2 mL/min)。

合成5-(疊氮基甲基)-2-氯嘧啶(**82**)：

在室溫下在惰性氛圍下向化合物**81** (5 g, 粗物質)於DMF (50 mL)中之攪拌溶液中添加疊氮化鈉(4.7 g, 72.41 mmol)且攪拌16小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，用水(250 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮得到粗物質。經由矽膠急驟管柱層析使用5% EtOAc/己烷純化粗物質得到呈淺黃色液體之化合物**82** (3.5 g, 粗物質)。TLC：10% EtOAc/己烷(*R_f*：0.3)；¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8.82 (s, 2H), 4.62 (s, 2H)。

合成(2-氯嘧啶-5-基)甲胺(**83**)：

在0°C下向化合物**82** (3.5 g, 粗物質)於THF:H₂O (4:1, 50 mL)中之攪拌溶液中添加三苯基膦(5.41 g, 20.64 mmol)；升溫至室溫且攪拌16小時。藉由TLC及LC-MS監測反應；反應完成後，真空移除揮發物得到粗物質。經由矽膠管柱層析使用100% EtOAc純化粗物質得到呈無色液體之

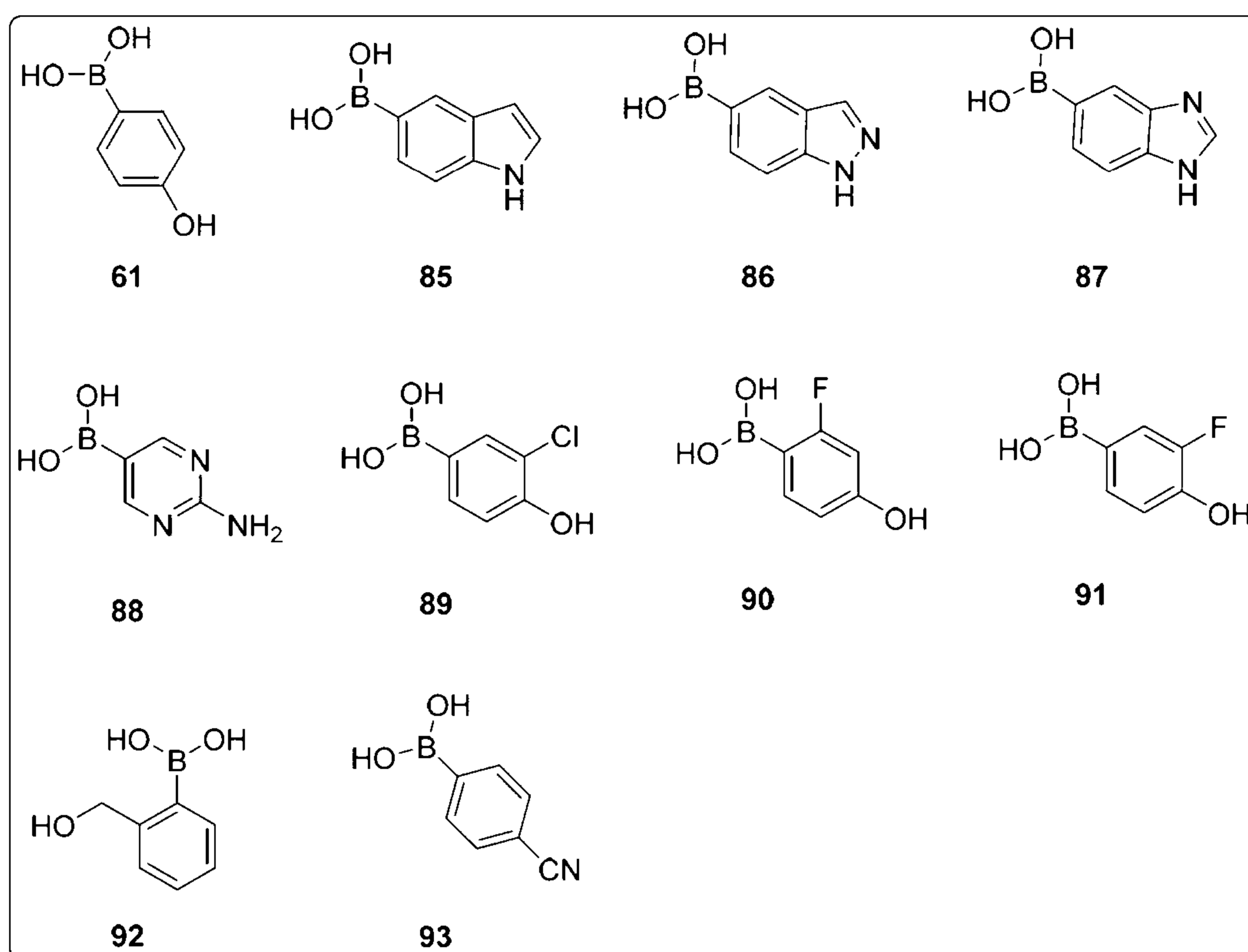
化合物**83** (2.8 g, 粗物質)。TLC : 20% EtOAc/己烷(R_f : 0.1)。

合成***N***-((2-氯嘧啶-5-基)甲基)-11-側氧基-10,11-二氫二苯并[*b,f*][1,4]噻氮呼-8-甲醯胺5,5-二氧化物(**84**) :

在0°C下在惰性氛圍下向化合物**30** (1.23 mg, 4.07 mmol)於DMF (25 mL)中之攪拌溶液中添加EDCI.HCl (1.17 g, 6.10 mmol)、HOBt (823 mg, 6.10 mmol)、(2-氯嘧啶-5-基)甲胺**83** (700 mg, 粗物質)及二異丙基乙胺(2.20 mL, 12.21 mmol) ; 升溫至室溫且攪拌16小時。藉由TLC監測反應 ; 反應完成後, 用水(125 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc (2 × 75 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥, 過濾且真空濃縮得到粗物質。經由矽膠管柱層析使用1-3% MeOH/CH₂Cl₂純化粗物質得到呈灰白色固體之化合物**84** (1 g, 57%)。TLC : 5% MeOH/CH₂Cl₂ (R_f : 0.4) ; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 11.51 (br s, 1H), 9.37-9.23 (m, 1H), 8.75-8.67 (m, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.93-7.73 (m, 4H), 7.66-7.50 (m, 1H), 4.50 (d, J = 5.8 Hz, 2H) ; LC-MS : 96.84% ; 448.0 (M⁺+1) ; (管柱 ; Ascentis Express C18, (50 × 3.0 mm, 2.7 μm) ; RT 2.19 min. 0.025% TFA水溶液 + 5% ACN: ACN + 5% 0.025% TFA水溶液, 1.2 mL/min)。

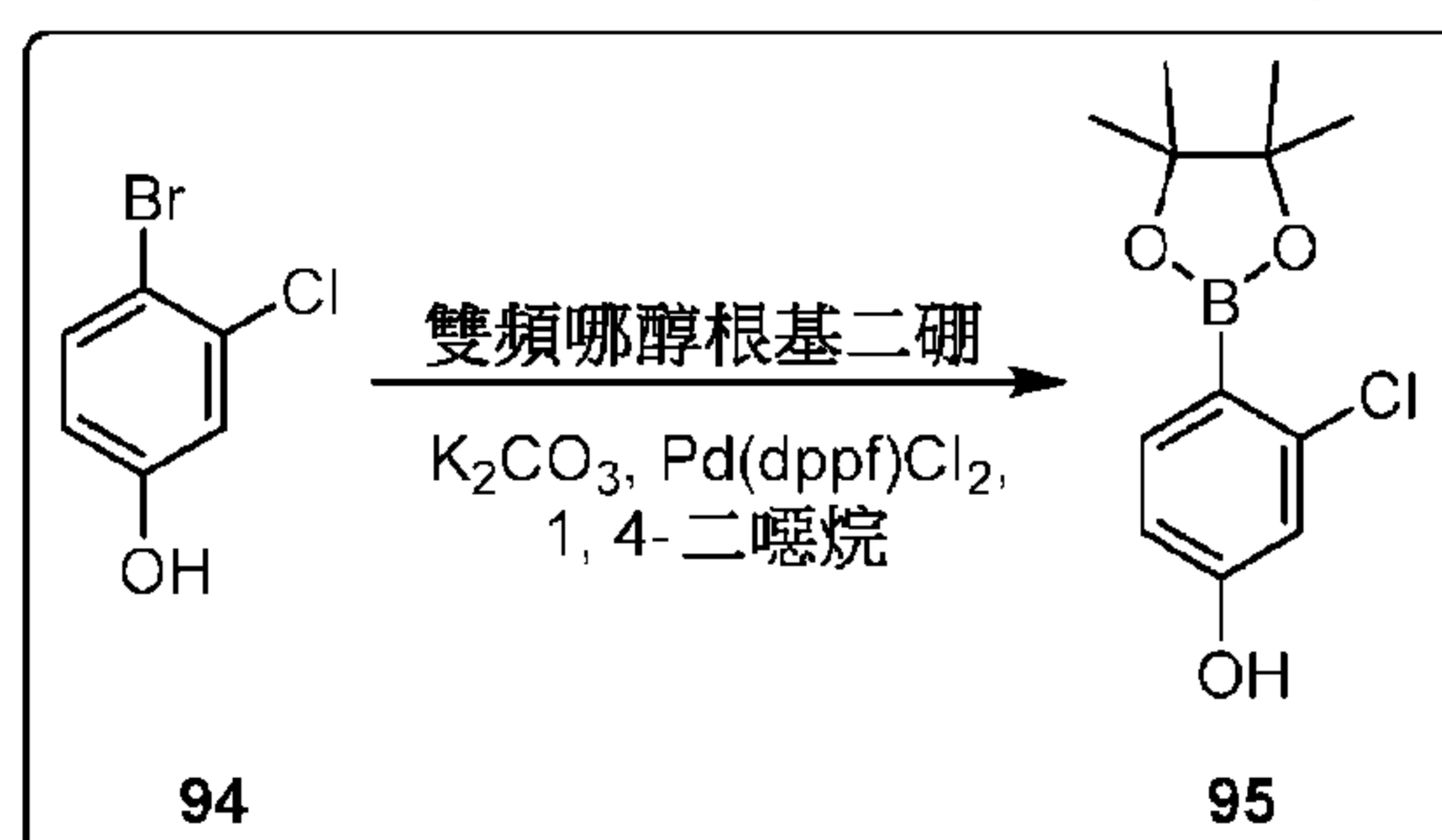
實例15 : 用於交叉偶合反應之市售醯酸

以下中間物自商業來源獲得。



實例16：製備用於交叉偶合反應之硼酸或其衍生物

合成3-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯酚(95)：

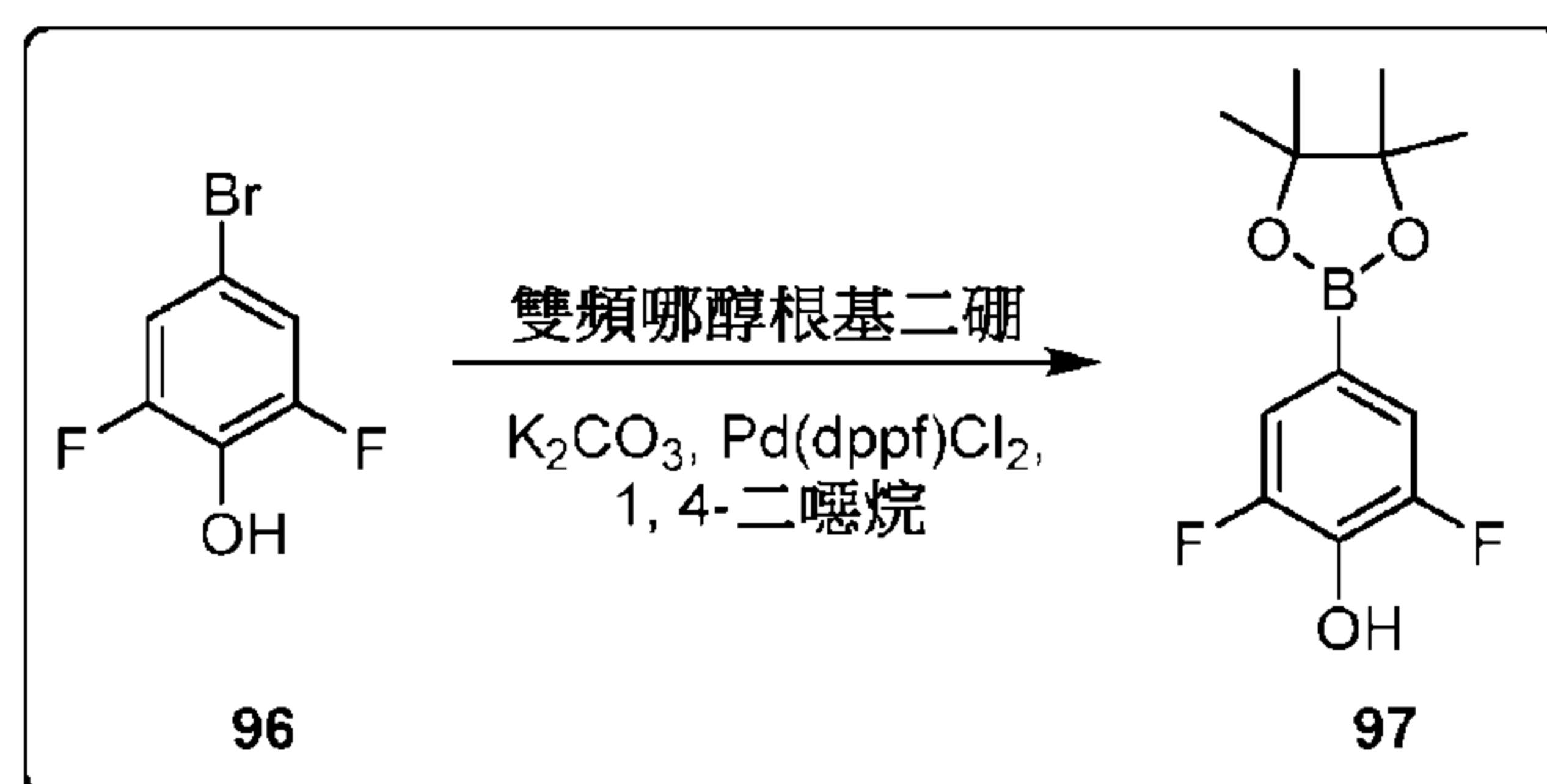


合成3-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯酚(95)：

在室溫下在密封管中在惰性氛圍下向4-溴-3-氯酚**94** (500 mg, 2.41 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)中之攪拌溶液中添加雙頻哪醇根基二硼(1.20 g, 4.82 mmol)、碳酸鉀(997 mg, 7.23 mmol)且在氫氣氛圍下攪拌15分鐘，添加Pd(dppf)Cl₂ (185 mg, 0.24 mmol)且加熱至90℃且攪拌12小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，經由矽藻土過濾反應混合物，用EtOAc (2 × 50 mL)洗滌。真空濃縮濾液得到粗物質。經由矽膠管柱層析

使用10% EtOAc/己烷純化粗物質得到化合物**95** (310 mg, 51%)。TLC : 20% EtOAc/己烷(R_f : 0.7) ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10.22 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.2, 8.3, 2.2 Hz, 1H), 1.27 (s, 12H) ; LC-MS : 89.28% ; 253.1 (M-1) $^+$; (管柱 : X Select CSH C-18 , (50 \times 3.0 mm , 2.5 μm) ; RT 1.68 min. 2.5 mM NH_4OOCH 水溶液 + 5% ACN: ACN + 5% 2.5 mM NH_4OOCH 水溶液 , 0.8 mL/min)。

合成2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯酚(**97**) :



合成2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯酚(**97**) :

在惰性氛圍下向4-溴-2,6-二氟苯酚**96** (1 g, 4.80 mmol)於1,4-二噁烷(25 mL)中之攪拌溶液中添加雙頻哪醇根基二硼(1.83 g, 7.21 mmol)、碳酸鉀(1.98 g, 14.40 mmol)且在氬氣氛圍下淨化10分鐘。向此中添加Pd(dppf)Cl₂ (350 mg, 0.48 mmol)且加熱反應混合物至100 $^{\circ}\text{C}$ 持續4小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，經由矽藻土過濾反應混合物，用CH₂Cl₂ (75 mL)溶離。真空濃縮濾液得到粗物質。經由矽膠管柱層析使用2-5% EtOAc/己烷將粗物質純化為化合物**97** (620 mg, 50%)，TLC : 10% EtOAc/己烷(R_f : 0.5)。

實例17：化合物製備：

常見中間物**79**及**84**經由交叉偶合反應使用市售之交叉偶合試劑或使

用典型程序B或C製備之交叉偶合試劑轉化成最終產物且結果擷取在表2中：

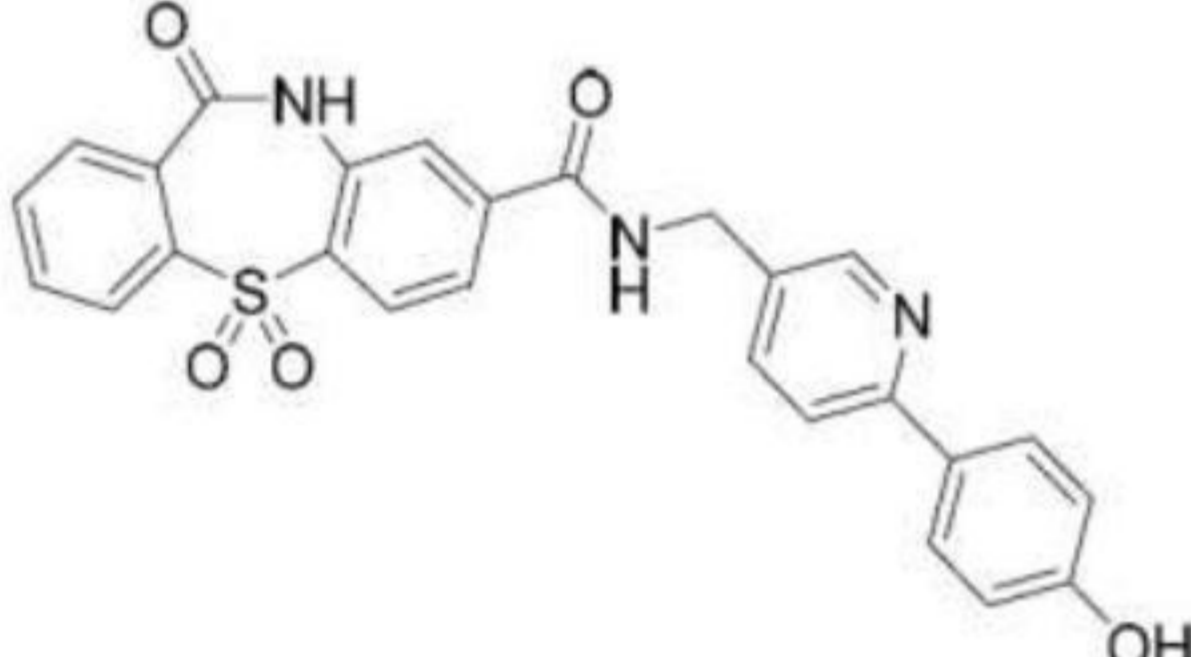
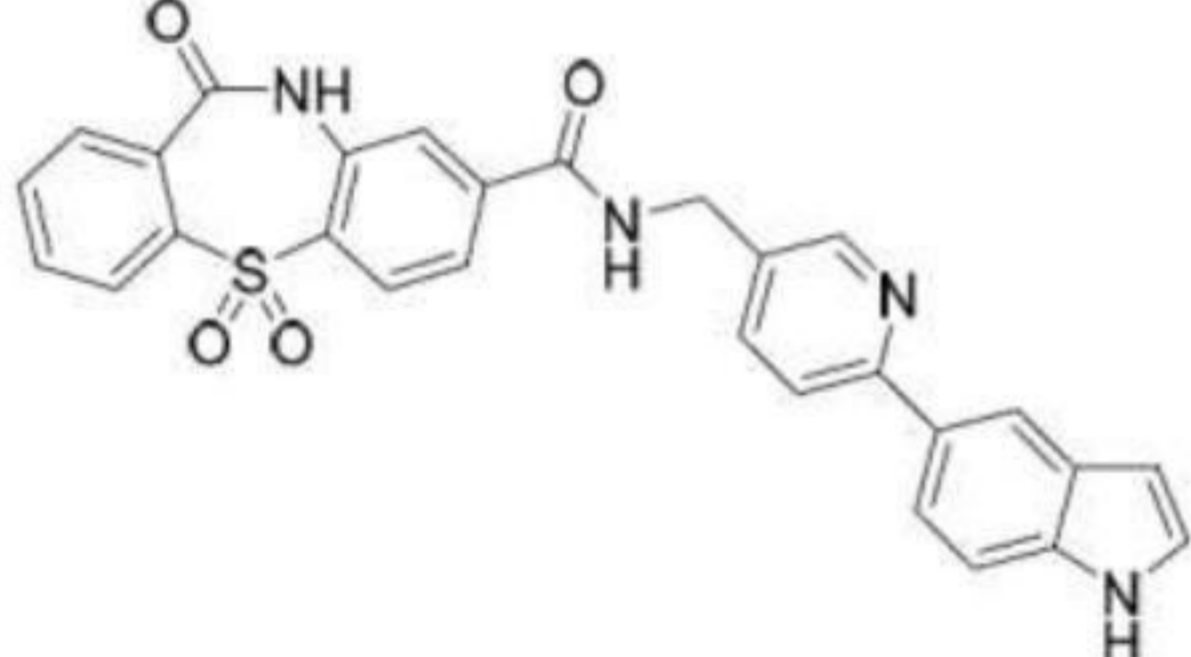
典型程序B：

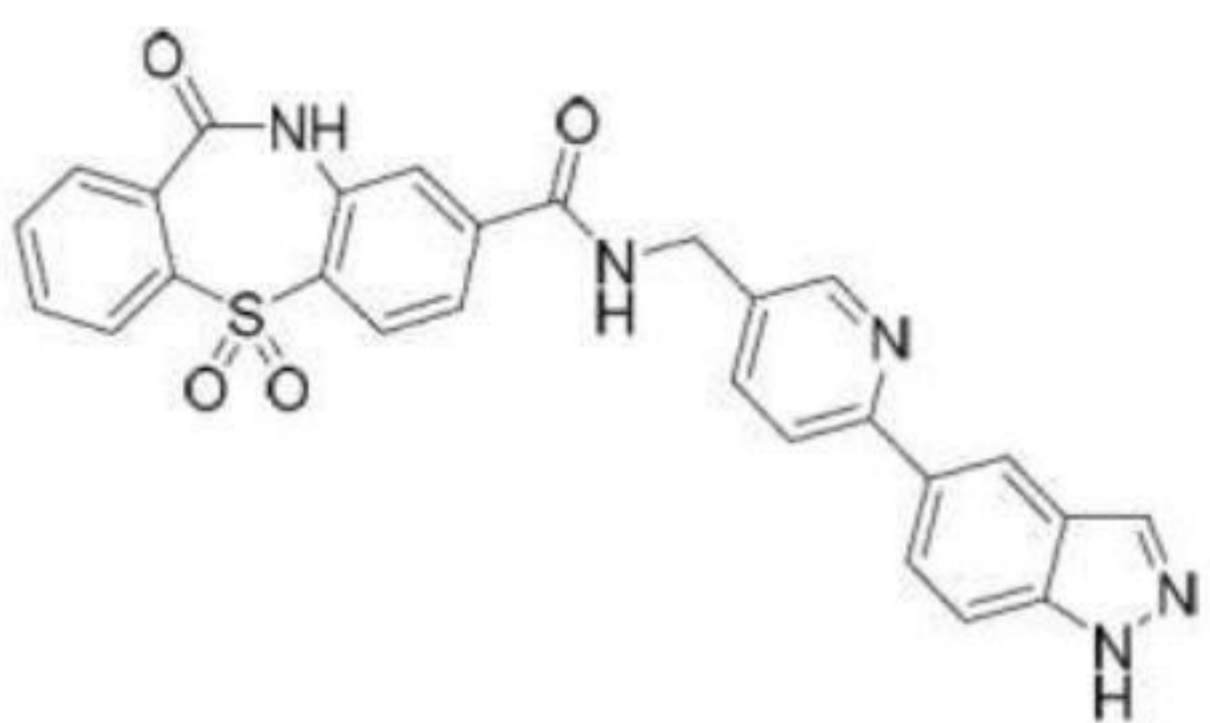
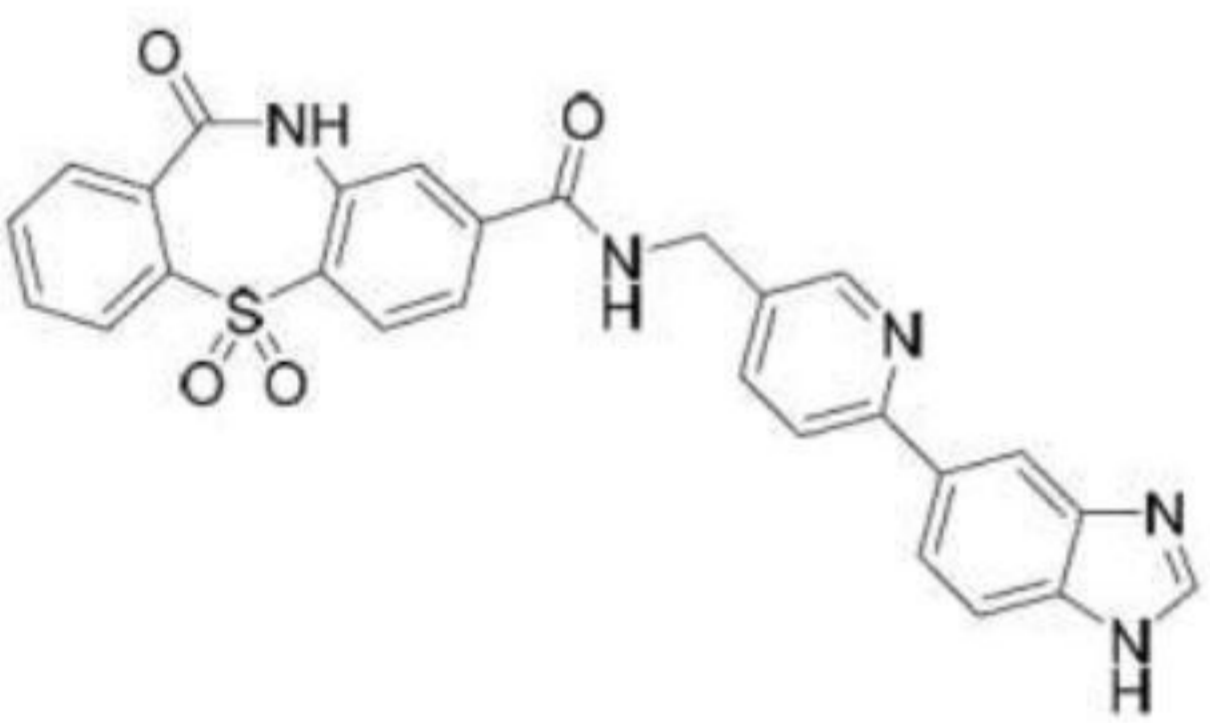
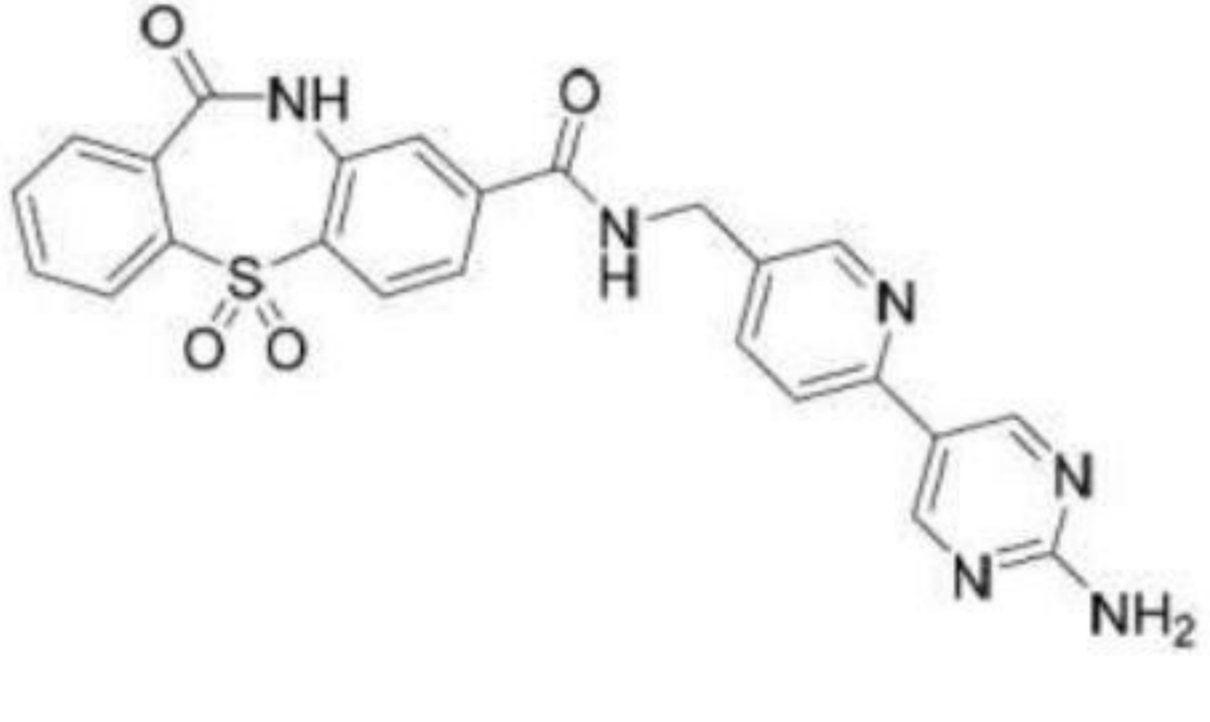
向*N*-((2-氯嘧啶-5-基)甲基)-11-側氧基-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]噻氮呷-8-甲醯胺5,5-二氧化物**84** (150 mg, 0.35 mmol)於1,2二甲氧基乙烷:H₂O (4:1, 8 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉(124 mg, 1.17 mmol)、(1*H*-吡啶-5-基)醯酸**86** (68 mg, 0.42 mmol)且在氬氣氛圍下淨化20分鐘。在室溫下向此中添加Pd(dppf)Cl₂ (45 mg, 0.039 mmol)；加熱至100-110°C且攪拌16小時。藉由TLC監測反應；完成後真空移除揮發物得到粗物質。粗物質直接真空乾燥或濕磨或經由矽膠管柱層析純化得到所需化合物。

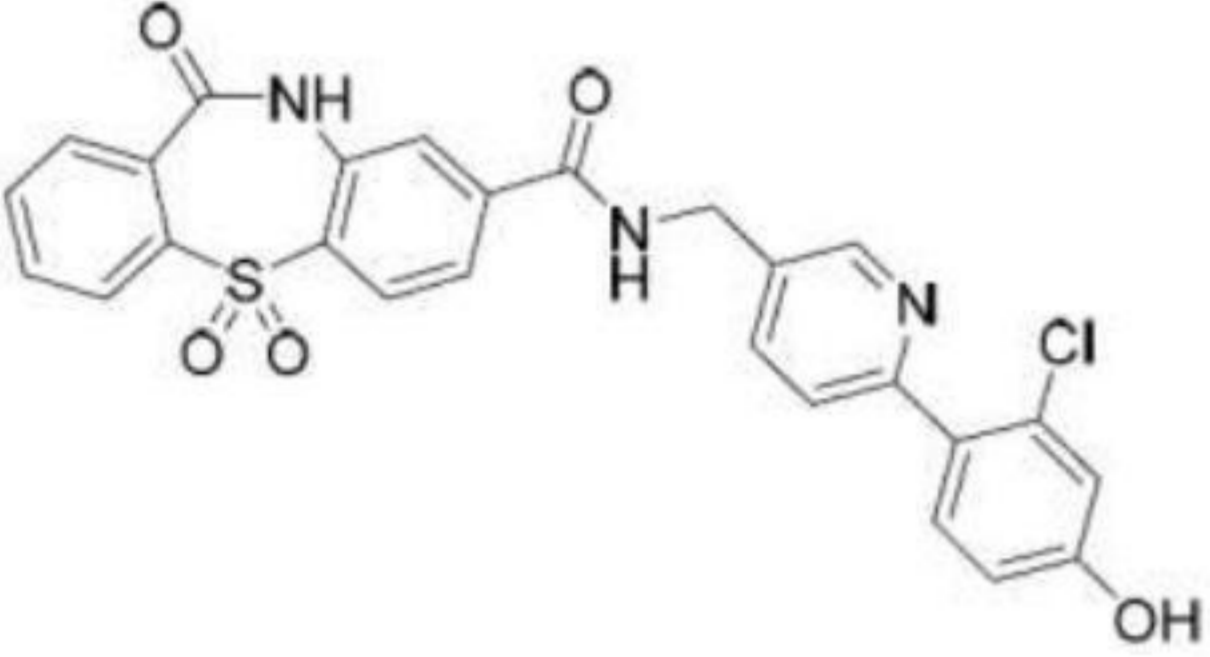
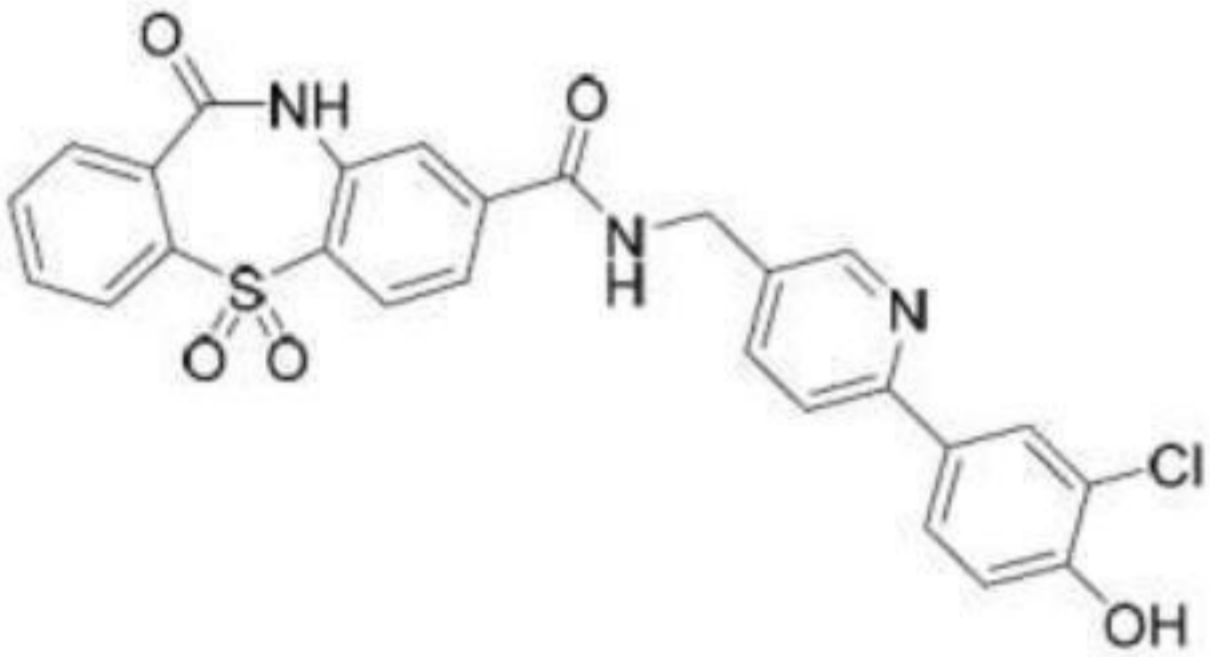
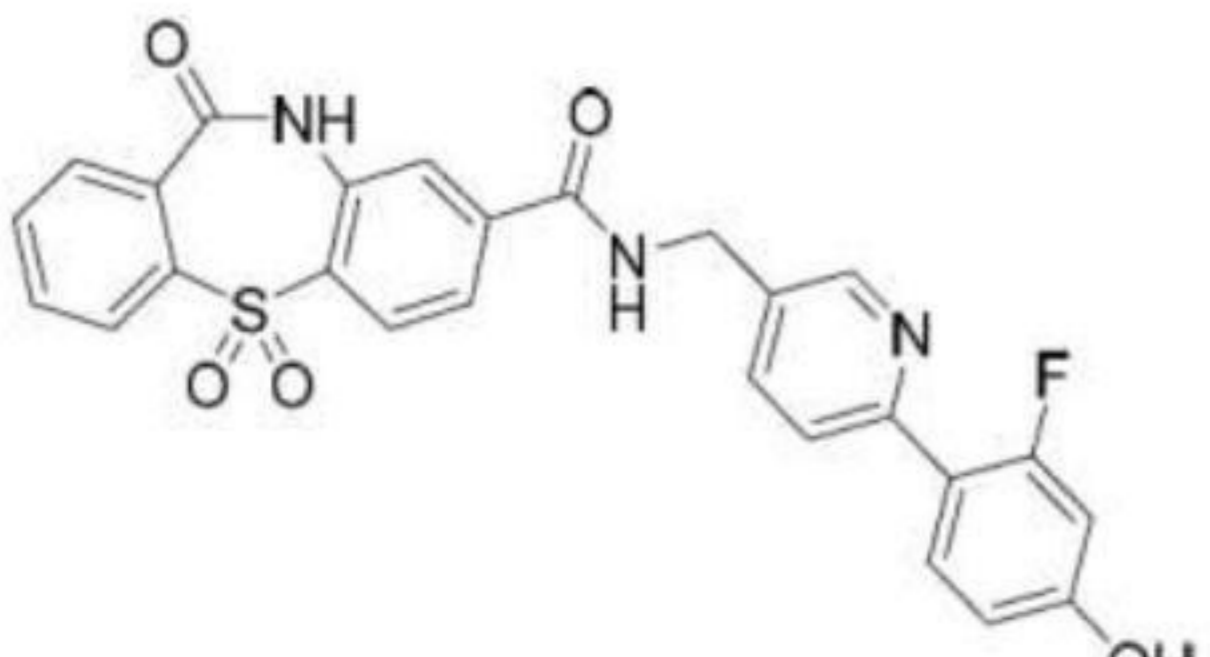
典型程序C：

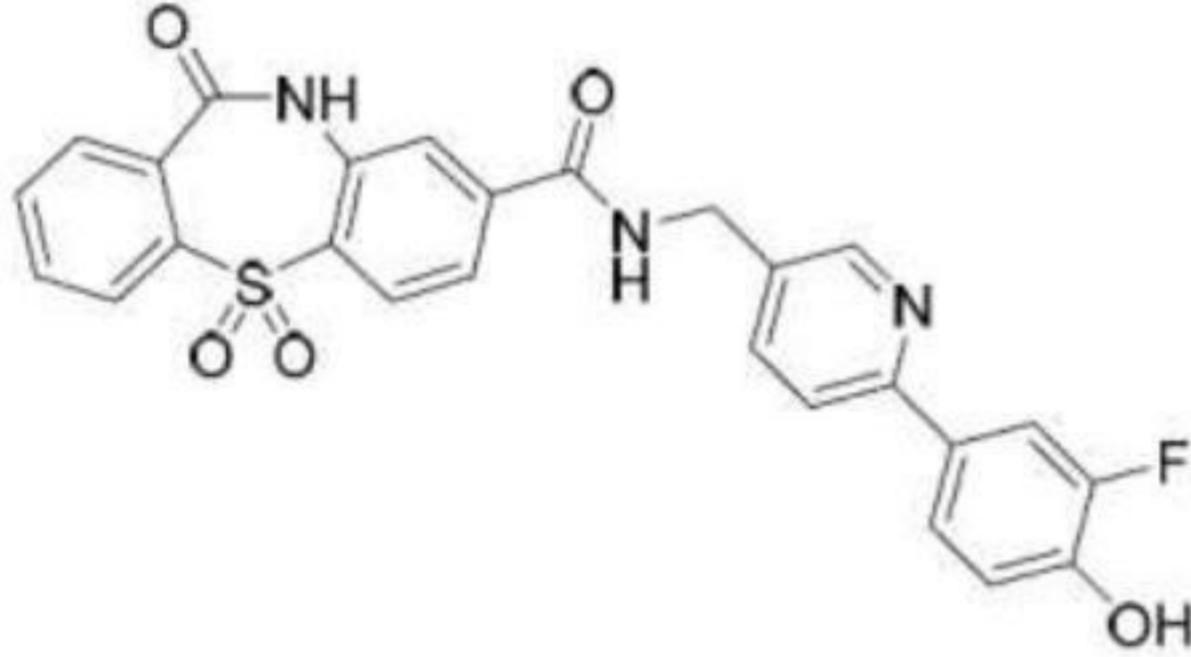
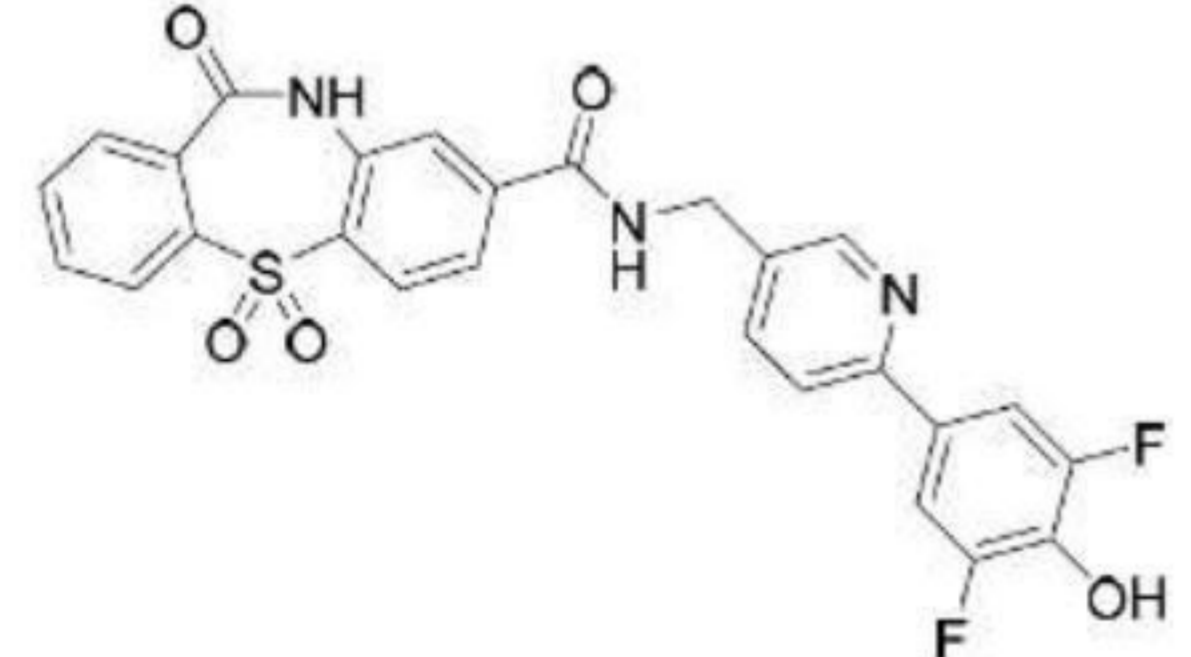
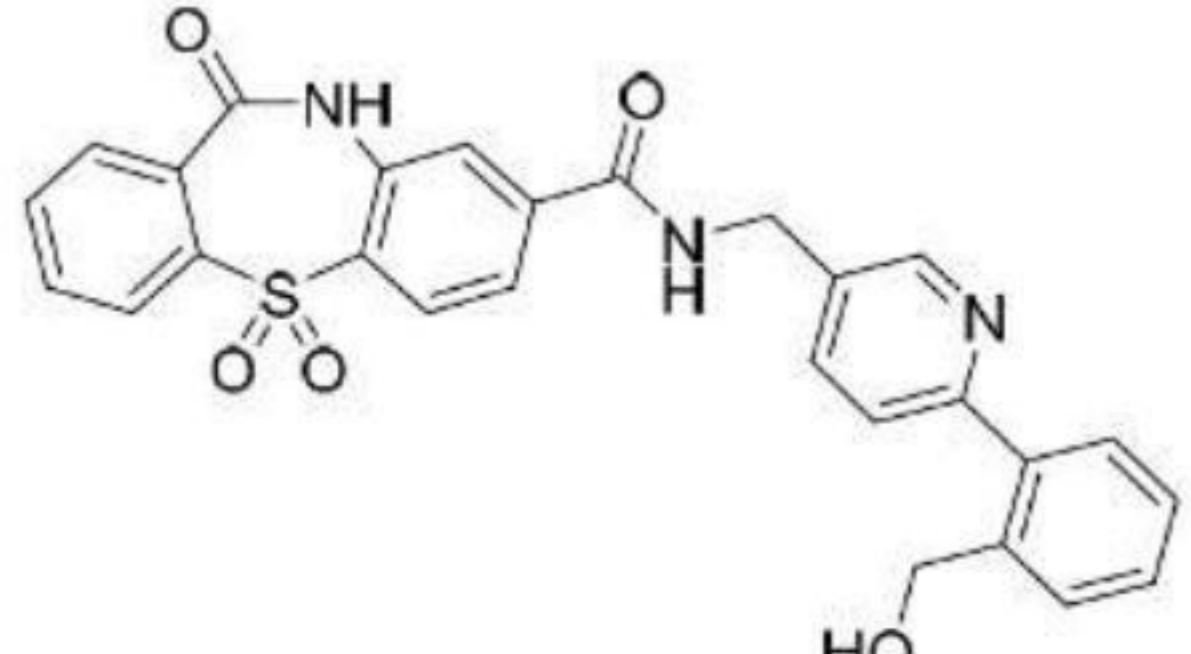
向*N*-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-11-側氧基-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]噻氮呷-8-甲醯胺5,5-二氧化物**79** (150 mg, 0.35 mmol)於1,4二噁烷:H₂O (3:1, 10 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸銻(341 mg, 1.05 mmol)、4-羥苯基醯酸**61** (97 mg, 0.70 mmol)且在氬氣氛圍下淨化15分鐘。在室溫下向此中添加Pd(dppf)Cl₂ (26 mg, 0.035 mmol)；加熱至100°C且攪拌16小時。藉由TLC監測反應；完成後真空移除揮發物得到粗物質。粗物質直接真空乾燥或濕磨或經由矽膠管柱層析純化得到所需化合物。

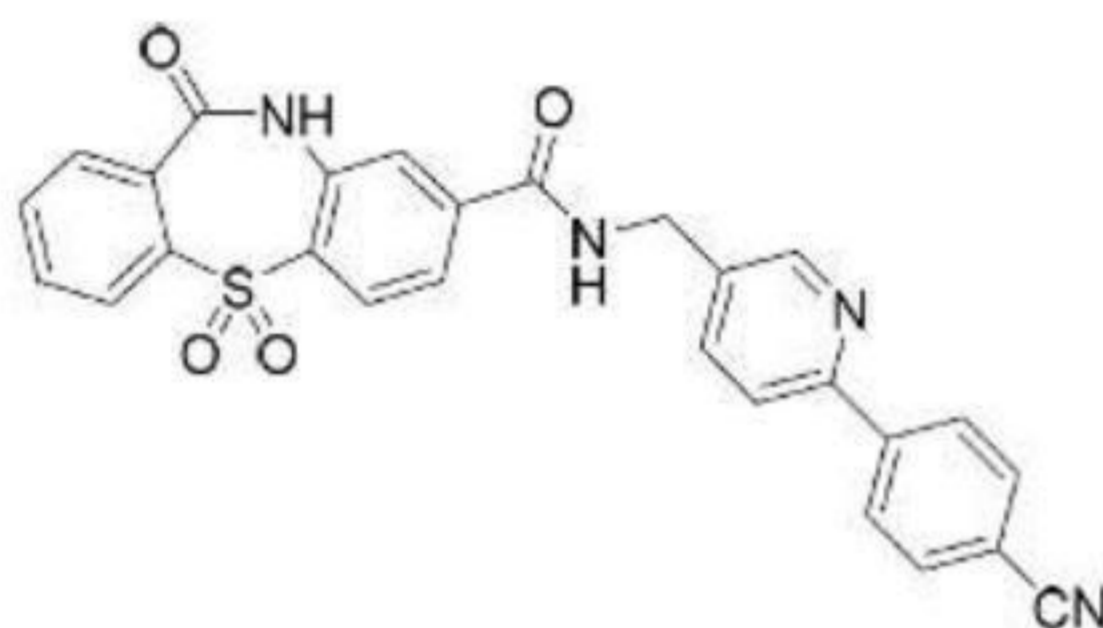
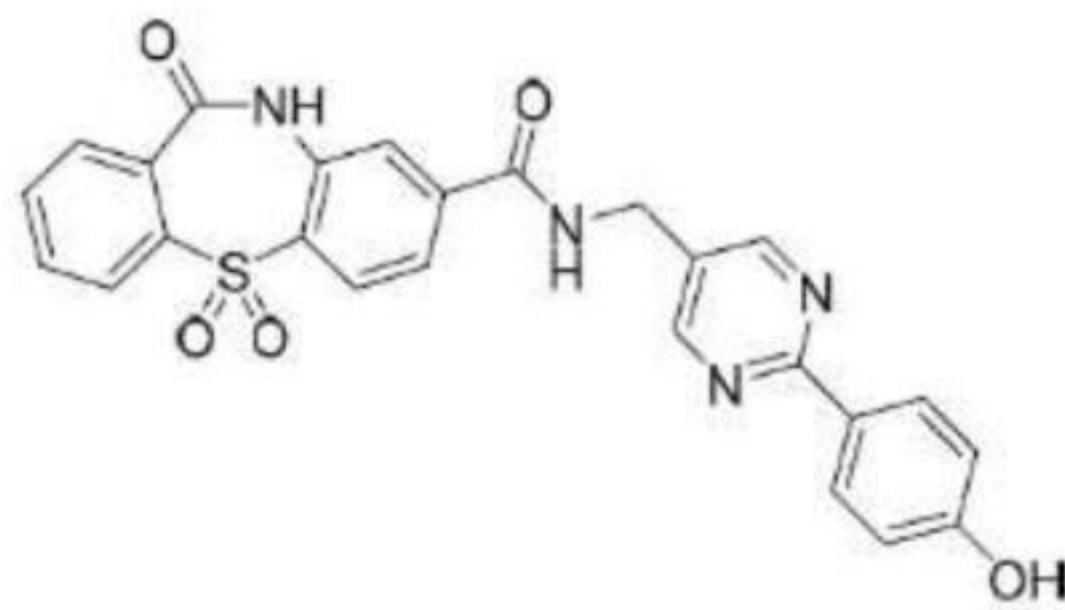
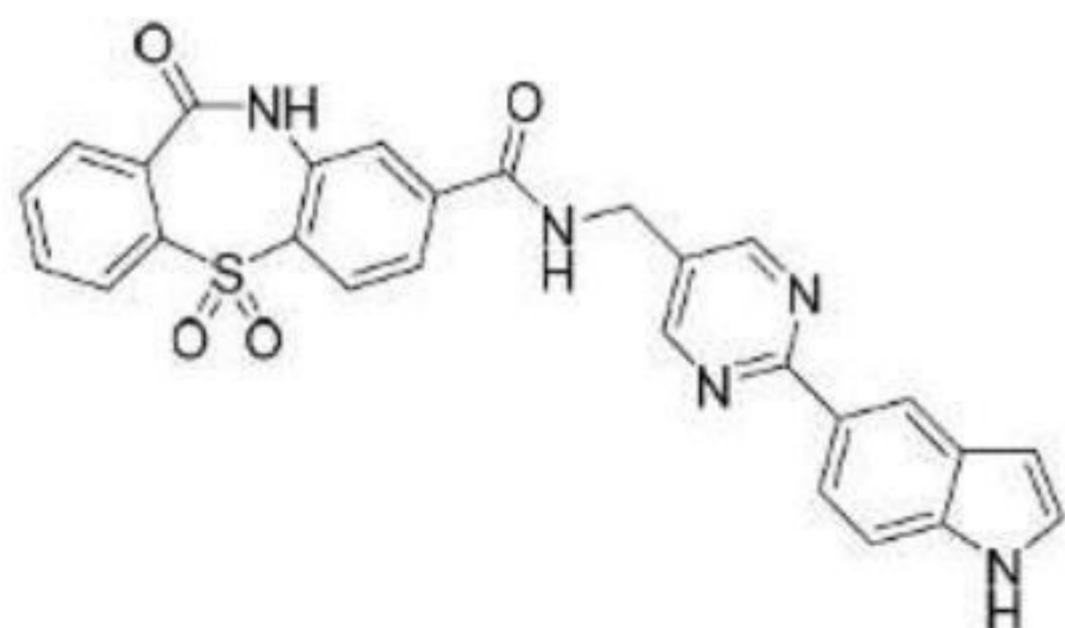
表2：使用交叉偶合反應進行之合成：

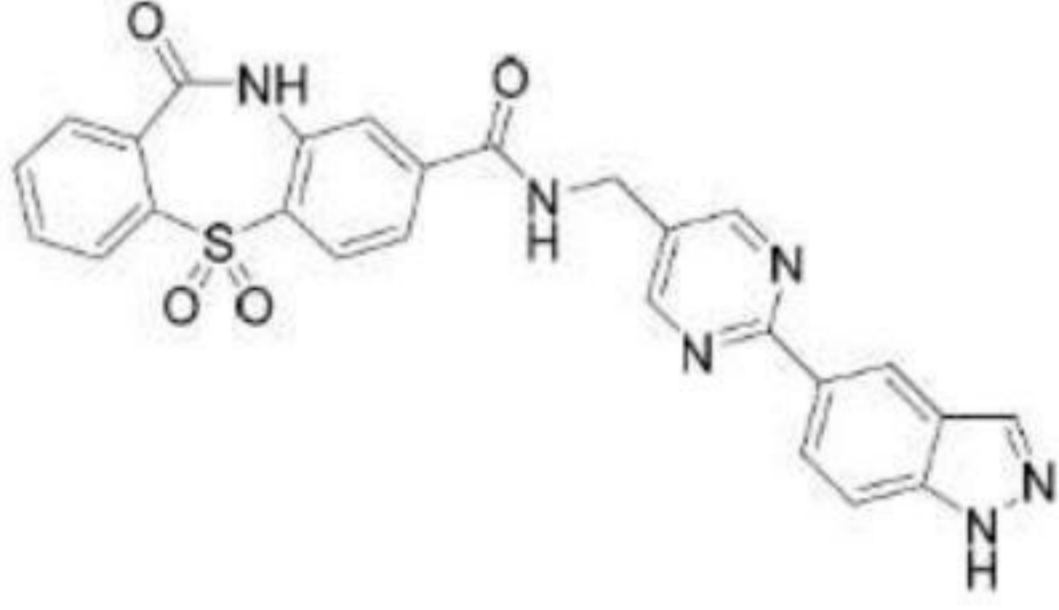
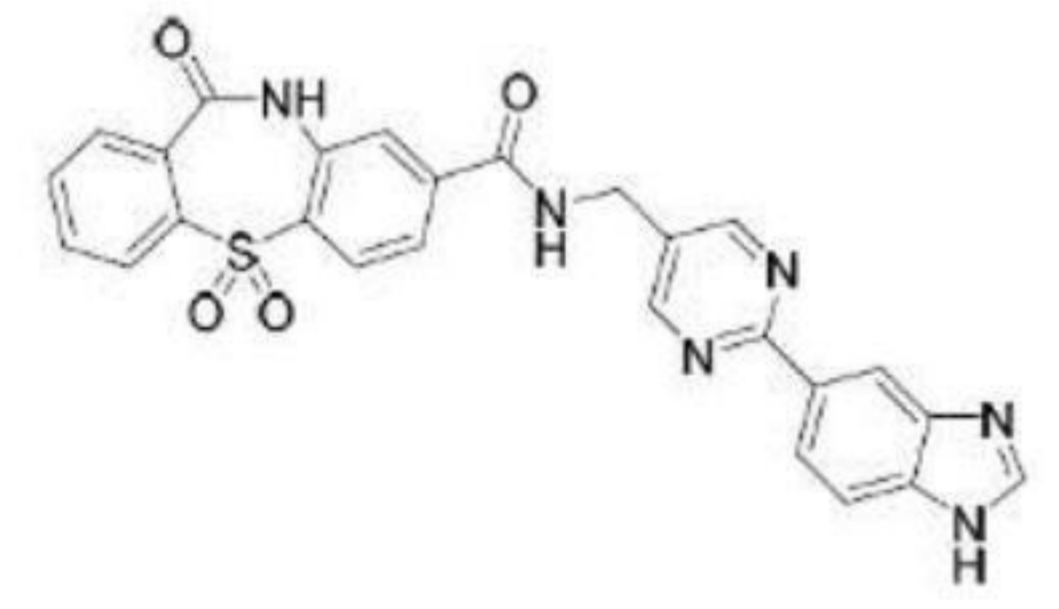
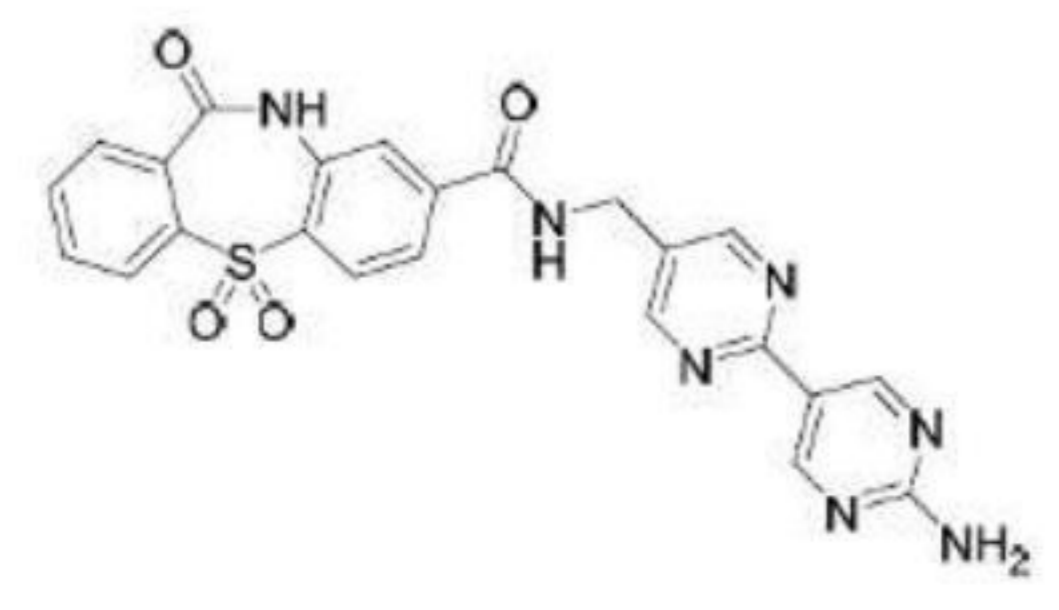
化合物編號	結構	程序、中間物、偶合試劑	Rx. 產率	質譜.實驗值	質譜.計算值	¹ H-NMR
778		C ^a 、 79、 61	71	485.9 (M ⁺ +1)；	485.10，針對 C ₂₆ H ₁₉ N ₃ O ₅ S	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 11.51 (br s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.32 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.00-7.96 (m, 2H), 7.93-7.82 (m, 6H), 7.78 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 4.49 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H)；
779		C ^a 、 79、 85	45	509.0 (M ⁺ +1)；	508.12，針對 C ₂₈ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 11.52 (s, 1H), 11.18 (br s, 1H), 9.33 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.94-7.80 (m, 6H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (br s, 1H), 6.51 (br s, 1H), 4.51 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H)；

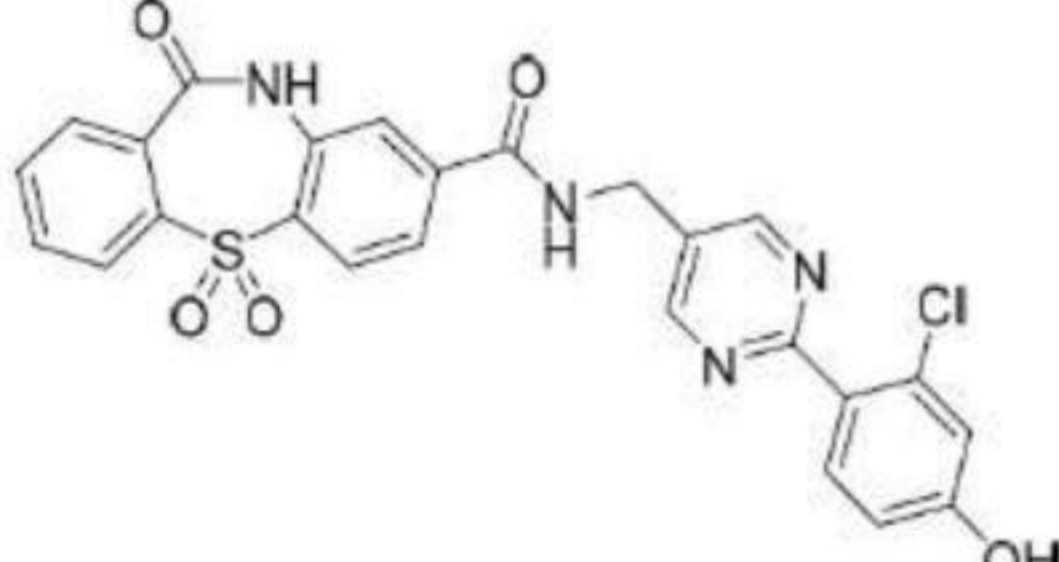
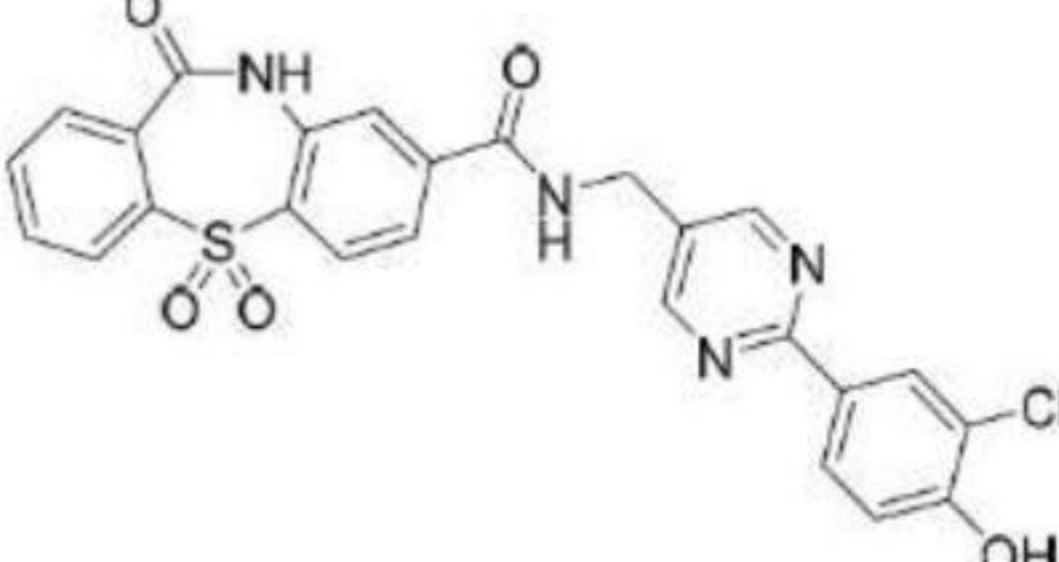
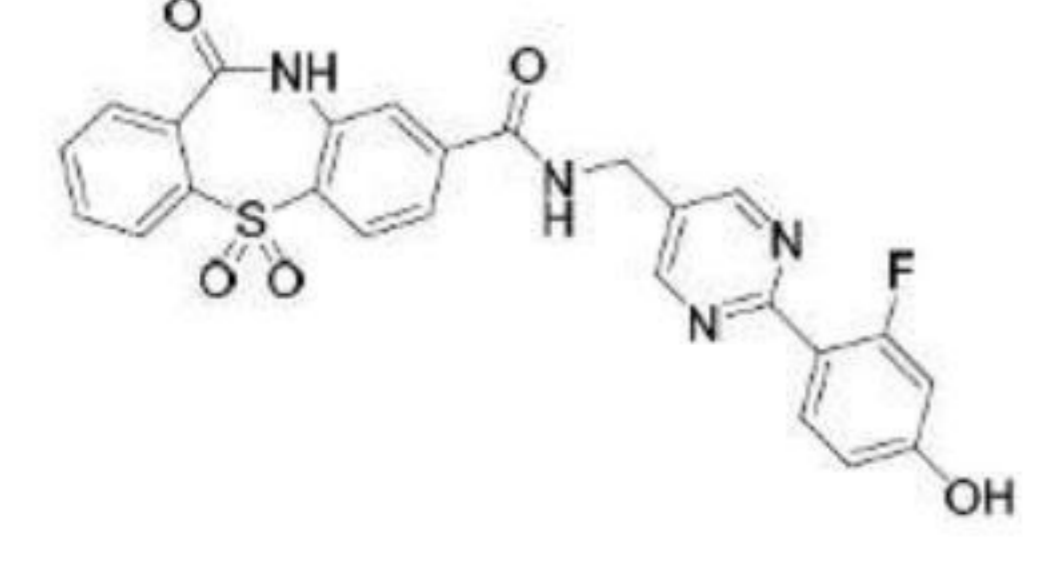
780		C ^a 、 79、 86	48	510.0 (M ⁺ +1)；	509.12，針對 C ₂₇ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz): δ 13.14 (br s, 1H), 11.50 (br s, 1H), 9.34 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.02-7.94 (m, 3H), 7.92-7.83 (m, 4H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H)；
781		C ^a 、 79、 87	16	510.0 (M ⁺ +1)；	509.12，針對 C ₂₇ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.54 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 1H), 11.51 (br s, 1H), 9.34 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.61 (br s, 1H), 8.33-8.20 (m, 2H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.02 -7.74 (m, 8H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H)；
782		B ^a 、 79、 88	26	487.0 (M ⁺ +1)；	486.11，針對 C ₂₄ H ₁₈ N ₆ O ₄ S	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz): δ 11.51 (s, 1H), 9.32 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.93-7.80 (m, 5H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.6 Hz, 1H),

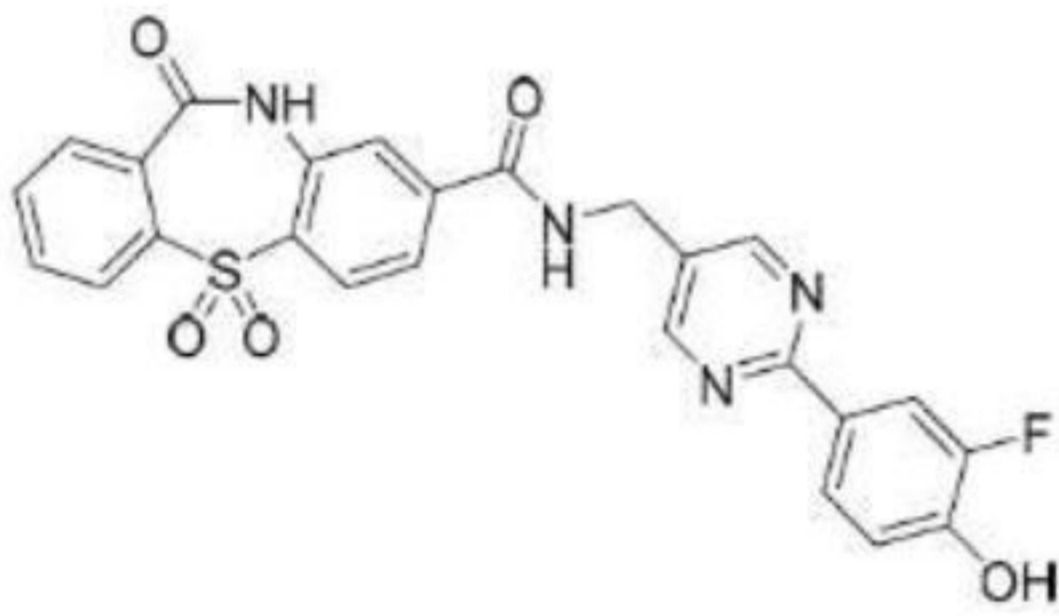
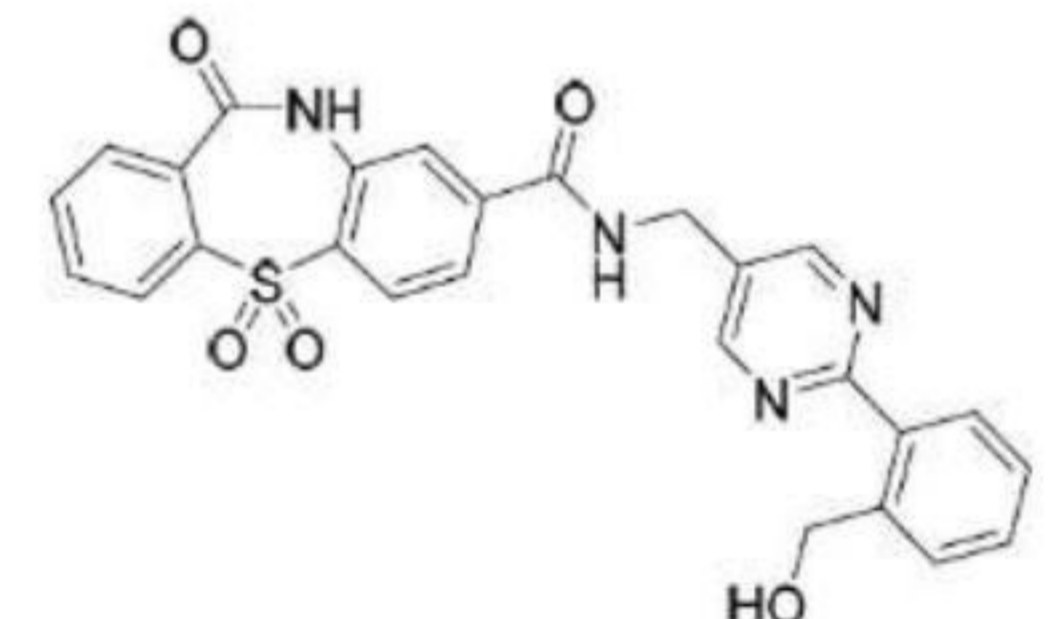
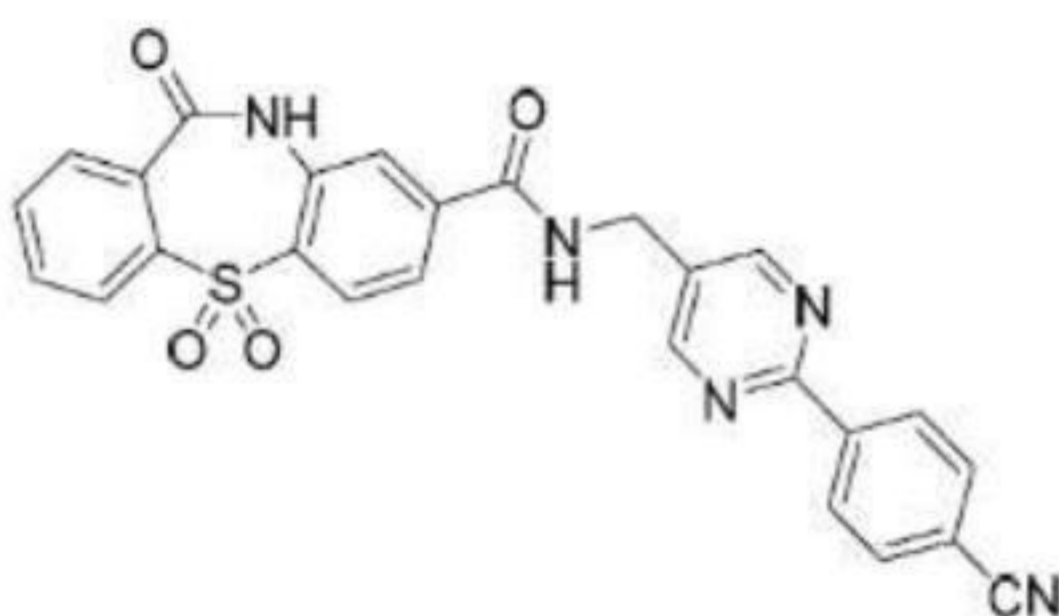
						6.94 (s, 2H), 4.49 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H) ;
783		C ^a 、 79、 95	16	520.3 (M ⁺ +1) ;	519.07, 針對 C ₂₆ H ₁₈ ClN ₃ O ₅ S	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 11.52 (s, 1H), 10.12 (br s, 1H), 9.36 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.93-7.83 (m, 4H), 7.79 (dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H) ;
784		B、 79、 89	25	520.0 (M ⁺ +1) ;	519.07, 針對 C ₂₆ H ₁₈ ClN ₃ O ₅ S	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 11.51 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.32 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.08-8.03 (m, 2H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.93-7.81 (m, 6H), 7.74 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H) ;
785		B、 79、 90	26	504.0 (M ⁺ +1) ;	503.10, 針對 C ₂₆ H ₁₈ FN ₃ O ₅ S	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 11.51 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 9.34 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.2$

						Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.93-7.82 (m, 4H), 7.81-7.73 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 13.4, 2.1$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H) ;
786		B、 79、 91	31	504.0 ($M^{+}+1$) ;	503.10，針對 $C_{26}H_{18}FN_3O_5S$	1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 11.51 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.56-8.54 (m, 1H), 8.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 2H), 7.93-7.81 (m, 6H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.02 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H) ;
787		B ^d 、 79、 97	6	522.0 ($M^{+}+1$) ;	521.09，針對 $C_{26}H_{17}F_2N_3O_5S$	1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.51 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.33 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.01- 7.96 (m, 2H), 7.94-7.81 (m, 5H), 7.79-7.74 (m, 3H), 4.51 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H) ;
843		B ^f 、 79、 92	45	500.0 ($M^{+}+1$) ;	499.12，針對 $C_{27}H_{21}N_3O_5S$	1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.52 (s, 1H), 9.37 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.2$

						Hz, 1H), 8.02-7.95 (m, 2H), 7.93-7.80 (m, 5H), 7.59 (dd, $J = 10.1, 8.1$ Hz, 2H), 7.48-7.33 (m, 3H), 5.32 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.49 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H) ;
867		B ^c 、 79、 93	43	495.1 (M ⁺ +1) ;	494.10，針對 C ₂₇ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 11.52 (s, 1H), 9.37 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.06 (dd, $J = 8.0, 3.4$ Hz, 2H), 8.01-7.83 (m, 9H), 4.55 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H) ;
788		B ^f 、 84、 61	18	487.1 (M ⁺ +1) ;	486.10，針對 C ₂₅ H ₁₈ N ₄ O ₅ S	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz): δ 11.49 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.30 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 11.1, 7.7$ Hz, 2H), 7.89 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 3H), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.47 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H) ;
789		B ^f 、 84、 85	16	510.1 (M ⁺ +1) ;	509.12，針對 C ₂₇ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz): δ 11.51 (br s, 1H), 11.28 (br s, 1H), 9.33 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.64 (s, 1H),

						8.17 (dd, $J = 8.7, 1.2$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 11.4, 7.7$ Hz, 2H), 7.92-7.82 (m, 5H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.55 (br s, 1H), 4.50 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H) ;
790		B ^f 、 84、 86	11	511.1 (M ⁺⁺¹) ;	510.11，針對 C ₂₆ H ₁₈ N ₆ O ₄ S	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 13.24 (br d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 9.37 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.40 (dd, $J = 8.9, 1.4$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.93-7.82 (m, 4H), 7.63 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.30 (br s, 2H), 4.52 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H) ;
791		C、 84、 87	19	511.1 (M ⁺⁺¹) ;	510.11 C ₂₆ H ₁₈ N ₆ O ₄ S	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz，變化溫度，RT): δ 12.70-12.59 (m, 1H), 11.52 (s, 1H), 9.37-9.35 (m, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.68-8.54 (m, 1H), 8.35 - 7.57 (m, 10H), 4.52 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H) ;
792		B、 84、 88	7	488.2 (M ⁺⁺¹) ;	487.11 C ₂₃ H ₁₇ N ₇ O ₄ S	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 11.51 (s, 1H), 9.35-9.30 (m, 1H), 9.08 (s,

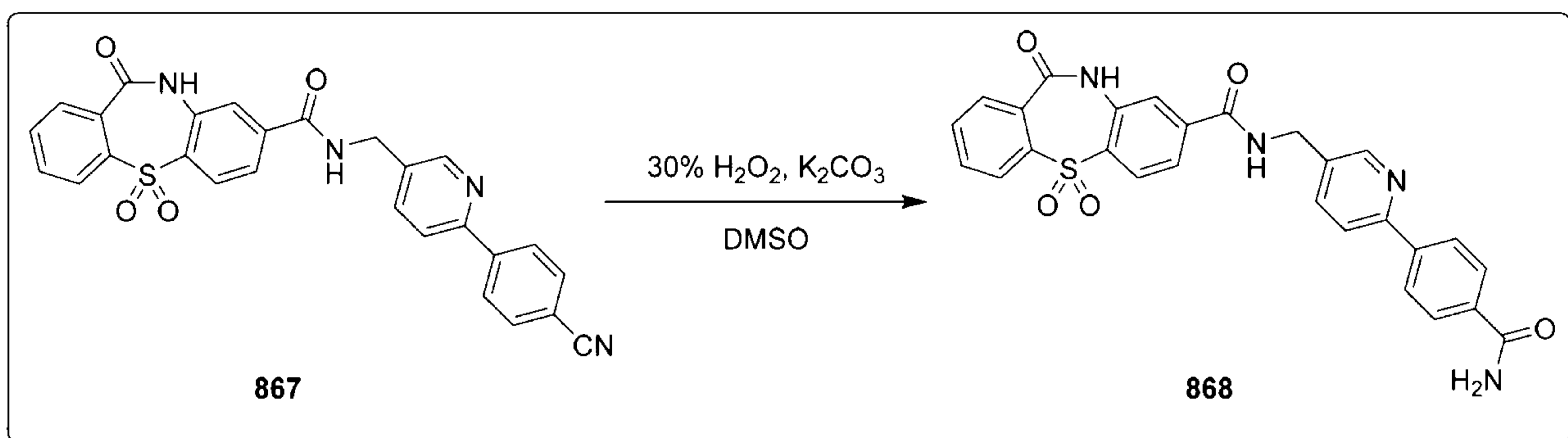
						2H), 8.76 (s, 2H), 8.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.94-7.80 (m, 4H), 7.20 (s, 2H), 4.49 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H) ;
793		B ^f 、 84、 95	11	521.0 (M ⁺ +1) ;	520.06，針對 C ₂₅ H ₁₇ ClN ₄ O ₅ S	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz): δ 11.51 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.36 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.01- 7.95 (m, 2H), 7.93- 7.83 (m, 4H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H) ;
794		B ^b 、 84、 89	11	521.0 (M ⁺ +1) ;	520.06，針對 C ₂₅ H ₁₇ ClN ₄ O ₅ S	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 11.52 (br s, 1H), 10.76 (br s, 1H), 9.34 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.79 (s, 2H), 8.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.02-7.96 (m, 2H), 7.94-7.79 (m, 4H), 7.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H) ;
795		B、 84、 90	10	505.1 (M ⁺ +1) ;	504.09，針對 C ₂₅ H ₁₇ FN ₄ O ₅ S	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 11.51 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.34 (t, $J = 5.0$

						Hz, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.06 (br d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.98 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.94-7.81 (m, 5H), 6.68 (dd, $J = 13.3, 9.2$ Hz, 2H), 4.51 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H) ;
796		B ^e 、 84、 91	17	505.1 (M ⁺ +1) ;	504.09，針對 C ₂₅ H ₁₇ FN ₄ O ₅ S	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 11.51 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.33 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.08 -7.95 (m, 5H), 7.94-7.80 (m, 4H), 7.06 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H) ;
844		B ^e 、 84、 92	27	501.1 (M ⁺ +1) ;	500.12，針對 C ₂₆ H ₂₀ N ₄ O ₅ S	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 11.52 (s, 1H), 9.37 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.88 (s, 2H), 8.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.94-7.82 (m, 5H), 7.66 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.49 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 7.5, 0.8$ Hz, 1H), 5.19 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.56 (br d, $J = 5.5$ Hz, 2H) ;
871		B ^f 、 84、 93	29	496.1 (M ⁺ +1) ;	495.10，針對 C ₂₆ H ₁₇ N ₅ O ₄ S	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 11.52 (s, 1H), 9.38 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.92 (s, 2H), 8.51 (d, $J = 8.7$

						Hz, 2H), 8.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 4H), 7.93-7.82 (m, 4H), 4.56 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H);
--	--	--	--	--	--	--

B^a : Pd(PPh₃)₄ (0.1 當量), 反應溫度90-100°C ; B^b : Pd(PPh₃)₄ (0.1 當量), 反應在密封管中進行 ; B^c : 反應在120°C下進行 ; B^d : 酞酸酯(2 當量) ; B^e : 反應在密封管中進行 ; B^f : DME:H₂O (3:1)、Na₂CO₃ (3 當量)、酞酸酯(1.2 當量), 反應在密封管中進行, 反應溫度120°C, 16小時。 C^a : 酞酸/酯(2.0 當量), 反應時間16小時, 在110°C下, 密封管。

實例18 : 合成868

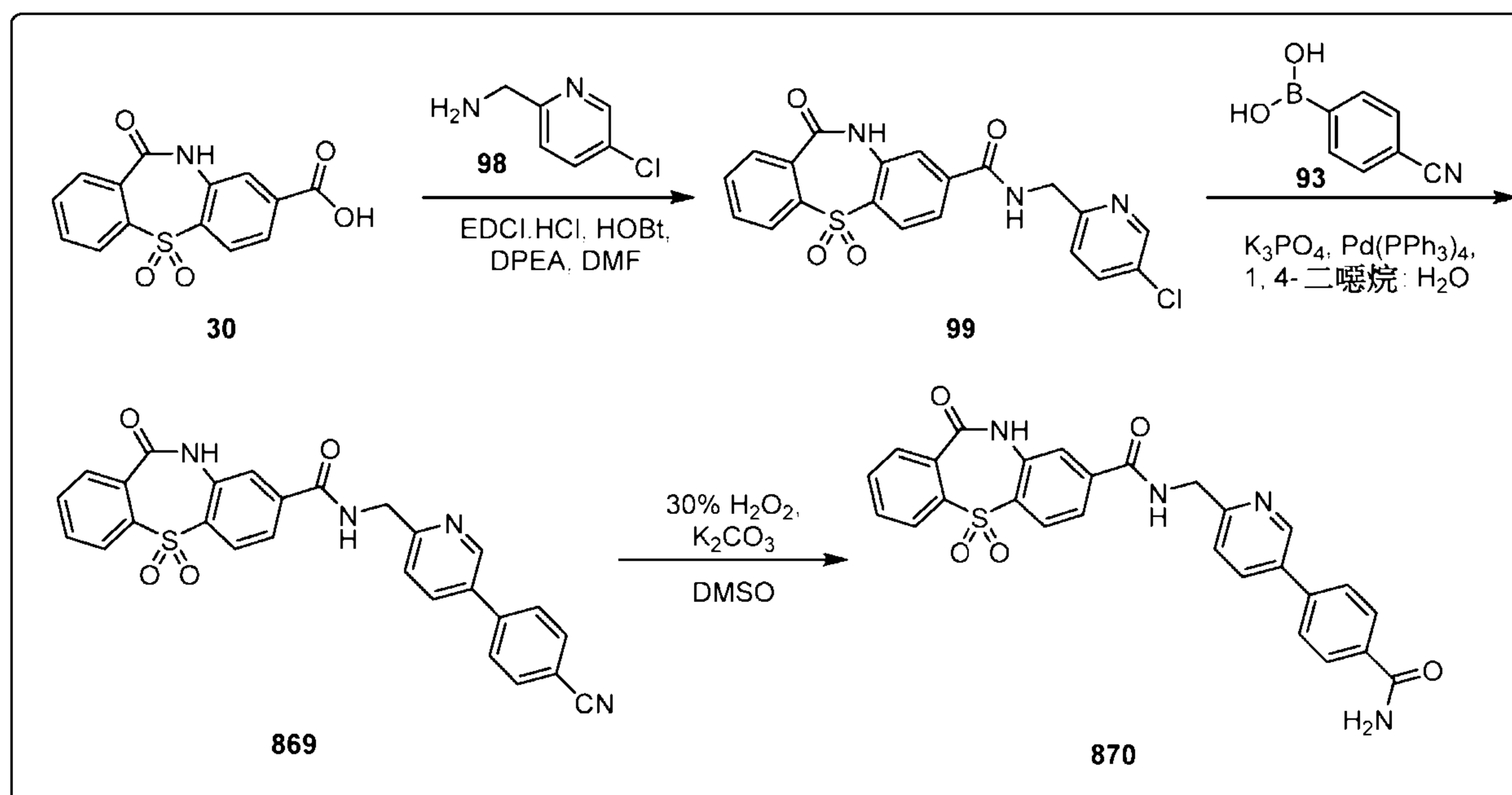


合成*N*-((6-(4-胺甲醯基苯基)吡啶-3-基)甲基)-11-側氧基-10,11-二氫二苯并[*b,f*][1,4]噻氮呿-8-甲醯胺5,5-二氧化物(868) :

在0°C下在惰性氛圍下向**867** (100 mg, 0.20 mmol)於DMSO (10 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(139 mg, 1.00 mmol)及30% H₂O₂水溶液(0.23 mL, 2.00 mmol); 升溫至室溫且攪拌2小時。藉由TLC監測反應; 反應完成後, 將反應混合物傾入冰冷水(50 mL)中且用EtOAc (3 × 150 mL)萃取且真空乾燥得到粗物質。經由矽膠管柱層析使用5% MeOH/CH₂Cl₂純化粗物質得到呈白色固體之**868** (35 mg, 34%)。TLC : 10% MeOH/CH₂Cl₂ (R_f : 0.4)。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11.53

(s, 1H), 9.37 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.09-7.95 (m, 7H), 7.93-7.79 (m, 5H), 7.40 (br s, 1H), 4.54 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H); **LC-MS**: 99.48% : 513.1 ($M^+ + 1$); (管柱: Ascentis Express C18, (50 × 3.0 mm, 2.7 μm); RT 1.77 min. 0.025% TFA水溶液 + 5% ACN: ACN + 5% 0.025% TFA水溶液, 1.2 mL/min)。 **HPLC (純度)**: 99.35%; (管柱: X-select CSH-C18 (150 × 4.6 mm, 3.5 μm); RT 5.45 min. 0.05% TFA (水溶液) + 5% ACN: ACN + 5% 0.05% TFA (水溶液): 1.0 mL/min, 稀釋劑: DMSO: ACN: 水)。

實例19: 合成869及870:



合成*N*-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-11-側氧基-10,11-二氫二苯并[*b,f*][1,4]噻氮呼-8-甲醯胺5,5-二氧化物(99):

在0°C下在惰性氛圍下向**30** (1 g, 3.30 mmol)於DMF (20 mL)中之攪拌溶液中添加EDCI.HCl (945 g, 4.90 mmol)、HOBT (668 mg, 4.95 mmol)、((5-氯吡啶-2-基)甲胺**98** (470 mg, 3.30 mmol)及二異丙基乙胺 (1.63 mL, 9.90 mmol); 升溫至室溫且攪拌16小時。藉由TLC監測反應;

反應完成後，用冰冷水(50 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮得到粗物質。經由矽膠管柱層析使用2-3% MeOH/CH₂Cl₂純化粗物質得到呈灰白色固體之化合物**99** (1.2 g, 85%)。TLC: 10% MeOH/CH₂Cl₂ (*R_f*: 0.5); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 9.37 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.01-7.94 (m, 3H), 7.93-7.83 (m, 5H), 7.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H); (NMR顯示DMF溶劑) LC-MS: 50.51%; 427.9 (M⁺+1); (管柱: Ascentis Express C18, (50 × 3.0 mm, 2.7 μm); RT 2.09 min. 0.025% TFA水溶液 + 5% ACN: ACN + 5% 0.025% TFA水溶液, 1.2 mL/min)。

合成*N*-((5-(4-氟基苯基)吡啶-2-基)甲基)-11-側氧基-10,11-二氫二苯并[*b,f*][1,4]噻氮呼-8-甲醯胺5,5-二氧化物(**869**):

在室溫下在氬氣氛圍下向化合物**99** (1 g, 2.34 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷:H₂O (4:1, 30 mL)中之攪拌溶液中添加(4-氟基苯基)醯酸**93** (378 mg, 2.57 mmol)及磷酸鉀(1.49 g, 7.02 mmol)且在氬氣氛圍下淨化15分鐘。向此中添加Pd(PPh₃)₄ (171 mg, 0.23 mmol)且加熱至140°C且攪拌24小時。藉由TLC監測反應; 反應完成後，用冰冷水(100 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮得到粗物質。經由矽膠管柱層析使用1-4% MeOH/CH₂Cl₂純化粗物質且用5% MeOH/CH₂Cl₂ (5 mL)、正戊烷(20 mL)濕磨得到呈灰白色固體之**869** (150 mg, 13%)。TLC: 10% MeOH/CH₂Cl₂ (*R_f*: 0.5); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11.53 (s, 1H), 9.41 (br t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.5

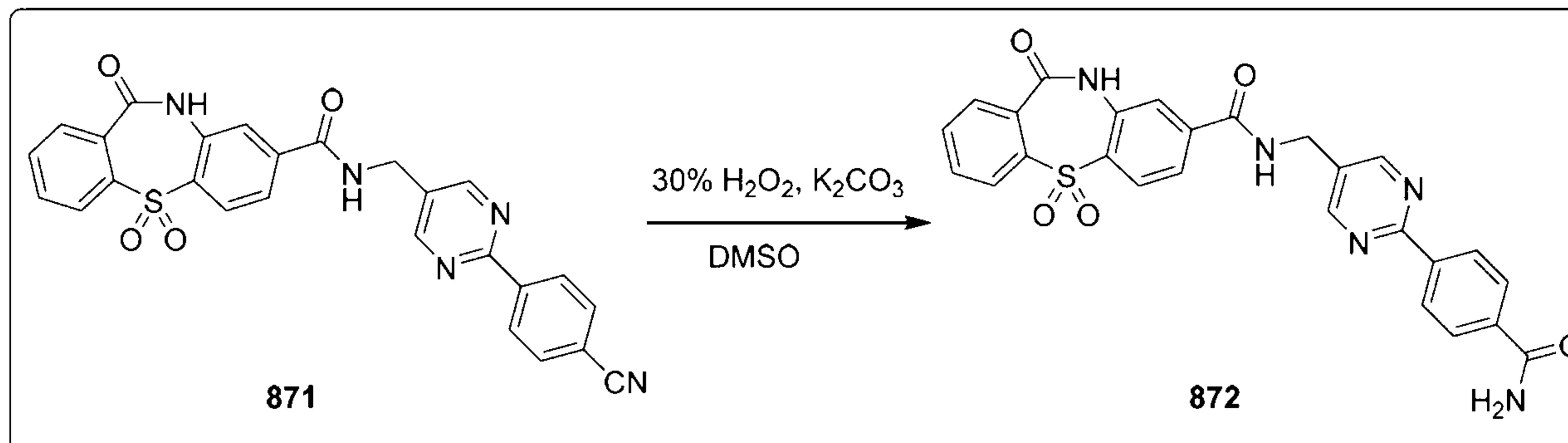
Hz, 1H), 8.02-7.84 (m, 10H), 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H) ; **LC-MS (Agilent 6310 離子阱)** : 97.40% ; 493.3 (M-1)⁺ ; (管柱 ; X-select CSH C-18 , (50 × 3.0 mm , 2.7 μm) ; RT 3.55 min. 2.5 mM NH₄OAc: ACN , 0.8 mL/min) ; **HPLC (純度)** : 97.49% ; (管柱 ; X-select CSH C-18 (150 × 4.6 mm , 3.5 μm) ; RT 7.89 min. min. ACN + 5% 0.05% TFA: 0.05% TFA + 5% ACN ; 1.0 mL/min ; 稀釋劑 : DMSO: ACN: 水) 。

合成 *N*-((5-(4-胺甲醯基苯基)吡啶-2-基)甲基)-11-側氧基-10,11-二氫二苯并[*b,f*][1,4]噻氮呋-8-甲醯胺5,5-二氧化物(870) :

在0°C下向**869** (100 mg , 0.20 mmol)於DMSO (10 mL)中之攪拌溶液中添加30% H₂O₂水溶液(1 mL)及碳酸鉀(139 mg , 1.00 mmol) ; 升溫至室溫且攪拌4小時。藉由TLC監測反應 ; 反應完成後 , 用水(10 mL)稀釋反應混合物且攪拌30分鐘。過濾沈澱固體 , 用水(100 mL)洗滌且真空乾燥得到呈灰白色固體之**870** (80 mg , 77%) 。 **TLC** : 10% MeOH/CH₂Cl₂ (R_f : 0.2) ; **¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz)**: δ 11.53 (br s, 1H), 9.37 (br t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz, 1H), 8.03 (br d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.00-7.92 (m, 4H), 7.88 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.85-7.77 (m, 5H), 7.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.61 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H) ; **LC-MS** : 98.77% ; 513.1 (M+1)⁺ ; (管柱 ; Kinetex EVO C-18 (50 × 3.0 mm , 2.6 μm) ; RT 2.09 min. 2.5 mM NH₄OOCH水溶液 + 5% ACN: ACN + 5% 2.5 mM NH₄OOCH水溶液 , 0.8 mL/min) ; **HPLC (純度)** : 98.72% ; (管柱 ; X-select CSH C-18 (150 × 4.6 mm , 3.5 μm) ; RT 5.96 min. min. ACN + 5% 0.05% TFA: 0.05% TFA + 5% ACN ; 1.0 mL/min ;

稀釋劑：DMSO: ACN: 水)。

實例20：合成872



合成*N*-((2-(4-胺甲醯基苯基)咪啉-5-基)甲基)-11-側氧基-10,11-二氫二苯并[*b,f*][1,4]噻氮呷-8-甲醯胺5,5-二氧化物(872)：

在0°C下向*N*-((2-(4-氰基苯基)咪啉-5-基)甲基)-11-側氧基-10,11-二氫二苯并[*b,f*][1,4]噻氮呷-8-甲醯胺5,5-二氧化物**871** (70 mg, 0.14 mmol)於DMSO (2 mL)中之攪拌溶液中添加30% H₂O₂ (0.16 mL, 1.4 mmol)及碳酸鉀(97 mg, 0.7 mmol)，升溫至室溫且攪拌3小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，用水(100 mL)稀釋反應混合物且過濾沈澱固體，用己烷(2 × 10 mL)洗滌且真空乾燥得到呈白色固體之**872** (62 mg, 86%)。

TLC：10% MeOH/CH₂Cl₂ (*R_f*：0.6)；**¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz)**：

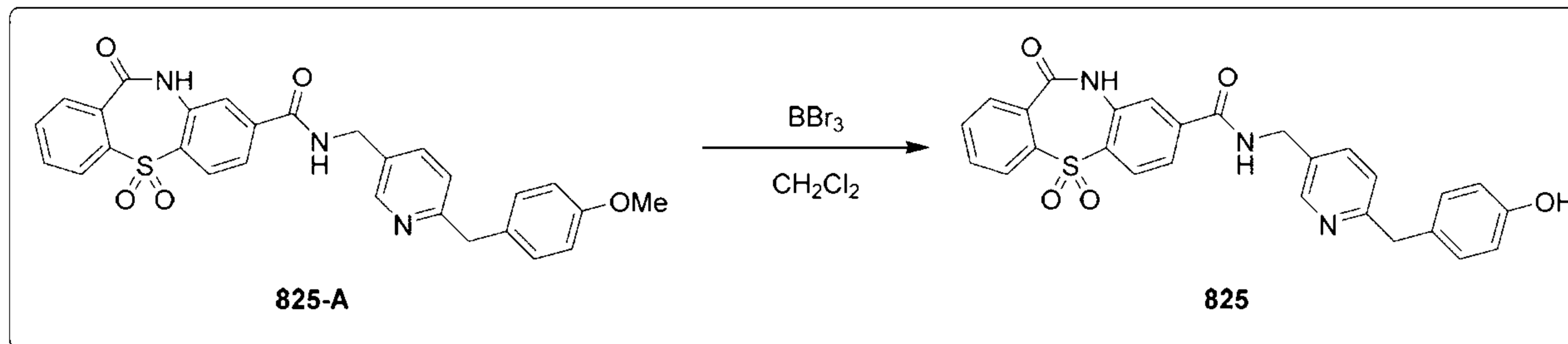
δ 11.52 (s, 1H), 9.36 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.09-7.81 (m, 10H), 7.45 (br s, 1H), 4.55 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H)；

LC-MS：99.02%；514.1 (M⁺+1)；(管柱；Ascentis Express C18, (50 × 3.0 mm, 2.7 μm)；RT 1.86 min. 0.025% TFA水溶液 + 5% ACN: ACN +

5% 0.025% TFA水溶液, 1.2 mL/min)；**HPLC (純度)**：99.38%；(管柱；X select CSH C-18 (150 × 4.6 mm, 3.5 μm)；RT 6.99 min. ACN +

5% 0.05% TFA (水溶液)；0.05% TFA (水溶液) + 5% ACN；1.0 mL/min, 稀釋劑：DMSO: ACN: 水)。

實例21：合成825

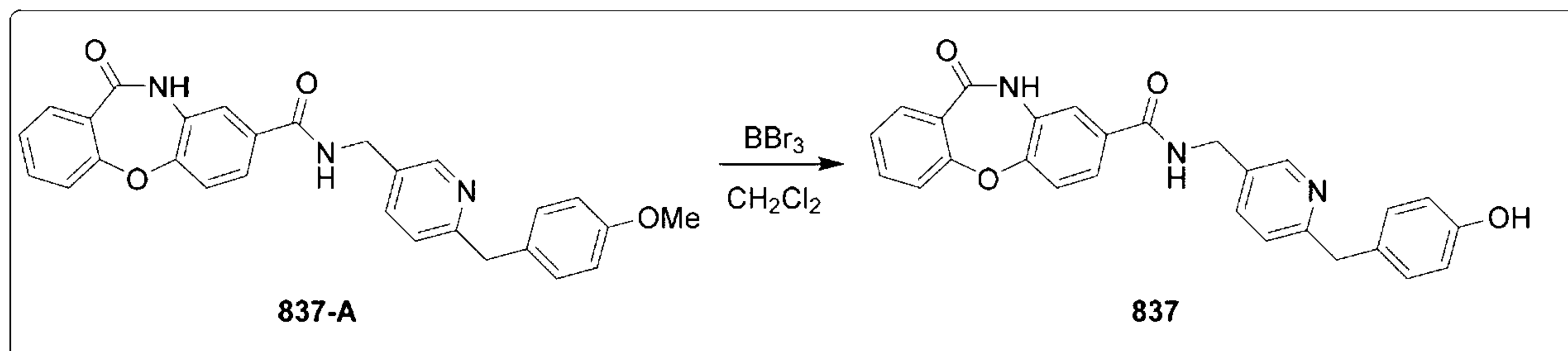


合成*N*-((6-(4-羥基苯甲基)吡啶-3-基)甲基)-11-側氧基-10,11-二氫二苯并[*b,f*][1,4]噻氮呷-8-甲醯胺5,5-二氧化物(825)：

在0°C下在惰性氛圍下向*N*-((6-(4-甲氧基苯甲基)吡啶-3-基)甲基)-11-側氧基-10,11-二氫二苯并[*b,f*][1,4]噻氮呷-8-甲醯胺5,5-二氧化物(825-A) (150 mg, 0.29 mmol)於CH₂Cl₂ (20 mL)中之攪拌溶液中添加BBr₃ (0.27 mL, 2.95 mmol)；升溫至室溫且攪拌16小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，將反應混合物傾入冰冷水(10 mL)中，用10% NaHCO₃溶液中和水層之pH且用EtOAc (2 × 150 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮得到粗物質。經由矽膠管柱層析使用3% MeOH/CH₂Cl₂純化粗物質得到呈灰白色固體之825 (105 mg, 72%)。TLC：7% MeOH/CH₂Cl₂ (*R_f*：0.5)；¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11.44 (br s, 1H), 9.17 (br s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.90 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.87-7.79 (m 2H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 18.0, 1.8 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.41 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H)；LC-MS：98.61%；500.1 (M⁺+1)；(管柱；Ascentis Express C18, (50 × 3.0 mm, 2.7 μm)；RT 1.75 min. 0.025% TFA水溶液 + 5% ACN: ACN + 5% 0.025% TFA水溶液, 1.2 mL/min)；HPLC (純度)：98.17%；(管柱；X-select CSH C-18 (150 × 4.6 mm, 3.5 μm)；RT 5.45 min. 0.05% TFA +

5% ACN : ACN + 5% 0.05% TFA ; 1.0 mL/min , 稀釋劑 : DMSO: ACN : 水)。

實例22：合成837



合成N-((6-(4-羟基苯甲基)吡啶-3-基)甲基)-11-侧氧基-10,11-二氢二苯并[b,f][1,4]噁氮吡-8-甲酰胺(837)：

在0°C下在惰性氛圍下向N-((6-(4-甲氧基苯甲基)吡啶-3-基)甲基)-11-侧氧基-10,11-二氢二苯并[b,f][1,4]噁氮吡-8-甲酰胺(837-A) (120 mg, 0.25 mmol)於CH₂Cl₂ (10 mL)中之攪拌溶液中添加BBr₃ (0.24 mL, 2.58 mmol)；升溫至室溫且攪拌16小時。藉由TLC監測反應；反應完成後，將反應混合物傾入冰冷水(10 mL)中，用10% NaHCO₃溶液中和水層之pH且用EtOAc (2 × 100 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮得到粗物質。用MeOH (5 mL)濕磨粗物質且真空乾燥得到呈灰白色固體之837 (80 mg, 69%)。TLC：7% MeOH/CH₂Cl₂ (R_f：0.5)；¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10.60 (br s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 9.01 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.78 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.69-7.55 (m, 4H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.38 -7.31 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.41 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H)；LC-MS：99.74%；452.1 (M⁺+1)；(管柱；Ascentis Express C18, (50 × 3.0 mm, 2.7 μm)；RT 1.75 min. 0.025% TFA水溶液 + 5% ACN: ACN + 5% 0.025% TFA水溶液, 1.2 mL/min)；

HPLC (純度)：98.92%；(管柱；X-select CSH C-18 (150 × 4.6 mm，3.5 μm)；RT 5.45 min. 0.05% TFA + 5% ACN：ACN + 5% 0.05% TFA；1.0 mL/min，稀釋劑：DMSO: ACN：水)。

實例23：根據AD38細胞之存活率量測化合物針對AD38細胞中及AD38細胞上之病毒產生之活性的分析

用0.25%胰蛋白酶分離在具有「生長培養基」(DMEM/F12 (1:1) (目錄號 SH30023.01，Hyclone，1X Pen/step (目錄號：30-002-CL，Mediatech, Inc)、10% FBS (目錄號：101，Tissue Culture Biologics)、250 μg/mL G418 (目錄號：30-234-CR，Mediatech, Inc)、1 μg/mL四環素(目錄號：T3325，Teknova))之175 cm燒瓶中生長之AD38細胞。隨後向混合物中添加無四環素、具有2% FBS、已獲准之Tet系統(目錄號：631106，Clontech))的「處理培養基」(15 mL DMEM/F12 (1:1) (目錄號 SH30023.01，Hyclone，1x Pen/step (目錄號：30-002-CL，Mediatech, Inc)，且在1300 rpm下旋轉5分鐘。細胞集結粒子隨後用50 mL 1X PBS再懸浮/洗滌2次及用10 mL處理培養基再懸浮/洗滌一次。AD38細胞隨後用10 mL處理培養基再懸浮且計數。在180 μL處理培養基中，以50,000/孔接種96孔NUNC微量滴定盤之膠原蛋白塗佈孔，且添加20 μL具有10% DMSO (對照物)或化合物於10% DMSO中之10X溶液之處理培養基。在37 °C下培育盤6天。

藉由核心序列之定量PCR分析病毒負荷產生。簡言之，在Quanta Biosciences PerfeCTa[®] qPCR Toughmix[®]中向含有正向引子HBV-f 5'-CTGTGCCTTGGGTGGCTTT-3'、反向引子HBV-r 5'-AAGGAAAGAAGTCAGAAGGCAAAA-3'及螢光TaqMan[™]探針HBV-探

針

5'-

FAM/AGCTCCAAA/ZEN/TTCTTTATAAGGGTCGATGTCCATG/3IABk
 FQ -3'之PCR反應混合物中添加5 μ L澄清上清液，且隨後置於Applied Biosystems VIIA7上，最終體積為20 μ L。在45°C下培育PCR混合物5分鐘，隨後在95°C下培育10分鐘，接著為95°C下10秒及60°C下20秒之40個循環。藉由使用ViiA™ 7軟體針對已知標準物將病毒負荷定量。將具有經處理細胞之孔之上清液中的病毒負荷與DMSO對照孔之上清液中之病毒負荷比較(≥ 3 /盤)。

在化合物處理時段結束時，使用Promega CellTiter-Glo方案評估細胞存活率。自先前經處理之96孔微量滴定盤移除所有上清液，且將50 μ L無四環素、具有2% FBS、已獲准之Tet系統(目錄號：631106，Clontech)及1% DMSO的處理培養基(DMEM/F12 (1:1)，1x Pen/step (目錄號：30-002-CL，Mediatech, Inc)，添加回至各孔中。隨後在室溫下再添加50 μ L CellTiter-Glo試劑溶液(Promega，G7573)且在定軌震盪器上混合內含物2分鐘以誘導細胞溶解。繼之為在室溫下培育10分鐘以穩定發光信號。在Tecan多模式讀盤儀(Infinite M1000 pro)上以每孔0.2秒記錄發光。相對於未處理(DMSO)對照孔，將各孔之發光信號標準化。表3中之所有結果均以存活率%報導(對照組為100%)。

表3-化合物及生物活性

化合物編號	10 μ M下之AD38病毒負荷(%) (化合物存在下之VL/DMSO對照組之VL)	10 μ M下之AD38存活率標準化結果(化合物/DMSO%)
495	23.1	96
497	38.7	97
504	62.9	101

第 93 頁(發明說明書)

C200026A.docx

506	31.6	100
505	48.2	103
507	51.9	103
545	1.4	95
547	1.5	99
540	0.6	52
539	0.2	0
542	1.6	106
543	1.2	24
778	3.2	104
780	1.8	106
782	25.4	108
779	0.5	87
781	7.3	102
786	5.0	105
784	137.3	103
785	2.1	94
783	6.3	105
787	15.5	100
807	0.9	96
843	18.8	103
739	62.2	108
788	1.9	111
789	0.4	108
796	1.4	111
844	10.2	103
791	2.2	100
794	1.3	104
867	0.6	86
875	26.1	108
868	27.7	103
792	23.1	105
793	3.5	103
795	6.4	106

790	1.7	103
871	1.3	96
872	5.2	104
869	13.3	83
870	82.7	106
837-A	5.6	105
825	6.6	90
825-A	6.2	58
837	0.9	108
876	65.5	101

以引用之方式併入

本文提及之所有公開案及專利，包括下列彼等項，均以全文引用的方式併入本文中用於所有目的，其併入程度如同各個別公開案或專利以引用的方式特定地且個別地併入一般。在有衝突的情況下，以本申請案(包括本文中之任何定義)為準。

等效物

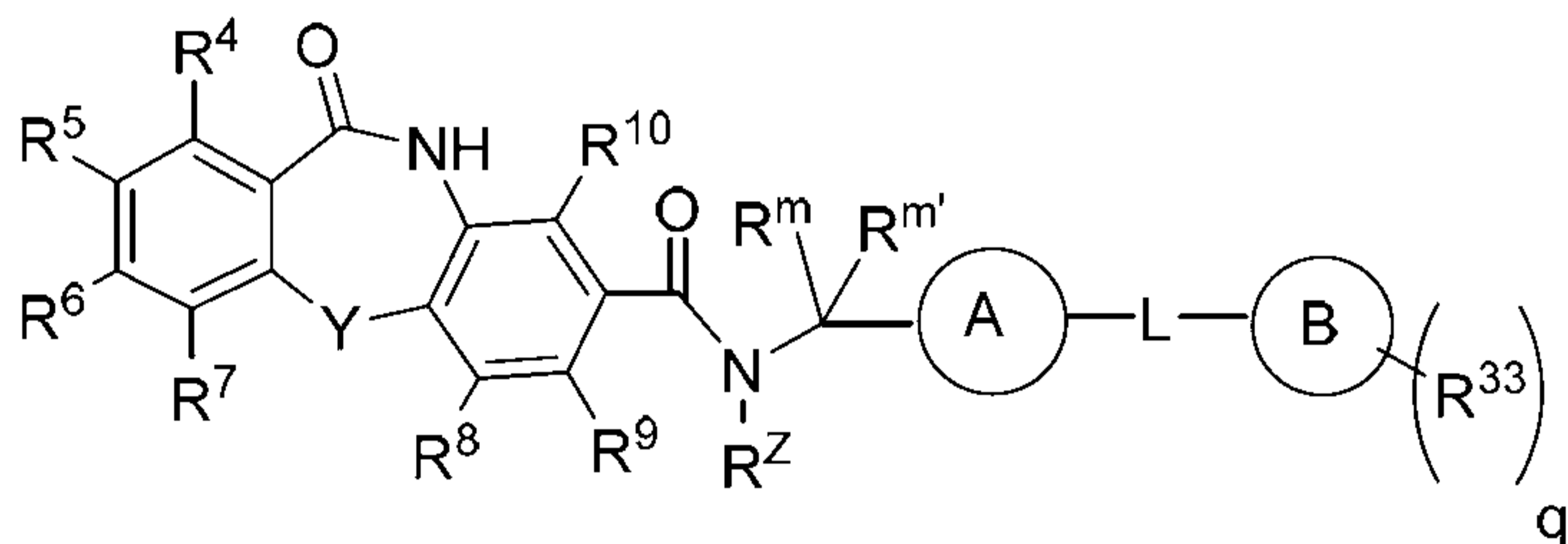
儘管已論述本發明之特定實施例，但以上說明為說明性而非限制性。熟習此項技術者在審閱本說明書時將顯而易知本發明之許多變化形式。本發明之完整範疇以及其等效物之完整範疇，及說明書，以及此類變化形式，應參照申請專利範圍確定。

除非另外指示，否則本說明書及申請專利範圍中所用之表示成分數量、反應條件等之所有數字理解為在所有情況中皆經術語「約」修飾。因此，除非有相反指示，否則本說明書及所附申請專利範圍中所闡述之數值參數為近似值，其可視本發明設法獲得之所需特性而變化。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種由以下表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



其中

Y選自由 $S(O)_y$ 、 $C(R^{11})_2$ 、 NR_Y 及O組成之群，其中y為0、1或2； R^{11} 為H或 C_{1-6} 烷基， R_Y 為H；

R^Z 為H；

$R^{m'}$ 及 R^m 各獨立地選自由H及 C_{1-6} 烷基(視情況經一個、兩個或三個各獨立地選自鹵素及羥基的取代基取代)組成之群；

L為一鍵或 C_{1-2} 伸烷基(視情況經鹵素或 C_{1-2} 烷基取代)；

A為視情況經一個或兩個選自由以下組成之群的取代基取代之5至7員單環雜環或5至6員單環雜芳基環：鹵素、羥基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基及 $NR'R''$ ；

B選自由以下組成之群：苯基(視情況經一個、兩個或三個由 R^{33} 表示之取代基取代)、5至6員單環雜芳基(視情況經一個、兩個或三個由 R^{33} 表示之取代基取代)及9至10員雙環雜芳基(視情況經一個、兩個或三個由 R^{33} 表示之取代基取代)；

R' 在每次出現時獨立地選自H、甲基、乙基及丙基；

R'' 在每次出現時獨立地選自H、甲基、乙基、丙基(視情況經羥基取代)、丁基(視情況經羥基取代)、 $-C(O)-$ 甲基及 $-C(O)-$ 乙基，或 R' 及 R'' 與其

所連接之氮一起可形成視情況經一個、兩個或多於兩個選自由以下組成之群的取代基取代之4至7員雜環：鹵素、羥基、 NH_2 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-3}$ 烷基、羧基、側氧基及 C_{1-3} 烷基；

部分 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及 R^{10} 中之每一者在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、鹵素、羥基、硝基、氰基及 $\text{NR}'\text{R}''$ ；

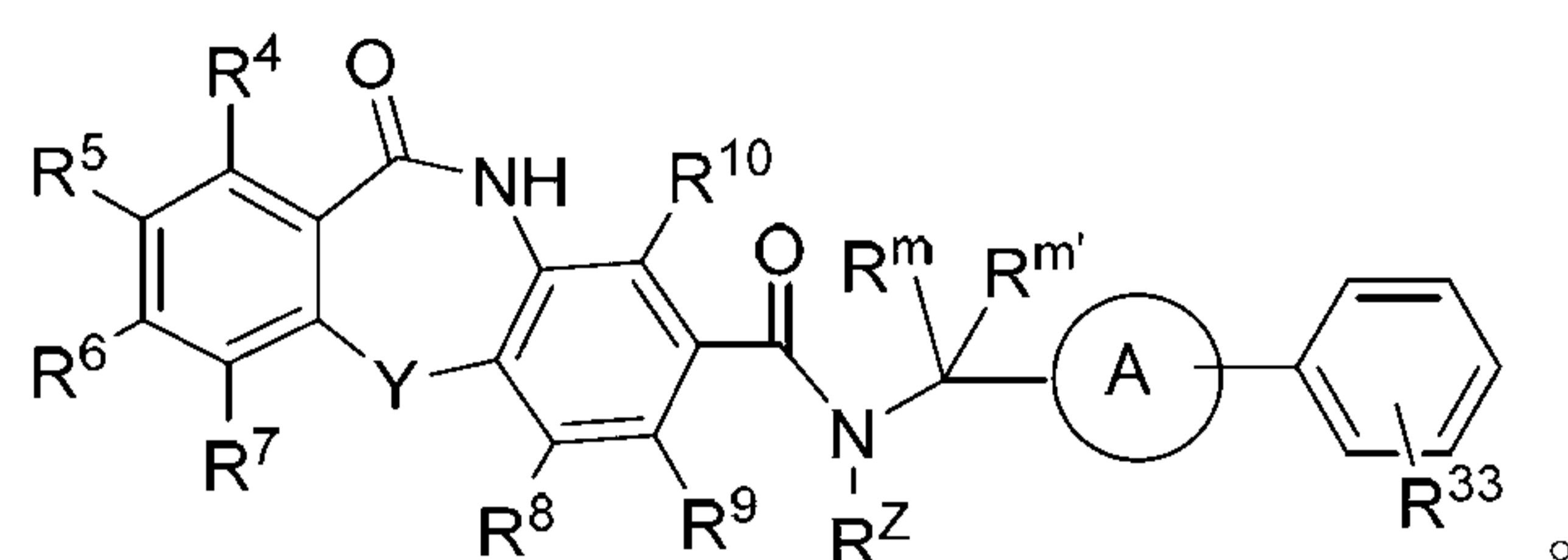
R^{33} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、羥基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NR}'\text{R}''$ 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、羧基、 $-\text{CHO}$ 、 $\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、 $-\text{S}(\text{O})_w-\text{C}_{1-6}$ 烷基(其中 w 為0、1或2)、 $-\text{S}(\text{O})_w-\text{NR}'\text{R}''$ (其中 w 為0、1或2)及 $-\text{NR}'-\text{S}(\text{O})_w-\text{C}_{1-6}$ 烷基(其中 w 為0、1或2)；

q 為0、1、2或3；

其中在每次出現時， C_{1-6} 烷基可視情況經一個、兩個、三個或多於三個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、羥基、硝基、氰基、羧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'-\text{S}(\text{O})_w-\text{C}_{1-6}$ 烷基(其中 w 為0、1或2)及 $\text{S}(\text{O})_w-\text{NR}'\text{R}''$ (其中 w 為0、1或2)； C_{1-6} 烷氧基可視情況經一個、兩個、三個或多於三個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、羥基、硝基、氰基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 $\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'-\text{S}(\text{O})_w-\text{C}_{1-6}$ 烷基(其中 w 為0、1或2)及 $\text{S}(\text{O})_w-\text{NR}'\text{R}''$ (其中 w 為0、1或2)。

【第2項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物由以下表示：



【第3項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為5至6員單環雜芳基。

【第4項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為吡啶基。

【第5項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為嘧啶基。

【第6項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為噻二唑。

【第7項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中部分 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及 R^{10} 中之每一者在每次出現時獨立地選自由氫、甲基、三氟甲基及鹵素組成之群。

【第8項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中部分 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及 R^{10} 中之每一者為氫。

【第9項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^{m'}$ 及 R^m 各為氫。

【第10項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A視情況經一個選自由鹵素、C₁₋₆鹵烷基及C₁₋₆烷基組成之群的取代基取代。

【第11項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R³³選自由以下組成之群：H、鹵素、羥基、氰基、C₁₋₆烷基、-C(O)-O-C₁₋₆烷基、-C(O)-NR'R''、C₁₋₆烷氧基、羧基、CHO、NR'R''及-C₁₋₆烷基-OH。

【第12項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L為一鍵或亞甲基。

【第13項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L為一鍵。

【第14項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中B選自由以下組成之群：苯基、吡啶基、吡嗪基、苯并咪唑基及嘧啶基，其中之每一者可視情況經一個、兩個或三個由R³³表示之取代基取代。

【第15項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為SO₂、S或S=O。

【第16項】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為SO₂。

【第17項】

如請求項1或2之化合物，其中q為1。

【第18項】

一種醫藥學上可接受之組合物，其包含如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【第19項】

一種如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備治療B型肝炎感染之藥物。