



(21) 申請案號：111111470

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 03 月 25 日

(51) Int. Cl. :

C07D487/04 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

C07D217/02 (2006.01)

C07D239/74 (2006.01)

C07D491/10 (2006.01)

C07D239/84 (2006.01)

A61K31/4985 (2006.01)

A61K31/47 (2006.01)

A61K31/498 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2021/03/26

美國

63/166,769

2021/07/29

美國

63/226,972

2021/12/21

美國

63/292,367

(71) 申請人：美商賽迪拉治療股份有限公司 (美國) CEDILLA THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72) 發明人：瑞尼 葛蘭 羅伯特 RENNIE, GLEN ROBERT (US)；施瓦茨 C 艾瑞克

SCHWARTZ, C. ERIC (US)；柯曼 路易斯 KIRMAN, LOUISE (GB)；波特 戴

爾 PORTER, DALE (US)；宋凌 SONG, LING (CN)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：35 項 圖式數：1 共 805 頁

(54) 名稱

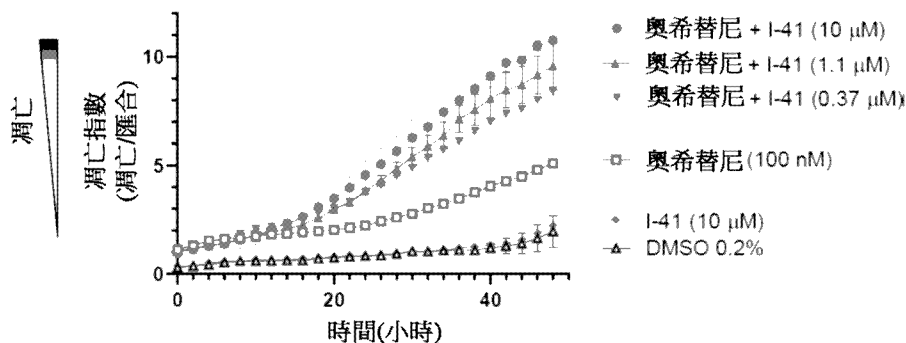
TEAD 抑制劑及其用途

(57) 摘要

本揭示案提供化合物、其醫藥學上可接受之組合物及其使用方法。

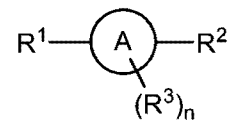
The present disclosure provides compounds, pharmaceutically acceptable compositions thereof, and methods of using the same.

指定代表圖：



【圖 1】

特徵化學式：



**I**

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

TEAD 抑制劑及其用途

### 【英文發明名稱】

TEAD INHIBITORS AND USES THEREOF

### 【中文】

本揭示案提供化合物、其醫藥學上可接受之組合物及其使用方法。

### 【英文】

The present disclosure provides compounds, pharmaceutically acceptable compositions thereof, and methods of using the same.

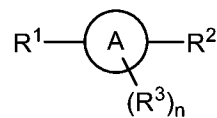
### 【指定代表圖】

圖1

### 【代表圖之符號簡單說明】

無

### 【特徵化學式】



I

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

TEAD 抑制劑及其用途

### 【英文發明名稱】

TEAD INHIBITORS AND USES THEREOF

### 【技術領域】

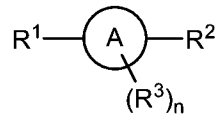
【0001】 本揭示案係關於可用於抑制轉錄增強子相關結構域 (TEAD)轉錄因子之化合物及方法。本揭示案亦提供包含本揭示案之化合物的醫藥學上可接受之組合物及使用該等組合物治療如本文所述之各種疾病、病症及疾患之方法。

### 【先前技術】

【0002】 Yes相關蛋白(YAP)及具有PDZ結合基元(TAZ)之轉錄共活化因子為Hippo信號傳導路徑之轉錄共活化因子且調控細胞增殖、遷移及凋亡。抑制Hippo信號傳導路徑會促進YAP/TAZ易位至細胞核，其中YAP/TAZ與TEAD轉錄因子相互作用以共活化靶基因之表現且促進細胞增殖。YAP及TAZ之超活化及/或Hippo信號傳導路徑之一或多個成員之突變已牽涉於各種疾病、病症及疾患中。

### 【發明內容】

【0003】 在一些實施例中，本揭示案提供以下認識：仍需要找到可用作治療劑之Hippo信號傳導路徑抑制劑。現已發現本揭示案之化合物及其醫藥學上可接受之鹽及組合物作為TEAD轉錄因子(例如，TEAD1、TEAD2、TEAD3及/或TEAD4)之抑制劑為有效的。此類化合物具有通式 I：



## I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的9至13員雙環或三環雜芳基環；

$R^1$  為鹵素、OR、 $N(R)_2$ 、CN、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)N(R)_2$ 、 $SO_2N(R)_2$ 、 $C(O)N(R)SO_2R$ 、 $OC(O)R$ 、 $N(R)C(O)R$ 、 $N(R)SO_2R$ 或視情況經取代之基團，該基團係選自 $C_{1-6}$ 脂族基，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；

$R^2$  為OR、 $N(R)_2$ 或視情況經取代之基團，該基團係選自 $C_{1-6}$ 脂族基，3至6員飽和或部分不飽和碳環，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和3至7員單環雜環，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和6至10員雙環雜環，具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至11員螺環雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；

$R^3$  為鹵素、OR、 $N(R)_2$ 、CN、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)N(R)_2$ 、 $SO_2N(R)_2$ 、 $OC(O)R$ 、 $N(R)C(O)R$ 、 $N(R)SO_2R$ 或視情況經取代之基團，該基團係選自 $C_{1-6}$ 脂族基，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；

各R獨立地為氫或視情況經取代之基團，該基團係選自 $C_{1-6}$ 脂族基，3至6員飽和或部分不飽和碳環，4至6員飽和或部分不飽和橋聯雙環或螺

環碳環，具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和3至6員雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；且

n為0、1或2。

**【0004】** 本文所述之化合物及其醫藥學上可接受之組合物可用於治療與Hippo信號傳導路徑相關之多種疾病、病症或疾患。此類疾病、病症或疾患包括本文所述之彼等。

**【0005】** 本文所提供之化合物亦可用於例如生物學及病理學現象中之Hippo信號傳導路徑的研究，及新TEAD轉錄因子抑制劑之比較性評估。

#### **【圖式簡單說明】**

#### **【0006】**

圖1描繪向PC-9細胞投與化合物I-41與奧希替尼(Osimertinib)之組合。

#### **【實施方式】**

相關申請案之交叉參考

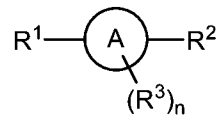
**【0007】** 本申請案主張2021年3月26日提出申請之美國臨時申請案第63/166,769號、2021年7月29日提出申請之美國臨時申請案第63/226,972號及2021年12月21日提出申請之美國臨時申請案第63/292,367號之權益，各臨時申請案以全文引用之方式併入本文中。

#### **1. 本發明之某些實施例之一般描述：**

**【0008】** 在某些實施例中，本揭示案提供TEAD轉錄因子之抑制劑。在一些實施例中，此類化合物包括本文所述式之彼等或其醫藥學上可

接受之鹽，其中各變數如本文所定義及描述。

【0009】 在一個態樣中，本揭示案提供式I化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的9至13員雙環或三環雜芳基環；

R<sup>1</sup> 為鹵素、OR、N(R)<sub>2</sub>、CN、C(O)R、C(O)OR、C(O)N(R)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、C(O)N(R)SO<sub>2</sub>R、OC(O)R、N(R)C(O)R、N(R)SO<sub>2</sub>R或視情況經取代之基團，該基團係選自C<sub>1-6</sub>脂族基，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和部分不飽和雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；

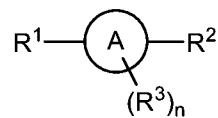
R<sup>2</sup> 為OR、N(R)<sub>2</sub>或視情況經取代之基團，該基團係選自C<sub>1-6</sub>脂族基，3至6員飽或部分不飽和碳環，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽或部分不飽和3至7員單環雜環，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽或部分不飽和6至10員雙環雜環，具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至11員螺環雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；

R<sup>3</sup> 為鹵素、OR、N(R)<sub>2</sub>、CN、C(O)R、C(O)OR、C(O)N(R)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、OC(O)R、N(R)C(O)R、N(R)SO<sub>2</sub>R或視情況經取代之基團，該基團係選自C<sub>1-6</sub>脂族基，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽或部分不飽和雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；

各R獨立地為氫或視情況經取代之基團，該基團係選自C<sub>1-6</sub>脂族基，3至6員飽和或部分不飽和碳環，4至6員飽和或部分不飽和橋聯雙環或螺環碳環，具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和3至6員雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；且

n為0、1或2。

【0010】 在一個態樣中，本揭示案提供式I'化合物：



I'

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的9至13員雙環或三環雜芳基環；

R<sup>1</sup>為鹵素、OR、N(R)<sub>2</sub>、CN、C(O)R、C(O)OR、C(O)N(R)<sub>2</sub>、C(O)N(R)LR、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、SON(R)R、C(O)N(R)SO<sub>2</sub>R、OC(O)R、N(R)C(O)R、N(R)SO<sub>2</sub>R、N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>或視情況經取代之基團，該基團係選自C<sub>1-6</sub>脂族基，3至6員飽和或部分不飽和碳環，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；

L為視情況經取代之二價直鏈C<sub>2-12</sub>烴鏈，其中L之1-4個碳原子視情況且獨立地經選自-O-或-N(R)-之基團置換；

R<sup>2</sup>為OR、N(R)<sub>2</sub>或視情況經取代之基團，該基團係選自C<sub>1-6</sub>脂族基，3至6員飽和或部分不飽和碳環，4至12員飽和或部分不飽和橋聯雙環碳環，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和3至7



員單環雜環，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和6至10員雙環雜環，具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至11員螺環雜環，苯基，具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環，及具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員橋聯雙環雜環；

$R^3$ 為側氧基、鹵素、OR、 $N(R)_2$ 、SR、CN、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)N(R)_2$ 、 $SO_2N(R)_2$ 、 $OC(O)R$ 、 $N(R)C(O)R$ 、 $N(R)SO_2R$ 或視情況經取代之基團，該基團係選自 $C_{1-6}$ 脂族基，3至6員飽和或部分不飽和碳環，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；

各R獨立地為氫或視情況經取代之基團，該基團係選自 $C_{1-6}$ 脂族基，3至6員飽和或部分不飽和碳環，4至6員飽和或部分不飽和橋聯雙環或螺環碳環，具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和3至6員雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；或：

同一氮原子上之兩個R基團可與其所連接之原子一起形成視情況經取代之具有0-1個選自氮、氧及硫之額外雜原子的飽和或部分不飽和3至6員雜環；且

n為0、1或2。

## 2. 化合物及定義：

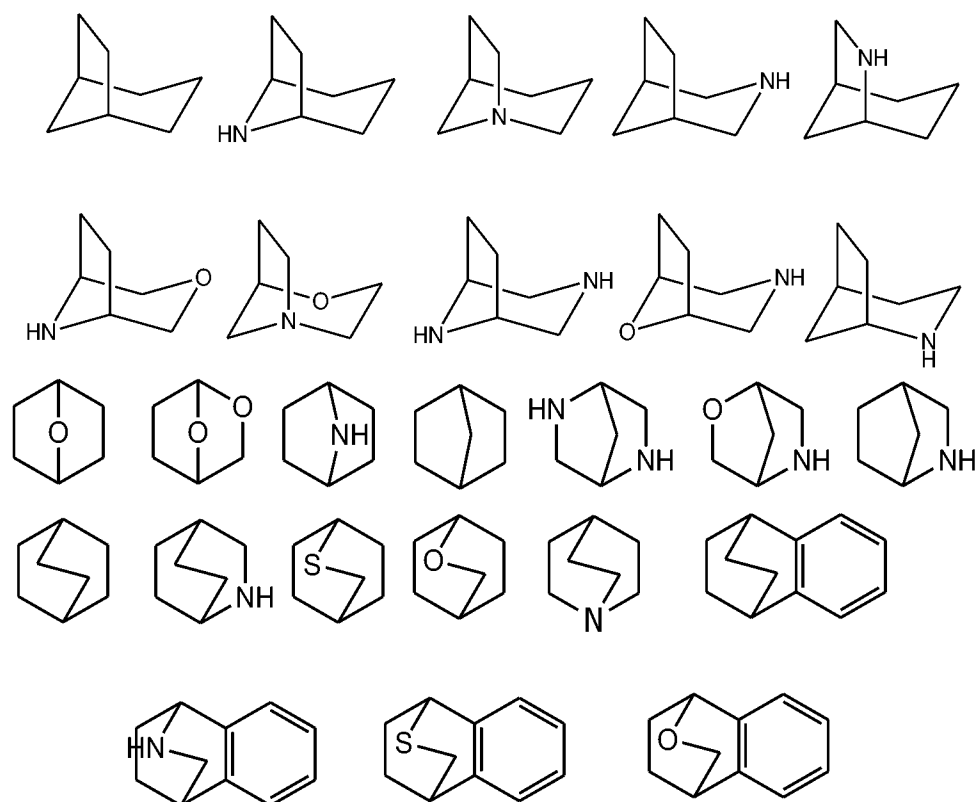
**【0011】** 本揭示案之化合物包括上文一般描述之彼等，且由本文所揭示之類別、子類及種類進一步說明。如本文所用，除非另有指示，否則

以下定義應適用。出於本揭示案之目的，化學元素係根據Periodic Table of the Elements, CAS版, Handbook of Chemistry and Physics, 第75版進行鑑定。另外，有機化學之一般原理描述於「Organic Chemistry」, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999及「March's Advanced Organic Chemistry」, 第5版, Smith, M.B.及March, J.編, John Wiley & Sons, New York: 2001中，其全部內容藉此以引用之方式併入。

**【0012】** 如本文所用，術語「脂族基」或「脂族基團」意指完全飽和或含有一或多個不飽和單元之直鏈(亦即，無分支)或支鏈、經取代或未經取代之烴鏈，或完全飽和或含有一或多個不飽和單元但不為芳族(在本文中亦稱作「碳環」、「碳環狀」、「環脂族」或「環烷基」)之單環烴或雙環烴，其與分子之其餘部分具有單個連接點。除非另有規定，否則脂族基團含有1-6個脂族碳原子。在一些實施例中，脂族基團含有1-5個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基團含有1-4個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基團含有1-3個脂族碳原子，且在其他實施例中，脂族基團含有1-2個脂族碳原子。在一些實施例中，「環脂族」(或「碳環」或「環烷基」)係指完全飽和或含有一或多個不飽和單元但不為芳族之單環C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>烴，其與分子之其餘部分具有單個連接點。適合之脂族基團包括但不限於直鏈或支鏈、經取代或未經取代之烷基、烯基、炔基及其雜合物，諸如(環烷基)烷基、(環烯基)烷基或(環烷基)烯基。

**【0013】** 如本文所用，術語「橋聯雙環」係指具有至少一個橋之任何雙環系統，亦即，碳環或雜環、飽和或部分不飽和。如IUPAC所定義，「橋」為連接兩個橋頭之無分支原子鏈或原子或價鍵，其中「橋頭」為環系統中鍵結至三個或更多個骨架原子之任何骨架原子(不包括氫)。在

一些實施例中，橋聯雙環基團具有7-12個環成員及0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子。此類橋聯雙環基團在此項技術中為熟知的且包括下文所陳述之彼等基團，其中各基團在任何可取代之碳或氮原子處連接至分子之其餘部分。除非另有規定，否則橋聯雙環基團視情況經一或多個如對於脂族基團所陳述之取代基取代。另外或替代地，橋聯雙環基團之任何可取代氮視情況經取代。示例性橋聯雙環包括：



**【0014】** 術語「雜原子」意指氧、硫、氮、磷或矽中之一或多者(包括氮、硫、磷或矽之任何氧化形式；任何鹼性氮之四級化形式；或雜環之可取代氮，例如N (如在3,4-二氫-2H-吡咯基中)、NH (如在吡咯啉基中)或NR<sup>+</sup> (如在N-取代之吡咯啉基中))。

**【0015】** 如本文所用，術語「不飽和」意指一個部分具有一或多個不飽和單元。

**【0016】** 如本文所用，如本文所用之術語「部分不飽和」係指包括

至少一個雙鍵或參鍵之環部分。如本文所用，術語「部分不飽和」意欲涵蓋具有多個不飽和位點之環，但不欲包括如本文所定義之芳基或雜芳基部分。

**【0017】** 如本文所用，術語「低級烷基」係指 $C_{1-4}$ 直鏈或支鏈烷基。示例性低級烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基及三級丁基。

**【0018】** 術語「鹵素」意指F、Cl、Br或I。

**【0019】** 如本文所用，術語「芳基」係指具有總共五至十四個環成員之單環及雙環系統，其中該系統中之至少一個環為芳族且其中該系統中之各環含有三至七個環成員。術語「芳基」可與術語「芳基環」互換使用。在某些實施例中，「芳基」係指芳族環系統，包括但不限於苯基、聯苯基、萘基、蒽基及類似基團，其可帶有一或多個取代基。術語「芳基」之範疇內亦包括芳族環稠合至一或多個非芳族環之基團，諸如二氫茛基、鄰苯二甲醯亞胺基、萘二甲醯亞胺基、吡啶基或四氫萘基及類似基團。

**【0020】** 如本文所用，術語「雜芳基」與此項技術中該術語之普通含義無顯著差異，且係指具有五至十二個環原子之環狀芳族基團，其中一個環原子係選自S、O及N；零、一、二、三、四或五個環原子為獨立地選自S、O及N之額外雜原子；且其餘環原子為碳，該基團係經由環原子中之任一者連接至分子之其餘部分，諸如吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、異喹啉基及類似基團。

**【0021】** 如本文所用，術語「雜芳基」係指如下基團：其具有5至10個環原子，較佳5、6或9個環原子；具有6、10或14個在環狀陣列中共用之 $\pi$ 電子；且除碳原子外亦具有一至五個雜原子。如本文所用，術語

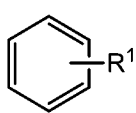
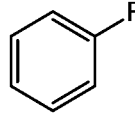
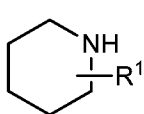
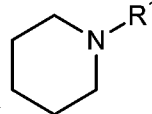
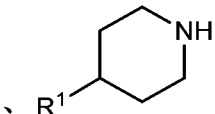
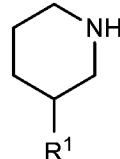
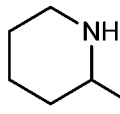


(如在N-取代之吡咯啉基中)。

**【0024】** 雜環可在產生穩定結構之任何雜原子或碳原子處連接至其側基，且環原子中之任一者可視情況經取代。此類飽和或部分不飽和雜環基之實例包括但不限於四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡咯啉基、哌啉基、吡咯啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、噁唑啉基、哌嗪基、二噁烷基、二氧雜環戊烷基、二氮雜環庚烷基、氧氮雜環庚烷基、硫氮雜環庚烷基、嗎啉基及奎寧環基(quinuclidinyl)。術語「雜環」、「雜環基」、「雜環基環」、「雜環基團」、「雜環部分」及「雜環狀基團」在本文中可互換使用，且亦包括其中雜環基環稠合至一或多個芳基、雜芳基或環脂族環之基團，諸如吲哚基、3H-吲哚基、色原烷基、啡啉基、四氫喹啉基或四氫異喹啉基，其中連接基團或連接點在雜環基環上。雜環基可為單環或雙環。

**【0025】** 另外，應了解，當兩個基團環化以形成視情況經取代之具有至少一個氮原子之雜環時，環中之氮原子在價數允許之情況下可為如下文所定義之N或N-R<sup>†</sup>。

**【0026】** 如本文所述，化合物可含有「視情況經取代之」部分。一般而言，術語「經取代」，無論前面是否有術語「視情況」，均意指化合物之指定部分之一或多個氫經適合之取代基置換。「經取代」適用於結構

中明確或隱含之一或多個氫(例如， 係指至少  ；且  係指至少  、  、  或  )。除非另有

指示，否則「視情況經取代之」基團在該基團之各可取代位置處可具有適

合之取代基，且當任何給定結構中多於一個位置可經多於一個選自指定群之取代基取代時，該取代基在每個位置處可相同或不同。本揭示案所設想之取代基之組合較佳為得以形成穩定或化學上可行之化合物之彼等。如本文所用，術語「穩定」係指當經受允許其生產、偵測及在某些實施例中其回收、純化及用於一或多種本文所揭示之目的的條件時實質上無改變之化合物。

【0027】 「視情況經取代之」基團之可取代碳原子上的適合單價取代基獨立地為鹵素； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^{\circ\circ}$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^{\circ\circ}$ ； $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^{\circ}$ ； $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\circ}$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^{\circ\circ})_2$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^{\circ\circ}$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$ ，其可經 $\text{R}^{\circ}$ 取代； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ ，其可經 $\text{R}^{\circ}$ 取代； $-\text{CH}=\text{CHPh}$ ，其可經 $\text{R}^{\circ}$ 取代； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -吡啶基，其可經 $\text{R}^{\circ}$ 取代； $-\text{NO}_2$ ； $-\text{CN}$ ； $-\text{N}_3$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^{\circ\circ})_2$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^{\circ\circ})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\circ\circ}$ ； $-\text{N}(\text{R}^{\circ\circ})\text{C}(\text{S})\text{R}^{\circ\circ}$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^{\circ\circ})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\circ\circ}_2$ ； $-\text{N}(\text{R}^{\circ\circ})\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\circ\circ}_2$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^{\circ\circ})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\circ\circ}$ ； $-\text{N}(\text{R}^{\circ\circ})\text{N}(\text{R}^{\circ\circ})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\circ\circ}$ ； $-\text{N}(\text{R}^{\circ\circ})\text{N}(\text{R}^{\circ\circ})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\circ\circ}_2$ ； $-\text{N}(\text{R}^{\circ\circ})\text{N}(\text{R}^{\circ\circ})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\circ\circ}$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\circ\circ}$ ； $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{\circ\circ}$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\circ\circ}$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^{\circ\circ}$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^{\circ\circ}_3$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\circ\circ}$ ； $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^{\circ\circ}$ ； $\text{SC}(\text{S})\text{SR}^{\circ}$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^{\circ\circ}$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\circ\circ}_2$ ； $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\circ\circ}_2$ ； $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^{\circ}$ ； $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^{\circ}$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\circ\circ}_2$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^{\circ\circ})\text{R}^{\circ\circ}$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\circ\circ}$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^{\circ\circ}$ ； $-\text{C}(\text{NOR}^{\circ\circ})\text{R}^{\circ\circ}$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^{\circ\circ}$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\circ\circ}$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{\circ\circ}$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\circ\circ}$ ； $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\circ\circ}_2$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\circ\circ}$ ； $-\text{N}(\text{R}^{\circ\circ})\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\circ\circ}_2$ ； $-\text{N}(\text{R}^{\circ\circ})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\circ\circ}$ ； $-\text{N}(\text{OR}^{\circ\circ})\text{R}^{\circ\circ}$ ； $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^{\circ\circ}_2$ ； $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^{\circ\circ}$ ； $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{\circ\circ}_2$ ； $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^{\circ\circ}_2$ ； $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\circ\circ})_2$ ； $\text{SiR}^{\circ\circ}_3$ ； $-(\text{CH}_2)_{0-4}$

$4N(R^{\circ})CN$ ； $-(C_{1-4}$ 直鏈或支鏈伸烷基) $O-N(R^{\circ})_2$ ；或 $-(C_{1-4}$ 直鏈或支鏈伸烷基) $C(O)O-N(R^{\circ})_2$ ，其中各 $R^{\circ}$ 可如下文所定義經取代且獨立地為氫、 $C_{1-6}$ 脂族基、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2$ -(5至6員雜芳基環)或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至6員飽和、部分不飽和或芳基環，或者，儘管有上述定義，但兩個獨立出現之 $R^{\circ}$ 與其間插原子一起形成具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3-12員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環，其可如下文所定義經取代。

**【0028】**  $R^{\circ}$  (或由兩個獨立出現之 $R^{\circ}$ 與其間插原子一起形成之環)上之適合單價取代基獨立地為鹵素、 $-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet\bullet}$ 、 $-(\text{鹵基}R^{\bullet\bullet})$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$ 、 $-O(\text{鹵基}R^{\bullet})$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^{\bullet}_3$ 、 $-OSiR^{\bullet}_3$ 、 $-C(O)SR^{\bullet}$ 、 $-(C_{1-4}$ 直鏈或支鏈伸烷基) $C(O)OR^{\bullet}$ 或 $-SSR^{\bullet}$ ，其中各 $R^{\bullet}$ 未經取代或在前置有「鹵基」之情況下僅經一或多個鹵素取代，且係獨立地選自 $C_{1-4}$ 脂族基、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳基環。 $R^{\circ}$ 之飽和碳原子上之適合二價取代基包括 $=O$ 及 $=S$ 。

**【0029】** 「視情況經取代之」基團之飽和碳原子上的適合二價取代基包括以下： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^*_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ 或 $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$ ，其中各獨立出現之 $R^*$ 係選自氫、可如下文所定義經取代之 $C_{1-6}$ 脂族基或未經取代之具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳基環。結合至式I化合物及其亞類之「視情況經取代之」基團之鄰



位可取代碳的適合二價取代基包括： $-\text{O}(\text{CR}^*)_{2-3}\text{O}-$ ，其中各獨立出現之 $\text{R}^*$ 係選自氫、可如下文所定義經取代之 $\text{C}_{1-6}$ 脂族基或未經取代之具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳基環。

**【0030】**  $\text{R}^*$ 之脂族基團上之適合取代基包括鹵素、 $-\text{R}^*$ 、 $-(\text{鹵基}\text{R}^*)$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^*$ 、 $-\text{O}(\text{鹵基}\text{R}^*)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^*$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^*$ 、 $-\text{NR}^*_2$ 或 $-\text{NO}_2$ ，其中各 $\text{R}^*$ 未經取代或在前置有「鹵基」之情況下僅經一或多個鹵素取代，且獨立地為 $\text{C}_{1-4}$ 脂族基、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳基環。

**【0031】** 「視情況經取代之」基團之可取代氮上的適合取代基包括 $-\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{NR}^\dagger_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$ 或 $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$ ；其中各 $\text{R}^\dagger$ 獨立地為氫、可如下文所定義經取代之 $\text{C}_{1-6}$ 脂族基、未經取代之 $-\text{OPh}$ 或未經取代之具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳基環，或者，儘管有上述定義，但兩個獨立出現之 $\text{R}^\dagger$ 與其間插原子一起形成未經取代之具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3-12員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環。

**【0032】**  $\text{R}^\dagger$ 之脂族基團上之適合取代基獨立地為鹵素、 $-\text{R}^*$ 、 $-(\text{鹵基}\text{R}^*)$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^*$ 、 $-\text{O}(\text{鹵基}\text{R}^*)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^*$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^*$ 、 $-\text{NR}^*_2$ 或 $-\text{NO}_2$ ，其中各 $\text{R}^*$ 未經取代或在前置有「鹵基」之情況下僅經一或多個鹵素取代，且獨立地為 $\text{C}_{1-4}$ 脂族基、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳基環。

【0033】如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指在合理醫學判斷之範疇內適合用於與人類及低等動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應及類似反應，且與合理效益/風險比相稱之彼等鹽。醫藥學上可接受之鹽在此項技術中為熟知的。舉例而言，S. M. Berge等人在J. *Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19中詳細描述醫藥學上可接受之鹽，該文獻以引用之方式併入本文中。醫藥學上可接受之鹽包括衍生自適合之無機及有機酸及鹼之彼等。醫藥學上可接受之無毒酸加成鹽之實例為胺基與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸)或與有機酸(諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸)或藉由使用此項技術中所用之其他方法(諸如離子交換)形成之鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及類似鹽。

【0034】衍生自適當鹼之鹽包括鹼金屬、鹼土金屬、銨及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 鹽。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉、鋰、鉀、鈣、鎂及類似鹽。其他醫藥學上可接受之鹽適當時包括使用相對離子形成之無毒銨、四級銨

及胺陽離子，諸如鹵化物、氫氧化物、羧酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、低級烷基磺酸鹽及芳基磺酸鹽。

**【0035】** 除非另有說明，否則本文所描繪之結構亦意欲包括結構之所有異構物(例如，鏡像異構物、非鏡像異構物及幾何(或構形))形式；例如，各不對稱中心之R及S構型、Z及E雙鍵異構物以及Z及E構形異構物。因此，本發明化合物之單一立體化學異構物以及鏡像異構物、非鏡像異構物及幾何(或構形)混合物在本揭示案之範疇內。除非另有說明，否則所有互變異構形式均在本揭示案之範疇內。另外，除非另有說明，否則本揭示案亦包括不同之處僅為一或多個同位素富集原子之存在的化合物。舉例而言，具有本發明結構且包括氘或氚置換氫或<sup>13</sup>C或<sup>14</sup>C富集碳置換碳之化合物在本揭示案之範疇內。此類化合物可用作例如分析工具、生物檢定中之探針或根據本揭示案之治療劑。在一些實施例中，本揭示案之化合物包含一或多個氘原子。

**【0036】** 本揭示案所設想之取代基及變數之組合僅為得以形成穩定化合物之彼等。如本文所用，術語「穩定」係指化合物具有足以允許製造之穩定性且在可用於本文詳述之目的(例如，向個體治療性或預防性投與)的足夠時間段維持化合物之完整性。

**【0037】** 在本文中對變數之任何定義中列舉之化學基團的敘述包括將彼變數定義為任何單個基團或所列基團之組合。在本文中對變數之實施例的敘述包括作為任何單個實施例或與任何其他實施例或其部分組合之實施例。

**【0038】** 如本文所用，術語「生物樣品」包括但不限於細胞培養物或其提取物；自動物(例如，哺乳動物)或其提取物獲得之活檢材料；及血

液、唾液、尿液、糞便、精液、淚液或其他體液或其提取物；或其純化型式。舉例而言，術語「生物樣品」係指自任何活生物體獲得、排泄或分泌之任何固體或流體樣品，該活生物體包括單細胞微生物(諸如細菌及酵母)及多細胞生物體(諸如植物及動物，例如脊椎動物或哺乳動物，且尤其為健康或明顯健康之人類個體或受待診斷或研究之疾患或疾病影響之人類患者)。生物樣品可呈任何形式，包括固體材料，諸如組織、細胞、細胞團塊、細胞提取物、細胞勻漿或細胞級分；或活檢體，或生物流體。生物流體可自任何部位獲得(例如，血液、唾液(或含有頰細胞之漱口水)、淚液、血漿、血清、尿液、膽汁、精液、腦脊髓液、羊水、腹膜液及胸膜液或其細胞、房水或玻璃體液或任何身體分泌物)、漏出液、滲出物(例如，自膿腫或任何其他感染或發炎部位獲得之流體)，或自關節(例如，正常關節或受諸如類風濕性關節炎、骨關節炎、痛風或敗血性關節炎之疾病影響之關節)獲得之流體。生物樣品可自任何器官或組織(包括活檢或屍檢樣本)獲得，或可包含細胞(無論為初級細胞抑或培養細胞)或由任何細胞、組織或器官調節之培養基。生物樣品亦可包括組織切片，例如出於組織學目的而獲取之冷凍切片。生物樣品亦包括生物分子之混合物，包括藉由細胞或組織勻漿之部分或完全分級產生之蛋白質、脂質、碳水化合物及核酸。儘管樣品較佳自人類個體獲取，但生物樣品可來自任何動物、植物、細菌、病毒、酵母等。如本文所用，術語動物係指處於任何發育階段之人類以及非人類動物，包括例如哺乳動物、鳥類、爬行動物、兩棲動物、魚類、蠕蟲及單細胞。細胞培養物及活組織樣品視為複數種動物。在某些示例性實施例中，非人類動物為哺乳動物(例如，嚙齒動物、小鼠、大鼠、兔、猴、犬、貓、綿羊、牛、靈長類動物或豬)。動物可為基因轉殖動物

或人類純系。必要時，可對生物樣品進行初步處理，包括初步分離技術。

**【0039】** 如本文所用，「與TEAD相關之疾病或病症」或替代地「TEAD介導之疾病或病症」意指TEAD或其突變體已知或疑似在其中起作用之任何疾病或其他有害疾患。

**【0040】** 如本文所用，術語「個體」意指哺乳動物且包括人類及動物個體，諸如家畜(例如，馬、犬、貓等)。術語「個體」及「患者」可互換使用。在一些實施例中，「患者」或「個體」意指動物，較佳為哺乳動物，且最佳為人類。

**【0041】** 術語「醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑」係指不破壞與其一起調配之化合物之藥理學活性的無毒載劑、佐劑或媒劑。可用於本文所述之組合物中的醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑包括但不限於離子交換劑；氧化鋁；硬脂酸鋁；卵磷脂；血清蛋白，諸如人血清白蛋白；緩衝物質，諸如磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物；水；鹽；或電解質，諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠體二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啉酮、基於纖維素之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。可與載劑材料組合以產生單一劑型中之組合物的本文所述化合物之量將取決於所治療之宿主、特定投與模式等而變化。

**【0042】** 如本文所用，表述「單位劑型」係指適於待治療個體之所提供之化合物及/或其組合物的物理離散單位。然而，應了解，活性劑(亦即，本文所述之化合物及組合物)之總日用量將由主治醫師在合理醫學判斷之範疇內決定。用於任何特定個體(亦即，患者)或生物體之特定有效劑

量水準將取決於多種因素，包括所治療之病症及病症之嚴重性；所採用之特定活性劑之活性；所採用之特定組合物；個體之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；所採用之特定活性劑之投與時間、投與途徑及排泄速率；治療持續時間；及醫學領域中所熟知之類似因素。

**【0043】** 如本文所用，術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術。

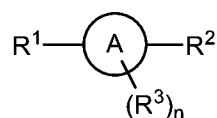
**【0044】** 如本文所用，「治療有效量」意指引發所需生物反應之物質(例如，治療劑、組合物及/或調配物)之量。在一些實施例中，物質之治療有效量為當作為給藥方案之一部分向罹患或易患疾病、病症及/或疾患之個體投與時，足以治療、診斷、預防疾病、病症及/或疾患及/或延遲其發作的量。如一般熟習此項技術者應了解，物質之有效量可取決於諸如所需生物學終點、待遞送之物質、靶細胞或組織等因素而變化。舉例而言，用以治療疾病、病症及/或疾患之調配物中所提供之化合物的有效量為減輕、改善、緩解、抑制、預防疾病、病症及/或疾患、延遲其發作、降低其嚴重性及/或降低其一或多種症狀或特徵之發生率的量。在一些實施例中，「治療有效量」為足以治療TEAD介導之疾病或病症之一或多種症狀的所提供之化合物或含有所提供之化合物之組合物的至少最小量。

**【0045】** 如本文所用，術語「治療法」、「治療」及「治療中」係指部分或完全減輕、抑制、延遲發作、預防、改善及/或緩解如本文所述之病症或疾患或病症或疾患之一或多種症狀。在一些實施例中，可在一或多種症狀已出現後投與治療。在一些實施例中，術語「治療」包括預防或停止疾病或病症之進展。在其他實施例中，可在無症狀之情況下投與治

療。舉例而言，可在症狀發作前(例如，鑒於症狀史及/或鑒於遺傳或其他易感因素)向易感個體投與治療。在症狀已消退後亦可繼續治療，例如，以預防或延遲其複發。因此，在一些實施例中，術語「治療」包括預防疾病或病症之反復或複發。

### 3. 示例性實施例之描述：

【0046】 在一些實施例中，本揭示案提供式I化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的9至13員雙環或三環雜芳基環；

R<sup>1</sup> 為鹵素、OR、N(R)<sub>2</sub>、CN、C(O)R、C(O)OR、C(O)N(R)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、C(O)N(R)SO<sub>2</sub>R、OC(O)R、N(R)C(O)R、N(R)SO<sub>2</sub>R或視情況經取代之基團，該基團係選自C<sub>1-6</sub>脂族基，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；

R<sup>2</sup> 為OR、N(R)<sub>2</sub>或視情況經取代之基團，該基團係選自C<sub>1-6</sub>脂族基，3至6員飽和或部分不飽和碳環，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和3至7員單環雜環，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和6至10員雙環雜環，具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至11員螺環雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；

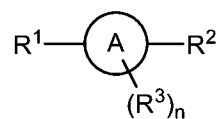
R<sup>3</sup> 為鹵素、OR、N(R)<sub>2</sub>、CN、C(O)R、C(O)OR、C(O)N(R)<sub>2</sub>、

$\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}$ 或視情況經取代之基團，該基團係選自 $\text{C}_{1-6}$ 脂族基，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；

各 $\text{R}$ 獨立地為氫或視情況經取代之基團，該基團係選自 $\text{C}_{1-6}$ 脂族基，3至6員飽和或部分不飽和碳環，4至6員飽和或部分不飽和橋聯雙環或螺環碳環，具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和3至6員雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；且

$n$ 為0、1或2。

【0047】 在一個態樣中，本揭示案提供式I'化合物：



I'

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的9至13員雙環或三環雜芳基環；

$\text{R}^1$ 為鹵素、 $\text{OR}$ 、 $\text{N}(\text{R})_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{L}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $\text{SON}(\text{R})\text{R}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}$ 、 $\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 或視情況經取代之基團，該基團係選自 $\text{C}_{1-6}$ 脂族基，3至6員飽和或部分不飽和碳環，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；

L為視情況經取代之二價直鏈 $\text{C}_{2-12}$ 烴鏈，其中L之1-4個碳原子視情況



且獨立地經選自-O-或-N(R)-之基團置換；

$R^2$ 為OR、N(R)<sub>2</sub>或視情況經取代之基團，該基團係選自C<sub>1-6</sub>脂族基，3至6員飽和或部分不飽和碳環，4至12員飽和或部分不飽和橋聯雙環碳環，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和3至7員單環雜環，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和6至10員雙環雜環，具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至11員螺環雜環，苯基，具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環，及具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員橋聯雙環雜環；

$R^3$ 為側氧基、鹵素、OR、N(R)<sub>2</sub>、SR、CN、C(O)R、C(O)OR、C(O)N(R)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、OC(O)R、N(R)C(O)R、N(R)SO<sub>2</sub>R或視情況經取代之基團，該基團係選自C<sub>1-6</sub>脂族基，3至6員飽和或部分不飽和碳環，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；

各R獨立地為氫或視情況經取代之基團，該基團係選自C<sub>1-6</sub>脂族基，3至6員飽和或部分不飽和碳環，4至6員飽和或部分不飽和橋聯雙環或螺環碳環，具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和3至6員雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；

同一氮原子上之兩個R基團可與其所連接之原子一起形成視情況經取代之具有0-1個選自氮、氧及硫之額外雜原子的飽和或部分不飽和3至6員雜環；且

n為0、1或2。

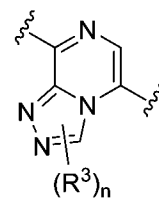
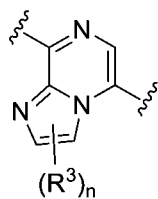
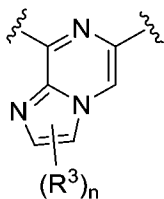
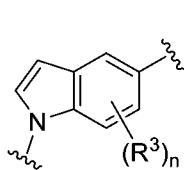
**【0048】** 如上文一般定義，環A為具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的9至13員雙環或三環雜芳基環。

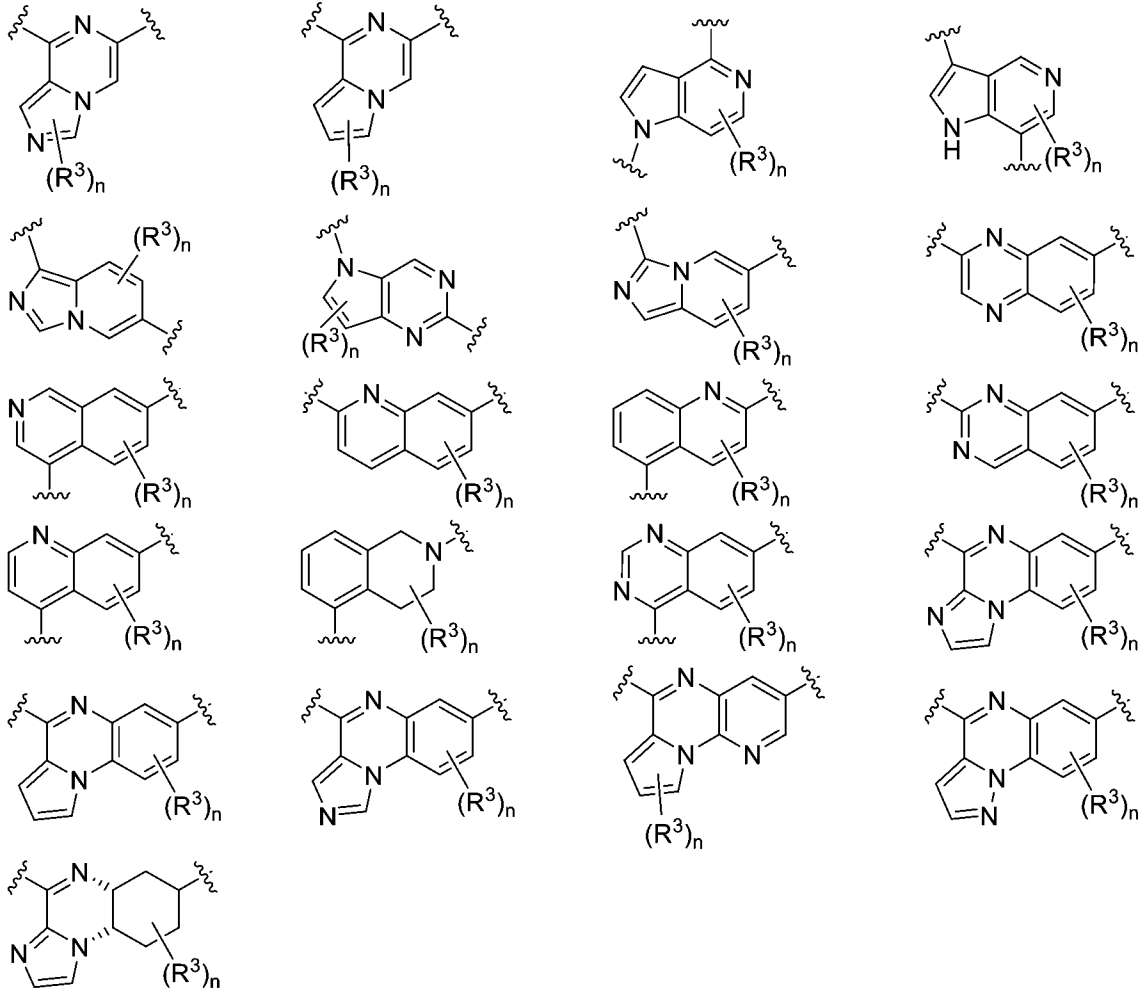
**【0049】** 在一些實施例中，環A為具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的9員雙環雜芳基環。在一些實施例中，環A為具有1-4個氮原子之9員雙環雜芳基環。在一些實施例中，環A為具有1-3個氮原子之9員雙環雜芳基環。在一些實施例中，環A為具有2-4個氮原子之9員雙環雜芳基環。在一些實施例中，環A為具有2-3個氮原子之9員雙環雜芳基環。

**【0050】** 在一些實施例中，環A為具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的10員雙環雜芳基環。在一些實施例中，環A為具有1-4個氮原子之10員雙環雜芳基環。在一些實施例中，環A為具有1-2個氮原子之10員雙環雜芳基環。在一些實施例中，環A為具有1-3個氮原子之10員雙環雜芳基環。

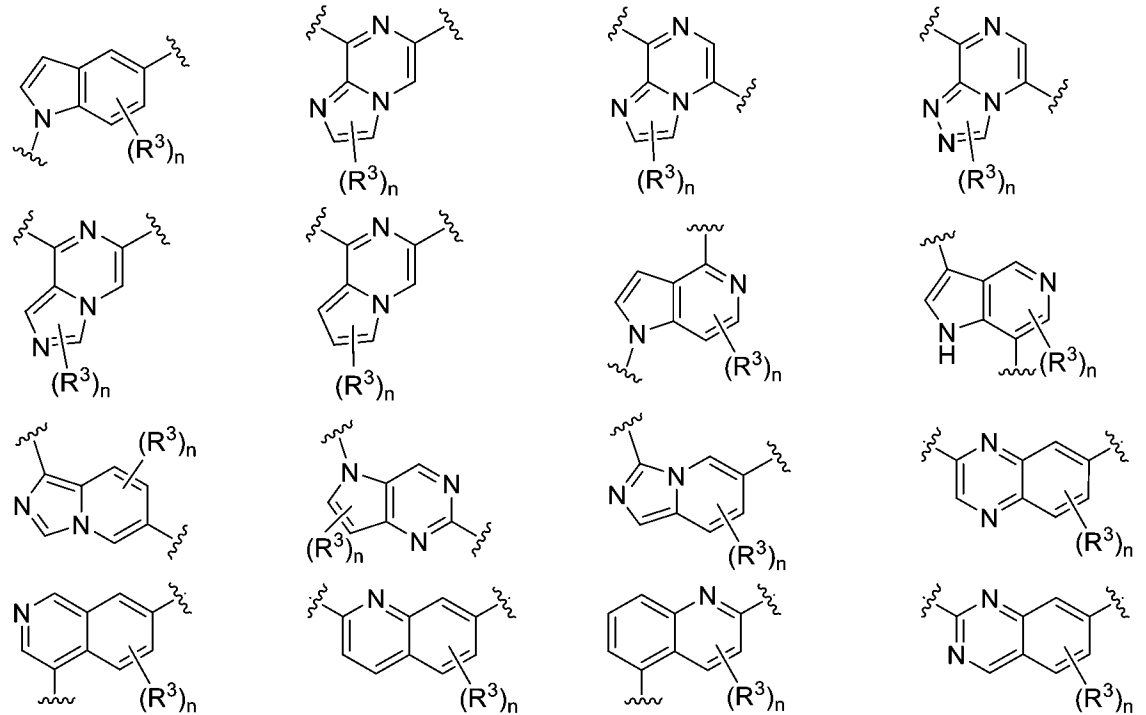
**【0051】** 在一些實施例中，環A為具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的13員三環雜芳基環。在一些實施例中，環A為具有1-4個氮原子之13員三環雜芳基環。在一些實施例中，環A為具有1-3個氮原子之13員三環雜芳基環。在一些實施例中，環A為具有2-3個氮原子之13員三環雜芳基環。

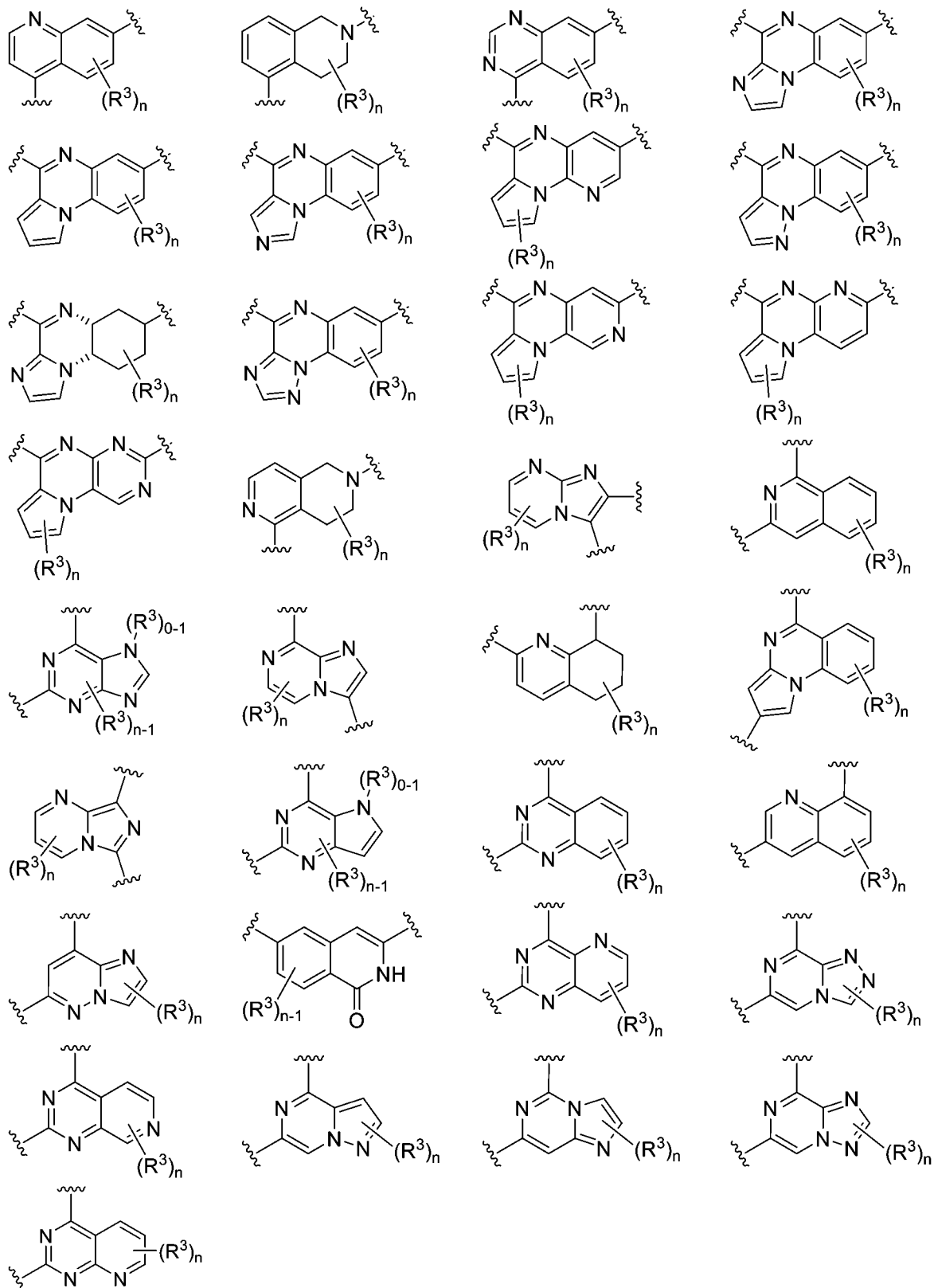
**【0052】** 在一些實施例中，環A係選自





【0053】 在一些實施例中，環A係選自





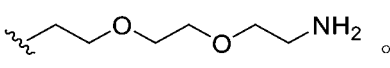
【0054】 如上文一般定義， $R^1$  為鹵素、OR、 $N(R)_2$ 、CN、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)N(R)_2$ 、 $SO_2N(R)_2$ 、 $C(O)N(R)SO_2R$ 、 $OC(O)R$ 、 $N(R)C(O)R$ 、 $N(R)SO_2R$  或視情況經取代之基團，該基團係選自  $C_{1-6}$  脂族

基，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環。在一些實施例中， $R^1$ 係選自鹵素、OR、 $N(R)_2$ 、CN、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)N(R)_2$ 、 $SO_2N(R)_2$ 、 $C(O)N(R)SO_2R$ 、 $OC(O)R$ 、 $N(R)C(O)R$ 及 $N(R)SO_2R$ 。在一些實施例中， $R^1$ 係選自鹵素、OR及 $N(R)_2$ 。在一些實施例中， $R^1$ 係選自 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)N(R)_2$ 、 $SO_2N(R)_2$ 及 $C(O)N(R)SO_2R$ 。在一些實施例中， $R^1$ 係選自 $OC(O)R$ 、 $N(R)C(O)R$ 及 $N(R)SO_2R$ 。

**【0055】** 在一些實施例中， $R^1$ 為鹵素、OR、 $N(R)_2$ 、CN、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)N(R)_2$ 、 $C(O)N(R)L$ 、 $SO_2R$ 、 $SO_2N(R)_2$ 、 $SON(R)R$ 、 $C(O)N(R)SO_2R$ 、 $OC(O)R$ 、 $N(R)C(O)R$ 、 $N(R)SO_2R$ 、 $N(R)C(O)N(R)_2$ 或視情況經取代之基團，該基團係選自 $C_{1-6}$ 脂族基，3至6員飽和或部分不飽和碳環，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環。在一些實施例中， $R^1$ 係選自OR、CN、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)N(R)_2$ 、 $C(O)N(R)L$ 、 $SO_2R$ 、 $N(R)C(O)R$ 、 $C(O)N(R)SO_2R$ 、 $N(R)SO_2R$ 、 $N(R)C(O)N(R)_2$ 或視情況經取代之基團，該基團係選自 $C_{1-6}$ 脂族基，3至6員飽和或部分不飽和碳環，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環。

**【0056】** 在一些實施例中， $R^1$ 為鹵素、OR、 $N(R)_2$ 、CN、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)N(R)_2$ 、 $SO_2R$ 、 $SO_2N(R)_2$ 、 $SON(R)R$ 、 $C(O)N(R)SO_2R$ 、 $OC(O)R$ 、 $N(R)C(O)R$ 、 $N(R)SO_2R$ 、 $N(R)C(O)N(R)_2$ 或視情況經取代之基團，該基團係選自 $C_{1-6}$ 脂族基，3至6員飽和或部分不飽和碳環，具有1-

2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環。

【0057】 在一些實施例中， $R^1$ 為鹵素。在一些實施例中， $R^1$ 為OR。在一些實施例中， $R^1$ 為 $N(R)_2$ 。在一些實施例中， $R^1$ 為CN。在一些實施例中， $R^1$ 為 $C(O)R$ 。在一些實施例中， $R^1$ 為 $C(O)OR$ 。在一些實施例中， $R^1$ 為 $C(O)N(R)_2$ 。在一些實施例中， $R^1$ 為 $SO_2N(R)_2$ 。在一些實施例中， $R^1$ 為 $C(O)N(R)SO_2R$ 。在一些實施例中， $R^1$ 為 $OC(O)R$ 。在一些實施例中， $R^1$ 為 $N(R)C(O)R$ 。在一些實施例中， $R^1$ 為 $N(R)SO_2R$ 。在一些實施例中， $R^1$ 為 $SO_2R$ 。在一些實施例中， $R^1$ 為 $SON(R)R$ 。在一些實施例中， $R^1$ 為 $N(R)C(O)N(R)_2$ 。在一些實施例中， $R^1$ 為 $C(O)N(R)L$ ，其中L為視情況經取代之二價直鏈 $C_{2-12}$ 烴鏈，其中L之1-4個碳原子視情況且獨立地經選自-O-或-N(R)-之基團置換。在一些此類實施例中，L為二價直鏈 $C_{6-12}$ 烴鏈，其中L之1-4個碳原子視情況且獨立地經選自-O-或-N(R)-之基團置換。在一些此類實施例中，L為 。

【0058】 在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之3至6員飽和或部分不飽和碳環。在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之環丙基。在一些實施例中， $R^1$ 係選自視情況經取代之基團，該基團係選自 $C_{1-6}$ 脂族基，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環。在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之 $C_{1-6}$ 脂族基。在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之 $C_{1-4}$ 脂族基。在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之 $C_{1-2}$ 脂族基。在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經-CN、 $-R^\circ$ 、 $-OR^\circ$ 、 $-C(O)OR^\circ$ 、 $-N(R^\circ)C(O)R^\circ$ 、 $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ 取代之 $C_{1-2}$ 脂族基，其中 $R^\circ$ 係選自氫、 $C_1$ -

6脂族基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員雜芳基環。在一些此類實施例中， $R^\circ$ 係選自氫、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ，及具有1-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員雜芳基環。

**【0059】** 在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^\circ$ 、 $-\text{OR}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ 取代之 $\text{C}_{1-2}$ 脂族基，其中 $R^\circ$ 係選自氫、 $\text{C}_{1-6}$ 脂族基，及具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳基環。在一些此類實施例中， $R^\circ$ 係選自氫、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ，及具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳基環。

**【0060】** 在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之具有1個選自氮、氧及硫之雜原子的3員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之具有1個選自氮、氧及硫之雜原子的4員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之具有1個選自氮、氧及硫之雜原子的5員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之具有2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之具有2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員部分不飽和雜環。在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之具有2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的6員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之氧雜環丁烷基。在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之氮雜環丁烷基。在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之吡咯啉基。在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之哌啉基。在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之哌啶基。

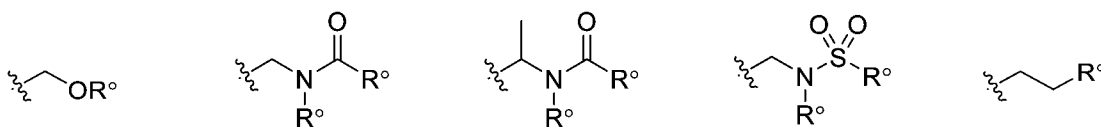
之哌嗪基。

【0061】 在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之苯基。

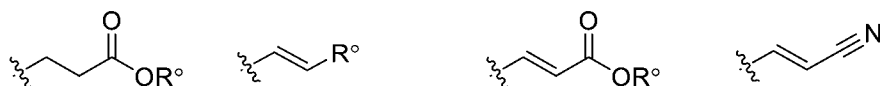
【0062】 在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環。在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員雜芳基環。在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之具有2-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員雜芳基環。在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之四唑基。在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之噁二唑基。在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之咪唑基。在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之三唑基。

【0063】 在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之具有1-2個氮原子之6員雜芳基環。在一些實施例中， $R^1$ 係選自吡啶基、嘧啶基或吡嗪基。

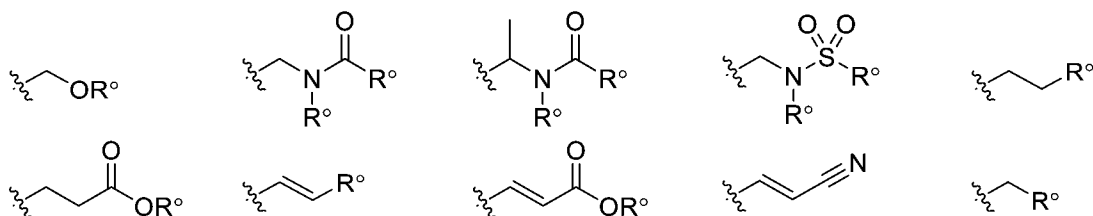
【0064】 在一些實施例中， $R^1$ 係選自由以下組成之群： $OR$ 、 $CN$ 、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)N(R)_2$ 、 $N(R)C(O)R$ 、 $C(O)N(R)SO_2R$ 、 $N(R)SO_2R$ 或視情況經取代之基團，該基團係選自 $C_{1-6}$ 脂族基及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環。在一些此類實施例中， $R^1$ 係選自由以下組成之群： $OR$ 、 $CN$ 、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)N(R)_2$ 、 $N(R)C(O)R$ 、 $C(O)N(R)SO_2R$ 、 $N(R)SO_2R$ ，視情況經取代之具有2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員飽和或部分不飽和雜環，視情況經取代之具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環，或選自以下之基團：







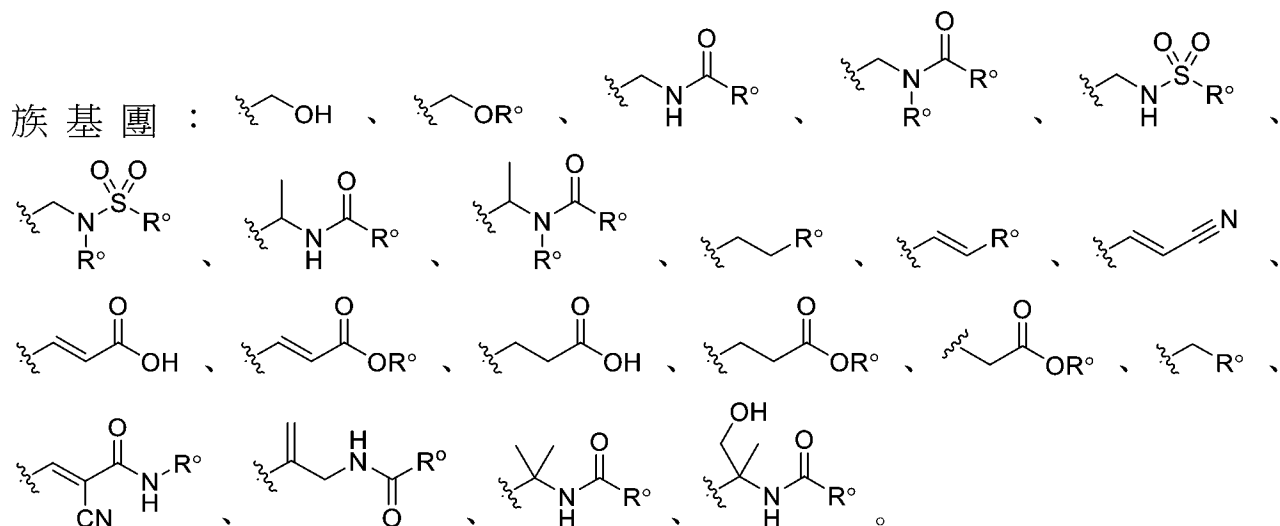
【0065】 在一些實施例中， $R^1$ 係選自由以下組成之群：OR、CN、C(O)R、C(O)OR、C(O)N(R)<sub>2</sub>、N(R)C(O)R、C(O)N(R)SO<sub>2</sub>R、N(R)SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>或視情況經取代之基團，該基團係選自C<sub>1-6</sub>脂族基，3至6員飽和或部分不飽和碳環，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環。在一些此類實施例中， $R^1$ 係選自由以下組成之群：OR、CN、C(O)R、C(O)OR、C(O)N(R)<sub>2</sub>、N(R)C(O)R、C(O)N(R)SO<sub>2</sub>R、N(R)SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>，視情況經取代之環丙基環，視情況經取代之具有1-2個獨立選自氮、氧及硫之雜原子的4至6員飽和或部分不飽和雜環，視情況經取代之具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環，或選自以下之基團：



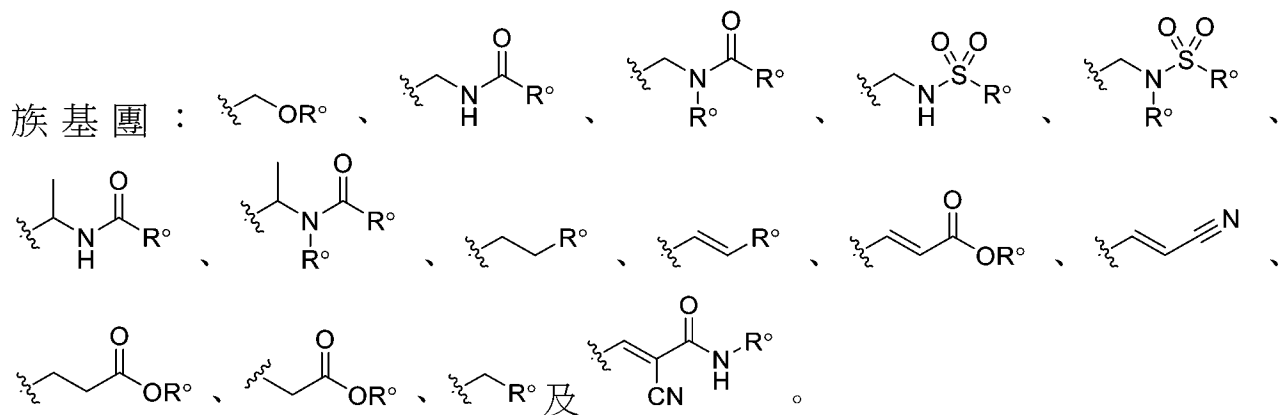
【0066】 在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之選自以下之C<sub>1-2</sub>脂族基團：

及

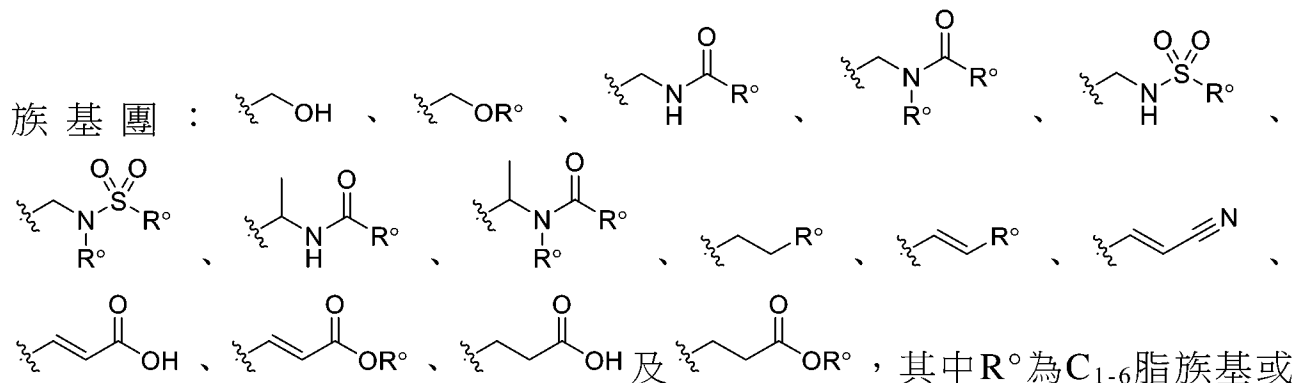
【0067】 在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之選自以下之C<sub>1-3</sub>脂



【0068】 在一些實施例中， $R^1$  為視情況經取代之選自以下之  $C_{1-2}$  脂



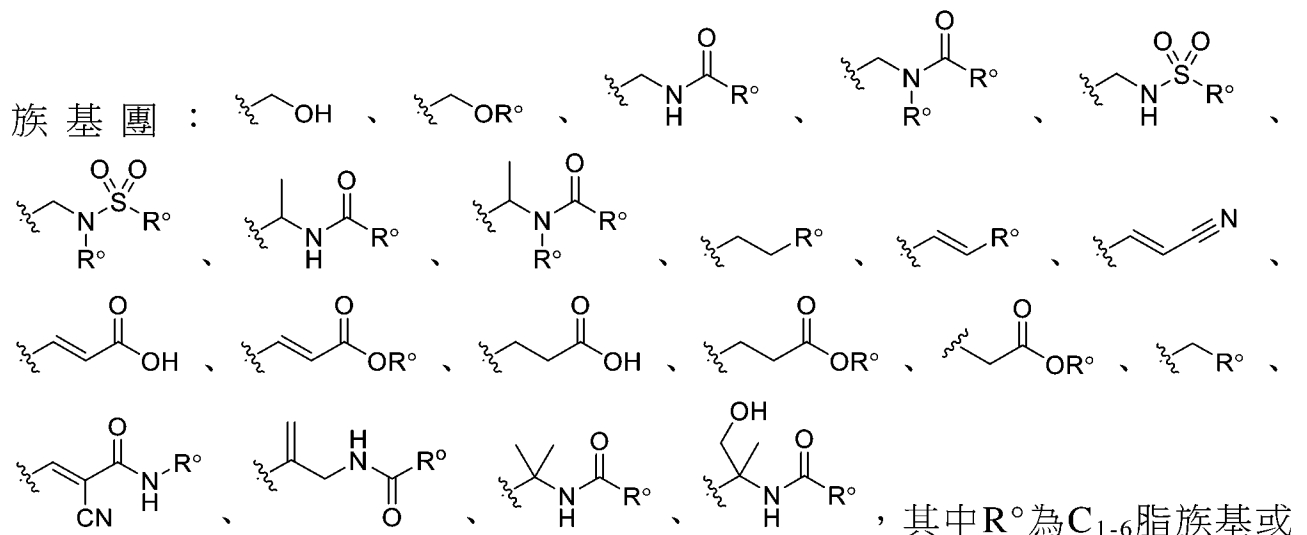
【0069】 在一些實施例中， $R^1$  為視情況經取代之選自以下之  $C_{1-2}$  脂



其中  $R^\circ$  為  $C_{1-6}$  脂族基或具有 0-4 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的 5-6 員飽和、部分不飽和或芳基環，其中  $R^\circ$  視情況經鹵素、 $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$ 、 $-(\text{鹵基}R^\bullet)$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$ 、 $-O(\text{鹵基}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$ 、-

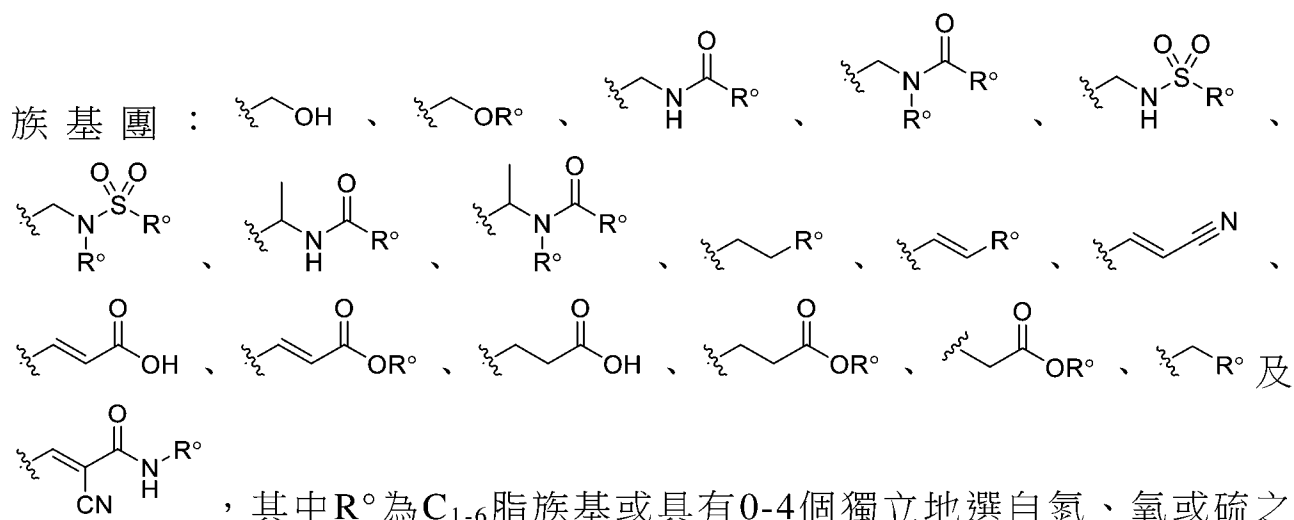
$(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^{\bullet 2}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SiR}^{\bullet 3}$ 、 $-\text{OSiR}^{\bullet 3}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\bullet$ 、 $-(\text{C}_{1-4}\text{直鏈或支鏈伸烷基})\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 或 $-\text{SSR}^\bullet$ 取代，其中各 $\text{R}^\bullet$ 未經取代或在前置有「鹵基」之情況下僅經一或多個鹵素取代，且係獨立地選自 $\text{C}_{1-4}$ 脂族基、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳基環。在一些此類實施例中， $\text{R}^\circ$ 為視情況經鹵素、 $-\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{鹵基}\text{R}^\bullet)$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{O}(\text{鹵基}\text{R}^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\bullet$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^\bullet$ 及 $-\text{NR}^{\bullet 2}$ 取代之 $\text{C}_{1-6}$ 脂族基。

【0070】 在一些實施例中， $\text{R}^1$ 為視情況經取代之選自以下之 $\text{C}_{1-3}$ 脂

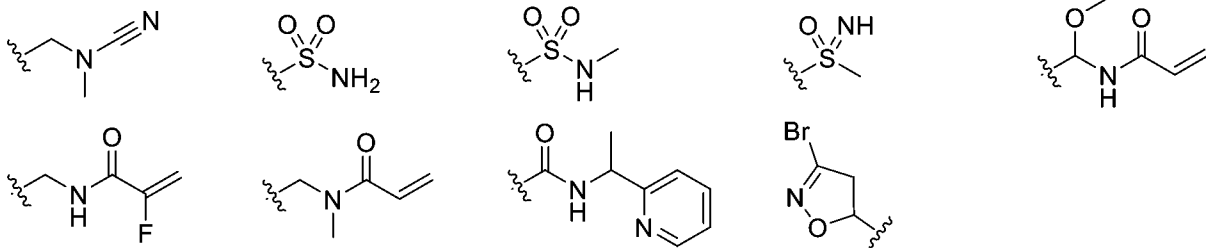


素取代，且係獨立地選自 $C_{1-4}$ 脂族基、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳基環。在一些此類實施例中， $R^\circ$ 為視情況經鹵素、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{鹵基}R^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(\text{鹵基}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^\bullet$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 及 $-NR^\bullet_2$ 取代之 $C_{1-6}$ 脂族基。

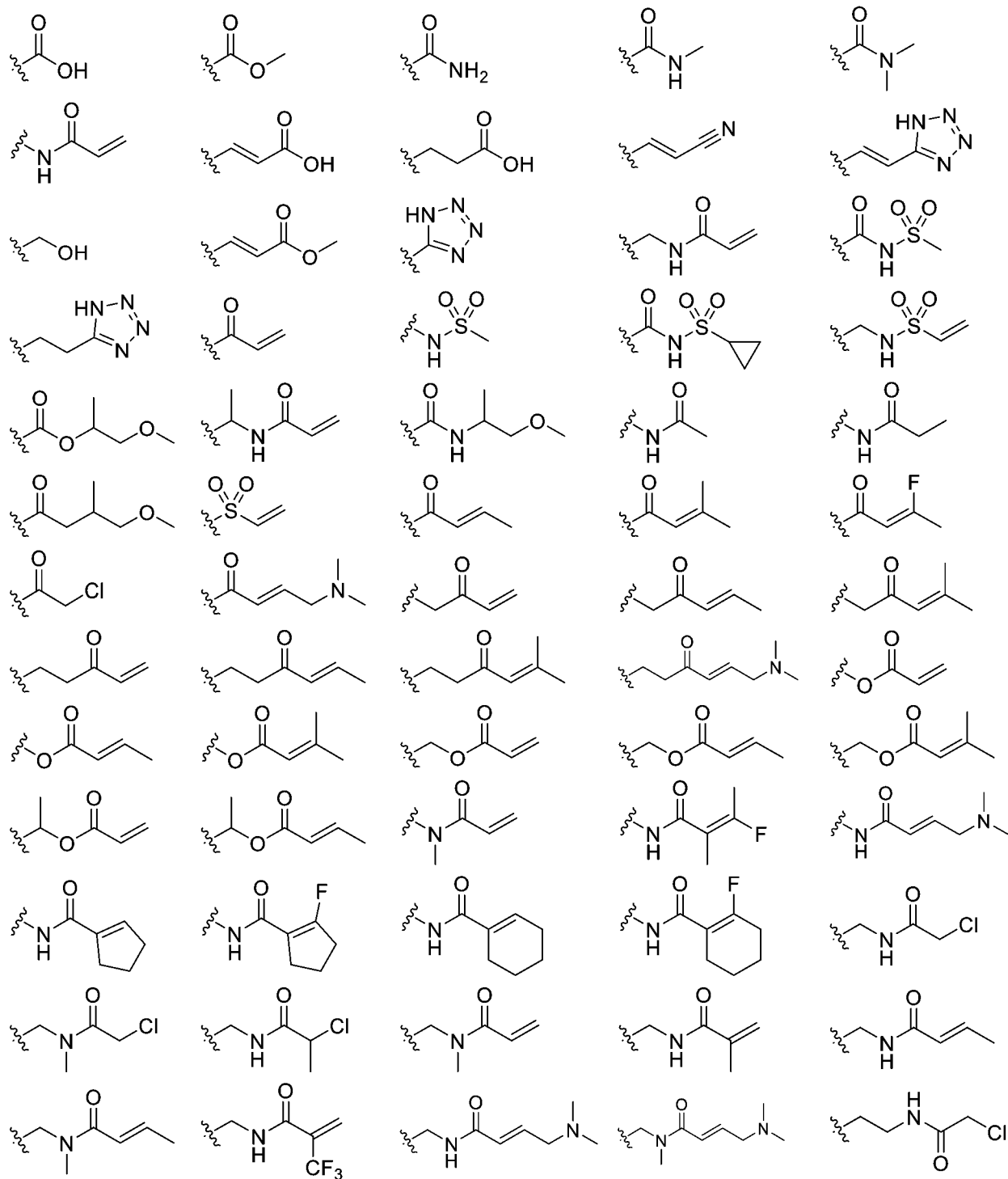
【0071】 在一些實施例中， $R^1$ 為視情況經取代之選自以下之 $C_{1-2}$ 脂

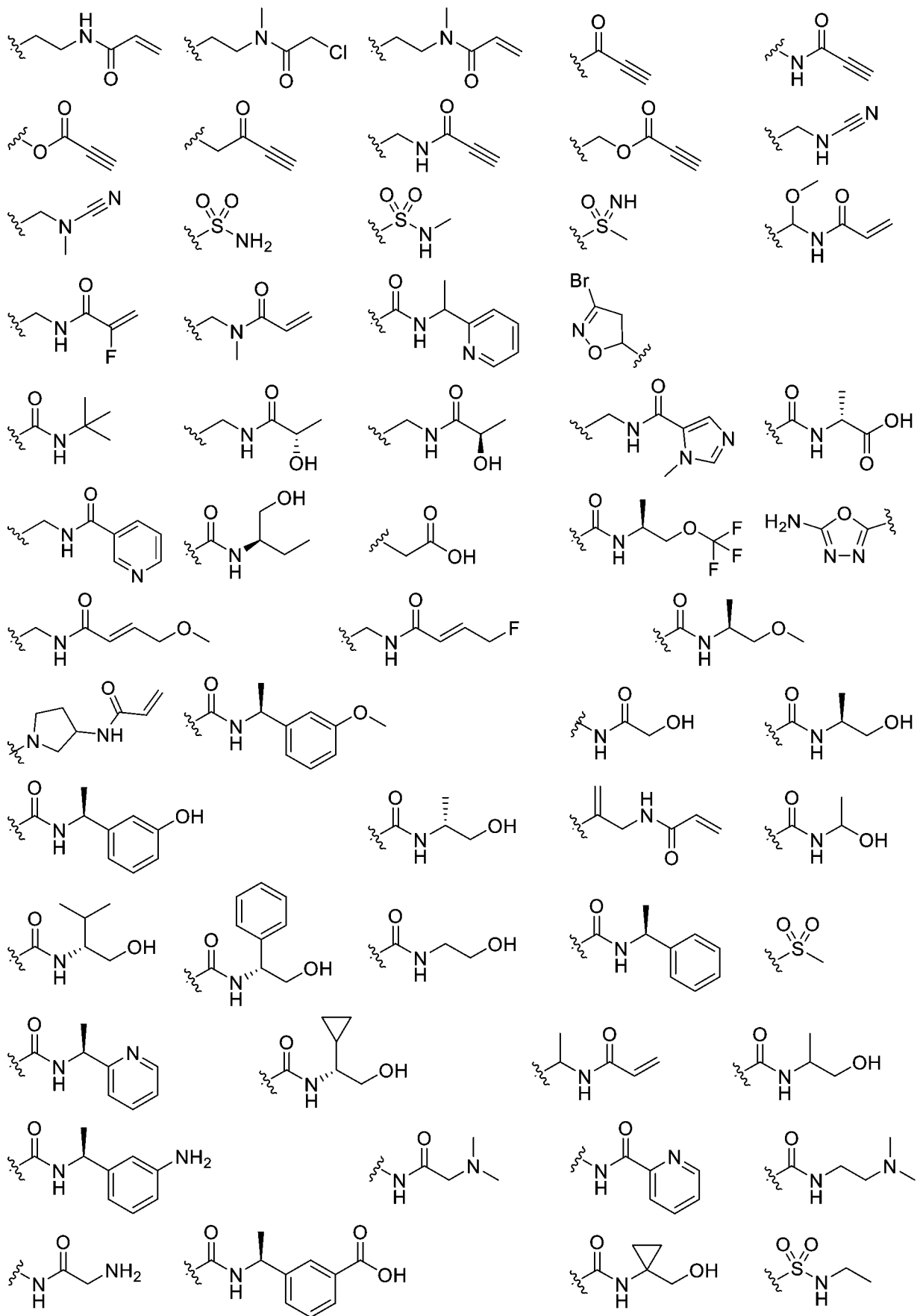


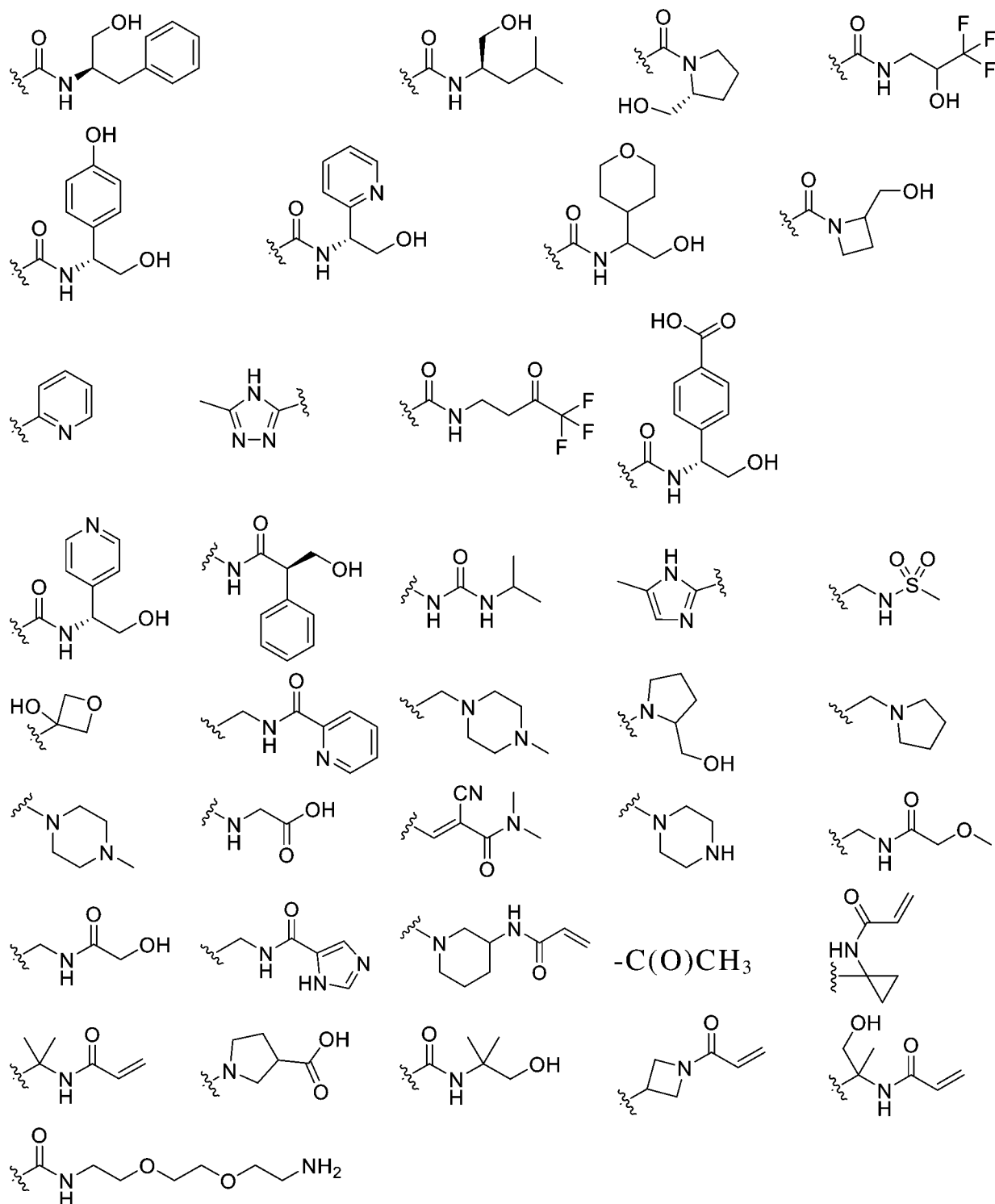




【0073】 在一些實施例中， $R^1$ 係選自-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、







【0074】 如上文一般定義， $R^2$ 為OR、 $N(R)_2$ 或視情況經取代之基團，該基團係選自 $C_{1-6}$ 脂族基，3至6員飽和或部分不飽和碳環，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和3至7員單環雜環，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和6至10員雙



環雜環，具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至11員螺環雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環。在一些實施例中， $R^2$ 為OR或 $N(R)_2$ 。在一些實施例中， $R^2$ 為 $N(R)_2$ 。在一些實施例中， $R^2$ 為OR。

**【0075】** 在一些實施例中， $R^2$ 為OR、 $N(R)_2$ 或視情況經取代之基團，該基團係選自 $C_{1-6}$ 脂族基，3至6員飽和或部分不飽和碳環，4至12員飽和或部分不飽和橋聯雙環碳環，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和3至7員單環雜環，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和6至10員雙環雜環，具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至11員螺環雜環，苯基，具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環，及具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員橋聯雙環雜環。

**【0076】** 在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之基團，該基團係選自 $C_{1-6}$ 脂族基，3至6員飽和或部分不飽和碳環，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和3至7員單環雜環，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和6至10員雙環雜環，具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至11員螺環雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環。

**【0077】** 在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之苯基。在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經鹵素、CN、 $R^\circ$ 或 $OR^\circ$ 取代之苯基。在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經鹵素、CN、 $R^\circ$ 、 $OR^\circ$ 取代之苯基，其中 $R^\circ$ 為 $C_{1-6}$ 脂族基或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳基環。在一些實施例中， $R^\circ$ 視情況經鹵素或-(鹵基 $R^\bullet$ )取代，其中 $R^\bullet$

為C<sub>1-4</sub>脂族基。在一些實施例中，R<sup>o</sup>視情況經-CF<sub>3</sub>取代。

**【0078】** 在一些實施例中，R<sup>2</sup>為視情況經取代之C<sub>1-6</sub>脂族基。在一些實施例中，R<sup>2</sup>為C<sub>1-6</sub>脂族基。在一些實施例中，R<sup>2</sup>為C<sub>1-3</sub>脂族基。在一些實施例中，R<sup>2</sup>為C<sub>4-6</sub>脂族基。在一些實施例中，R<sup>2</sup>為C<sub>5-6</sub>脂族基。在一些此類實施例中，R<sup>2</sup>為3,3-二甲基丁-1-炔基。

**【0079】** 在一些實施例中，R<sup>2</sup>為視情況經R<sup>o</sup>取代之C<sub>1-6</sub>脂族基。在一些此類實施例中，R<sup>o</sup>為具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至6員飽和、部分不飽和或芳基環。在一些此類實施例中，R<sup>o</sup>為苯基。在一些實施例中，R<sup>2</sup>為視情況經R<sup>o</sup>取代之C<sub>1-4</sub>脂族基。在一些實施例中，R<sup>2</sup>為視情況經R<sup>o</sup>取代之C<sub>1-2</sub>脂族基。在一些實施例中，R<sup>2</sup>為視情況經R<sup>o</sup>取代之C<sub>1-2</sub>脂族基，其中R<sup>o</sup>為視情況經R<sup>•</sup>取代之苯基。在一些此類實施例中，R<sup>•</sup>為C<sub>1-4</sub>脂族基。

**【0080】** 在一些實施例中，R<sup>2</sup>為視情況經取代之3至6員飽和或部分不飽和碳環。在一些實施例中，R<sup>2</sup>為視情況經取代之3員飽和或部分不飽和碳環。在一些實施例中，R<sup>2</sup>為視情況經取代之4員飽和或部分不飽和碳環。在一些實施例中，R<sup>2</sup>為視情況經取代之5員飽和或部分不飽和碳環。在一些實施例中，R<sup>2</sup>為視情況經取代之6員飽和或部分不飽和碳環。在一些實施例中，R<sup>2</sup>為視情況經取代之環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在一些實施例中，R<sup>2</sup>為3至6員飽和或部分不飽和碳環，其中該碳環視情況經R<sup>o</sup>取代。在一些此類實施例中，R<sup>o</sup>為C<sub>1-6</sub>脂族基或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳基環。在一些實施例中，R<sup>2</sup>為3至6員飽和或部分不飽和碳環，其中該碳環視情況經R<sup>o</sup>取代，其中R<sup>o</sup>為C<sub>1-6</sub>脂族基或苯基。

【0081】 在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之雙環戊基。

【0082】 在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和3至7員單環雜環。在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之具有1個選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和3員單環雜環。在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之具有1個選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和4員單環雜環。在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之具有1個選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和5員單環雜環。在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和6員單環雜環。在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和7員單環雜環。在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和5至6員單環雜環。在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之具有1個選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和6員單環雜環。在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之具有2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和6員單環雜環。在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之吡咯啉基、哌啉基、四氫哌喃基、哌嗪基或嗎啉基。在一些實施例中， $R^2$ 為具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和3至7員單環雜環，其中該雜環視情況經選自鹵素及 $R^\circ$ 之基團取代。在一些此類實施例中， $R^\circ$ 為視情況經鹵素取代之 $C_{1-6}$ 脂族基。

【0083】 在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和6至10員雙環雜環。在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之具有1個選自氮、氧及硫之雜原子的飽和

或部分不飽和6至10員雙環雜環。在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和6員雙環雜環。在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和7員雙環雜環。在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和8員雙環雜環。在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和9員雙環雜環。在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和10員雙環雜環。在一些實施例中， $R^2$ 為具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和6至10員雙環雜環，其中該雜環視情況經鹵素或 $R^\circ$ 取代。在一些此類實施例中， $R^\circ$ 為視情況經鹵素取代之 $C_{1-6}$ 脂族基。

**【0084】** 在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至11員螺環雜環。在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至11員螺環雜環。在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8員螺環雜環。在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的9員螺環雜環。在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的10員螺環雜環。在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的11員螺環雜環。在一些實施例中， $R^2$ 為具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至11員螺環雜環，其中該螺環視情況經選自鹵素及 $R^\circ$ 之基團取代。在一些此類實施例中， $R^\circ$ 為視情況經鹵

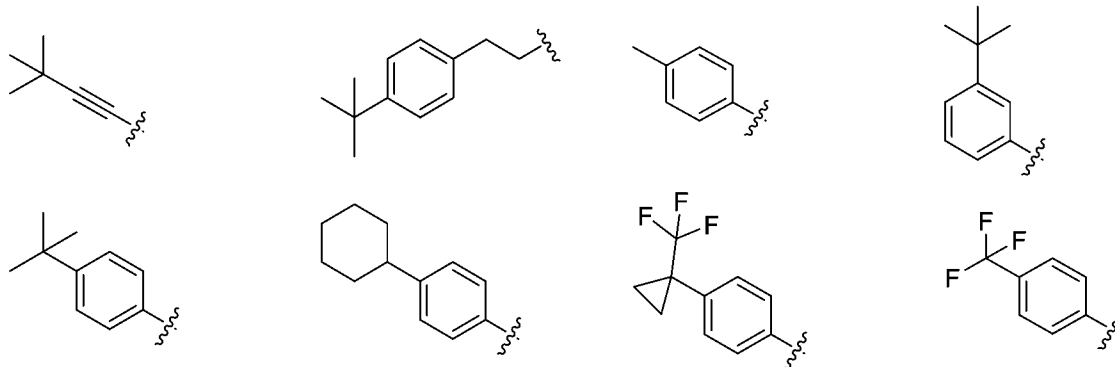
素取代之 $C_{1-6}$ 脂族基。

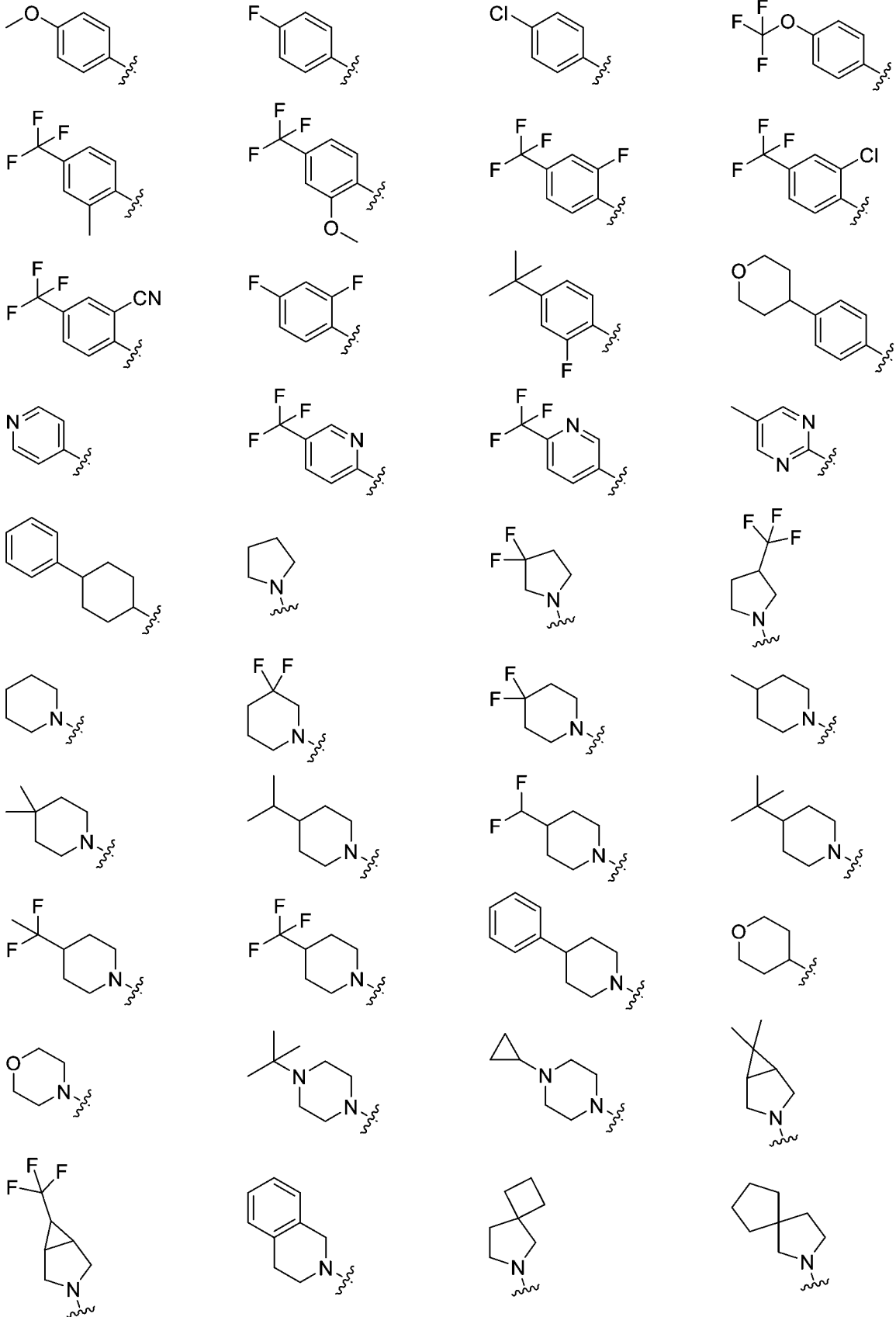
【0085】 在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環。在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員雜芳基環。在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之具有1-2個氮原子之6員雜芳基環。在一些此類實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之吡啶基或嘧啶基。在一些實施例中， $R^2$ 為具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環，其中該雜芳基環視情況經 $R^\circ$ 取代。在一些此類實施例中， $R^\circ$ 為 $C_{1-6}$ 脂族基。

【0086】 在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員橋聯雙環雜環。在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的9員橋聯雙環雜環。在一些實施例中， $R^2$ 為視情況經取代之具有1個氮雜原子之9員橋聯雙環雜環。

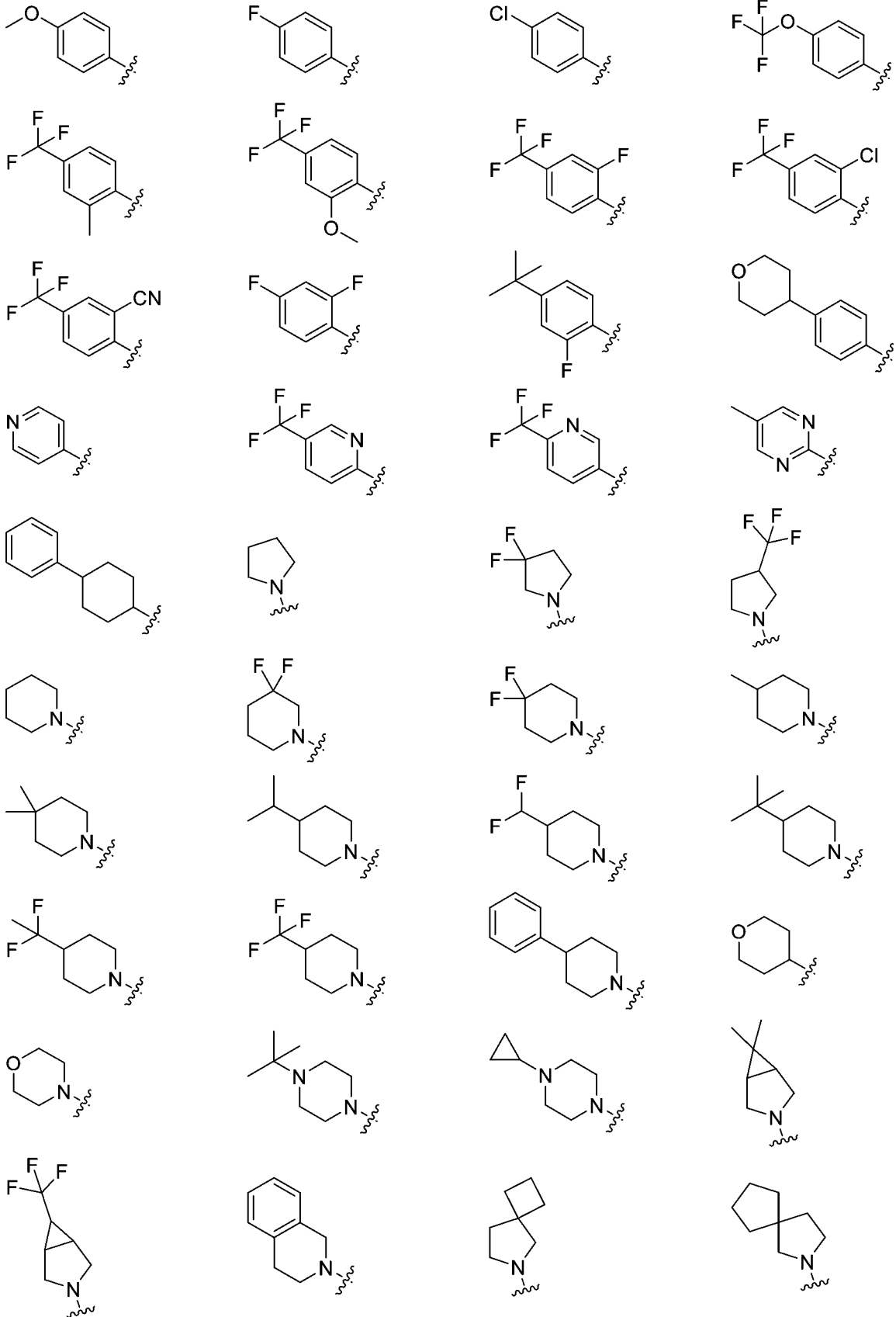
【0087】 在一些實施例中， $R^2$ 為OR或 $N(R)_2$ 。在一些此類實施例中，R為視情況經取代之 $C_{1-6}$ 脂族基或苯基。

【0088】 在一些實施例中， $R^2$ 係選自由以下組成之群：環丙基、環丁基、環己基、三氟甲基、苯基、

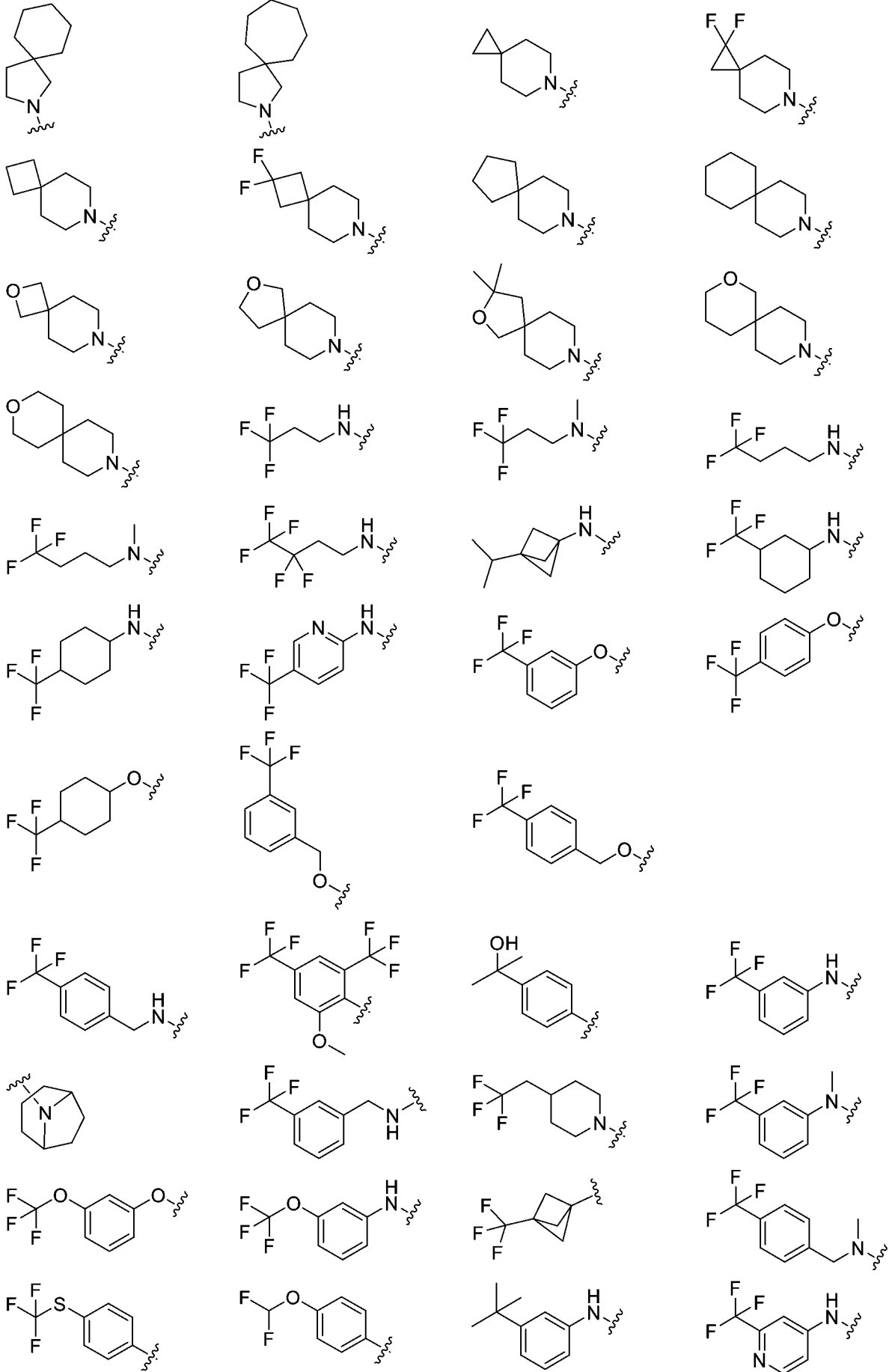


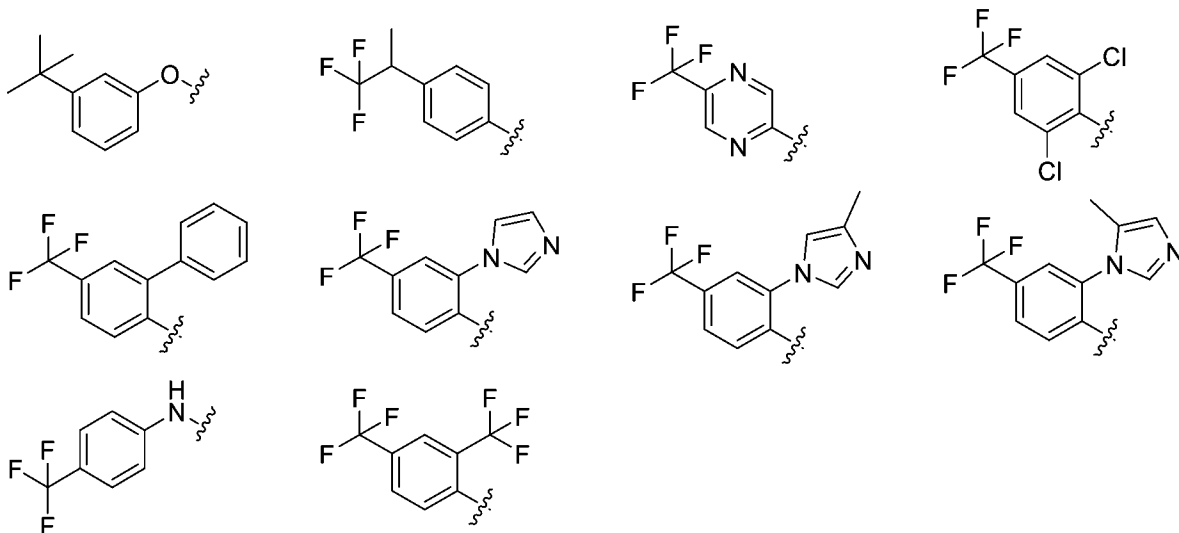












【0090】 如上文一般定義， $R^3$ 為鹵素、OR、 $N(R)_2$ 、CN、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)N(R)_2$ 、 $SO_2N(R)_2$ 、 $OC(O)R$ 、 $N(R)C(O)R$ 、 $N(R)SO_2R$ 或視情況經取代之基團，該基團係選自 $C_{1-6}$ 脂族基，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環。在一些實施例中， $R^3$ 係選自鹵素、OR、 $N(R)_2$ 、CN、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)N(R)_2$ 、 $SO_2N(R)_2$ 、 $OC(O)R$ 、 $N(R)C(O)R$ 及 $N(R)SO_2R$ 。在一些實施例中， $R^3$ 為鹵素。在一些實施例中， $R^3$ 係選自OR及 $N(R)_2$ 。在一些實施例中， $R^3$ 為OR。在一些實施例中， $R^3$ 為OH。在一些實施例中， $R^3$ 為 $OCH_3$ 。在一些實施例中， $R^3$ 為 $OCF_2H$ 。在一些實施例中， $R^3$ 為O-環丙基。在一些實施例中， $R^3$ 為 $OC(CH_3)_2$ 。在一些實施例中， $R^3$ 為 $OCH_2CH_3$ 。在一些實施例中， $R^3$ 為 $OCH_2$ -環丙基。在一些實施例中， $R^3$ 係選自CN、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)N(R)_2$ 及 $SO_2N(R)_2$ 。在一些實施例中， $R^3$ 係選自CN、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)N(R)_2$ 、SR及 $SO_2N(R)_2$ 。在一些實施例中， $R^3$ 係選自 $OC(O)R$ 、 $N(R)C(O)R$ 及 $N(R)SO_2R$ 。在一些實施例中， $R^3$ 為 $N(R)C(O)R$ 。在一些實施例中， $R^3$ 為 $NHC(O)R$ 。在一些實施例中， $R^3$ 為

$\text{NHC(O)CH=CH}_2$ 。在一些實施例中， $\text{R}^3$ 為 $\text{C(O)CH}_3$ 。在一些實施例中， $\text{R}^3$ 為 $\text{N(R)}_2$ 。在一些實施例中， $\text{R}^3$ 為 $\text{NH}_2$ 或 $\text{N(CH}_3)_2$ 。

**【0091】** 在一些實施例中， $\text{R}^3$ 為視情況經取代之基團，該基團係選自 $\text{C}_{1-6}$ 脂族基，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環。在一些實施例中， $\text{R}^3$ 為視情況經取代之 $\text{C}_{1-6}$ 脂族基。在一些實施例中， $\text{R}^3$ 為視情況經取代之 $\text{C}_{1-4}$ 脂族基。在一些實施例中， $\text{R}^3$ 為視情況經取代之 $\text{C}_{1-2}$ 脂族基。在一些實施例中， $\text{R}^3$ 為視情況經鹵素取代之 $\text{C}_{1-6}$ 脂族基。在一些實施例中， $\text{R}^3$ 係選自 $\text{CH}_3$ 及 $\text{CF}_3$ 。在一些實施例中， $\text{R}^3$ 為 $\text{CCH}$ 或 $\text{C(CH}_3)_2$ 。在一些實施例中， $\text{R}^3$ 為視情況經 $\text{OR}^\circ$ 取代之 $\text{C}_{1-6}$ 脂族基。在一些實施例中， $\text{R}^3$ 為 $\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。

**【0092】** 在一些實施例中， $\text{R}^3$ 為視情況經取代之具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中， $\text{R}^3$ 為視情況經取代之具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至6員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中， $\text{R}^3$ 為視情況經取代之具有1個選自氮、氧及硫之雜原子的3至5員飽和或部分不飽和雜環。在一些實施例中， $\text{R}^3$ 為視情況經取代之具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的6員飽和或部分不飽和雜環。

**【0093】** 在一些實施例中， $\text{R}^3$ 為視情況經取代之具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環。在一些實施例中， $\text{R}^3$ 為視情況經取代之具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員雜芳基環。在一些實施例中， $\text{R}^3$ 為視情況經取代之具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的6員雜芳基環。

【0094】 在一些實施例中， $R^3$ 為側氧基、鹵素、OR、 $N(R)_2$ 、SR、CN、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)N(R)_2$ 、 $SO_2N(R)_2$ 、 $OC(O)R$ 、 $N(R)C(O)R$ 、 $N(R)SO_2R$ 或視情況經取代之基團，該基團係選自 $C_{1-6}$ 脂族基，3至6員飽和或部分不飽和碳環，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環。

【0095】 在一些實施例中， $R^3$ 為CN。

【0096】 在一些實施例中， $R^3$ 為SR。

【0097】 在一些實施例中， $R^3$ 為視情況經取代之3至6員飽和或部分不飽和碳環。在一些實施例中， $R^3$ 為視情況經取代之環丙基。

【0098】 如上文一般定義，各R獨立地為氫或視情況經取代之基團，該基團係選自 $C_{1-6}$ 脂族基，3至6員飽和或部分不飽和碳環，4至6員飽和或部分不飽和橋聯雙環或螺環碳環，具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和3至6員雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環。在一些實施例中，R為氫。在一些實施例中，R為視情況經取代之基團，該基團係選自 $C_{1-6}$ 脂族基，3至6員飽和或部分不飽和碳環，4至6員飽和或部分不飽和橋聯雙環或螺環碳環，具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和3至6員雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環。

【0099】 在一些實施例中，同一氮原子上之兩個R基團可與其所連接之原子一起形成視情況經取代之具有0-1個選自氮、氧及硫之額外雜原子的飽和或部分不飽和3至6員雜環。在一些實施例中，同一氮原子上之兩

個R基團可與其所連接之原子一起形成視情況經取代之具有0-1個選自氮、氧及硫之額外雜原子的飽和3至6員雜環。在一些實施例中，同一氮原子上之兩個R基團可與其所連接之原子一起形成視情況經取代之具有0-1個選自氮、氧及硫之額外雜原子的飽和3員雜環。在一些實施例中，同一氮原子上之兩個R基團可與其所連接之原子一起形成視情況經取代之具有0-1個選自氮、氧及硫之額外雜原子的飽和4員雜環。在一些實施例中，同一氮原子上之兩個R基團可與其所連接之原子一起形成視情況經取代之具有0-1個選自氮、氧及硫之額外雜原子的飽和5員雜環。在一些實施例中，同一氮原子上之兩個R基團可與其所連接之原子一起形成視情況經取代之具有0-1個選自氮、氧及硫之額外雜原子的飽和6員雜環。

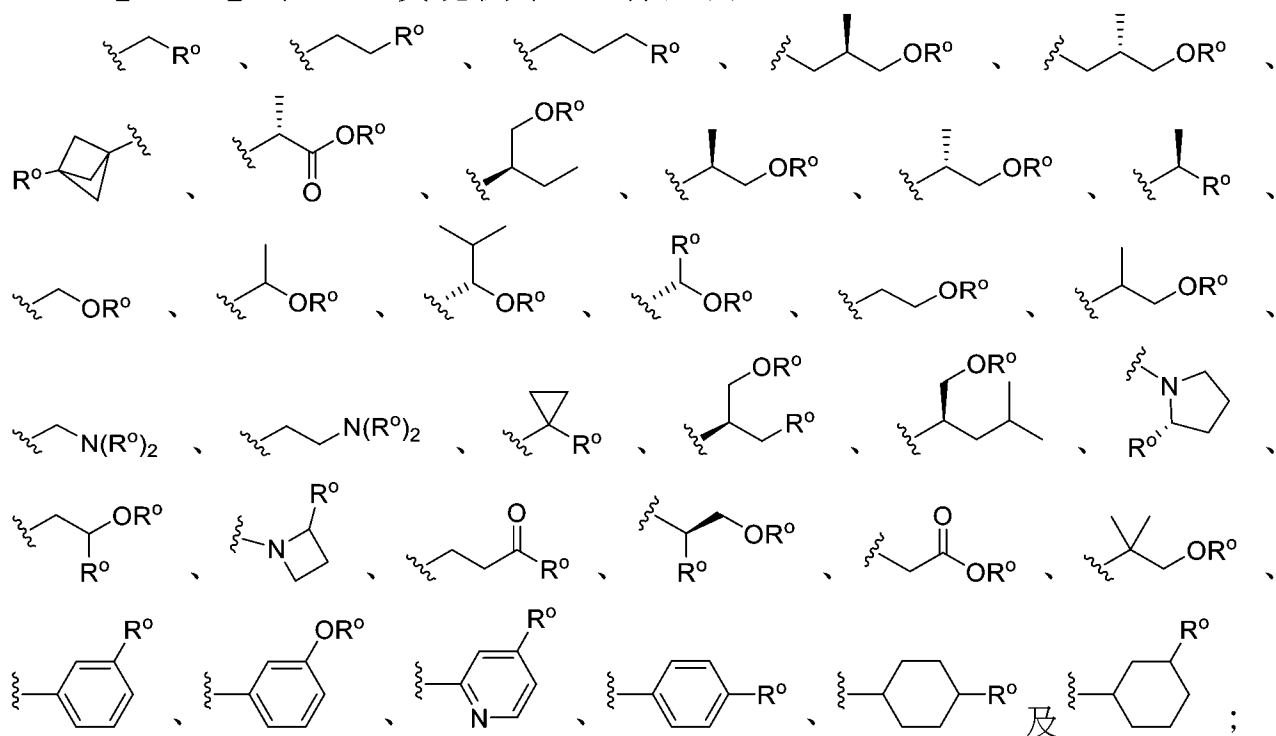
**【0100】** 在一些實施例中，R為視情況經取代之C<sub>1-6</sub>脂族基。在一些實施例中，R為C<sub>1-6</sub>脂族基。在一些實施例中，R為C<sub>1-4</sub>脂族基。在一些實施例中，R為C<sub>1-2</sub>脂族基。在一些實施例中，R係選自CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、環丙基及CH=CH<sub>2</sub>。在一些實施例中，R係選自CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、環丙基、CH=CH<sub>2</sub>、異丙基及三級丁基。

**【0101】** 在一些實施例中，R為視情況經鹵素、R°或OR°取代之C<sub>1-6</sub>脂族基。在一些實施例中，R為視情況經鹵素、R°或OR°取代之C<sub>1-4</sub>脂族基。在一些此類實施例中，R°為C<sub>1-6</sub>脂族基或視情況經-(鹵基R<sup>••</sup>)取代之苯基，其中R<sup>••</sup>為C<sub>1-4</sub>脂族基。

**【0102】** 在一些實施例中，R為視情況經鹵素、R°、OR°、N(R°)<sub>2</sub>或C(O)OR°取代之C<sub>1-6</sub>脂族基。在一些此類實施例中，各R°獨立地為氫、C<sub>1-6</sub>脂族基、苯基或具有0-4個獨立地選自氮、氧、或硫之雜原子且視情況經-(鹵基R<sup>••</sup>)、OH、OR<sup>••</sup>、NH<sub>2</sub>、C(O)OH取代之5至6員飽和、部分不

飽和或芳基環，其中R<sup>••</sup>為C<sub>1-4</sub>脂族基。

【0103】 在一些實施例中，R係選自：



其中R<sup>°</sup>為氫、C<sub>1-6</sub>脂族基或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳基環，其中R<sup>°</sup>視情況經鹵素、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>R<sup>•</sup>、-(鹵基R<sup>•</sup>)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>OR<sup>•</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>CH(OR<sup>•</sup>)<sub>2</sub>、-O(鹵基R<sup>•</sup>)、-CN、-N<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)R<sup>•</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)OR<sup>•</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>SR<sup>•</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>SH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NHR<sup>•</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NR<sup>•2</sup>、-NO<sub>2</sub>、-SiR<sup>•3</sup>、-OSiR<sup>•3</sup>、-C(O)SR<sup>•</sup>、-(C<sub>1-4</sub>直鏈或支鏈伸烷基)C(O)OR<sup>•</sup>或-SSR<sup>•</sup>取代，其中各R<sup>•</sup>未經取代或在前置有「鹵基」之情況下僅經一或多個鹵素取代，且係獨立地選自C<sub>1-4</sub>脂族基、-CH<sub>2</sub>Ph、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph或具有0-4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5-6員飽和、部分不飽和或芳基環。在一些此類實施例中，R<sup>°</sup>為視情況經鹵素、-R<sup>•</sup>、-(鹵基R<sup>•</sup>)、-OH、-OR<sup>•</sup>、-O(鹵基R<sup>•</sup>)、-CN、-C(O)R<sup>•</sup>、-C(O)OH、-C(O)OR<sup>•</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>•</sup>及-NR<sup>•2</sup>取代之C<sub>1-6</sub>脂族基。

【0104】 在一些實施例中，R為視情況經取代之3至6員飽和或部分不飽和碳環。在一些實施例中，R為視情況經取代之3至6員飽和或部分不飽和碳環。在一些實施例中，R為視情況經取代之4至6員飽和或部分不飽和碳環。在一些實施例中，R為視情況經取代之6員飽和或部分不飽和碳環。在一些實施例中，R為視情況經R°取代之6員飽和或部分不飽和碳環。在一些此類實施例中，R°為視情況經鹵素取代之C<sub>1-6</sub>脂族基。在一些實施例中，R為視情況經R°取代之6員飽和或部分不飽和碳環，其中R°為視情況經鹵素取代之C<sub>1-6</sub>脂族基。

【0105】 在一些實施例中，R為視情況經R°或-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>OR°取代之3員飽和或部分不飽和碳環，其中R°為氫或C<sub>1-6</sub>脂族基。

【0106】 在一些實施例中，R為視情況經取代之4至6員飽和或部分不飽和橋聯雙環或螺環碳環。在一些實施例中，R為視情況經取代之4至6員飽和橋聯雙環碳環。

【0107】 在一些實施例中，R為視情況經取代之具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和3至6員雜環。在一些實施例中，R為視情況經取代之苯基。在一些實施例中，R為視情況經R°取代之苯基。在一些此類實施例中，R°為視情況經鹵素取代之C<sub>1-6</sub>脂族基。

【0108】 在一些實施例中，R為視情況經取代之具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和4至5員雜環。在一些實施例中，R為具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子且視情況經R°或-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>OR°取代之飽和或部分不飽和4至5員雜環，其中R°為氫或C<sub>1-6</sub>脂族基。

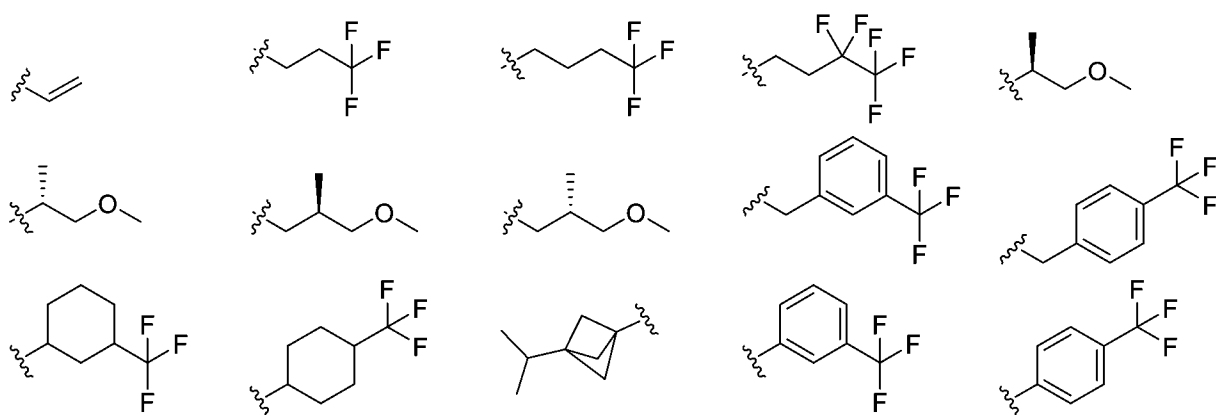
【0109】 在一些實施例中，R為視情況經R°或OR°取代之苯基。在

一些此類實施例中， $R^\circ$ 為視情況經鹵素取代之 $C_{1-6}$ 脂族基。

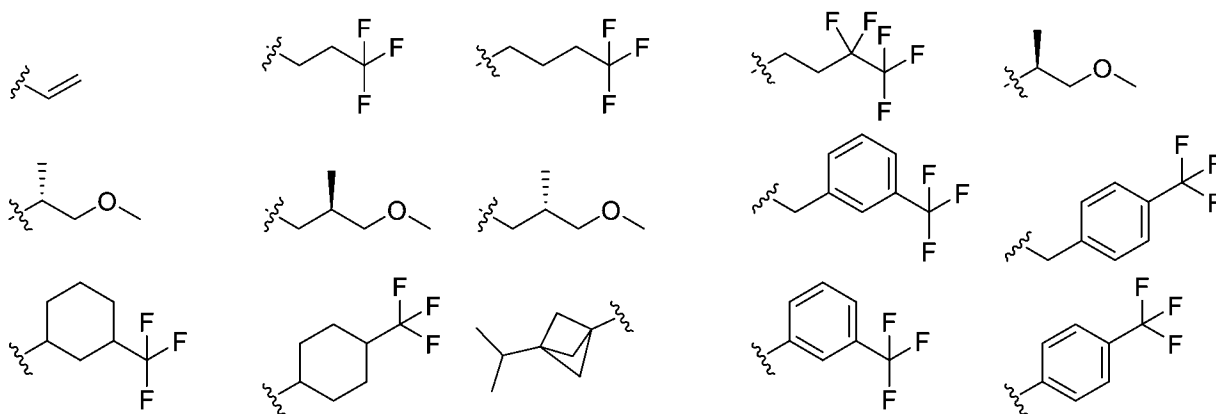
**【0110】** 在一些實施例中， $R$ 為視情況經取代之具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環。在一些實施例中， $R$ 為視情況經取代之具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的6員雜芳基環。在一些實施例中， $R$ 為視情況經取代之吡啶基。在一些實施例中， $R$ 為視情況經 $R^\circ$ 取代之吡啶基。在一些此類實施例中， $R^\circ$ 為視情況經鹵素取代之 $C_{1-6}$ 脂族基。

**【0111】** 在一些實施例中， $R$ 係選自氫及視情況經取代之 $C_{1-6}$ 脂族基。在一些實施例中， $R$ 係選自氫及視情況經取代之 $C_{1-4}$ 脂族基。在一些實施例中， $R$ 係選自氫及視情況經取代之 $C_{1-2}$ 脂族基。

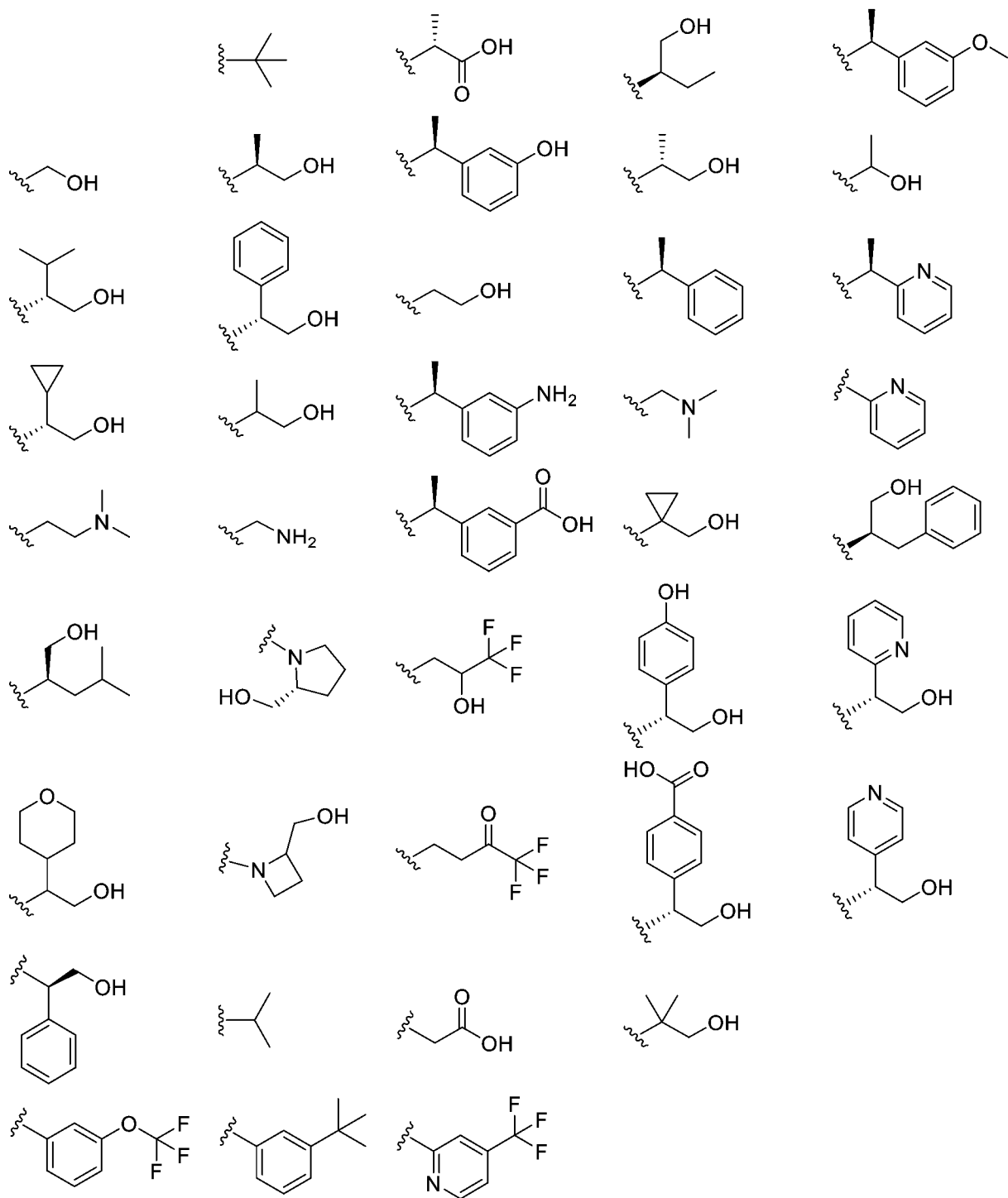
**【0112】** 在一些實施例中， $R$ 係選自H、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、環丙基、



**【0113】** 在一些實施例中， $R$ 係選自H、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、環丙基、



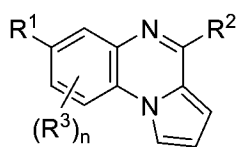
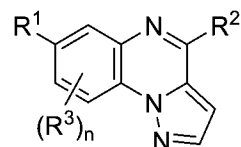
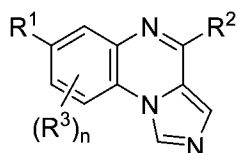
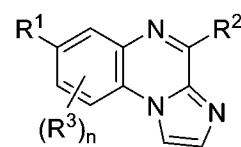
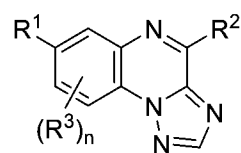
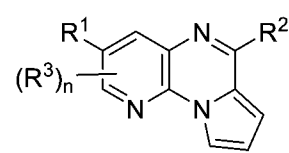
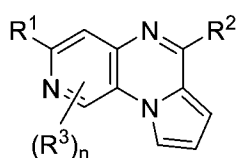
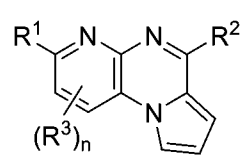
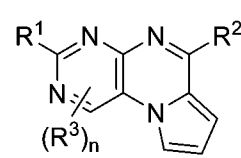
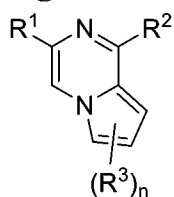
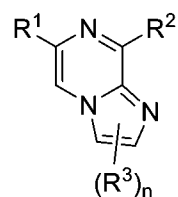
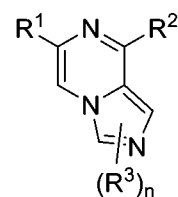
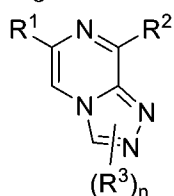
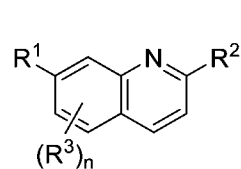
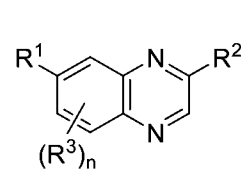
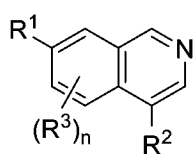
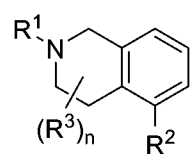
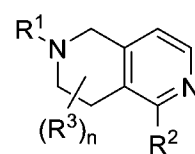
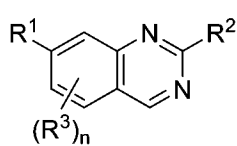
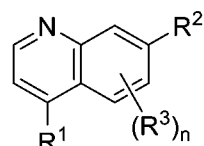
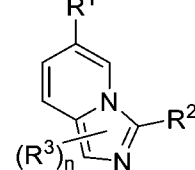


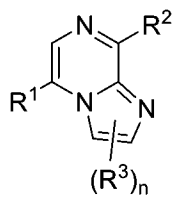
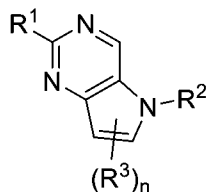
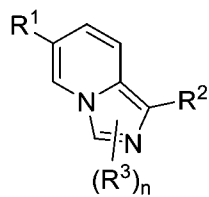
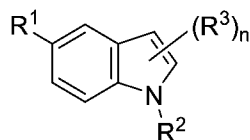
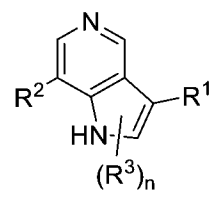


【0114】 如上文一般定義， $n$ 為0、1或2。在一些實施例中， $n$ 為0。在一些實施例中， $n$ 為1或2。在一些實施例中， $n$ 為0或1。在一些實施例中， $n$ 為1。在一些實施例中， $n$ 為2。

【0115】 在一些實施例中，本揭示案提供式**I-a**、**I-b**、**I-c**、**I-d**、**I-e**、**I-f**、**I-g**、**I-h**、**I-i**、**I-j**、**I-k**、**I-l**、**I-m**、**I-n**、**I-o**、**I-p**、**I-q**、**I-r**、

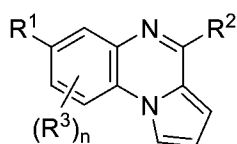
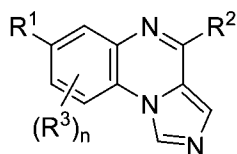
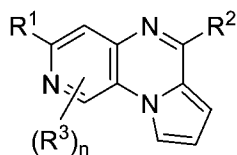
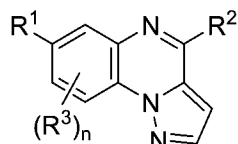
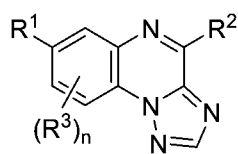
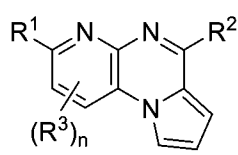
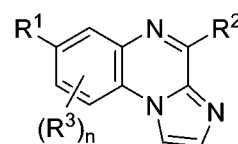
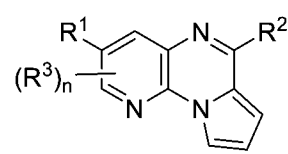
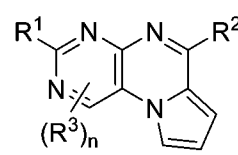
**I-s**、**I-t**、**I-u**、**I-v**、**I-w**、**I-x**、**I-y**及**I-z**化合物：

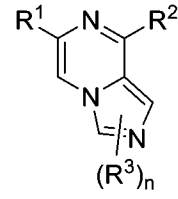
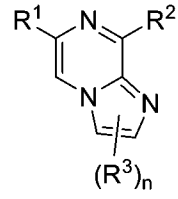
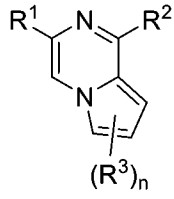
**I-a****I-b****I-c****I-d****I-e****I-f****I-g****I-h****I-i****I-j****I-k****I-l****I-m****I-n****I-o****I-p****I-q****I-r****I-s****I-t****I-u**

**I-v****I-y****I-w****I-z****I-x**

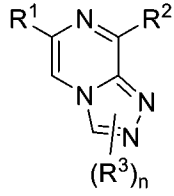
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $n$ 中之每一者如上文所定義及本文所述。

**[0116]** 在一些實施例中，本揭示案提供式**I-a**、**I-b**、**I-c**、**I-d**、**I-e**、**I-f**、**I-g**、**I-h**、**I-i**、**I-j**、**I-k**、**I-l**、**I-m**、**I-n**、**I-o**、**I-p**、**I-q**、**I-r**、**I-s**、**I-t**、**I-u**、**I-v**、**I-w**、**I-x**、**I-y**、**I-z**、**I-aa**、**I-bb**、**I-cc**、**I-dd**、**I-ee**、**I-ff**、**I-gg**、**I-hh**、**I-ii**、**I-jj**、**I-kk**、**I-ll**、**I-mm**、**I-nn**、**I-oo**、**I-pp**、**I-qq**、**I-rr**、**I-ss**及**I-tt**化合物：

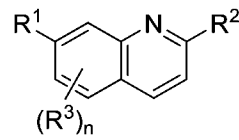
**I-a****I-d****I-g****I-b****I-e****I-h****I-c****I-f****I-i**



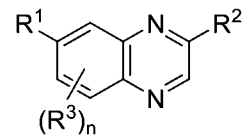
**I-j**



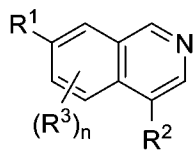
**I-k**



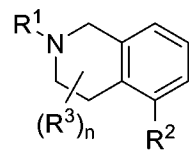
**I-l**



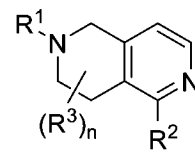
**I-m**



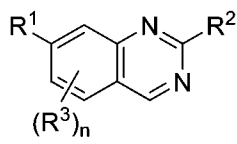
**I-n**



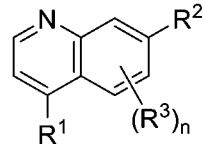
**I-o**



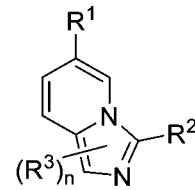
**I-p**



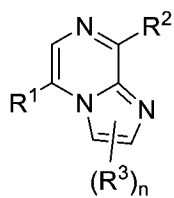
**I-q**



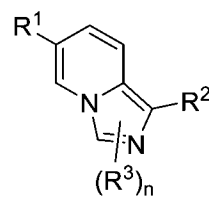
**I-r**



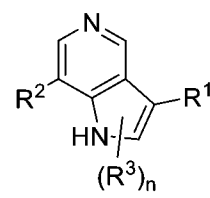
**I-s**



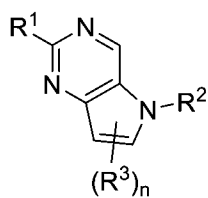
**I-t**



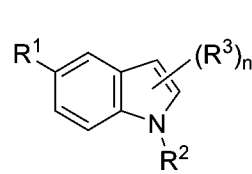
**I-u**



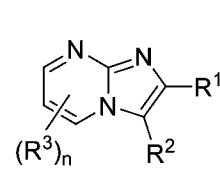
**I-v**



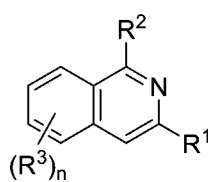
**I-w**



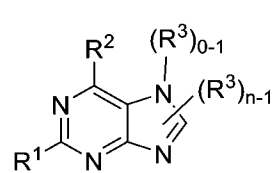
**I-x**



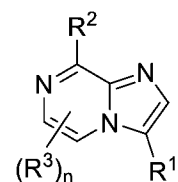
**I-y**

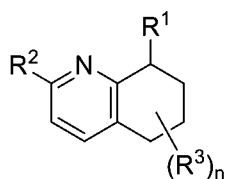
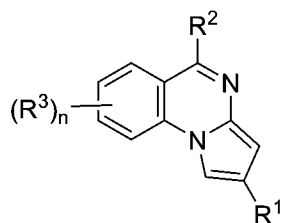
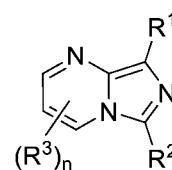
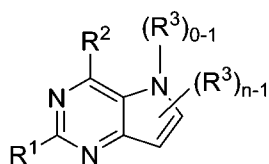
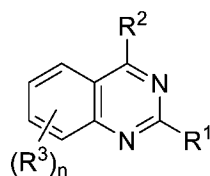
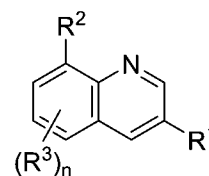
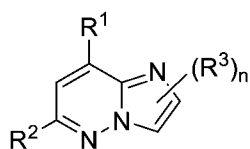
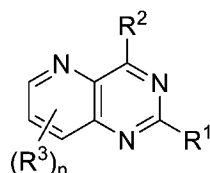
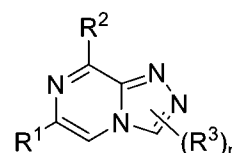
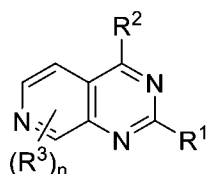
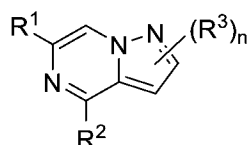
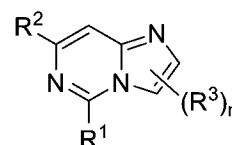
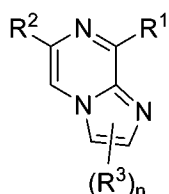
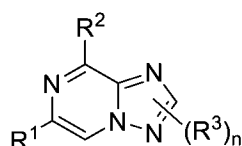
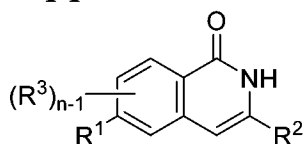


**I-z**



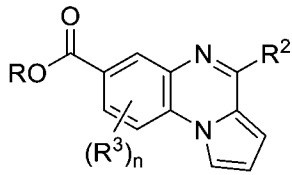
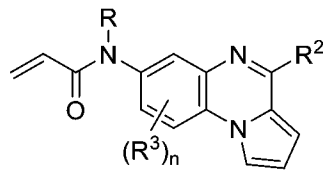
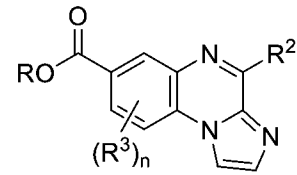
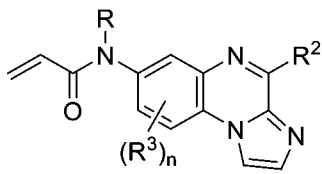
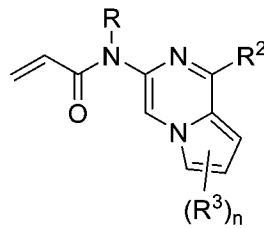
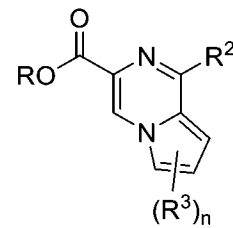
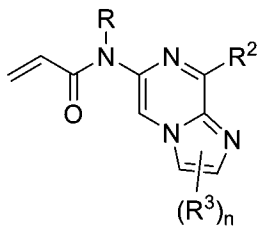
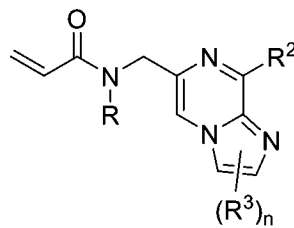
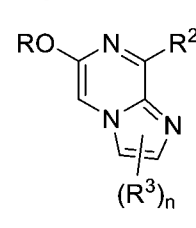
**I-aa**



**I-bb****I-cc****I-dd****I-ee****I-ff****I-gg****I-hh****I-ii****I-jj****I-kk****I-ll****I-mm****I-nn****I-oo****I-pp****I-qq****I-rr****I-ss****I-tt**

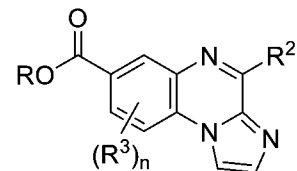
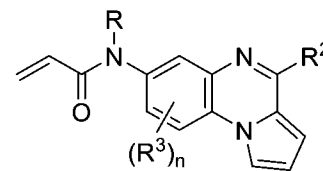
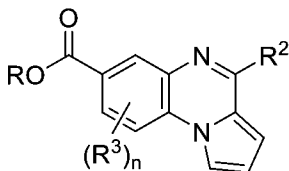
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $n$ 中之每一者如上  
文所定義及本文所述。

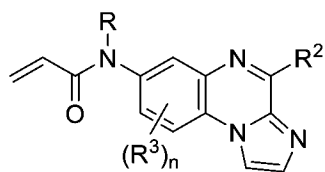
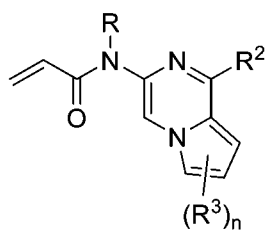
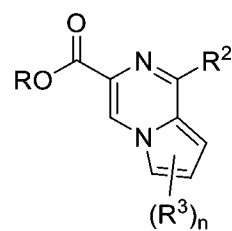
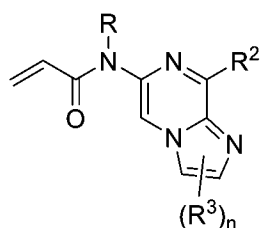
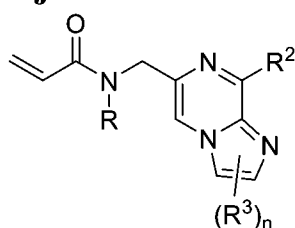
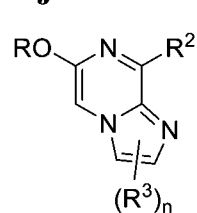
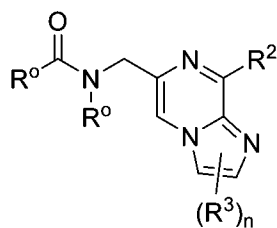
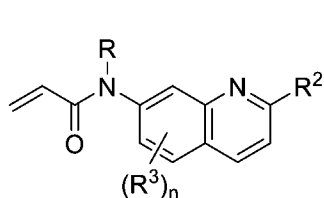
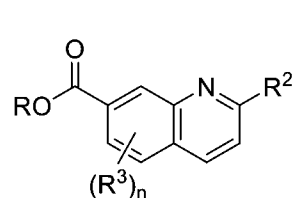
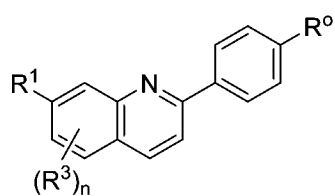
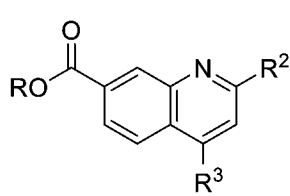
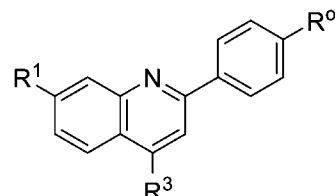
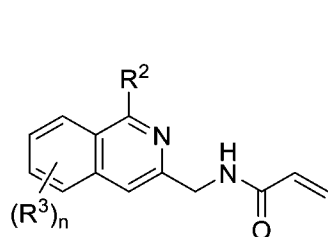
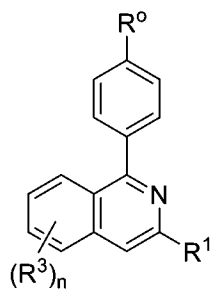
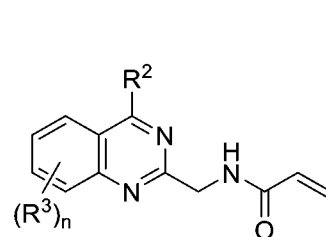
【0117】 在一些實施例中，本揭示案提供式**I-a-i**、**I-a-ii**、**I-c-i**、**I-c-ii**、**I-j-i**、**I-j-ii**、**I-k-i**、**I-k-ii**、**I-k-iii**及**I-n-i**化合物：

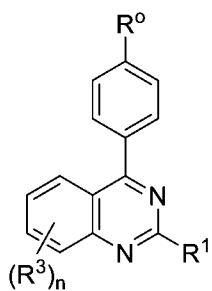
**I-a-i****I-a-ii****I-c-i****I-c-ii****I-j-i****I-j-ii****I-k-i****I-k-ii****I-k-iii****I-n-i**

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R$ 及 $n$ 中之每一者如上文所定義及本文所述。

【0118】 在一些實施例中，本揭示案提供式**I-a-i**、**I-a-ii**、**I-c-i**、**I-c-ii**、**I-j-i**、**I-j-ii**、**I-k-i**、**I-k-ii**、**I-k-iii**、**I-k-iv**、**I-n-i**、**I-n-ii**、**I-n-iii**、**I-n-iv**、**I-n-v**、**I-bb-i**、**I-bb-ii**、**I-ii-i**及**I-ii-ii**化合物：



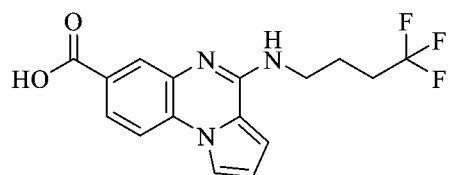
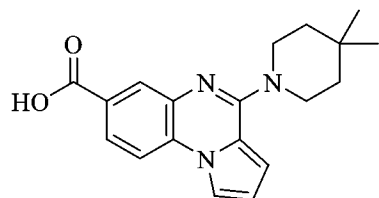
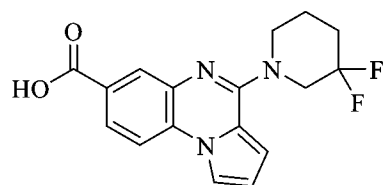
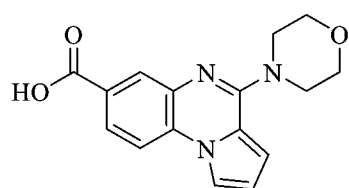
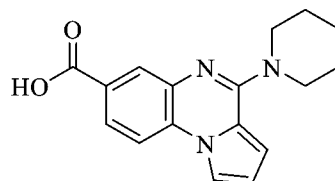
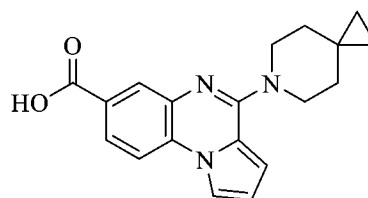
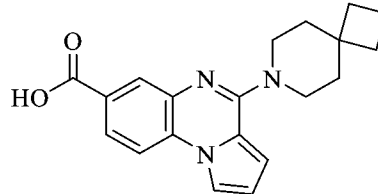
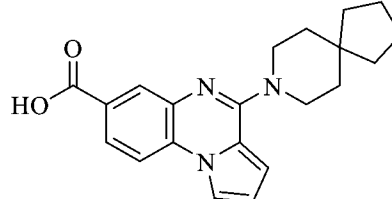
**I-a-i****I-a-ii****I-c-i****I-c-ii****I-j-i****I-j-ii****I-k-i****I-k-ii****I-k-iii****I-k-iv****I-n-i****I-n-ii****I-n-iii****I-n-iv****I-n-v****I-bb-i****I-bb-ii****I-ii-i**

**I-ii-ii**

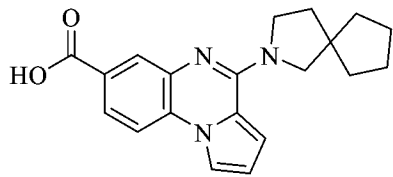
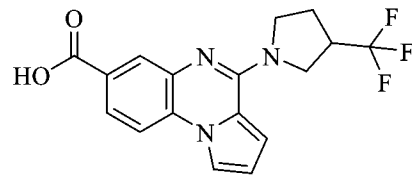
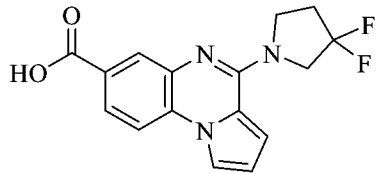
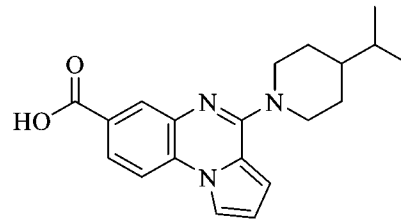
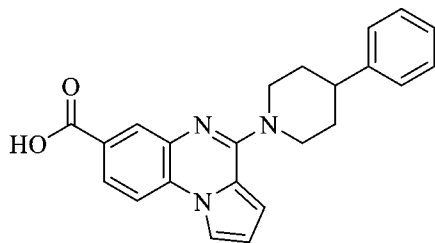
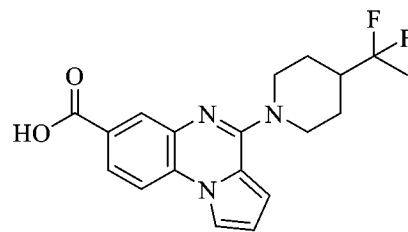
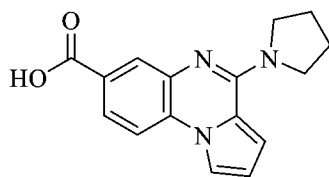
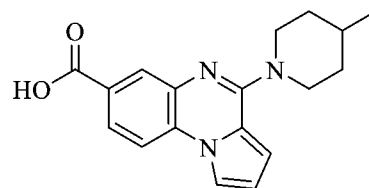
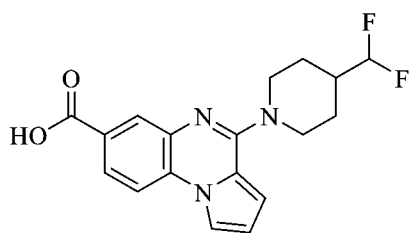
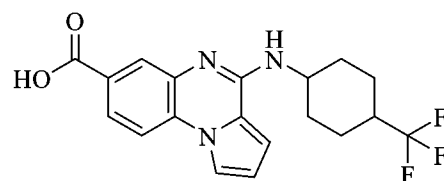
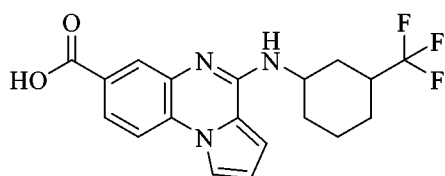
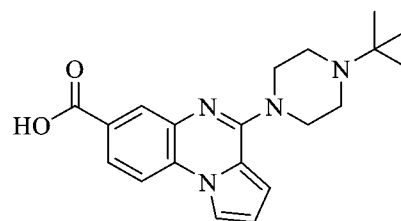
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R$ 、 $R^\circ$ 及 $n$ 中之每一者如上文所定義及本文所述。

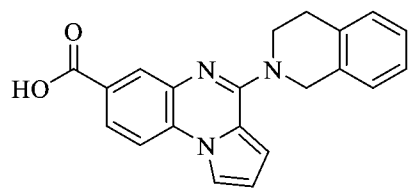
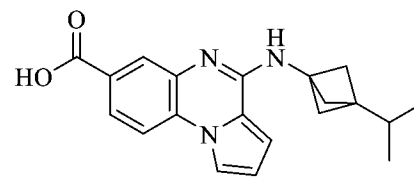
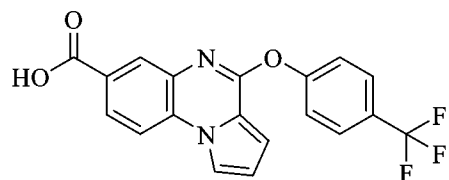
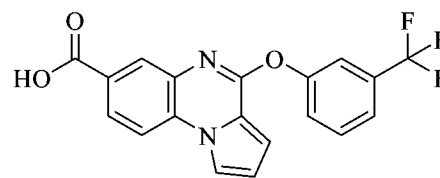
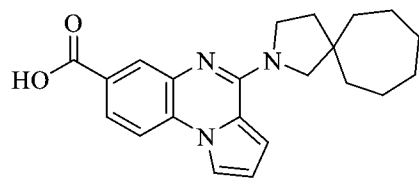
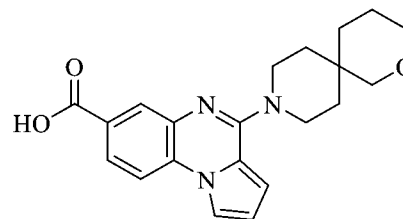
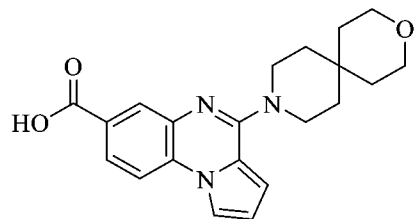
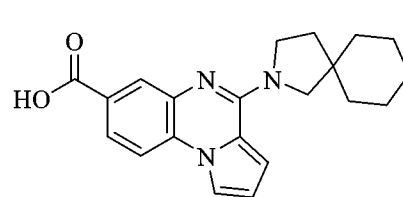
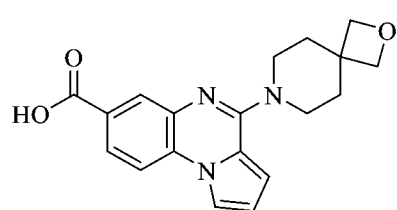
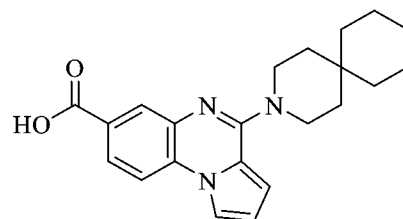
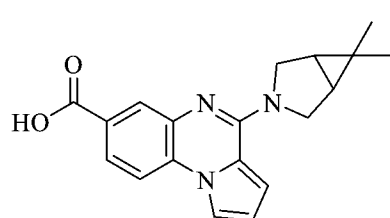
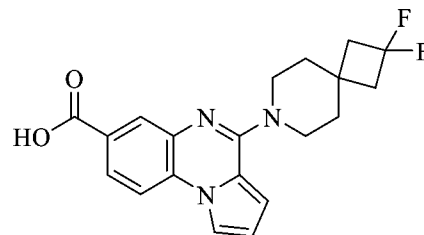
**[0119]** 在一些實施例中，所提供之化合物係選自由以下組成之

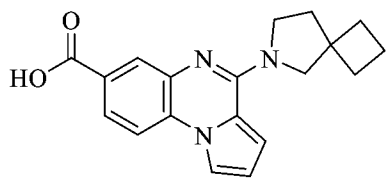
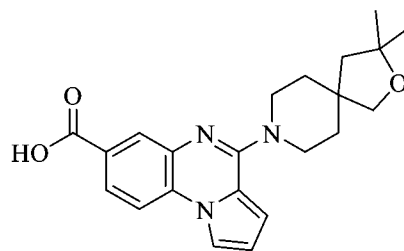
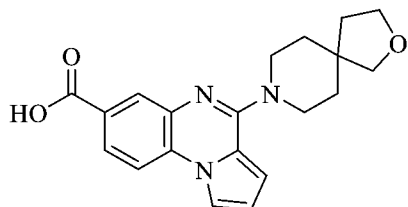
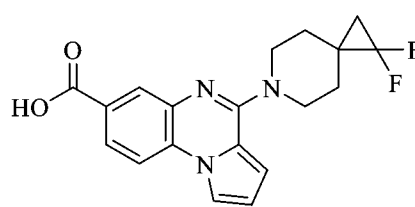
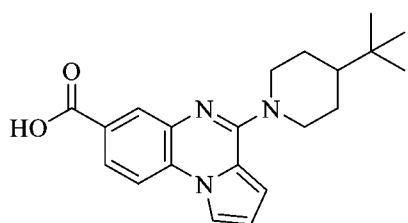
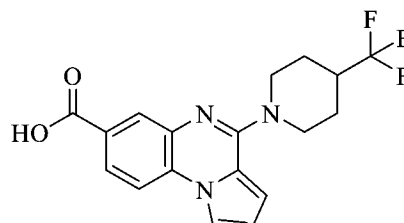
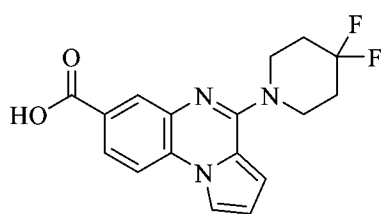
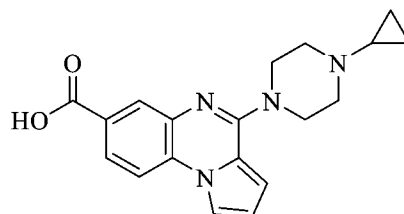
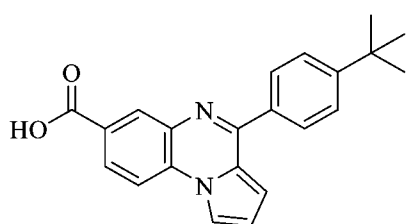
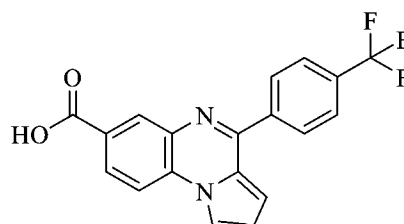
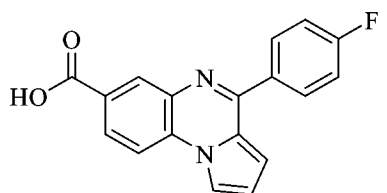
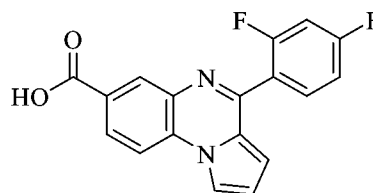
群：

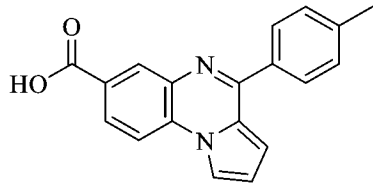
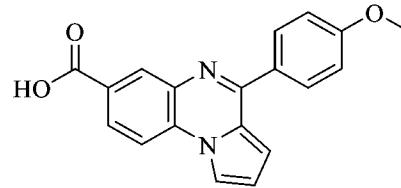
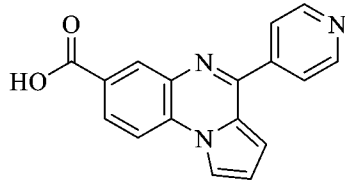
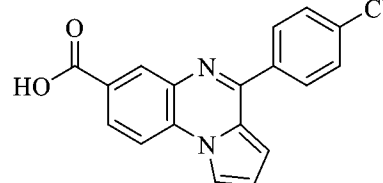
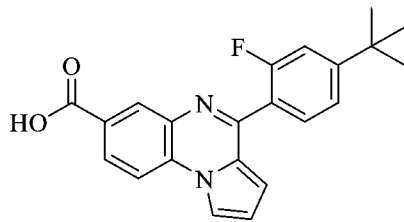
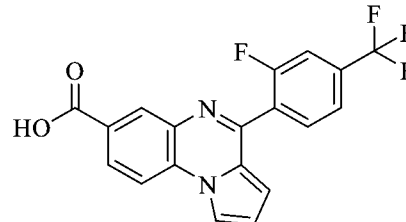
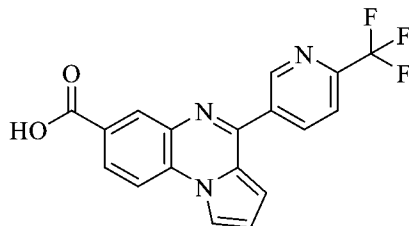
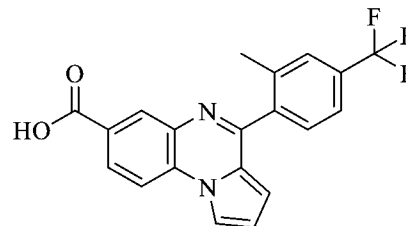
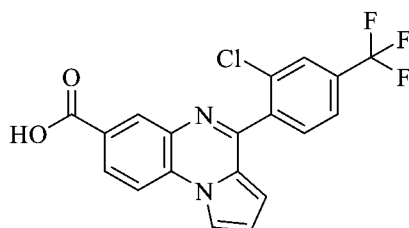
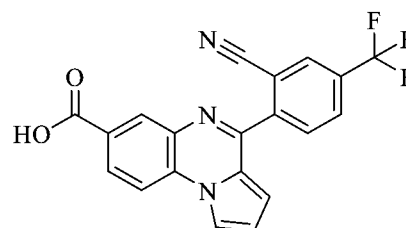
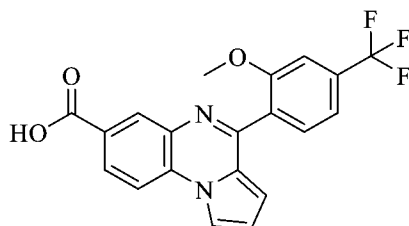
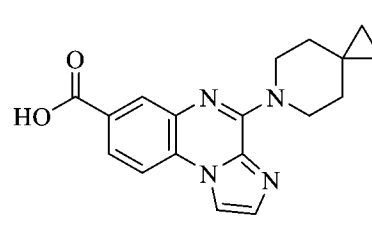
**I-1****I-3****I-5****I-7****I-2****I-4****I-6****I-8**

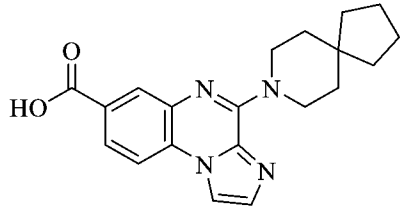
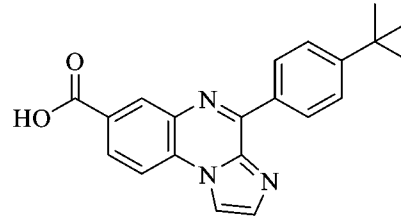
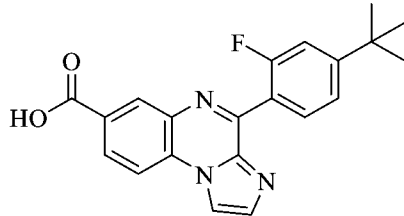
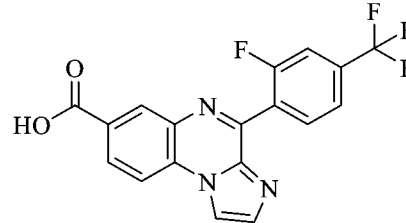
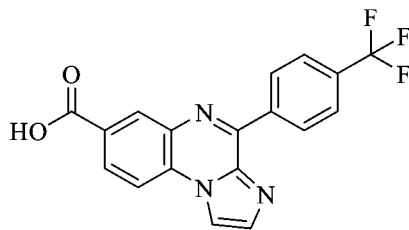
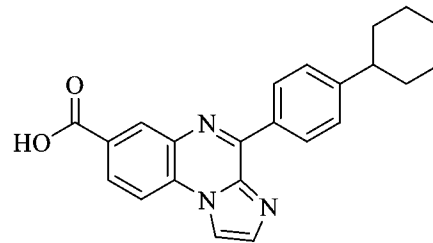
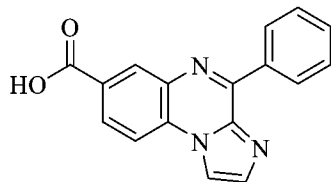
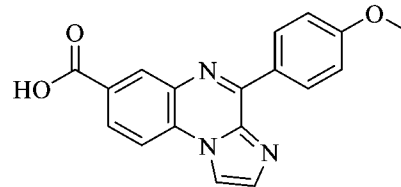
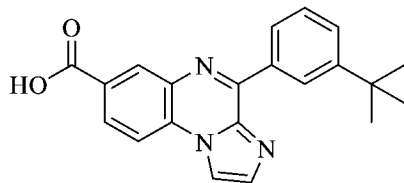
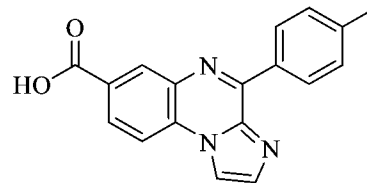
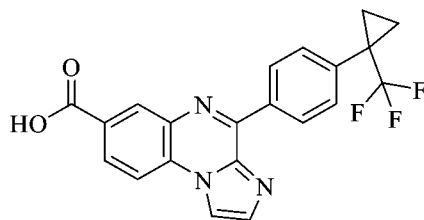
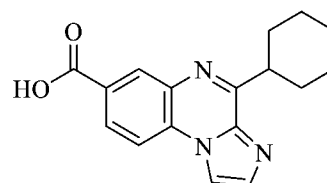


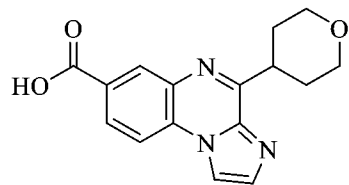
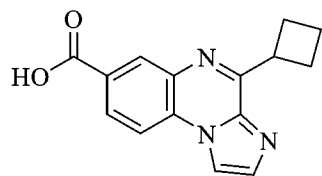
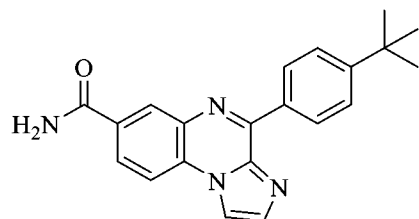
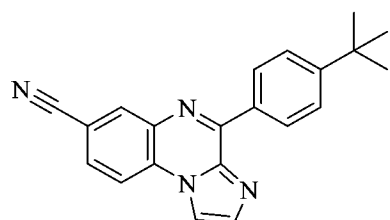
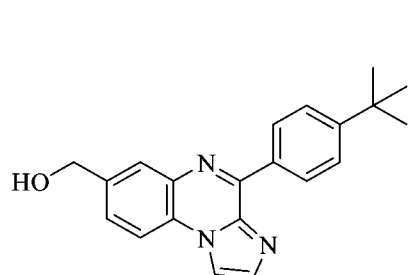
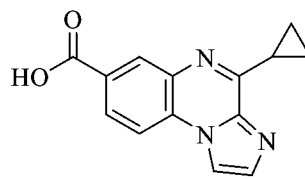
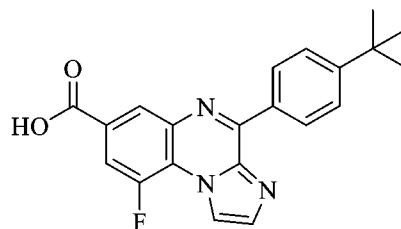
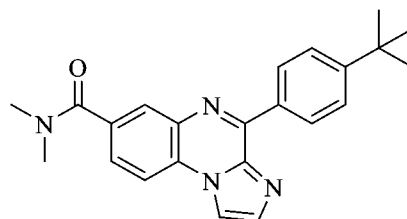
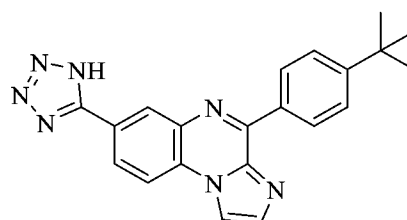
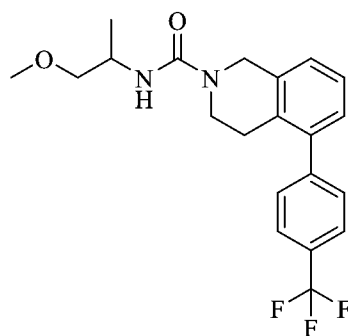
**I-9****I-10****I-11****I-12****I-13****I-14****I-15****I-16****I-17****I-18****I-19****I-20**

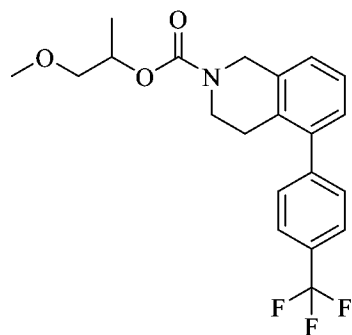
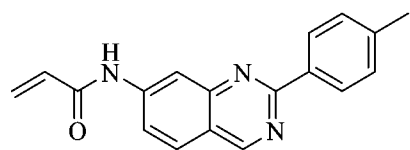
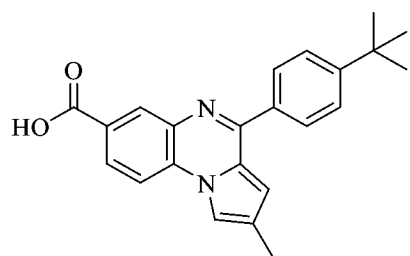
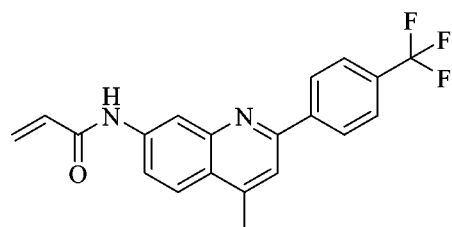
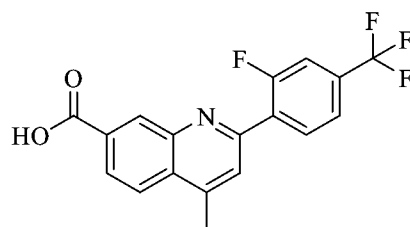
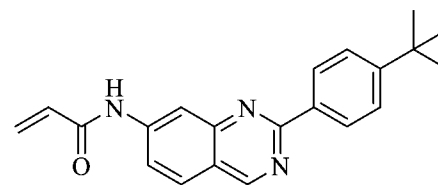
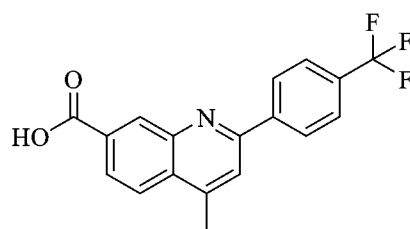
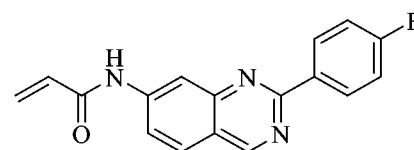
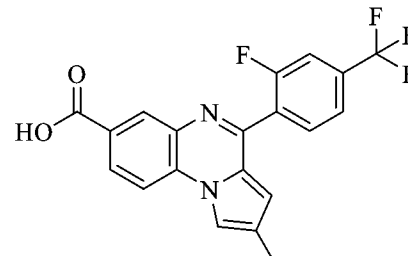
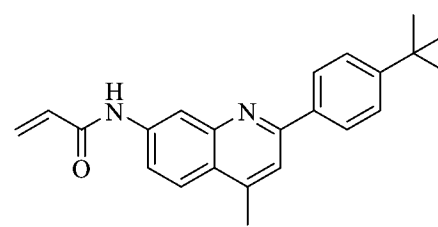
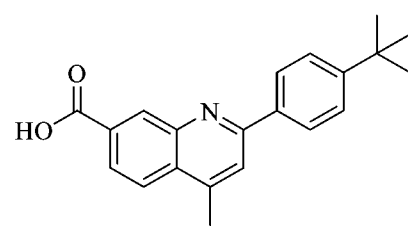
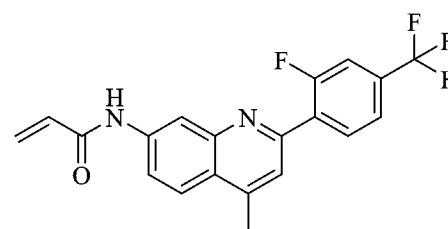
**I-21****I-22****I-23****I-24****I-25****I-26****I-27****I-28****I-29****I-30****I-31****I-32**

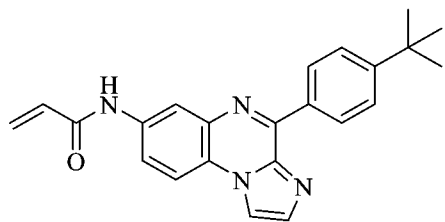
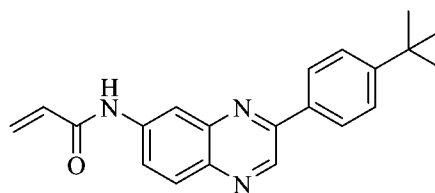
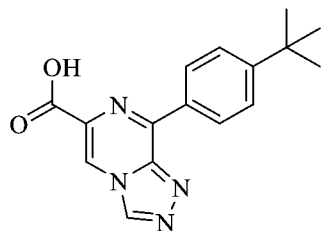
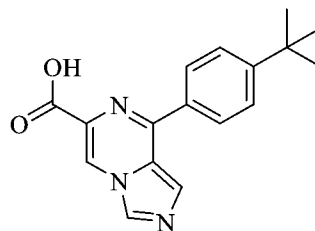
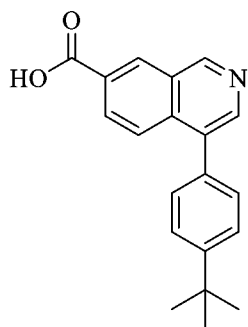
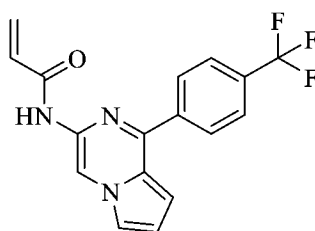
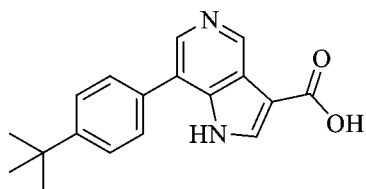
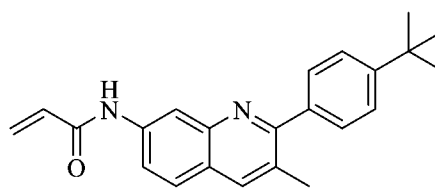
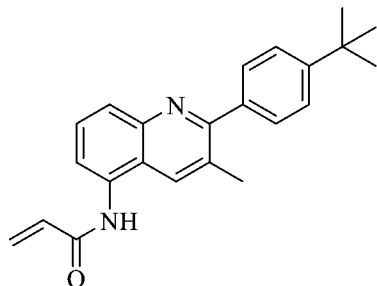
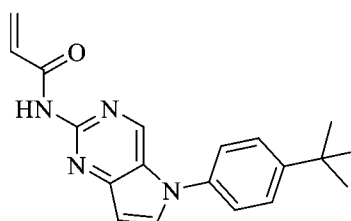
**I-33****I-34****I-35****I-36****I-37****I-38****I-39****I-40****I-41****I-42****I-43****I-44**

**I-45****I-46****I-47****I-48****I-49****I-50****I-51****I-52****I-53****I-54****I-55****I-56**

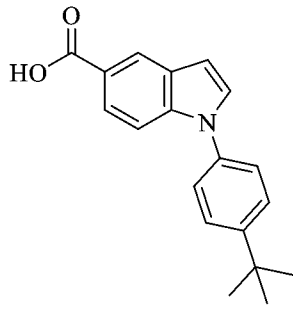
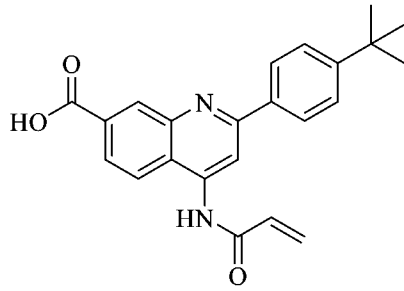
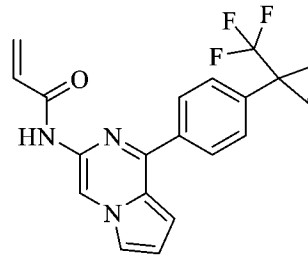
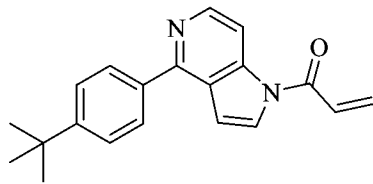
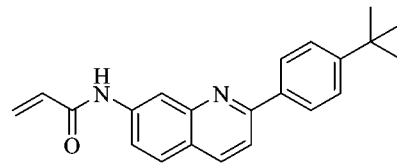
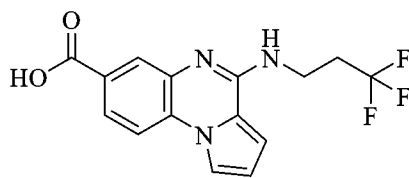
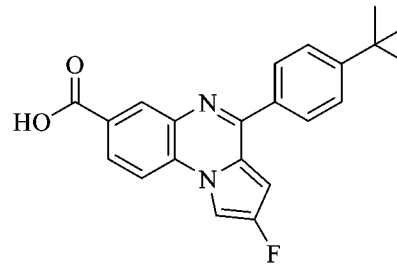
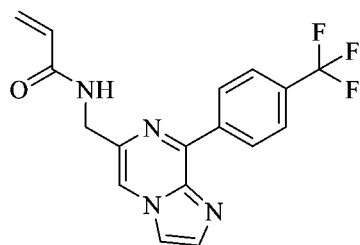
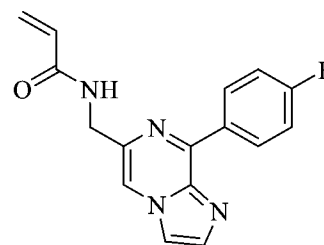
**I-57****I-58****I-59****I-60****I-61****I-62****I-63****I-64****I-65****I-66****I-67****I-68**

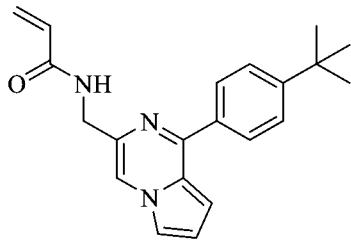
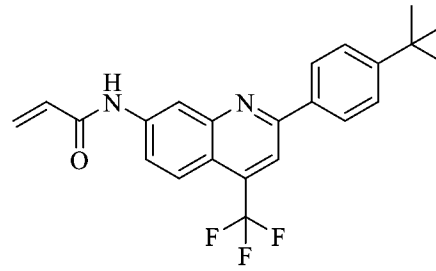
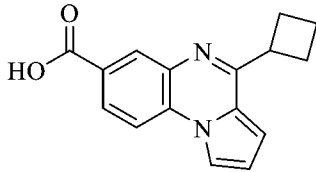
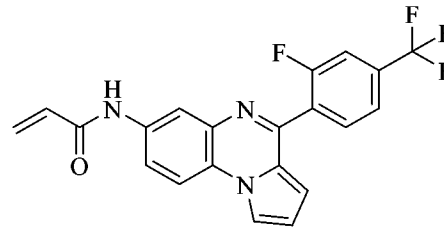
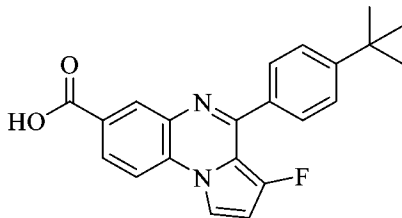
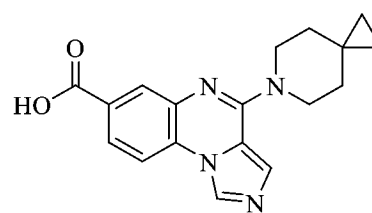
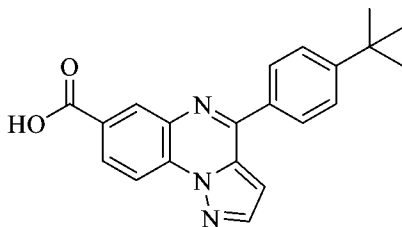
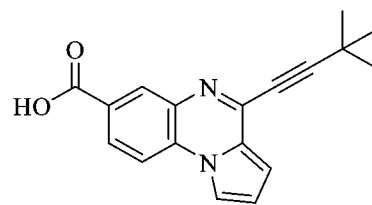
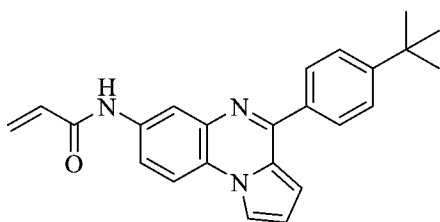
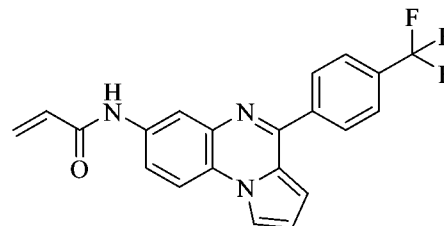
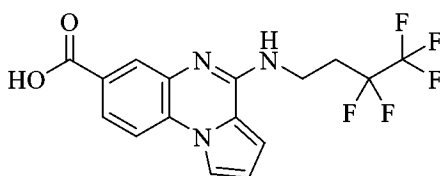
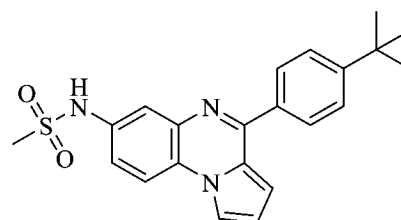
**I-69****I-71****I-73****I-75****I-77****I-70****I-72****I-74****I-76****I-78**

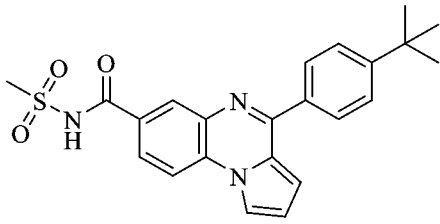
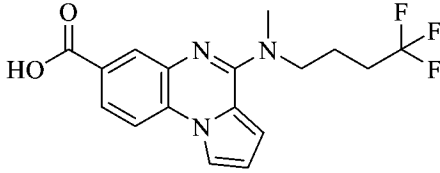
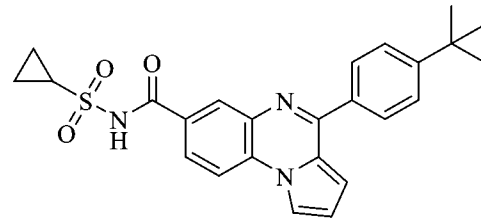
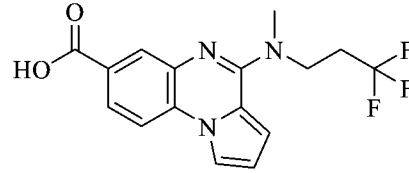
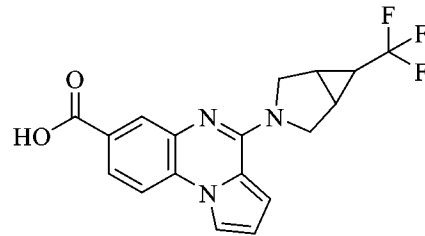
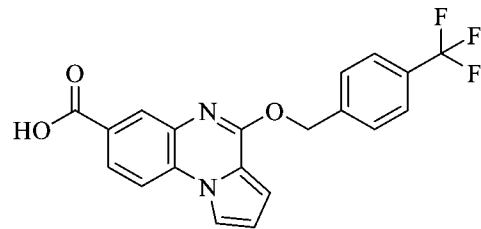
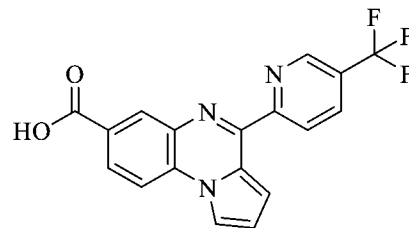
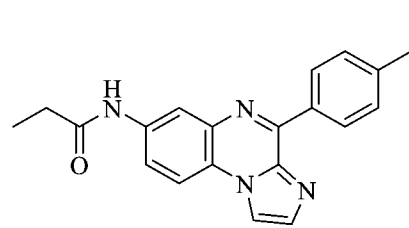
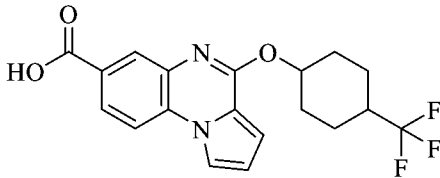
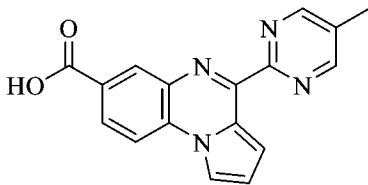
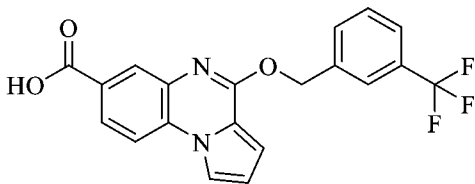
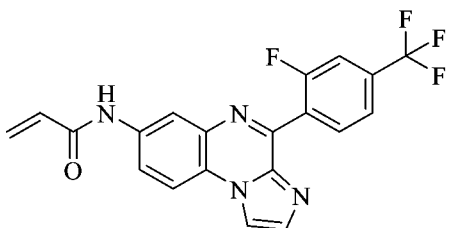
**I-79****I-81****I-83****I-85****I-87****I-80****I-82****I-84****I-86****I-88**

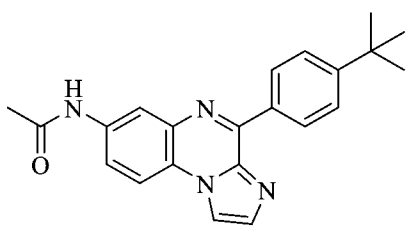
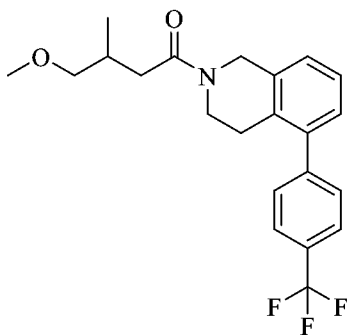
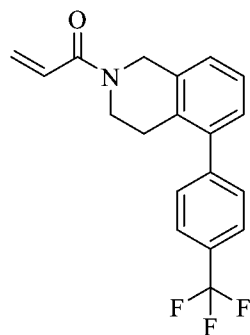
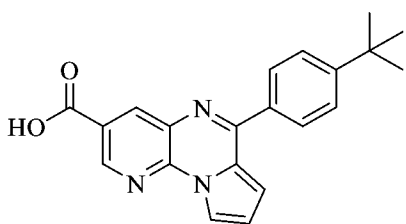
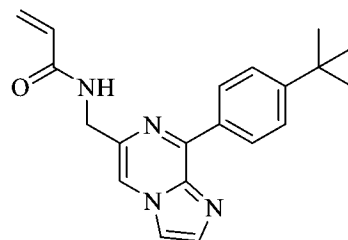
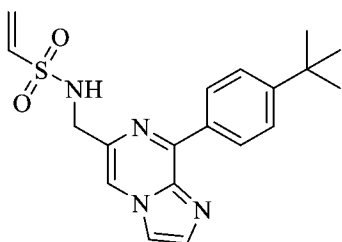
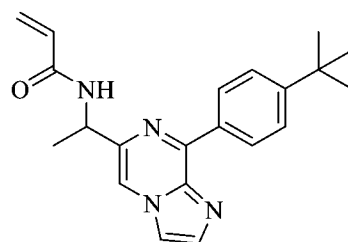
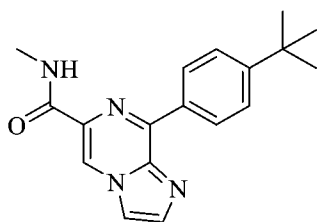
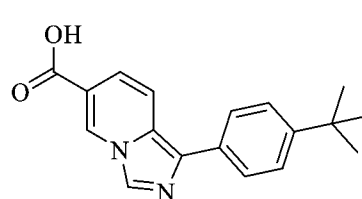
**I-89****I-90****I-91****I-92****I-93****I-94****I-95****I-96****I-97****I-98****I-99****I-100**

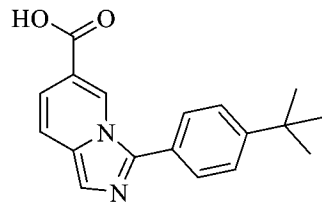
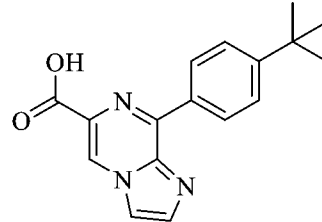
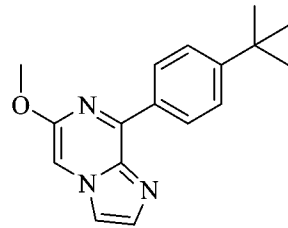
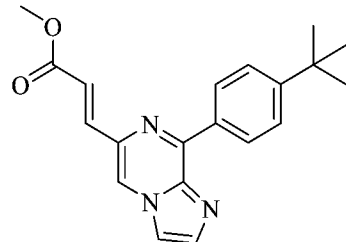
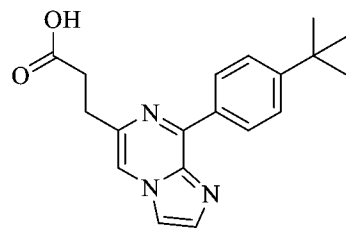
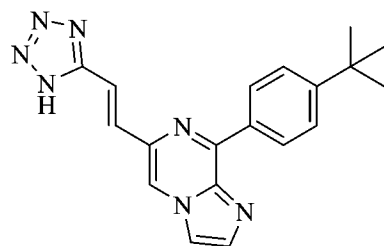
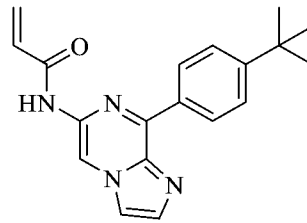
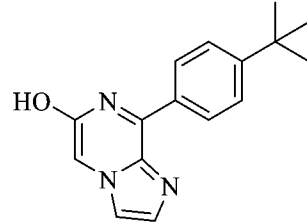
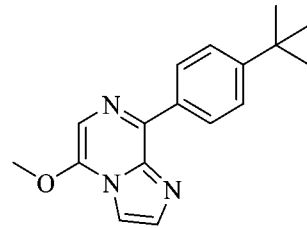
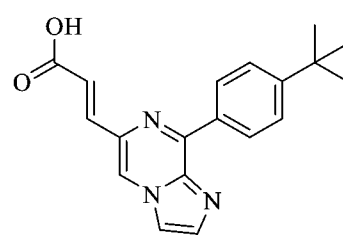
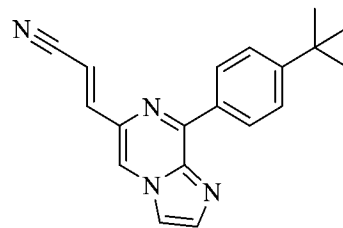
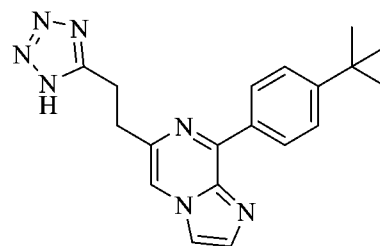


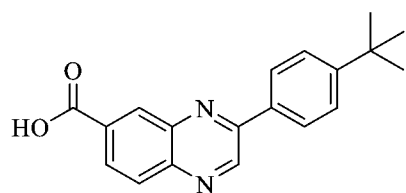
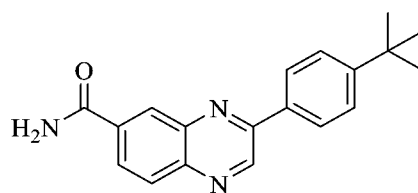
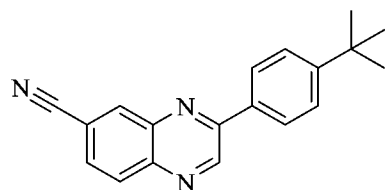
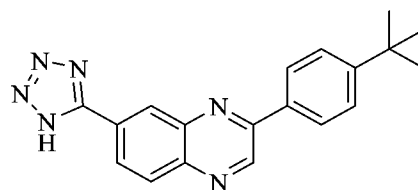
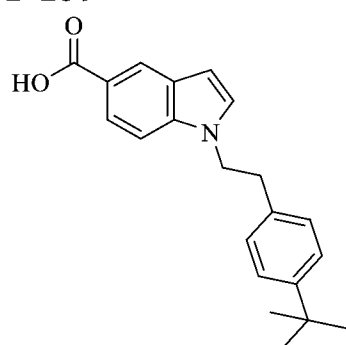
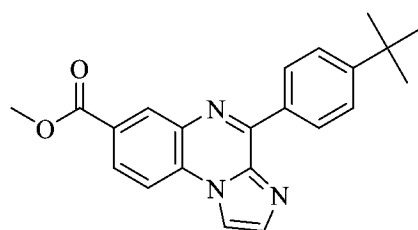
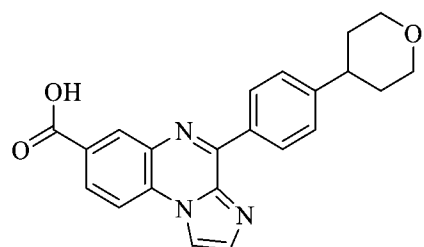
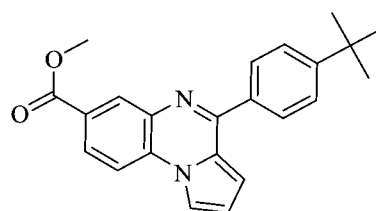
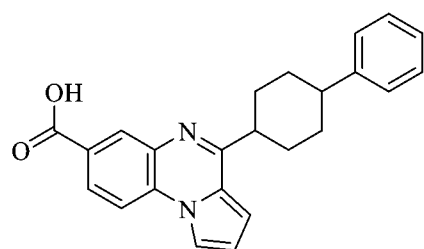
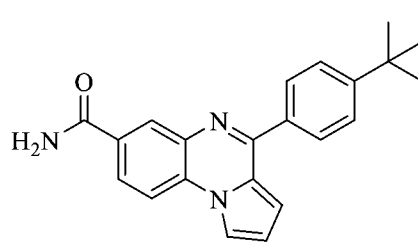
**I-101****I-102****I-103****I-104****I-105****I-106****I-107****I-108****I-109****I-110**

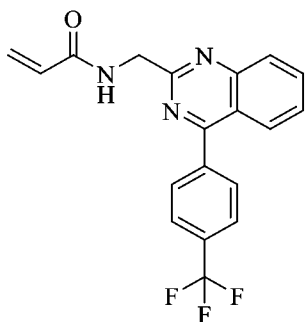
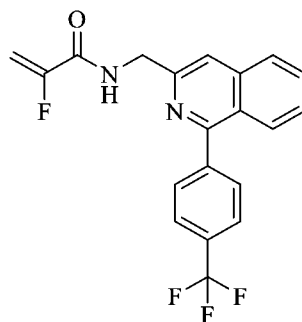
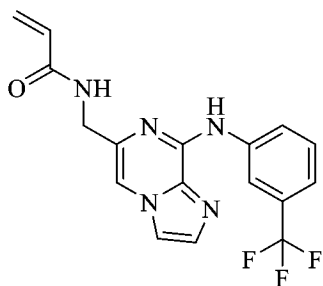
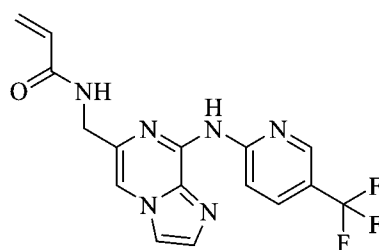
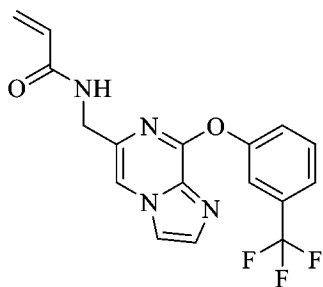
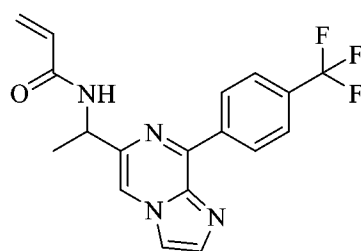
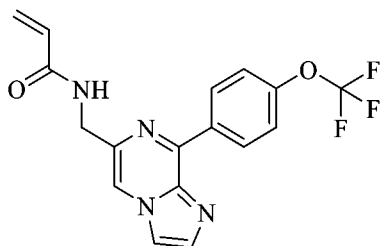
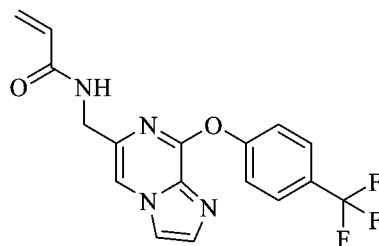
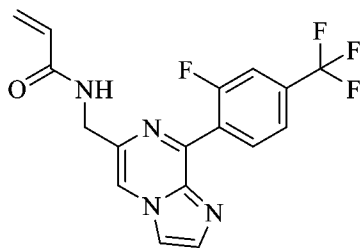
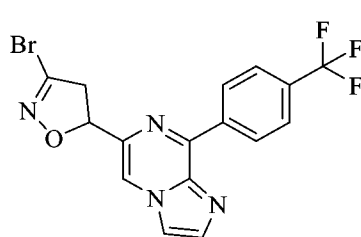
**I-111****I-112****I-113****I-114****I-115****I-116****I-117****I-118****I-119****I-120****I-121****I-122**

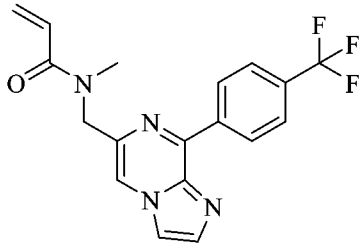
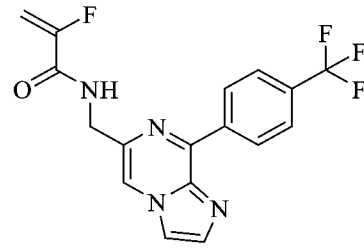
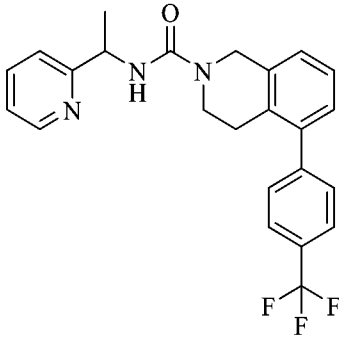
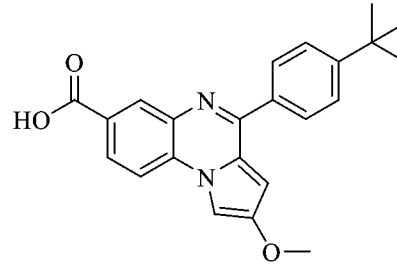
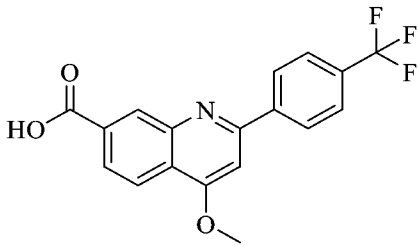
**I-123****I-124****I-125****I-126****I-127****I-128****I-129****I-130****I-131****I-132****I-123****I-125****I-127****I-129****I-131**

**I-135****I-136****I-137****I-138****I-139****I-140****I-141****I-142****I-143****I-144**

**I-145****I-147****I-149****I-151****I-153****I-155****I-146****I-148****I-150****I-152****I-154****I-156**

**I-157****I-158****I-159****I-160****I-161****I-162****I-163****I-164****I-165****I-166**

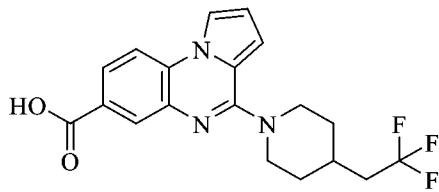
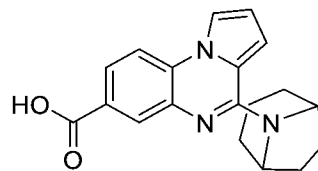
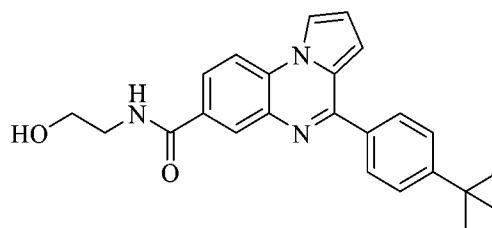
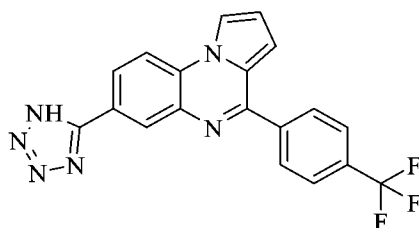
**I-167****I-168****I-169****I-170****I-171****I-172****I-173****I-174****I-175****I-176**

**I-177****I-178****I-179****I-180****I-181**

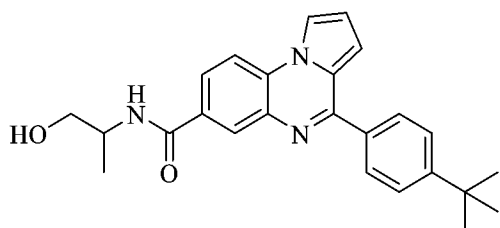
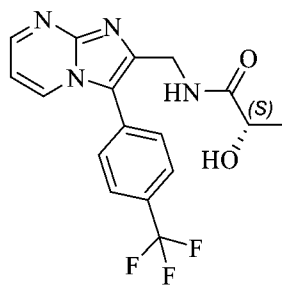
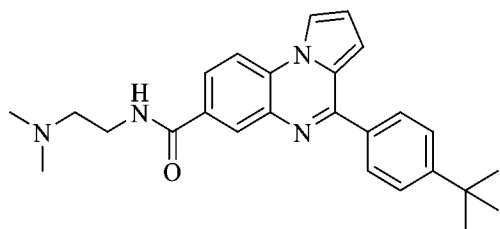
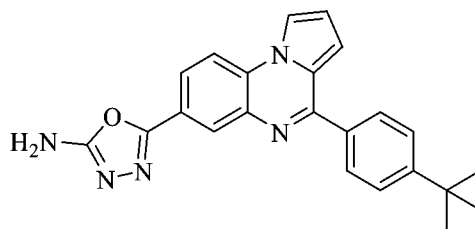
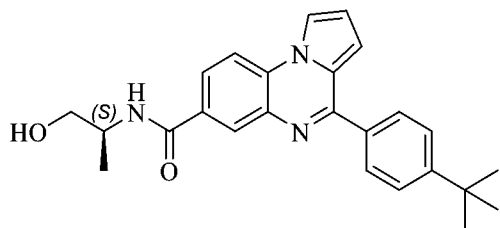
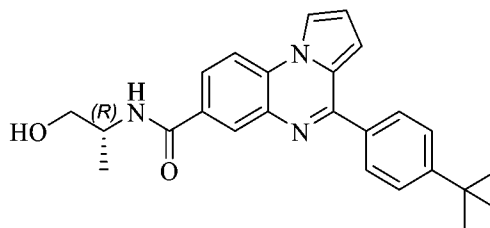
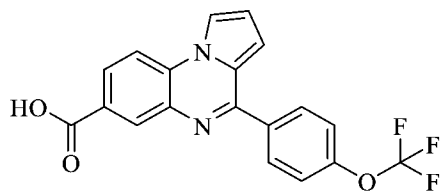
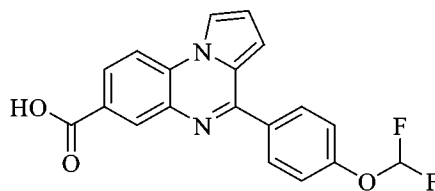
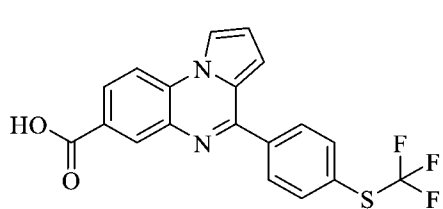
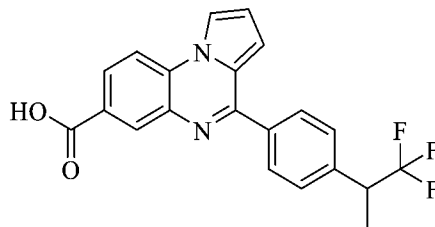
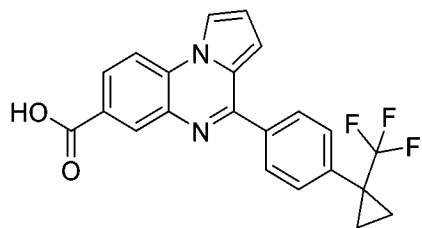
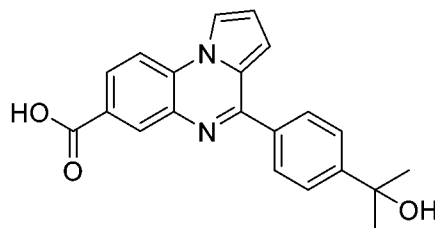
或其醫藥學上可接受之鹽。

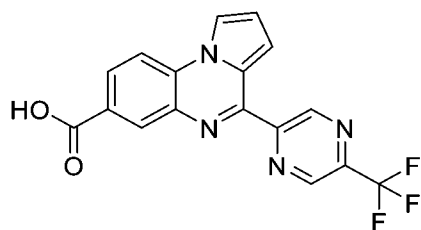
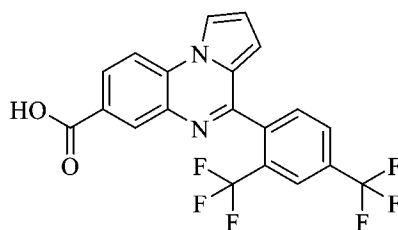
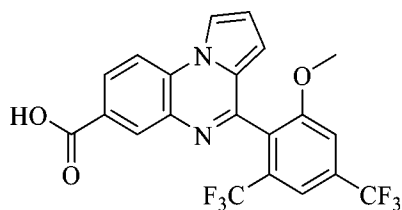
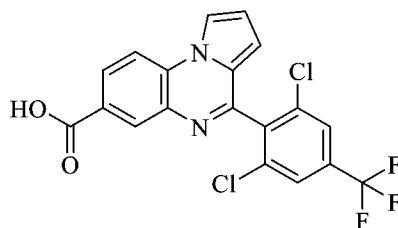
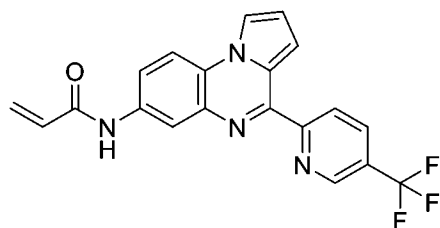
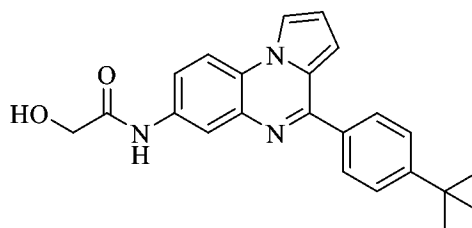
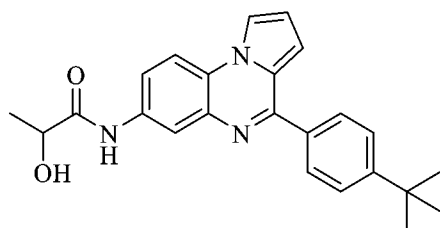
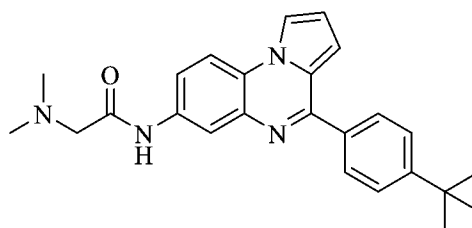
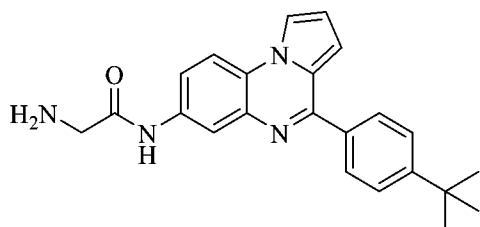
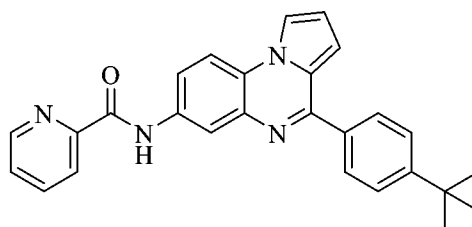
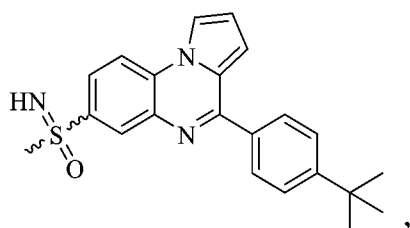
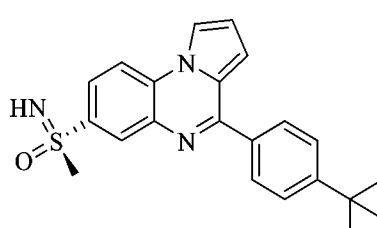
【0120】 在一些實施例中，所提供之化合物係選自由以下組成之

群：

**I-182****I-183**

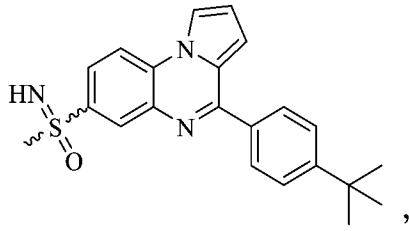


**I-184****I-185****I-186****I-187****I-188****I-189****I-190****I-191****I-192****I-193****I-194****I-195**

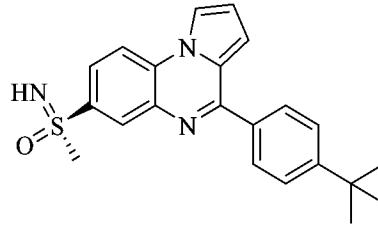
**I-196****I-197****I-198****I-199****I-200****I-201****I-202****I-203****I-204****I-205****I-206****I-207**

## 第一溶析異構物

I-208

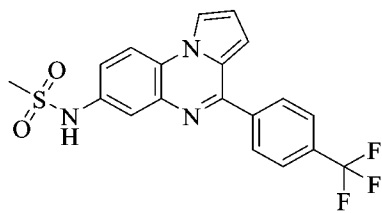


I-208a

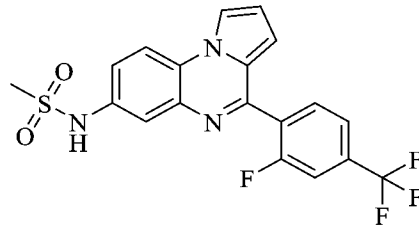


## 第二溶析異構物

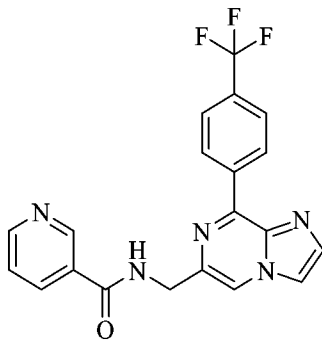
I-209



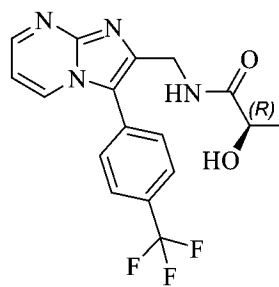
I-209a



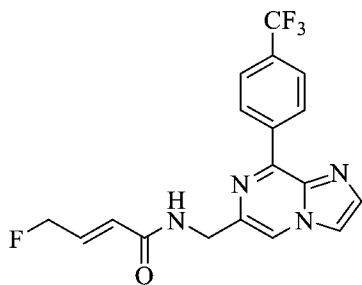
I-210



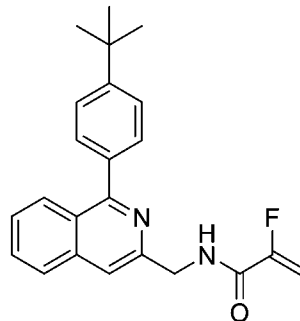
I-211



I-212

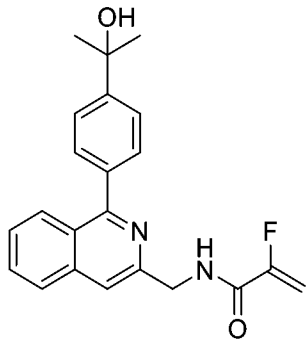
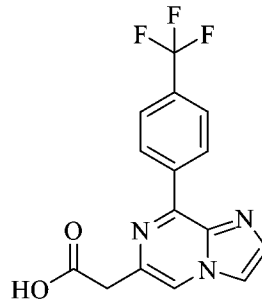
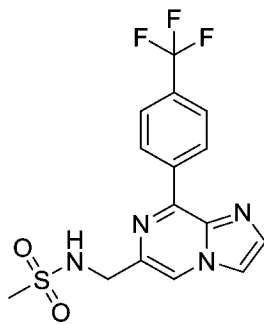
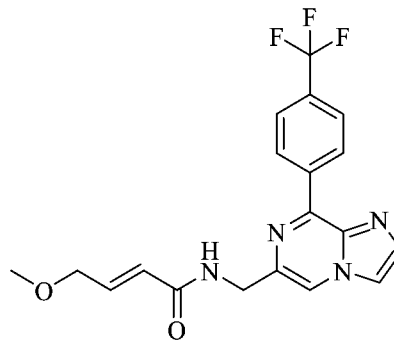
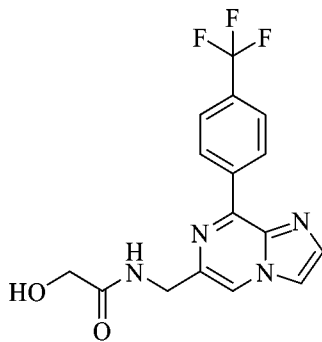
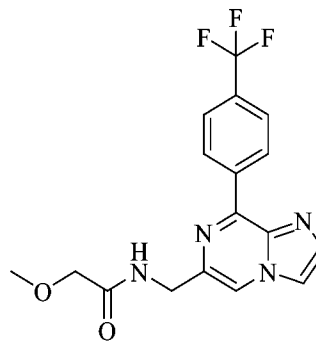
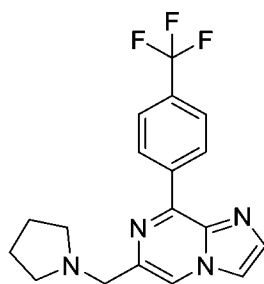
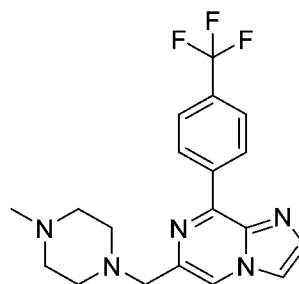


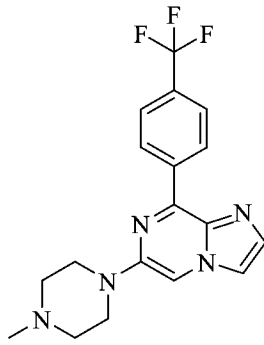
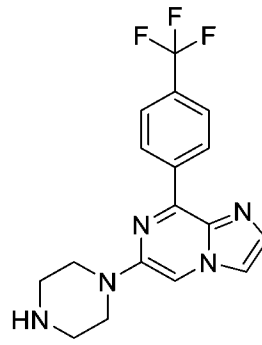
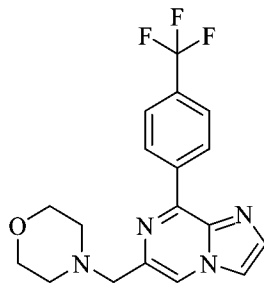
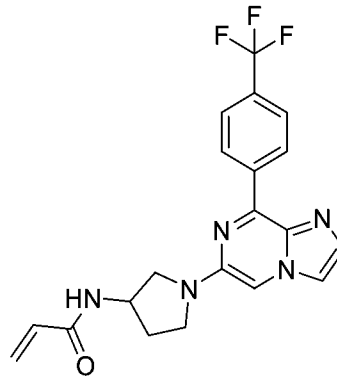
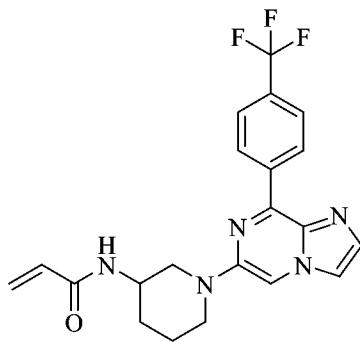
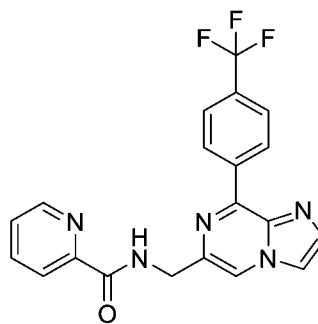
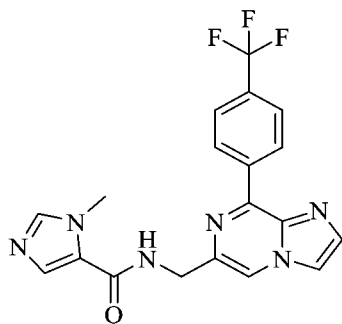
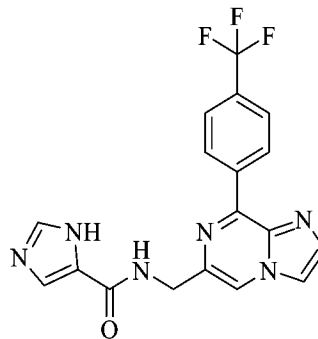
I-213

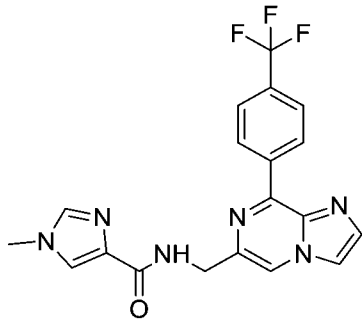
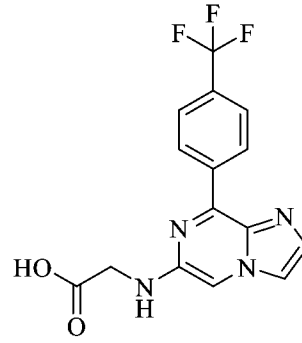
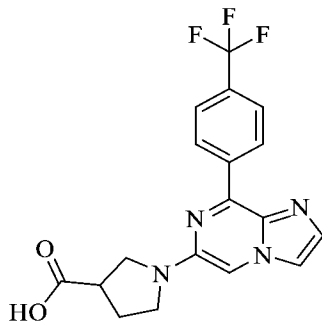
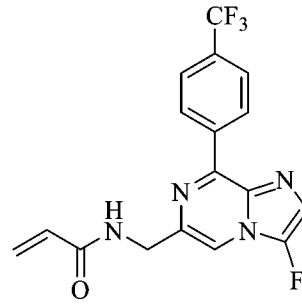
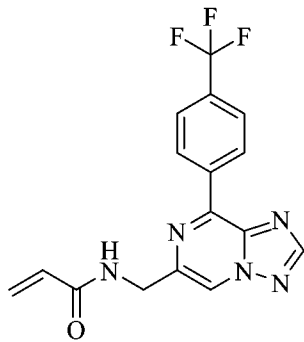
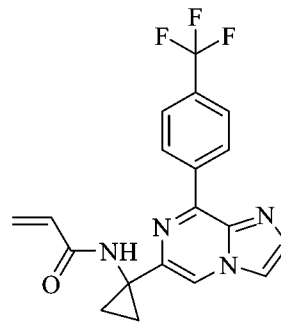
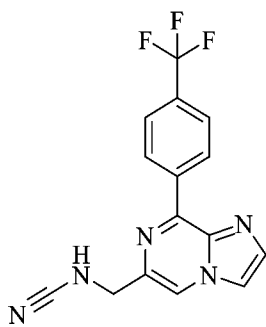
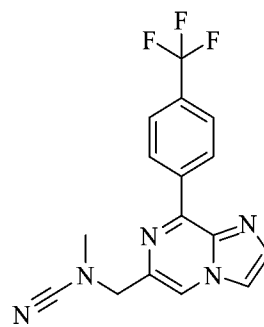


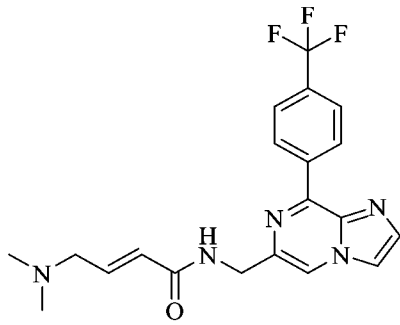
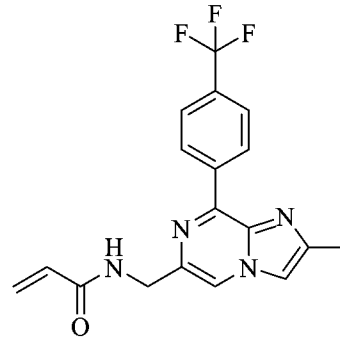
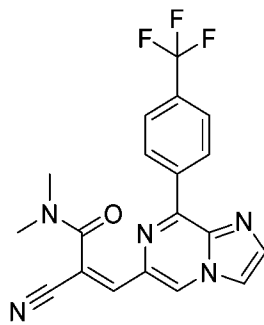
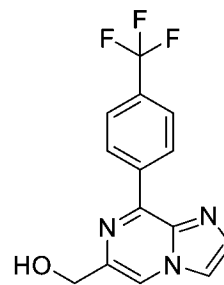
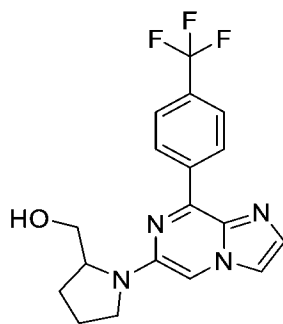
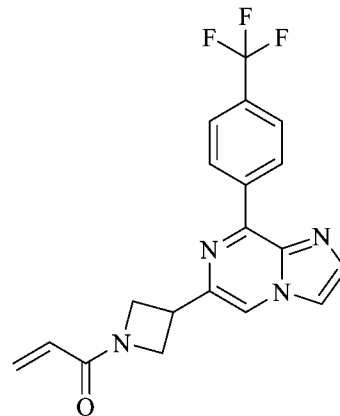
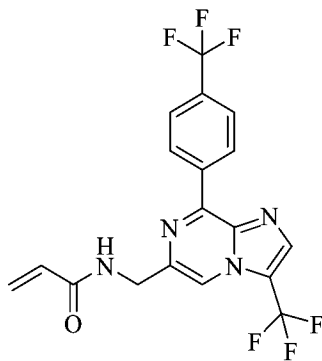
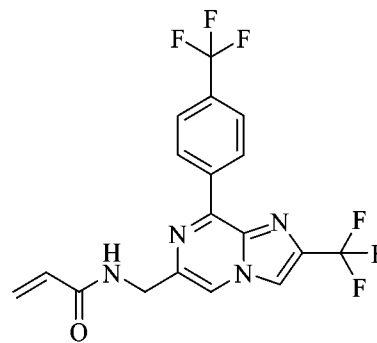
I-214

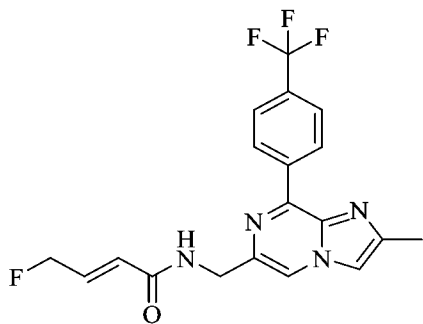
I-215

**I-216****I-217****I-218****I-219****I-220****I-221****I-222****I-223**

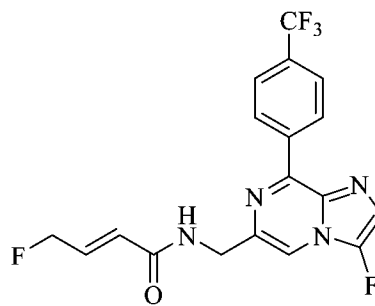
**I-224****I-225****I-226****I-227****I-228****I-229****I-230****I-231**

**I-232****I-233****I-234****I-235****I-236****I-237****I-238****I-239**

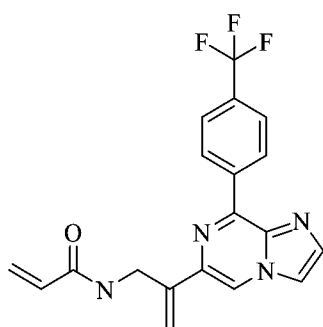
**I-240****I-241****I-242****I-243****I-244****I-245****I-246****I-247**



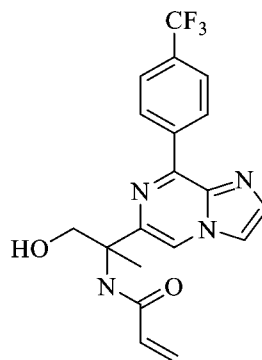
I-248



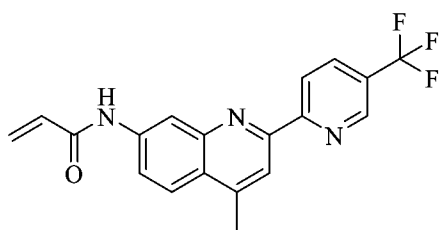
I-249



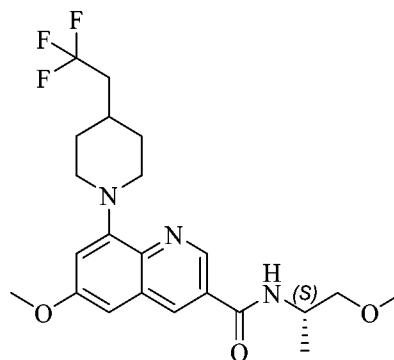
I-250



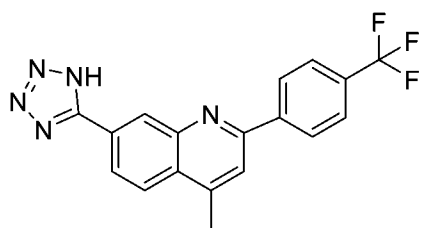
I-251



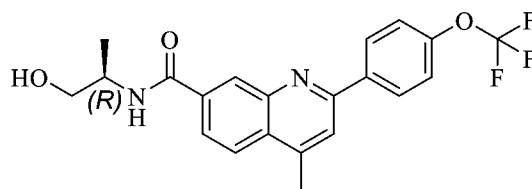
I-252



I-253

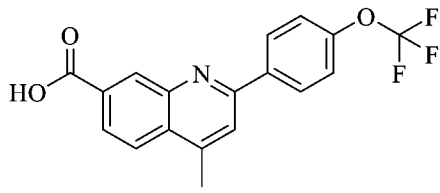


I-254

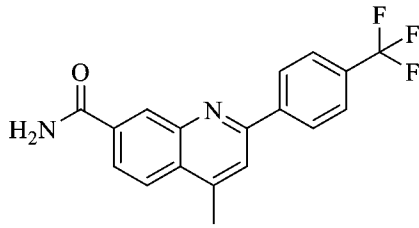


I-255

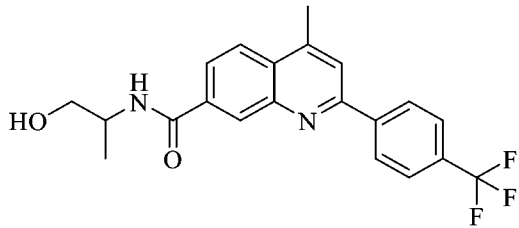




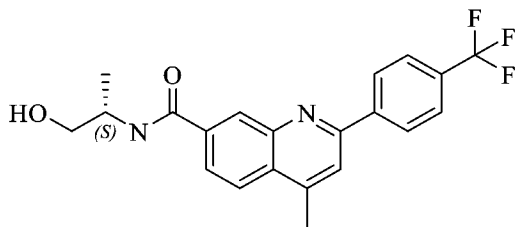
I-256



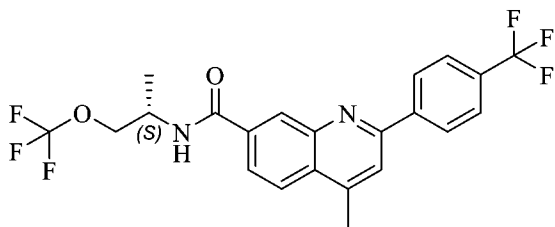
I-258



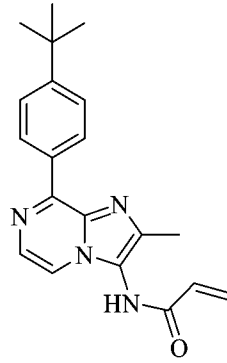
I-260



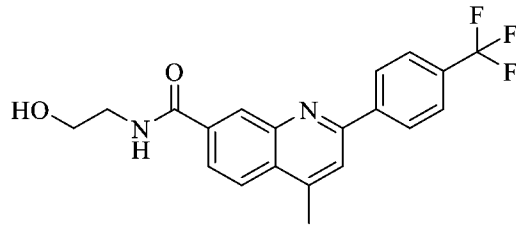
I-262



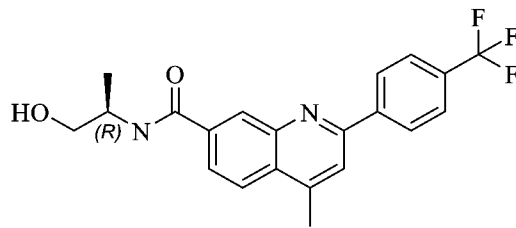
I-264



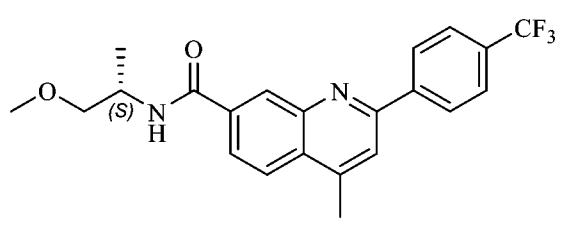
I-257



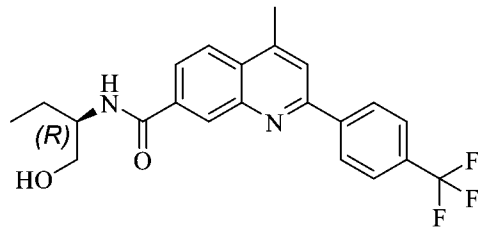
I-259



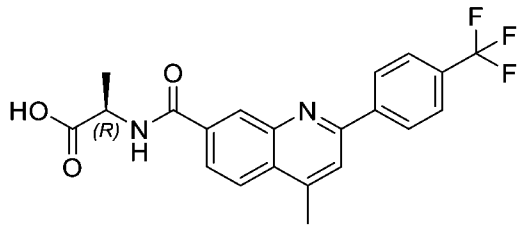
I-261



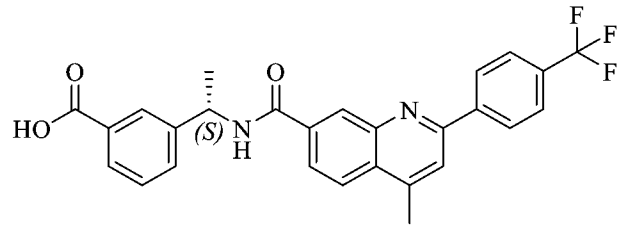
I-263



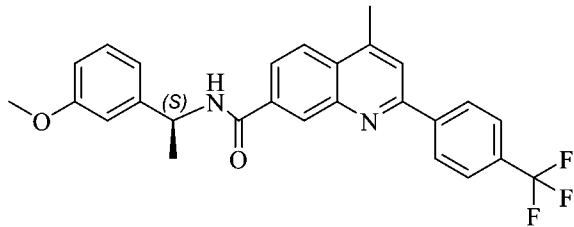
I-265



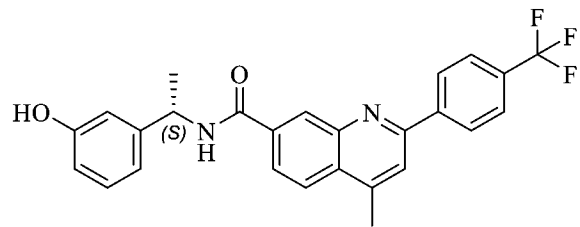
I-266



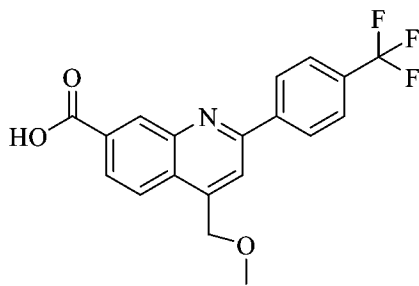
I-267



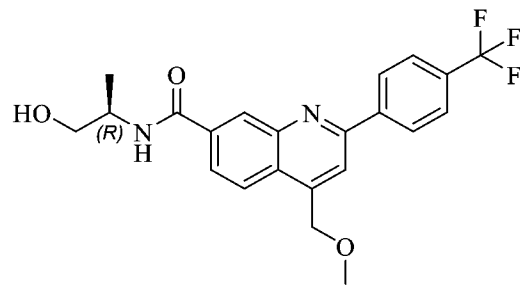
I-268



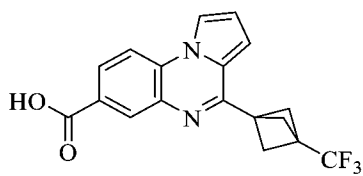
I-269



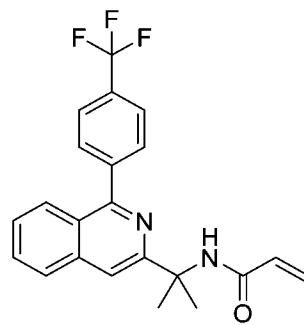
I-270



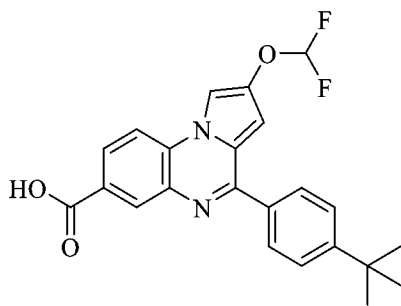
I-271



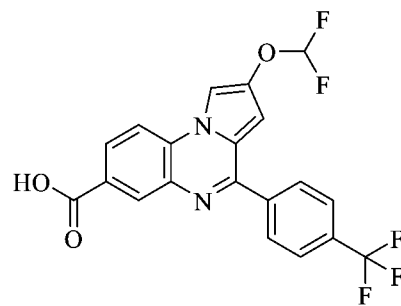
I-272



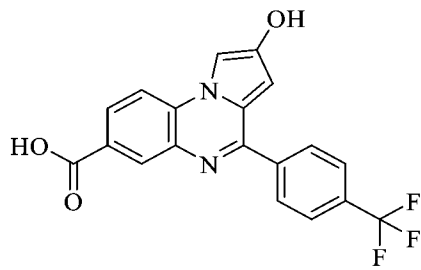
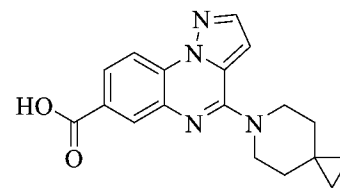
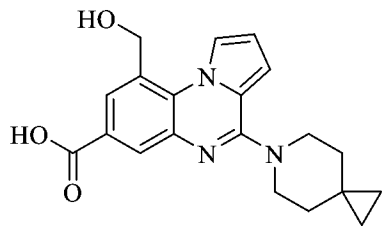
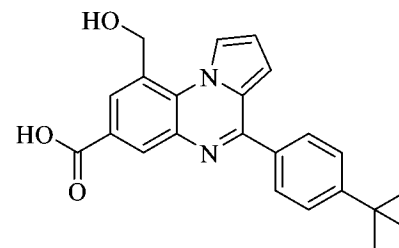
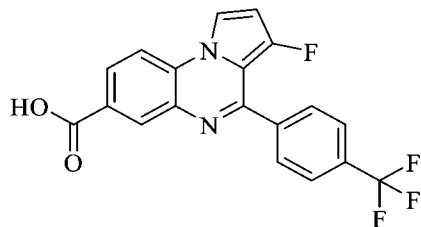
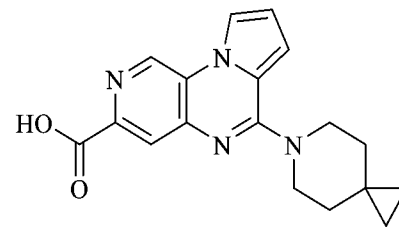
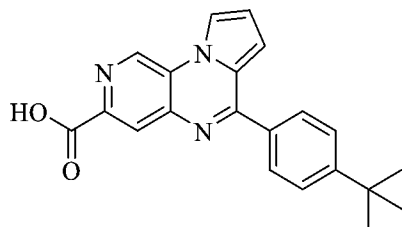
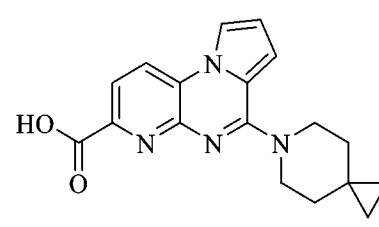
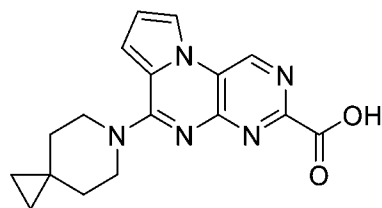
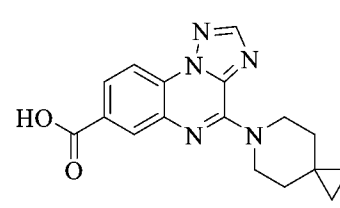
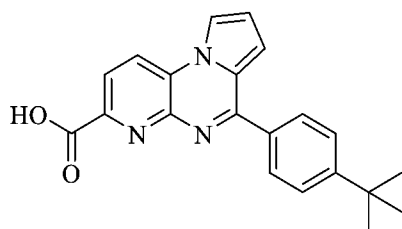
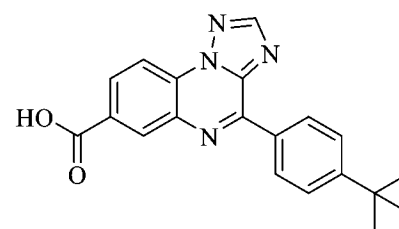
I-273

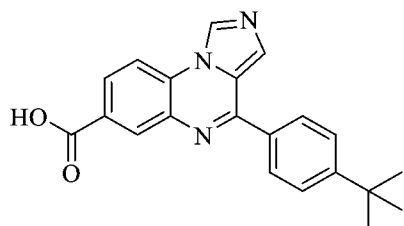
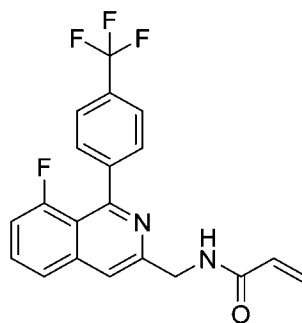
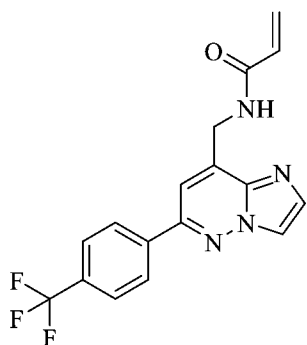
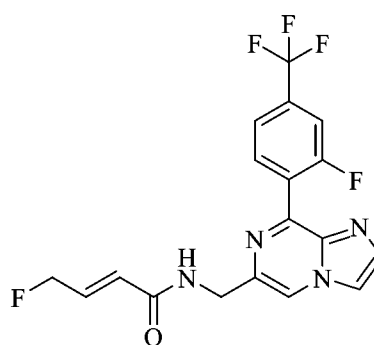
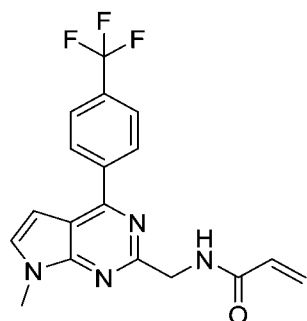
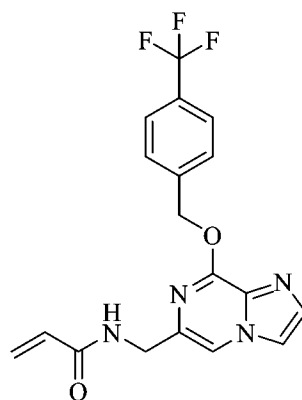
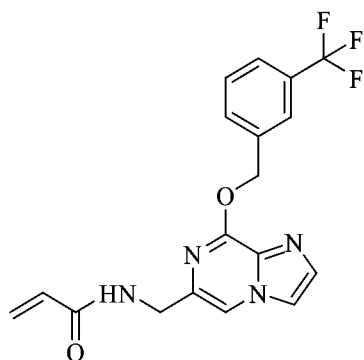
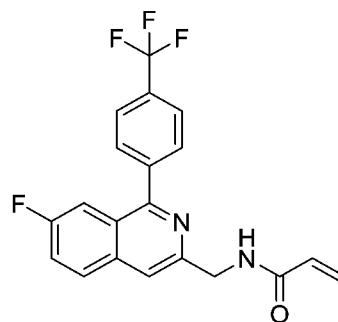
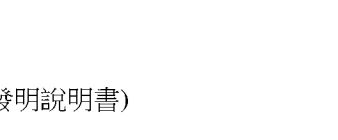


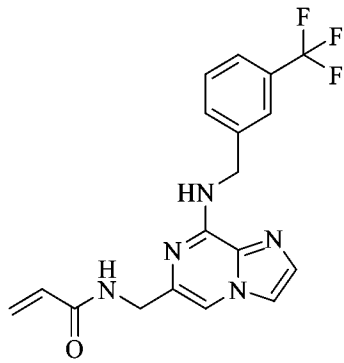
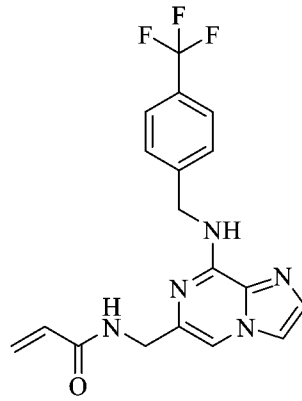
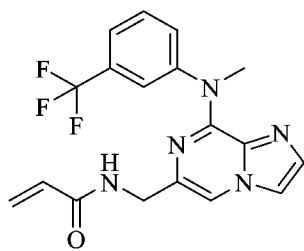
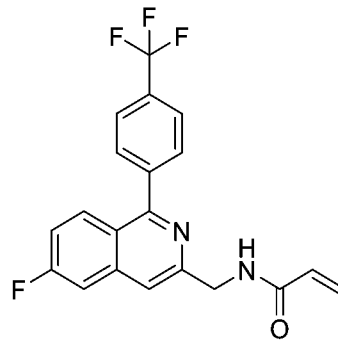
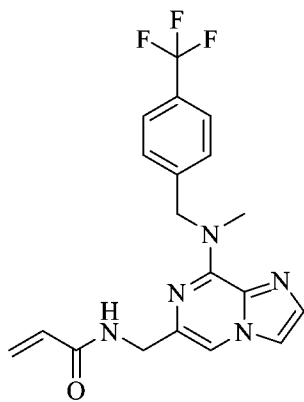
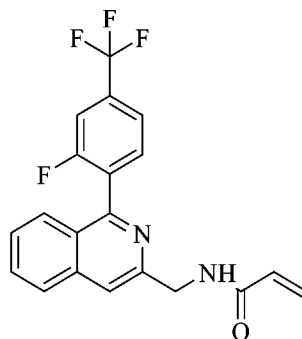
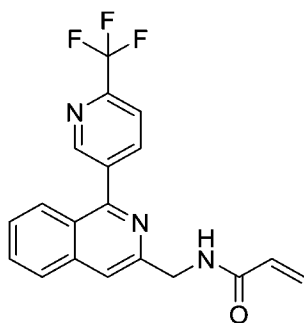
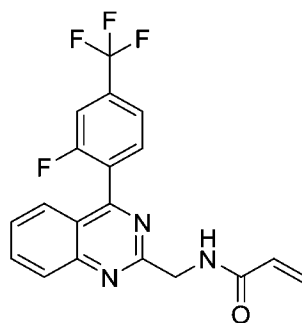
I-274

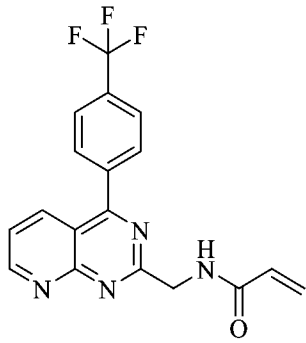
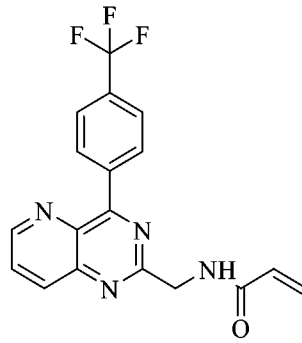
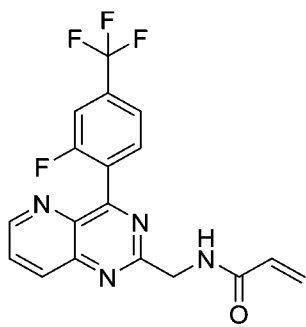
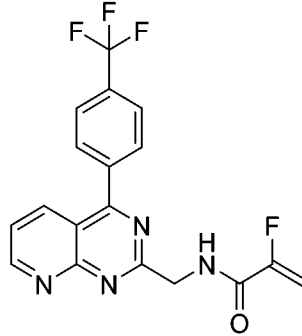
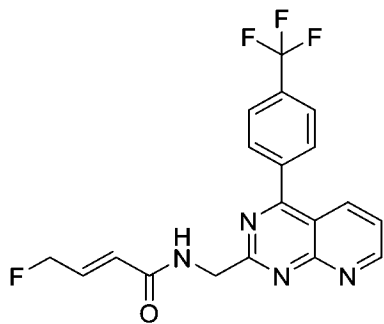
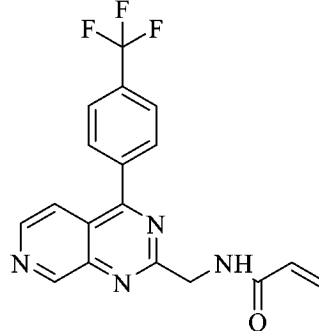
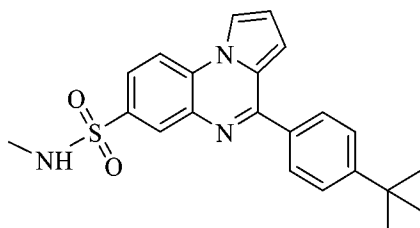
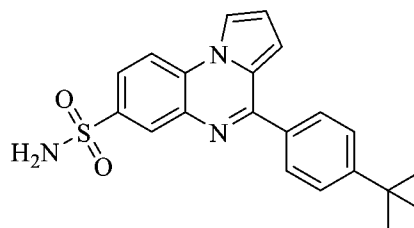


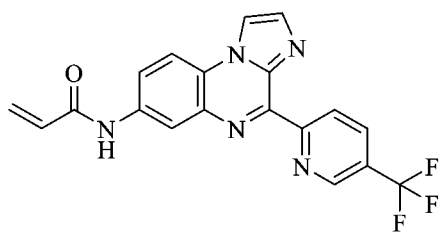
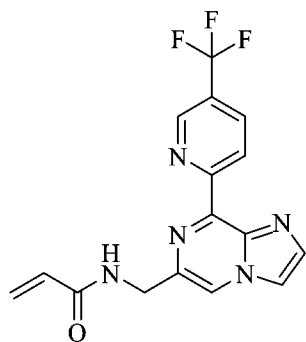
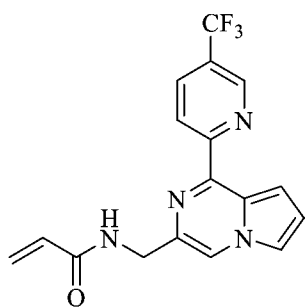
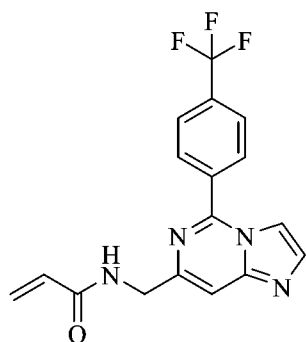
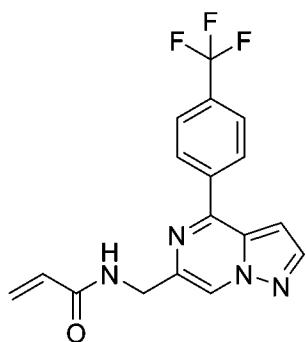
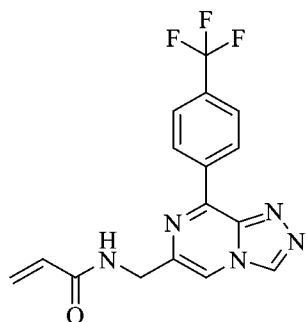
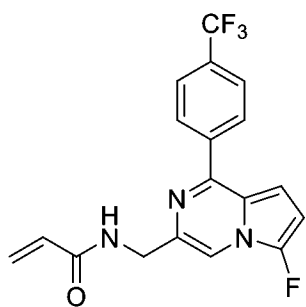
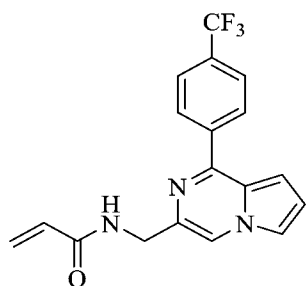
I-275

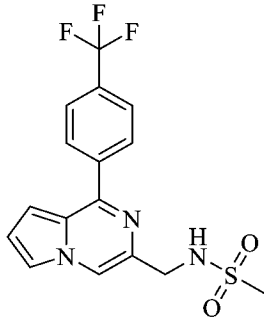
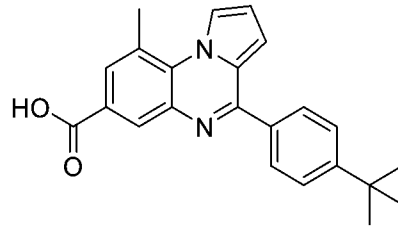
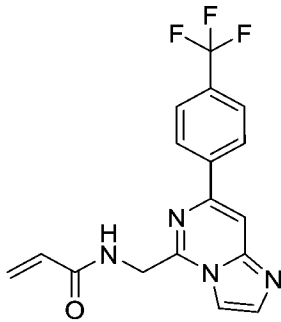
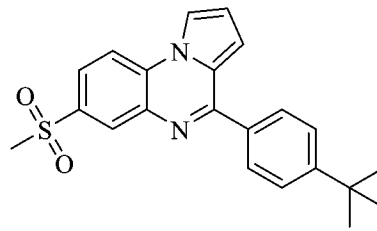
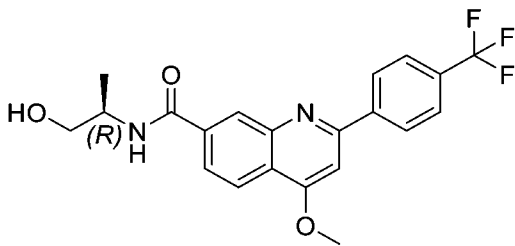
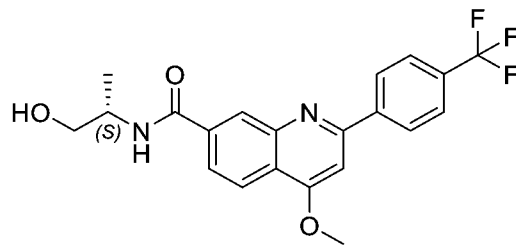
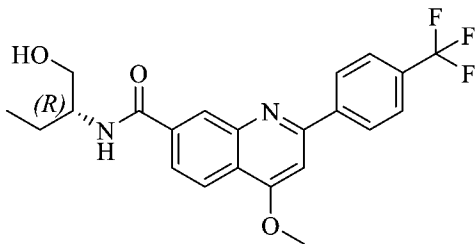
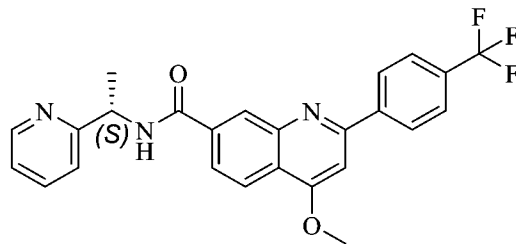
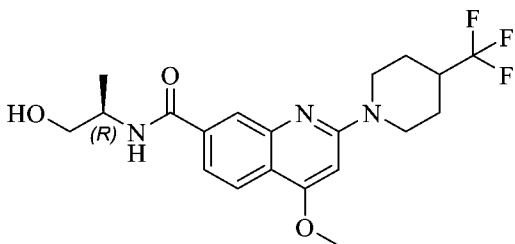
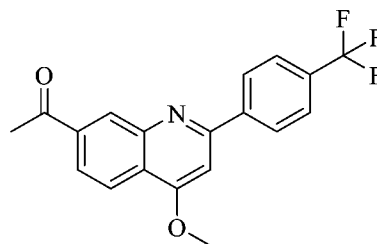
**I-276****I-277****I-278****I-279****I-280****I-281****I-282****I-283****I-284****I-285**

**I-286****I-287****I-288****I-289****I-290****I-291****I-292****I-293****I-294****I-295**

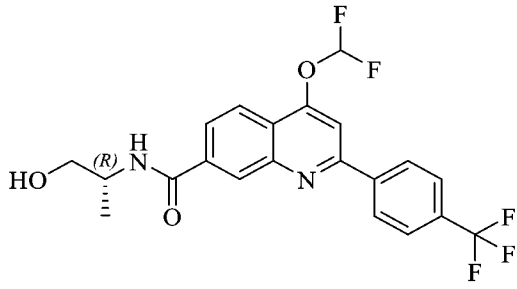
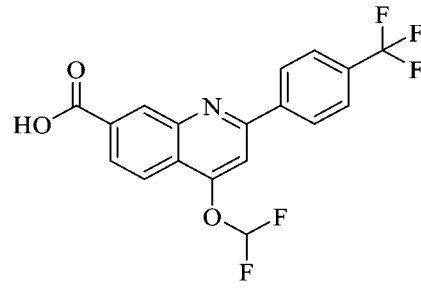
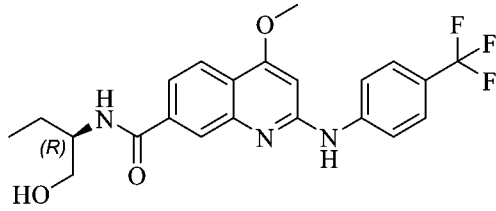
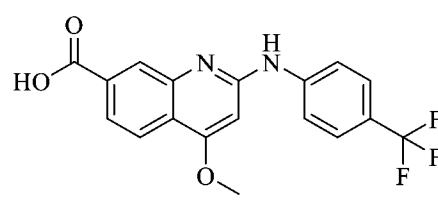
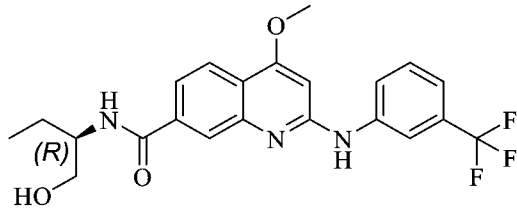
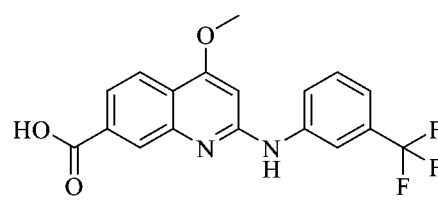
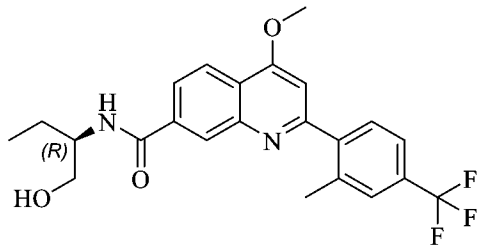
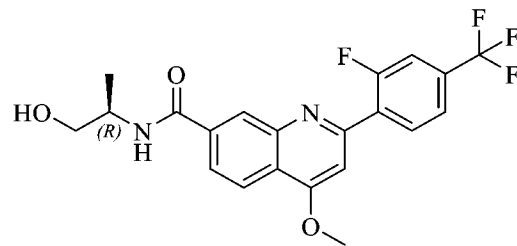
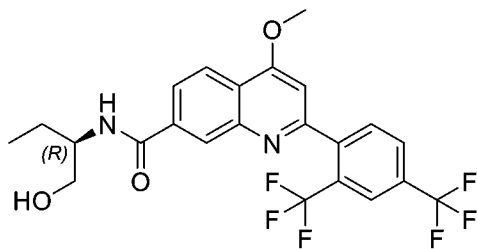
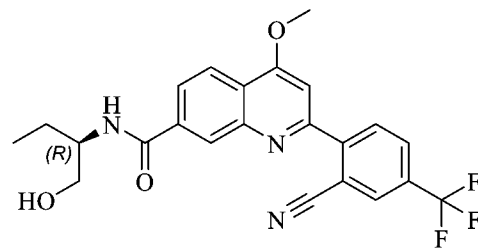
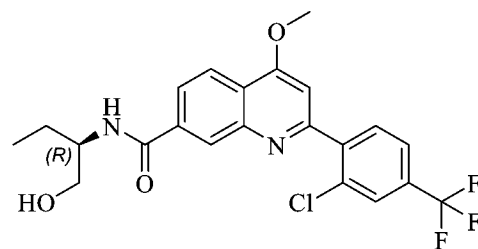
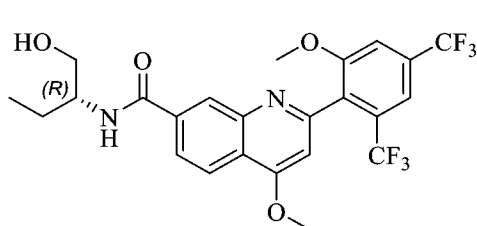
**I-296****I-297****I-298****I-299****I-300****I-301****I-302****I-303**

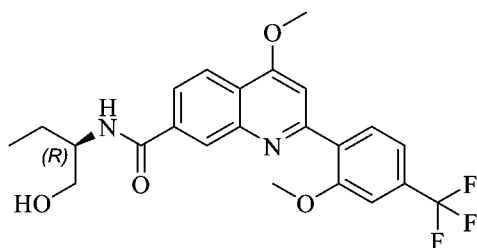
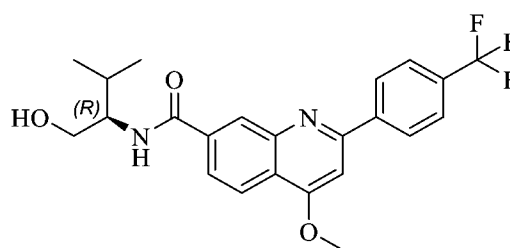
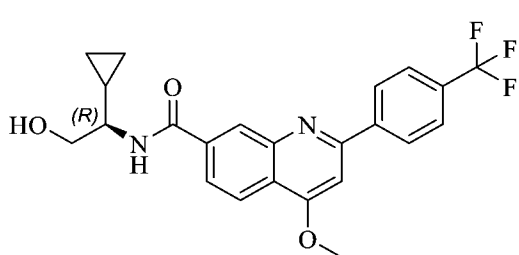
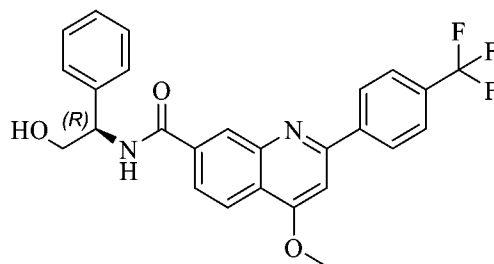
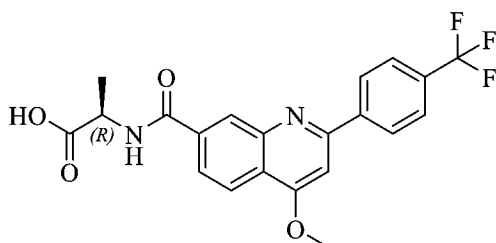
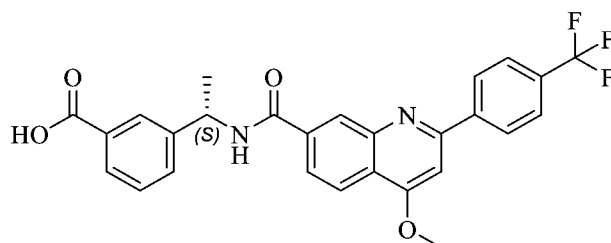
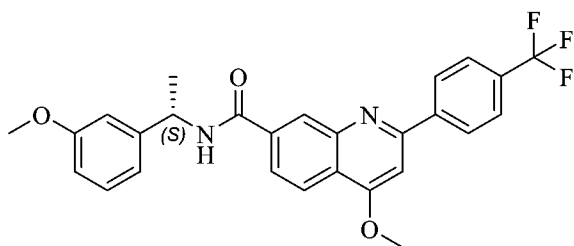
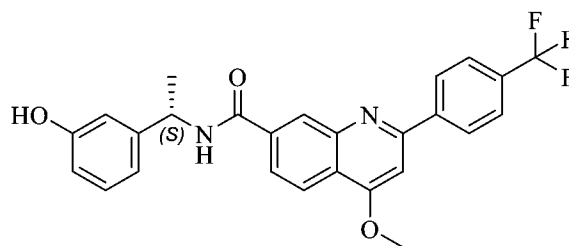
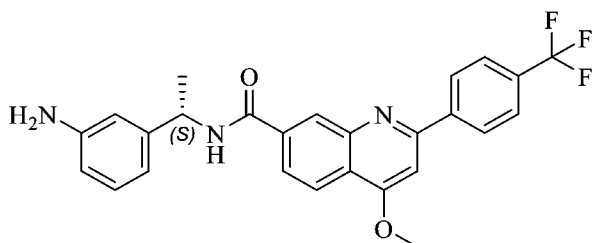
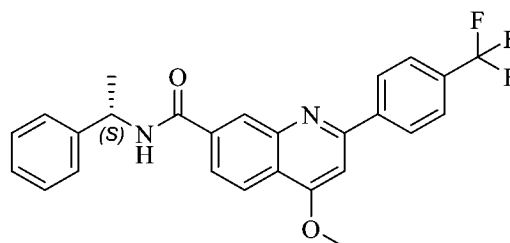
**I-304****I-305****I-306****I-307****I-308****I-309****I-310****I-311**

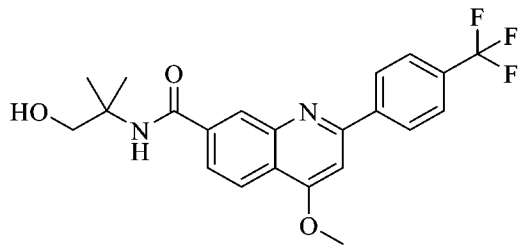
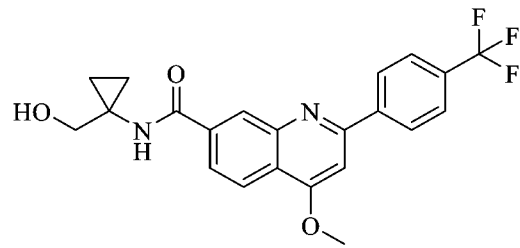
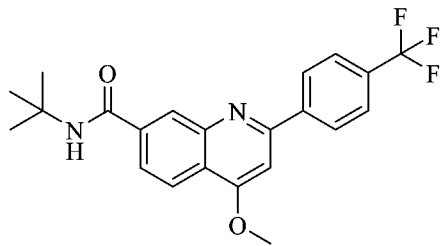
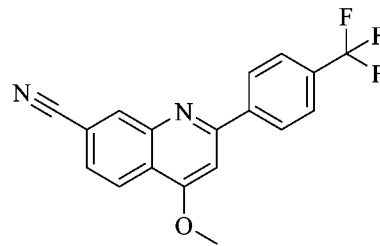
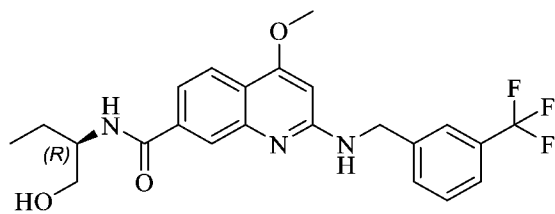
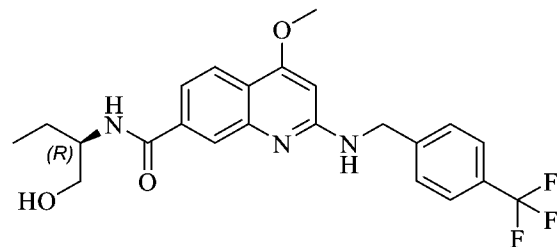
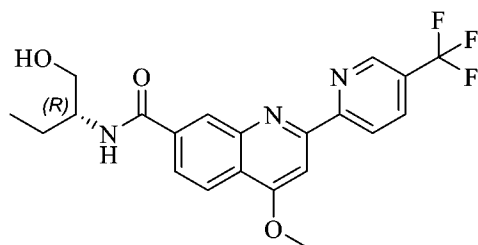
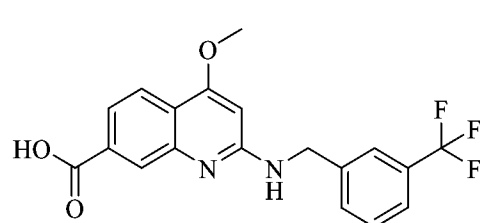
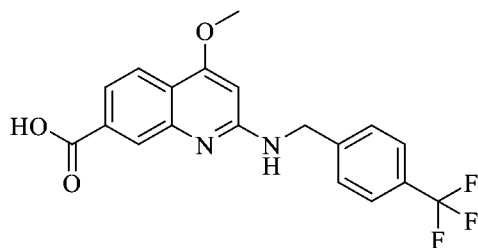
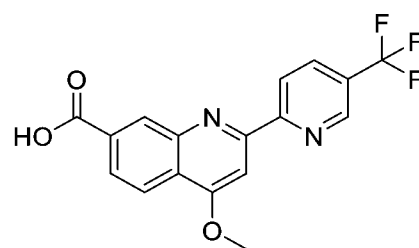
**I-312****I-313****I-314****I-315****I-316****I-317****I-318****I-319**

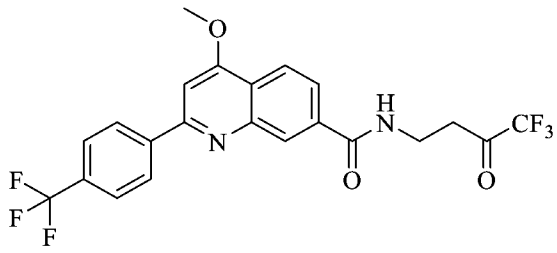
**I-320****I-321****I-322****I-323****I-324****I-325****I-326****I-327****I-328****I-329**



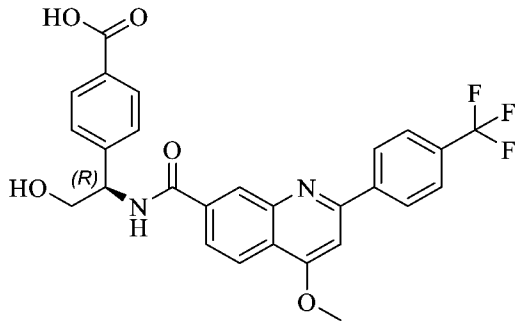
**I-330****I-331****I-332****I-333****I-334****I-335****I-336****I-337****I-338****I-339**

**I-340****I-341****I-342****I-343****I-344****I-345****I-346****I-347****I-348****I-349****I-350****I-351**

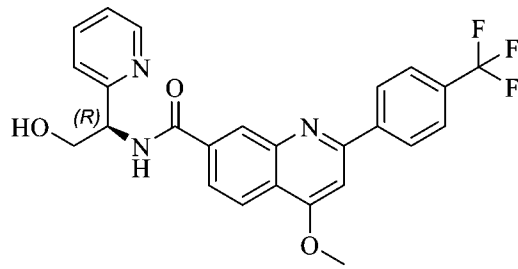
**I-352****I-353****I-354****I-355****I-356****I-357****I-358****I-359****I-360****I-361**



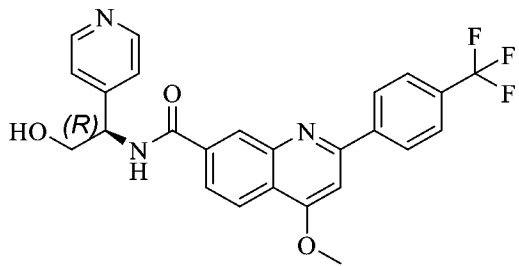
**I-362**



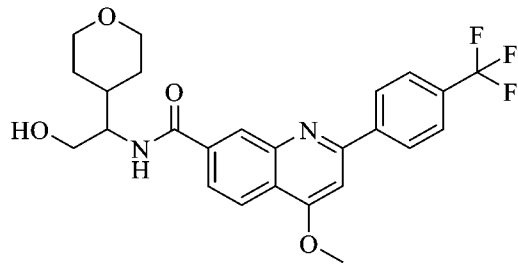
**I-363**



**I-364**

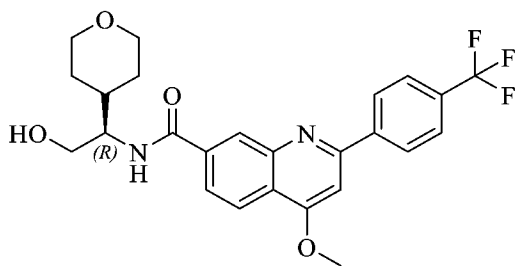


**I-365**

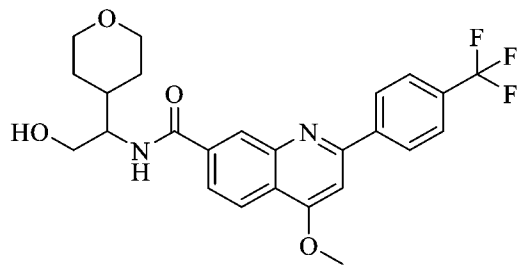


第一溶析異構物

**I-366**



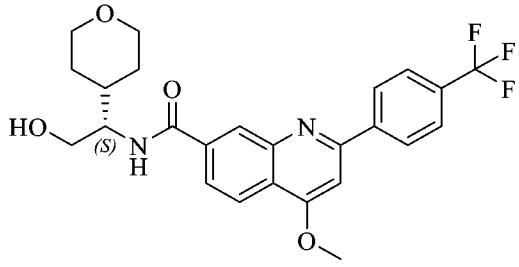
**I-367**



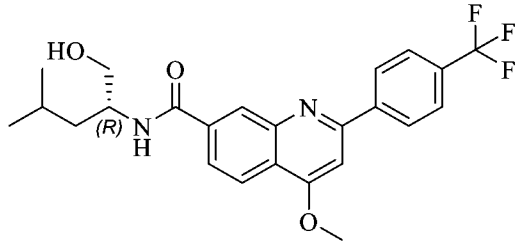
第二溶析異構物

**I-367a**

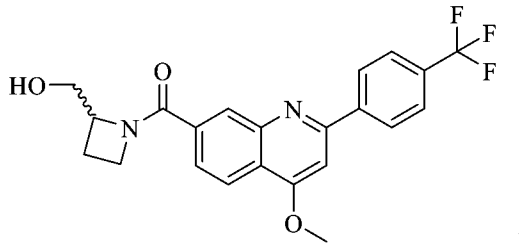
**I-368**



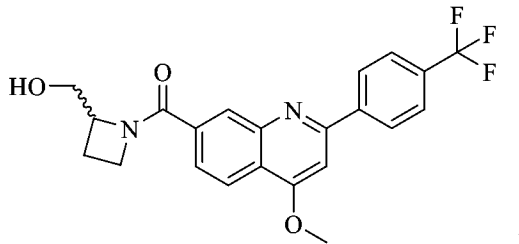
**I-368a**



**I-370**

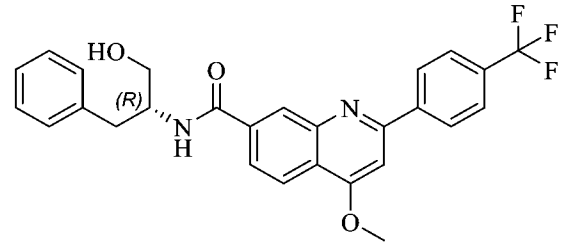
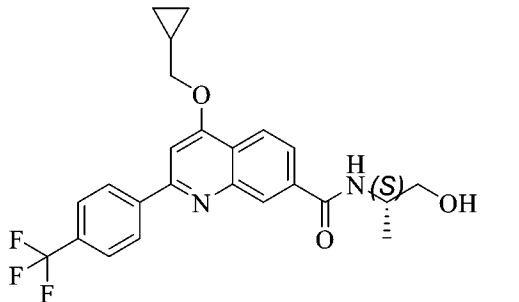


**I-372**

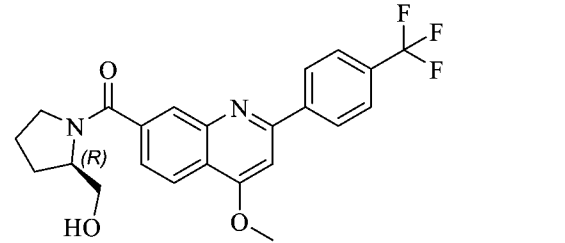


第二溶析異構物

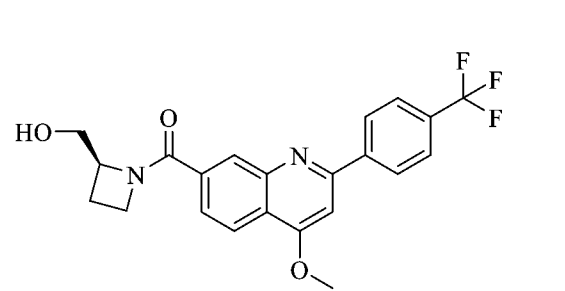
**I-373**



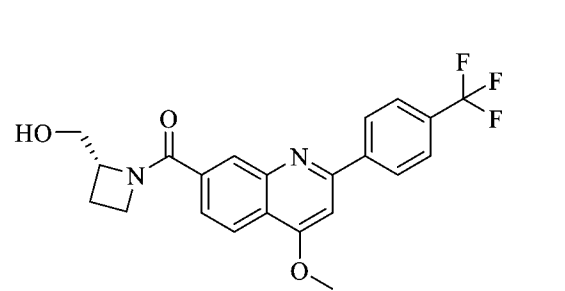
**I-369**



**I-371**



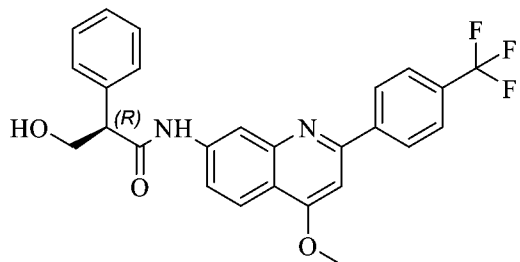
**I-372a**



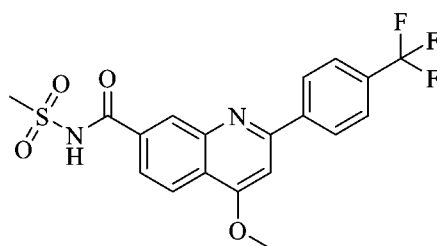
**I-373a**

第一溶析異構物

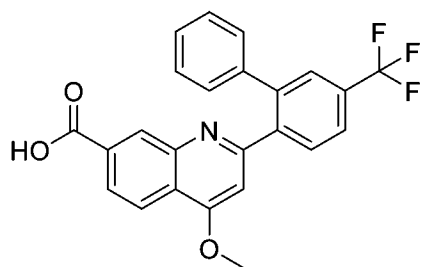
I-374



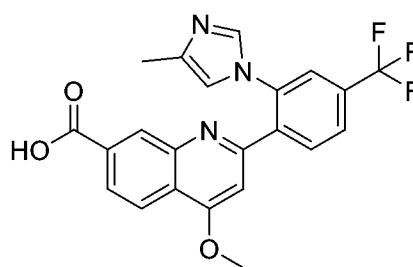
I-375



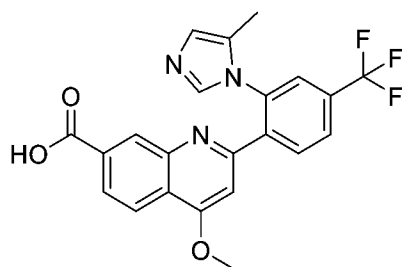
I-376



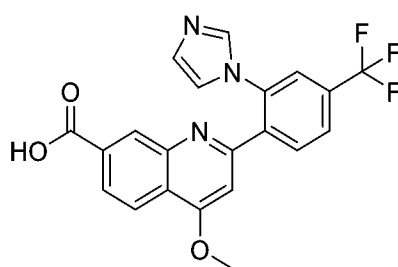
I-377



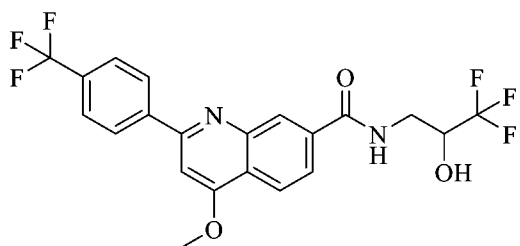
I-378



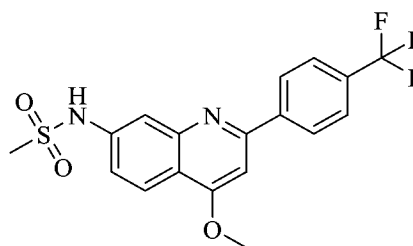
I-379



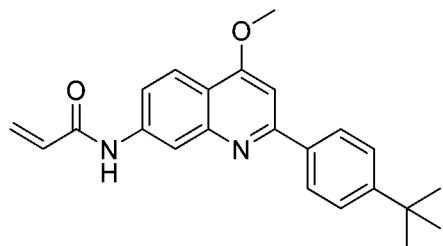
I-380



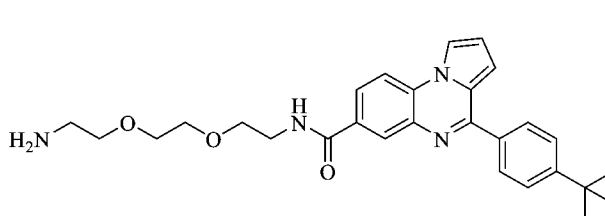
I-381



I-382

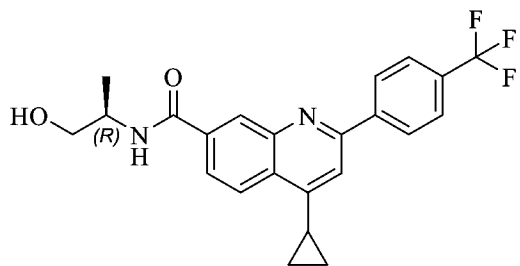
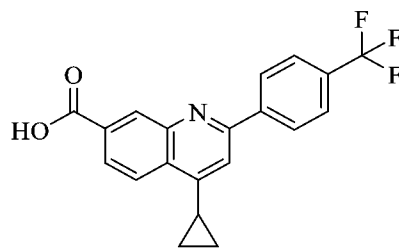
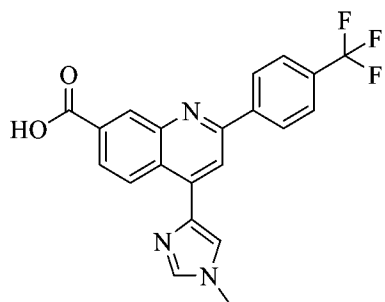
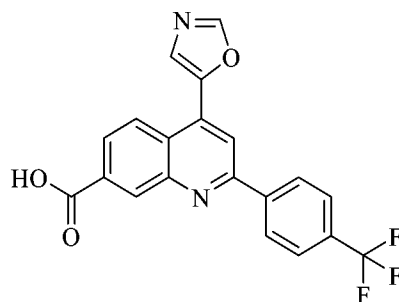
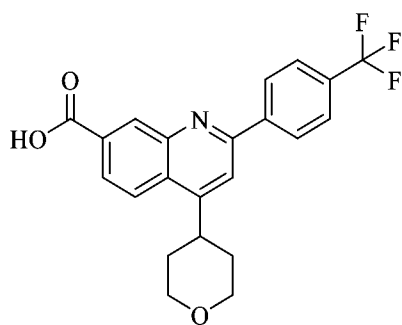
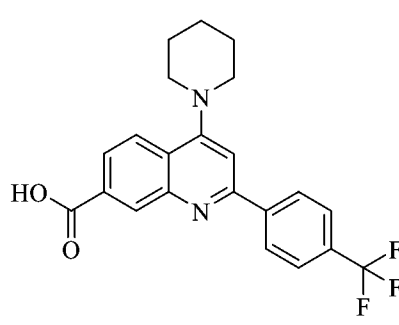
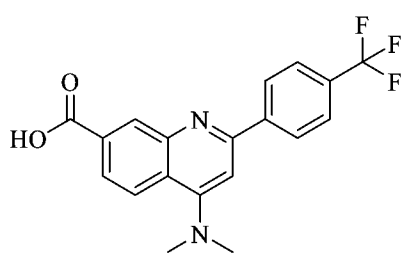
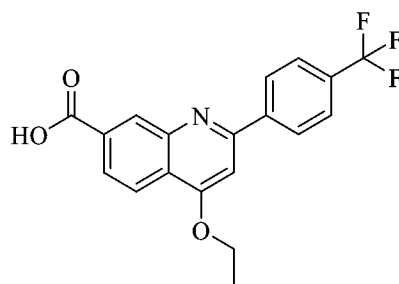
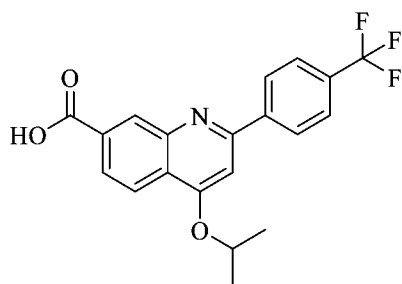
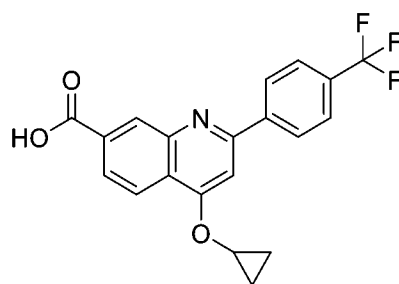


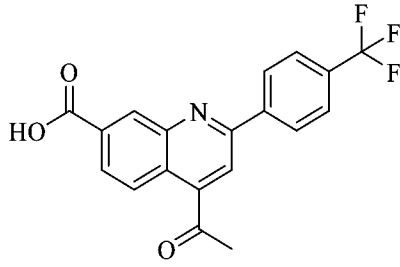
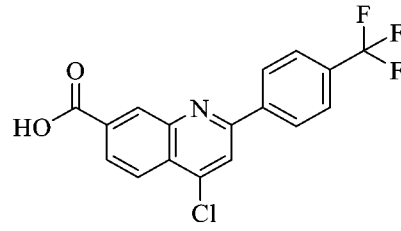
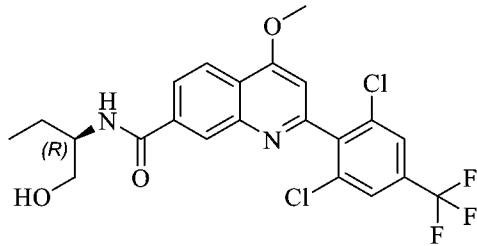
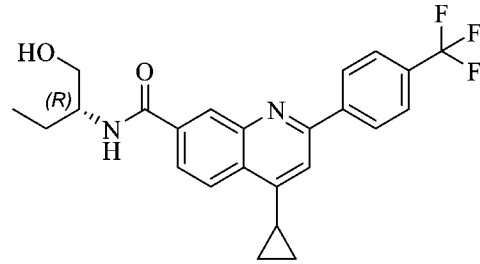
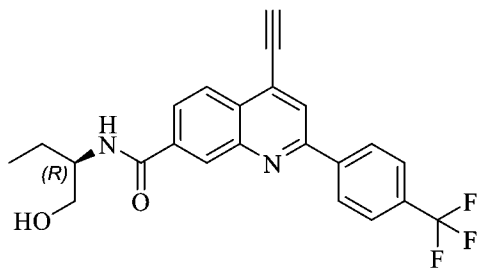
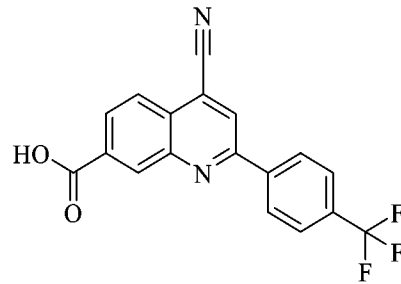
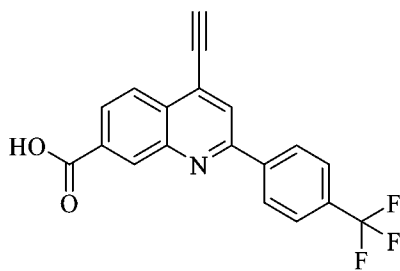
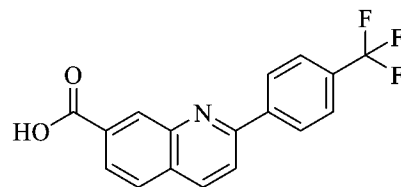
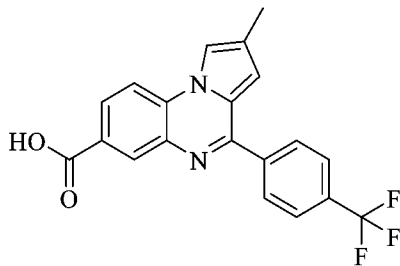
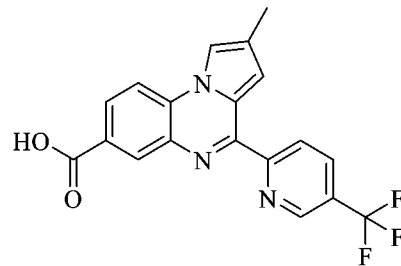
I-383



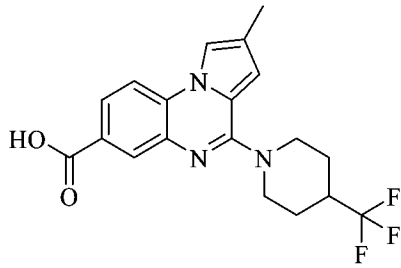
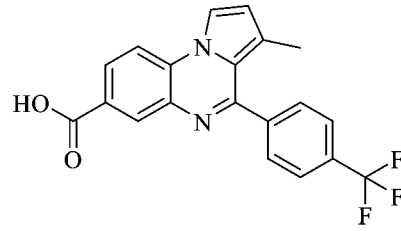
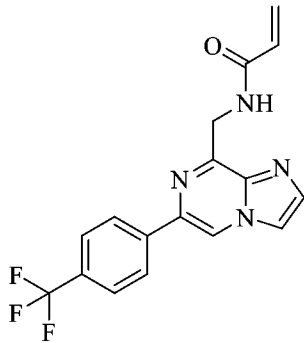
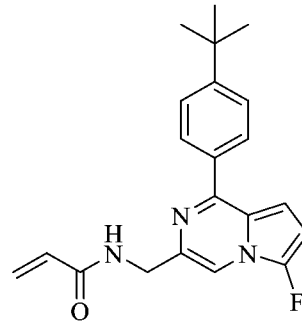
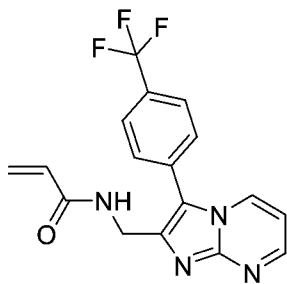
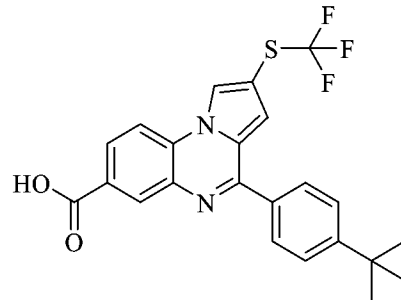
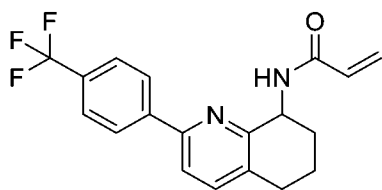
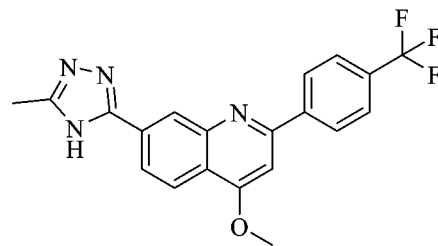
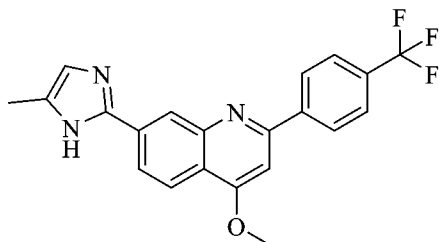
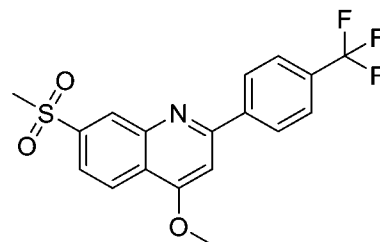
I-384

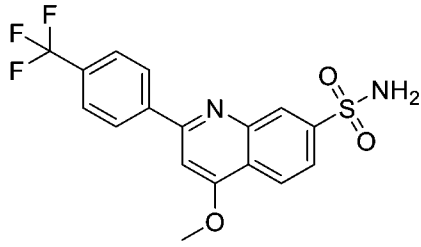
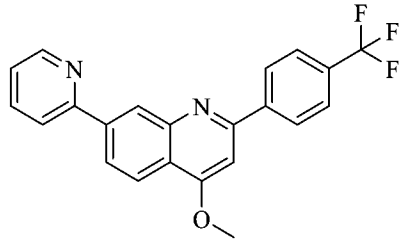
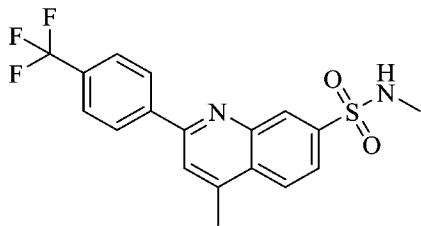
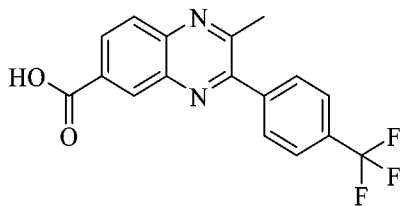
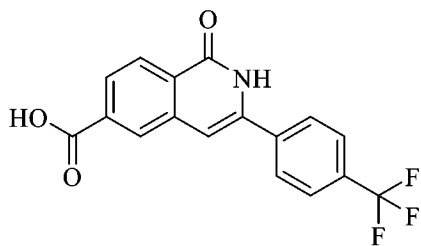
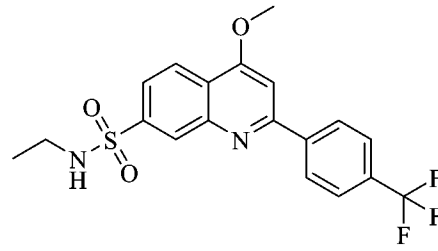
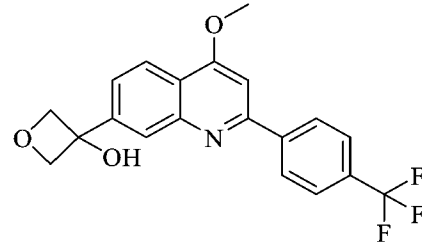
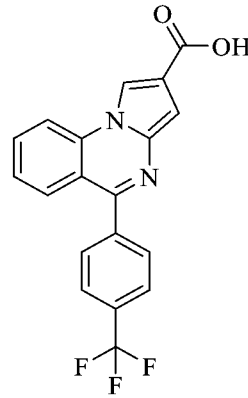
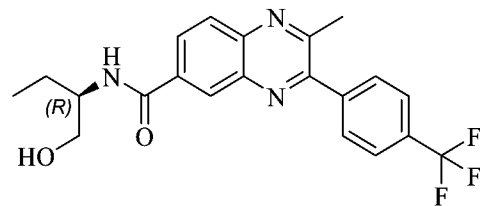
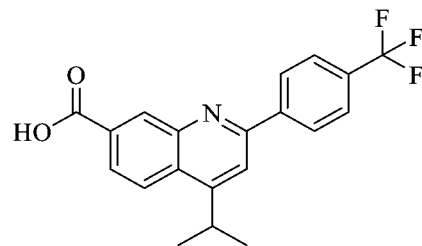
I-385

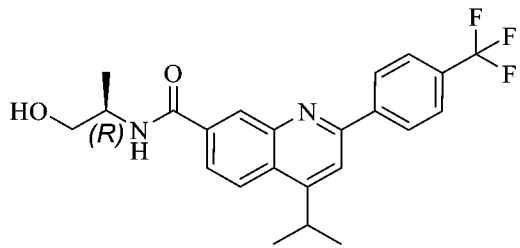
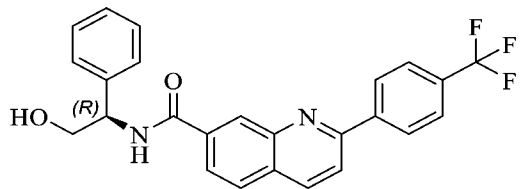
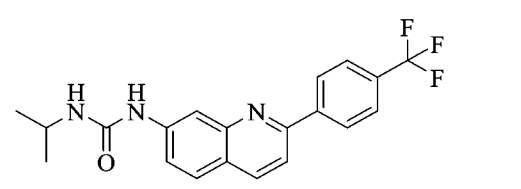
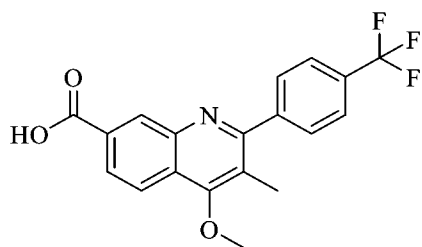
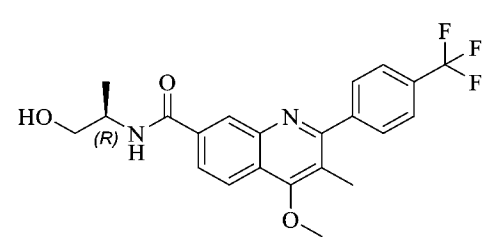
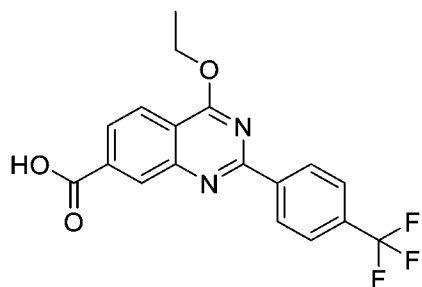
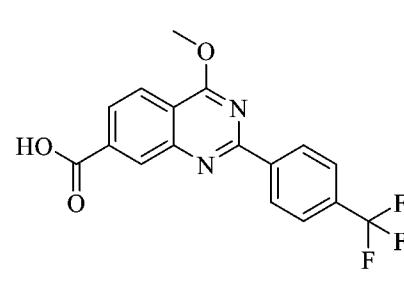
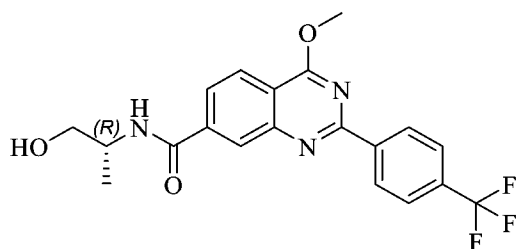
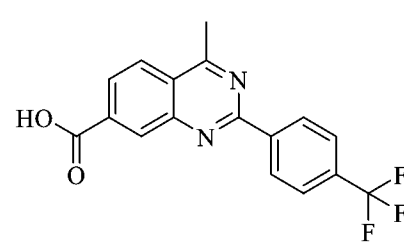
**I-386****I-387****I-388****I-389****I-390****I-391****I-392****I-393****I-394****I-395**

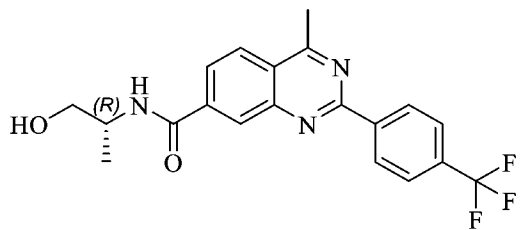
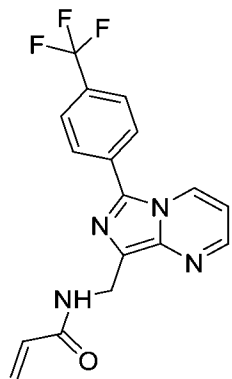
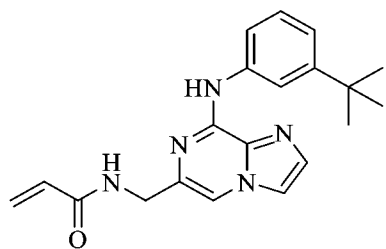
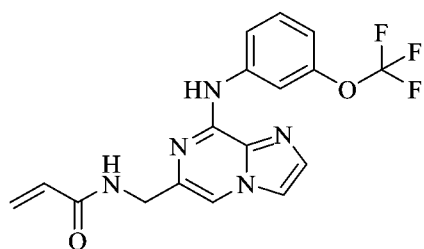
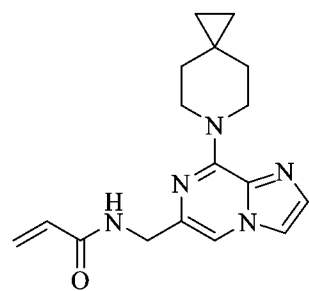
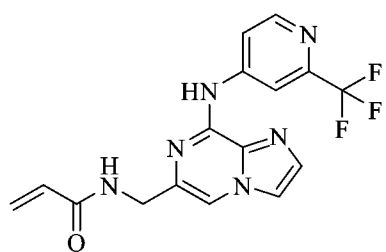
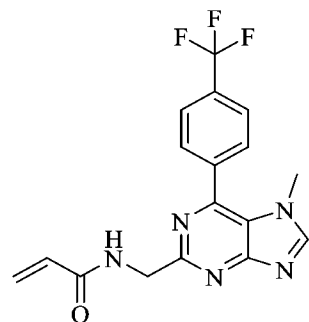
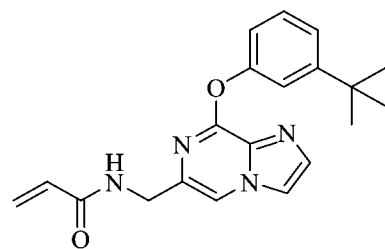
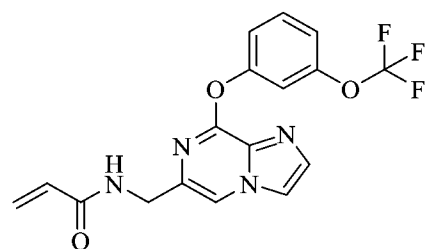
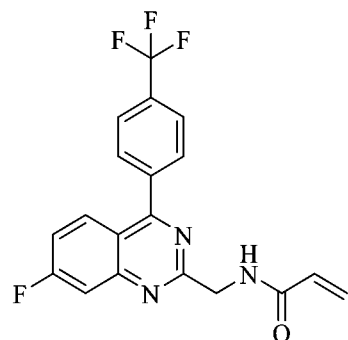
**I-396****I-397****I-398****I-399****I-400****I-401****I-402****I-403****I-404****I-405**



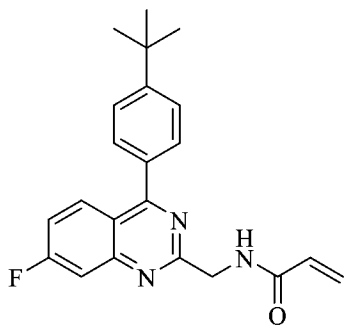
**I-406****I-407****I-408****I-409****I-410****I-411****I-412****I-413****I-414****I-415**

**I-416****I-418****I-420****I-422****I-424****I-417****I-419****I-421****I-423****I-425**

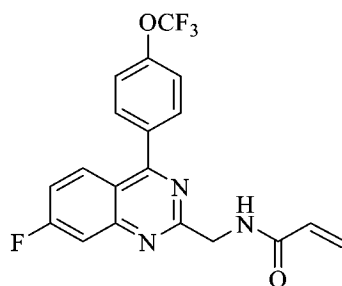
**I-426****I-427****I-428****I-429****I-430****I-431****I-432****I-433****I-434****I-435**

**I-436****I-438****I-440****I-442****I-437****I-439****I-441****I-443**

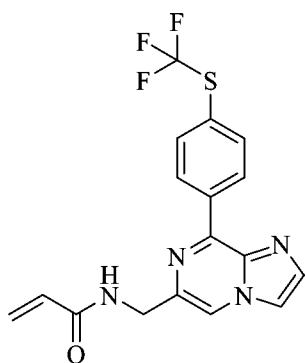
I-444



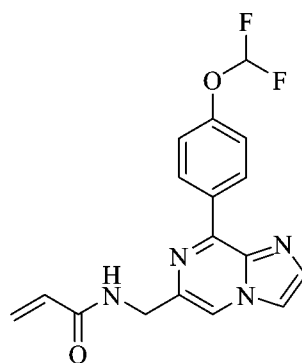
I-445



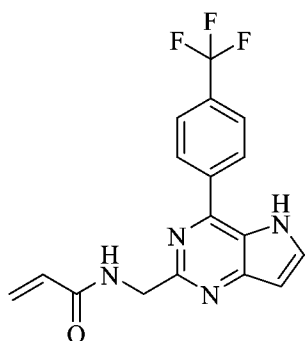
I-446



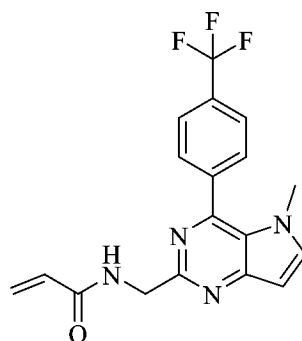
I-447



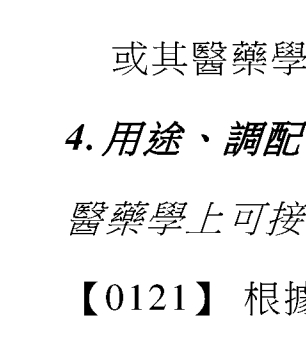
I-448



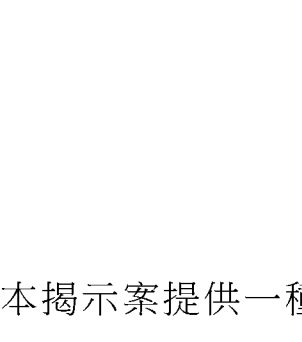
I-449



I-450



I-451



或其醫藥學上可接受之鹽。

#### 4. 用途、調配物及投與：

醫藥學上可接受之組合物

【0121】 根據另一個實施例，本揭示案提供一種組合物，該組合物包含本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。在某些實施例中，本文所述之組合物中化合物之量使得

其有效地以可量測方式抑制生物樣品中或患者中之TEAD轉錄因子或其突變體之活性。在某些實施例中，本文所述之組合物經調配用於向需要此種組合物之患者投與。在一些實施例中，本文所述之組合物經調配用於向患者經口投與。

**【0122】** 根據本揭示案之方法，使用有效治療或減輕本文所提供之病症(亦即，TEAD介導之疾病或病症)之嚴重性的任何量及任何投與途徑投與化合物及組合物。所需之確切量將因個體而異，此取決於個體之物種、年齡及一般狀況、感染之嚴重性、特定藥劑、其投與模式及類似因素。為便於投與及劑量均勻，本文所述之化合物較佳調配成單位劑型。

**【0123】** 本揭示案之組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道、腹膜內、腦池內或經由植入之儲集器投與。在一些實施例中，組合物係經口、腹膜內或靜脈內投與。

**【0124】** 本文所述之組合物之無菌可注射形式可為水性或油質懸浮液。此等懸浮液可根據此項技術中已知之技術使用適合之分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如，作為1,3-丁二醇中之溶液。可採用之可接受之媒劑及溶劑有水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。另外，無菌非揮發性油常規地用作溶劑或懸浮介質。

**【0125】** 出於此目的，可採用任何溫和非揮發性油，包括合成甘油單酯或甘油二酯。脂肪酸，諸如油酸及其甘油酯衍生物可用於製備可注射劑，如同天然醫藥學上可接受之油，諸如橄欖油或蓖麻油，尤其呈其聚氧乙基化型式。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如羧甲基纖維素或類似分散劑，其通常用於調配醫藥學上可接受之劑型，包

括乳液及懸浮液。通常用於製造醫藥學上可接受之固體、液體或其他劑型之其他常用表面活性劑，諸如吐溫(Tween)、司盤(Span)及其他乳化劑或生物可用度增強劑，亦可用於調配之目的。

**【0126】** 可注射調配物可例如藉由經細菌截留過濾器過濾，或藉由摻入無菌固體組合物形式之滅菌劑進行滅菌，該等滅菌劑可在使用前溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中。

**【0127】** 為延長本揭示案之化合物之作用，常常需要減緩來自皮下或肌肉內注射之化合物的吸收。此可藉由使用具有不良水溶性之結晶或非晶形材料之液體懸浮液來實現。化合物之吸收速率接著取決於其溶解速率，該溶解速率繼而可取決於晶體大小及結晶形式。或者，非經腸投與之化合物形式之延遲吸收係藉由將化合物溶解或懸浮於油媒劑中來實現。藉由在諸如聚丙交酯-聚乙交酯之可生物降解聚合物中形成化合物之微囊基質來製成可注射積存形式。取決於化合物與聚合物之比率及所採用之特定聚合物之性質，可控制化合物釋放之速率。其他可生物降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。亦藉由將化合物包埋於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備積存可注射調配物。

**【0128】** 在一些實施例中，所提供之醫藥學上可接受之組合物經調配用於經口投與。此類調配物可與食物或不與食物一起投與。在一些實施例中，本文所述之醫藥學上可接受之組合物不與食物一起投與。在其他實施例中，本文所述之醫藥學上可接受之組合物與食物一起投與。本文所述之醫藥學上可接受之組合物可依任何經口可接受之劑型經口投與，包括但不限於膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。在供經口使用之錠劑之情況下，通常使用之載劑包括乳糖及玉米澱粉。典型地亦添加潤滑劑，諸如硬脂酸

鎂。對於以膠囊形式經口投與，可用之稀釋劑包括乳糖及乾玉米澱粉。當經口使用需要水性懸浮液時，活性成分與乳化劑及懸浮劑組合。必要時，亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

**【0129】** 供經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、粉末及顆粒。在此類固體劑型中，活性化合物與至少一種惰性醫藥學上可接受之賦形劑或載劑混合，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣；及/或a)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸；b)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，諸如甘油；d)崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e)溶液阻滯劑，諸如石蠟；f)吸收促進劑，諸如四級銨化合物；g)潤濕劑，諸如鯨蠟醇及甘油單硬脂酸酯；h)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤黏土；及/或i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉，及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩沖劑。

**【0130】** 類似類型之固體組合物亦可用作軟及硬填充明膠膠囊中之填充劑，使用諸如乳糖或奶糖之賦形劑以及高分子量聚乙二醇及類似物。錠劑、糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型可用包衣及外殼製備，諸如腸溶包衣及醫藥調配技術中所熟知之其他包衣。該等固體劑型可視情況含有遮光劑，且亦可具有如下組成：其僅或優先在腸道之某個部分，視情況以延遲方式釋放活性成分。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。類似類型之固體組合物亦可用作軟及硬填充明膠膠囊中之填充劑，使用諸如乳糖或奶糖之賦形劑以及高分子量聚乙二醇及類似物。

**【0131】** 活性化合物亦可呈具有如上文所提及之一或多種賦形劑之



微囊化形式。錠劑、糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型可用包衣及外殼製備，諸如腸溶包衣、控釋包衣及醫藥調配技術中所熟知之其他包衣。在此類固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑，諸如蔗糖、乳糖或澱粉混合。此類劑型按常規實踐亦可包含除惰性稀釋劑以外之額外物質，例如，製錠潤滑劑及其他製錠助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩沖劑。該等劑型可視情況含有遮光劑，且亦可具有如下組成：其僅或優先在腸道之某個部分，視情況以延遲方式釋放活性成分。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

**【0132】** 供經口投與之液體劑型包括但不限於醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性化合物以外，液體劑型可含有此項技術中常用之惰性稀釋劑，例如，水或其他溶劑、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(特別為棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇脂肪酸酯，及其混合物。除惰性稀釋劑以外，口服組合物亦可包括佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

**【0133】** 或者，本文所述之醫藥學上可接受之組合物可依供直腸投與之栓劑形式投與。此等組合物可藉由將藥劑與適合之非刺激性賦形劑混合來製備，該賦形劑在室溫下為固體，但在直腸溫度下為液體，且因此將在直腸中融化以釋放藥物。此類材料包括可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

**【0134】** 供直腸或陰道投與之組合物較佳為栓劑，其可藉由將本文

所述之化合物與適合之非刺激性賦形劑或載劑，諸如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟混合來製備，該等賦形劑或載劑在周圍溫度下為固體，但在體溫下為液體，且因此在直腸或陰道腔中融化並釋放活性化合物。

**【0135】** 本文所述之醫藥學上可接受之組合物亦可局部投與，尤其當治療標靶包括藉由局部施用容易接近之區域或器官時，包括眼睛、皮膚或下腸道之疾病。容易製備適合之局部調配物用於此等區域或器官中之每一者。

**【0136】** 可在直腸栓劑調配物(見上文)中或適合之灌腸調配物中實現下腸道之局部施用。亦可使用局部經皮貼片。

**【0137】** 對於局部施用，所提供之醫藥學上可接受之組合物可調配成適合之軟膏，該軟膏含有懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性組分。用於局部投與本文所述之化合物之載劑包括但不限於礦物油、液態礦脂、白礦脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，所提供之醫藥學上可接受之組合物可調配成適合之洗劑或乳膏，該洗劑或乳膏含有懸浮或溶解於一或多種醫藥學上可接受之載劑中之活性組分。適合之載劑包括但不限於礦物油、脫水山梨糖醇單硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、鯨蠟酯蠟、鯨蠟硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇及水。

**【0138】** 對於眼科使用，所提供之醫藥學上可接受之組合物可調配成等張、pH調節之無菌鹽水中之微粉化懸浮液，或較佳調配成等張、pH調節之無菌鹽水中之溶液，含有或不含防腐劑，諸如氯化苯甲銜銜(benzylalkonium chloride)。或者，對於眼科使用，醫藥學上可接受之組合物可調配成軟膏，諸如礦質。

**【0139】** 本文所述之醫藥學上可接受之組合物亦可藉由鼻用氣霧劑

或吸入投與。此類組合物係根據醫藥調配技術中所熟知之技術製備，且可製備成鹽水中之溶液，採用苯甲醇或其他適合之防腐劑、用以增強生物可用度之吸收促進劑、碳氟化合物及/或其他常規增溶劑或分散劑。

**【0140】** 用於局部或經皮投與本文所揭示之化合物之劑型包括軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、粉末、溶液、噴霧、吸入劑或貼片。活性組分在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及可能需要之任何所需防腐劑或緩沖劑混合。亦預期眼科調配物、滴耳劑及滴眼劑在本揭示案之範疇內。另外，本揭示案預期使用經皮貼片，其具有向身體提供化合物之受控遞送的附加優點。此類劑型可藉由將化合物溶解或分散於適當介質中來製成。吸收增強劑亦可用於增加化合物穿過皮膚之通量。可藉由提供速率控制膜或藉由將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制速率。

#### *化合物及醫藥學上可接受之組合物的用途*

### **Hippo信號傳導路徑**

**【0141】** Hippo信號傳導路徑(亦稱為Salvador/Warts/Hippo (SWH)路徑)為細胞增殖、死亡及分化之關鍵調控因子。在一個態樣中，Hippo信號傳導路徑之關鍵功能為調控轉錄共活化因子Yes相關蛋白(YAP；亦稱為YAP1或YAP65)及其同種同源物PDZ結合基元(TAZ；亦稱為WWTR1)。舉例而言，Hippo信號傳導路徑促進細胞質滯留及降解，從而抑制受YAP/TAZ調控之促生長功能來磷酸化並抑制YAP/TAZ活性。在未磷酸化/去磷酸化狀態中，YAP與TAZ一起轉運至細胞核中，在此其與TEAD轉錄因子家族相互作用，以上調促進增殖及遷移且抑制凋亡之基因。不希望受特定理論束縛，在一些情況下，此等參與增殖、遷移及抗凋亡之基因的不受調控之上調導致疾病、病症或疾患(例如，癌症)發展。在一些實施例

中，YAP/TAZ之過表現與疾病、病症或疾患(例如，癌症)相關。

**【0142】** Hippo信號傳導路徑之額外關鍵成員包括絲胺酸/蘇胺酸激酶MST1/2 (果蠅(*Drosophila*)之Hippo/Hpo同源物)、Lats1/2 (Warts/Wts同源物)，及分別其轉接蛋白Sav1 (Salvador/Sav同源物)及Mob (MOBKL1A及MOBKL1B1; Mats同源物)。一般而言，MST1/2激酶與支架蛋白Sav1複合，繼而磷酸化並活化Lats1/2激酶。Lats1/2亦由支架蛋白Mob活化。活化之Lats1/2接著磷酸化並滅活YAP或其同種同源物TAZ。YAP/TAZ之磷酸化導致其核輸出，滯留於細胞質內，且由泛素蛋白酶體系統降解。

**【0143】** 在一些情況下，Lats1/2在[HXRXXS] (SEQ ID NO: 1)共有基元處使YAP磷酸化，其中X表示任何胺基酸殘基。YAP包含五個[HXRXXS] (SEQ ID NO: 1)共有基元。在一些情況下，Lats1/2在一或多個共有基元處使YAP磷酸化。在一些情況下，Lats1/2在全部五個共有基元處使YAP磷酸化。在一些情況下，Lats1/2在S127處使YAP磷酸化。在一個態樣中，YAP S127之磷酸化促進14-3-3蛋白結合且導致YAP之細胞質隔離。在S127位置處YAP之突變從而破壞其與14-3-3之相互作用且隨後促進核易位。

**【0144】** 額外磷酸化在YAP之S381處發生。在S381處及TAZ中之相應位點處YAP之磷酸化引發兩種蛋白質在降解基元中由CK1 $\delta/\epsilon$ 進行之進一步磷酸化事件，接著發出與 $\beta$ -TRCP E3泛素連接酶相互作用之信號，導致YAP之聚泛素化及降解。

**【0145】** 在一些情況下，Lats1/2在[HXRXXS] (SEQ ID NO: 1)共有基元處使TAZ磷酸化，其中X表示任何胺基酸殘基。TAZ包含四個

[HXRXXS] (SEQ ID NO: 1)共有基元。在一些情況下，Lats1/2在一或多個共有基元處使TAZ磷酸化。在一些情況下，Lats1/2在全部四個共有基元處使TAZ磷酸化。在一些情況下，Lats1/2在S89處使TAZ磷酸化。在一個態樣中，TAZ S89之磷酸化促進14-3-3蛋白結合且導致TAZ之細胞質隔離。在S89位置處TAZ之突變從而破壞其與14-3-3之相互作用且隨後促進核易位。

**【0146】** 在一些實施例中，磷酸化之YAP/TAZ在細胞質中積累，且經歷SCF<sup>β-TRCP</sup>介導之泛素化及後續蛋白酶體降解。在一些情況下，含Skp、Cullin、F-box之複合物(SCF複合物)為包含F-box家族成員蛋白(例如，Cdc4)、Skp1、橋聯蛋白及RBX1之多蛋白E3泛素連接酶複合物，其含有與E2-泛素結合酶相互作用之小環指結構域(small RING Finger domain)。在一些情況下，F-box家族包含多於40個成員，其中示例性成員包括含F-box/WD重複之蛋白IA (FBXW1A、β-TrCP1、Fbxw1、hsSlimb、plκBα-E3受體次單元)及S期激酶相關蛋白2 (SKP2)。在一些實施例中，SCF複合物(例如，SCF<sup>β-TRCP</sup>)與E1泛素活化酶及E2泛素結合酶相互作用以催化泛素轉移至YAP/TAZ受質。示例性E1泛素活化酶包括由以下基因編碼之彼等：UBA1、UBA2、UBA3、UBA5、UBA6、UBA7、ATG7、NAE1及SAE1。示例性E2泛素結合酶包括由以下基因編碼之彼等：UBE2A、UBE2B、UBE2C、UBE2D1、UBE2D2、UBE2D3、UBE2E1、UBE2E2、UBE2E3、UBE2F、UBE2G1、UBE2G2、UBE2H、UBE2I、UBE2J1、UBE2J2、UBE2K、UBE2L3、UBE2L6、UBE2M、UBE2N、UBE2O、UBE2Q1、UBE2Q2、UBE2R1、UBE2R2、UBE2S、UBE2T、UBE2U、UBE2V1、UBE2V2、UBE2Z、

ATG2、BIRC5及UFC1。在一些實施例中，泛素化之YAP/TAZ經由26S蛋白酶體進一步經歷降解過程。

【0147】 在一些實施例中，Hippo信號傳導路徑在上游由若干不同調控因子家族來調控。舉例而言，在一些情況下，Hippo信號傳導路徑係由G蛋白及其偶聯受體、Crumbs複合物、MST激酶上游之調控因子及黏著連接來調控。

【0148】 在一些實施例中，Hippo信號傳導路徑係由G蛋白偶聯受體(GPCR)及G蛋白(亦稱為鳥嘌呤核苷酸結合蛋白)蛋白家族來調控。G蛋白為經由GPCR將細胞外刺激傳遞至細胞中之分子開關。在一些情況下，存在兩種類別之G蛋白：單體小GTP酶及異源三聚G蛋白複合物。在一個態樣中，異源三聚G蛋白複合物包含 $\alpha$  ( $G_\alpha$ )、 $\beta$  ( $G_\beta$ )及 $\gamma$  ( $G_\gamma$ )次單元。在其他態樣中，存在數種類別之 $G_\alpha$ 次單元：例如， $G_{q/11\alpha}$ 、 $G_{12/13\alpha}$ 、 $G_{i/o\alpha}$  (G抑制，G其他)及 $G_s\alpha$  (刺激)。

【0149】 在一些情況下， $G_{q/11\alpha}$ 、 $G_{12/13\alpha}$ 、 $G_i\alpha$ 及 $G_o\alpha$ 偶聯之GPCR活化YAP/TAZ且促進核易位。在其他情況下， $G_s\alpha$ 偶聯之GPCR抑制YAP/TAZ活性，導致YAP/TAZ降解。在一些情況下， $G_{q/11\alpha}$ 、 $G_{12/13\alpha}$ 、 $G_i\alpha$ 及 $G_o\alpha$ 偶聯之GPCR經由抑制Lats1/2活性來活化YAP/TAZ。在其他情況下， $G_s\alpha$ 偶聯之GPCR促進或誘導Lats1/2活性，從而導致YAP/TAZ降解。參見Yu等人, *Cell*. (2012) 150, 780-791。

【0150】 在一些實施例中，Hippo信號傳導路徑係由Crumbs (Crb)複合物調控。Crumbs複合物為細胞極性及細胞形狀之關鍵調控因子。在一些情況下，Crumbs複合物包含組裝在細胞極性中起作用之多蛋白複合物之跨膜CRB蛋白。在一些情況下，CRB複合物募集與Hippo信號傳導路

徑相互作用之轉接蛋白血管動蛋白(AMOT)家族之成員。在一些情況下，AMOT直接結合至YAP，促進YAP磷酸化，且抑制其核定位。Zhao等人, *Genes & Dev.* (2011) 25, 51-63。

**【0151】** 在一些情況下，Hippo信號傳導路徑係由調節MST激酶活性之其他組分(例如，TAO激酶及細胞極性激酶PAR-1)來調控。MST激酶監測肌動蛋白細胞骨架完整性。

**【0152】** 在一些情況下，Hippo信號傳導路徑係由黏著連接分子來調控。在一些情況下，E-鈣黏蛋白(E-Cadherin, E-cad)經由調控MST活性來抑制YAP核定位及活性。在一些實施例中，E-cad相關蛋白 $\alpha$ -連環蛋白( $\alpha$ -catenin)經由在細胞質中隔離YAP/14-3-3複合物來調控YAP。在其他情況下，Ajuba蛋白家族成員與Lats1/2激酶活性相互作用，從而防止YAP/TAZ失活。

**【0153】** 在一些實施例中，直接或間接與YAP/TAZ相互作用之額外蛋白質包括但不限於Merlin、原鈣黏蛋白Fat 1 (protocadherin Fat 1)、MASK1/2、HIPK2、PTPN14、RASSF、PP2A、鹽誘導激酶(SIK)、Scribble (SCRIB)、Scribble相關蛋白Discs large (Dlg)、KIBRA、PTPN14、NPHP3、LKB1、Ajuba及ZO1/2。

## **TEAD**

**【0154】** 在一些實施例中，未磷酸化及/或去磷酸化之YAP/TAZ在細胞核中積累。在一個態樣中，一旦在細胞核內，YAP/TAZ與TEAD轉錄因子家族(例如，人類TEAD1 (UniProt KB ID P28347-1 (SEQ IDNO: 1)); 人類TEAD2 (UniProtKB ID Q15562 (SEQ IDNO: 2)); 人類TEAD3 (UniProtKB ID Q99594 (SEQ ID NO: 3)); 及人類TEAD4 (UniProtKB ID

Q15561 (SEQ ID NO: 4))相互作用，以活化促進增殖及遷移且抑制凋亡之基因，諸如CTFG、Cyr61及FGF1。在一個態樣中，不希望受特定理論束縛，因為TEAD為Hippo路徑之下游轉錄因子，所以抑制TEAD之功能為減少異常Hippo信號傳導及基因轉錄之有吸引力的治療策略。

**【0155】** TEAD1-4由高度保守之TEA DNA結合結構域及YAP結合結構域組成，由富含脯胺酸之區域隔開。儘管人類TEAD1-4之間共享高度同源性，但個別TEAD蛋白以組織及發育依賴性方式差異性地表現。舉例而言，在一些情況下，TEAD1為心臟生物發生所需的，TEAD2為胚胎髮育所需的，TEAD4為活化骨骼肌基因所需的，且TERAD3已顯示在發育期間在胎盤及數個胚胎組織中特異性地表現。Holden等人 *Cancers* (2018) 10, 81, 1-15。

**【0156】** 蛋白質體及生物化學研究已顯示，TEAD轉錄因子家族在進化上保守之半胱胺酸殘基處棕櫚醯化。在人類TEAD1 (C53S、C327S及C359S)中發現三個進化上保守且突變為絲胺酸之半胱胺酸殘基，以測試突變是否影響TEAD1棕櫚醯化。C359S突變體顯示出最大棕櫚醯化損失，且C327S及C53S亦顯示出降低之棕櫚醯化。此等結果表明C359在TEAD1棕櫚醯化中起關鍵作用。此外，所有三個半胱胺酸殘基之組合突變C53/327/359S (3CS)完全消除TEAD1棕櫚醯化，指示此等殘基參與TEAD1棕櫚醯化。在一個態樣中，已發現TEAD在生理濃度之棕櫚醯基-CoA下經歷PAT非依賴性自體棕櫚醯化。此外，自體棕櫚醯化在調控TEAD-YAP締合及其活體外及活體內生理功能中起關鍵作用。Chan等人, *Nature Chem. Biol.* (2016) 12, 282-289；Noland等人, *Structure*, (2016) 24, 1-8；Gibault等人, *J. Med. Chem.* (2018) 61, 5057-5072。因此，在一



個態樣中，TEAD之棕櫚醯化在調控Hippo信號傳導路徑轉錄複合物中起重要作用。

**【0157】** 應了解，術語「YAP/TAZ」係指YAP、TAZ或YAP及TAZ兩者。

**【0158】** 在一些實施例中，本文所揭示之化合物調節YAP/TAZ與TEAD之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD及/或防止YAP/TAZ與TEAD之間的相互作用。

**【0159】** 在一些實施例中，本文所揭示之化合物不可逆地結合至TEAD轉錄因子(例如，TEAD1、TEAD2、TEAD3或TEAD4)。在一些實施例中，本文所揭示之化合物共價結合至TEAD轉錄因子(例如，TEAD1、TEAD2、TEAD3或TEAD4)。在一些實施例中，所揭示之化合物共價抑制TEAD轉錄因子(例如，TEAD1、TEAD2、TEAD3或TEAD4)之活性。在一些實施例中，所揭示之化合物不可逆地抑制TEAD轉錄因子(例如，TEAD1、TEAD2、TEAD3或TEAD4)之活性。

**【0160】** 在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C53處結合至TEAD1。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C327處結合至TEAD1。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C359處結合至TEAD1。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C405處結合至TEAD1。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C53及C327處結合至TEAD1。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C53及C359處結合至TEAD1。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C53及C405處結合至TEAD1。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C327及C359處結合至TEAD1。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C327及C405處結合至

TEAD1。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C359及C405處結合至TEAD1。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C53、C327及C359處結合至TEAD1。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C53、C327及C405處結合至TEAD1。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C53、C359及C405處結合至TEAD1。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C327、C359及C405處結合至TEAD1。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C53、C327、C359及C405處結合至TEAD1。

**【0161】** 在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C368處結合至TEAD2。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C380處結合至TEAD2。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C368及C380處結合至TEAD2。

**【0162】** 在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C368處結合至TEAD3。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C371處結合至TEAD3。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C368及C368處結合至TEAD3。

**【0163】** 在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C367處結合至TEAD4。

**【0164】** 在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD轉錄因子(例如，TEAD1、TEAD2、TEAD3或TEAD4)，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD轉錄因子之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD1，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD2，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD2之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭

示之化合物結合至TEAD3，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD3之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD4，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD4之間的相互作用。

**【0165】** 在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C53處結合至TEAD1，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C327處結合至TEAD1，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C359處結合至TEAD1，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C405處結合至TEAD1，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C53及C327處結合至TEAD1，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C53及C359處結合至TEAD1，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C53及C405處結合至TEAD1，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C327及C359處結合至TEAD1，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C327及C405處結合至TEAD1，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C359及C405處結合至TEAD1，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C53、C327及C359處結合至TEAD1，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C53、C327及C405處結合至

TEAD1，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C53、C359及C405處結合至TEAD1，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C327、C359及C405處結合至TEAD1，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C53、C327、C359及C405處結合至TEAD1，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。

**【0166】** 在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C368處結合至TEAD2，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD2之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C380處結合至TEAD2，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD2之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C368及C380處結合至TEAD2，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD2之間的相互作用。

**【0167】** 在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C368處結合至TEAD3，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD3之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C371處結合至TEAD3，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD3之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C368及C368處結合至TEAD3，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD3之間的相互作用。

**【0168】** 在一些實施例中，本文所揭示之化合物在C367處結合至TEAD4，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD4之間的相互作用。

**【0169】** 在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD轉錄因子(例如，TEAD1、TEAD2、TEAD3或TEAD4)，且防止TEAD轉錄棕

櫚醯化。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD1，且防止TEAD1 棕櫚醯化。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD1，且在C53處防止TEAD1 棕櫚醯化。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD1，且在C327處防止TEAD1 棕櫚醯化。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD1，且在C359處防止TEAD1 棕櫚醯化。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD1，且在C405處防止TEAD1 棕櫚醯化。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD1，且在C53及C327處防止TEAD1 棕櫚醯化。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD1，且在C53及C359處防止TEAD1 棕櫚醯化。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD1，且在C53及C459處防止TEAD1 棕櫚醯化。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD1，且在C327及C359處防止TEAD1 棕櫚醯化。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD1，且在C327及C405處防止TEAD1 棕櫚醯化。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD1，且在C359及C405處防止TEAD1 棕櫚醯化。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD1，且在C53、C327及C359處防止TEAD1 棕櫚醯化。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD1，且在C53、C327及C405處防止TEAD1 棕櫚醯化。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD1，且在C327、C359及C405處防止TEAD1 棕櫚醯化。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD1，且在C53、C327、C359及C405處防止TEAD1 棕櫚醯化。

**【0170】** 在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD2，且在C368處防止TEAD2 棕櫚醯化。在一些實施例中，本文所揭示之化合物

結合至TEAD2，且在C380處防止TEAD2棕櫚醯化。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD2，且在C368及C380處防止TEAD2棕櫚醯化。

**【0171】** 在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD3，且在C368處防止TEAD3棕櫚醯化。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD3，且在C371處防止TEAD3棕櫚醯化。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD3，且在C368及C371處防止TEAD3棕櫚醯化。

**【0172】** 在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD4，且在C367處防止TEAD4棕櫚醯化。

**【0173】** 在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD轉錄因子(例如，TEAD1、TEAD2、TEAD3或TEAD4)，防止TEAD轉錄因子棕櫚醯化，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD轉錄因子之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD1，防止TEAD1棕櫚醯化，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD1，在C53處防止TEAD1棕櫚醯化，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD1，在C327處防止TEAD1棕櫚醯化，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD1，在C359處防止TEAD1棕櫚醯化，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD1，在C405處防止TEAD1棕櫚醯化，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。在一些實施例

中，本文所揭示之化合物結合至TEAD1，在C53及C327處防止TEAD1棕櫚醯化，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD1，在C53及C359處防止TEAD1棕櫚醯化，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD1，在C53及C459處防止TEAD1棕櫚醯化，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD1，在C327及C359處防止TEAD1棕櫚醯化，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD1，在C327及C405處防止TEAD1棕櫚醯化，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD1，在C359及C405處防止TEAD1棕櫚醯化，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD1，在C53、C327及C359處防止TEAD1棕櫚醯化，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD1，在C53、C327及C405處防止TEAD1棕櫚醯化，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD1，在C327、C359及C405處防止TEAD1棕櫚醯化，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD1，在C53、C327、C359及C405處防止TEAD1棕櫚醯化，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。

**【0174】** 在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD2，在C368處防止TEAD2棕櫚醯化，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的

相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD2，在C380處防止TEAD2棕櫚醯化，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD2，在C368及C380處防止TEAD2棕櫚醯化，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。

**【0175】** 在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD3，在C368處防止TEAD3棕櫚醯化，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD3，在C371處防止TEAD3棕櫚醯化，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD3，在C368及C371處防止TEAD3棕櫚醯化，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。

**【0176】** 在一些實施例中，本文所揭示之化合物結合至TEAD4，在C367處防止TEAD4棕櫚醯化，且破壞或抑制YAP/TAZ與TEAD1之間的相互作用。

**【0177】** 本文所述之化合物作為TEAD (例如，TEAD1、TEAD2、TEAD3及/或TEAD4)或其變異體或突變體之抑制劑的活性可在活體外、活體內或細胞株中進行檢定。活體外檢定包括確定TEAD (例如，TEAD1、TEAD2、TEAD3及/或TEAD4)或其變異體或突變體之抑制的檢定。替代性活體外檢定定量抑制劑結合至TEAD (例如，TEAD1、TEAD2、TEAD3及/或TEAD4)或其變異體或突變體之能力。用於檢定本文所述之化合物作為TEAD (例如，TEAD1、TEAD2、TEAD3及/或TEAD4)或其變異體或突變體之抑制劑的詳細條件在以下實例中闡述。參



見例如實例2。

**【0178】** 所提供之化合物為TEAD (例如, TEAD1、TEAD2、TEAD3及/或TEAD4)之抑制劑, 且因此可用於治療一或多種與TEAD (例如, TEAD1、TEAD2、TEAD3及/或TEAD4)之活性相關之病症。因此, 在一些態樣及實施例中, 本揭示案提供一種用於治療TEAD介導之疾病、病症或疾患之方法, 該方法包括向有需要之患者投與本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之組合物的步驟。

**【0179】** 在一些實施例中, 本揭示案提供一種抑制TEAD (例如, TEAD1、TEAD2、TEAD3及/或TEAD4)之方法, 該方法包括使細胞與式I化合物接觸。

**【0180】** 如本文所用, 如本文所用之術語「TEAD介導之」病症或疾患意指TEAD (例如, TEAD1、TEAD2、TEAD3及/或TEAD4)或其突變體已知在其中起作用之任何疾病或其他有害疾患。因此, 本揭示案之另一個實施例係關於治療或減輕TEAD (例如, TEAD1、TEAD2、TEAD3及/或TEAD4)或其突變體已知在其中起作用之一或多種疾病之嚴重性。

**【0181】** 在一些實施例中, 本揭示案提供治療以增加之TEAD (例如, TEAD1、TEAD2、TEAD3及/或TEAD4)表現及/或增加之TEAD (例如, TEAD1、TEAD2、TEAD3及/或TEAD4)活性為特徵或與之相關的疾病或病症或疾病或病症之一或多種症狀、降低其嚴重性、延遲其發作或抑制其進展之方法, 該等方法包括向有需要之患者投與治療有效之本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之組合物的步驟。在一些實施例中, 本揭示案提供治療其中抑制或拮抗TEAD (例如, TEAD1、TEAD2、TEAD3及/或TEAD4)活性有益之疾病或病症或疾病或病症之一或多種症狀、降低其

嚴重性、延遲其發作或抑制其進展之方法，該等方法包括向有需要之患者投與本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之組合物的步驟。在一些態樣及實施例中，本文提供治療其中抑制或拮抗Hippo信號傳導路徑有益之疾病或病症或疾病或病症之一或多種症狀、降低其嚴重性、延遲其發作或抑制其進展之方法，該等方法包括向有需要之患者投與治療有效之本揭示案之化合物或其醫藥學上可接受之組合物的步驟。

**【0182】** 在一些態樣及實施例中，本揭示案提供一種用於治療一或多種病症、疾病及/或疾患之方法，其中該病症、疾病或疾患包括但不限於細胞增殖性病變，該方法包括向有需要之患者投與如本文所述之TEAD抑制劑化合物或其醫藥鹽或組合物。在一些實施例中，細胞增殖性病變為癌症。在一些實施例中，癌症之特徵為增加之TEAD (例如，TEAD1、TEAD2、TEAD3及/或TEAD4)表現及/或增加之TEAD (例如，TEAD1、TEAD2、TEAD3及/或TEAD4)活性。

**【0183】** 在一些實施例中，所提供之方法包括共同投與所提供之化合物及至少一種促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)抑制劑。在一些實施例中，所提供之方法包括共同投與所提供之化合物及至少一種RAS/MAPK路徑抑制劑。在一些實施例中，所提供之方法包括共同投與所提供之化合物及至少一種表皮生長因子受體(EGFR)抑制劑。在一些實施例中，RAS/MAPK路徑抑制劑為KRAS抑制劑、RAF抑制劑(例如，BRAF單體或RAF二聚體抑制劑)、MEK抑制劑、ERK抑制劑、EGFR抑制劑或MAPK抑制劑，或其組合。在一些實施例中，RAS/MAPK路徑抑制劑為EGFR抑制劑或MAPK抑制劑，或其組合。EGFR抑制劑、MAPK抑制劑及/或RAS/MAPK路徑抑制劑之實例揭示於Moore A.R. Rosenberg, S.C.,

McCormock, F.等人 *Nat. Rev. Discov.* (2020)中，且包括例如奧希替尼 (TAGRISSO®，AstraZeneca)、索托拉西布(sotorasib) (AMG 510，來自 Amgen)、MRTX849 (來自 Mirati Therapeutics)、JNJ-74699157/ARS-3248 (來自J&J Wellspring Biosciences)、LY3499446 (來自Eli Lilly)、GDCBI 1701963 (來自 Boehringer Ingelheim)、mRNA-5671 (來自 Moderna Therapeutics)、G12D 抑制劑 (來自 Mirati Therapeutics)、RAS(ON)抑制劑(來自 Revolution Medicines)、BBP-454 (來自 BridgeBio Pharma)、SP600125、PLX4032、GW5074、AZD6244、PD98059、辛伐他汀(simvastatin)、阿立塞替(alisertib)、特立氟胺(teriflunomide)、NSC95397、PD325901、PD98059、洛伐他汀(lovastatin)、索拉非尼(sorafenib) (NEXAVAR®，Bayer Labs)、維羅非尼(vermurafenib) (ZELBORAF®，Hoffman La Roche Inc.)、達拉非尼(dabrafenib) (TAFLINAR®，Novartis Pharmaceuticals Corporation)、司美替尼(selumetinib) (KOSELUGO™，AstraZeneca Pharmaceuticals LP)、曲美替尼(trametinib) (MEKINIST®，Novartis Pharmaceuticals Corporation)、優立替尼(uxliertinib)、西利馬林(silimarin)、西羅莫司(sirolimus) (RAPAMUNE®，PV Prism CV)、拉帕替尼(lapatinib) (TYKERB®/TYVERB®，GlaxoSmithKline)、克唑替尼(crizotinib) (XALKORI®，PF Prism CV)、塔西利司(taselisib) (Roche)、PF-0491502、pF502、腸內酯(enterolactone)、PLX4720、PD0325901、PD184352、SC-514、阿利特布(alisterib) (MLN8237)、SB415286、PLX4720、布塔克拉(obtaoclax) (GX15-070)、匹瑪特布(pimasterib)、維奈克拉(venetoclax) (ABT-199/VENCLEXTA®/VENCLYXTO®)、埃普

塔泊(eprenetapopt) (APR-246)、吉西他濱(gemcitabine) (GEMZAR®)、比瑞那帕(birinapant) (TL32711)、培美替尼(pexmetinib) (ARRY-614)、阿呋塞替尼(afuresertib)、雷米替尼(ralimetinib) (LY2228820, Eli Lilly)、考比替尼(cobimetinib) (COTELLIC®, Exelixis/Genentech)、普瑞色替(prexasertib) (LY2606368)、埃羅替尼(erlotinib) (TARCEVA®, OSI Pharmaceuticals)、貝伐單抗(bevacizumab) (AVASTIN®, Genentech)、貝瓦非尼(belvarafenib) (Hanmi Pharm./Genentech, Inc.)及貝美替尼(binimetinib) (MEKTOVI®, Array Biopharma Inc.)。

【0184】如本文所用，術語樣品或癌症或患者中物質(諸如TEAD)之「增加之表現」及/或「增加之活性」係指如藉由此項技術中已知之技術所確定，相對於一或多個對照樣品，諸如未罹患疾病或病症(例如，癌症)之一名個體或一組個體或內部對照中物質(諸如TEAD)之量，物質(諸如TEAD)之量增加約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約100%、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍、約20倍、約25倍、約50倍、約100倍或更高。若相對於樣品之對照組或樣品之基線組或患者樣品之回顧性分析中TEAD之平均(均值)或中值量，TEAD之表現及/或活性增加一個標準偏差、兩個標準偏差、三個標準偏差、四個標準偏差、五個標準偏差或更高，則亦可將個體確定為具有TEAD之「增加之表現」或「增加之活性」。如此項技術中所實踐，此類對照或基線表現水準可先前確定，或在樣品或癌症或個體中量測之前進行量測，或可自此類對照樣品之數據庫獲得。

**【0185】** 在一些實施例中，本揭示案提供一種用於治療癌症或減輕癌症嚴重性之方法，該癌症包括但不限於血液癌症、淋巴瘤、骨髓瘤、白血病、神經癌、皮膚癌、乳癌、前列腺癌、結腸直腸癌、肺癌、頭頸癌、胃腸癌、肝癌、胰臟癌、生殖泌尿道癌、骨癌、腎癌及血管癌。在一些實施例中，癌症正轉移或已轉移。在一些實施例中，癌症為複發性或難治性癌症。在一些實施例中，癌症為複發性或難治性實體瘤。在一些實施例中，癌症為複發性或難治性血液惡性病。在一些實施例中，癌症為或已表徵為或已確定為在Hippo路徑中具有一或多個基因變異(例如，NF2、LATS1/2、AMOTL2、SAV1、TAOK1-3等)。在一些實施例中，癌症為或已表徵為或已確定為具有影響或改變Hippo路徑組分(例如，BAP1、SOCS6等)之穩定性的一或多個基因變異。在一些實施例中，癌症為或已表徵為或已確定為具有YAP/TAZ基因易位(例如，WWTR1(TAZ)-CAMTA1、YAP1-TFE3等)。在一些實施例中，癌症係選自WO 2019/113236中所揭示之彼等，其全部內容藉此以引用之方式併入。

**【0186】** 在一些實施例中，癌症係由活化YAP/TAZ介導。在本文所述之方法及用途之一些實施例中，癌症係藉由調節YAP/TAZ與TEAD(例如，TEAD1、TEAD2、TEAD3及/或TEAD4)之相互作用來介導。在一些實施例中，癌症之特徵為增加之TEAD(例如，TEAD1、TEAD2、TEAD3及/或TEAD4)表現及/或增加之TEAD(例如，TEAD1、TEAD2、TEAD3及/或TEAD4)活性或與其相關。在一些實施例中，正治療之癌症為其中YAP/TAZ位於癌細胞之細胞核中之癌症。在一些實施例中，正治療之癌症係或已由一或多個YAP/TAZ基因擴增或突變來表徵或確定。

**【0187】** 在一些實施例中，癌症之特徵為突變G $\alpha$ -蛋白。在一些實

施例中，突變G $\alpha$ -蛋白為G<sub>12</sub>、G<sub>13</sub>、G<sub>q</sub>、G<sub>11</sub>、G<sub>i</sub>、G<sub>o</sub>或G<sub>s</sub>。在一些實施例中，突變G $\alpha$ -蛋白為G<sub>12</sub>。在一些實施例中，突變G $\alpha$ -蛋白為G<sub>13</sub>。在一些實施例中，突變G $\alpha$ -蛋白為G<sub>q</sub>。在一些實施例中，突變G $\alpha$ -蛋白為G<sub>11</sub>。在一些實施例中，突變G $\alpha$ -蛋白為G<sub>i</sub>。在一些實施例中，突變G $\alpha$ -蛋白為G<sub>o</sub>。在一些實施例中，突變G $\alpha$ -蛋白為G<sub>s</sub>。

**【0188】** 在一些實施例中，癌症為肺癌、甲狀腺癌、卵巢癌、結腸直腸癌、前列腺癌、胰臟癌、食管癌、肝癌、乳癌、皮膚癌或間皮瘤。在一些實施例中，癌症為間皮瘤，諸如惡性間皮瘤。在一些實施例中，癌症為白血病(例如，急性白血病、急性淋巴細胞白血病、急性髓細胞白血病、急性髓母細胞白血病、急性前髓細胞白血病、急性髓單核細胞白血病、急性單核細胞白血病、急性紅白血病、慢性白血病、慢性髓細胞白血病、慢性淋巴細胞白血病)、真性紅細胞增多症、淋巴瘤(例如，霍奇金氏病(Hodgkin's disease)或非霍奇金氏病(non-Hodgkin's disease))、華氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、多發性骨髓瘤、重鏈疾病，及實體瘤，諸如肉瘤及癌瘤(例如，纖維肉瘤、黏液肉瘤、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、骨原肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管內皮肉瘤、滑膜瘤、間皮瘤、尤文氏瘤(Ewing's tumor)、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、結腸癌、胰臟癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、牽涉鱗狀細胞之癌症(包括子宮頸鱗狀細胞癌、肺鱗狀細胞癌、食管鱗狀細胞癌、頭頸部鱗狀細胞癌、膀胱尿路上皮癌)、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭狀癌、乳頭狀腺癌、囊腺癌、髓樣癌、支氣管癌、腎細胞癌、肝癌、膽管癌瘤(亦即，膽管癌)、絨毛膜癌、精原細胞瘤、胚胎癌、維爾姆氏瘤(Wilm's tumor)、子宮頸癌、子宮內膜/子宮癌、睪丸癌、肺

癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神經膠質瘤、星形細胞瘤、多形性神經膠質母細胞瘤(GBM，亦稱為神經膠質母細胞瘤)、髓母細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞瘤、上皮樣血管內皮瘤、聽神經瘤、寡樹突神經膠質瘤、神經鞘瘤、神經纖維肉瘤、腦膜瘤、黑色素瘤、神經母細胞瘤及視網膜母細胞瘤)。

**【0189】** 在一些實施例中，癌症為神經膠質瘤、星形細胞瘤、多形性神經膠質母細胞瘤(GBM，亦稱為神經膠質母細胞瘤)、髓母細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞瘤、聽神經瘤、寡樹突神經膠質瘤、神經鞘瘤、神經纖維肉瘤、腦膜瘤、黑色素瘤、神經母細胞瘤或視網膜母細胞瘤。

**【0190】** 在一些實施例中，癌症為聽神經瘤、星形細胞瘤(例如，I級-毛狀星形細胞瘤、II級-低級星形細胞瘤、III級-未分化星形細胞瘤或IV級-神經膠質母細胞瘤(GBM))、脊索瘤、CNS淋巴瘤、顱咽管瘤、腦幹神經膠質瘤、室管膜瘤、混合性神經膠質瘤、視神經膠質瘤、室管膜下瘤、髓母細胞瘤、腦膜瘤、轉移性腦腫瘤、寡樹突神經膠質瘤、垂體瘤、原始神經外胚層(PNET)腫瘤或神經鞘瘤。在一些實施例中，癌症為在兒童中比成人更常見之類型，諸如腦幹神經膠質瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、幼年毛狀星形細胞瘤(JPA)、髓母細胞瘤、視神經膠質瘤、松果體瘤、原始神經外胚層腫瘤(PNET)或橫紋肌瘤。在一些實施例中，患者為成年人。在一些實施例中，患者為兒童或兒科患者。

**【0191】** 在一些實施例中，癌症為間皮瘤、肝膽(肝及膽管)、骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭頸癌、皮膚或眼內黑色素瘤、卵巢癌、結腸癌、直腸癌、肛門區癌、胃癌、胃腸(胃、結腸直腸及十二指腸)、子宮癌、輸

卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、陰門癌、霍奇金氏病、食管癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、前列腺癌、睪丸癌、慢性或急性白血病、慢性骨髓性白血病、淋巴細胞淋巴瘤、膀胱癌、腎或輸尿管癌、腎細胞癌、腎盂癌、非霍奇金氏淋巴瘤、脊柱腫瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、腎上腺皮質癌、膽囊癌、多發性骨髓瘤、膽管癌、纖維肉瘤、神經母細胞瘤、視網膜母細胞瘤，或一或多種前述癌症之組合。

**【0192】** 在一些實施例中，癌症係選自肝細胞癌、卵巢癌、卵巢上皮癌或輸卵管癌；乳頭狀漿液性囊腺癌或子宮乳頭狀漿液性癌(UPSC)；前列腺癌；睪丸癌；膽囊癌；肝膽管癌；軟組織及骨滑膜肉瘤；橫紋肌肉瘤；骨肉瘤；軟骨肉瘤；尤文肉瘤；未分化甲狀腺癌；腎上腺皮質腺瘤；胰臟癌；胰導管癌或胰腺癌；胃腸/胃(GIST)癌症；淋巴瘤；頭頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)；唾液腺癌；神經膠質瘤或腦癌；神經纖維瘤病-1相關惡性周圍神經鞘瘤(MPNST)；華氏巨球蛋白血症；或髓母細胞瘤。

**【0193】** 在一些實施例中，癌症係選自肝細胞癌(HCC)、肝母細胞瘤、結腸癌、直腸癌、卵巢癌、卵巢上皮癌、輸卵管癌、乳頭狀漿液性囊腺癌、子宮乳頭狀漿液性癌(UPSC)、肝膽管癌、軟組織及骨滑膜肉瘤、橫紋肌肉瘤、骨肉瘤、未分化甲狀腺癌、腎上腺皮質腺瘤、胰臟癌、胰導管癌、胰腺癌、神經膠質瘤、神經纖維瘤病-1相關惡性周圍神經鞘瘤(MPNST)、華氏巨球蛋白血症或髓母細胞瘤。

**【0194】** 在一些實施例中，癌症為實體瘤，諸如肉瘤、癌瘤或淋巴瘤。實體瘤一般包含典型地不包括囊腫或液體區域之異常組織塊。在一些實施例中，癌症係選自腎細胞癌或腎癌；肝細胞癌(HCC)或肝母細胞瘤，



或肝癌；黑色素瘤；乳癌；結腸直腸癌瘤，或結腸直腸癌；結腸癌；直腸癌；肛門癌；肺癌，諸如非小細胞肺癌(NSCLC)或小細胞肺癌(SCLC)；卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢癌瘤或輸卵管癌；乳頭狀漿液性囊腺癌或子宮乳頭狀漿液性癌(UPSC)；前列腺癌；睪丸癌；膽囊癌；肝膽管癌；軟組織及骨滑膜肉瘤；橫紋肌肉瘤；骨肉瘤；軟骨肉瘤；尤文肉瘤；未分化甲狀腺癌；腎上腺皮質癌；胰臟癌；胰導管癌或胰腺癌；胃腸/胃(GIST)癌症；淋巴瘤；頭頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)；唾液腺癌；神經膠質瘤或腦癌；神經纖維瘤病-1相關惡性周圍神經鞘瘤(MPNST)；華氏巨球蛋白血症；或髓母細胞瘤。

**【0195】** 在一些實施例中，癌症係選自腎細胞癌、肝細胞癌(HCC)、肝母細胞瘤、結腸直腸癌瘤、結腸直腸癌、結腸癌、直腸癌、肛門癌、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢癌瘤、輸卵管癌、乳頭狀漿液性囊腺癌、子宮乳頭狀漿液性癌(UPSC)、肝膽管癌、軟組織及骨滑膜肉瘤、橫紋肌肉瘤、骨肉瘤、軟骨肉瘤、未分化甲狀腺癌、腎上腺皮質癌、胰臟癌、胰導管癌、胰腺癌、神經膠質瘤、腦癌、神經纖維瘤病-1相關惡性周圍神經鞘瘤(MPNST)、華氏巨球蛋白血症或髓母細胞瘤。

**【0196】** 在一些實施例中，癌症係選自肝細胞癌(HCC)、肝母細胞瘤、結腸癌、直腸癌、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢癌瘤、輸卵管癌、乳頭狀漿液性囊腺癌、子宮乳頭狀漿液性癌(UPSC)、肝膽管癌、軟組織及骨滑膜肉瘤、橫紋肌肉瘤、骨肉瘤、未分化甲狀腺癌、腎上腺皮質癌、胰臟癌、胰導管癌、胰腺癌、神經膠質瘤、神經纖維瘤病-1相關惡性周圍神經鞘瘤(MPNST)、華氏巨球蛋白血症或髓母細胞瘤。

**【0197】** 在一些實施例中，癌症為肝細胞癌(HCC)。在一些實施例

中，癌症為肝母細胞瘤。在一些實施例中，癌症為結腸癌。在一些實施例中，癌症為結腸癌。在一些實施例中，癌症為卵巢癌或卵巢癌瘤。在一些實施例中，癌症為卵巢上皮癌。在一些實施例中，癌症為輸卵管癌。在一些實施例中，癌症為乳頭狀漿液性囊腺癌。在一些實施例中，癌症為子宮乳頭狀漿液性癌(UPSC)。在一些實施例中，癌症為肝膽管癌。在一些實施例中，癌症為軟組織及骨滑膜肉瘤。在一些實施例中，癌症為橫紋肌肉瘤。在一些實施例中，癌症為骨肉瘤。在一些實施例中，癌症為未分化甲狀腺癌。在一些實施例中，癌症為正治療之腎上腺皮質癌。在一些實施例中，癌症為胰臟癌或胰導管癌。在一些實施例中，癌症為胰腺癌。在一些實施例中，癌症為神經膠質瘤。在一些實施例中，癌症為惡性周圍神經鞘瘤(MPNST)。在一些實施例中，癌症為神經纖維瘤病-1相關MPNST。在一些實施例中，癌症為華氏巨球蛋白血症。在一些實施例中，癌症為髓母細胞瘤。

**【0198】** 在一些實施例中，癌症為病毒相關癌症，包括人類免疫缺陷病毒(HIV)相關實體瘤、人乳頭瘤病毒(HPV)-16陽性不可治愈性實體瘤，及由人類T細胞白血病病毒I型(HTLV-I)引起且為以HTLV-I在白血病細胞中之純系整合為特徵之高度侵襲性CD4+ T細胞白血病形式的成人T細胞白血病；以及胃癌、鼻咽癌、子宮頸癌、陰道癌、陰門癌、頭頸部鱗狀細胞癌及默克爾細胞癌(Merkel cell carcinoma)中之病毒相關腫瘤。

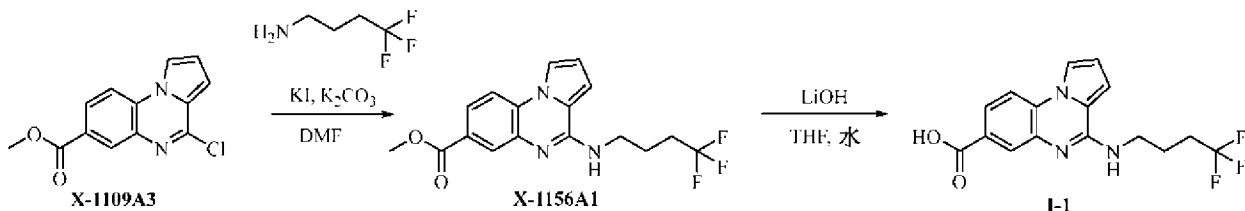
**【0199】** 在一些實施例中，癌症為黑色素瘤癌症。在一些實施例中，癌症為乳癌。在一些實施例中，癌症為肺癌。在一些實施例中，癌症為小細胞肺癌(SCLC)。在一些實施例中，癌症為非小細胞肺癌(NSCLC)。

## 範例

**【0200】** 如以下實例中所描繪，在某些示例性實施例中，化合物係根據以下一般程序製備。應了解，儘管一般方法描繪本揭示案之某些化合物的合成，但以下一般方法及一般熟習此項技術者已知之其他方法可應用於如本文所述之所有化合物及此等化合物中每一者之子類及種類。

**實例1. 合成示例性化合物。**

**實例1.1. 合成4-((4,4,4-三氟丁基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-1)。**



**【0201】 4-((4,4,4-三氟丁基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯 (X-1156A1)。** 在室溫下於氮氣下向4-氯吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯 (X-1109A3) (0.500 g, 1.92 mmol)及4,4,4-三氟丁-1-胺鹽酸鹽(0.376 g, 2.30 mmol)於DMF (5mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(0.664 g, 4.80 mmol)及碘化鉀(0.032 g, 0.19 mmol)，且在90°C下攪拌所得混合物16小時。冷卻至室溫後，將反應混合物傾倒於冰水(50 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水=0:1→1:0作為梯度純化所得粗物質，得到呈灰白色固體狀之4-((4,4,4-三氟丁基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1156A1) (0.090 g, 60%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 352.0。

**【0202】 4-((4,4,4-三氟丁基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-**

1)。在室溫下於氮氣下向4-((4,4,4-三氟丁基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1156A1) (0.200 g, 0.56 mmol)於THF-水混合物(3:1 ; 5.0 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.071 g, 1.70 mmol), 且在70°C下加熱所得混合物2小時。冷卻至室溫後, 在減壓下濃縮反應混合物, 用水(40 mL)稀釋所獲得之粗物質且用乙酸乙酯(40mL x 2)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水性部分(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在高真空下乾燥所獲得之固體, 得到呈白色固體狀之4-((4,4,4-三氟丁基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-1) (0.060 g, 37%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.86 (br. s, 1H), 8.26-8.26 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.12-8.10 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.00-7.99 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.73-7.71 (dd, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.09-7.08 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 6.79-6.77 (m, 1H), 3.63-3.60 (m, 2H), 2.42-2.35 (m, 2H), 1.92-1.87 (m, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 338.1。

【0203】 以與上文對於4-((4,4,4-三氟丁基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-1)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

呈鹽酸鹽形式之4-(哌啶-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-2) (0.090 g, 52%), 呈粉紅色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.31 (br, 1H), 12.50 (br, 1H) 8.65 (s, 1H), 8.55 (br. s, 1H), 8.34-8.32 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.94-7.92 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.56 (br. s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.00 (s, 4H), 1.79 (s, 6H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 296.1。

呈鹽酸鹽形式之4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-3) (0.190 g, 63%), 呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ

13.32 (br. s, 1H), 12.60 (br. s, 1H), 8.66 (br. s, 2H), 8.33-8.31 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.93-7.91 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.02 (br. s, 4H), 1.62 (br. s, 4H), 1.05 (s, 6H) 。 MS: [MH]<sup>+</sup> 324.1 。

呈鹽酸鹽形式之4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-4) (0.100 g, 86%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.34 (br, 1H), 12.71 (br, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.58 (br. s, 1H), 8.35-8.32 (d, J=8.8, 1H), 7.94-7.92 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.56 (br. s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.06 (s, 4H), 1.64 (s, 4H), 0.46 (s, 4H) 。 MS: [MH]<sup>+</sup> 322.1 。

4-(3,3-二氟哌啶-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-5) (0.088 g, 51%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.01(br, 1H), 8.41-8.40 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.22-8.80 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.09-8.08 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.86-7.84 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.02-7.01 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.90-6.88 (t, J=3.2 Hz, 1H), 4.08-4.02 (t, J=12.4 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.19-2.12 (m, 2H), 1.93 (br. s, 2H) 。 MS: [MH]<sup>+</sup> 332.1 。

4-(7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-6) (0.030 g, 28%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.90 (br, 1H), 8.34-8.33 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.17-8.15 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.79-7.77 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.95-6.95 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.85-6.83 (t, J=3.6, Hz, 1H), 3.68-3.64 (t, J=5.2 Hz, 1H), 1.90-1.88 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 4H), 1.71-1.60 (m, 4H) 。 MS: [MH]<sup>+</sup> 336.1 。

4-嗎啉基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-7) (0.060 g, 58%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.22 (br, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.52 (br. s, 1H), 8.33-8.31 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.93-7.91 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.49

(br. s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.00 (br. s, 4H), 3.84 (br. s, 4H) 。 MS: [MH]<sup>+</sup> 298.0 。

**4-(8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-8)** (0.055 g , 38%) , 呈白色固體狀 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.92 (br. s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.17-8.15 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79-7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.96-6.95 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.74 (s, 4H), 1.62-1.57 (m, 8H), 1.50-1.49 (d, J=5.6 Hz, 4H) 。 MS: [MH]<sup>+</sup> 350.1 。

**4-(2-氮雜螺[4.4]壬-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-9)** (0.015 g , 6%) , 呈灰白色固體狀 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.80 (br, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.10-8.07 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.67-7.65 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.11-7.10 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 1.92-1.91 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 8H) 。 MS: [MH]<sup>+</sup> 336.1 。

**4-(3-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-10)** (0.035 g , 18%) , 呈黃色固體狀 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.88 (br. s, 1H), 8.39-8.38 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.14-8.12 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.98-7.97 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.72-7.69 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.14-7.13 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.85-6.84 (t, J=4.0 Hz, 1H), 4.15-3.90 (m, 4H), 3.43-3.39 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.21-2.14 (m, 1H) 。 MS: [MH]<sup>+</sup> 350.1 。

**4-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-11)** (0.012 g , 7%) , 呈黃色固體狀 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.90 (br. s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.17-8.14 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.75-7.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.16-7.15 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.30-4.24 (t, J=12.8 Hz, 2H), 4.13-4.10 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.62-2.49 (m, 2H) 。 MS: [MH]<sup>+</sup>

318.1。

**4-(4-異丙基哌啶-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-12)** (0.060 g, 35%)，呈黃色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.92 (br, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.17-8.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.03-8.03 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.79-7.77 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.97-6.96 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.86-6.84 (m, 1H), 4.55-4.52 (d, J=12.8 Hz, 2H), 2.99-2.94 (t, J=10.4 Hz, 2H), 1.79-1.77 (d, J=8.8 Hz, 2H), 1.45 (br. s, 1H), 1.33 (br. s, 3H), 0.90-0.88 (d, J=6.8 Hz, 6H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 338.1。

**4-(4-苯基哌啶-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-13)** (0.038 g, 26%)，呈黃色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.93 (br. s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.20-8.18 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.81-7.79 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.31-7.29 (m, 4H), 7.21-7.20 (m, 1H), 7.03-7.02 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.88-6.86 (m, 1H), 4.65-4.62 (d, J=12.8 Hz, 2H), 3.18-3.12 (t, J=12.4 Hz, 2H), 2.91-2.85 (t, J=12.0 Hz, 1H), 2.46 (1H, 與DMSO-*d*<sub>6</sub>水分峰合併), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.86-1.86 (m, 2H) MS: [MH]<sup>+</sup> 372.1。

呈鹽酸鹽形式之**4-(4-(1,1-二氟乙基)哌啶-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-14)** (0.120 g, 75%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.28 (br, 1H), 12.69 (br, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (br. s, 1H), 8.34-8.32 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.94-7.92 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.56 (br. s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.61-4.58 (d, J=13.2 Hz, 2H), 3.51 (br. s, 2H), 2.36-2.32 (m, 1H), 2.00-1.98 (d, J=7.6 Hz, 2H), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.67-1.58 (t, J=19.6 Hz, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 360.1。

呈鹽酸鹽形式之**4-(吡咯啶-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-15)** (0.100

g, 58%), 呈粉紅色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.33 (br. s, 1H), 11.75 (br. s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.63 (br. s, 1H), 8.33-8.31 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.91-7.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.69 (br. s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.11 (br. s, 2H), 3.91 (br. s, 2H), 2.10 (s, 4H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 282.1。

**4-(4-甲基哌啶-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-16)** (0.050 g, 35%), 呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.94 (br, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16-8.14 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.03-8.02 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.79-7.77 (dd, J=8.8, 1.6 Hz, 1H), 6.95-6.95 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.85-6.84 (t, J=3.6 Hz, 1H), 4.47-4.44 (d, J=13.6 Hz, 2H), 3.06-3.00 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 3H), 1.30-1.26 (m, 2H), 0.97-0.95 (d, J=6.0 Hz, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 310.1。

**4-(4-(二氟甲基)哌啶-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-17)** (0.012 g, 14%), 呈淺黃色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.33 (br, 1H), 12.63 (br, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.53 (br. s, 1H), 8.34-8.32 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.94-7.92 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.56 (br. s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.18-5.89 (dt, J=56.4, 4.0 Hz, 1H), 4.58-4.55 (d, J=13.2 Hz, 2H), 3.75 (br. s, 2H), 2.35-2.32 (m, 1H), 1.95-1.93 (d, J=11.6 Hz, 2H), 1.71-1.66 (m, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 346.0。

呈鹽酸鹽形式之**4-((4-(三氟甲基)環己基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-18)** (0.150 g, 91%), 呈黃色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.34 (br, 1H), 12.65 (br, 1H), 9.85-9.50 (m, 1H), 8.75 (br. s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.33-8.31 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.96-7.94 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.54-4.39 (m, 1H), 2.13-2.11 (m, 1H), 2.01-1.84 (m,



6H), 1.66-1.52 (m, 1H) 。 MS: [MH]<sup>+</sup> 378.1 。

**4-((3-(三氟甲基)環己基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-19)** (0.070 g, 38%), 呈灰白色固體狀。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.86 (br. s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.72-7.70 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.36-7.34 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.14-7.14 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.78-6.77 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 2.22-2.19 (d, J=11.6 Hz, 1H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.89-1.86 (d, J=11.2 Hz, 2H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.52-1.46 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 2H), 1.26-1.16 (m, 1H) 。 MS: [MH]<sup>+</sup> 378.1 。

**4-(4-(三級丁基)哌嗪-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-20)** (0.030 g, 17%), 呈黃色固體狀。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.87 (br, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.19-8.17 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80-7.78 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.02-7.01 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.75 (s, 4H), 2.69 (s, 4H), 1.06 (s, 9H) 。 MS: [MH]<sup>+</sup> 353.2 。

呈鹽酸鹽形式之**4-(3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-21)** (0.075 g, 65%), 呈灰白色固體狀。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.92 (br, 1H), 8.40-8.39 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.19-8.07 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.08-8.07 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.79-7.77 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.32-7.15 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.08-4.05 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.07-3.04 (t, J=6.0 Hz, 2H) 。 MS: [MH]<sup>+</sup> 344.1 。

呈鹽酸鹽形式之**4-((3-異丙基雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-22)** (0.011 g, 23%), 呈白色固體狀。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.96 (br, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09-8.07 (d, J=8.4 Hz, 1H),

8.00-7.97 (d, J=10.8 Hz, 2H), 7.73-7.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 1H), 7.11-7.10 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.85-1.79 (m, 1H), 0.90-0.88 (d, J = 6.8 Hz, 6H) 。 MS: [MH]<sup>+</sup> 336.1 。

**4-(4-(三氟甲基)苯氧基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-23)** (0.050 g , 74%) , 呈白色固體狀 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.08 (s, 1H), 8.61-8.60 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.39-8.37 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.03-8.00 (m, 3H), 7.89-7.87 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.65-7.63 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.22-7.20 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.03-7.02 (t, J=3.2 Hz, 1H) 。 MS: [MH]<sup>+</sup> 373.0 。

**4-(3-(三氟甲基)苯氧基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-24)** (0.170 g , 88%) , 呈白色固體狀 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.09 (br. s, 1H), 8.61-8.60 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.38-8.36 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.02-7.99 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.96-7.95 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75-7.70 (m, 3H), 7.21-7.20 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.03-7.01 (t, J=3.6 Hz, 1H) 。 MS: [MH]<sup>+</sup> 373.1

呈鹽酸鹽形式之**4-(2-氮雜螺[4.6]十一烷-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-25)** (0.080 g , 56%) , 呈灰白色固體狀 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.13 (br. s, 1H), 11.61 (br. s, 1H), 8.54 (br. s, 1H), 8.29-8.22 (m, 2H), 7.81 (br. s, 1H), 7.45 (br, 1H), 6.96 (br. s, 1H), 4.00 (br. s, 2H), 3.70 (br. s, 2H), 1.96-1.91 (br. s, 2H), 1.67-1.55 (m, 12H) 。 MS: [MH]<sup>+</sup> 364.3 。

**4-(2-氧雜-9-氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-26)** (0.040 g , 21%) , 呈白色固體狀 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.00 (br, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16-8.14 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78-

7.76 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.98-6.97 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.85-6.83 (t, J=3.2 Hz, 1H), 3.75 (br. s, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.42 (br. s, 2H), 1.60-1.56 (m, 8H) 。 MS: [MH]<sup>+</sup> 366.2 。

呈鹽酸鹽形式之**4-(3-氧雜-9-氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-27)** (0.250 g , 80%) , 呈白色固體狀 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.32 (br, 1H), 12.54 (br, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.33-8.31 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.93-7.91 (d, J=8.4, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.01 (s, 4H), 3.60 (br. s, 4H), 1.78 (s, 4H), 1.54 (s, 4H) 。 MS: [MH]<sup>+</sup> 366.1 。

**4-(2-氮雜螺[4.5] 癸-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-28)** (0.090 g , 47%) , 呈白色固體狀 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.24 (br. s, 1H), 11.74 (br. s, 1H), 8.70-8.53 (m, 2H), 8.28-8.26 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63-7.62 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.09 (br. s, 2H), 3.80 (br. s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.50 (br s, 10H) 。 MS: [MH]<sup>+</sup> 350.1 。

**4-(2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-29)** (0.070 g , 19%) , 呈白色固體狀 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.29 (br, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.48 (br. s, 1H), 8.33-8.31 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.94-7.92 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.52 (br. s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.42 (s, 4H), 3.91 (s, 4H), 2.07 (s, 4H) 。 MS: [MH]<sup>+</sup> 338.1 。

呈鹽酸鹽形式之**4-(3-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-30)** (0.040 g , 21%) , 呈灰白色固體狀 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.34 (br,1H), 12.51 (br,1H), 8.65 (br. s, 2H), 8.33-8.31 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.92-7.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.62 (br. s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.99 (s, 4H), 1.68 (s, 4H), 1.44 (s, 9H) 。 MS: [MH]<sup>+</sup> 364.2 。

呈鹽酸鹽形式之4-(6,6-二甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-31) (0.155 g, 87%), 呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.30 (br. s, 1H), 11.67 (br. s, 1H), 8.69 (br. s, 1H), 8.65 (br. s, 1H), 8.32-8.30 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.92-7.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.71 (br. s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.36 (br. s, 1H) 4.14 (br. s, 1H), 4.04 (br. s, 1H), 3.93 (br. s, 1H), 1.82 (s, 2H), 1.11 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 322.1。

4-(2,2-二氟-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-32) (0.092 g, 53%), 呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.94 (br. s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.19-8.17 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81-7.79 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.87-6.86 (m, 1H), 3.70 (s, 4H), 2.46-2.43 (m, 4H), 1.77 (m, 4H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 372.2。

呈鹽酸鹽形式之4-(6-氮雜螺[3.4]辛-6-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-33) (0.045 g, 26%), 呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.77 (br, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.10-8.07 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70-7.65 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.12-7.10 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.88-3.82 (m, 4H), 2.09-1.99 (m, 4H), 1.98-1.89 (m, 4H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 322.1。

4-(3,3-二甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-34) (0.025 g, 19%), 呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.92 (br. s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18-8.16 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80-7.77 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.86-6.84 (t, J=3.2 Hz, 1H), 3.75-3.69 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 1.68 (br. s, 6H), 1.21 (s, 6H)。MS:

[MH]<sup>+</sup> 380.1。

呈鹽酸鹽形式之4-(2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-35) (0.080 g, 47%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.30 (br. s, 1H), 12.40 (br. s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.46 (br. s, 1H), 8.33-8.31 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.94-7.92 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.52 (br, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.02 (br. s, 2H), 3.96 (br. s, 2H), 3.82-3.79 (t, J=3.2 Hz, 14 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 1.86-1.83 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.79 (br. s, 4H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 352.2。

4-(1,1-二氟-6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-36) (0.080 g, 42%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.24 (br, 1H), 8.60 (br. s, 1H), 8.42 (br, 1H), 8.32-8.30 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.92-7.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.47-7.45 (br, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.06 (br. s, 2H), 3.93 (br. s, 2H), 1.93 (br. s, 2H), 1.79 (br. s, 2H), 1.46-1.44 (br. s, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 358.1。

4-(4-(三級丁基)哌啶-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-37) (0.220 g, 69%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.93 (br. s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18-8.16 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80-7.78 (d, J=8.4, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.60-4.57 (d, J=12.4 Hz, 2H), 2.97-2.91 (t, J=12.0 Hz, 2H), 1.80-1.78 (br. s, 2H), 1.33 (br. s, 3H), 0.87 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 352.2。

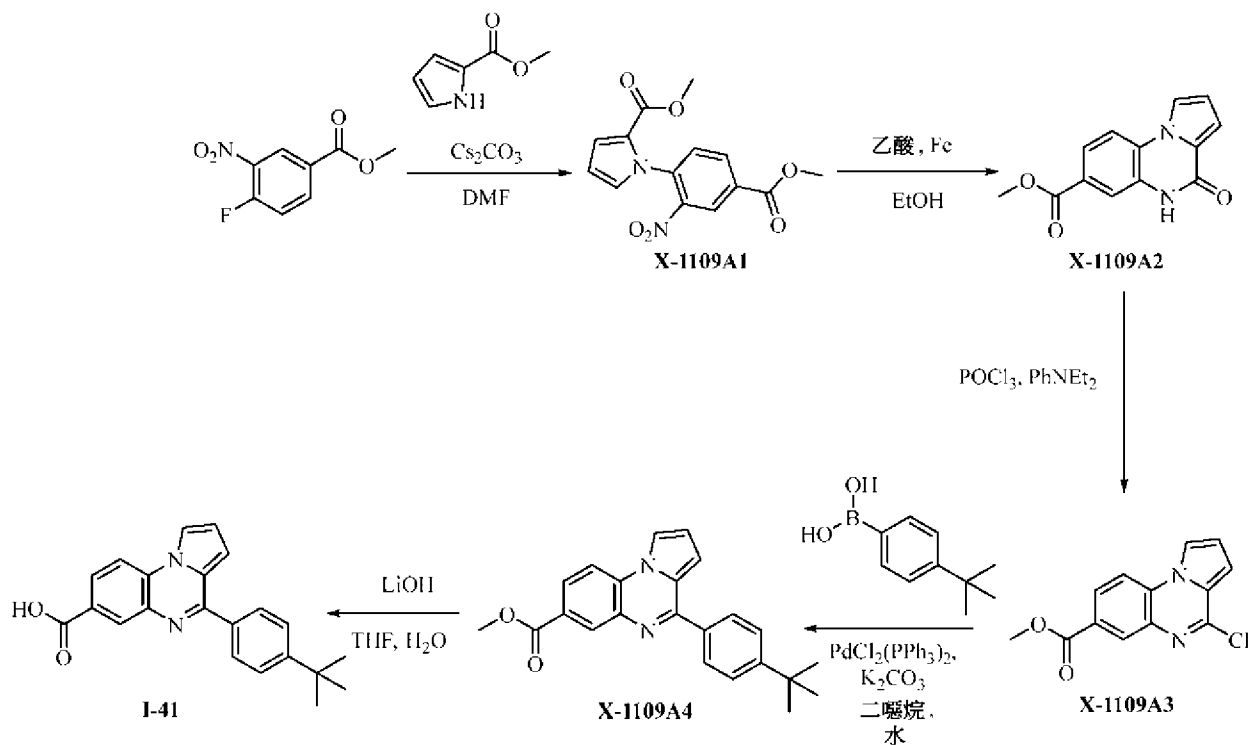
4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-38) (0.200 g, 74%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.39 (br. s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.35-8.33 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.96-7.93 (d, J=8.4

Hz, 1H), 7.54 (br. s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.62-4.59 (d, J=13.2 Hz, 2H), 3.83-3.73 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.07-2.02 (d, J=11.6 Hz, 2H), 1.84-1.78 (m, 2H) 。 MS: [MH]<sup>+</sup> 364.1 。

**4-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-39)** (0.100g , 52%) , 呈灰白色固體狀 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.19 br. (s, 1H), 8.60 (br. s, 1H), 8.48-8.35 (m, 1H), 8.33-8.31 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.94-7.92 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.42 (br. s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.04 (br. s, 4H), 2.28 (br. s, 4H) 。 MS: [MH]<sup>+</sup> 332.58 。

**4-(4-環丙基哌嗪-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-40)** (0.050 g , 34%) , 呈灰白色固體狀 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.82 (br. S, 1H), 8.37-8.36 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.19-8.17 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.06-8.05 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.81-7.79 (dd, J=2.0, 1.6 Hz, 1H), 7.02-7.01 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.88-6.86 (t, J=3.6 Hz, 1H), 3.72-3.70 (t, J=4.4 Hz, 4H), 2.72-2.70 (t, J=4.8 Hz, 4H), 1.70-1.67 (m, 1H), 0.47-0.37 (m, 4H) 。 MS: [MH]<sup>+</sup> 337.0 。

**實例1.2. 合成4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-41) 。**



【0204】 1-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(X-1109A1)。在室溫下將碳酸銫(40.0 g, 201.0 mmol)添加至4-氟-3-硝基苯甲酸甲酯(20.0 g, 100.0 mmol)及1H-吡咯-2-甲酸乙酯(12.5 g, 100.0 mmol)於DMF (90 mL)中之攪拌懸浮液中，且在50°C下攪拌5小時。將反應混合物緩慢傾倒至冰水(1000 mL)中，且藉由過濾收集所得沈澱物，用冷水(500 mL)洗滌且在真空中乾燥，得到呈灰白色固體狀之1-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(X-1109A1) (25.0 g, 81%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: [MH]<sup>+</sup> 305.1。

【0205】 4-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1109A2)。在室溫下向1-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(X-1109A1) (25.0 g, 75.6 mmol)於乙酸(400 mL)中之攪拌溶液中添加Fe粉(33.26 g, 604.0 mmol)，且在60°C下攪拌反應物2小時。冷卻至室溫後，過濾反應混合物且用水洗滌沈澱物。將沈澱物溶於含10%甲醇之二氯甲烷中，攪拌30分鐘且經矽藻土床過濾，且在減壓下濃縮濾液，得到呈灰

白色固體狀之4-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1109A2**) (17.0 g, 89%), 其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: [MH]<sup>+</sup> 243.1。

**【0206】 4-氯吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1109A3)**。在0°C下於氮氣下經由加料漏斗將POCl<sub>3</sub> (170 mL)逐滴添加至4-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1109A2**) (17 g, 70.2 mmol)於N, N-二乙基苯胺(5 mL)中之溶液中, 且在100°C下加熱至回流持續2小時。使反應混合物冷卻至室溫且緩慢傾倒至冰水中。過濾所得沈澱物, 且用冷水洗滌殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)且在真空中乾燥, 得到呈灰白色固體狀之4-氯吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1109A3**) (13.0 g, 71%), 其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: [MH]<sup>+</sup> 261.0。

**【0207】 4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1109A4)**。在室溫下向4-氯吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1109A3**) (4.0 g, 15.3 mmol)於二噁烷-水混合物(3:1, 50 mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三級丁基)苯基)硼酸(3.56 g, 20.0 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.36 g, 46.0 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘, 繼而添加PdCl<sub>2</sub> (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.32 g, 0.46 mmol), 且在100°C下加熱反應混合物45分鐘。將反應混合物冷卻至室溫, 用水(250 mL)稀釋且用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 1:9 → 1:4作為梯度純化粗產物, 得到呈灰白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1109A4**) (5.0 g, 90%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.63 (dd, J = 2.8, 1.2 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 5.2, 3.2 Hz, 2H), 8.12 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.02 - 7.94



(m, 2H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.15 - 7.14 (m, 1H), 7.05 (dd,  $J = 4.0, 2.8$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)。MS:  $[MH]^+$  359.1。

**【0208】 4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-41)。**

在室溫下於氮氣下向4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1109A4) (5.0 g, 13.90 mmol)於THF-水混合物(3:1; 20 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(1.44 g, 34.90 mmol)，且在60°C下加熱所得反應混合物2小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物，用水(200 mL)稀釋粗物質且用乙酸乙酯(100 x 2 mL)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)，且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌所獲得之殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在真空中乾燥所獲得之固體，得到呈白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-41) (4.2 g, 87%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.17 (br. s, 1H), 8.63-8.62 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 8.43-8.41 (m, 2H), 8.11-8.09 (dd,  $J=8.4, 1.6$  Hz, 1H), 7.98-7.96 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.62-7.60 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.13-7.12 (dd,  $J=4.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.05-7.04 (m, 1H), 1.36 (s, 9H)。MS:  $[MH]^+$  345.1。

**【0209】** 以與上文對於4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-41)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

**4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-42)** (1.400 g, 45%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.22 (br, 1H), 8.70-8.69 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 8.47-8.45 (m, 2H), 8.25-8.23 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 8.16-8.14 (dd,  $J=8.4, 1.2$  Hz, 1H), 7.98-7.96 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.15-7.14 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H)。MS:  $[MH]^+$  357.57。

**4-(4-氟苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-43)** (0.060 g, 21%), 呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.21 (br. s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45-8.43 (m, 2H), 8.14-8.07 (m, 3H), 7.46-7.41 (t, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.12-7.06 (m, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup>307.1。

**4-(2,4-二氟苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-44)** (0.018 g, 24%), 呈黃色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13.23 (br. s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.48-8.46 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.17-8.15 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.54-7.49 (t, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.34-7.30 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.80 (s, 1H)。MS: [MH]<sup>+</sup>325.0。

**4-(對甲苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-45)** (0.080 g, 39%), 呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.54 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28-8.25 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.11-8.09 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.93-7.91 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.41-7.39 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.04-7.03 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 2.43 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup>303.5。

**4-(4-甲氧基苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-46)** (0.100 g, 17%), 呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.17 (br. s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.42-8.40 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.10-8.08 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.03-8.01 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.16-7.12 (m, 3H), 7.05 (br. s, 1H), 3.87 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup>319.5。

**4-(吡啶-4-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-47)** (0.250 g, 23%), 呈黃色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.25 (br. s, 1H), 8.83-8.82 (d, *J*=4.8 Hz, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.48-8.47 (br. s, 2H), 8.17-8.15 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.99-7.98 (d, *J*=4.8 Hz, 2H), 7.20-7.19 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.10 (s,

1H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 290.4。

**4-(4-氯苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-48)** (0.200 g, 70%), 呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.21 (br. s, 1H), 8.66-8.65 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.44-8.42 (m, 2H), 8.14-8.11 (dd, *J*=8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.06-8.04 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.67-7.65 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.12-7.11 (d, *J*=3.6 Hz, 2H), 7.08-7.06 (t, *J*=3.6 Hz, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 323.4/[MH+2]<sup>+</sup> 323.4。

**4-(4-(三級丁基)-2-氟苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-49)** (0.070 g, 48%), 呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.22 (br. s, 1H), 8.63-8.62 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.45-8.43 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.41-8.40 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.16-8.13 (dd, *J*=8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.71-7.67 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.02-7.01 (m, 1H), 6.78 (br. s, 1H), 1.36 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 363.1。

**4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-50)** (11.5 g, 79%), 呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.25 (br. s, 1H), 8.68-8.68 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.49-8.47 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.44-8.43 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.19-8.16 (dd, *J*=8.8, 1.6 Hz, 1H), 8.02-7.95 (m, 2H), 7.82-7.80 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 6.84 (s, 1H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 375.5。

**4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-51)**, 呈灰白色固體狀(0.180 g, 69%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.25 (br. s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.70-8.68 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 8.47-8.45 (m, 2H), 8.16-8.12 (t, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.22-7.21 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H)。

MS: [MH]<sup>+</sup> 358.0。

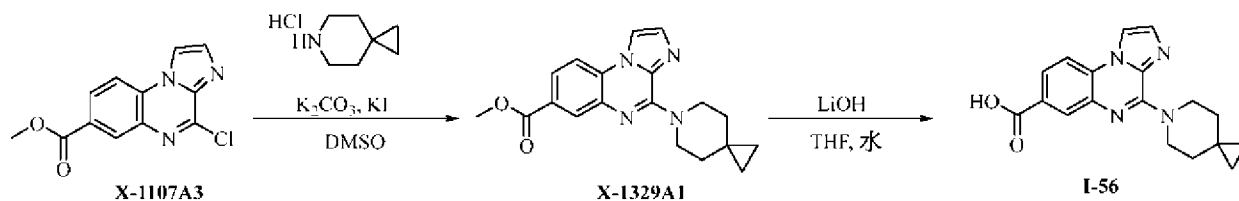
**4-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-52)** (0.210 g, 90%), 呈黃色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 13.24 (br, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.52-8.50 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.47-8.46 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.19-8.17 (dd, *J*=8.4, 1.6 Hz, 7.83 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.06-7.04 (t, *J*=3.2 Hz, 1H), 6.71-6.70 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 371.1。

**4-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-53)** (0.060 g, 56%), 呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13.24 (br. s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.50- 8.48 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.43-8.42 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.19-8.17 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94 -7.89 (m, 2H), 7.03-7.01 (t, *J*=3.2 Hz, 1H), 6.65-6.64 (d, *J*=3.6 Hz, 1H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 391/[MH+2]<sup>+</sup> 392.9。

**4-(2-氟基-4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-54)** (0.040 g, 27%), 呈黃色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.32 (br, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.52-8.50 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.45-8.45 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.30-8.25 (m, 2H), 8.22-8.19 (dd, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.11-7.09 (t, *J*=4.0 Hz, 1H), 6.97-6.96 (d, *J*=3.6 Hz, 1H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 382.1。

**4-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-55)** (0.050 g, 51%), 呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.20 (br. s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45-8.40 (m, 2H), 8.16-8.14 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.70-7.68 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.52-5.47 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.62-6.61 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 387.6。

實例1.3. 合成4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-56)。



【0210】 4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1329A1)。在室溫下於氮氣下向4-氯咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1107A3) (0.200 g, 0.77 mmol)於DMSO (3 mL)中之攪拌溶液中依序添加6-氮雜螺[2.5]辛烷鹽酸鹽(0.110 g, 0.77 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.310 g, 2.30mmol)及KI (0.02 g, 0.15 mmol)，且在100°C下加熱所得反應混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(20 mL)淬滅且用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥所收集之有機萃取物且在減壓下濃縮。用正己烷濕磨所獲得之粗物質，得到呈灰白色固體狀之4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1329A1) [0.170 g, 66% (粗製)]。MS: [MH]<sup>+</sup> 337.1。

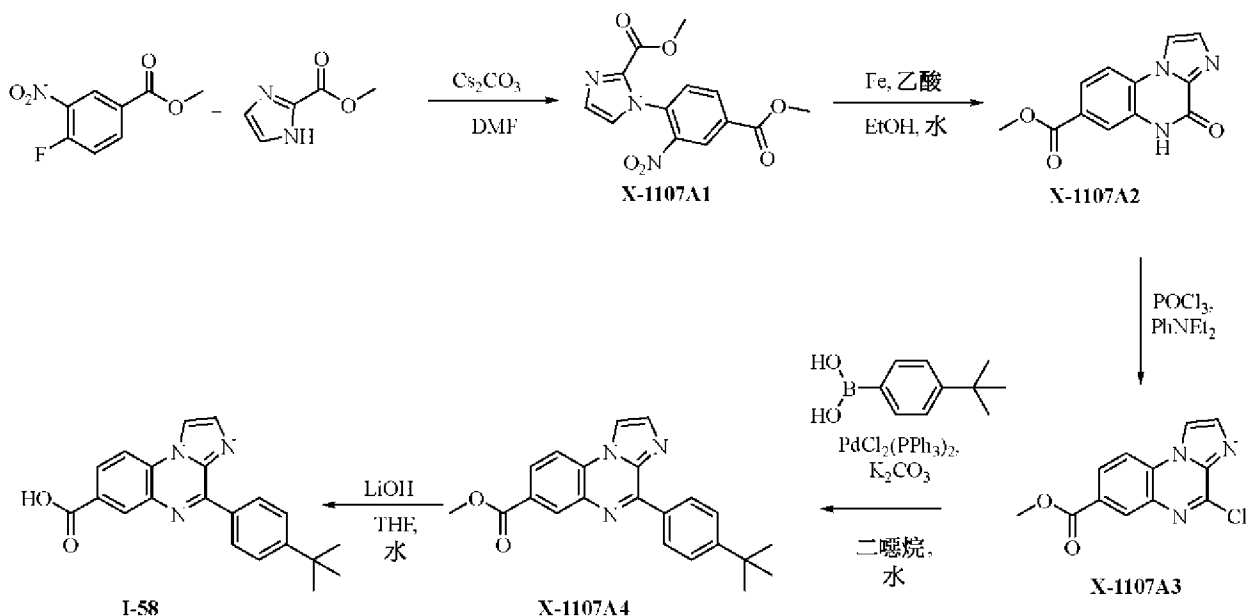
【0211】 4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-56)。在室溫下於氮氣下向4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1329A1) (0.170 g, 0.51 mmol)於THF-水混合物(2:1, 10 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.063 g, 1.52 mmol)，且在60°C下加熱所得反應混合物1小時。冷卻至室溫後，用水(80 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 × 2 mL)萃取以去除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)，藉由過濾收集所得沈澱物且用冷水洗滌直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在真空中乾燥所獲得之固體，得到呈

灰白色固體狀之4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-56**) (0.110 g, 61%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.06 (br. s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.22-8.20 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.09-8.08 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.82-7.80 (dd, *J*=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.39 (br. s, 4H), 1.49-1.47 (t, *J*=5.2 Hz, 4H), 0.39 (s, 4H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 323.2。

【0212】 以與上文對於4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-56**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

4-(8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-57**) (0.130 g, 80%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.29 (br. s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30-8.27 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.90-7.88 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.42 (br. s, 4H), 1.63 (s, 8H), 1.50 (s, 4H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 351.3。

實例1.4. 合成4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-58**)。



【0213】 1-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-1H-咪唑-2-甲酸甲酯(**X-1107A1**)。在室溫下將碳酸銨(41.03 g, 124.99 mmol)及1H-咪唑-2-甲酸

甲酯(5.0 g, 35.7 mmol)添加至4-氟-3-硝基苯甲酸甲酯(7.10 g, 35.7 mmol)於DMF (15 mL)中之攪拌溶液中，且在室溫下攪拌反應混合物4小時。冷卻至室溫後，將反應混合物緩慢傾倒於冰水(300 mL)中，且藉由過濾收集所得沈澱物且在真空中乾燥，得到呈黃色固體狀之1-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-1H-咪唑-2-甲酸甲酯(X-1107A1) (7.00 g, 62%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 305.2。

**【0214】 4-側氧基-4,5-二氫咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1107A2)**。在-78°C下向1-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-1H-咪唑-2-甲酸甲酯(X-1107A1) (7.00 g, 21.94 mmol)於乙醇-乙酸-水(5:5:2.5, 15 mL)中之攪拌溶液中添加Fe粉(9.6 g, 175.4 mmol)，且在室溫下攪拌所得反應混合物5小時。用DCM-MeOH (1:1, 3 L)稀釋反應混合物且經矽藻土過濾。在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠(C-18)管柱層析，使用乙腈-水 = 3:7→4:6作為梯度純化粗產物，得到呈棕色固體狀之4-側氧基-4,5-二氫咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1107A2) (0.80 g, 15%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 244.0。

**【0215】 4-氯咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1107A3)**。在0°C下於氮氣下將POCl<sub>3</sub> (8 mL, 10.0 Vol)緩慢添加至4-側氧基-4,5-二氫咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1107A2) (0.8 g, 3.29 mmol)於二乙基苯胺(1.4 mL)中之攪拌懸浮液中，且在90°C下加熱反應混合物3小時。冷卻至室溫後，將反應混合物緩慢傾倒於冰水(1000 mL)中，藉由過濾收集所得沈澱物且在真空中乾燥，得到呈灰白色固體狀之4-氯咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1107A3) (0.6 g, 70%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 261.9。

**【0216】 4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-**

**1107A4**)。在室溫下向4-氯吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1107A3**) (0.6 g, 2.29 mmol)於二噁烷-水混合物(3:1, 8mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三級丁基)苯基)硼酸(0.53 g, 2.98 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.95 g, 6.89 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub> (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.048 g, 0.006 mmol)，且在110°C下加熱反應混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(80 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 2:8→3:7作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1107A4**) (0.6 g, 73%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 360.6。

**【0217】 4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-58)**。在室溫下向4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1107A4**) (0.5 g, 1.39 mmol)於THF-水混合物(8:3; 11 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(0.11 g, 2.78 mmol)，且在60°C下加熱反應混合物2小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物，用水(100 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(50 x 2 mL)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)，且藉由過濾收集所得沈澱物，且用冷水洗滌直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在真空中乾燥所獲得之固體，得到呈白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-58**) (0.3 g, 62%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 346.6。

**【0218】** 以與上文對於**4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-58)**所述之程序類似之方式製備以下化合物：

**4-(4-(三級丁基)-2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-59)** (0.102 g，



38%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.49 (br, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.56-8.54 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86-7.82 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 364.1。

**4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-60)** (0.130 g, 46%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.45 (br. s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.61-8.58 (m, 2H), 8.33 (dd, *J*=8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.16-8.12 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.84-7.82 (d, *J*=8.0 Hz, 1H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 376.0。

**4-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-61)** (1.10 g, 91%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.42 (br, 1H), 9.02-9.01 (d, *J*=6.0 Hz, 3H), 8.64-8.63 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.55-8.53 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.28-8.25 (dd, *J*=8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.99-7.97 (m, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 358.1。

**4-(4-環己基苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-62)** (15 mg, 31%)，呈黃色固體狀。LCMS *m/z* = 372.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.31 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.76 - 8.69 (m, 2H), 8.59 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 2.68 - 2.56 (m, 1H), 1.91 - 1.77 (m, 4H), 1.77 - 1.67 (m, 1H), 1.55 - 1.35 (m, 4H), 1.32 - 1.22 (m, 1H)。

**4-苯基咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-63)** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.65 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.97 (s, 3H), 6.99 (s, 2H), 4.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 2H), 4.22 (q, *J* = 8.6 Hz, 3H), 4.11

(dd,  $J = 8.7, 5.4$  Hz, 2H), 3.98 (dd,  $J = 10.1, 5.8$  Hz, 2H), 3.91 (d,  $J = 11.0$  Hz, 3H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 3.57 (t,  $J = 11.4$  Hz, 3H), 3.46 - 3.34 (m, 1H), 2.74 (dt,  $J = 14.0, 7.2$  Hz, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 2H), 1.88 (d,  $J = 13.0$  Hz, 2H), 1.73 - 1.51 (m, 6H)。 $m/z = 290.1$  [M+H]<sup>+</sup>。

**4-(4-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-64)** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.96 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.93 - 8.88 (m, 2H), 8.60 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.50 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.21 (dd,  $J = 8.6, 1.8$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 3.89 (s, 3H)。 $m/z = 320.2$  [M+H]<sup>+</sup>。

**4-(3-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-65)** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.98 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 8.89 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.63 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 2H), 8.53 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.24 (dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.54 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 1.40 (s, 9H)。 $m/z = 346.2$  [M+H]<sup>+</sup>。

**4-(對甲苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-66)** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.95 (s, 1H), 8.78 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 8.62 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.50 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.23 (dd,  $J = 8.6, 1.8$  Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.42 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.44 (s, 3H)。 $m/z = 304.1$  [M+H]<sup>+</sup>。

**4-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-67)** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.36 (s, 1H), 8.99 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 8.82 - 8.77 (m, 2H), 8.62 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.53 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.25 (dd,  $J = 8.6, 1.8$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 1.45 - 1.40 (m, 2H), 1.23 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H)。 $m/z = 398.1$  [M+H]<sup>+</sup>。

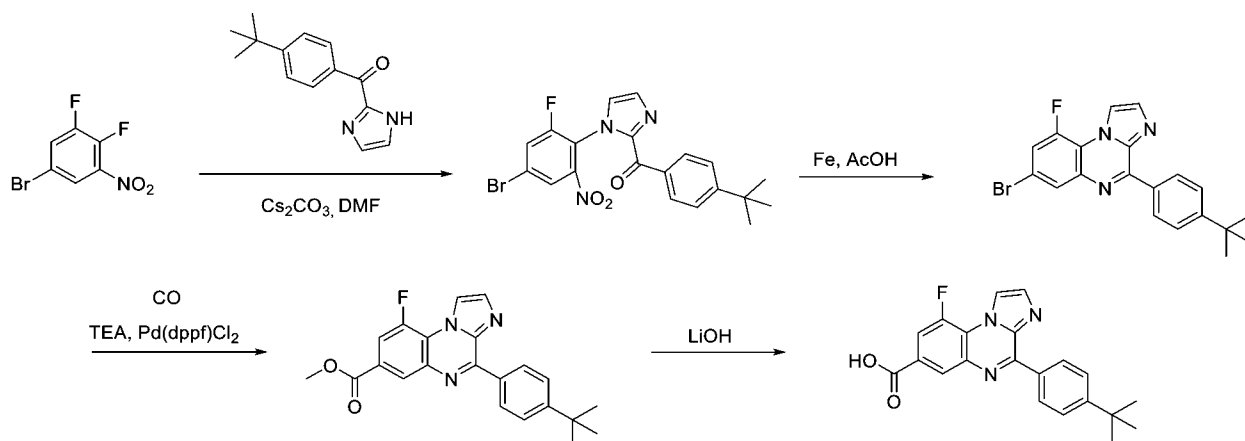
4-環己基咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-68)  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.84 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 8.48 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.44 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.18 (dd,  $J = 8.6, 1.8$  Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 1H), 2.02 (d,  $J = 12.8$  Hz, 2H), 1.87 (d,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 3H), 1.52 - 1.41 (m, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 1H)  $\circ$  LCMS  $m/z = 296.2$  [M+H] $^+$   $\circ$

4-(四氫-2H-哌喃-4-基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-69)  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.87 (s, 1H), 8.56 - 8.43 (m, 2H), 8.19 (dd,  $J = 8.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 2H), 3.85 - 3.80 (m, 1H), 3.60 - 3.55 (m, 2H), 2.10 - 1.92 (m, 4H)  $\circ$  LCMS  $m/z = 298.2$  [M+H] $^+$   $\circ$

4-環丙基咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-70)  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.85 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 8.42 - 8.36 (m, 2H), 8.13 (dd,  $J = 8.6, 1.8$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 3.03 - 2.97 (m, 1H), 1.37 - 1.33 (m, 2H), 1.22 (dt,  $J = 8.2, 3.4$  Hz, 2H)  $\circ$  LCMS  $m/z = 254.2$  [M+H] $^+$   $\circ$

4-環丁基咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-71)  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.87 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 8.54 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 8.47 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.20 (dd,  $J = 8.6, 1.9$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 2H), 2.45 - 2.38 (m, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 1.98 - 1.92 (m, 1H)  $\circ$  LCMS  $m/z = 268.2$  [M+H] $^+$   $\circ$

實例1.5. 合成4-(4-(三級丁基)苯基)-9-氟咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-72)  $\circ$



**【0219】 (1-(4-溴-2-氟-6-硝基苯基)-1H-咪唑-2-基)(4-(三級丁基)苯基)甲酮 (CGC-0934-040)**。向5-溴-1,2-二氟-3-硝基苯(100 mg, 0.42 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加(4-(三級丁基)苯基)(1H-咪唑-2-基)甲酮(96 mg, 0.42 mmol)及 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (74 mg, 0.55 mmol)。在55°C下加熱混合物隔夜，接著冷卻至室溫，用水(60 mL)稀釋且用DCM (100 mL  $\times$  2)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之(1-(4-溴-2-氟-6-硝基苯基)-1H-咪唑-2-基)(4-(三級丁基)苯基)甲酮(180 mg, 95%)。LCMS  $m/z = 446.0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

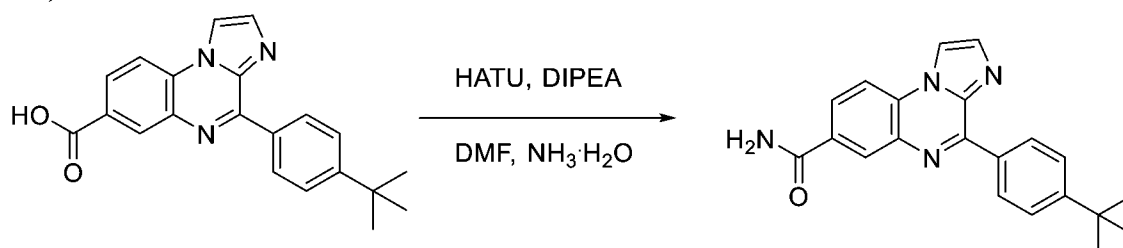
**【0220】 7-溴-4-(4-(三級丁基)苯基)-9-氟咪唑并[1,2-a]喹噁啉 (CGC-0934-041)**。向(1-(4-溴-2-氟-6-硝基苯基)-1H-咪唑-2-基)(4-(三級丁基)苯基)甲酮(180 mg, 0.4 mmol)於HOAc (10 mL)中之溶液中添加鐵粉(67 mg, 1.2 mmol)。在回流下加熱混合物1小時，接著冷卻至室溫，用水(30 mL)稀釋且用DCM (80 mL  $\times$  3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC (溶析液：石油醚：EtOAc = 3 : 1)純化粗產物，得到呈白色固體狀之7-溴-4-(4-(三級丁基)苯基)-9-氟咪唑并[1,2-a]喹噁啉(80 mg, 50%)。LCMS  $m/z = 398.0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**【0221】 4-(4-(三級丁基)苯基)-9-氟咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯 (CGC-0934-045)**。向7-溴-4-(4-(三級丁基)苯基)-9-氟咪唑并[1,2-a]喹

噁啉(50 mg, 0.13 mmol)及TEA (50 mg, 0.5 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5 mg, 0.01 mmol)。在60°C下於CO氛圍下加熱反應混合物隔夜。用水(60 mL)稀釋混合物，用EtOAc (100 mL × 2)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC (溶析液：石油醚：EtOAc = 20:1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)-9-氟咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸酯(40 mg, 85%)。LCMS *m/z* = 378.2 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0222】 4-(4-(三級丁基)苯基)-9-氟咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-72)。**向4-(4-(三級丁基)苯基)-9-氟咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸酯(40 mg, 0.1 mmol)於THF (2 mL)、MeOH (2 mL)及水(2 mL)之混合物中之溶液中添加LiOH (10 mg, 0.4 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時，用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL)萃取。收集水層且用1M HCl酸化至pH約2，且用EtOAc (60 mL × 3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)-9-氟咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(18 mg, 47%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.62 (s, 1H), 8.75 - 8.68 (m, 2H), 8.70 - 8.64 (m, 1H), 8.42 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 12.0, 1.7 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。LCMS *m/z* = 364.3 [M+H]<sup>+</sup>。

**實例1.6. 合成4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯胺(I-73)。**



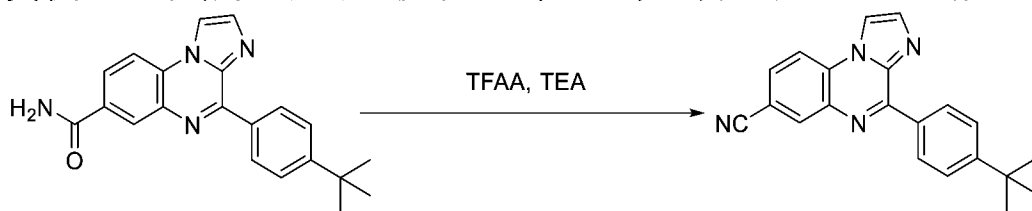
【0223】 向4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-58) (50 mg, 0.14 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加HATU (53 mg, 0.14 mmol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘。添加氫氧化銨(28%, 2 mL)及DIPEA (72 mg, 0.56 mmol)且攪拌反應混合物隔夜。用水(60 mL)稀釋混合物且用EtOAc (100 mL × 2)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(DCM : MeOH = 20 : 1)純化粗產物，得到呈白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯胺(17.5 mg, 36%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.94 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.78 - 8.73 (m, 2H), 8.67 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 1.37 (s, 9H)。LCMS *m/z* = 345.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0224】 以與上文對於4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯胺(I-73)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

4-(4-(三級丁基)苯基)-*N,N*-二甲基咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯胺(I-74)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.94 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.08 - 3.00 (m, 6H), 1.36 (s, 9H)。 *m/z* = 373.3 [M+H]<sup>+</sup>。

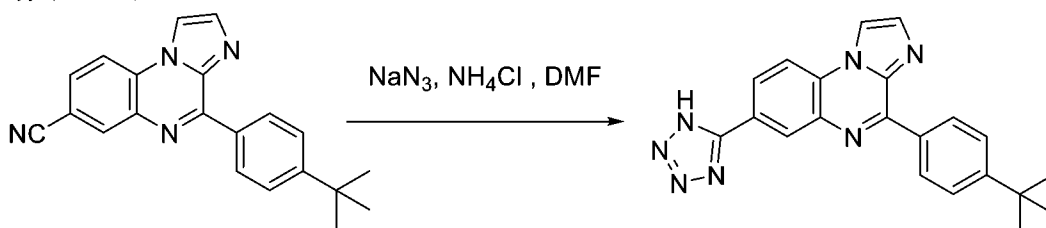
實例1.7. 合成4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲腈(I-75)。



【0225】 在0°C下向4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲

醯胺(I-73) (140 mg, 0.41 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TEA (185 mg, 1.83 mmol)及TFAA (256 mg, 1.22 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。用水(60 mL)稀釋混合物且用EtOAc (100 mL × 2)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC (溶析液：DCM : MeOH = 20 : 1)純化所獲得之殘餘物，得到呈白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲腈(100 mg, 76%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.99 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.75 - 8.69 (m, 2H), 8.66 - 8.53 (m, 2H), 8.15 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 1.36 (s, 9H)。LCMS *m/z* = 327.2 [M+H]<sup>+</sup>。

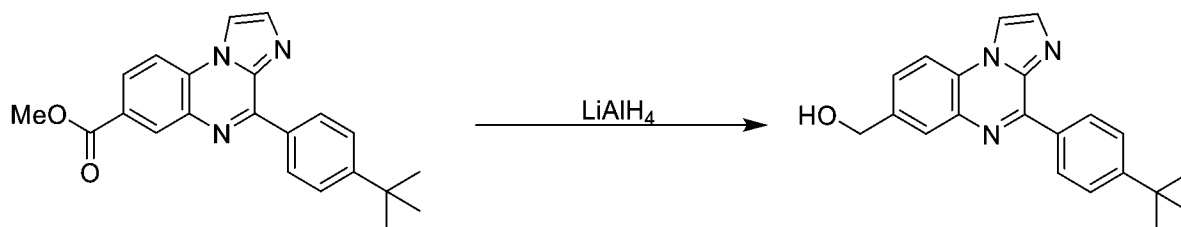
**實例1.8. 合成4-(4-(三級丁基)苯基)-7-(1H-四唑-5-基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉(I-76)。**



**【0226】** 向4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲腈(70 mg, 0.21 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加NaN<sub>3</sub> (42 mg, 0.64 mmol)及NH<sub>4</sub>Cl (35 mg, 0.64 mmol)。在125°C下加熱混合物隔夜，接著冷卻至室溫。用水(60 mL)稀釋混合物且用EtOAc (100 mL × 2)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。用Et<sub>2</sub>O濕磨所獲得之殘餘物，得到呈黃色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)-7-(1H-四唑-5-基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉(60 mg, 89%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.81 - 8.72 (m, 2H), 8.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.2

Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 1.38 (s, 9H) 。 LCMS  $m/z = 370.2 [M+H]^+$  。

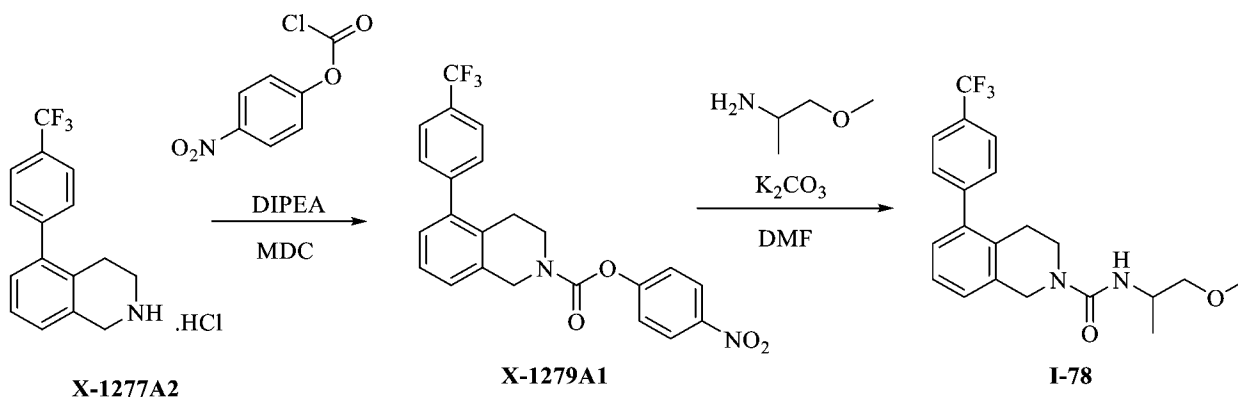
**實例1.9. 合成(4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-基)甲醇(I-77)。**



**【0227】** 在0°C下向4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**CEN2-X-1107A4**) (60 mg, 0.166 mmol)於無水THF (1 mL)中之溶液中添加LAH (25 mg, 0.667 mmol)。接著在室溫下攪拌混合物2小時。用水(10 mL)淬滅混合物且用EtOAc (30 mL × 2)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC (DCM : MeOH = 20 : 1)純化粗產物，得到呈白色固體狀之(4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-基)甲醇(53 mg, 98%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ8.87 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.76 - 8.71 (m, 2H), 8.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 5.45 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.36 (s, 10H) 。 LCMS  $m/z = 332.1 [M+H]^+$  。

**實例1.10. 合成N-(1-甲氧基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺(I-78)。**





【0228】 5-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸4-硝基苯酯(X-1279A1)。在室溫下於氮氣下將氯甲酸4-硝基苯酯(0.280 g, 1.40 mmol)及DIPEA (0.820 g, 6.36 mmol)添加至5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽(X-1277A2) (0.400 g, 1.27 mmol)於DCM (15 mL)中之攪拌懸浮液中，且在相同溫度下攪拌反應混合物30分鐘。將反應混合物傾倒至水(50 mL)中且用DCM (50 ml × 3)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到呈黃色半固體狀之5-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸4-硝基苯酯(X-1279A1) (0.650 g, 99%)。

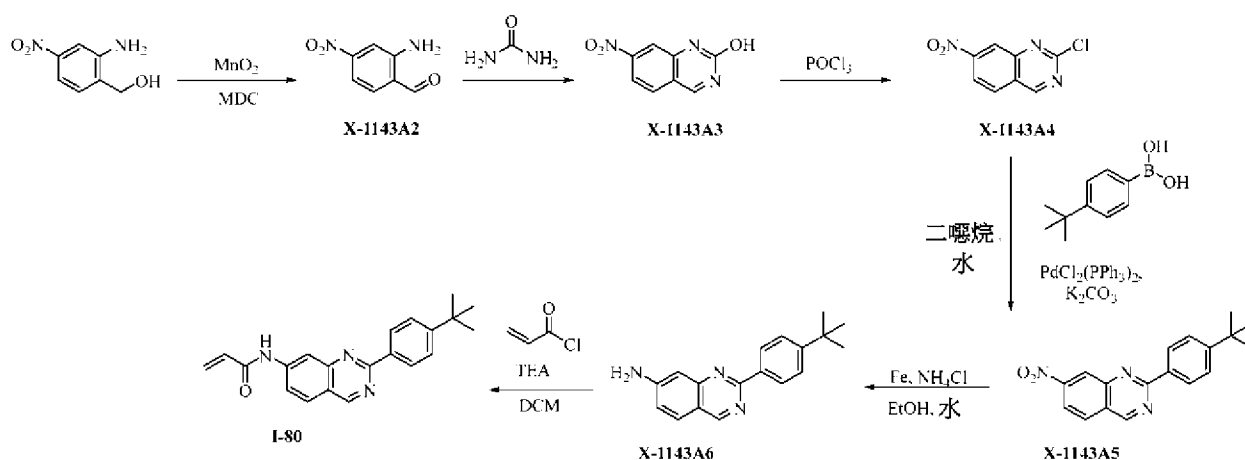
【0229】 N-(1-甲氧基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺(I-78)。在室溫下於氮氣下將1-甲氧基丙-2-胺(0.180 g, 1.99 mmol)及碳酸鉀(0.318 g, 2.48 mmol)依序添加至5-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸4-硝基苯酯(X-1279A1) (0.220 g, 0.49 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中，且在80°C下加熱所得混合物16小時。冷卻至室溫後，用水(30 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之N-(1-甲氧基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氫異喹

啉-2(1H)-甲醯胺(I-78) (0.040 g, 20%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.81-7.79 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.58-7.56 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.32-7.28 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.22-7.21 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.15-7.13 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.22-6.20 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.91-3.86 (m, 1H), (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.17-3.13 (m, 1H), 2.65-2.61 (m, 2H), 1.05-1.04 (d, *J*=5.6 Hz, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 393.1。

【0230】 以與上文對於N-(1-甲氧基丙-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺(I-78)所述之程序類似但不相同之方式製備以下化合物：

5-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸1-甲氧基丙-2-基酯(I-79) (0.080 g, 56%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.80-7.78 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.59-7.57 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.17-7.15 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.88 (br. s, 1H), 4.61 (s, 2h), 3.48 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.67-2.65 (m, 2H), 1.16 (s, 3H)。(兩個質子與DMSO *d*<sub>6</sub> 水分峰合併)。MS: [MH]<sup>+</sup> 394.1。

實例1.11. 合成N-(2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-基)丙烯醯胺(I-80)。



【0231】 2-胺基-4-硝基苯甲醛(X-1143A2)。在室溫下向(2-胺基-4-

硝基苯基)甲醇(**X-1143A1**) (13.0 g, 40.1 mmol)於二氯甲烷(600 mL)中之攪拌溶液中添加MnO<sub>2</sub> (48.9 g, 281.2 mmol), 且在室溫下攪拌所得反應混合物16小時。用二氯甲烷(250 mL)稀釋反應混合物, 經矽藻土床過濾且在減壓下濃縮濾液, 得到呈橙色固體狀之2-胺基-4-硝基苯甲醛(**X-1143A2**) [12.5 g, 97% (粗製)], 其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: [MH]<sup>+</sup> 166.8。

【0232】 **7-硝基喹啉-2-醇(X-1143A3)**。將2-胺基-4-硝基苯甲醛(10.0 g, 60.2 mmol)及脲(36.14 g, 60.2 mmol)之混合物在180°C下加熱15分鐘。冷卻至室溫後, 將反應混合物緩慢傾倒至冰水(1000 mL)中, 藉由過濾收集所得沈澱物且在真空中乾燥。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析, 使用乙腈-水 = 1:9→1:4作為梯度純化粗產物, 得到呈棕色固體狀之7-硝基喹啉-2-醇(**X-1143A4**) (7.8 g, 54%)。MS: [MH]<sup>-</sup> 190.0。

【0233】 **2-氯-7-硝基喹啉(X-1143A4)**。將7-硝基喹啉-2-醇(**X-1143A3**) (7.8 g, 40.8 mmol)於POCl<sub>3</sub> (80 mL, 60.2 mmol)中之溶液在80°C下加熱3小時。冷卻至室溫後, 用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液緩慢淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 1.5:8.5→1:4作為梯度純化粗產物, 得到呈黃色固體狀之2-氯-7-硝基喹啉(**X-1143A4**) (1.5 g, 14%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 210.0。

【0234】 **2-(4-(三級丁基)苯基)-7-硝基喹啉(X-1143A5)**。在室溫下於氮氣下向2-氯-7-硝基喹啉(**X-1143A4**) (0.200 g, 0.95 mmol)於1,4-二噁烷-水(4:1, 4 mL)中之攪拌溶液中依序添加4-(三級丁基)苯基)硼酸(0.22 g, 1.24 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.39 g, 2.87 mmol)。將所得混合物脫氣

(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.058 g, 0.080 mmol)且在110°C下加熱2小時。冷卻至室溫後，用水(20 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0.1:9.9→0.5:9.5作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之2-(4-(三級丁基)苯基)-7-硝基喹啉(X-1143A5) (0.13 g, 44%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 307.9。

**【0235】 2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-胺(X-1143A6)**。在室溫下向2-(4-(三級丁基)苯基)-7-硝基喹啉(X-1143A5) (0.100 g, 0.32 mmol)於乙醇-水(8:2; 10 mL)中之攪拌溶液中添加Zn粉(0.170 g, 2.60 mmol)及氯化銨(0.16 g, 2.600 mmol)，且在相同溫度下攪拌2小時。經矽藻土過濾反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL)洗滌殘餘物。用水(20 mL)洗滌合併之濾液，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-胺(X-1143A6) [0.100 g, 85% (粗製)]，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: [MH]<sup>+</sup> 278.1。

**【0236】 N-(2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-基)丙烯醯胺(I-80)**。在0°C下於氮氣下向2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-胺(X-1143A6) (0.100 g, 0.36 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中分別添加三乙胺(0.10 g, 1.08 mmol)及丙烯醯氯(0.03 g, 0.39 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物1小時。用水(10 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(20 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 9:1→1:0作為梯度進行純化，得到呈白色固體狀之N-(2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-基)丙烯醯胺(I-80) (0.055 g, 46%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.72

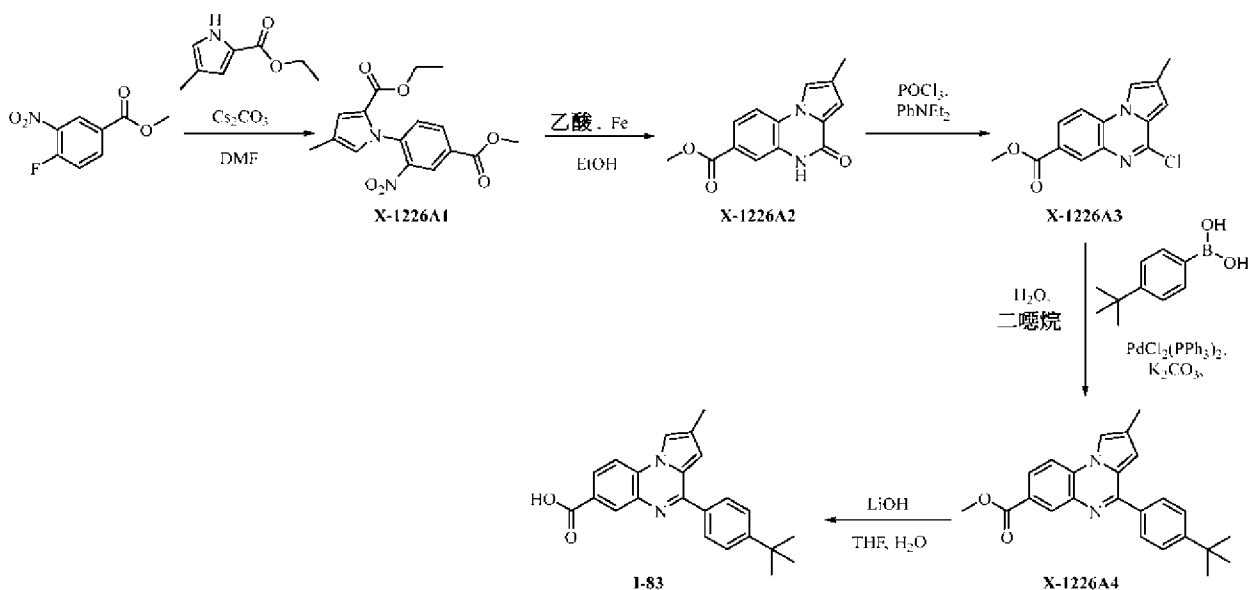
(s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49-8.47 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 8.10-8.08 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.77-8.74 (dd,  $J=8.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.59-8.57 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.57-6.50 (d,  $J=16.8, 10.0$  Hz, 1H), 6.40-6.36 (d,  $J=16.4$  Hz, 1H), 5.90-5.87 (d,  $J=11.6$  Hz, 1H), 1.34 (s, 9H) 。 MS:  $[MH]^+$  332.1 。

【0237】 以與上文對於**N-(2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-基)丙烯醯胺(I-80)**所述之程序類似之方式製備以下化合物：

**N-(2-(對甲苯基)喹啉-7-基)丙烯醯胺(I-81)** (0.009 g, 13%)，呈白色黏性固體狀。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.76 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.46-8.44 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 8.10-8.08 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.78-7.76 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.37-7.35 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 6.57-6.51 (dd,  $J=16.8, 10.0$  Hz, 1H), 6.40-6.36 (d,  $J=16.8$  Hz, 1H), 5.89-5.87 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 2.40 (s, 3H) 。 MS:  $[MH]^+$  290.1 。

**N-(2-(4-氟苯基)喹啉-7-基)丙烯醯胺(I-82)** (0.025g, 11%)，呈白色固體狀。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.79 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.62-8.59 (m, 3H), 8.12-8.10 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.80-7.77 (dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz, 1H), 7.41-7.36 (t,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.57-6.51 (d,  $J=16.8, 10.0$  Hz, 1H), 6.40-6.36 (d,  $J=16.8$  Hz, 1H), 5.90-5.87 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H) 。 MS:  $[MH]^+$  294.0 。

**實例1.12. 合成4-(4-(三級丁基)苯基)-2-甲基吡咯并[1,2-a]喹啉-7-甲酸(I-83)。**



【0238】 1-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-4-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(X-1226A1)。在室溫下將碳酸銫(3.20 g, 10.05 mmol)添加至4-氟-3-硝基苯甲酸甲酯(1.00 g, 5.02 mmol)及4-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(0.768 g, 5.02 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌懸浮液中，且在50°C下攪拌2小時。將反應混合物緩慢傾倒至冰水(100 mL)中且用乙酸乙酯(150 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。將粗產物與相同方式製備之三個批次合併，且藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:19→1:9作為梯度純化合併之粗產物，得到呈灰白色固體狀之1-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-4-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(X-1226A1) (2.4 g, 48%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 333.1。

【0239】 2-甲基-4-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1226A2)。在室溫下向1-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-4-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(X-1226A1) (2.4 g, 7.22 mmol)於乙酸(10 mL)中之攪拌溶液中添加Fe粉(3.23 g, 57.83 mmol)，且在80°C下攪拌所得懸浮液2小時。冷卻至室溫後，過濾反應混合物且用水洗滌沈澱物。將沈澱物溶於含10%甲醇之二氯甲烷中，在室溫下攪拌30分鐘，經矽藻土床過濾且在減壓

下濃縮濾液，得到粗產物。藉由使用正戊烷濕磨純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之2-甲基-4-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1226A2**) (1.6 g, 86%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 257.0。

**【0240】 4-氯-2-甲基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯 (X-1226A3)**。在0°C下於氮氣下經由滴液漏斗將POCl<sub>3</sub> (5 mL)逐滴添加至2-甲基-4-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1226A2**) (0.5 g, 1.95 mmol)於N, N-二乙基苯胺(0.5 mL)中之攪拌溶液中。POCl<sub>3</sub>添加完成後，使反應混合物緩慢回流且繼續加熱16小時。使反應混合物冷卻至室溫且緩慢傾倒至冰水中。過濾所得沈澱物且用冷水洗滌殘餘物。將產物與來自另外兩個相同方式製備之批次的粗物質合併，且在高真空下乾燥合併之固體，得到呈灰白色固體狀之4-氯-2-甲基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1226A3**) (0.253 g, 15%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 275.0。

**【0241】 4-(4-(三級丁基)苯基)-2-甲基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1226A4)**。在室溫下於氮氣下向4-氯-2-甲基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1226A3**) (0.250 g, 0.91 mmol)於1,4-二噁烷-水混合物(3:1, 10 mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三級丁基)苯基)硼酸(0.244 g, 1.36 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.378 g, 2.73 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃)20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.064 g, 0.09 mmol)，且在90°C下加熱反應混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:19→1:9作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)-2-甲基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1226A4**) (0.300 g，

80%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 373.0。

**【0242】 4-(4-(三級丁基)苯基)-2-甲基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸 (I-83)**。在室溫下於氮氣下向4-(4-(三級丁基)苯基)-2-甲基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1226A4**) (0.200 g, 0.53 mmol)於THF-水混合物(1:1; 6 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.070 g, 1.61 mmol)，且在60°C下加熱所得反應混合物2小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物，用水(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(20 x 2 mL)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌所獲得之殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)且在高真空下乾燥，得到呈黃色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)-2-甲基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-83**) (0.070 g, 83%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.34 (br, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.46-8.44 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.19-8.16 (dd, *J*=1.6, 1.2 Hz, 1H), 7.99-7.97 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.72-7.70 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 359.0。

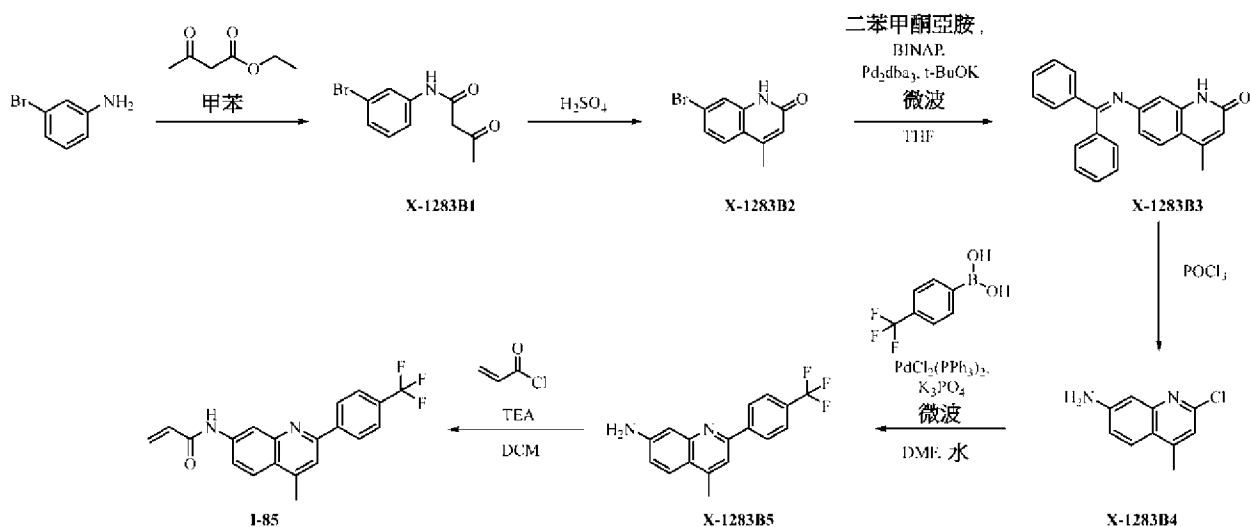
**【0243】** 以與上文對於**4-(4-(三級丁基)苯基)-2-甲基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸 (I-83)**所述之程序類似之方式製備以下化合物：

**4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-2-甲基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸 (I-84)** (0.050 g, 41%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.21 (br, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.41-8.40 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.37-8.35 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.16-8.13 (dd, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.81-7.79 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 2.32 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 389.02。

**實例1.13. 合成N-(4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-基)丙烯醯胺 (I-**



85)。



【0244】 **N-(3-溴苯基)-3-側氧基丁醯胺(X-1283B1)**。在室溫下於氮氣下將3-側氧基丁酸乙酯(15.1 g, 116.0 mmol)添加至3-溴苯胺(10.0 g, 58.0 mmol)於甲苯(130 mL)中之攪拌溶液中，且在90°C下攪拌所得溶液16小時。冷卻至室溫後，將反應混合物緩慢傾倒至冰水(500 mL)中且用乙酸乙酯(500 mL × 2)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:1作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之N-(3-溴苯基)-3-側氧基丁醯胺(**X-1283B1**) (4.50 g, 30%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 256.0/[MH+2]<sup>+</sup> 258.0。

【0245】 **7-溴-4-甲基喹啉-2(1H)-酮(X-1283B2)**。將N-(3-溴苯基)-3-側氧基丁醯胺(**X-1283B1**) (4.50 g, 17.6 mmol)於H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (50 mL)中之溶液在120°C下加熱1小時。冷卻至室溫後，將反應混合物緩慢傾倒於冰水(500 mL)中，藉由過濾收集所得沈澱物，用冷水(500 mL)洗滌且在高真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之7-溴-4-甲基喹啉-2(1H)-酮(**X-1283B2**) (3.6 g, 86%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 237.9。

【0246】 **7-((二苯基亞甲基)胺基)-4-甲基喹啉-2(1H)-酮(X-1283B3)**。在室溫下於氮氣下向7-溴-4-甲基喹啉-2(1H)-酮(**X-1283B2**)

(0.750 g, 3.15 mmol)及二苯甲酮亞胺(0.680 g, 3.78 mmol)於THF (15 mL)中之攪拌溶液中添加三級丁醇鉀(1.0 g, 9.45 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 30分鐘，繼而在室溫下於氮氣下添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.196 g, 0.31 mmol)及BINAP (0.288 g, 0.031 mmol)。在120°C下於微波照射下加熱反應混合物30分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。將粗產物與相同方式製備之四個批次合併，且藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化合併之粗批次，得到呈黃色固體狀之7-((二苯基亞甲基)胺基)-4-甲基喹啉-2(1H)-酮(**X-1283B3**) (1.40 g, 27%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 339.1。

【0247】 **2-氯-4-甲基喹啉-7-胺(X-1283B4)**。將7-((二苯基亞甲基)胺基)-4-甲基喹啉-2(1H)-酮(**X-1283B3**) (1.40 g)於POCl<sub>3</sub> (30 mL)中之溶液在90°C下加熱1小時。冷卻至室溫後，將反應混合物傾倒至冰水(200 mL)中，用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液鹼化(pH約7-8)且用乙酸乙酯(50 ml × 3)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:4作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之2-氯-4-甲基喹啉-7-胺(**X-1283B4**) (0.250 g, 31%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 193.0/ [MH+2]<sup>+</sup> 195.0。

【0248】 **4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-胺(X-1283B5)**。在室溫下於氮氣下向2-氯-4-甲基喹啉-7-胺(**X-1283B4**) (0.200 g, 1.04 mmol)及4-(三氟甲基)苯基硼酸(0.395 g, 2.08 mmol)於DMF-水混合物(4:1, 5ml)中之攪拌溶液中添加 磷酸三鉀(0.552 g, 2.60 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.0725 g, 0.10

mmol)，且在110°C下於微波照射下加熱所得混合物40分鐘。使反應物達到室溫，用水(50 mL)淬滅且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-胺(**X-1283B5**) (0.230 g, 58%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 303.6。

**【0249】 N-(4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-基)丙烯醯胺(I-85)**。在0°C下於氮氣下將丙烯醯氯(0.066 g, 0.72 mmol)添加至4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-胺(**X-1283B5**) (0.200 g, 0.66 mmol)及三乙胺(0.200 g, 1.98 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中，且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。用水(50 mL)淬滅反應物且用DCM (50 ml × 3)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之N-(4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-基)丙烯醯胺(**I-85**) (0.150 g, 55%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.54 (s, 1H), 8.63-8.62 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.48-8.46 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.10-8.08 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91-7.89 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.78-7.75 (dd, *J*=8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.56-6.49 (dd, *J*=17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.37-6.32 (dd, *J*=17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.85-5.82 (dd, *J*=10.0, 1.6 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 357.2。

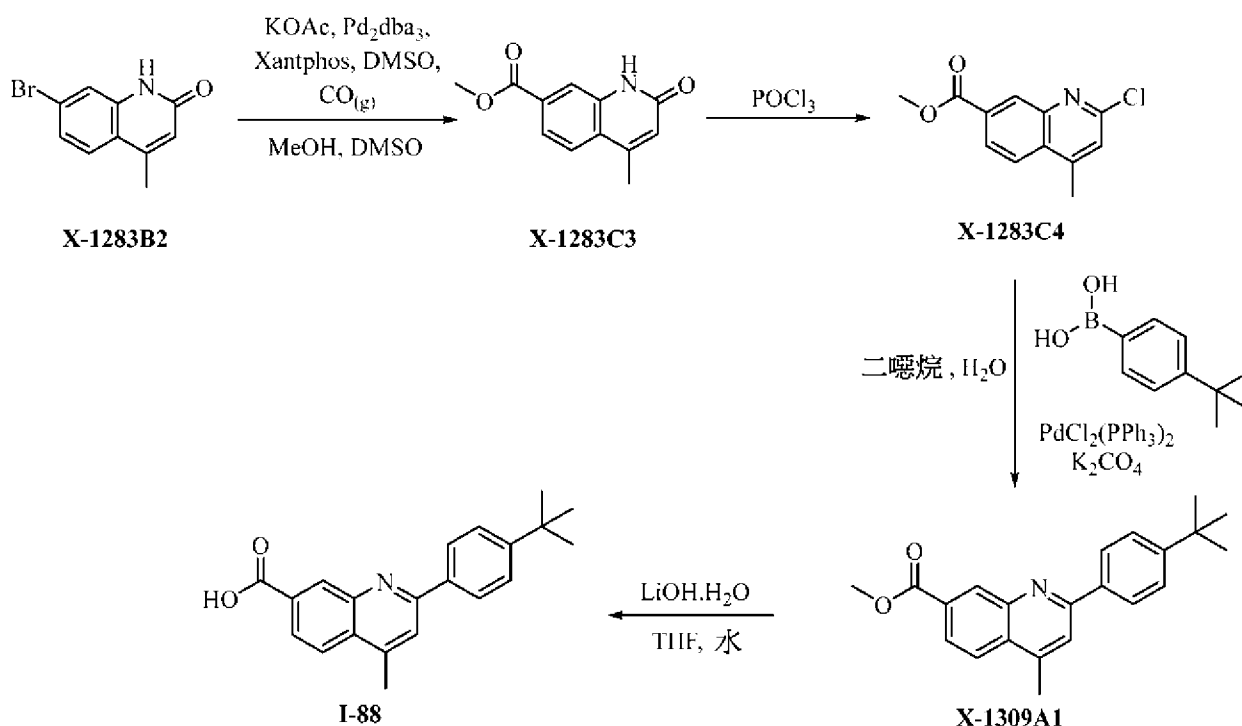
**【0250】** 以與上文對於N-(4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-基)丙烯醯胺(**I-85**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

**N-(2-(4-(三級丁基)苯基)-4-甲基喹啉-7-基)丙烯醯胺(I-86)** (1.00 g, 60%)，呈黃色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.49 (s, 1H), 8.559-8.555 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.18-8.16 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.06-8.03 (d,

$J=9.2$  Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74-7.71 (dd,  $J=9.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.56-7.54 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.55-6.48 (dd,  $J=17.2, 10.0$  Hz, 1H), 6.36-6.32 (dd,  $J=17.2, 1.6$  Hz, 1H), 5.84-5.81 (dd,  $J=8.0, 2.0$  Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.34 (s, 9H) 。 MS:  $[MH]^+$  345.2 。

**N-(2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基喹啉-7-基)丙烯醯胺(I-90)** (0.035 g, 17%)，呈白色固體狀。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.57 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.25-8.22 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 8.14-8.12 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.90-7.87 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 7.83-7.76 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 6.55-6.49 (dd,  $J=17.2, 10.4$  Hz, 1H), 6.36-6.32 (d,  $J=17.2$  Hz, 1H), 5.85-5.83 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 2.73 (s, 3H) 。 MS:  $[MH]^+$  375.1 。

**實例1.14. 合成2-(4-(三級丁基)苯基)-4-甲基喹啉-7-甲酸(I-88) 。**



**【0251】 4-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-7-甲酸甲酯(X-1283C3) 。**

在室溫下於氮氣下將乙酸鉀(1.00 g, 10.4 mmol)添加至7-溴-4-甲基喹啉-2(1H)-酮(X-1283B2) (0.830 g, 3.48 mmol)於DMSO-甲醇(1:5, 18 mL)

中之攪拌溶液中。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 30分鐘，繼而在室溫下添加xanthphos (0.201 g, 0.34 mmol)及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.319 g, 0.34 mmol)。在相同溫度下於CO<sub>(g)</sub>下攪拌所得混合物1小時，繼而在100°C下加熱6小時。將反應混合物冷卻至室溫，經矽藻土床過濾且用甲醇洗滌該床。在減壓下濃縮合併之濾液，用水(100 mL)稀釋所獲得之膠黏物質且用乙酸乙酯(100 × 3)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。將粗產物與相同方式製備之另外兩個批次合併，且藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化合併之批次，得到呈灰白色固體狀之4-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1283C3**) (0.550 g, 20%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 218.3。

**【0252】 2-氯-4-甲基喹啉-7-甲酸甲酯(X-1283C4)**。將4-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1283C3**) (0.530 g, 2.44 mmol)於POCl<sub>3</sub> (10 mL)中之溶液在90°C下加熱1小時。冷卻至室溫後，將反應混合物緩慢傾倒至冰水(250 mL)中且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌所獲得之殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在高真空下乾燥所收集之固體，得到呈白色固體狀之2-氯-4-甲基喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1283C4**) (0.450 g, 75%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 236.1/[MH+2]<sup>+</sup> 238.1。

**【0253】 2-(4-(三級丁基)苯基)-4-甲基喹啉-7-甲酸甲酯(X-1309A1)**。在室溫下於氮氣下向2-氯-4-甲基喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1283C4**) (0.130 g, 0.53 mmol)及(4-(三級丁基)苯基)硼酸(0.176 g, 1.10 mmol)於1,4-二噁烷-水混合物(5:1, 6 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(0.228 g, 1.65 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 30分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.038 g, 0.05 mmol)，且在100°C下加熱所得混合物1小

時。冷卻至室溫後，將反應混合物傾倒至水(50 mL)中且用乙酸乙酯(60 mL × 3)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:4作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之2-(4-(三級丁基)苯基)-4-甲基喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1309A1**) (0.130 g, 65%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 334.2。

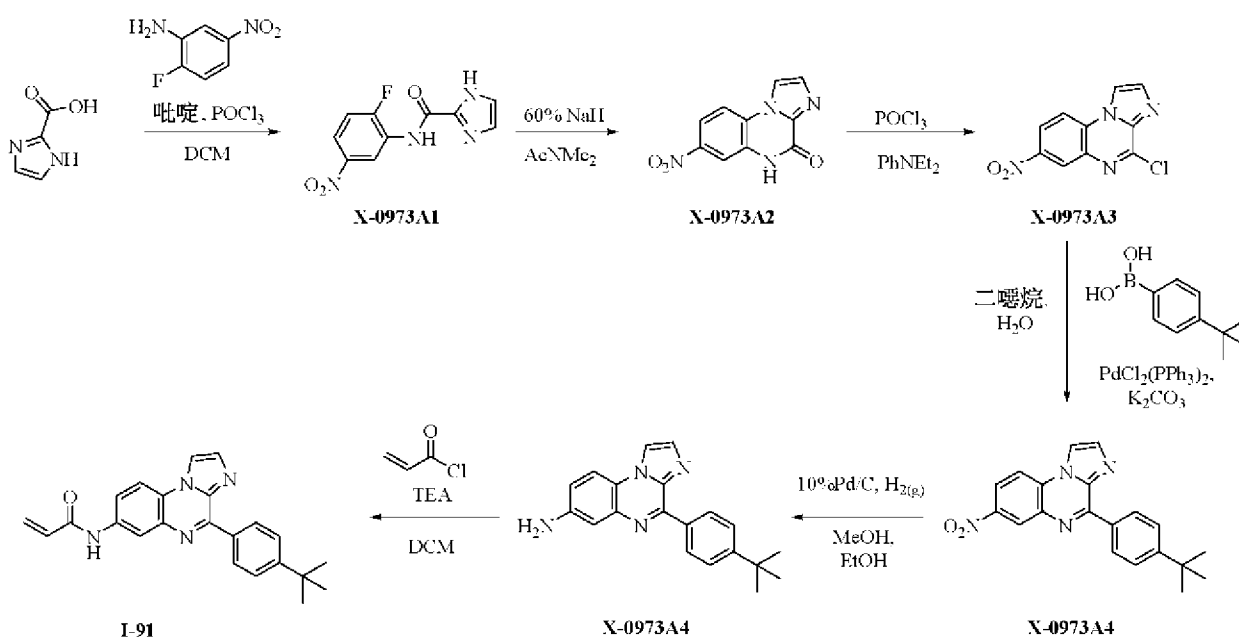
【0254】 2-(4-(三級丁基)苯基)-4-甲基喹啉-7-甲酸(**I-88**)。在室溫下將單水合氫氧化鋰(0.049 g, 1.17 mmol)添加至2-(4-(三級丁基)苯基)-4-甲基喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1309A1**) (0.130 g, 0.39)於THF-水-甲醇混合物(4:1:0.1, 5.1 mL)中之攪拌溶液中，且在60°C下加熱所得混合物2小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物，用水(30 mL)稀釋粗物質，用1N HCl水溶液酸化(pH約3-4)且用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由用正戊烷濕磨純化所獲得之粗物質，得到呈白色固體狀之2-(4-(三級丁基)苯基)-4-甲基喹啉-7-甲酸(**I-88**) (0.050 g, 40%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.31 (br. s, 1H), 8.58-8.58 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 8.22-8.20 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.19-8.17 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06-8.03 (dd, *J*=8.8, 0.8 Hz, 1H), 7.58-7.56 (d, *J*=8.4 Hz, 2H) 2.77 (s, 3H), 1.34 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 320.1。

【0255】 以與上文對於2-(4-(三級丁基)苯基)-4-甲基喹啉-7-甲酸(**I-88**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基喹啉-7-甲酸(**I-87**) (0.050 g, 34%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, sDMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.40 (br. S, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27-8.23 (m, 2H), 8.15-8.12 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.80-7.78 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 350.1。

**4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-89)** (0.080 g, 55%), 呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.37 (br. s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.51-8.49 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.24-8.21 (m, 2H), 8.10-8.08 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.93-7.91 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 332.2。

**實例1.15. 合成N-(4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹啉-7-基)丙烯醯胺(I-91)。**



**【0256】 N-(2-氟-5-硝基苯基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(X-0973A1)。** 在0°C下於氮氣下將吡啶(35.2 g, 44.6 mmol)及POCl<sub>3</sub> (10.2 g, 66.9 mmol)分別添加至1H-咪唑-2-甲酸(5.0 g, 44.6 mmol)及2-氟-5-硝基苯胺(6.9 g, 44.6 mmol)於DCM (50 mL)中之攪拌溶液中，且在相同溫度下繼續攪拌30分鐘。將反應混合物緩慢傾倒於飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(200 mL)中且用DCM (100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由用乙酸乙酯濕磨純化粗產物，得到呈棕色固體狀之N-(2-氟-5-硝基苯基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(X-0973A1) (3.3 g, 30%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 251.3。

【0257】 7-硝基咪唑并[1,2-a]喹噁啉-4(5H)-酮(X-0973A2)。在室溫下於氮氣下將NaH (於油中之60%分散液；1.6 g，39.6 mmol)添加至N-(2-氟-5-硝基苯基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(X-0973A1) (3.3 g，13.2 mmol)於AcNMe<sub>2</sub> (27 mL)中之攪拌溶液中，且在80°C下加熱所得混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫，用MDC-MeOH (9:1，100 mL)稀釋且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈灰白色固體狀之7-硝基咪唑并[1,2-a]喹噁啉-4(5H)-酮(X-0973A2) (1.4 g，46%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 231.3。

【0258】 4-氯-7-硝基咪唑并[1,2-a]喹噁啉(X-0973A3)。在0°C下將N,N-二乙基苯胺(2.3 mL)添加至7-硝基咪唑并[1,2-a]喹噁啉-4(5H)-酮(X-0973A2) (1.40 g，6.08 mmol)於POCl<sub>3</sub> (15 mL)中之攪拌懸浮液中，且在80°C下加熱所得混合物16小時。冷卻至室溫後，藉由緩慢添加飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液淬滅反應混合物直至溶液變為鹼性(pH約8-9)，且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化粗物質，得到呈黃色固體狀之4-氯-7-硝基咪唑并[1,2-a]喹噁啉(X-0973A3) (0.650 g，43%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 249.3/[MH+2]<sup>+</sup> 251.3。

【0259】 4-(4-(三級丁基)苯基)-7-硝基咪唑并[1,2-a]喹噁啉(X-0973A4)。在室溫下於氮氣下向4-氯-7-硝基咪唑并[1,2-a]喹噁啉(X-0973A3) (0.600 g，2.41 mmol)於1,4-二噁烷-DMF-水混合物(10:1:1，12 mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三級丁基)苯基)硼酸(0.550 g，3.14 mmol)及碳酸鉀(0.860 g，6.29 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 30分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.050g，0.72 mmol)，且在80°C下加熱所得懸浮



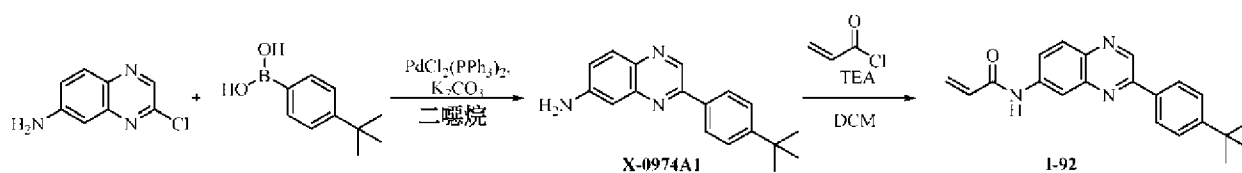
液3小時。冷卻至室溫後，用水(80 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(75 mL × 3)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化粗物質，得到呈黃色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)-7-硝基咪唑并[1,2-a]喹噁啉(**X-0973A4**) (0.390 g, 43%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 347.4。

**【0260】 4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-胺 (**X-0973A5**)**。在室溫下於氮氣下將10% Pd/活性碳(0.350 g)小心添加至4-(4-(三級丁基)苯基)-7-硝基咪唑并[1,2-a]喹噁啉(**X-0973A4**) (0.350 g)於甲醇-乙醇混合物(1:1, 20 mL)中之攪拌溶液中，且在相同溫度下於氣球壓力下氫化所得混合物。經矽藻土床過濾反應混合物，用甲醇(50 mL)洗滌該床且在減壓下濃縮所收集之濾液。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化粗物質，得到呈黃色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-胺(**X-0973A5**) (0.180 g, 50%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 317.4。

**【0261】 N-(4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-基)丙烯醯胺(**I-91**)**。在0°C溫度下於氮氣下將丙烯醯氯(0.045 g, 0.50 mmol)添加至4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-胺(**X-0973A5**) (0.160 g, 0.50 mmol)及三乙胺(0.153 g, 1.50 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中。在相同溫度下攪拌反應混合物30分鐘。將反應混合物傾倒於水(50 mL)中且用DCM (50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之N-(4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-基)丙烯醯胺(**I-91**) (0.070 g, 33%)。<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.60 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.73-8.71 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.39-8.37 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.94-7.91 (dd,  $J=8.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.63-7.61 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.56-6.49 (dd,  $J=17.2, 10$  Hz, 1H), 6.37-6.33 (d,  $J=17.2, 1$ H), 5.85-5.83 (d,  $J=10$  Hz, 1H), 1.36 (s, 9H) 。 MS:  $[MH]^+$  371.5 。

**實例1.16. 合成N-(3-(4-(三級丁基)苯基)喹噁啉-6-基)丙烯醯胺(I-92)。**

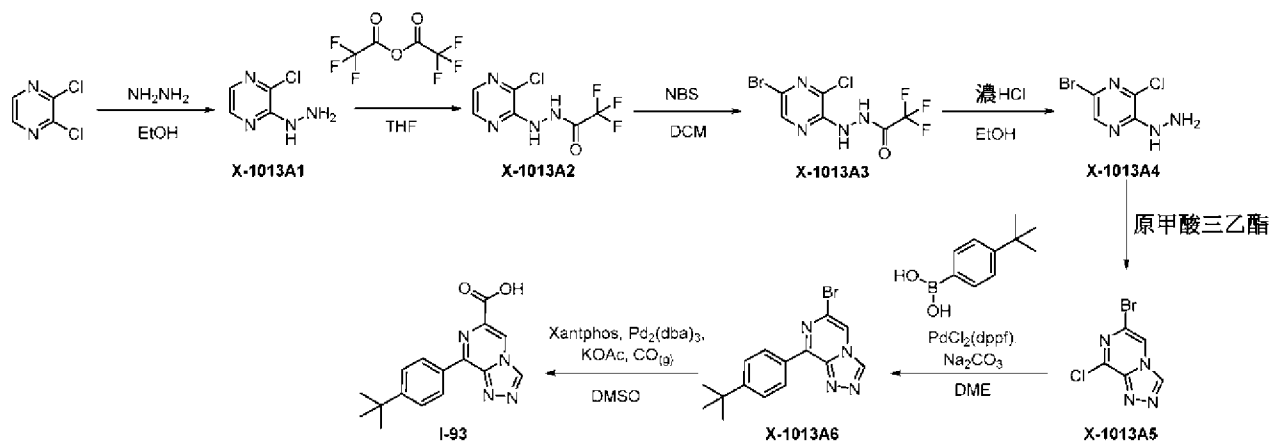


**【0262】 3-(4-(三級丁基)苯基)喹噁啉-6-胺(X-0974A1)。** 在室溫下於氮氣下向3-氯喹噁啉-6-胺(0.500 g, 2.79 mmol)於1,4-二噁烷-水混合物(3:1, 9 mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三級丁基)苯基)硼酸(0.644 g, 3.62 mmol)及碳酸鉀(1.00 g, 7.24 mmol), 且將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃)20分鐘。在相同溫度下將PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.058 g, 0.08 mmol)添加至反應混合物中, 且在100°C下加熱所得懸浮液3小時。將反應混合物冷卻至室溫, 經矽藻土床過濾且在減壓下濃縮濾液。用水(50 mL)稀釋所獲得之粗物質且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮, 得到粗物質, 將其藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 0.8:9.2→1:9作為梯度進行純化, 得到呈黃色固體狀之3-(4-(三級丁基)苯基)喹噁啉-6-胺(X-0974A1) (0.500 g, 65%)。MS:  $[MH]^+$  278.2 。

**【0263】 N-(3-(4-(三級丁基)苯基)喹噁啉-6-基)丙烯醯胺(I-92)。** 在0°C下於氮氣下向3-(4-(三級丁基)苯基)喹噁啉-6-胺(X-0974A1) (0.500 g, 1.80 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.360 g, 3.56 mmol)及丙烯醯氯(0.162 g, 1.80 mmol), 且在相同溫度下攪拌15分鐘。

用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 x 2 mL)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:4 $\rightarrow$ 2:3作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈灰白色固體狀之N-(3-(4-(三級丁基)苯基)喹噁啉-6-基)丙烯醯胺(**I-92**) (0.320 g, 54%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.66 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.68-8.67 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 8.28-8.25 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 8.09-8.06 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.93-7.90 (dd,  $J=9.2, 2.4$  Hz, 1H), 7.64-7.61 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.57-6.51 (dd,  $J=16.8, 10.0$  Hz, 1H), 6.40-6.36 (dd,  $J=16.8, 1.2$  Hz, 1H), 5.89-5.86 (dd,  $J=10.0, 1.6$  Hz, 1H), 1.36 (s, 9H)。MS:  $[\text{MH}]^+$  332.5。

**實例1.17. 合成8-(4-(三級丁基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-甲酸(I-93)。**



**【0264】 2-氯-3-肼基吡嗪(X-1013A1)。**在室溫下向2,3-二氯吡嗪(15.00 g, 101.35 mmol)於乙醇(150 mL)中之攪拌溶液中添加水合肼(10.00 g, 202.70 mmol)，且在80°C下加熱所得混合物1小時。在減壓下蒸餾出溶劑，用冰水(100 mL)稀釋所得粗物質，且藉由過濾收集所獲得之沈澱物。用正己烷(50 mL x2)濕磨分離之殘餘物，過濾且在高真空下乾燥固體部分，得到呈灰白色固體狀之2-氯-3-肼基吡嗪(**X-1013A1**) [11.00

g, 75% (粗製)]。所獲得之粗物質足夠純而未經進一步純化即進行下一步驟。MS:  $[MH]^+$  145.2/ $[MH+2]^+$  147.2。

**【0265】 N'-(3-氯吡嗪-2-基)-2,2,2-三氟乙醯肼(X-1013A2)**。在-5°C下於氮氣下向2-氯-3-肼基吡嗪(X-1013A1) (11.00 g, 76.38 mmol)於THF (150 mL)中之攪拌溶液中添加2,2,2-三氟乙酸酐(17.60 g, 83.80 mmol), 且在相同溫度下攪拌1小時。在減壓下蒸餾出溶劑, 將粗物質溶於水(100 mL)中且用二氯甲烷(200 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在真空中濃縮。藉由用正戊烷(100 mL)濕磨純化所獲得之粗物質且在高壓下乾燥殘餘物, 得到呈棕色固體狀之N'-(3-氯吡嗪-2-基)-2,2,2-三氟乙醯肼(X-1013A2) (8.00 g, 43%)。MS:  $[MH]^+$  241.3/ $[MH+2]^+$  241.3。

**【0266】 N'-(5-溴-3-氯吡嗪-2-基)-2,2,2-三氟乙醯肼(X-1013A3)**。在0°C下於氮氣下向N'-(3-氯吡嗪-2-基)-2,2,2-三氟乙醯肼(X-1013A2) (3.00 g, 12.5 mmol)於氯仿(30 mL)中之攪拌溶液中逐份添加n-溴丁二醯亞胺(3.33 g, 18.75 mmol), 且在室溫下攪拌所得混合物3小時。在真空中濃縮反應混合物, 且藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→3:7作為梯度純化所得粗物質, 得到呈灰白色固體狀之N'-(5-溴-3-氯吡嗪-2-基)-2,2,2-三氟乙醯肼(X-1013A3) (0.800 g, 20%)。MS:  $[MH]^-$  317.4/ $[MH+2]^-$  319.4// $[MH+4]^-$  321.4。

**【0267】 5-溴-3-氯-2-肼基吡嗪(X-1013A4)**。在0°C下向N'-(5-溴-3-氯吡嗪-2-基)-2,2,2-三氟乙醯肼(X-1013A3) (0.800 g, 2.52 mmol)於乙醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加濃HCl (0.8 mL), 且在100°C下加熱所得反應混合物3小時。使反應混合物達到室溫, 緩慢傾倒至冰水(50 mL)中且用乙

酸乙酯(50 mL x 2)萃取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:1作為梯度純化粗物質，得到呈黃色固體狀之5-溴-3-氯-2-胍基吡嗪(**X-1013A4**) (0.500 g, 89%)。MS:  $[\text{MH}]^+$  223.3/ $[\text{MH}+2]^+$  225.3。

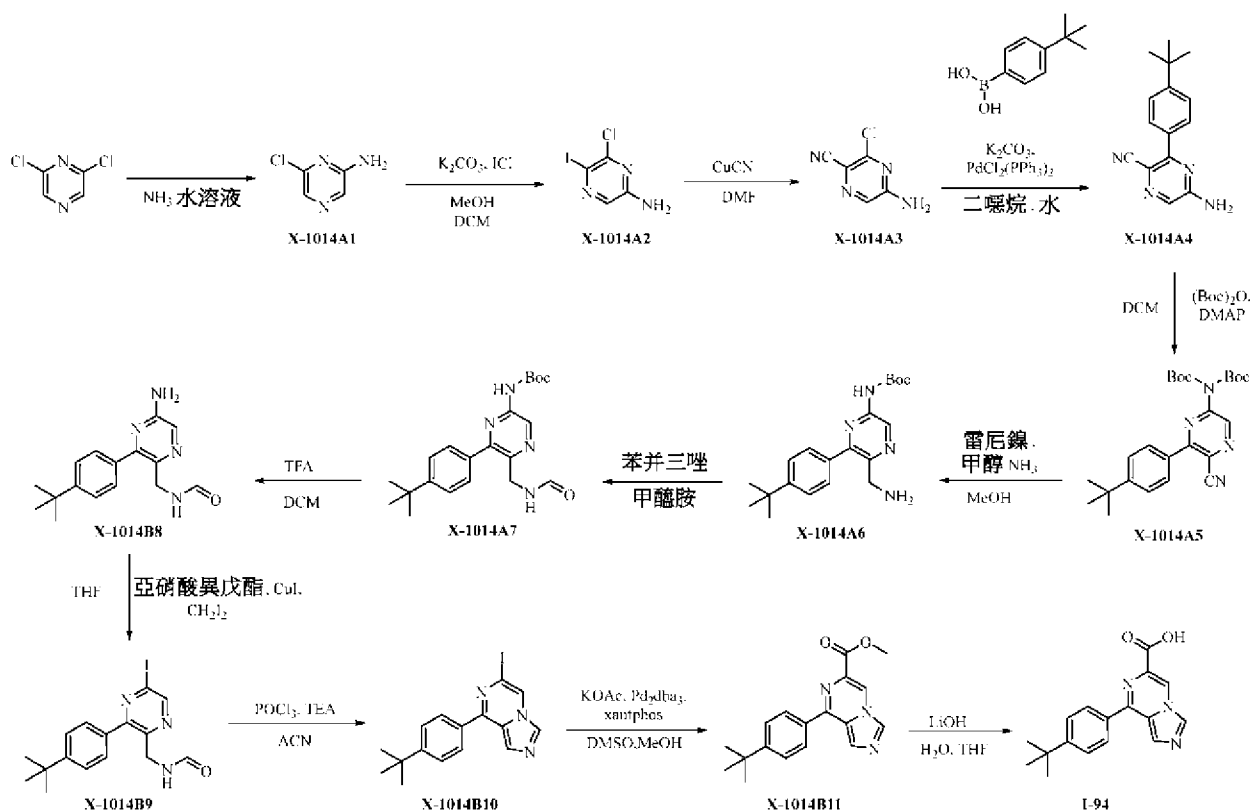
**【0268】 6-溴-8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(X-1013A5)**。將5-溴-3-氯-2-胍基吡嗪(**X-1013A4**) (0.500 g, 2.26 mmol)於原甲酸三乙酯(5 mL)中之溶液在130°C下攪拌3小時。將反應混合物冷卻至室溫，緩慢傾倒至冰水(50 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL x 2)萃取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:1作為梯度純化粗物質，得到呈灰白色固體狀之6-溴-8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(0.400 g, 76%)。MS:  $[\text{MH}]^+$  233.3/ $[\text{MH}+2]^+$  235.3。

**【0269】 6-溴-8-(4-(三級丁基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(X-1013A6)**。在室溫下於氮氣下向6-溴-8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(0.400 g, 1.72 mmol) (**X-1013A5**)及(4-(三級丁基)苯基)硼酸(0.308 g, 1.73 mmol)於二甲氧基乙烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉(0.548 g, 5.17 mmol)。將反應溶液脫氣(使用氮氣) 10分鐘，繼而添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0.126 g, 0.17 mmol)，且在80°C下攪拌所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL x 2)萃取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:1作為梯度進行純化，得到呈灰白色固體狀之6-溴-8-(4-(三級丁基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(**X-1013A6**) (0.200 g, 34%)。MS:  $[\text{MH}]^+$  331.5/ $[\text{MH}+2]^+$  333.5。

**【0270】 8-(4-(三級丁基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-甲酸(I-**

**93**)。在室溫下於氮氣下向6-溴-8-(4-(三級丁基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(**X-1013A6**) (0.200 g, 0.60 mmol)於DMSO (5 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸鉀(0.178 g, 1.81 mmol)。藉由吹掃一氧化碳將反應混合物脫氣15分鐘且添加Xantphos (0.035 g, 0.06 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.055 g, 0.06 mmol)，且在帕爾高壓釜中在100°C下於CO<sub>(g)</sub>下攪拌所得反應混合物3小時。將反應物冷卻至室溫，藉由緩慢添加飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液鹼化(pH約8-9)且用乙酸乙酯(50 mL x 2)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌固體殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在高真空下乾燥所獲得之固體，得到粗物質，將其藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用水-乙腈 = 1:0→1:1作為梯度進行純化，得到呈灰白色固體狀之8-(4-(三級丁基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-甲酸(**I-93**) (0.080 g, 33%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.60 (br, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.78-8.76 (d, *J*=8.4 Hz, 2H) 7.67-7.65 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 297.6。

**實例1.18. 合成8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-甲酸(I-94)。**



**【0271】 2,6-二氯吡嗪(X-1014A1)**。將2, 6-二氯吡嗪(40.0 g , 268.4 mmol)於28%氨水溶液(180 mL)中之溶液在帕爾高壓釜中於100°C下加熱16小時。冷卻至室溫後，將反應混合物傾倒至冰水(500 mL)中且藉由過濾收集所得沈澱物。在真空中乾燥所收集之固體，得到呈黃色固體狀之2,6-二氯吡嗪(X-1014A1) [28.0 g , 80% (粗製)]，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: [MH]<sup>+</sup> 130.1/[MH+2]<sup>+</sup> 130.1。

**【0272】 5-胺基-3-6-氯-5-碘吡嗪-2-胺(X-1014A2)**。在室溫下於氮氣下將一氯化碘(63.2 g , 390.6 mmol)及碳酸鉀(59.90 g , 434.0 mmol)依序添加至6-氯吡嗪-2-胺(X-1014A1) (28.0 g , 217.0 mmol)於MeOH-DCM混合物(1:4 ; 280 mL)中之攪拌溶液中，且在室溫下攪拌所得混合物3小時。用飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>水溶液(500 mL)淬滅反應混合物且用DCM (500 mL × 4)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:9作為梯度純化粗物質，得到呈

黃色固體狀之6-氯-5-碘吡嗪-2-胺(**X-1014A2**) (44.0g, 80%)。MS:  $[MH]^+$  256.3/ $[MH+2]^+$  258.2。

【0273】 **5-胺基-3-氯吡嗪-2-甲腈(X-1014A3)**。在室溫下於氮氣下向6-氯-5-碘吡嗪-2-胺(**X-1014A2**) (44.0 g, 172.6 mmol)於DMF (80 mL)中之攪拌溶液中添加CuCN (16.8 g, 188.1 mmol), 且在150°C下攪拌所得混合物1小時。冷卻至室溫後, 將反應混合物傾倒於NH<sub>3</sub>水溶液(200 mL)中且用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮, 得到呈黃色固體狀之5-胺基-3-氯吡嗪-2-甲腈(**X-1014A3**) [32.0 g, 定量(粗製)], 其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS:  $[MH]^+$  153.2/ $[MH+2]^+$  155.2。

【0274】 **5-胺基-3-(4-(三級丁基)苯基)吡嗪-2-甲腈(X-1014A4)**。在室溫下於氮氣下向5-胺基-3-氯吡嗪-2-甲腈(**X-1014A3**) (32.0 g, 207.7 mmol)於1,4-二噁烷-H<sub>2</sub>O混合物(4:1; 450 mL)中之攪拌溶液中添加4-(三級丁基)苯基)硼酸(48.0 g, 270.1 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (74.5 g, 540.0 mmol), 且將反應混合物脫氣(藉由吹掃氮氣) 30分鐘。在相同溫度下將PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (4.3 g, 6.20 mmol)添加至反應混合物中, 且在100°C下加熱所得懸浮液1小時。冷卻至室溫後, 將反應混合物傾倒至冰水(500 mL)中且用乙酸乙酯(500 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 1:9→3:7作為梯度純化粗產物, 得到呈橙色固體狀之5-胺基-3-(4-(三級丁基)苯基)吡嗪-2-甲腈(**X-1014A4**) (38.0 g, 73%)。MS:  $[MH]^+$  253.4。

【0275】 **(6-(4-(三級丁基)苯基)-5-氟基吡嗪-2-基)胺基甲酸二-三級丁酯(X-1014A5)**。在0°C下於氮氣下向5-胺基-3-(4-(三級丁基)苯基)吡嗪-



2-甲脞(**X-1014A4**) (33.0 g, 130.9 mmol)於DCM (500 mL)中之攪拌溶液中依序添加4-二甲基氨基吡啶(7.35 g, 65.4 mmol)及(Boc)<sub>2</sub>O (62.8 g, 288.1mmol), 且在室溫下攪拌所得混合物2小時。將反應混合物傾倒至冰水(250 mL)中且用DCM (250 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由用正戊烷濕磨純化分離之粗物質, 得到呈黃色固體狀之(6-(4-(三級丁基)苯基)-5-氰基吡嗪-2-基)胺基甲酸二-三級丁酯(**X-1014A5**) (47.0 g, 79%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 453.8。

【0276】 (5-(胺基甲基)-6-(4-(三級丁基)苯基)吡嗪-2-基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1014A6**)。在高壓釜中在室溫下於氫氣下向(6-(4-(三級丁基)苯基)-5-氰基吡嗪-2-基)胺基甲酸二-三級丁酯) (**X-1014A5**) (47.0 g, 132.0 mmol)於MeOH (1000 mL)中之攪拌溶液中依序添加活性雷尼鎳(activated Raney Ni) (11.75 g)及甲醇氨(100 mL), 且在70°C下於25 psi下氫化所得懸浮液16小時。冷卻至室溫後, 經矽藻土過濾反應混合物, 用MeOH (1000 mL)洗滌殘餘物, 且在減壓下濃縮所收集之濾液。藉由用正戊烷濕磨純化分離之粗物質, 得到呈灰白色固體狀之(5-(胺基甲基)-6-(4-(三級丁基)苯基)吡嗪-2-基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1014A6**) [34.0 g, 92% (粗製)]。所獲得之粗物質足夠純而未經進一步純化即進行下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 357.7。

【0277】 (6-(4-(三級丁基)苯基)-5-(甲醯胺基甲基)吡嗪-2-基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1014A7**)。在室溫下向(5-(胺基甲基)-6-(4-(三級丁基)苯基)吡嗪-2-基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1014A6**) (1.0 g, 2.80 mmol)於甲醯胺(4 mL)中之攪拌溶液中添加苯并三唑(0.668 g, 5.60 mmol), 且在80°C下加熱所得溶液5小時。將反應混合物冷卻至室溫, 傾倒至冰水(100 mL)

中，藉由過濾收集所得沈澱物且在真空中乾燥。將粗產物與相同方式製備之另外15個批次合併，與所提及之批次平行操作，且藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:4→3:7作為梯度純化合併之批次，得到呈綠色固體狀之(6-(4-(三級丁基)苯基)-5-(甲醯胺基甲基)吡嗪-2-基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1014A7**) (2.50 g, 15%)。MS:  $[MH]^+$  385.7。

**【0278】 N-((5-胺基-3-(4-(三級丁基)苯基)吡嗪-2-基)甲基)甲醯胺 (**X-1014B8**)**。在0°C下於氮氣下向(6-(4-(三級丁基)苯基)-5-(甲醯胺基甲基)吡嗪-2-基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1014A7**) (2.5 g, 6.5 mmol)於DCM (30 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (1.5 g, 13.0 mmol)，且在室溫下攪拌2小時。在減壓下濃縮反應混合物，用冰水(100 mL)稀釋所獲得之殘餘物，用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液鹼化(pH約8-9)且用DCM (100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之N-((5-胺基-3-(4-(三級丁基)苯基)吡嗪-2-基)甲基)甲醯胺(**X-1014B8**) [2.0 g, 定量(粗製)]，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS:  $[MH]^+$  285.6。

**【0279】 N-((3-(4-(三級丁基)苯基)-5-碘吡嗪-2-基)甲基)甲醯胺 (**X-1014B9**)**。在0°C下於氮氣下向N-((5-胺基-3-(4-(三級丁基)苯基)吡嗪-2-基)甲基)甲醯胺(**X-1014B8**) (1.30 g, 4.57 mmol)於THF (20 mL)中之攪拌溶液中添加CuI (0.871 g, 4.57 mmol)、異戊腈(1.6 g, 13.7 mmol)及CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub> (1.2 g, 4.57 mmol)，且在75°C下加熱所得混合物2小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 4:1→1:0作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈綠色固體狀之N-((3-(4-(三級丁基)苯基)-5-碘吡嗪-2-基)甲基)甲醯胺(**X-1014B9**) (0.390 g，

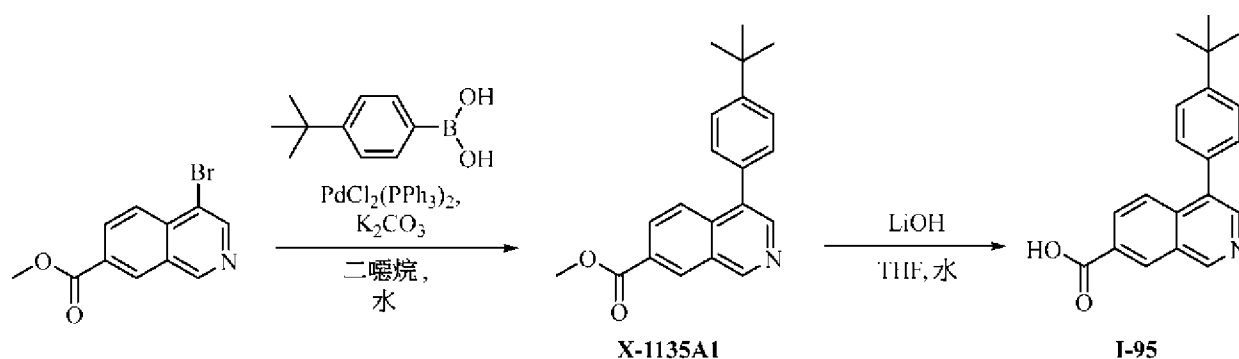
22%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 396.6。

**【0280】 8-(4-(三級丁基)苯基)-6-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪 (X-1014B10)**。在0°C溫度下於氮氣下向N-((3-(4-(三級丁基)苯基)-5-碘吡嗪-2-基)甲基)甲醯胺(**X-1014B9**) (0.390 g, 0.99 mmol)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.299 g, 2.96 mmol)，繼而添加POCl<sub>3</sub> (0.151 g, 0.99 mmol)。在85°C下加熱反應混合物2小時。冷卻至室溫後，將反應混合物傾倒於冰水(100 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:4→2:3作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之8-(4-(三級丁基)苯基)-6-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪(**X-1014B10**) [0.442 g, 定量(粗製)]。MS: [MH]<sup>+</sup> 378.5。

**【0281】 8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-甲酸甲酯(X-1014B11)**。在室溫下於氮氣下向8-(4-(三級丁基)苯基)-6-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪(**X-1014B10**) (0.442 g, 1.17 mmol)於DMSO-MeOH混合物(1:1, 10 mL)中之攪拌溶液中添加xanthphos (0.067 g, 0.12 mmol)及乙酸鉀(0.345 g, 3.52 mmol)，且將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 30分鐘。在相同溫度下將Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.107 g, 0.12 mmol)添加至反應混合物中，且在120°C下於CO<sub>(g)</sub>氛圍下加熱所得懸浮液2小時。將反應混合物冷卻至室溫，傾倒至冰水(50 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:4→2:3作為梯度純化粗產物，得到呈橙色固體狀之8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-甲酸甲酯(**X-1014B11**) (0.160 g, 44%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 310.6。

【0282】 8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-甲酸(I-94)。在室溫下將單水合氫氧化鋰(0.065 g, 1.55 mmol)添加至8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-甲酸甲酯(X-1014B11) (0.160 g, 0.51 mmol)於THF-水混合物(3:2, 10 mL)中之攪拌溶液中，且在相同溫度下攪拌1小時。在減壓下蒸餾出溶劑，用1N HCl水溶液酸化粗物質(pH約3-4)且藉由過濾收集所得沈澱物。在真空下乾燥分離之固體且藉由用正戊烷濕磨進行純化，得到呈白色固體狀之8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-甲酸(I-94) (0.080 g, 52%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.25 (br, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.07 (s, 3H), 7.63-7.61 (m, 2H), 1.35 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 296.5。

實例1.19. 合成4-(4-(三級丁基)苯基)異喹啉-7-甲酸(I-95)。

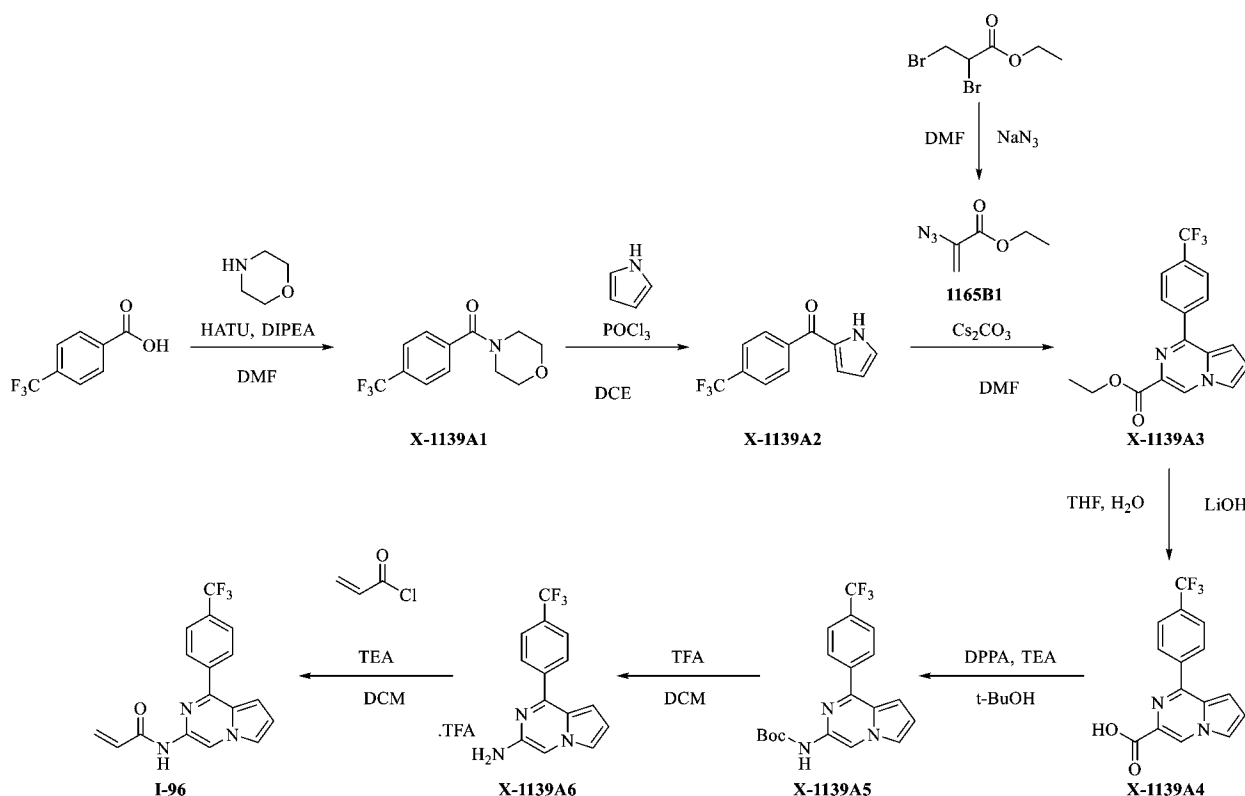


【0283】 4-(4-(三級丁基)苯基)異喹啉-7-甲酸甲酯(X-1135A1)。在室溫下於氮氣下向4-溴異喹啉-7-甲酸甲酯(0.200 g, 0.75 mmol)於1,4-二噁烷-水混合物(9:1, 20 mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三級丁基)苯基)硼酸(0.200 g, 1.12 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.320 g, 2.30 mmol)，且將所得混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.080 g, 0.11 mmol)，且在90°C下加熱反應混合物3小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(60 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。用鹽水(40 mL)洗滌合

併之有機萃取物，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:19 $\rightarrow$ 1:9作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)異喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1135A1**) (0.200 g，83%)。MS:  $[\text{MH}]^+$  319.7。

**【0284】 4-(4-(三級丁基)苯基)異喹啉-7-甲酸(I-95)**。在室溫下向4-(4-(三級丁基)苯基)異喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1135A1**) (0.200 g，0.62 mmol)於THF-水-MeOH混合物(2:1:1；20 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.132 g，3.15 mmol)，且在室溫下攪拌所得反應混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物，用水(200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL x 2)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌固體沈澱物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)且在高真空下乾燥，得到呈白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)異喹啉-7-甲酸(**I-95**) (0.090 g，47%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.41 (br. s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.61 (br. s, 2H), 7.51 (br. s, 2H), 1.37 (s, 9H)。MS:  $[\text{MH}]^+$  306.1。

**實例1.20. 合成N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)丙烯醯胺(I-96)。**



【0285】嗎啉基(4-(三氟甲基)苯基)甲酮(X-1139A1)。在0°C下於氮氣下將嗎啉(2.90 g, 34.20 mmol)添加至4-(三氟甲基)苯甲酸(5.00 g, 26.20 mmol)、HATU (19.90 g, 52.60 mmol)及DIPEA (10.1 g, 78.90 mmol)於DMF (50 ml)中之攪拌溶液中，且在室溫下攪拌所得混合物1小時。用水(200 mL)稀釋反應混合物且用乙醚(200 ml × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化粗物質，得到呈黃色固體狀之嗎啉基(4-(三氟甲基)苯基)甲酮(X-1139A1) (6.50 g, 95%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 260.1。

【0286】(1H-吡咯-2-基)(4-(三氟甲基)苯基)甲酮(X-1139A2)。在室溫下向嗎啉基(4-(三氟甲基)苯基)甲酮(X-1139A1) (6.50 g, 25.01 mmol)於二氯乙烷(70 mL)中之攪拌溶液中添加POCl<sub>3</sub> (11.50 g, 75.23 mmol)，且在相同溫度下繼續攪拌24小時。在室溫下向所得反應混合物中

添加1H-吡咯(2.50 g, 37.60 mmol)於二氯乙烷(10 mL)中之溶液，且再繼續攪拌24小時。用水(100 ml)稀釋反應混合物，用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液鹼化(pH約7-8)且用DCM (100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→3:7作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之(1H-吡咯-2-基)(4-(三氟甲基)苯基)甲酮(**X-1139A2**) (2.80 g, 46%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 240.1。

**【0287】 2-疊氨基丙烯酸乙酯(X-1165B1)**。在60°C下將2,3-二溴丙酸乙酯(10.0 g, 38.42 mmol)添加至疊氮化鈉(8.0 g, 123.03 mmol)於DMF (100 mL)中之攪拌懸浮液中，且在相同溫度下攪拌反應混合物2小時。冷卻至室溫後，用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。用鹽水(200 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮，得到呈黃色液體狀之2-疊氨基丙烯酸乙酯(**X-1165bB1**) [6.5 g, 定量(粗製)]，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

**【0288】 1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸乙酯(X-1139A3)**。在室溫下於氮氣下將碳酸銻(11.0 g, 33.81)及2-疊氨基丙烯酸乙酯(**X-1165B1**) (4.8 g, 33.8 mmol)依序添加至(1H-吡咯-2-基)(4-(三氟甲基)苯基)甲酮(**X-1139A2**) (2.7 g, 11.30 mmol)之攪拌溶液中，且在相同溫度下繼續攪拌3小時。將反應混合物緩慢傾倒於冰水(100 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化粗物質，得到呈黃色固體狀之1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸乙酯(**X-1139A3**) (2.0 g, 51%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 335.0。

【0289】 1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸 (X-1139A4)。在室溫下將單水合氫氧化鋰(0.980 g, 23.32 mmol)添加至1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸乙酯(X-1139A3) (1.95 g, 5.83 mmol)於THF-水混合物(4:1, 25 mL)中之攪拌溶液中，且在相同溫度下繼續攪拌16小時。用水(80 mL)稀釋反應混合物，用1N HCl水溶液酸化(pH約3-4)且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到呈綠色固體狀之1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸(X-1139A4) [1.70 g, 92% (粗製)]，其未經進一步純化即進行下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 307.1。

【0290】 (1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)胺基甲酸三級丁酯(X-1139A5)。在室溫下於氮氣下將二苯基磷醯基疊氮化物(0.940 g, 3.43 mmol)及三乙胺(0.460 g, 4.57 mmol)依序添加至1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸(X-1139A4) (0.700 g, 2.28 mmol)於*t*-BuOH (14 mL)中之攪拌溶液中，且在90°C下加熱所得混合物16小時。冷卻至室溫後，將反應混合物緩慢傾倒至水(100 mL)中且用乙酸乙酯(70 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:4作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈黃色固體狀之(1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)胺基甲酸三級丁酯(X-1139A5) (0.400 g, 46%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 378.1。

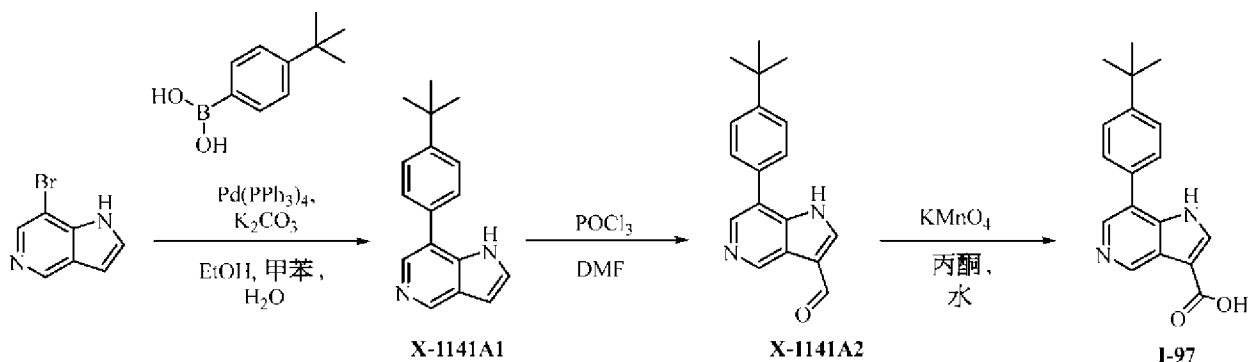
【0291】 1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-胺(TFA鹽) (X-1139A6)。在0°C下於氮氣下將三氟乙酸(10 mL)添加至(1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)胺基甲酸三級丁酯(X-1139A5) (0.400 g, 1.06 mmol)於DCM (15 mL)中之攪拌溶液中，且在室溫下攪拌2小時。用



DCM (50 mL)稀釋反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈黑色黏性固體狀之1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-胺(TFA鹽) (**X-1139A6**) [0.300 g，定量(粗製)]，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS:  $[MH]^+$  278.0。

【0292】 **N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)丙烯醯胺(I-96)**。在0°C下於氮氣下將丙烯醯胺(0.117 g，1.29 mmol)及三乙胺(0.050 g，5.40 mmol)依序添加至1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-胺(TFA鹽) (**X-1139A6**) [0.300 g (粗製)，1.08 mmol]之攪拌溶液中，且在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用DCM (50 ml × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度進行純化，得到呈灰白色固體狀之**N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)丙烯醯胺(I-96)** (0.130 g，36%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.65 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.22-8.20 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.978-6.974 (d, *J*=1.6 Hz, 2H), 6.69-6.62 (dd, *J*=17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.31-6.27 (dd, *J*=17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.78-5.75 (dd, *J*=10.0, 1.6 Hz, 1H)。MS:  $[MH]^+$  332.0。

**實例1.21. 合成7-(4-(三級丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-甲酸(I-97)。**



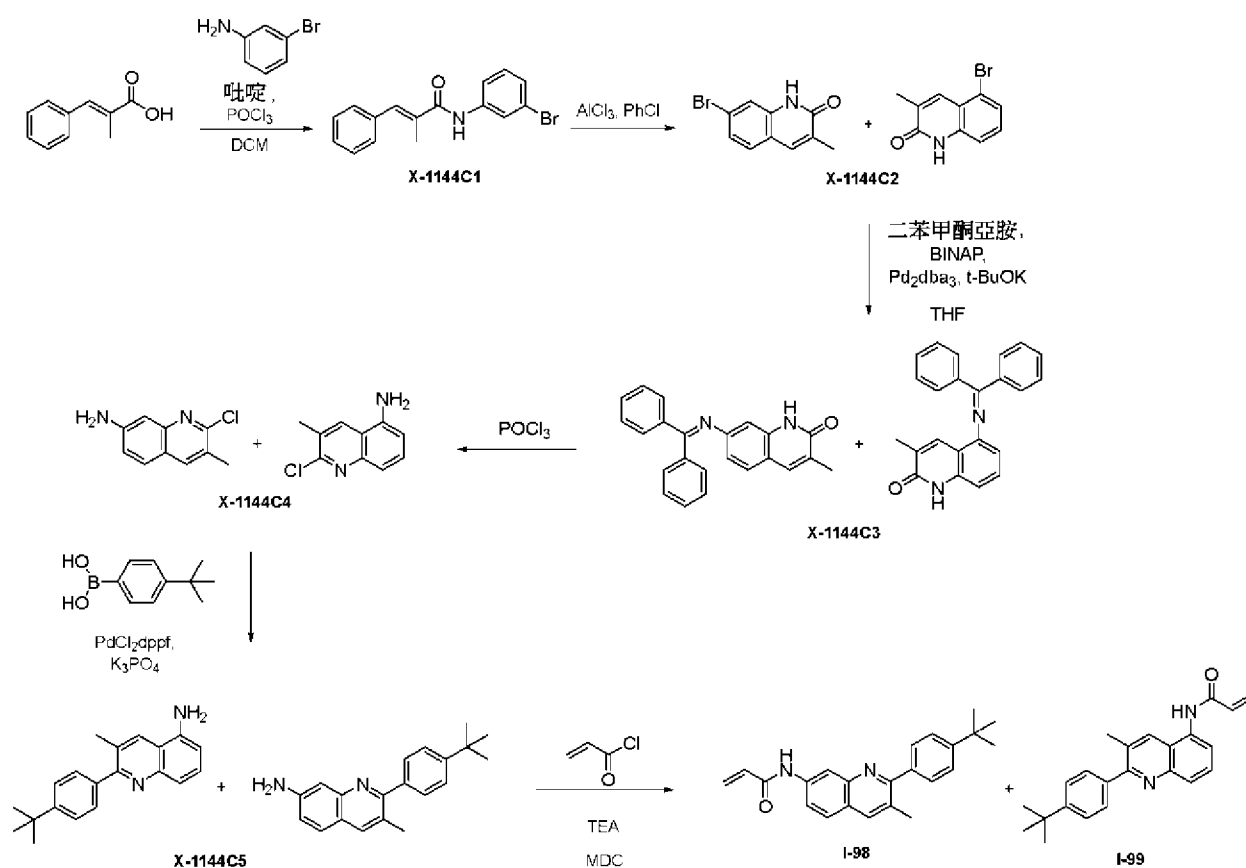
【0293】 7-(4-(三級丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(X-1141A1)。在室溫下於氮氣下向7-溴-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(0.200 g, 1.01 mmol)於甲苯-乙醇-水混合物(2:1:1, 12 mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三級丁基)苯基)硼酸(0.289 g, 1.52 mmol)及碳酸鉀(0.350 g, 2.53 mmol)。將所得溶液脫氣(藉由吹掃氮氣) 30分鐘，繼而添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.059 g, 0.05 mmol)，且在100°C下加熱4小時。將反應混合物緩慢傾倒至水(50 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用甲醇-二氯甲烷 = 0:1→1:9作為梯度純化所得粗物質，得到呈灰白色固體狀之7-(4-(三級丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(X-1141A1) (0.204 g, 81%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 251.6。

【0294】 7-(4-(三級丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-甲醛(X-1141A2)。將DMF (0.48 mL, 6.18 mmol)及POCl<sub>3</sub> (0.394 mL, 4.22 mmol)之混合物在0°C下攪拌30分鐘，繼而在氮氣下添加含7-(4-(三級丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(X-1141A1) (0.100 g, 0.40 mmol)之二氯乙烷(5 mL)，且在85°C下加熱所得混合物16小時。冷卻至室溫後，用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用ACN-水 = 0:1→1:0作為梯度純化所得粗物質，得到呈棕色固體狀之7-(4-(三級丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-甲醛(X-1141A2) (0.030 g, 27%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 279.2。

【0295】 7-(4-(三級丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-甲酸(I-97)。經30分鐘之時段向7-(4-(三級丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-

甲醛(**X-11141A2**) (0.030 g, 0.11 mmol)於丙酮(5 mL)中之攪拌溶液中添加KMnO<sub>4</sub> (0.029 g, 0.18 mmol)之水溶液(2 mL), 且在相同溫度下再攪拌16小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用乙醚(20 mL × 3)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)且用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在真空中濃縮, 得到呈灰白色固體狀之7-(4-(三級丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-甲酸(**I-97**) (0.007 g, 28%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.42 (br. s, 1H), 12.20 (br. s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.00-7.99 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.63-7.58 (m, 4H), 1.36 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 295.3。

**實例1.22. 合成N-(2-(4-(三級丁基)苯基)-3-甲基喹啉-7-基)丙烯醯胺(I-98)及N-(2-(4-(三級丁基)苯基)-3-甲基喹啉-5-基)丙烯醯胺(I-99)。**



**【0296】 (E)-N-(3-溴苯基)-2-甲基-3-苯基丙烯醯胺(X-1144C1)。**

在0°C下於氮氣下將POCl<sub>3</sub> (1.72 mL, 18.5 mmol)及吡啶(9.9 mL, 123.0 mmol)添加至(*E*)-2-甲基-3-苯基丙烯酸(2.00 g, 12.34 mmol)及3-溴苯胺(2.0 g, 12.36 mmol)於DCM (20 mL)中之攪拌溶液中，且在0°C下攪拌反應混合物30分鐘。用檸檬酸水溶液[10% (v/v); 150 mL]淬滅反應混合物且用DCM (100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:4作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(*E*)-*N*-(3-溴苯基)-2-甲基-3-苯基丙烯醯胺(**X-1144C1**) (1.90 g, 49%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 316.5/[MH+2]<sup>+</sup> 318.5。

**【0297】 7-溴-3-甲基喹啉-2(1H)-酮及5-溴-3-甲基喹啉-2(1H)-酮 (**X-1144C2**)**。在0°C下於氮氣下將AlCl<sub>3</sub> (4.81 g, 36.15 mmol)逐份添加至(*E*)-*N*-(3-溴苯基)-2-甲基-3-苯基丙烯醯胺(**X-1144C1**) (1.90 g, 3.03 mmol)於氯苯(20 mL)中之攪拌溶液中，且在125°C下加熱所得混合物30分鐘。將反應物冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:4作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之7-溴-3-甲基喹啉-2(1H)-酮及5-溴-3-甲基喹啉-2(1H)-酮之區域異構物混合物(3:2) (**X-1144C2**) (1.00 g, 51%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 238.4/[MH+2]<sup>+</sup> 240.4。

**【0298】 7-((二苯基亞甲基)胺基)-3-甲基喹啉-2(1H)-酮及5-((二苯基亞甲基)胺基)-3-甲基喹啉-2(1H)-酮(**X-1144C3**)**。在室溫下於氮氣下將三級丁醇鉀(1.40 g, 12.62 mmol)、二苯甲酮亞胺(1.10 g, 6.32 mmol)及BINAP (0.262 g, 0.42 mmol)依序添加至7-溴-3-甲基喹啉-2(1H)-酮及5-溴-3-甲基喹啉-2(1H)-酮之區域異構物混合物(3:2) (**X-1144C2**) (1.00 g,

4.21 mmol)於THF (15 mL)中之攪拌溶液中。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 30分鐘，繼而添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.380 g, 0.42 mmol)，且在120°C下於微波照射下加熱30分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:9→3:7作為梯度進行純化，得到呈黃色固體狀之7-((二苯基亞甲基)胺基)-3-甲基喹啉-2(1H)-酮及5-((二苯基亞甲基)胺基)-3-甲基喹啉-2(1H)-酮之區域異構物混合物(3:2) (**X-1144C3**) (1.01 g, 70%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 339.7。

**【0299】 2-氯-3-甲基喹啉-7-胺及2-氯-3-甲基喹啉-5-胺 (X-1144C4)**。將7-((二苯基亞甲基)胺基)-3-甲基喹啉-2(1H)-酮及5-((二苯基亞甲基)胺基)-3-甲基喹啉-2(1H)-酮之區域異構物混合物(3:2) (**X-1144C4**) (1.00 g, 2.95 mmol)於POCl<sub>3</sub>中之溶液在100°C下加熱30分鐘。冷卻至室溫後，將反應混合物緩慢傾倒至水(50 mL)中且用DCM (50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化粗物質，得到呈黃色固體狀之2-氯-3-甲基喹啉-7-胺及2-氯-3-甲基喹啉-5-胺之區域異構物混合物(3:2) (**X-1144C4**) (0.420 g, 74%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 193.3/[MH+2]<sup>+</sup> 195.3。

**【0300】 2-(4-(三級丁基)苯基)-3-甲基喹啉-7-胺及2-(4-(三級丁基)苯基)-3-甲基喹啉-5-胺(X-1144C5)**。在室溫下於氮氣下將磷酸三鉀(0.480 g, 2.29 mmol)添加至2-氯-3-甲基喹啉-7-胺及2-氯-3-甲基喹啉-5-胺之區域異構物混合物(3:2) (**X-1144C4**) (0.220 g, 1.14 mmol)及(4-(三級丁基)苯基)硼酸(0.244 g, 1.37 mmol)於1,4-二噁烷-水混合物(3:1, 12 mL)中之

攪拌溶液中，且將所得混合物脫氣(用氮氣吹掃) 30。在相同溫度下將  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.080 g, 0.11 mmol) 添加至反應混合物中，且在  $90^\circ\text{C}$  下加熱所得反應混合物 3 小時。經矽藻土床過濾反應混合物且在減壓下濃縮濾液。用水 (50 mL) 稀釋所獲得之粗物質且用乙酸乙酯 (50 mL  $\times$  3) 萃取。經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1  $\rightarrow$  1:4 作為梯度進行純化，得到呈白色固體狀之 2-(4-(三級丁基)苯基)-3-甲基喹啉-7-胺及 2-(4-(三級丁基)苯基)-3-甲基喹啉-5-胺之區域異構物混合物 (3:2) (**X-1144C5**) (0.200 g, 60%)。MS:  $[\text{MH}]^+$  291.1。

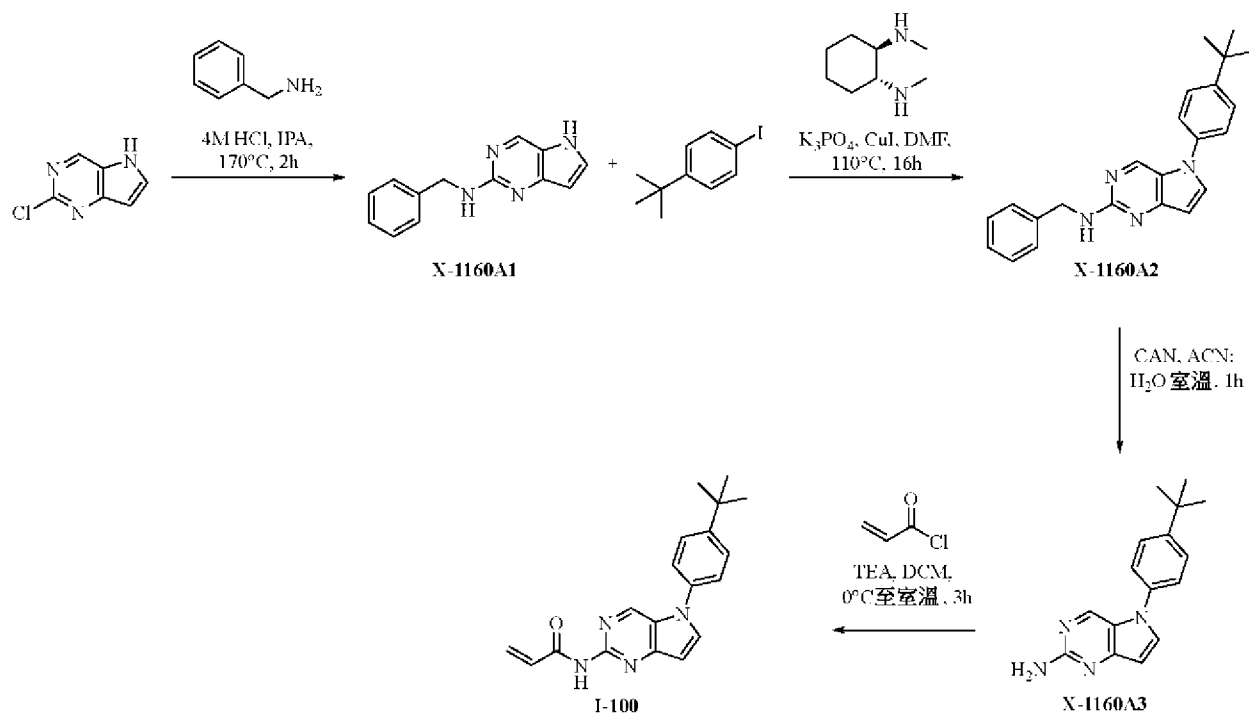
**【0301】 N-(2-(4-(三級丁基)苯基)-3-甲基喹啉-7-基)丙烯醯胺(I-98)及N-(2-(4-(三級丁基)苯基)-3-甲基喹啉-5-基)丙烯醯胺(I-99)**。在  $0^\circ\text{C}$  下於氮氣下將丙烯醯氯 (0.074 g, 0.82 mmol) 及三乙胺 (0.104 g, 1.03 mmol) 同時添加至 2-(4-(三級丁基)苯基)-3-甲基喹啉-7-胺及 2-(4-(三級丁基)苯基)-3-甲基喹啉-5-胺之區域異構物混合物 (3:2) (**X-1144C5**) (0.200 g, 0.68 mmol) 於二氯甲烷 (5 mL) 中之攪拌溶液中，且在相同溫度下攪拌所得混合物 30 分鐘。用水 (30 mL) 稀釋反應混合物且用 DCM (30 mL  $\times$  3) 萃取。經無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由製備型 HPLC，使用乙腈-含 0.05%  $\text{NH}_3$  之水純化所獲得之粗物質，得到呈白色固體狀之 N-(2-(4-(三級丁基)苯基)-3-甲基喹啉-7-基)丙烯醯胺 (**I-98**) (0.085 g, 36%) 及呈白色固體狀之 N-(2-(4-(三級丁基)苯基)-3-甲基喹啉-5-基)丙烯醯胺 (**I-99**) (0.030 g, 15%)。

**【0302】 I-98** :  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.46 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88-7.85 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.74-7.71 (dd,  $J=8.8$ ,

2.0 Hz, 1H), 7.58-7.56 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.53-7.51 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.54-6.47 (dd,  $J=16.8, 10.0$  Hz, 1H), 6.34-6.30 (dd,  $J=16.8, 1.6$  Hz, 1H), 5.82-5.80 (dd,  $J=10.0, 1.6$  Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.35 (s, 9H) 。 MS:  $[MH]^+$  345.1 。

【0303】 **I-99** :  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.88-7.86 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.82-7.80 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H) 7.70-7.66 (t,  $J=8.0, 16.0$  Hz, 1H), 7.61-7.59 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.54-7.52 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.74-6.67 (dd,  $J=16.8, 10.0$  Hz, 1H), 6.36-6.31 (dd,  $J=17.2, 1.6$  Hz, 1H), 5.86-5.83 (dd,  $J=10.0, 1.6$  Hz, 1H), 2.50 (s, 3H; 與 DMSO- $d_6$ 峰合併), 1.35 (s, 9H) 。 MS:  $[MH]^+$  345.1 。

實例1.23. 合成N-(5-(4-(三級丁基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基)丙烯醯胺(I-100) 。



【0304】 **N-苯甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-胺(X-1160A1)** 。在室溫下於氮氣下將4 M HCl之二噁烷溶液(0.81 mL, 3.24 mmol)添加至2-溴-

5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶(0.250 g, 1.60 mmol)及苯基甲胺(1.00 g, 9.80 mmol)於異丙醇(5 mL)中之攪拌溶液中，且在170°C下於微波照射下加熱溶液2小時。冷卻至室溫後，用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到呈棕色黏性固體狀之N-苯甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-胺(**X-1160A1**) (0.350 g, 95%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: [MH]<sup>+</sup> 225.2。

**【0305】 N-苯甲基-5-(4-(三級丁基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-胺(X-1160A2)**。在室溫下於氮氣下將磷酸三鉀(0.662 g, 3.10 mmol)添加至N-苯甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-胺(**X-1160A1**) (0.350 g, 1.50 mmol)於DMF (6 mL)中之攪拌溶液中，且將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃)10分鐘。在相同溫度下將1-(三級丁基)-4-碘苯(0.609 g, 2.30 mmol)、CuI (0.029 g, 0.15 mmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(0.083 g, 0.62 mmol)依序添加至反應混合物中，且在110°C下加熱所得混合物16小時。冷卻至室溫後，用冷水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:9→2:3作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈棕色固體狀之N-苯甲基-5-(4-(三級丁基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-胺(**X-1160A2**) (0.470 g, 84%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 357.2。

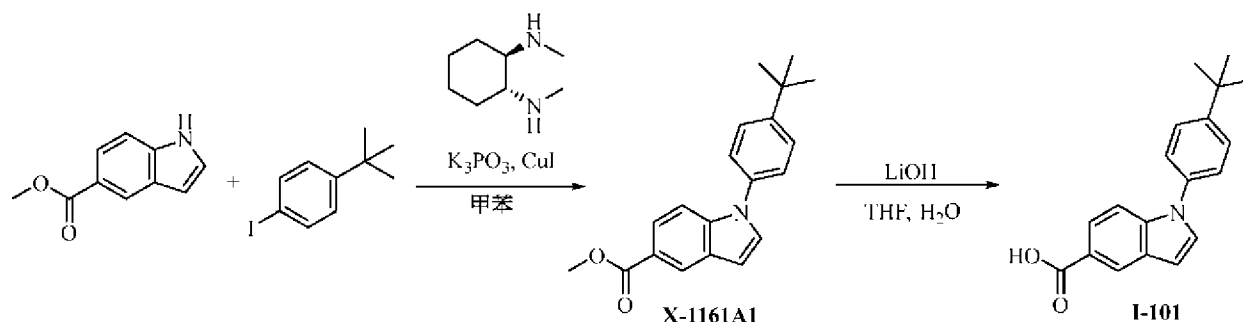
**【0306】 5-(4-(三級丁基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-胺(X-1160A3)**。在0°C下於氮氣下將硝酸銻銨(2.100 g, 3.90 mmol)添加至N-苯甲基-5-(4-(三級丁基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-胺(**X-1160A2**)



(0.470 g, 1.32 mmol)於乙腈-水混合物(7:3, 10 mL)中之攪拌溶液中，且在室溫下攪拌所得混合物1小時。用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化粗產物，得到呈棕色固體狀之5-(4-(三級丁基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-胺(**X-1160A3**) (0.170 g, 48%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 267.2。

**【0307】 N-(5-(4-(三級丁基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)丙烯醯胺(I-100)**。在0°C下於氮氣下將丙烯醯氯(0.050 g, 0.56 mmol)及三乙胺(0.170 g, 0.17 mmol)添加至5-(4-(三級丁基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-胺(**X-1160A3**) (0.150 g, 0.56 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中，且在室溫下攪拌反應混合物3小時。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用DCM (30 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC，使用乙腈-含0.1%甲酸之水純化所獲得之粗物質，得到呈白色固體狀之N-(5-(4-(三級丁基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)丙烯醯胺(**I-100**) (0.110 g, 60%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.69 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.228-8.220 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 4H), 6.77-6.76 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.70-6.63 (dd, *J*=17.2, 10.4 Hz, 1H), 6.31-6.26 (dd, *J*=16.8, 1.6 Hz, 1H), 5.77-5.74 (dd, *J*=10.4, 2 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 321.1。

**實例1.24. 合成1-(4-(三級丁基)苯基)-1H-吡啶-5-甲酸(I-101)。**



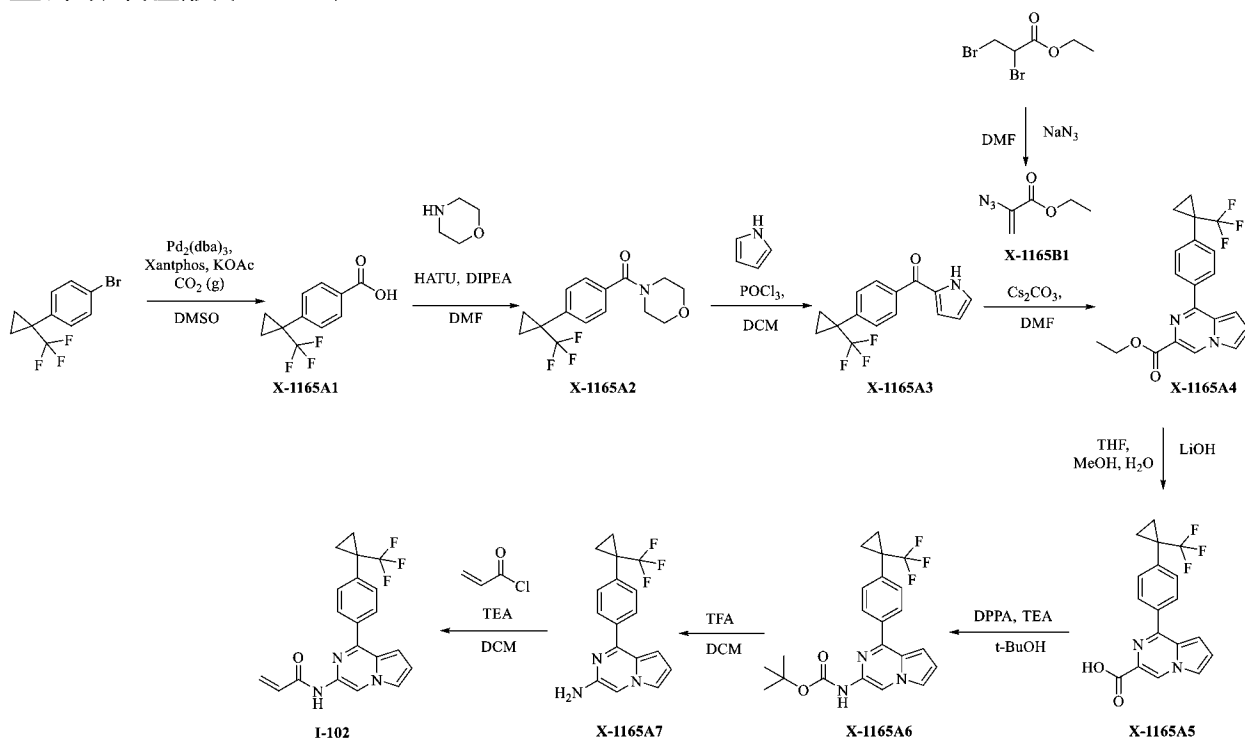
**【0308】 1-(4-(三級丁基)苯基)-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(X-1161A1)。**

在室溫下於氮氣下向1H-吲哚-5-甲酸甲酯(0.300 g, 1.70 mmol)於甲苯(10 mL)中之攪拌溶液中添加1-(三級丁基)-4-碘苯(0.442 g, 1.70 mmol)及(1R,2R)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺(0.073 g, 0.51 mmol)，繼而添加K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.50 g, 5.10 mmol)及CuI (0.032 g, 0.17 mmol)，且在110°C下加熱所得混合物16小時。冷卻至室溫後，用二氯甲烷(50 mL)稀釋反應混合物，經矽藻土過濾且在真空中濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:19→1:9作為梯度純化所得粗產物，得到呈灰白色固體狀之1-(4-(三級丁基)苯基)-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(X-1161A1) (0.100g, 19%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 308.7。

**【0309】 1-(4-(三級丁基)苯基)-1H-吲哚-5-甲酸(I-101)。**在室溫下於氮氣下向1-(4-(三級丁基)苯基)-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(X-1161A1) (0.080 g, 0.26 mmol)於THF-水混合物 (2:1, 2 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.022 g, 0.52 mmol)，且在100°C下加熱所得混合物16小時。在減壓下濃縮反應混合物，用水(20 mL)稀釋所獲得之粗物質且用乙酸乙酯(10 x 2 mL)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在高真空下乾燥所獲得之固體，得到呈白色固體狀之1-(4-(三級丁基)苯基)-1H-吲哚-5-甲酸(I-101) (0.060 g, 79%)。<sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.58 (br. s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.81-7.79 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.55-7.74 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.64-7.52 (m, 5H), 6.85-6.84 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 294.6。

**實例1.25. 合成N-(1-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)丙烯醯胺(I-102)。**



**【0310】 4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯甲酸(X-1165A1)。**在室溫下於氮氣下向1-溴-4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯(3.00 g, 11.40 mmol)於DMSO (20 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸鉀(3.3 g, 34.20 mmol)。將反應混合物脫氣[用CO (g)吹掃] 20分鐘，繼而添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.1 g, 0.11 mmol)、Xantphos (0.100 g, 0.11 mmol)，且在100°C下於CO (g)下加熱反應混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫，用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(150 mL)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液(50 mL)酸化水層(pH約1-2)且用乙酸乙酯(150 mL × 3)再萃取。用鹽水(150 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空下濃縮，

得到呈灰白色固體狀之4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯甲酸甲酯(**X-1165A1**) [2.0 g, 76% (粗製)]。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.07 (br. s, 1H), 7.93-8.97 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.60-7.56 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 1.40-1.36 (m, 2H), 1.95-1.20 (m, 2H)。

**【0311】 嗎啉基(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)甲酮(X-1165A2)**。在0°C下於氮氣下向4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯甲酸(**X-1165A1**) (2.00 g, 8.69 mmol)於DMF (20 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (3.36 g, 26.0 mmol)、HATU (6.00 g, 17.2 mmol)及嗎啉(0.98 g, 11.8 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物1小時。用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(150 mL × 3)萃取。用鹽水(150 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:9→2:8作為梯度純化所得粗物質，得到呈灰白色固體狀之嗎啉基(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)甲酮(**X-1165A2**) (2.50 g, 95%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 300.1。

**【0312】 (1H-吡咯-2-基)(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)甲酮(CEN2-X-1165A3)**。將嗎啉基(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)甲酮(**X-1165A2**) (2.50 g; 8.36 mmol)於POCl<sub>3</sub> (1.56 mL, 16.6 mmol)中之溶液在室溫下攪拌20小時。將1H-吡咯(0.84 g, 16.60 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液添加至反應混合物中，且在相同溫度下再繼續攪拌8小時。用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(150 mL × 3)萃取。用鹽水(150 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用EtOAc-己烷 = 1:9→1:4作為梯度純化分離之粗物質，得到呈灰白色固體狀之(1H-吡咯-2-基)(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)甲酮(**CEN2-X-**

**1165A3**) (1.29 g, 51%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 280.1。

**【0313】 2-疊氨基丙烯酸乙酯(X-1165B1)**。在室溫下於氮氣下向2,3-二溴丙酸乙酯(10.0 g, 38.9 mmol)於DMF (20 mL)中之攪拌溶液中添加NaN<sub>3</sub> (6.32 g, 97.2 mmol), 且在70°C下加熱所得反應混合物1小時。用水(300 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(350 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮, 得到呈黃色液體狀之2-疊氨基丙烯酸乙酯(X-1165B1) [8.0 g, 定量(粗製)], 其未經進一步純化即進行下一步驟。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.87-5.86 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 5.36-5.35 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 4.35-4.30 (m, 3H), 1.37-1.34 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

**【0314】 1-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸乙酯(X-1165A4)**。在室溫下於氮氣下向(1H-吡咯-2-基)(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)甲酮(CEN2-X-1165A3) (0.250 g, 0.89 mmol)於DMF (5.0 mL)中之攪拌溶液中添加2-疊氨基丙烯酸乙酯(X-1165B1) (0.190 g, 1.34 mmol)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.873 g, 2.68 mmol), 且在相同溫度下攪拌1小時。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 將其與相同方式製備之另外一個批次合併, 且在減壓下濃縮合併之批次, 得到呈灰白色固體狀之1-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸乙酯(X-1165A4) [0.60 g, 定量(粗製)]。所獲得之粗物質未經進一步純化即進行下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 375.1。

**【0315】 1-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸(X-1165A5)**。在室溫下於氮氣下向1-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)吡咯

并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸乙酯(**X-1165A4**) (0.500 g, 1.336 mmol)於THF-水混合物(2.5:1; 5.0 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.150 g, 5.34 mmol), 且在70°C下加熱所得反應混合物3小時。冷卻至室溫後, 在減壓下濃縮反應混合物, 用水(200 mL)稀釋粗物質且用乙酸乙酯(50 mL x 2)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3), 且用乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮, 得到呈灰白色固體狀之1-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸(**X-1165A5**) [0.500 g, 定量(粗製)]。所獲得之粗物質足夠純而未經進一步純化即進行下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 347.0。

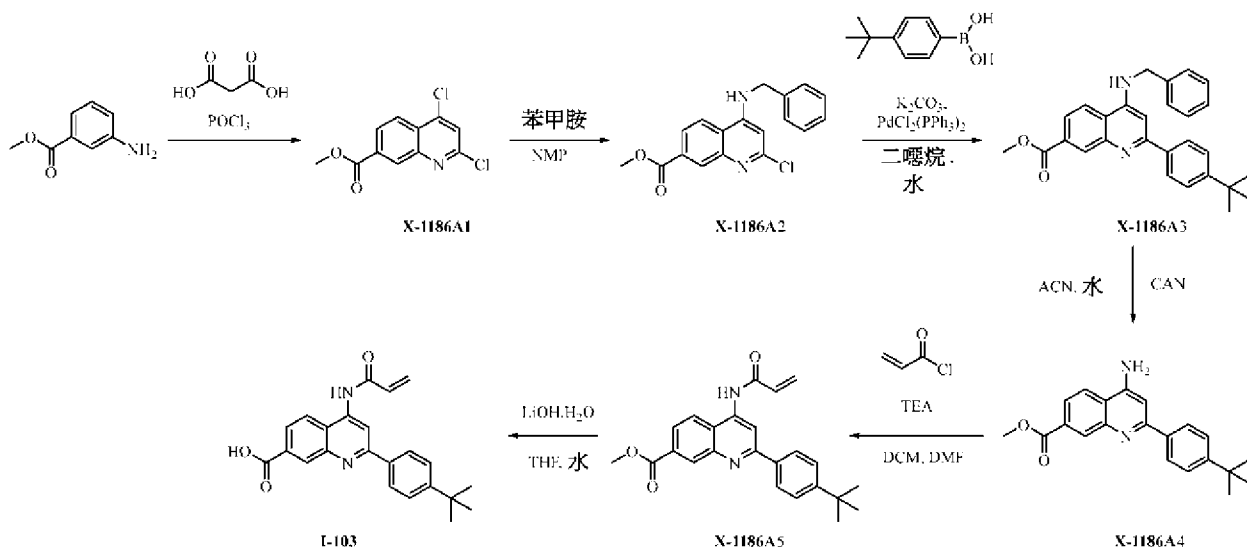
**【0316】 (1-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1165A6**)**。在室溫下於氮氣下向1-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸(**X-1165A5**) (0.400 g, 1.16 mmol)於*t*-BuOH (4.0 mL)中之攪拌溶液中添加三甲胺(0.350 g, 3.46 mmol)及DPPA (0.635 g, 2.31 mmol), 且在100°C下攪拌所得混合物16小時。冷卻至室溫後, 將反應混合物傾倒至水(100 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮, 得到呈灰白色固體狀之(1-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1165A6**) [0.60 g, 定量(粗製)], 其未經進一步純化即進行下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 418.1。

**【0317】 1-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-胺基(**X-1165A7**)**。在0°C下於氮氣下向(1-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1165A6**) (0.250 g, 0.60 mmol)

於DCM (1.0 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (1.48 g, 12.9 mmol), 且在室溫下攪拌所得反應混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物, 得到呈灰白色固體狀之1-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-胺(**X-1165A7**) [0.60 g, 定量(粗製)], 其未經進一步純化即進行下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 318.0。

**【0318】 N-(1-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)丙烯醯胺(I-102)**。在0°C下於氮氣下向1-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-胺(**X-1165A7**) [0.200 g (粗製), 0.63 mmol]於DCM (6.0 mL)中之攪拌溶液中添加三甲胺(0.190 g, 1.89 mmol)及丙烯醯氯(0.068 g, 0.75 mmol), 且在室溫下攪拌所得反應混合物1小時。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析, 使用乙腈-水 = 0:1 → 1:0作為梯度純化所獲得之粗物質, 得到呈灰白色固體狀之N-(1-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)丙烯醯胺(**I-102**) (0.040 g, 17%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.56 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.04-8.01 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.67-7.64 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.94 (s, 2H), 6.69-6.63 (dd, *J*=16.0, 10.4 Hz, 1H), 6.31-6.26 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 5.78-5.74 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 1.40 (br. s, 2H), 1.22 (br. s, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 372.1。

**實例1.26. 合成4-丙烯醯胺基-2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-103)。**



**【0319】 2,4-二氯喹啉-7-甲酸甲酯(X-1186A1)**。在0°C下於氮氣下將丙二酸(7.4 g, 71.50 mmol)添加至3-氨基苯甲酸甲酯(6.0 g, 39.70 mmol)於POCl<sub>3</sub> (30 mL)中之攪拌懸浮液中，且在110°C下攪拌所得混合物1小時。冷卻至室溫後，將反應混合物緩慢傾倒至冰水(500 mL)中，藉由緩慢添加飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液鹼化(pH約7-8)且用乙酸乙酯(250 mL × 3)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。將粗產物與相同方式製備之另外一個批次合併，且藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:9作為梯度純化合併之批次，得到呈白色固體狀之2,4-二氯喹啉-7-甲酸甲酯(X-1186A1) (0.500 g, 2.5%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 255.9/[MH+2]<sup>+</sup> 257.9。

**【0320】 4-(苯甲基胺基)-2-氯喹啉-7-甲酸甲酯(X-1186A2)**。在室溫下於氮氣下將苯甲胺(0.250 g, 2.35 mmol)添加至2,4-二氯喹啉-7-甲酸甲酯(X-1186A 1) (0.500 g, 1.96 mmol)於NMP (10 mL)中之攪拌溶液中，且在120°C下于微波照射下攪拌反應混合物40分鐘。冷卻至室溫後，用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 ml × 3)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯



-己烷 = 0:1→1:4作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之4-(苯甲基胺基)-2-氯喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1186A2**) (0.420 g, 65%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 327.0/[MH+2]<sup>+</sup> 327.0。

**【0321】 4-(苯甲基胺基)-2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1186A3)**。在室溫下向4-(苯甲基胺基)-2-氯喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1186A2**) (0.420 g, 0.99 mmol)及4-(三級丁基)苯基)硼酸(0.35 g, 1.98 mmol)於1,4-二噁烷-水混合物(4:1, 15 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(0.34 g, 2.47 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 30分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.069 g, 0.99 mmol)，且在90°C下加熱所得混合物16小時。冷卻至室溫後，將反應混合物緩慢傾倒至水(50 mL)中且用乙酸乙酯(50 × 3)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機溶液且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:4作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈灰白色固體狀之4-(苯甲基胺基)-2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1186A3**) (0.400 g, 73%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 425.1。

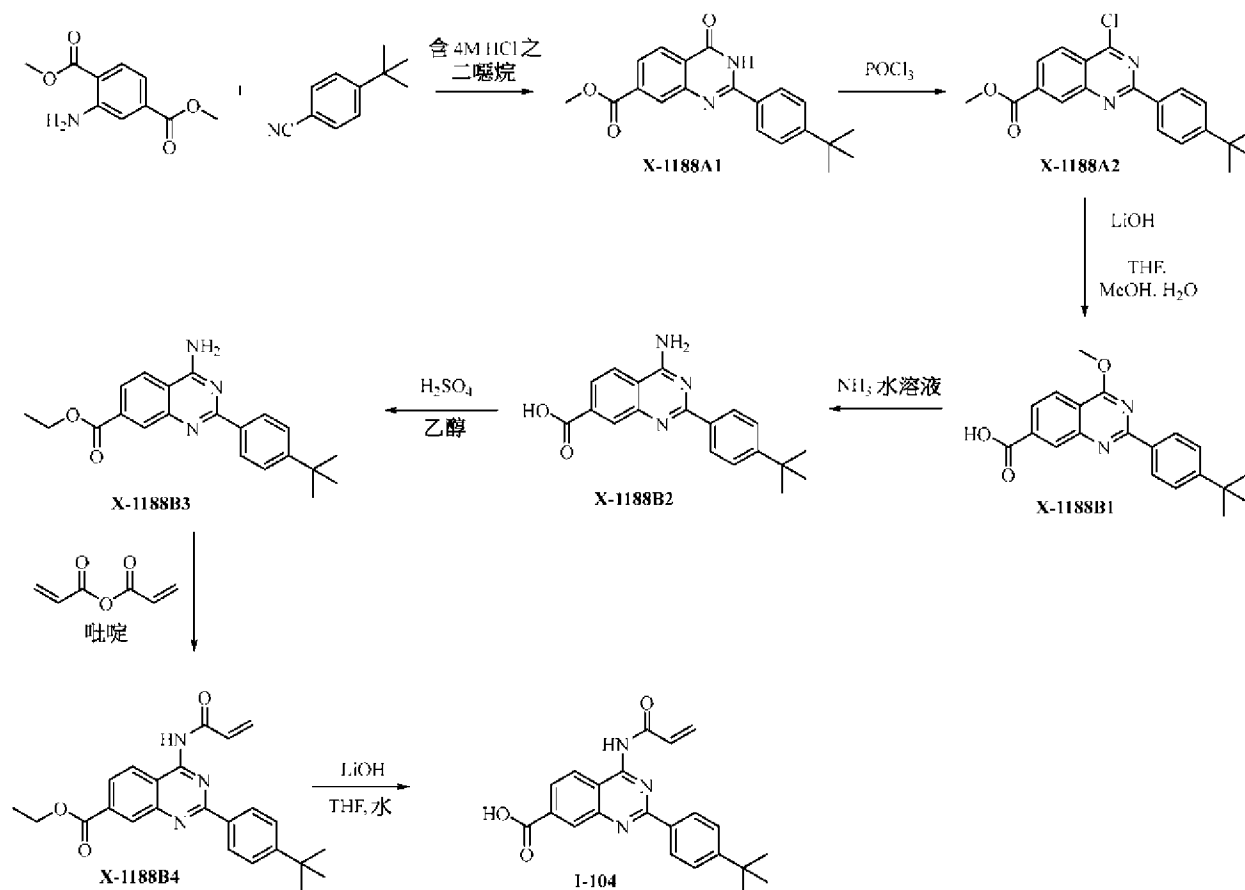
**【0322】 4-胺基-2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1186A4)**。在室溫下將硝酸銻銨(2.58 g, 4.71 mmol)添加至4-(苯甲基胺基)-2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1186A3**) (0.400 g, 0.94 mmol)於乙腈-水混合物(7:3, 20 mL)中之攪拌溶液中，且在90°C下加熱所得混合物2小時。冷卻至室溫後，用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(80 mL × 3)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到呈黃色黏性油狀之4-胺基-2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1186A4**) [0.380 g, 定量(粗製)]，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: [MH]<sup>+</sup> 335.1。

【0323】 4-丙烯醯胺基-2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1186A5**)。在0°C下於氮氣下將丙烯醯氯(0.065 g, 0.71 mmol)添加至4-胺基-2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1186A4**) (0.200 g, 0.59 mmol)及三乙胺(0.301 g, 2.99 mmol)於二氯甲烷:DMF混合物(4:1, 10 mL)中之攪拌溶液中, 且在室溫下攪拌反應混合物16小時。用水(30 mL)稀釋反應混合物且用DCM (30 mL × 3)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析, 使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化粗產物, 得到呈灰白色固體狀之4-丙烯醯胺基-2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-甲酸乙酯(**X-1186A5**) (0.050 g, 21%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 389.1。

【0324】 4-丙烯醯胺基-2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-103**)。在室溫下將單水合氫氧化鋰(0.016 g, 0.38 mmol)添加至4-丙烯醯胺基-2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1186A5**) (0.050 g, 0.12 mmol)於THF-水(9:1, 3.3 mL)中之攪拌溶液中, 且在相同溫度下攪拌反應混合物4小時。用水(20 ml)稀釋反應混合物, 用1N HCl水溶液酸化(pH約3-4)且用乙酸乙酯(20 ml × 3)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析, 使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化粗產物, 得到呈白色固體狀之4-丙烯醯胺基-2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-103**) (0.015 g, 31%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.39 (br, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.47-8.45 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.13-8.11 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.08-8.06 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.61-7.59 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.91-6.85 (dd, *J*=16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.45-6.41 (dd, *J*=16.8, 1.2 Hz, 1H), 5.95-5.93 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H)。MS:

[MH]<sup>+</sup> 375.1。

實例1.27. 合成4-丙烯醯胺基-2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-104)。



【0325】 2-(4-(三級丁基)苯基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-7-甲酸甲酯(X-1188A1)。在室溫下於壓力小瓶中將4-(三級丁基)苯甲腈(5.0 g, 31.5 mmol)添加至2-氨基對苯二甲酸二甲酯(6.00 g, 28.7 mmol)於含4M HCl之二噁烷(85 ml)中之攪拌懸浮液中，且在110°C下加熱所得混合物16小時。冷卻至室溫後，將反應混合物緩慢傾倒至冰水(200 mL)中且用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在真空中濃縮。將所獲得之粗物質與相同方式製備之另外一個批次合併，且藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:4作為梯度純化合併之批次，得到呈白色固體狀之2-(4-(三級丁基)苯基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-7-甲

酸甲酯(**X-1188A1**) (1.30 g, 13%)。MS:  $[MH]^+$  337.1。

【0326】 **2-(4-(三級丁基)苯基)-4-氯喹啉-7-甲酸甲酯(X-1188A2)**。將2-(4-(三級丁基)苯基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1188A1**) (1.3 g)於 $POCl_3$  (30 mL)中之溶液在 $120^\circ C$ 下加熱16小時。冷卻至室溫後，將反應混合物緩慢傾倒於冰水(200 mL)中，藉由緩慢添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液鹼化(pH約7-8)且用乙酸乙酯(100 mL  $\times$  3)萃取。經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 $\rightarrow$ 1:9作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之**2-(4-(三級丁基)苯基)-4-氯喹啉-7-甲酸甲酯(X-1188A2)** (0.680 g, 49%)。MS:  $[MH]^+$  355.1/ $[MH+2]^+$  357.0。

【0327】 **2-(4-(三級丁基)苯基)-4-甲氧基喹啉-7-甲酸(X-1188B1)**。在室溫下將單水合氫氧化鋰(0.240 g, 5.70 mmol)添加至2-(4-(三級丁基)苯基)-4-氯喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1188A2**) (0.680 g, 1.92 mmol)於THF-水-甲醇混合物(4:1:1, 12 mL)中之攪拌溶液中，且在相同溫度下攪拌反應混合物1小時。用水(50 mL)稀釋反應混合物，用1N HCl水溶液酸化(pH約3-4)且用乙酸乙酯(50 mL  $\times$  3)萃取。經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之**2-(4-(三級丁基)苯基)-4-甲氧基喹啉-7-甲酸(X-1188B1)** [0.600 g, 92% (粗製)]，其足夠純而未經進一步純化即進行下一步驟。MS:  $[MH]^+$  337.1。

【0328】 **4-胺基-2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-甲酸(X-1188B2)**。將**2-(4-(三級丁基)苯基)-4-甲氧基喹啉-7-甲酸(X-1188B1)** [0.600 g (粗製), 1.78 mmol]於 $NH_3$ 水溶液(20 mL)中之懸浮液在 $90^\circ C$ 下加熱5小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物，得到粗物質，將其藉由逆相

(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度進行純化，得到呈白色固體狀之4-胺基-2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-甲酸(**X-1188B2**) (0.300 g, 52%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 322.1。

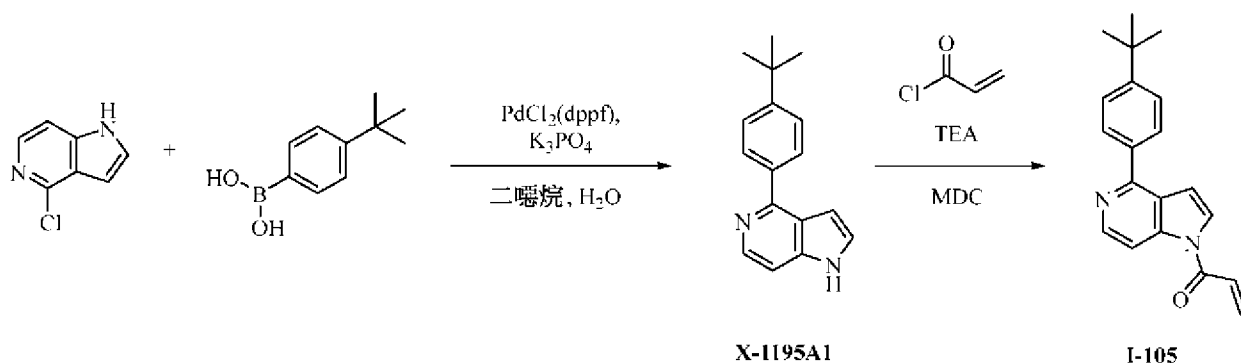
**【0329】 4-胺基-2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-甲酸乙酯(X-1188B3)**。在室溫下將濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 mL)添加至4-胺基-2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-甲酸(**X-1188B2**) (0.300 g, 0.93 mmol)於乙醇(15 ml)中之攪拌懸浮液中，且在80°C下加熱所得混合物16小時。冷卻至室溫後，將反應混合物緩慢傾倒至飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之4-胺基-2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-甲酸乙酯(**X-1188B3**) (0.210 g, 64%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 350.1。

**【0330】 4-丙烯醯胺基-2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-甲酸乙酯(X-1188B4)**。在0°C下於氮氣下將丙烯酸酐(0.306 g, 2.43 mmol)添加至4-胺基-2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-甲酸乙酯(**X-1188B3**) (0.170 g, 0.48 mmol)於吡啶(7 mL)中之攪拌溶液中，且在80°C下加熱所得懸浮液1小時。冷卻至室溫後，用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈灰白色固體狀之4-丙烯醯胺基-2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-甲酸乙酯(**X-1188B4**) (0.060 g, 30%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 404.1。

**【0331】 4-丙烯醯胺基-2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-104)**。在室溫下將單水合氫氧化鋰(0.025 g, 0.59 mmol)添加至4-丙烯醯

胺基-2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-甲酸乙酯(**X-1188B4**) (0.060 g, 0.14 mmol)於THF-水混合物(5:1, 2.4 mL)中之攪拌溶液中,且在相同溫度下攪拌反應混合物5小時。用水(30 mL)稀釋反應混合物,用1N HCl水溶液酸化(pH約3-4)且用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析,使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化粗物質,得到呈白色固體狀之4-丙烯醯胺基-2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-104**) (0.005 g, 9%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.67 (br, 1H), 11.23 (br. s, 1H), 8.46-8.34 (m, 3H), 8.08 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 6.92 (br. s, 1H), 6.45-6.41 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.96-5.94 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 376.1。

**實例1.28. 合成1-(4-(4-(三級丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(I-105)。**

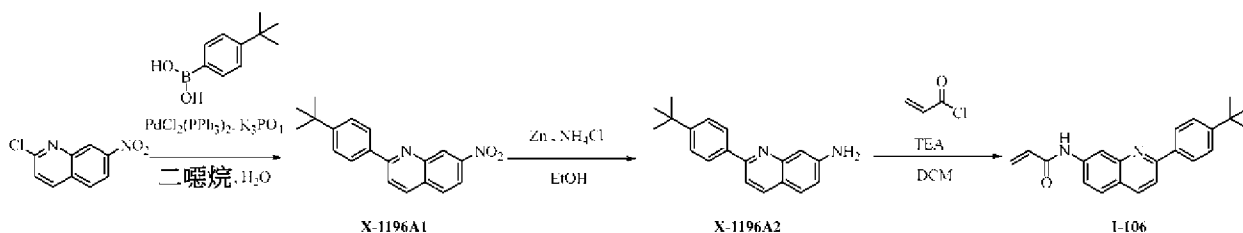


**【0332】 4-(4-(三級丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(X-1195A1)。**在室溫下於氮氣下將磷酸三鉀(2.70 g, 13.17 mmol)添加至4-溴-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(0.800 g, 5.26 mmol)及(4-(三級丁基)苯基)硼酸(1.10 g, 6.31 mmol)於1,4-二噁烷-水混合物(5:3, 8 mL)中之攪拌溶液中,且將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 30分鐘。在相同溫度下將PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.307 g, 0.42 mmol)添加至反應混合物中,且在90°C下加熱所得反應混合物1小時。經矽藻土床過濾反應混合物且在減壓下濃縮濾

液。用水(50 mL)稀釋所獲得之粗物質且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:4作為梯度進行純化，得到呈白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(**X-1195A1**) (1.1 g, 83%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 251.6。

**【0333】 1-(4-(4-(三級丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(I-105)**。在0°C下於氮氣下將丙烯醯氯(0.126 g, 1.40 mmol)及三乙胺(0.21 g, 2.10 mmol)添加至4-(4-(三級丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(**X-1195A1**) (0.350 g, 1.40 mmol)於DCM (5 ml)中之攪拌溶液中，且在相同溫度下攪拌30分鐘。用水(30 mL)稀釋反應混合物且用DCM (30 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈灰白色固體狀之1-(4-(4-(三級丁基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(**I-105**) (0.060 g, 14%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.58-8.56 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.30-8.27 (m, 2H), 7.90-7.88 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.59-7.57 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.46-7.39 (dd, *J*=16.8, 10.4 Hz, 1H), 7.09-7.08 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 6.67-6.63 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 6.23-6.20 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 305.6。

**實例1.29. 合成N-(2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-基)丙烯醯胺(I-106)。**



**【0334】 2-(4-(三級丁基)苯基)-7-硝基喹啉(X-1196A1)**。在室溫下

於氮氣下將磷酸三鉀(0.900 g, 5.77 mmol)添加至2-氯-7-硝基喹啉(0.400 g, 1.92 mmol)及(4-(三級丁基)苯基)硼酸(0.340 g, 1.92 mmol)於1,4-二噁烷-水混合物(3:1, 4mL)中之攪拌溶液中, 且將所得懸浮液脫氣(用氮氣吹掃) 30分鐘。在相同溫度下將PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.067 g, 0.09 mmol) 添加至反應混合物中, 且在100°C下加熱所得反應混合物3小時。經矽藻土床過濾反應混合物且在減壓下濃縮濾液。用水(50 mL)稀釋所獲得之粗物質且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮, 得到粗物質, 將其藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:4作為梯度進行純化, 得到呈黃色固體狀之2-(4-(三級丁基)苯基)-7-硝基喹啉(**X-1196A1**) (0.400 g, 68%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 307.1。

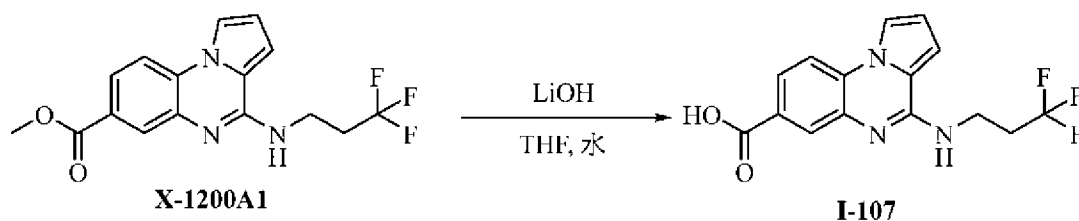
**【0335】 2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-胺(X-1196A2)**。在室溫下於氮氣下將Zn粉(0.700 g, 10.46 mmol)及NH<sub>4</sub>Cl (0.550 g, 10.4 mmol)依序添加至2-(4-(三級丁基)苯基)-7-硝基喹啉(**X-1196A1**) (0.400 g, 1.30 mmol)於EtOH (10 mL)中之攪拌溶液中, 且在70°C溫度下加熱所得懸浮液2小時。冷卻至室溫後, 經矽藻土過濾反應混合物, 用水(50 mL)稀釋濾液且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮, 得到呈黃色固體狀之2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-胺(**X-1196A2**) (0.350 g, 97%)。粗物質未經進一步純化即直接用於下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 277.2。

**【0336】 N-(2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-基)丙烯醯胺(I-106)**。在0°C下於氮氣下將丙烯醯氯(0.114 g, 1.26 mmol)及三乙胺(0.400 g, 3.80 mmol)同時添加至2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-胺(**X-1196A2**) (0.350 g, 1.26 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中, 且在室溫下攪拌反應混合物1



小時。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用DCM (50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之N-(2-(4-(三級丁基)苯基)喹啉-7-基)丙烯醯胺(**I-106**) (0.200 g, 47%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.51 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.35-8.32 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.19-8.17 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.01-7.98 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.94-7.92 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.71-7.69 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.57-7.55 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.56-6.49 (d, *J*=17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.36-6.32 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.84-5.82 (d, *J*= 10.4 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 331.1。

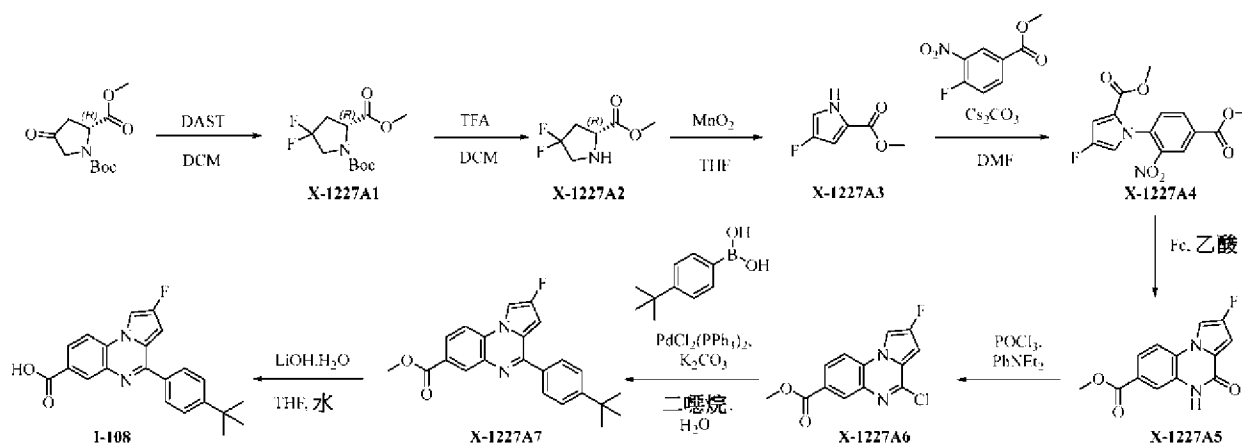
**實例1.30. 合成4-((3,3,3-三氟丙基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-107)。**



**【0337】** 在室溫下於氮氣下向4-((3,3,3-三氟丙基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1201A1**) (0.150 g, 0.44 mmol)於THF-水混合物(3:1 ; 10 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.056 g, 1.33 mmol)，且在70°C下加熱所得反應混合物2小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物，用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 x 2 mL)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌所獲得之殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)，且最後藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為

梯度進行純化，得到呈灰白色固體狀之4-((3,3,3-三氟丙基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-107**) (0.030 g, 18%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.25 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H) 7.75-7.73 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 7.04-7.03 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 6.77-6.76 (t, *J*=3.2 Hz, 1H), 3.78-3.76 (m, 2H), 2.75-2.69 (m, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 324.0。

**實例1.31. 合成4-(4-(三級丁基)苯基)-2-氟吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-108**)。**



**【0338】 (R)-4,4-二氟吡咯啉-1,2-二甲酸1-(三級丁基)酯2-甲酯(X-1227A1)。**在0°C下於氮氣下將DAST (24.0 g, 148.1 mmol)添加至(R)-4-側氧基吡咯啉-1,2-二甲酸1-(三級丁基)酯2-甲酯(12.0 g, 49.30 mmol)於DCM (50 mL)中之攪拌懸浮液中，且在70°C下攪拌3小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥所收集之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸酯-己烷 = 0.8:9.2→1:9作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之(R)-4,4-二氟吡咯啉-1,2-二甲酸1-(三級丁基)酯2-甲酯(**X-1227A1**) (10 g, 77%)。MS: [M-56]<sup>+</sup> 210.1。

**【0339】 (R)-4,4-二氟吡咯啉-2-甲酸甲酯(X-1227A2)。**在0°C下將TFA (15 mL)添加至(R)-4,4-二氟吡咯啉-1,2-二甲酸1-(三級丁基)酯2-甲酯

(**X-1227A1**) (10.0 g, 37.7 mmol)於DCM (80 mL)中之攪拌懸浮液中，且在室溫下攪拌3小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈灰白色固體狀之(**R**)-4,4-二氟吡咯啉-2-甲酸甲酯(**X-1227A2**) [8.0 g, 定量(粗製)]，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: [MH]<sup>+</sup> 166.0。

**【0340】 4-氟-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(X-1227A3)**。在室溫下將MnO<sub>2</sub> (5.8 g, 242.4 mmol)添加至(**R**)-4,4-二氟吡咯啉-2-甲酸甲酯(**X-1227A2**) (5.0 g, 30.3 mmol)於THF (50 mL)中之攪拌懸浮液中，且在75°C下攪拌16小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之4-氟-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**X-1227A3**) (1.4 g, 33%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

**【0341】 4-氟-1-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(X-1227A4)**。在室溫下將Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.7 g, 14.5 mmol)及4-氟-3-硝基苯甲酸甲酯(1.9 g, 9.7 mmol)依序添加至4-氟-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**X-1227A3**) (1.4 g, 9.7 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌懸浮液中，且在60°C下攪拌所得懸浮液1小時。使反應混合物冷卻至室溫且緩慢傾倒至冰水中。過濾所得沈澱物，用冷水洗滌殘餘物且在真空中乾燥，得到呈灰白色固體狀之4-氟-1-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**X-1227A4**) [1.7 g, 54% (粗製)]，其未經進一步純化即用於下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 322.9。

**【0342】 2-氟-4-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1227A5)**。在室溫下向4-氟-1-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**X-1227A4**) (1.7 g, 5.27 mmol)於乙酸(5 mL)中之攪拌溶液中

添加Fe粉(2.38 g, 43.2 mmol), 且在60°C下攪拌所得反應物1小時。冷卻至室溫後, 過濾反應混合物且用水洗滌所獲得之沈澱物。將沈澱物溶於含10%甲醇之二氯甲烷中, 攪拌30分鐘且經矽藻土床過濾。在減壓下濃縮所收集之濾液, 得到呈淺棕色固體狀之2-氟-4-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1227A5) [0.5g, 36% (粗製)], 其未經進一步純化即進行下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 261.0。

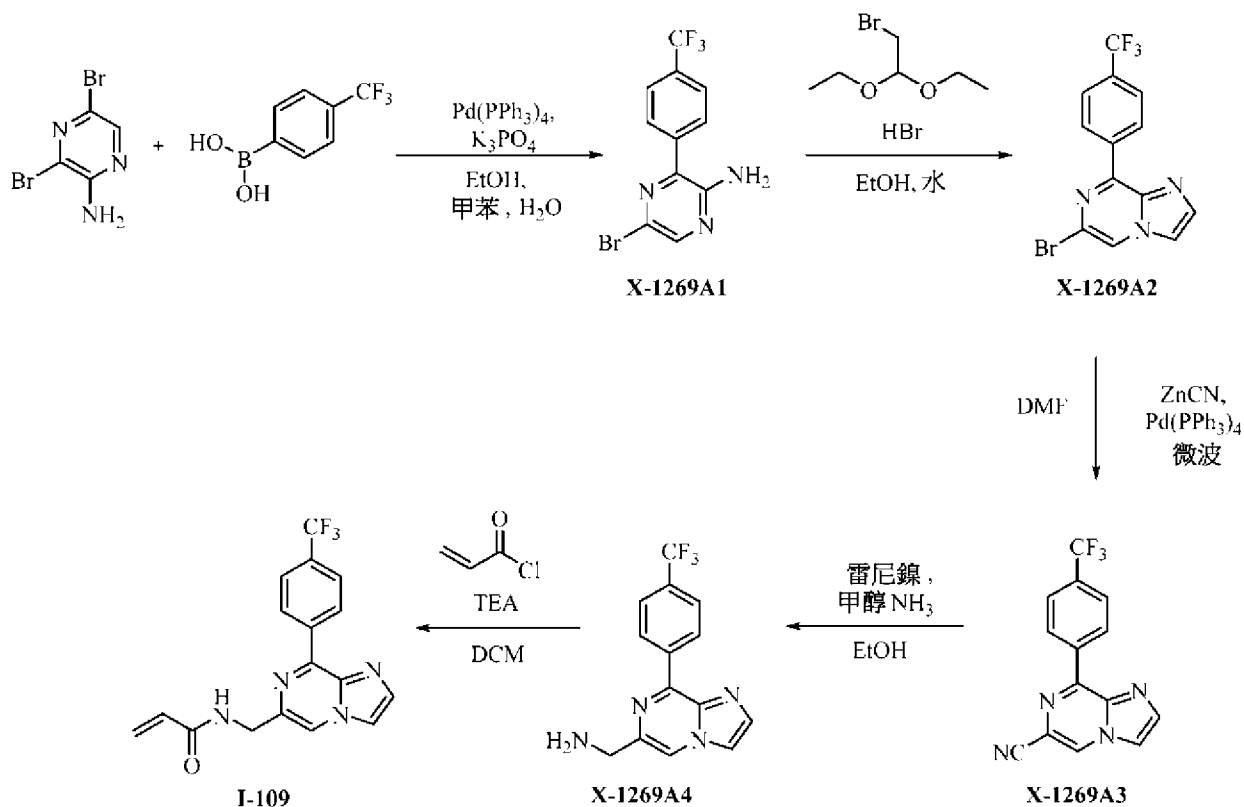
**【0343】 4-氯-2-氟吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1227A6)。**在0°C下於氮氣下經由注射器將POCl<sub>3</sub> (5 mL)逐滴添加至2-氟-4-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1227A5) (0.500 g, 1.92 mmol)於N, N-二乙基苯胺(0.2 mL)中之溶液中。POCl<sub>3</sub>添加完成後, 使反應混合物緩慢回流且在100°C下繼續加熱2小時。使反應混合物冷卻至室溫且在攪拌下緩慢傾倒至冰水中。過濾所獲得之沈澱物且用冰水洗滌殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在真空中乾燥固體, 得到呈灰白色固體狀之4-氯-2-氟吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1227A6) [0.500 g, 94% (粗製)], 其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: [MH]<sup>+</sup> 278.9。

**【0344】 4-(4-(三級丁基)苯基)-2-氟吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1227A7)。**在室溫下於氮氣下向4-氯-2-氟吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1227A6) (0.480 g, 1.73 mmol)於1,4-二噁烷-水混合物(3:1, 8 mL)中之攪拌溶液中依序添加(4-(三級丁基)苯基)硼酸(0.400 g, 2.25 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.7 g, 5.181 mmol)。將反應混合物脫氣(藉由用氮氣吹掃) 20分鐘, 繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.035 g, 0.05 mmol), 且在100°C下加熱所得反應混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫, 用水(30 mL)稀釋

且用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0.8:9.2→1:9作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)-2-氟吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1227A7**) (0.400 g, 62%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 377.1。

**【0345】 4-(4-(三級丁基)苯基)-2-氟吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-108)**。在室溫下於氮氣下向4-(4-(三級丁基)苯基)-2-氟吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1227A7**) (0.200 g, 0.532 mmol)於THF-水混合物(5:2; 7 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.031 g, 0.001 mmol)，且在70°C下加熱所得反應混合物2小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物，用水(20 mL)稀釋所獲得之粗物質且用乙酸乙酯(20 x 2 mL)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在高真空下乾燥所獲得之固體，得到呈黃色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)-2-氟吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-108**) (0.150 g, 93%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.63 (br. s, 1H), 8.42 (br. s, 1H), 8.19-8.161 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.13-8.11 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.62-7.60 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 1.36 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 363.1。

**實例1.32. 合成N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-109)**。



**【0346】 5-溴-3-(4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-胺(X-1269A1)**。在室溫下向3,5-二溴吡嗪-2-胺(1.0 g, 3.95 mmol)於甲苯-乙醇-水混合物(2:1:1, 20mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三級丁基)苯基)硼酸(0.747 g, 3.95 mmol)及2M  $\text{K}_3\text{PO}_4$ 水溶液(4 mL)。將反應混合物脫氣(藉由用氮氣吹掃) 30分鐘，繼而在相同溫度下添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.28 g, 0.19 mmol)，且在 $100^\circ\text{C}$ 下加熱所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL  $\times$  3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且在真空中濃縮。將粗產物與相同方式製備之兩個批次合併，且藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 $\rightarrow$ 1:0作為梯度純化合併之批次，得到呈黃色固體狀之5-溴-3-(4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-胺(X-1269A1) (1.6 g, 64%)。MS:  $[\text{MH}]^+$  317.9/ $[\text{MH}+2]^+$  319.9。

**【0347】 6-溴-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1269A2)**。在室溫下向5-溴-3-(4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-胺(X-1269A1)

(0.600 g, 1.89 mmol)於乙醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加2-溴-1, 1-二氧基乙烷(0.54 mL, 3.79 mmol)及含HBr之水(1.4 mL), 且在85°C下加熱所得混合物2小時。冷卻至室溫後, 用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(130 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。將粗產物與相同方式製備之兩個批次合併, 且藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:0作為梯度純化合併之批次, 得到呈棕色固體狀之6-溴-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(**X-1269A2**) (1.10 g, 84%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 341.9/[MH+2]<sup>+</sup> 343.9。

**【0348】 8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(**X-1269A3**)**。在室溫下於氮氣下向6-溴-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(**X-1269A2**) (1.00 g, 2.93 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加氰化鋅(0.686 g, 5.86 mmol)。將反應混合物脫氣(藉由吹掃氮氣) 30分鐘, 繼而添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.710 g, 0.61 mmol), 且在120°C下於微波照射下加熱所得混合物30分鐘。將反應混合物冷卻至室溫, 緩慢傾倒至水(120 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:0作為梯度純化粗產物, 得到呈黃色固體狀之8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(**X-1269A3**) (0.714 g, 39%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 289.1。

**【0349】 (8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1269A4**)**。在室溫下向8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(**X-1269A3**) (0.500 g, 1.44 mmol)於MeOH (10 mL)中之攪拌溶液中添加雷

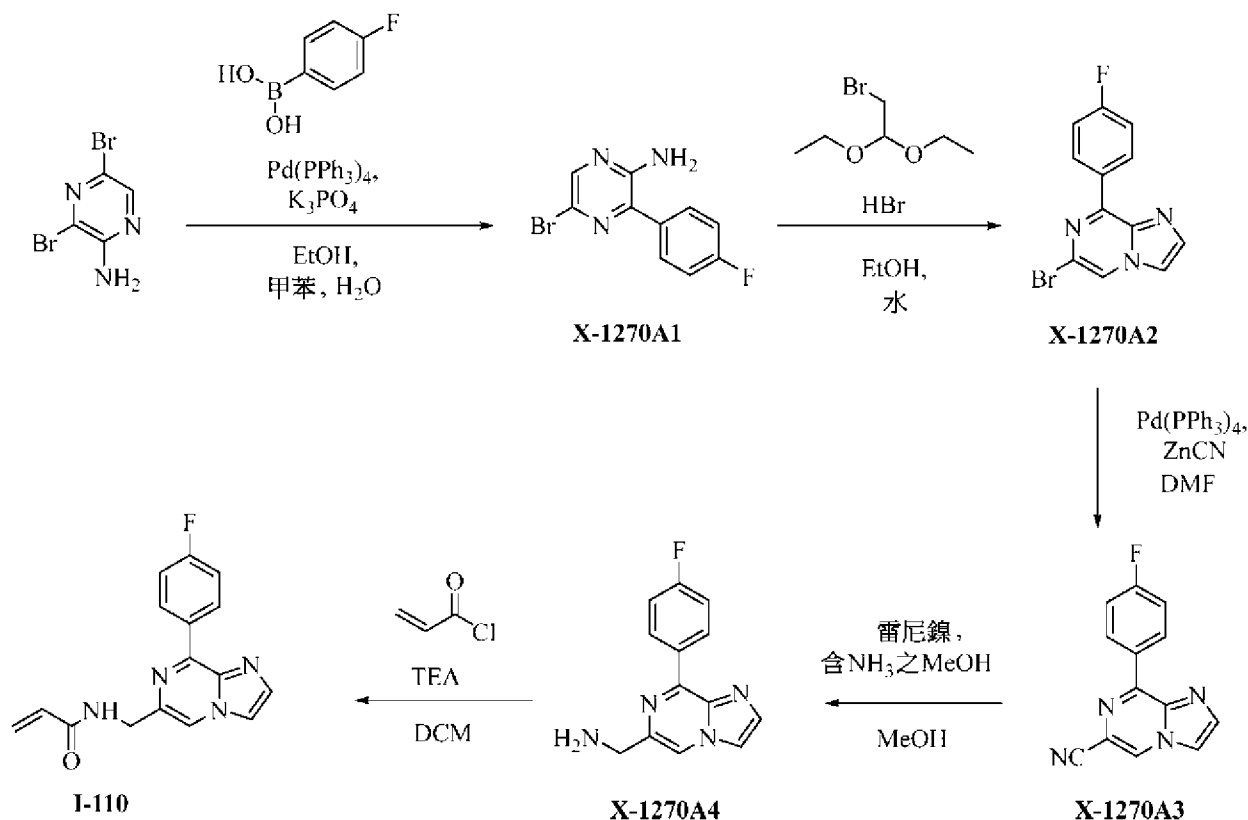
尼鎳(0.05g)及含氮之MeOH (1 mL)，且在帕爾高壓釜中在60°C下於200 psi下氫化所得混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫，經矽藻土床過濾，用MeOH (100 mL)洗滌該床，且在減壓下濃縮所收集之濾液。用1N HCl水溶液酸化所獲得之粗物質(pH約2-3)且用乙酸乙酯(50 x 2 mL)萃取以移除不需要之有機雜質。藉由緩慢添加飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100 mL)鹼化水層(pH約7-8)且用乙酸乙酯(100 mL x 2)再萃取。用鹽水(50 mL)洗滌所收集之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1269A4**) (0.2 g, 39%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 293.0。

**【0350】 N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯酸醯胺(I-109)**。在0°C下於氮氣下向(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1269A4**) (0.200 g, 0.68 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (0.19 mL, 1.36 mmol)，繼而添加丙烯酸醯氯(0.062 g, 0.68 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。將反應混合物緩慢傾倒至水(30 mL)中且用DCM (30 mL x 3)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-含0.1% HCOOH之水 = 0:1→1:0作為梯度純化所得粗物質，得到呈白色固體狀之N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯酸醯胺(**I-109**) (0.030 g, 12%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.02- 9.00 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.83-8.80 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 6.37- 6.30 (dd, *J*=17.2, 10.4 Hz, 1H), 6.18-6.13 (dd, *J*=17.2, 2.0 Hz, 1H), 5.67-5.64 (dd, *J*=10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.55-4.53 (d, *J*=6.0 Hz, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup>



347.0。

**實例1.33. 合成N-((8-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺 (I-110)。**



**【0351】 5-溴-3-(4-氟苯基)吡嗪-2-胺(X-1270A1)。**在室溫下於氮氣下向3,5-二溴吡嗪-2-胺(1.00 g, 4.0 mmol)於甲苯-乙醇-水混合物(7:3:1, 10 mL)中之攪拌溶液中依序添加(4-氟苯基)硼酸(0.560 g, 4.00 mmol)及磷酸鉀(2.12 g, 10.0 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.231 g, 0.2 mmol)，且在 $100^\circ\text{C}$ 下加熱所得混合物16小時。冷卻至室溫後，用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL  $\times$  3)萃取。經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0.5:9.5 $\rightarrow$ 1:9作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之5-溴-3-(4-氟苯基)吡嗪-2-胺(**X-1270A1**) (0.800 g, 75%)。MS:  $[\text{MH}]^+$  268.0/ $[\text{MH}+2]^+$  270.0。

【0352】 **6-溴-8-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1270A2)**。在室溫下向5-溴-3-(4-氟苯基)吡嗪-2-胺(X-1270A1) (0.800 g, 2.98 mmol)於乙醇(8 mL)中之攪拌溶液中添加2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(1.17 g, 5.90 mmol)及含47% $\text{HBr}$ 之 $\text{H}_2\text{O}$  (0.549 g, 6.78 mmol), 且在 $70^\circ\text{C}$ 下加熱所得混合物5小時。冷卻至室溫後, 用飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液鹼化反應混合物(pH約8-9), 且藉由過濾收集所得沈澱物, 且用冷水洗滌殘餘物。在真空中乾燥所獲得之固體產物, 得到呈灰白色固體狀之6-溴-8-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1270A2) [0.800 g, 91% (粗製)]。所獲得之粗物質未經進一步純化即進行下一步驟。MS:  $[\text{MH}]^+$  291.9。

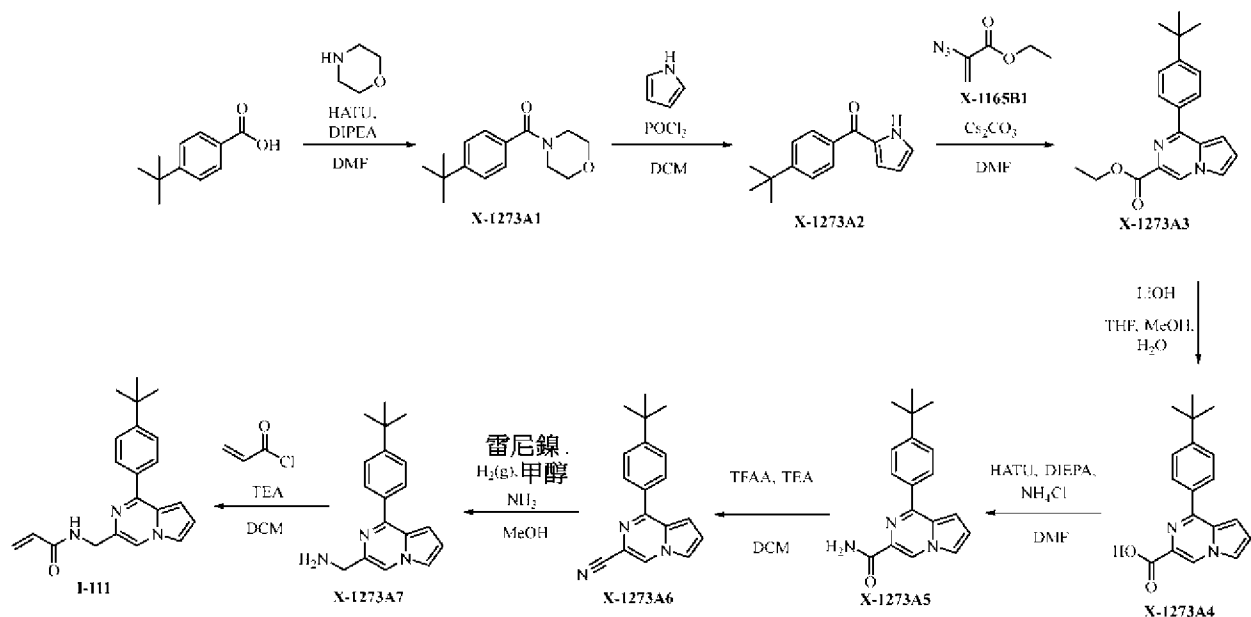
【0353】 **8-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(X-1270A3)**。在室溫下於氮氣下向6-溴-8-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1270A2) [0.800 g (粗製), 2.75 mmol]於DMF (8 mL)中之攪拌溶液中添加氰化鋅(0.968 g, 8.27 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘, 繼而添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.637 g, 0.550 mmol), 且在 $120^\circ\text{C}$ 下於微波照射下加熱所得懸浮液30分鐘。冷卻至室溫後, 用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL  $\times$  3)萃取。經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 0.5:9.5 $\rightarrow$ 1:9作為梯度純化分離之粗物質, 得到呈黃色固體狀之8-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(X-1270A3) (0.500 g, 76%)。MS:  $[\text{MH}]^+$  239.0。

【0354】 **(8-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(X-1270A4)**。在帕爾高壓釜中向8-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(X-1270A3) (0.500 g, 2.10 mmol)於甲醇(5 mL)中之攪拌溶液中分別添加雷尼鎳(0.300 g, 5.11 mmol)及7N甲醇氨(5 mL), 且在 $60^\circ\text{C}$ 下於200 psi下氫化所

得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，經矽藻土床過濾且在真空中濃縮所收集之濾液。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 3:7→4:6作為梯度純化所獲得之產物，得到呈灰白色固體狀之(8-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1270A4**) (0.200 g, 39%)。MS:  $[MH]^+$  243.1。

**【0355】 N-((8-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-110)**。在0°C下於氮氣下向(8-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1270A4**) (0.200 g, 0.82 mmol)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液中依序添加三乙胺(0.417 g, 4.12 mmol)及丙烯醯氯(0.073 g, 0.82 mmol)且攪拌10分鐘。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 x 2 mL)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-含0.1%甲酸之水 = 3:7→5:5作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之N-((8-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(**I-110**) (0.080 g, 33%)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (dd,  $J=8.4, 2.0$  Hz, 1H), 8.78 (br. s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.43-7.38 (t,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.37-6.30 (dd,  $J=16.8, 10.0$  Hz, 1H), 6.17-6.13 (dd,  $J=16.8, 1.2$  Hz, 1H), 5.66-5.64 (dd,  $J=10.0, 1.2$  Hz, 1H), 4.52-4.50 (d,  $J=5.6$  Hz, 2H)。MS:  $[MH]^+$  297.0

**實例1.34. 合成N-((1-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲基)丙烯醯胺(I-111)**。



【0356】(4-(三級丁基)苯基)(嗎啉基)甲酮(X-1273A1)。在室溫下於氮氣下向4-(三級丁基)苯甲酸(5.0 g, 28.07 mmol)於DMF (50 mL)中之攪拌溶液中依序添加DIPEA (11.0 g, 85.13 mmol)及HATU (21.3 g, 56.02 mmol)。在相同溫度下攪拌10分鐘後，添加嗎啉(3.2 g, 36.74 mmol)且在相同溫度下繼續攪拌16小時。將反應混合物緩慢傾倒至冰水(200 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 → 1:0作為梯度純化所得粗物質，得到呈灰白色固體狀之(4-(三級丁基)苯基)(嗎啉基)甲酮(X-1273A1) (7.0 g, 99%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 248.1。

【0357】(4-(三級丁基)苯基)(1H-吡咯-2-基)甲酮(X-1273A2)。將(4-(三級丁基)苯基)(嗎啉基)甲酮(X-1273A1) (4.0 g, 16.19 mmol)於POCl<sub>3</sub> (7.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌16小時。添加含吡咯(1.43 g, 21.31 mmol)之DCM (20 mL)，且在相同溫度下再繼續攪拌48小時。藉由緩慢添加飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(130 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(100

mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:0作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈灰白色固體狀之(4-(三級丁基)苯基)(1H-吡咯-2-基)甲酮(**X-1273A2**) (2.1 g, 57%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 228.1。

**【0358】 1-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸乙酯(X-1273A3)**。在室溫下於氮氣下向(4-(三級丁基)苯基)(1H-吡咯-2-基)甲酮(**X-1273A2**) (2.1 g, 9.25 mmol)於DMF (50 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸銨(12.0 g, 36.08 mmol)。在相同溫度下攪拌15分鐘後，將2-疊氨基丙烯酸乙酯(**X-1165B1**) (5.0g, 35.4 mmol)添加至反應物質中，且再繼續攪拌3小時。將反應混合物緩慢傾倒至冰水(120 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:0作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈棕色油狀之1-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸乙酯(**X-1273A3**) (2.4 g, 80%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 323.6。

**【0359】 1-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸(X-1273A4)**。在室溫下向1-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸乙酯(**X-1273A3**) (2.4 g, 7.45 mmol)於THF-水-MeOH混合物(2:1:1, 20 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰 (1.55 g, 35.75 mmol)，且在70°C下加熱所得反應混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物，用水(200 mL)稀釋粗物質且用乙酸乙酯(100 × 2 mL)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在高真空下乾燥所獲得之固體，得到呈灰白色固體狀之1-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]

吡嗪-3-甲酸(**X-1273A4**) (2.2 g, 81%)。MS:  $[MH]^+$  295.6。

**【0360】 1-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲醯胺(**X-1273A5**)**。在室溫下於氮氣下將DIPEA (4.8g, 37.15mmol)及HATU (21.3g, 56.02mmol)依序添加至1-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸(**X-1273A4**) (2.2 g, 7.48 mmol)於DMF (50 mL)中之攪拌溶液中。在相同溫度下攪拌5分鐘後，添加氯化銨(1.1 g, 20.56 mmol)且在相同溫度下繼續攪拌1小時。將反應混合物緩慢傾倒於冷水(150 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥且在真空中濃縮。藉由使用正戊烷濕磨純化所得粗物質，得到呈灰白色固體狀之1-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲醯胺(**X-1273A5**) [2.1 g, 95% (粗製)]，其未經進一步純化即進行下一步驟。MS:  $[MH]^+$  294.6。

**【0361】 1-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲腈(**X-1273A6**)**。在室溫下於氮氣下向1-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲醯胺(**X-1273A5**) (1.0 g, 3.40 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加三甲胺(1.4 mL, 10.02 mmol)及TFAA (0.48 mL, 3.40 mmol)。在相同溫度下攪拌30分鐘後，將反應混合物緩慢傾倒至水(50 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(40 mL × 3)、鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:9 → 1:0作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之1-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲腈(**X-1273A6**) (0.714 g, 78%)。MS:  $[MH]^+$  276.2。

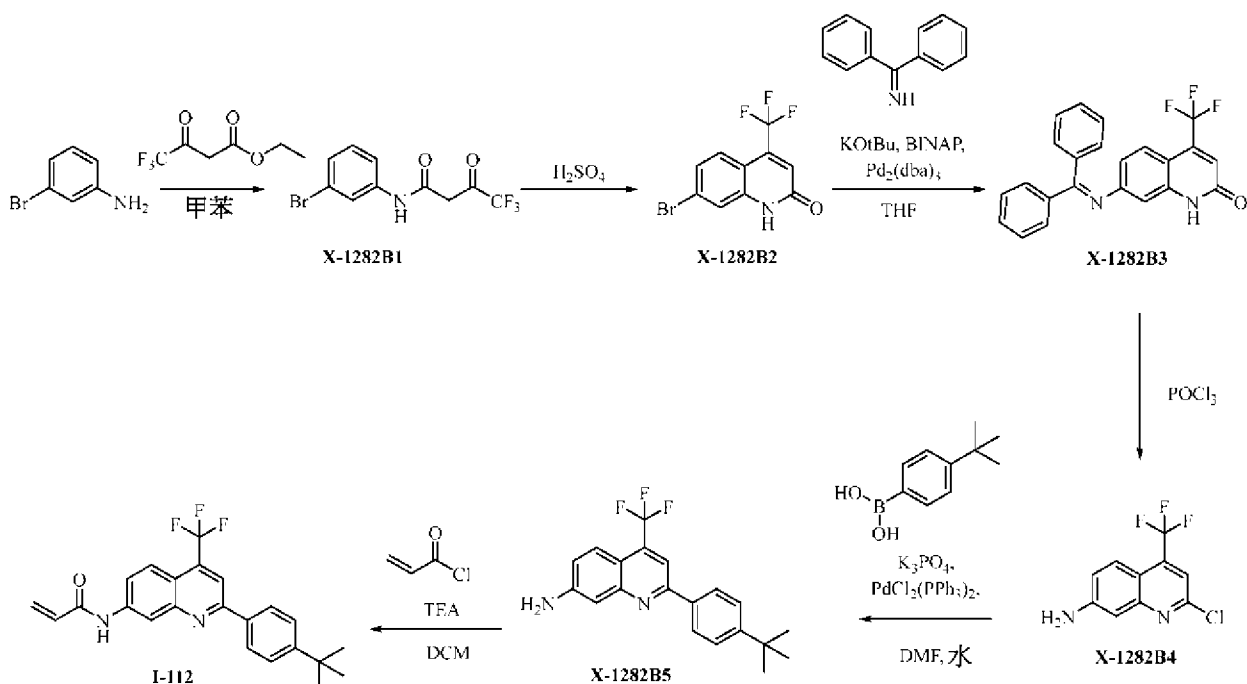
**【0362】 (1-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲胺(**X-****

**1273A7**)。在室溫下向1-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲腈(**X-1273A6**) (0.740 g, 1.44 mmol)於MeOH (10 mL)中之攪拌脫氣(用氮氣吹掃)溶液中添加雷尼鎳(0.05g)及含氨之MeOH (1 mL)，且在帕爾高壓釜中在60°C下於200 psi下氫化所得混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫，經矽藻土床過濾，用MeOH (100 mL)洗滌該床，且在減壓下濃縮所收集之濾液。用1N HCl水溶液酸化所獲得之粗物質(pH約2-3)且用乙酸乙酯(50 x 2 mL)萃取以移除不需要之有機雜質。藉由緩慢添加飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100 mL)鹼化水層(pH約7-8)且用乙酸乙酯(100 mL x 2)再萃取。用鹽水(50 mL)洗滌所收集之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮，得到呈灰白色固體狀之(1-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲胺(**X-1273A7**) (0.300 g, 59%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 280.6。

**【0363】 N-((1-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲基)丙烯酸醯胺(I-111)**。在0°C下於氮氣下向(1-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲胺(**X-1273A7**) (0.300 g, 1.07 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (0.45 mL, 3.22 mmol)，繼而添加丙烯酸醯氯(0.096g, 1.07 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。將反應混合物緩慢傾倒至水(30 mL)中且用DCM (30 mL x 3)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-含0.1% HCOOH之 = 0:1→1:0作為梯度純化所得粗物質，得到呈白色固體狀之N-((1-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲基)丙烯酸醯胺(**I-111**) (0.030 g, 12%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.66- 8.64 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92-7.88 (m, 3H), 7.58-7.56 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.94 (s, 2H), 6.36- 6.29 (dd, *J*=17.2, 10.4 Hz, 1H),

6.16-6.11 (dd,  $J=17.2, 2.0$  Hz, 1H), 5.64-5.61 (dd,  $J=10.0, 2.0$  Hz, 1H), 4.39-4.38 (d,  $J=5.6$  Hz, 2H), 1.34 (s, 9H)。MS:  $[MH]^+$  334.2。

**實例1.35. 合成N-(2-(4-(三級丁基)苯基)-4-(三氟甲基)喹啉-7-基)丙烯醯胺 (I-112)。**



**【0364】 N-(3-溴苯基)-4,4,4-三氟-3-側氧基丁醯胺(X-1282B1)。**在室溫下向3-溴苯胺(10.00 g, 58.17 mmol)於甲苯(100 mL)中之攪拌溶液中添加4,4,4-三氟-3-側氧基丁酸乙酯(14.98 g, 81.39 mmol)，且在120°C下攪拌所得反應混合物4小時。將反應物冷卻至室溫，用水(200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(200 mL X 2)萃取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:4純化所獲得之粗物質，得到呈黃色固體狀之N-(3-溴苯基)-4,4,4-三氟-3-側氧基丁醯胺之酮-烯醇混合物(5.00 g, 28%) (X-1282B1)。

**【0365】 7-溴-4-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮(X-1282B2)。**將N-(3-溴苯基)-4,4,4-三氟-3-側氧基丁醯胺(5.00 g, 9.70 mmol) (X-1282B1)於濃



H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (30 mL)中之溶液在100°C下攪拌2小時。在0°C下冷卻反應混合物，且用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100 mL)鹼化(pH約8-9)，且用乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機物，過濾且在真空中濃縮。藉由使用己烷(50 mL)濕磨純化所獲得之粗物質，過濾且在真空中乾燥所得殘餘物，得到呈黃色固體狀之7-溴-4-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮(**X-1282B2**) (2.40 g, 51%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 292.4/[MH+2]<sup>+</sup> 292.4。

**【0366】 7-((二苯基亞甲基)胺基)-4-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮(**X-1282B3**)**。在室溫下向7-溴-4-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮(**X-1282B2**) (1.250 g, 4.29 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加二苯基甲亞胺(0.777 g, 4.29 mmol)、三級丁醇鉀(1.443 g, 12.88 mmol)。將所得混合物脫氣(使用氮氣) 10分鐘，繼而添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.393 g, 0.42 mmol)及BINAP (0.267 g, 0.42 mmol)，且在100°C下於微波照射下攪拌所得混合物30分鐘。用冷水(50mL)稀釋反應物且用乙酸乙酯(100mL X 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機物且在真空中濃縮。將所獲得之粗物質與相同方式製備之批次之粗物質(1.2 g)混合，且藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:4作為梯度一起純化，得到7-((二苯基亞甲基)胺基)-4-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮(**X-1282B3**) (1.50 g, 45%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 393.6。

**【0367】 2-氯-4-(三氟甲基)喹啉-7-胺(**X-1282B4**)**。將7-((二苯基亞甲基)胺基)-4-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮(**X-1282B3**) (1.50 g, 3.82 mmol)於POCl<sub>3</sub> (10 mL)中之溶液在80°C下攪拌1小時。在0°C下冷卻反應混合物，用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100 mL)鹼化(pH約8-9)且用乙酸乙酯(200 mL x 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在真空中濃縮。藉由矽

膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:4純化所獲得之粗物質，得到呈黃色固體狀之2-氯-4-(三氟甲基)喹啉-7-胺(**X-1282B4**) (0.500 g, 53%)。

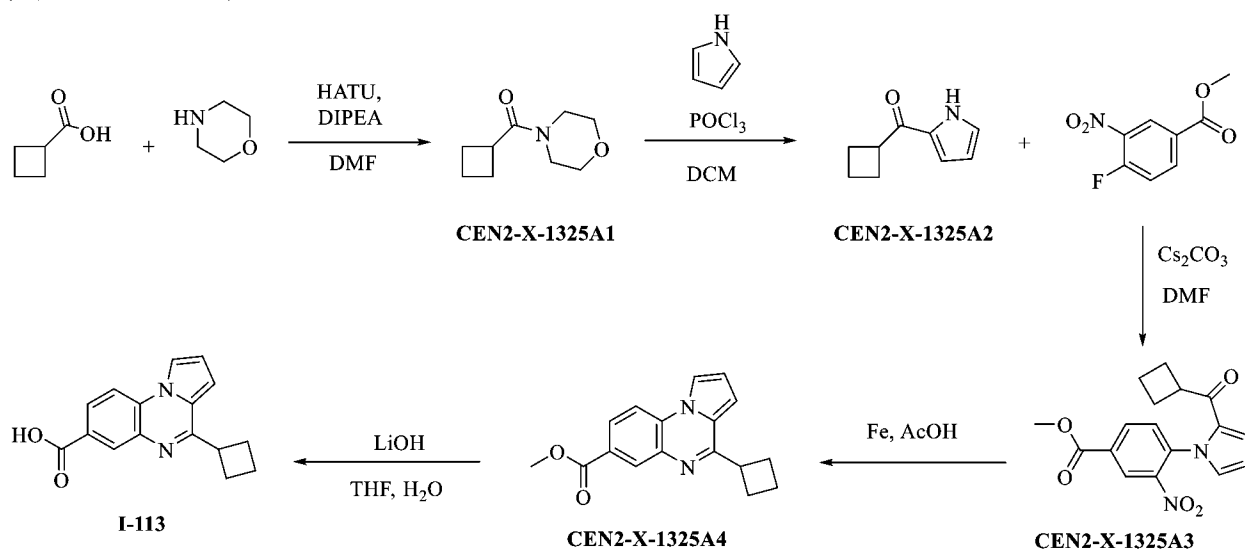
MS: [MH]<sup>+</sup> 246.95。

**【0368】 2-(4-(三級丁基)苯基)-4-(三氟甲基)喹啉-7-胺 (X-1282B5)**。在室溫下於氮氣下向2-氯-4-(三氟甲基)喹啉-7-胺(**X1282B4**) (0.480 g, 1.95 mmol)於DMF-水混合物(4:1; 5mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三級丁基)苯基)硼酸(0.520 g, 2.92 mmol)、磷酸三鉀(1.035 g, 4.67 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.137 g, 0.19 mmol)，且在110°C下攪拌所得混合物1小時。用水(50 mL)稀釋反應物且用乙酸乙酯(100mL X 2)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:4作為梯度純化粗物質，得到呈灰白色固體狀之2-(4-(三級丁基)苯基)-4-(三氟甲基)喹啉-7-胺(**X-1282B5**) (0.300 g, 45%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 345.61。

**【0369】 N-(2-(4-(三級丁基)苯基)-4-(三氟甲基)喹啉-7-基)丙烯醯胺 (I-112)**。在0°C下向2-(4-(三級丁基)苯基)-4-(三氟甲基)喹啉-7-胺(**X1282B5**) (0.150 g, 0.43 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.176 g, 1.74 mmol)。在相同溫度下攪拌5分鐘後，添加丙烯醯氯(0.059 g, 0.65 mmol)且在相同溫度下繼續攪拌30分鐘。用水(50 mL)稀釋反應物且用二氯甲烷(50 mL x 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在真空中濃縮。藉由中性氧化鋁管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→2:8作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈灰白色固體狀之N-(2-(4-(三級丁基)苯基)-4-(三氟甲基)喹啉-7-基)丙烯醯胺(**I-112**) (0.040 g,

28%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.70 (s, 1H), 8.79-8.78 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26-8.24 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.08-8.06 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.88-7.85 (dd, *J*=8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.60-7.58 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.56-6.49 (dd, *J*=17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.39-6.35 (d, *J*=16.8 Hz, 1H), 5.88-5.85 (dd, *J*=10.0, 1.6 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 399.7

**實例1.36. 合成4-環丁基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-113)。**



**【0370】環丁基(嗎啶基)甲酮(X-1325A1)。**在室溫下於氮氣下將嗎啶(2.0 g, 24.0 mmol)添加至環丁烷甲酸(2.0 g, 20.00 mmol)、HATU (10.0 g, 40.07 mmol)及DIPEA (7.0 g, 60.07 mmol)於DMF (25 mL)中之攪拌溶液中，且在相同溫度下攪拌2小時。用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:1作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈灰白色固體狀之環丁基(嗎啶基)甲酮(X-1325A1) (2.0 g, 59%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 170.1。

**【0371】環丁基(1H-吡咯-2-基)甲酮(X-1325A2)。**將環丁基(嗎啶基)甲酮(X-1325A1) (1.00 g, 5.91 mmol)於POCl<sub>3</sub> (2.7 g, 17.70 mmol)中

之溶液在室溫下攪拌16小時。將1H-吡咯(0.600 g, 8.80 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液添加至反應溶液中，且在相同溫度下再繼續攪拌6小時。用水(30 mL)淬滅反應混合物，用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液鹼化(pH約7-8)且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:4作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈灰白色固體狀之環丁基(1H-吡咯-2-基)甲酮(**X-1325A2**) [1.2 g, 定量(粗製)]，其未經進一步純化即進行下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 150.0。

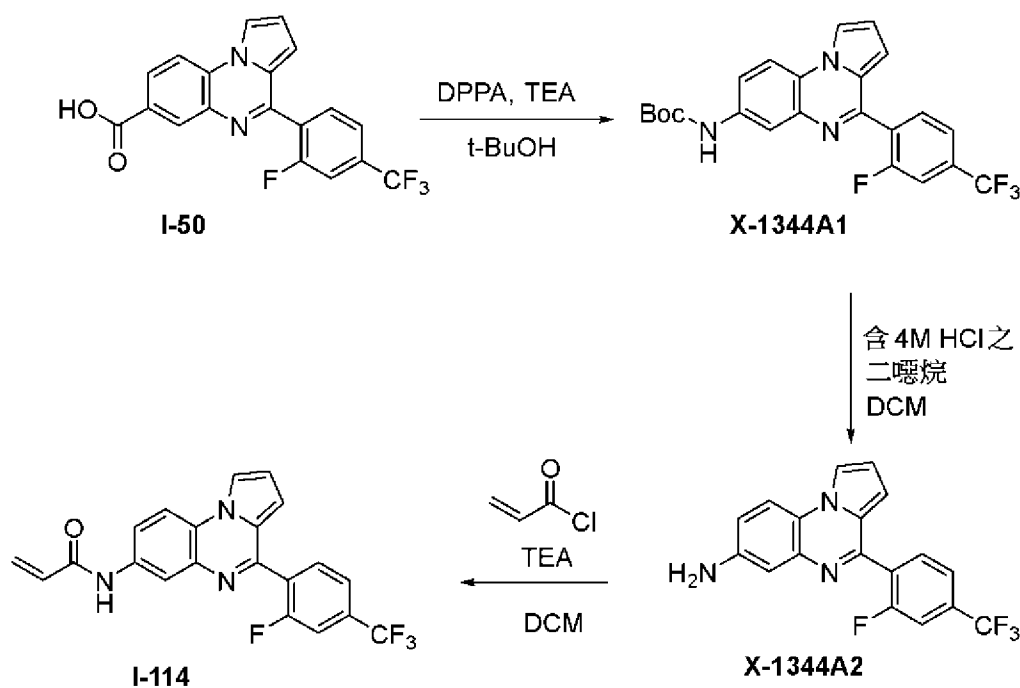
**【0372】 4-(2-(環丁烷羰基)-1H-吡咯-1-基)-3-硝基苯甲酸甲酯(X-1325A3)**。在室溫下於氮氣下將4-氟-3-硝基苯甲酸甲酯(1.7 g, 8.8 mmol)及碳酸銨(5.0 g, 16.0 mmol)添加至環丁基(1H-吡咯-2-基)甲酮(**X-1325A2**) (1.2 g, 8.0 mmol)於DMF (20 mL)中之攪拌溶液中，且在90°C下加熱反應混合物3小時。冷卻至室溫後，將反應混合物緩慢傾倒於冰水(50 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之4-(2-(環丁烷羰基)-1H-吡咯-1-基)-3-硝基苯甲酸甲酯(**X-1325A3**) (1.1 g, 41%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 329.6。

**【0373】 4-環丁基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1325A4)**。在0°C下於氮氣下將鐵粉(0.682 g, 12.10 mmol)添加至4-(2-(環丁烷羰基)-1H-吡咯-1-基)-3-硝基苯甲酸甲酯(**X-1325A3**) (0.800 g, 2.43 mmol)於乙酸(10 mL)中之攪拌溶液中，且在70°C下加熱所得混合物3小時。冷卻至室溫後，經矽藻土床過濾反應混合物，藉由緩慢添加飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液中中和(pH約7)且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機

萃取物且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之4-環丁基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1325A4**) [0.500 g, 73% (粗製)]。分離之產物足夠純而未經進一步純化即進行下一步驟。MS:  $[MH]^+$  281.6。

**【0374】 4-環丁基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-113)**。在室溫下將單水合氫氧化鋰(0.090 g, 2.14 mmol)添加至4-環丁基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1325A4**) (0.300 g, 1.07 mmol)於THF-水混合物(5:2, 7 mL)中之攪拌溶液中，且在70°C下加熱所得混合物4小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物，用水(30 mL)稀釋粗物質，用1N HCl水溶液酸化(pH約4-5)且用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由用乙醚濕磨純化粗產物，得到呈白色固體狀之4-環丁基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-113**) (0.120 g, 42%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.12 (br. s, 1H), 8.47-8.46 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.379-8.375 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.34-8.32 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.06-8.03 (dd, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.00-6.99 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 4.10-4.01 (五重峰, *J*=4.4 Hz, 1H), 2.56-2.53 (m, 1H), 2.40-2.34 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H)。MS:  $[MH]^+$  267.5。

**實例1.37. 合成N-(4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)丙烯醯胺(I-114)**。



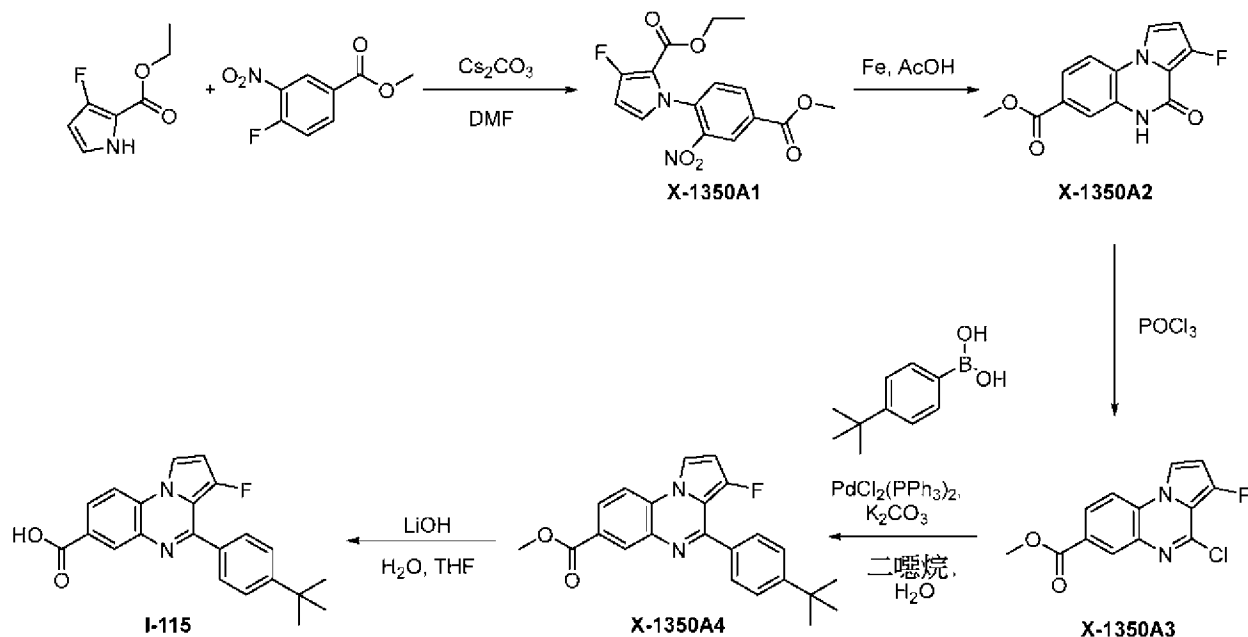
【0375】 (4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1344A1**)。在室溫下於氮氣下向4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-50**) (0.400 g, 1.06 mmol)於三級丁醇(8 mL)中之攪拌溶液中依序添加TEA (0.3 mL, 2.13 mmol)及DPPA (0.441 g, 1.60 mmol), 且在100°C下加熱反應混合物3小時。將反應混合物冷卻至室溫, 用水(30 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機萃取物, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 → 1:0作為梯度純化粗產物, 得到呈黃色固體狀之(4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1344A1**) (0.419 g, 89%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 446.0。

【0376】 4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-胺(**X-1344A2**)。在0°C下向(4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1344A1**) (0.400 g, 0.89 mmol)於DCM (6 mL)中之攪拌溶液中添加含4M HCl之二噁烷(6 mL), 且在室溫下攪拌1小時。在

減壓下濃縮反應混合物，且藉由使用正戊烷濕磨純化所獲得之粗產物，得到呈黃色固體狀之4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-胺(**X-1344A2**) [0.290 g, 93% (粗製)]。MS: [MH]<sup>+</sup> 346.0。

**【0377】 N-(4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)丙烯醯胺(I-114)**。在0°C下於氮氣下向4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-胺(**X-1344A2**) (0.280 g, 0.81 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中依序添加TEA (0.25 mL, 2.43 mmol)及丙烯醯氯(0.073 g, 0.81 mmol)，且在相同溫度下攪拌30分鐘。將反應混合物緩慢傾倒於水(30 mL)中且用DCM (30 mL × 3)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之N-(4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)丙烯醯胺(**I-114**) (0.100 g, 30%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.46 (s, 1H), 8.54-8.53 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.36-8.33 (m, 2H), 8.02- 7.89 (m, 3H), 7.82-7.70 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.98-6.93 (m 1H), 6.74 (s, 1H), 6.49-6.45 (m, 1H), 6.34-6.29 (dd, *J*=1.6, 16.8 Hz, 1H), 5.83-5.80 (dd, *J*=10.0, 2.0 Hz, 1H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 400.0。

**實例1.38. 合成4-(4-(三級丁基)苯基)-3-氟吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-115)。**



【0378】 3-氟-1-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯 (X-1350A1)。在室溫下於氮氣下將碳酸銫(4.30 g, 14.22 mmol)添加至4-氟-3-硝基苯甲酸甲酯(2.40 g, 12.42 mmol)及3-氟-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(1.50 g, 9.50 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中，且在60°C下加熱所得混合物2小時。冷卻至室溫後，將反應混合物緩慢傾倒於冰水(100 mL)中，過濾所獲得之沈澱物且用水(100 mL)洗滌殘餘物。最後，在真空中乾燥固體沈澱物，得到呈灰白色固體狀之3-氟-1-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(X-1350A1) [2.50 g, 60% (粗製)]，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。MS: [MH]<sup>+</sup> 337.6。

【0379】 3-氟-4-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯 (X-1350A2)。在室溫下將Fe粉(3.20 g, 59.5 mmol)添加至3-氟-1-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(X-1350A1) (2.50 g, 7.40 mmol)於乙酸(7 mL)中之攪拌溶液中，且在60°C下加熱所得混合物1小時。冷卻至室溫後，經矽藻土過濾反應混合物且用水(100 mL)洗滌殘餘物以移除乙酸。將固體殘餘物溶解於MeOH-二氯甲烷(1:9, 300 mL)中，攪



拌10分鐘且經矽藻土過濾。在減壓下濃縮濾液，得到呈灰色固體狀之3-氟-4-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1350A2**) [1.70 g, 88% (粗製)]，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。MS: [MH]<sup>+</sup> 261.5。

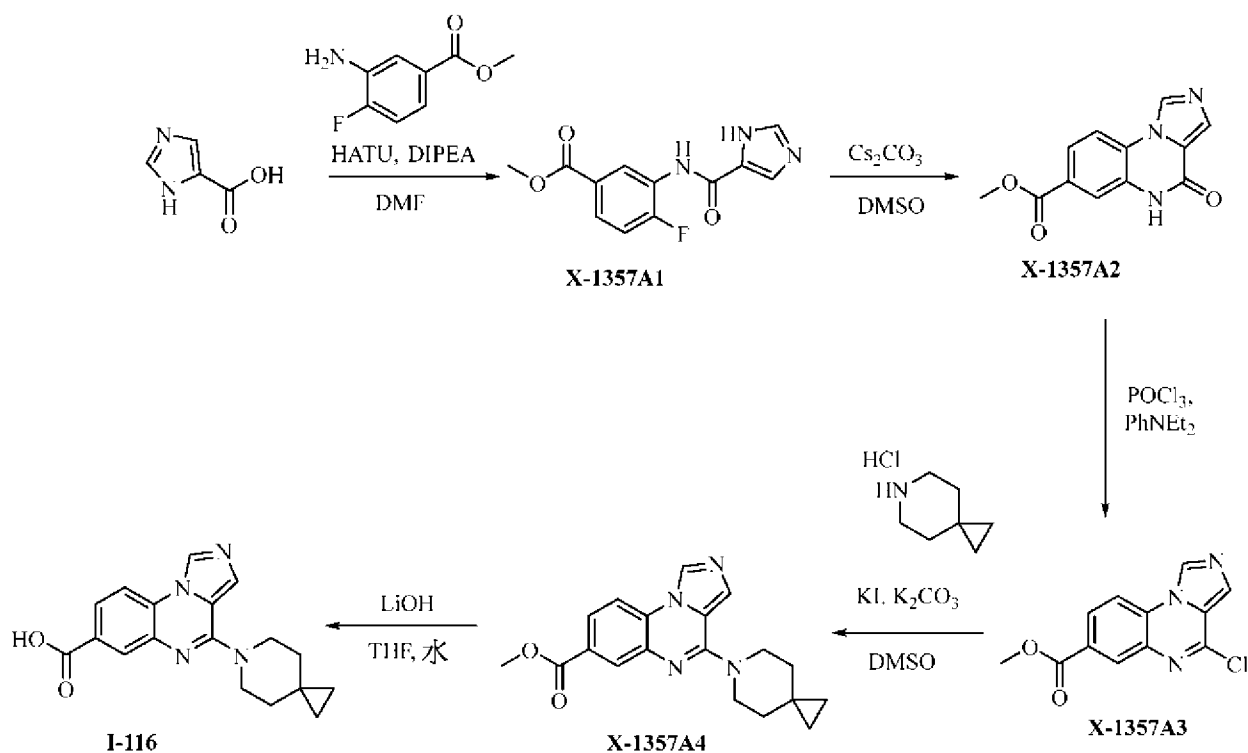
**【0380】 4-氯-3-氟吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1350A3)。**將3-氟-4-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1350A2**) (1.70 g, 6.53 mmol)於POCl<sub>3</sub> (10 mL)中之溶液在100°C下加熱2小時。冷卻至室溫後，將反應混合物緩慢傾倒至冰水(100 mL)中且藉由過濾收集所得沈澱物。在真空中乾燥固體物質，得到粗物質，將其藉由用乙酸乙酯及己烷濕磨進行純化，得到呈灰白色固體狀之4-氯-3-氟吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1350A3**) (0.60 g, 33%)。所獲得之粗物質足夠純而未經進一步純化即進行下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 279.3/[MH+2]<sup>+</sup> 281.3。

**【0381】 4-(4-(三級丁基)苯基)-3-氟吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1350A4)。**在室溫下將碳酸鉀(0.370 g, 2.67 mmol)添加至4-氯-3-氟吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1350A3**) (0.250 g, 0.89 mmol)及(4-(三級丁基)苯基)硼酸(0.208 g, 1.16 mmol)於1,4-二噁烷-水混合物(5:2, 7 mL)中之攪拌溶液中，且將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 30分鐘。在相同溫度下將PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.018 g, 0.023 mmol)添加至反應混合物中，且在90°C下加熱所得反應混合物2小時。經矽藻土床過濾反應混合物且在減壓下濃縮濾液。用水(30 mL)稀釋所獲得之粗物質且用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:4作為梯度進行純化，得到呈灰白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)-3-氟吡咯并[1,2-a]

喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1350A4**) (0.300 g, 88%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 377.2。

**【0382】 4-(4-(三級丁基)苯基)-3-氟吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-115)**。在室溫下將單水合氫氧化鋰(0.057 g, 2.39 mmol)添加至4-(4-(三級丁基)苯基)-3-氟吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1350A4**) (0.300 g, 0.79 mmol)於THF-水混合物(2:1, 6 mL)中之攪拌溶液中，且在60°C溫度下加熱反應混合物2小時。冷卻至室溫後，用水(30 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl溶液酸化水性部分(pH約3-4)，且藉由過濾收集所得沈澱物，且在真空中乾燥。藉由使用正戊烷濕磨純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)-3-氟吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-115**) (0.150 g, 52%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.20 (s, 1H), 8.53-8.51 (t, *J*=3.6 Hz, 1H), 8.41-8.39 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.358-8.354 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.10-8.08 (dd, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.77-7.75 (m, 2H), 7.58-7.56 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.99-6.98 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 363.2。

**實例1.39. 合成4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸(I-116)**。



【0383】 4-氟-3-(1H-咪唑-5-甲醯胺基)苯甲酸甲酯(X-1357A1)。在室溫下於氮氣下向1H-咪唑-5-甲酸(2.00 g, 17.84 mmol)於DMF (20 mL)中之攪拌溶液中添加HATU (10.10 g, 26.77 mmol)及DIPEA (9.1 mL, 53.54 mmol)。在相同溫度下攪拌10分鐘後，添加3-胺基-4-氟苯甲酸甲酯(3.01 g, 17.84 mmol)且在110°C下加熱所得混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用鹽水(250 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:0作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈灰白色固體狀之4-氟-3-(1H-咪唑-5-甲醯胺基)苯甲酸甲酯(X-1357A1) (3.00 g, 42%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 264.0。

【0384】 4-側氧基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1357A2)。在室溫下於氮氣下向4-氟-3-(1H-咪唑-5-甲醯胺基)苯甲酸甲酯(X-1357A1) (1.50 g, 5.70 mmol)於DMSO (15 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸銨(5.60 g, 17.11 mmol)。在110°C下加熱反應混合物2小時。將反應

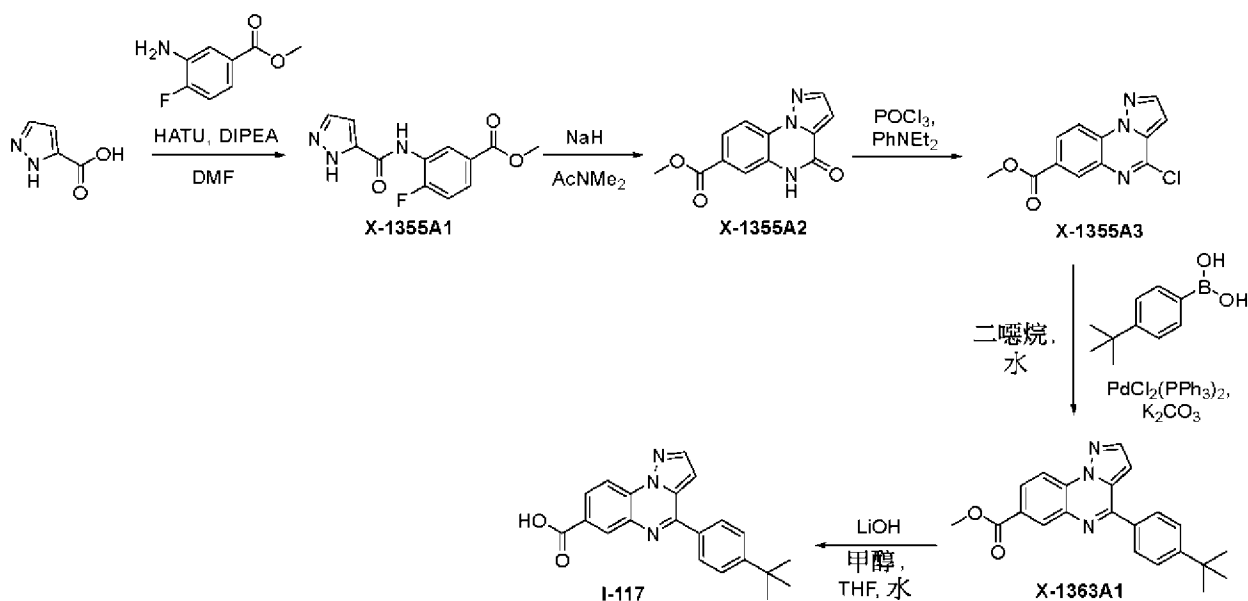
混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之4-側氧基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1357A2**) [1.40 g, 98% (粗製)]，其未經進一步純化即進行下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 244.05。

**【0385】 4-氯咪唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1357A3)**。在0°C下向4-側氧基-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1357A2**) (1.40 g, 5.76 mmol)於N, N-二乙基苯胺(0.8 mL)中之攪拌溶液中添加POCl<sub>3</sub> (15 mL)，且在110°C下攪拌所得反應混合物12小時。將反應混合物緩慢傾倒至冰水(100 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥所收集之有機物且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之4-氯咪唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1357A3**) (0.800 g, 36%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 261.9/[MH+2]<sup>+</sup> 263.9。

**【0386】 4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1357A4)**。在室溫下於氮氣下向4-氯咪唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1357A3**) (0.200 g, 0.76 mmol)於DMSO (3 mL)中之攪拌溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.264 g, 1.91 mmol)、6-氮雜螺[2.5]辛烷(1.200 g, 0.91 mmol)及KI (0.012 g, 0.07 mmol)，且在110°C下攪拌所得混合物2小時。用水(20 mL)稀釋反應物且用乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→2:3純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1357A4**) (0.090 g, 35%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 337.1。

【0387】 4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸(I-116)。在室溫下向4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1357A4) (0.090 g, 0.26 mmol)於THF-水混合物(4:1; 4.0 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.033 g, 0.80 mmol), 且在65°C下加熱所得反應混合物1小時。冷卻至室溫後, 在減壓下濃縮反應混合物, 用1N HCl水溶液酸化(pH約2-3), 且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌固體殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。用正戊烷濕磨所獲得之固體且在高真空下乾燥, 得到呈灰白色固體狀之4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸(I-116) (0.020 g, 23%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9.20 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79-7.77 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.90-3.89 (t, *J*=4.8 Hz, 4H), 1.51-1.48 (t, *J*=4.8 Hz, 4H), 0.40 (s, 4H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 323.1。

實例 1.40. 合成 4-(4-(三級丁基)苯基)吡唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸(I-117)。



【0388】 4-氟-3-(1H-吡唑-5-甲醯胺基)苯甲酸甲酯(X-1355A1)。在室溫下於氮氣氛圍下向1H-吡唑-5-甲酸(1.00 g, 8.92 mmol)於DMF (20

mL)中之攪拌溶液中添加HATU (5.00 g, 13.15 mmol)、N, N-二異丙基乙胺(2.870 g, 22.24 mmol)。在相同溫度下攪拌5分鐘後，將3-胺基-4-氟苯甲酸甲酯(0.600 g, 3.55 mmol)添加至反應溶液中且在100°C下攪拌反應物16小時。將反應混合物冷卻至室溫，用冰水(100 mL)稀釋粗物質且用含10%甲醇之二氯甲烷(200 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物，過濾且在減壓下濃縮。將此粗物質與相同方式製備之(1.0 g)混合，且藉由矽膠管柱層析，使用甲醇-二氯甲烷 = 0:1→1:9作為梯度純化合併之批次，得到呈灰白色固體狀之4-氟-3-(1H-吡啶-5-甲醯胺基)苯甲酸甲酯(**X-1355A1**) (1.30 g, 28%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 264.0。

**【0389】 4-側氧基-4,5-二氫吡啶并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1355A2)**。在室溫下於氮氣下向4-氟-3-(1H-吡啶-5-甲醯胺基)苯甲酸甲酯(**X-1355A1**) (1.30 g, 4.94 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸銨(4.000 g, 12.30 mmol)，且在110°C下攪拌所得混合物6小時。將反應混合物冷卻至室溫，用冰水(100 mL)稀釋粗物質且用含10%甲醇之二氯甲烷(200 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物，過濾且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由矽膠管柱層析，使用甲醇-二氯甲烷 = 0:1→1:9作為 梯度進行純化，得到呈棕色固體狀之4-側氧基-4,5-二氫吡啶并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1355A2**) (0.500 g, 42%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 243.9。

**【0390】 4-氯吡啶并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1355A3)**。在0°C下於氮氣下向4-側氧基-4,5-二氫吡啶并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1355A2**) (0.500 g, 2.05 mmol)於N, N-二乙基苯胺(0.50 mL, 3.14 mmol)中之攪拌溶液中添加POCl<sub>3</sub> (3.5 mL)，且在110°C下加熱所得混合物16小

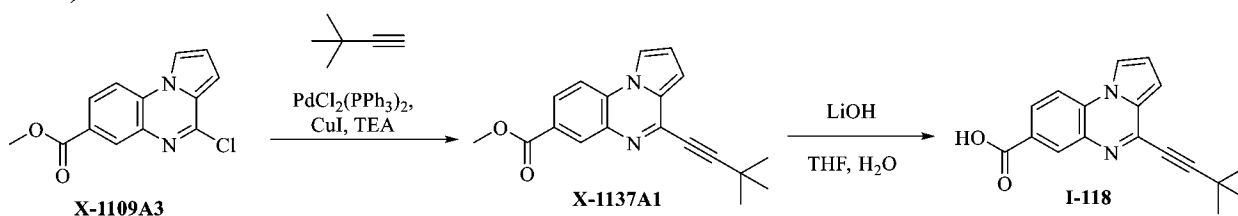
時。冷卻至室溫後，將反應混合物緩慢傾倒至冰水(50 mL)中且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌所獲得之固體殘餘物直至中性(pH約6-7)且在高真空下乾燥，得到呈黃色固體狀之4-氯吡啶并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1355A3**) (0.150 g, 28%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 262.0/[MH+2]<sup>+</sup> 264.0。

**【0391】 4-(4-(三級丁基)苯基)吡啶并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1355A4)**。在室溫下於氮氣下向4-氯吡啶并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1355A3**) (0.140 g, 0.53 mmol)於1,4-二噁烷-水混合物(3:1, 3 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(0.222 g, 1.60 mmol)及(4-(三級丁基)苯基)硼酸(0.120 g, 0.67 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.011 g, 0.01 mmol)，且在90°C下加熱所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋粗物質且用乙酸乙酯(50 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→3:7作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)吡啶并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1355A4**) (0.100 g, 52%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 360.2。

**【0392】 4-(4-(三級丁基)苯基)吡啶并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸(I-117)**。在室溫下向4-(4-(三級丁基)苯基)吡啶并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1355A4**) (0.100 g, 0.27 mmol)於THF-水混合物(4:1; 3 mL)、甲醇(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.035 g, 0.83 mmol)，且在70°C下加熱所得反應混合物2小時。冷卻至室溫後，用1N HCl水溶液酸化反應混合物(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌分離之固體直至pH變為中性(pH約6-7)。用乙醚(20 mL)濕磨所獲得之固體且在減壓下乾燥所得殘餘物，得到呈灰白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)吡

啞并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-117**) (0.050 g, 52%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.35 (br. s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.54-8.52 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.41-8.40 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.28-8.26 (dd, *J*=8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.09-8.07 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.66-7.64 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.36-7.35 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 346.1。

**實例1.41. 合成4-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-118)。**



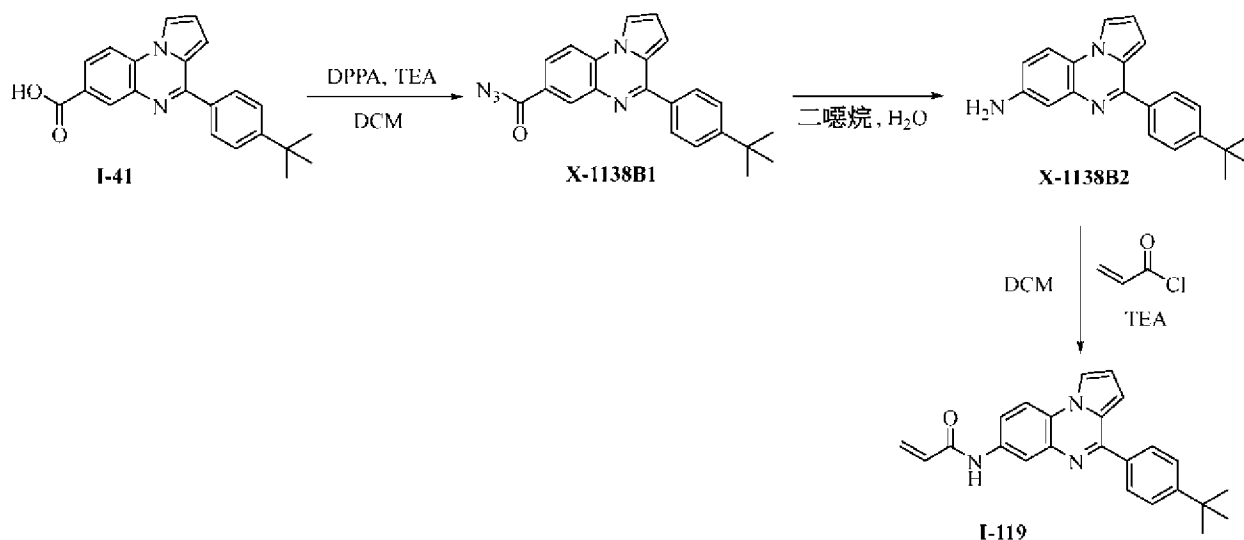
**【0393】 4-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1137A1)。**在室溫下於氮氣下向4-氯吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(0.500 g, 8.52 mmol)於TEA (20 mL)中之攪拌溶液中添加3,3-二甲基丁-1-炔(2.09 g, 25.56 mmol)。將反應混合物脫氣(藉由吹掃氮氣) 30分鐘，接著依序添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.294 g, 0.42 mmol)、CuI (0.08 g, 0.42mmol)，且在100°C下加熱所得混合物4小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 → 1:0作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之4-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1137A1) (0.350 g, 70%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 307.6。

**【0394】 4-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-118)。**在室溫下於氮氣下向4-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡咯并[1,2-a]



喹噁啉-7-甲酸甲酯(0.350 g, 1.14 mmol)於THF-水-MeOH混合物(2:1:1, 10 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.240 g, 5.72 mmol), 且在70°C下加熱所得反應混合物2小時。冷卻至室溫後, 在減壓下濃縮反應混合物, 用水(20 mL)稀釋粗物質且用乙酸乙酯(20 x 2 mL)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌所獲得之殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)且在高真空下乾燥, 得到呈白色固體狀之4-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-118) (0.200 g, 56%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.28 (br, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.42-8.38 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.13-8.10 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 1.41 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 293.1。

**實例1.42. 合成N-(4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)丙烯醯胺(I-119)。**



**【0395】 4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-羰基疊氮化物(X-1138B1)。**在室溫下於氮氣下向4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-41) (1.00 g, 2.90 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之攪拌溶

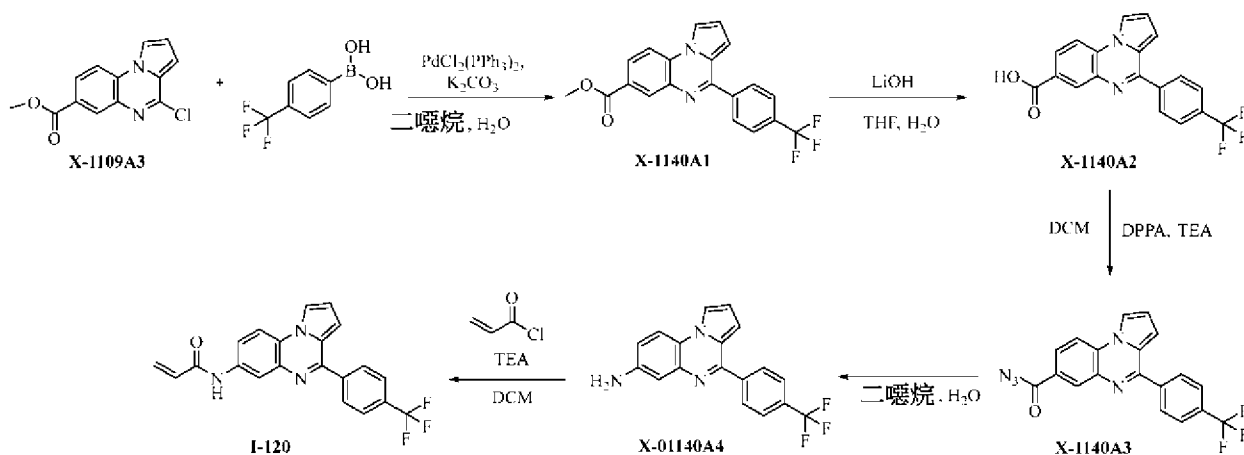
液中添加三乙胺(0.294 g, 2.90 mmol)。在相同溫度下攪拌5分鐘後，將二苯基磷醯基疊氮化物(0.799 g, 2.90 mmol)添加至所得溶液中且在室溫下繼續攪拌16小時。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用二氯甲烷(100 mL x 2)萃取。用鹽水(150 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈黃色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-羰基疊氮化物(**X-1138B1**) (0.980 g, 91%)。MS:  $[\text{MH}]^+$  370.2。

**【0396】 4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-胺 (X-1138B2)**。將4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-羰基疊氮化物(**X-1138B1**) (0.980 g, 2.65 mmol)於1,4-二噁烷-水(9:1; 10 mL)中之攪拌溶液在100°C下攪拌2小時。在真空中濃縮反應混合物，得到粗物質，將其藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 1.5:1→1.8:1作為梯度進行純化，得到呈白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-胺(**X-1138B2**) (0.100 g, 13%)。MS:  $[\text{MH}]^+$  316.1。

**【0397】 N-(4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)丙烯醯胺 (I-119)**。在0°C下於氮氣下向4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-胺(**X-1138B2**) (0.090 g, 0.28 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.043 g, 0.42 mmol)。在相同溫度下攪拌5分鐘後，將丙烯醯氯(0.025 g, 0.28 mmol)添加至反應溶液中且在0°C下攪拌15分鐘。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用二氯甲烷(20 mL x 3)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由用正戊烯(50 mL)及乙醚(50 mL)濕磨純化所獲得之粗物質，得到呈灰白色固體狀之N-(4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)丙烯醯

胺(I-119) (0.030 g, 28%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.43 (br. s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.97-7.95 (d, *J*=8.4, 2H), 7.84-7.83 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.62-7.60 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.05-7.04 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 6.97-6.96 (d, *J*=2.8 Hz, 1H) 6.53-6.46 (dd, *J*=16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.34-6.30 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 5.83-5.80 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 370.1。

實例1.43. 合成N-(4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)丙烯醯胺(I-120)。



【0398】 4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1140A1)。在室溫下於氮氣下向4-氯吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1109A3) (1.00 g, 3.84 mmol)於1,4-二噁烷-水混合物(3:1, 18 mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(1.020 g, 5.38 mmol)及碳酸鉀(1.590 g, 11.53 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.080 g, 0.11 mmol)，且在110°C下加熱所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 =

0:1→1:9作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1140A1**) (1.20 g, 95%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 371.6。

**【0399】 4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸 (**X-1140A2**)**。在室溫下向4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1140A1**) (1.200 g, 3.24 mmol)於THF-水混合物(2:1; 20 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.272 g, 6.48 mmol)，且在70°C下加熱所得反應混合物2小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物，用水(20 mL)稀釋粗物質，用1N HCl水溶液酸化(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在高真空下乾燥所獲得之固體，得到呈灰白色固體狀之4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**X-1140A2**) (1.10 g, 95%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 357.6。

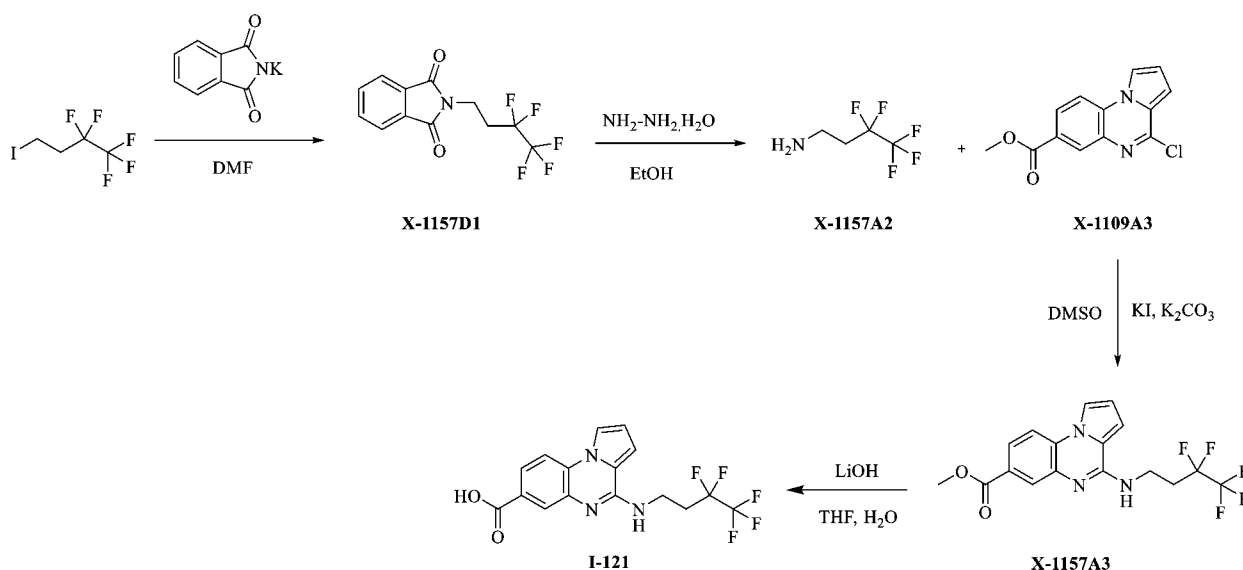
**【0400】 4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-羰基疊氮化物(**X-1140A3**)**。在室溫下於氮氣下向4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**X-1140A2**) (0.920 g, 2.58 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.261 g, 2.58 mmol)。在相同溫度下攪拌5分鐘後，將二苯基磷醯基疊氮化物(0.710 g, 2.58 mmol)添加至所得溶液中且在室溫下繼續攪拌16小時。在真空中濃縮反應混合物，得到呈灰白色固體狀之4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-羰基疊氮化物(**X-1140A3**) [0.950 g, 96% (粗製)]，其未經進一步純化即進行下一步驟。MS: [MH-N<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 354.2。

**【0401】 4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-胺 (**X-****

**1140A4**)。將4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-羰基疊氮化物(**X-1140A3**) (0.950 g, 2.66 mmol)於1,4-二噁烷-水(9:1; 10 mL)中之攪拌溶液在100°C下攪拌2小時。在真空中濃縮反應混合物，得到粗物質，將其藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→3:2作為梯度進行純化，得到呈灰白色固體狀之4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-胺(**X-1140A4**) (0.210 g, 24%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 328.6。

**【0402】 N-(4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)丙烯醯胺(I-120)**。在室溫下於氮氣下向4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-胺(**X-1140A4**) (0.200 g, 0.61 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.092 g, 0.91 mmol)。在相同溫度下攪拌5分鐘後，將丙烯醯氯(0.055 g, 0.61 mmol)添加至反應溶液中且在0°C下攪拌15分鐘。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用二氯甲烷(20 mL × 3)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC，使用含0.1%甲酸之水-乙腈作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈黃色固體狀之N-(4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)丙烯醯胺(**I-120**) (0.025 g, 6%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.54(s, 1H) 8.54 (s, 1H), 8.42-8.41 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.34-8-31 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.96-7.94 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.88-7.86 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.06-7.05 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.54-6.48 (dd, *J*=16.8, 10.0 Hz, 1H) 6.34-6.30 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.82-5.79 (d, *J*=11.6 Hz, 1H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 382.1。

**實例1.44. 合成4-((3,3,4,4,4-五氟丁基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-121)。**



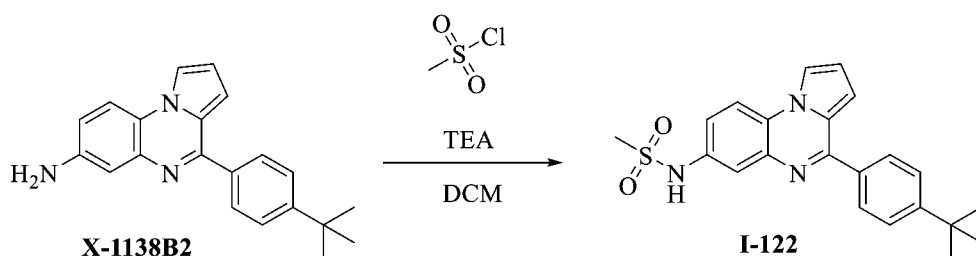
【0403】 2-(3,3,4,4,4-五氟丁基)異吲哚啉-1,3-二酮(X-1157D1)。在室溫下將1,3-二側氧基異吲哚啉-2-化鉀(1.00 g, 5.40 mmol)添加至1,1,1,2,2-五氟-4-碘丁烷(1.50 g, 5.49 mmol)於DMF (8 mL)中之攪拌溶液中，且在80°C下加熱所得混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，將粗物質傾倒至水(100 mL)中且用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:4作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈白色固體狀之2-(3,3,4,4,4-五氟丁基)異吲哚啉-1,3-二酮(X-1157D1) (0.250 g, 70%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 294.1。

【0404】 3,3,4,4,4-五氟丁-1-胺(X-1157A2)。在室溫下將水合肼(0.047 g, 0.950 mmol)添加至2-(3,3,4,4,4-五氟丁基)異吲哚啉-1,3-二酮(X-1157D1) (0.250 g, 0.87 mmol)於乙醇(2 mL)中之攪拌溶液中，且在70°C下加熱所得混合物2小時。經矽藻土床過濾反應混合物，用乙酸乙酯洗滌且在減壓下濃縮所收集之濾液，得到呈灰白色固體狀之3,3,4,4,4-五氟丁-1-胺(X-1157D2) [0.230 g, 定量(粗製)]。所獲得之粗物質足夠純而未經進一步純化即進行下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 164.0。

【0405】 4-((3,3,4,4,4-五氟丁基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1157A3)。在室溫下於氮氣下將碳酸鉀(0.398 g, 2.88 mmol)及碘化鉀(0.032 g, 0.19 mmol)依序添加至4-氯吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1109A3) (0.250 g, 0.96 mmol)及3,3,4,4,4-五氟丁-1-胺(X-1157A2) (0.376 g, 2.3 mmol)於DMSO (3 mL)中之攪拌溶液中，且在100°C溫度下加熱反應混合物16小時。用水(120 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL X 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:4作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈黃色固體狀之4-((4,4,4-三氟丁基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1157A3) (0.120 g, 22%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 388.0。

【0406】 4-((3,3,4,4,4-五氟丁基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-121)。在室溫下將單水合氫氧化鋰(0.038 g, 0.89 mmol)添加至4-((3,3,4,4,4-五氟丁基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1157A3) (0.115 g, 0.38 mmol)於THF-水混合物(3:1, 4 mL)中之攪拌溶液中。在70°C下加熱反應混合物2小時。用水(50 mL)稀釋反應物，用1N HCl水溶液酸化(pH約3-4)且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈白色固體狀之4-((3,3,4,4,4-五氟丁基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-121) (0.030 g, 26%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.82 (br, 1H), 8.276-8.272 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.11-8.09 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.023-8.020 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.79-7.74 (m, 2H), 7.049-7.040 (m, 1H), 6.79-6.77 (t, *J*=3.2 Hz, 1H), 3.84-3.79 (q, *J*= 6.4 Hz, 2H), 2.73-2.63 (m, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 374.0。

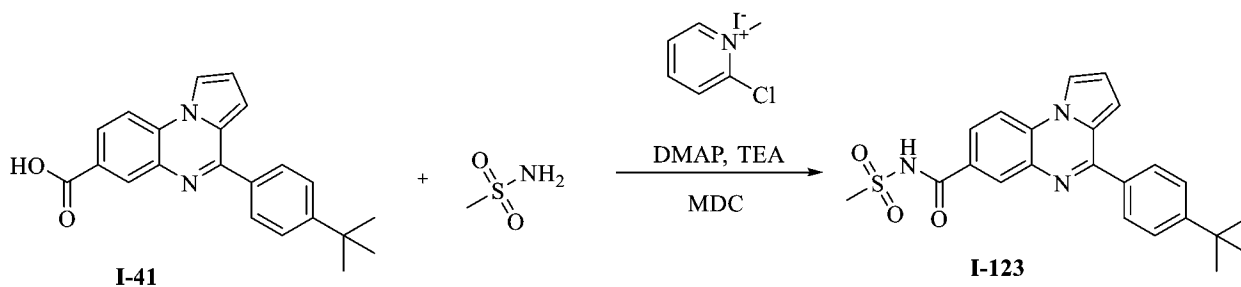
實例1.45. 合成N-(4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)甲烷磺醯胺(I-122)。



【0407】 在0°C下於氮氣下向4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2a]喹噁啉-7-胺(X-1138B2) (0.045 g, 0.14 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.017 g, 0.17 mmol)及甲烷磺醯氯(0.016 g, 0.14 mmol)，且在相同溫度下攪拌15分鐘。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用二氯甲烷(20 mL × 3)萃取。用1N HCl水溶液(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→2:3作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之N-(4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)甲烷磺醯胺(I-122) (0.035 g, 62%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.97 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.32-8.30 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.97-7.95 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.76-7.75 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.62-7.60 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.45-7.43 (dd, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.06-7.05 (d, *J*=3.6 Hz, 1H) 6.98-6.97 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 394.2。

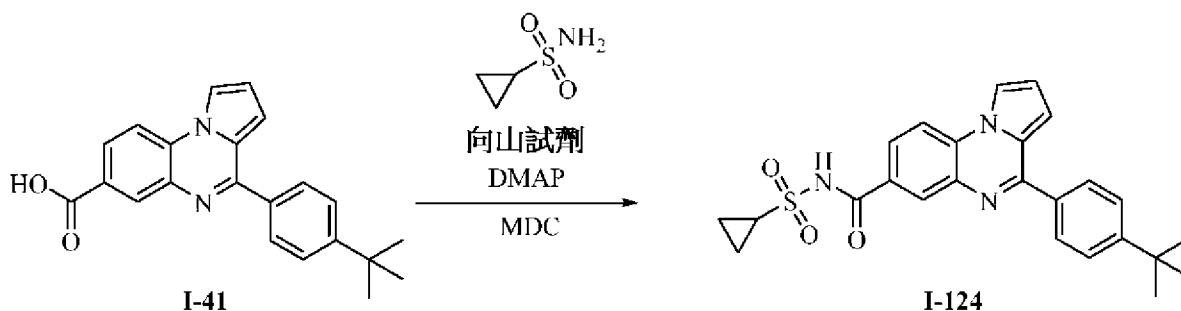
實例1.46. 合成4-(4-(三級丁基)苯基)-N-(甲基磺醯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯胺(I-123)。





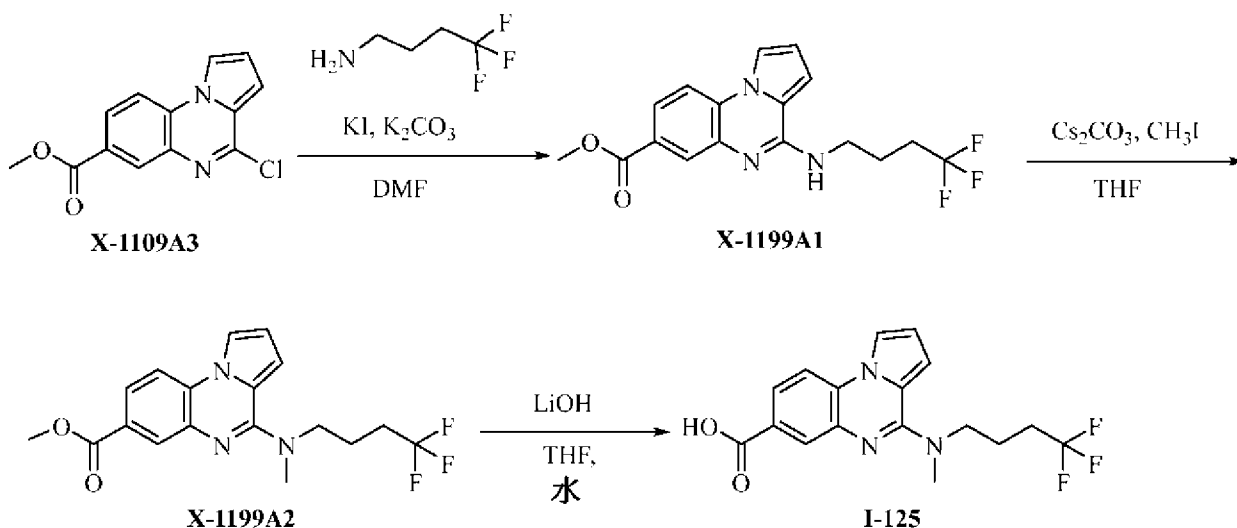
【0408】 在室溫下於氮氣下向4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-41) (0.100 g, 0.29 mmol)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液中依序添加碘化2-氯-1-甲基吡啶-1-鎊(0.089 g, 0.34 mmol)、DMAP (0.020 g, 0.014 mmol)及甲烷磺醯胺(0.055 g, 0.58 mmol)。在相同溫度下攪拌10分鐘後，添加TEA (0.12 mL, 0.87 mmol)且在室溫下繼續攪拌2小時。將反應混合物緩慢傾倒於水(10 mL)中且用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)-N-(甲基磺醯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯胺(I-123) (0.060 g, 33%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.55 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.29-8.20 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.16-8.13 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.01-7.97 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.64-7.60 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.08-7.06 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 2.92 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 422.1。

實例1.47. 合成4-(4-(三級丁基)苯基)-N-(環丙基磺醯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯胺(I-124)。



【0409】 在室溫下於氮氣下向4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-41**) (0.150 g, 0.43 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中分別添加4-二甲基胺基吡啶(0.003 g, 0.02 mmol)、環丙烷磺醯胺(0.033 g, 0.34 mmol)及向山試劑(Mukaiyama reagent) (0.070 g, 0.57 mmol)。在相同溫度下攪拌15分鐘後，添加三乙胺(0.088 g, 0.87 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物1小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用二氯甲烷(25 mL × 2)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用水-乙腈 = 1:0→7:3作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)-N-(環丙基磺醯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯胺(**I-124**) (0.070 g, 36%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.30 (br. s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.53-8.52 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.47-8.44 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.15-8.12 (dd, *J*=8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.99-7.97 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.64-7.61 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.15-7.14 (d, *J*=3.6 Hz, 1H) 7.07-7.05 (m, 1H), 3.18 (br. s, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.18-1.14 (m, 4H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 448.3。

實例1.48. 合成4-(甲基(4,4,4-三氟丁基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-125**)。

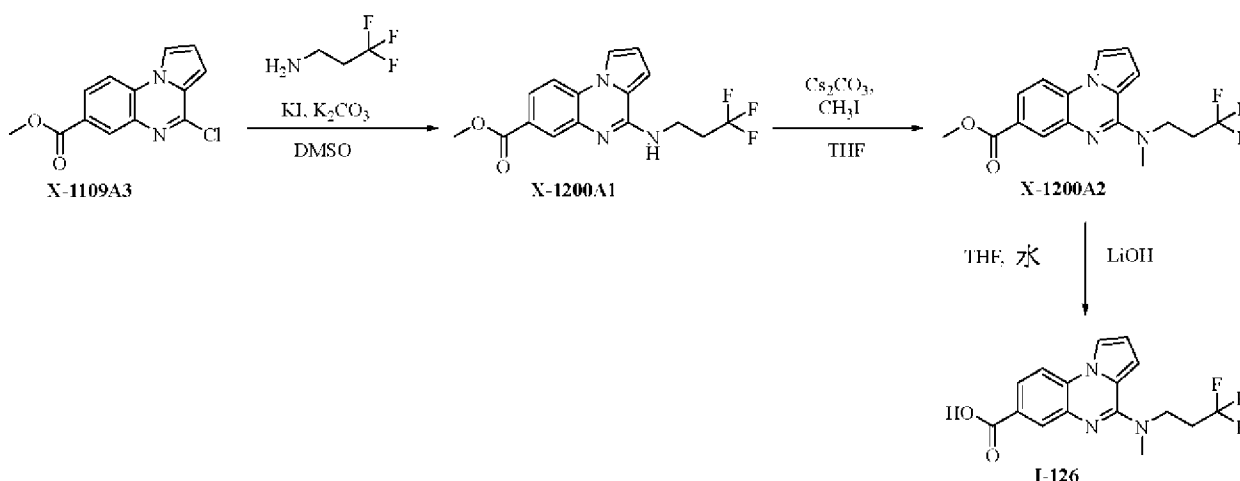


【0410】 4-((4,4,4-三氟丁基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯 (X-1199A1)。在室溫下於氮氣下向4-氯吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯 (X-1109A3) (0.500 g, 1.92 mmol)及4,4,4-三氟丁-1-胺鹽酸鹽(0.376 g, 2.30 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(0.664 g, 4.80 mmol)及碘化鉀(0.032 g, 0.19 mmol)，且在90°C下攪拌所得混合物16小時。冷卻至室溫後，將反應混合物傾倒於水(50 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:0作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈灰白色固體狀之4-((4,4,4-三氟丁基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1199A1) (0.930 g, 60%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 352.1。

【0411】 4-(甲基(4,4,4-三氟丁基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1199A2)。在室溫下於氮氣下向4-((4,4,4-三氟丁基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1199A1) (0.300 g, 0.85 mmol)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.833 g, 2.56 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加CH<sub>3</sub>I (0.200 mL, 2.39 mmol)，且在80°C下攪拌所得混合物32小時。冷卻至室溫後，用水(150 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮，得到粗物質，將其藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度進行純化，得到呈棕色黏性固體狀之4-(甲基(4,4,4-三氟丁基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1199A2)及4-(甲基(4,4,4-三氟丁基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸之混合物(I-125) (0.101 g, 32%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 366.1/[MH-14]<sup>+</sup> 352.1。

【0412】 4-(甲基(4,4,4-三氟丁基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸 (**I-125**)。在室溫下將單水合氫氧化鋰(0.034 g, 0.82 mmol)添加至4-(甲基(4,4,4-三氟丁基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1199A2**) (0.100 g, 0.27 mmol)於THF-水混合物(2.5:1; 5.0 mL)中之攪拌溶液中，且在70°C下加熱所得反應混合物1小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物，用水(30 mL)稀釋且用乙酸乙酯(30 mL)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)，且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌分離之固體直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)，且藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度進行純化，得到呈灰白色固體狀之4-(甲基(4,4,4-三氟丁基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-125**) (0.070 g, 73%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.87 (s, 1H), 8.37-8.36 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.12-8.09 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.97-7.96 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.72-7.69 (dd, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.10-7.09 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 6.85-6.83 (t, *J*=3.2 Hz, 1H), 3.84-3.81 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.41-2.34 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 2H); MS: [MH]<sup>+</sup> 352.1。

實例1.49. 合成4-(甲基(3,3,3-三氟丙基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸 (**I-126**)。



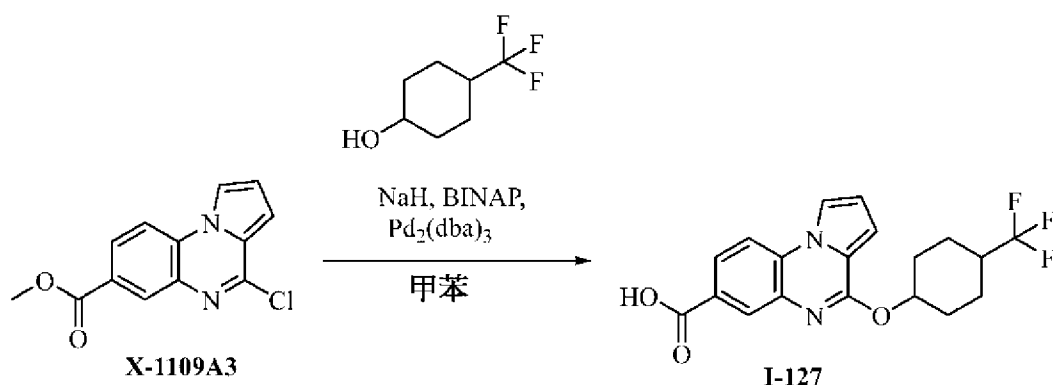
【0413】 4-((3,3,3-三氟丙基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯 (X-1200A1)。在室溫下於氮氣下向4-氯吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯 (X-1109A3) (0.650 g, 2.50 mmol)及3,3,3-三氟丙-1-胺鹽酸鹽(0.370 g, 2.50 mmol)於DMSO (5 mL)中之攪拌溶液中依序添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.03 g, 7.50 mmol)及KI (0.041 g, 0.25 mmol), 且在100°C下加熱所得混合物16小時。冷卻至室溫後, 將反應混合物傾倒至水(50 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:0作為梯度純化所獲得之粗物質, 得到呈黃色固體狀之4-((3,3,3-三氟丙基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1200A1) (0.500 g, 70%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 338.06。

【0414】 4-(甲基(3,3,3-三氟丙基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1200A2)。在室溫下於氮氣下向4-((3,3,3-三氟丙基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1200A1) (0.300 g, 0.89 mmol)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.867 g, 2.30 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加CH<sub>3</sub>I (1.26 mL, 8.90 mmol), 且在80°C下加熱所得反應混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫, 用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:0作為梯度純化分離之粗物質, 得到呈黃色固體狀之4-(甲基(3,3,3-三氟丙基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1200A2) (0.120 g, 38%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 352.0。

【0415】 4-(甲基(3,3,3-三氟丙基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(I-126)。在室溫下於氮氣下向4-(甲基(3,3,3-三氟丙基)胺基)吡咯并[1,2-

a] 喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1200A2**) (0.120 g, 0.34 mmol) 於 THF-水混合物 (3:1 ; 12 mL) 中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰 (0.043 g, 1.02 mmol), 且在 70°C 下加熱所得反應混合物 2 小時。冷卻至室溫後, 在減壓下濃縮反應混合物, 用水 (30 mL) 稀釋, 且用乙酸乙酯 (30 x 2 mL) 萃取以移除不需要之有機雜質。用 1N HCl 水溶液酸化水層 (pH 約 2-3) 且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌所獲得之粗物質直至濾液之 pH 變為中性 (pH 約 6-7) 且在高真空下乾燥, 得到呈黃色固體狀之 4-(甲基(3,3,3-三氟丙基)胺基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-126**) (0.070 g, 61%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.90 (br. s, 1H), 8.39-8.38 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.15-8.13 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.97-7.97 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.74-7.72 (dd, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.13-7.12 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 6.86-6.84 (t, *J*=4.0 Hz, 1H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.72-2.79 (m, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 338.1。

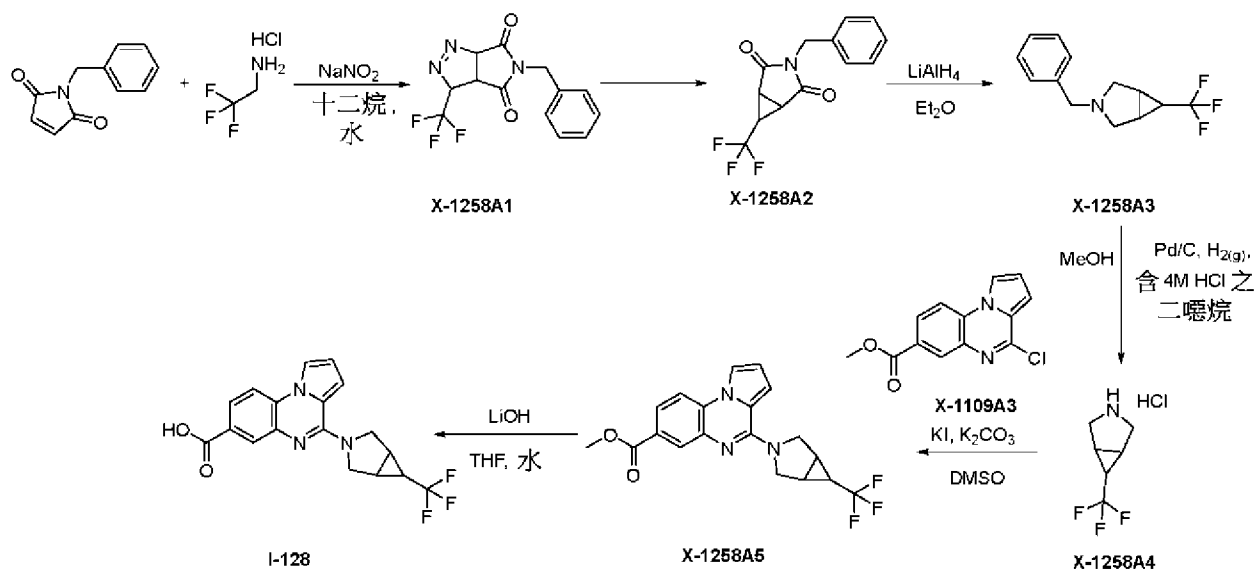
**實例 1.50. 合成 4-((4-(三氟甲基)環己基)氧基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸 (**I-127**)。**



**【0416】** 向 4-(三氟甲基)環己-1-醇 (0.133 g, 0.79 mmol) 於甲苯 (3 mL) 中之攪拌溶液中添加 NaH (乾粉; 0.038 g, 1.58 mmol), 在 0°C 下於氮氣下攪拌 20 分鐘。在另一個小瓶中, 在室溫下將 BINAP (0.020 g, 0.03 mmol) 及 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.013 g, 0.07 mmol) 添加至 4-氯吡咯并[1,2-a]喹噁啉

-7-甲酸甲酯(**X-1109A3**) (0.103 g, 0.39 mmol)於甲苯(3 mL)中之攪拌溶液中，且將所得混合物脫氣(藉由吹掃氮氣) 20分鐘。在室溫下於氮氣下將此反應混合物添加至先前製備之NaH溶液中，且在70°C下加熱所得懸浮液16小時。冷卻至室溫後，將反應混合物傾倒至水(50 mL)中且用乙酸乙酯(75 mL × 3)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC，使用乙腈-含0.05% NH<sub>3</sub>之水 = 0:1→1:0作為梯度純化粗產物，得到呈棕色固體狀之4-((4-(三氟甲基)環己基)氧基)吡咯并[1,2-a]喹啉-7-甲酸之非鏡像異構物混合物(**I-127**) (0.030 g, 7%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.09 (br. s, 2H), 8.44 (s, 2H), 8.29-8.27 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.17-8.14 (d, *J*=10.0 Hz, 2H), 7.95-7.93 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.95-6.87 (m, 4H), 5.60 (br. s, 1H), 5.33-5.29 (m, 1H), 2.32-2.29 (d, *J*=11.6 Hz, 2H), 2.20-2.17 (d, *J*=11.6 Hz, 2H), 2.00-1.97 (d, *J*=11.6 Hz, 2H), 1.81-1.51 (m, 10H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 379.0。

**實例1.51. 合成4-(6-(三氟甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)吡咯并[1,2-a]喹啉-7-甲酸鹽酸鹽(**I-128**)。**



**【0417】 5-苯甲基-3-(三氟甲基)-3a,6a-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-**

**4,6(3H,5H)-二酮(X-1258A1)**。在室溫下於氮氣下，經30分鐘之時段經由壓力平衡器滴液漏斗將2,2,2-三氟乙-1-胺鹽酸鹽(7.240 g, 53.38 mmol)於水(15 mL)中之溶液緩慢添加至亞硝酸鈉(3.680 g, 53.34 mmol)於水-十二烷(1:1; 30 mL)中之攪拌混合物中。添加後，在室溫下經由乾燥(MgSO<sub>4</sub>)捕集器用氮氣將所形成之CF<sub>3</sub>CHN<sub>2</sub>逐漸吹入1-苯甲基-1H-吡咯-2,5-二酮(2.000 g, 10.68 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之攪拌溶液中。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈灰白色固體狀之5-苯甲基-3-(三氟甲基)-3a,6a-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-4,6(3H,5H)-二酮(**X-1258A1**) (3.000 g, 65%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.34-7.23 (m, 5H), 6.42-6.39 (dd, *J*=2.8, 8.4 Hz, 1H), 6.19-6.17 (m, 1H), 4.54-4.44 (m, 2H), 3.60-3.56 (m, 1H)。

**【0418】 3-苯甲基-6-(三氟甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,4-二酮(X-1258A2)**。將5-苯甲基-3-(三氟甲基)-3a,6a-二氫吡咯并[3,4-c]吡啶-4,6(3H,5H)-二酮(**X1258A1**) (3.000 g, 10.10 mmol)在150°C下於真空下在油浴中加熱7小時。觀測到N<sub>2</sub>放熱釋出。將所形成之粗物質溶解於二氯甲烷(150 mL)中，用5% KMnO<sub>4</sub>水溶液(100 mL)洗滌且用水(150 mL)洗滌。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取出物，過濾且在真空下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯:己烷 = 0:1→5:5作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之3-苯甲基-6-(三氟甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,4-二酮(**X-1258A2**) (2.800 g, 65%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.30 (m, 5H), 4.54 (s, 2H), 2.81-2.80 (d, *J*=2.8 Hz, 2H), 2.26-2.23 (m, 1H)。

**【0419】 3-苯甲基-6-(三氟甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷(X-1258A3)**。在0°C下於氮氣下向3-苯甲基-6-(三氟甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2,4-二酮(0.800 g, 2.97 mmol) (**X-1258A2**)於乙醚(10 mL)中之攪拌



溶液中添加氫化鋰鋁溶液(2M, 於THF中; 3.80 mL, 7.43 mmol), 且在40°C下攪拌所得溶液2小時。將反應物冷卻至室溫且用冰冷水(50 mL)淬滅且用乙酸乙酯(50 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物, 過濾且在真空下濃縮, 得到呈黃色油狀之3-苯甲基-6-(三氟甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷(**X-1258A3**) (0.600 g, 84%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.25 (m, 5H), 3.61 (s, 2H), 3.04-3.02 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 2.40-2.38 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 2.04-2.03 (m, 1H), 1.77 (s, 1H)。

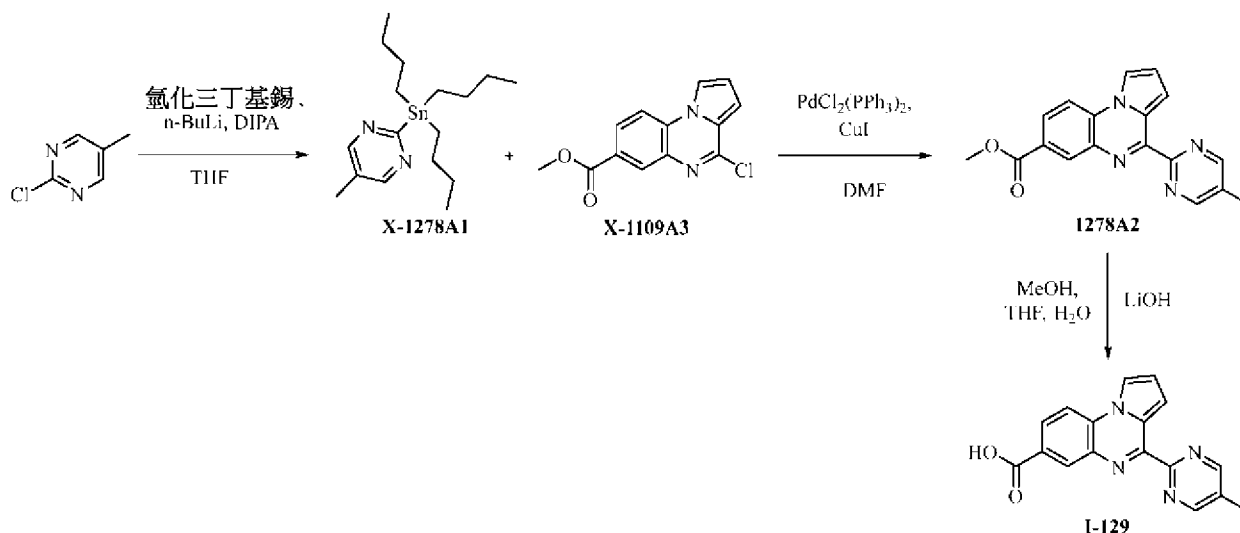
**【0420】 6-(三氟甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷鹽酸鹽(X-1258A4)。**在室溫下向3-苯甲基-6-(三氟甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷(**X-1258A3**) (0.280 g, 1.16 mmol)於甲醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加10% Pd/C (0.100 g)。在室溫下於氣球壓力下氫化所得反應混合物3小時。經矽藻土床過濾反應混合物; 在真空下濃縮濾液。在0°C下向溶解於二氯甲烷(7 mL)中之此所得粗物質中添加(含4M HCl之1, 4-二噁烷) (0.5mL), 且在0°C至室溫下攪拌10分鐘。在真空下濃縮反應混合物, 得到呈白色固體狀之6-(三氟甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷鹽酸鹽(**X-1258 A4**) (0.150 g, 86%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 152.06。

**【0421】 4-(6-(三氟甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1258A5)。**在室溫下於氮氣氛圍下向6-(三氟甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷鹽酸鹽(**X-1258A4**) (0.174 g, 0.66 mmol)於DMSO (8 mL)中之攪拌溶液中添加4-氯吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1109A3**) (0.150 g, 0.80 mmol)、碳酸鉀(0.278 g, 2.01 mmol)、碘化鉀(0.033 g, 0.20 mmol)。在100°C下加熱反應物2小時。用水(50 mL)稀釋反應物且用乙酸乙酯(50 mL x 2)萃取, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃

取物，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯:己烷 = 0:1→2:8作為梯度純化粗物質，得到呈灰白色固體狀之4-(6-(三氟甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1258A5**) (0.090 g, 25%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 376.12。

**【0422】 4-(6-(三氟甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸鹽酸鹽(I-128)**。在室溫下向4-(6-(三氟甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1258A5**) (0.070 g, 0.18 mmol)於THF-水混合物(3:1; 5 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.023 g, 0.55 mmol)。在80°C下加熱反應物2小時。在室溫下攪拌反應物且在真空下濃縮。用1N HCl水溶液酸化反應混合物(pH約2-3)，且藉由過濾收集所得沈澱物，用冷水洗滌直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。用己烷(15 mL)濕磨所獲得之固體且在真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之4-(6-(三氟甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸鹽酸鹽(**I-128**) (0.040 g, 46%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.35 (br. s, 1H), 11.69 (br. s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (br. s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.37-4.35 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.12 (br. s, 2H), 2.49 (s, 2H), 2.06 (s, 1H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 362.12。

**實例1.52. 合成4-(5-甲基嘧啶-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-129)。**



【0423】 5-甲基-2-(三丁基錫烷基)嘧啶(X-1278A1)。在0°C下於氮氣下向DIPA (1.50 g, 12.1 mmol)於THF (25 mL)中之攪拌溶液中添加n-BuLi (1.6M, 於己烷中; 19.3 mL, 12.1 mmol), 繼而添加2-氯-5-甲基嘧啶(1.20 g, 9.37 mmol)。在相同溫度下攪拌30分鐘後, 在氮氣下添加氫化三丁基錫(3.20 g, 11.20 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物2小時。用飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(100 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由中性氧化鋁管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→3:7作為梯度純化粗產物, 得到呈黃色油狀之5-甲基-2-(三丁基錫烷基)嘧啶(X-1278A1) (1.10 g, 30%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 385.1。

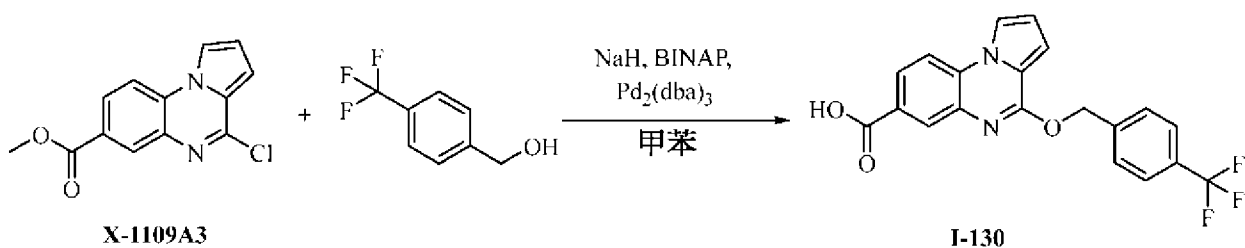
【0424】 4-(5-甲基嘧啶-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1278A2)。在室溫下於氮氣下將5-甲基-2-(三丁基錫烷基)嘧啶(X-1278A1) (0.443 g, 1.73 mmol)添加至4-氯吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1109A3) (0.300 g, 1.15 mmol)於DMF (4 mL)中之攪拌溶液中。將所得混合物脫氣(用氮氣吹掃) 30分鐘, 繼而在相同溫度下添加CuI (0.011g, 0.05 mmol)及PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.080 g, 0.11 mmol), 且在120°C下加熱16小

時。冷卻至室溫後，用飽和酒石酸鉀鈉水溶液(100 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。將分離之粗物質與相同方式製備之另外一個批次合併，且藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化合併之粗物質，得到呈灰白色固體狀之4-(5-甲基嘧啶-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1278A2**) (0.190 g, 25%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 319.1。

**【0425】 4-(5-甲基嘧啶-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-129)。**

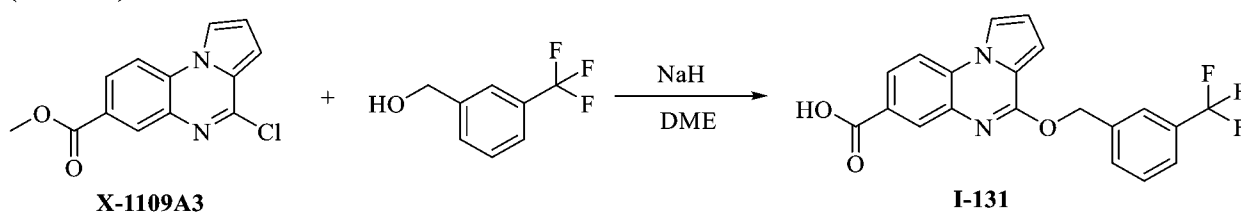
在室溫下將單水合氫氧化鋰(0.031 g, 0.25 mmol)添加至4-(5-甲基嘧啶-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1278A2**) (0.080 g, 0.75 mmol)於THF-水-甲醇混合物(2:1:1, 4 mL)中之攪拌溶液中，且在相同溫度下攪拌2小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(30 mL)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水性部分(pH約4-5)且用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之4-(5-甲基嘧啶-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-129**) (0.045 g, 58%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.16 (br, 1H), 8.95 (s, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.49-8.47 (m, 2H), 8.18-8.16 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.52-7.51 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.08-7.06 (t, *J*=3.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 305.0。

**實例1.53. 合成4-((4-(三氟甲基)苯基)氧基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-130)。**



【0426】 在0°C下向(4-(三氟甲基)苯基)甲醇(0.250 g, 1.42 mmol)於甲苯(3 mL)中之攪拌溶液中添加NaH (60%分散液, 於礦物油中; 0.113 g, 2.84 mmol), 且在70°C下攪拌所得混合物30分鐘。在單獨RB燒瓶中, 在室溫下將BINAP (0.035 g, 0.05 mmol)添加至4-氯吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1109A3**) (0.184 g, 0.70 mmol)於甲苯(18 mL)中之攪拌溶液中, 脫氣(藉由用氮氣吹掃), 繼而添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.013 g, 0.01 mmol), 且在70°C下將所得懸浮液緩慢添加至前溶液中, 且在相同溫度下繼續攪拌16小時。使反應混合物達到室溫, 用水(30 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮, 得到粗物質, 將其藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析, 使用水-乙腈 = 1:0→1:1作為梯度進行純化, 得到呈灰白色固體狀之4-((4-(三氟甲基)苯基)氧基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-130**) (0.040 g, 11%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.37 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.93-7.91 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 4H), 6.95-6.94 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 6.84-6.83 (t, *J*=3.2 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 387.0。

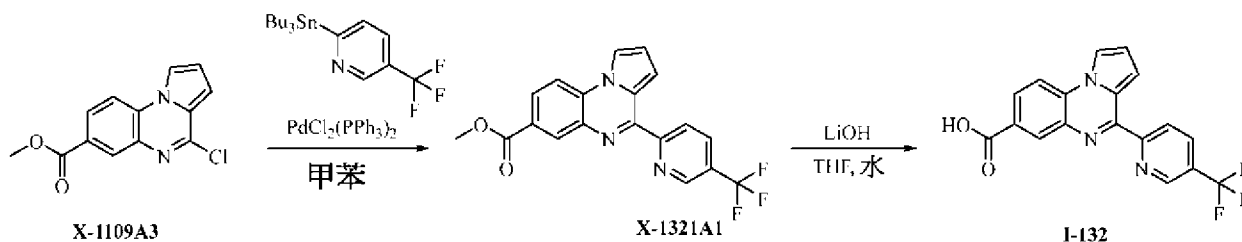
**實例1.54. 合成4-((3-(三氟甲基)苯基)氧基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-131**)。**



【0427】 在0°C下於氮氣下向(3-(三氟甲基)苯基)甲醇(0.203 g, 1.15 mmol)於二甲氧基乙烷(3 mL)中之攪拌溶液中添加 NaH (60%分散液, 於礦物油中; 0.090 g, 2.88 mmol)。在相同溫度下攪拌30分鐘後,

將4-氯吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1109A3) (0.300 g, 1.15 mmol)添加至反應溶液中，且在70°C下攪拌所得混合物16小時。將反應物冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL x 2)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌固體殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)，且藉由製備型HPLC，使用含0.05% NH<sub>3</sub>之水-乙腈作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈白色固體狀之4-((3-(三氟甲基)苯基)氧基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-131) (0.012 g, 3%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.12 (br, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.29-8.27 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98-7.94 (m, 2H), 7.90-7.89 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.73-7.71 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.68 - 7.64 (t, *J*=7.6, 16 Hz, 1H), 7.00-6.99 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.73 (s, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 387.2。

**實例1.55. 合成4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-132)。**

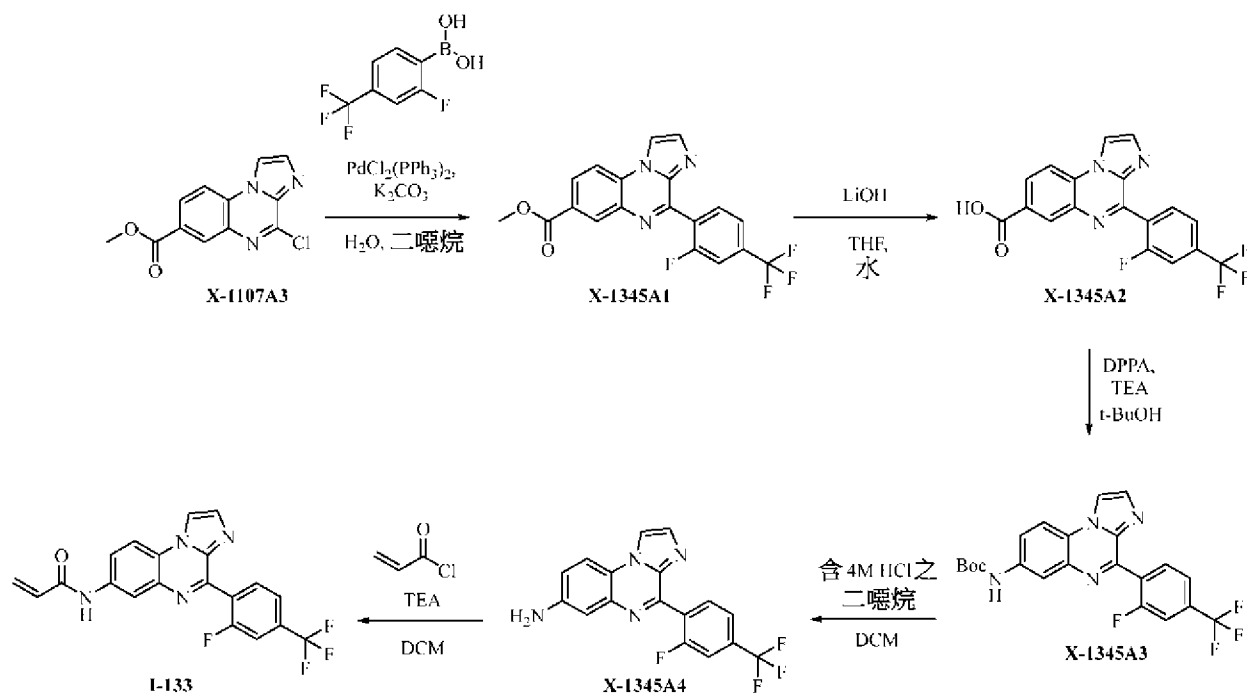


**【0428】 4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1321A1)。**在室溫下於氮氣下將2-(三丁基錫烷基)-5-(三氟甲基)吡啶(0.218 g, 0.49 mmol)添加至4-氯吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(0.100 g, 0.38 mmol)於甲苯(5 mL)中之攪拌溶液中。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 15分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.013 g, 0.01 mmol)，且在密封管中於140°C下加熱所得混合物8小時。冷卻至室溫後，用水(50 mL)稀釋

反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-含0.1% FA之水 = 0:1→1:0作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1321A1**) (0.055 g, 38%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 372.6。

**【0429】 4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-132)**。在室溫下將單水合氫氧化鋰(0.019 g, 0.44 mmol)添加至4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1321A1**) (0.055 g, 0.14 mmol)於THF-水混合物(3:1, 4 mL)中之攪拌溶液中，且在70°C下加熱所得混合物1小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物，用水(30 mL)稀釋粗物質，用1N HCl溶液酸化(pH約3-4)且用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到膠黏固體，將其藉由用正戊烷濕磨進行純化，得到呈黃色固體狀之4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-132**) (0.030 g, 56%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.27 (br, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.73-8.68 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.48-8.46 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.18-8.16 (d, *J*=8.4 Hz, 1H) 7.92-7.91 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.12-7.11 (d, *J*=3.2 Hz, 1H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 358.1。

**實例1.56. 合成N-(4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-基)丙烯醯胺(I-133)**。



【0430】 4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1345A1)。在室溫下於氮氣下向4-氯咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1345A1) (2.50 g, 9.5 mmol)於1,4-二噁烷-水(3:1, 40 mL)中之攪拌溶液中添加(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)硼酸(2.6 g, 12.40 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.0 g, 28.80 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 30分鐘，繼而在相同溫度下添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (2.00 g, 0.30 mmol)，且在100°C下加熱所得混合物1小時。冷卻至室溫後，用水(150 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(100 × 3)萃取。合併有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下蒸餾出溶劑。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 2:3→1:1作為梯度純化粗物質，得到呈黃色固體狀之4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1345A1) (3.20 g, 86%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 390.1。

【0431】 4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(X-1345A2)。在室溫下於氮氣下向4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1345A1) (3.20 g, 8.20 mmol)於THF-水-甲醇混



合物(2:1:0.1 ; 46 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(1.00 g , 24.60 mmol) , 且在60°C下加熱所得反應混合物3小時。冷卻至室溫後, 在減壓下濃縮反應混合物, 用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 x 2 mL)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在高真空下乾燥所獲得之固體, 得到呈灰白色固體狀之4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**X-1345A2**) (2.50 g , 84%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 376.2。

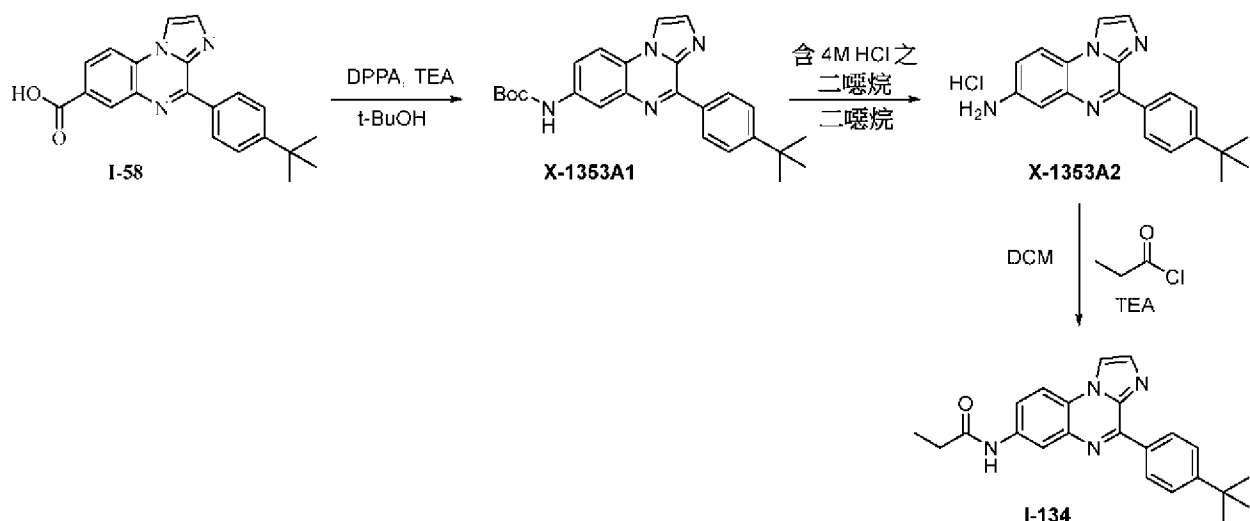
**【0432】** 4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1345A3**)。在室溫下將三乙胺(1.70 g , 13.30 mmol)及DPPA (1.80 g , 6.60 mmol)添加至4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**X-1345A2**) (2.50 g , 6.60 mmol)於*t*-BuOH (220 mL)中之攪拌懸浮液中, 且在100°C下攪拌所得溶液16小時。將反應混合物冷卻至室溫, 用水(200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(150 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 2:3→1:1作為梯度純化所獲得之粗物質, 得到呈黃色固體狀之(4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1345A3**) (0.350 g , 12%)。MS: [M]<sup>+</sup> 446.2。

**【0433】** 4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1345A3**) (0.300 g , 0.67 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加含4M HCl之二噁烷(3 mL), 且在室溫下攪拌反應物1小時。在減壓下濃縮反應混合物, 得到呈灰白色固體狀之4-(2-氟-4-(三氟甲

基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-胺(**X-1345A4**) [0.2 g, 86% (粗製)], 其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: [MH]<sup>+</sup> 347.0。

**【0434】 N-(4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-基)丙烯醯胺(I-133)**。在0°C下於氮氣下向4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-胺(**X-1345A4**) (0.150 g, 0.43 mmol)於DCM (4 mL)中之攪拌溶液中分別添加三乙胺(0.24 g, 1.73 mmol)及丙烯醯氯(0.070 g, 0.52 mmol), 且在相同溫度下繼續攪拌30分鐘。用水(10 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。合併有機萃取物且經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。在減壓下移除溶劑。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 2:3→1:1作為梯度純化粗產物, 得到呈灰白色固體狀之N-(4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-基)丙烯醯胺(**I-133**) (0.100 g, 43%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.58 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.55-8.54 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.45-8.43 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.15-8.11 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.03-8.00 (dd, *J*=8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.95-7.92 (d, *J*=10 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.82-7.80 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.50-6.46 (dd, *J*= 16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.36-6.32 (dd, *J*= 16.8, 1.6 Hz, 1H), 5.85-5.82 (dd, *J*=10.0, 1.6 Hz, 1H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 401.1。

**實例1.57. 合成N-(4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-基)丙醯胺(I-134)。**



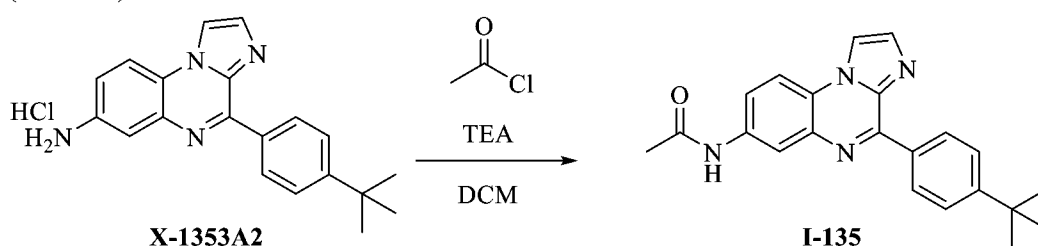
【0435】 4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-基)胺基甲酸三級丁酯(X-1353A1)。在室溫下於氮氣下將三乙胺(0.900 g, 8.60 mmol)及DPPA (2.400 g, 8.60 mmol)添加至4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-58) (2.00 g, 5.80 mmol)於*t*-BuOH (110 mL)中之攪拌懸浮液中，且在100°C下攪拌所得混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫，將反應混合物緩慢傾倒至水(100 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:9 → 3:7作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-基)胺基甲酸三級丁酯(X-1353A1) (1.400 g, 58%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 417.2。

【0436】 4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-胺鹽酸鹽(X-1353A2)。在0°C下向4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-基)胺基甲酸三級丁酯(X-1353A1) (0.500 g, 1.20 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之攪拌溶液中添加含4M HCl之二噁烷(10 mL)，且在室溫下攪拌反應物4小時。在減壓下蒸餾出揮發物，用正己烷濕磨所獲得之粗物質，得到呈灰白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-胺鹽酸鹽(X-

**1353A2)** (4.50 g, 83%)。MS:  $[MH]^+$  317.1。

**【0437】** N-(4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-基)丙醯胺(**I-134**)。在0°C下於氮氣下向4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-胺鹽酸鹽 (**X-1353A2**) (0.250 g, 0.79 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中分別添加三乙胺(0.239 g, 2.37 mmol)及丙醯氯(0.087 g, 0.940 mmol)，且繼續攪拌10分鐘。用水(30 mL)稀釋反應混合物且藉由過濾收集所得沈澱物。用正己烷(50 mL)洗滌固體殘餘物且在真空中乾燥，得到呈灰白色固體狀之N-(4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-基)丙醯胺(**I-134**) (0.180 g, 62%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.26 (s, 1H), 8.82-8.81 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 8.71-8.69 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.48-8.47 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.34-8.32 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.62-7.60 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 2.43-2.38 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.15-1.11 (t, *J*=7.6 Hz, 3H)。MS:  $[MH]^+$  373.2。

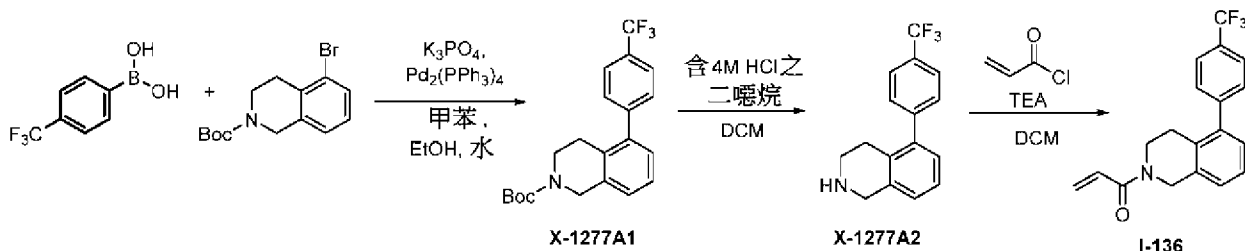
**實例1.58. 合成N-(4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-基)乙醯胺 (**I-135**)。**



**【0438】** 在0°C下於氮氣下向4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-胺鹽酸鹽 (**X-1353A2**) (0.250 g, 0.79 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中分別添加TEA (0.239 g, 2.37 mmol)及乙醯氯(0.074 g, 0.94 mmol)，且繼續攪拌10分鐘。用水(30 mL)稀釋反應混合物且藉由過濾收集所得沈澱物。用正己烷(50 mL)洗滌固體殘餘物且在真空中乾燥，得到

呈白色固體狀之N-(4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹啉-7-基)乙醯胺(I-135) (0.100 g, 35%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.32 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.72-8.70 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 8.47-8.46 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.35-8.32 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83-7.80 (dd, *J*=8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.62-7.60 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 359.2。

**實例1.59. 合成1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮(I-136)。**

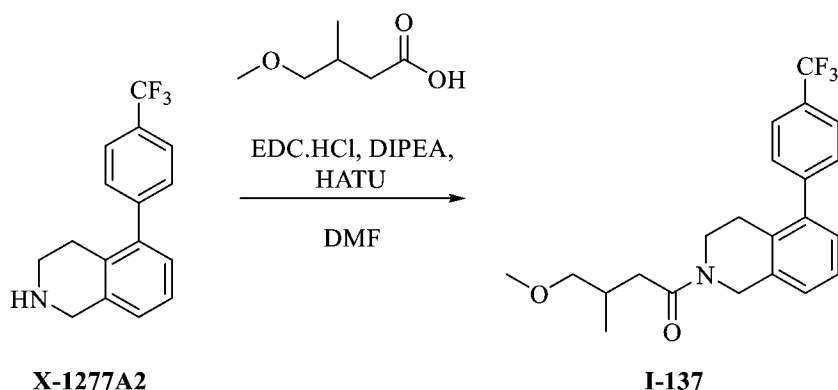


**【0439】 5-(4-(三氟-15-甲基)苯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸三級丁酯(X-1277A1)。**在室溫下於氮氣下向5-溴-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸三級丁酯(1.00 g, 3.20 mmol)於甲苯-乙醇-水混合物(2:2:1, 50 mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三氟-15-甲基)苯基)硼酸(0.670 g, 3.52 mmol)及磷酸三鉀(1.40 g, 6.41 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 15分鐘，繼而添加Pd<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.197 g, 0.16 mmol)，且在100°C下加熱所得混合物1小時。冷卻至室溫後，用水(300 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(300 mL × 2)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。將粗產物與相同方式製備之另外兩個批次合併，且藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 → 1:4作為梯度純化合併之批次，得到呈白色固體狀之5-(4-(三氟-15-甲基)苯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸三級丁酯(X-1277A1) (2.50 g, 70%)。MS: [MH-56]<sup>+</sup> 322.0。

【0440】 5-(4-(三氟-15-甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉(X-1277A2)。在0°C下將含4M HCl之二噁烷(4 mL)添加至5-(4-(三氟-15-甲基)苯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸三級丁酯(X-1277A2) (0.300 g, 0.79 mmol)於DCM (2 mL)中之攪拌溶液中，且在相同溫度下攪拌30分鐘。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈灰白色固體狀之5-(4-(三氟-15-甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉(X-1277A2) [0.225 g, 定量(粗製)]。所獲得之粗物質未經進一步純化即進行下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 278.0。

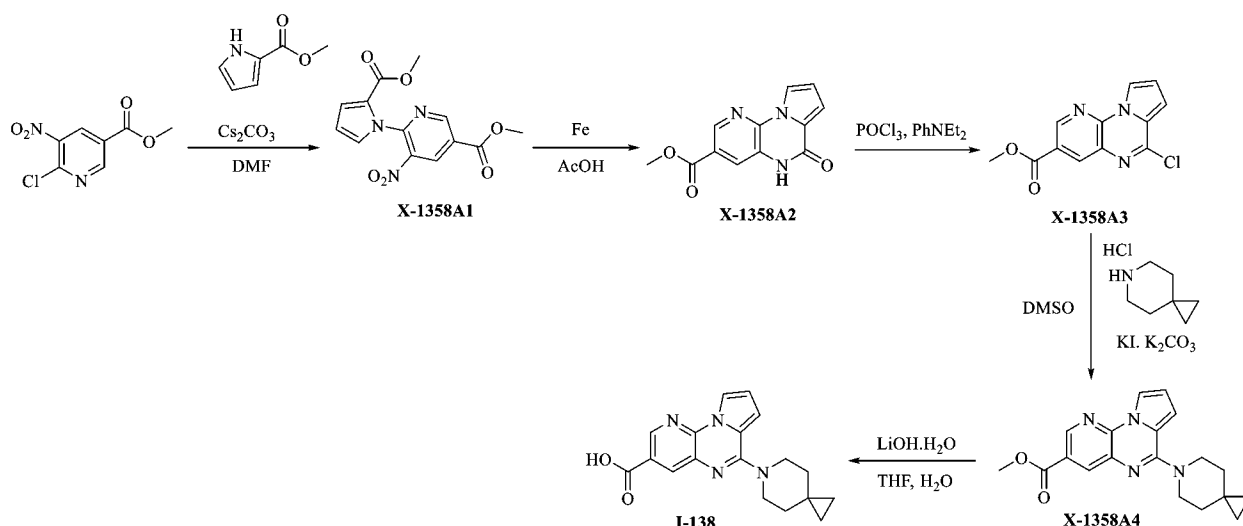
【0441】 1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮(I-136)。在0°C下於氮氣下將丙烯醯氯(0.067 g, 0.73 mmol)及三乙胺(0.298 g, 2.90 mmol)依序添加至5-(4-(三氟-15-甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉(X-1277A2) (0.205 g, 0.73 mmol)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液中，且在相同溫度下攪拌30分鐘。用水(30 mL)稀釋反應混合物且用DCM (30 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮(I-136) (0.080 g, 32%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.81-7.79 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.60-7.58 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.18-7.17 (m, 1H), 6.96-6.79 (m, 1H), 6.18-6.14 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.75-5.69 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.71-3.62 (m, 2H), 2.73-2.68 (m, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 332.1。

實例1.60. 合成4-甲氧基-3-甲基-1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丁-1-酮(I-137)。



【0442】 在0°C溫度下於氮氣下將5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉(**X-1277A2**) (0.150 g, 0.54 mmol)添加至4-甲氧基-3-甲基丁酸(0.142 g, 1.08 mmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中。在相同溫度下攪拌5分鐘後，將DIPEA (0.349 g, 2.70 mmol)及HATU (0.411 g, 1.08 mmol)添加至反應溶液中，且在室溫下繼續攪拌1小時。將反應混合物緩慢傾倒至冰水(50 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度進行純化，得到呈白色固體狀之4-甲氧基-3-甲基-1-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)丁-1-酮(**I-137**) (0.090 g, 52%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.81-7.79 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.17-7.16 (br. m, 1H), 4.72 (s, 1H; 1 x CH<sub>2</sub>), 4.67 (s, 1H; 1 x CH<sub>2</sub>), 3.58-3.55 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.21-3.13 (m, 2H), 2.73-2.70 (t, *J*=5.6 Hz, 1H; 1 x CH<sub>2</sub>), 2.65-2.62 (t, *J*=5.6 Hz, 1H; 1 x CH<sub>2</sub>), 2.44-2.39 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 2H), 0.90-0.85 (m, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 392.0。

**實例1.61. 合成6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶并[3,2-*e*]吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-3-甲酸(**I-138**)。**



**[0443] 6-(2-(甲氧基羰基)-1H-吡咯-1-基)-5-硝基菸鹼酸甲酯(X-1358A1)**。在室溫下於氮氣下向6-氯-5-硝基菸鹼酸甲酯(5.0 g, 23.25 mmol)於DMF (50 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸銨(15.11 g, 58.13 mmol)及1H-吡咯-2-甲酸甲酯(3.40 g, 27.90 mmol)，且在90°C下加熱所得混合物5小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(150 mL × 3)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用甲酸:乙腈 = 0:1→0.1:9.9作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之6-(2-(甲氧基羰基)-1H-吡咯-1-基)-5-硝基菸鹼酸甲酯(X-1358A1) (3.00 g, 42%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 306.0。

**[0444] 6-側氧基-5,6-二氫吡啶并[3,2-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(X-1358A2)**。在0°C下向6-(2-(甲氧基羰基)-1H-吡咯-1-基)-5-硝基菸鹼酸甲酯(X-1358A1) (3.00 g, 9.83 mmol)於乙酸(30 mL)中之攪拌溶液中添加Fe粉(2.00 g, 76.90 mmol)，且在70°C下攪拌反應物1小時。冷卻至室溫後，過濾反應混合物且用水洗滌沈澱物。將沈澱物溶於含10%甲醇之二氯甲烷中，攪拌30分鐘且經矽藻土床過濾，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之6-側氧基-5,6-二氫吡啶并[3,2-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸



甲酯(**X-1358A2**) [2.00 g, 84% (粗製)], 其未經進一步純化即進行下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 244.0。

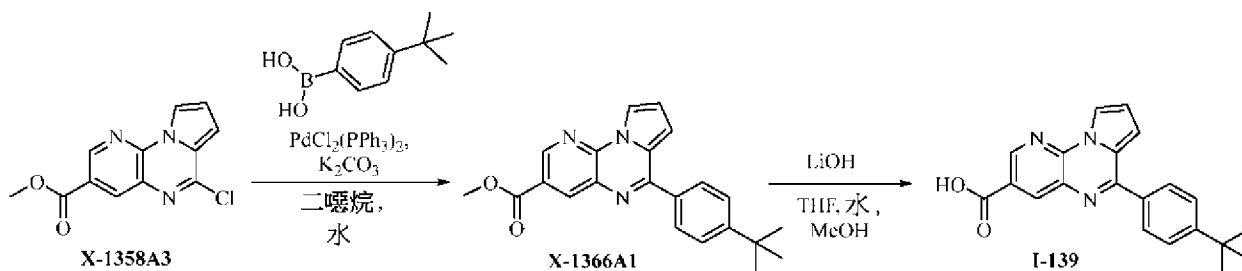
**【0445】 6-氯吡啶并[3,2-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(X-1358A3)**。在0°C下向6-側氧基-5,6-二氫吡啶并[3,2-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(**X-1358A2**) (2.00 g, 8.23 mmol)於N,N-二乙基苯胺(1.0 mL)中之攪拌溶液中添加氧氯化磷(20 mL), 且在110°C下攪拌所得混合物2小時。用水(50 mL)稀釋反應物且用乙酸乙酯(100 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物, 過濾且在減壓下濃縮, 得到呈黃色固體狀之6-氯吡啶并[3,2-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(**X-1358A3**) (1.80 g, 84%), 其足夠純而未經進一步純化即進行下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 262.0/[MH+2]<sup>+</sup>263.9。

**【0446】 6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶并[3,2-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(X-1358A4)**。在室溫下於氮氣下向6-氯吡啶并[3,2-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(**X-1358A3**) (0.350 g, 1.36 mmol)於DMSO (5 mL)中之攪拌溶液中依序添加碳酸鉀(0.563 g, 4.07 mmol)、6-氮雜螺[2.5]辛烷鹽酸鹽(0.200 g, 1.36 mmol)及碘化鉀(0.022 g, 0.13 mmol), 且在80°C下攪拌所得混合物2小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物, 過濾且在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→0.1:9.9作為梯度純化所獲得之粗物質, 得到呈灰白色固體狀之6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶并[3,2-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(**X-1358A4**) (0.340 g, 55%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 337.1。

**【0447】 6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶并[3,2-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-**

**3-甲酸(I-138)**。在室溫下向6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶并[3,2-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(0.340 g, 1.01 mmol)於THF-水混合物(4:1; 10 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.070 g, 3.00 mmol), 且在70°C下加熱所得混合物2小時。冷卻至室溫後, 在減壓下濃縮反應混合物, 用1N HCl水溶液酸化(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌所獲得之殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7), 用正戊烷(40 mL)濕磨, 且最後在減壓下乾燥, 得到呈灰白色固體狀之6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶并[3,2-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸(I-138) (0.250 g, 77%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13.40 (br. s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (br. s, 1H), 7.19 (br. s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.92 (s, 4H), 1.54 (s, 4H), 0.40 (s, 4H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 323.2。

**實例1.62. 合成6-(4-(三級丁基)苯基)吡啶并[3,2-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸(I-139)。**

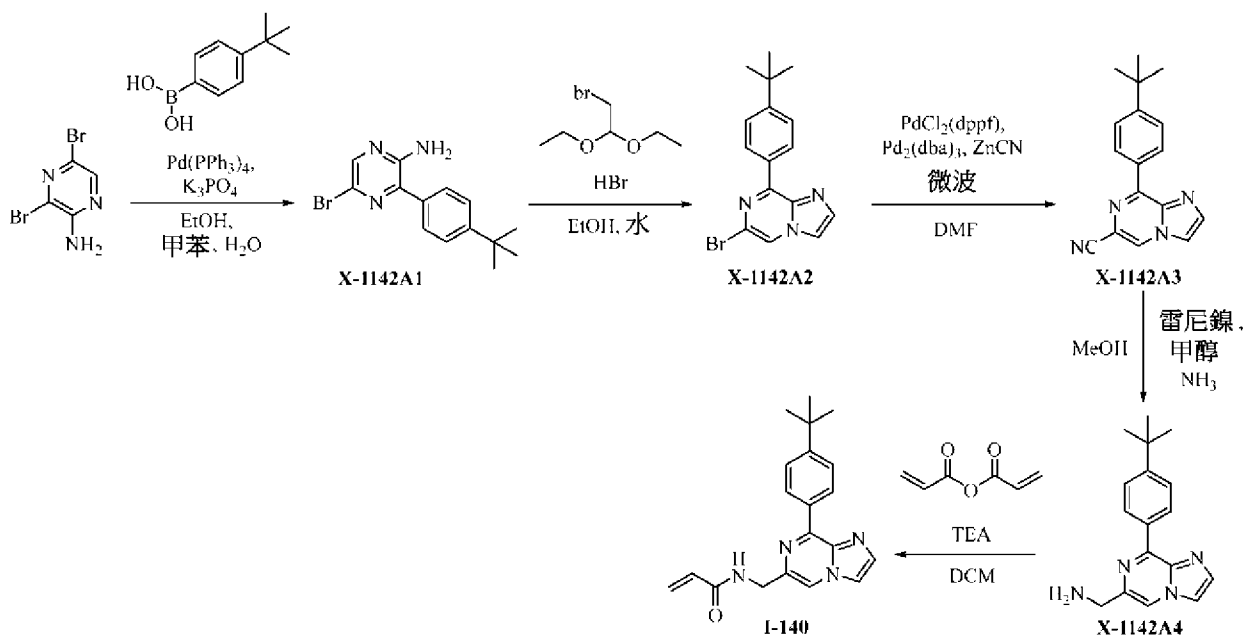


**【0448】 6-(4-(三級丁基)苯基)吡啶并[3,2-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(X-1366A1)**。在室溫下於氮氣下向6-氯吡啶并[3,2-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(X-1358A3) (0.300 g, 1.14 mmol)於1,4-二噁烷-水混合物(3:1, 4 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(0.475 g, 3.44 mmol)及(4-(三級丁基)苯基)硼酸(0.306 g, 1.72 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘, 繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.024 g, 0.03 mmol), 且在90°C下攪拌反應混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫, 用水(20 mL)稀

釋且用乙酸乙酯(25 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯:己烷 = 0:1→3:7作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之6-(4-(三級丁基)苯基)吡啶并[3,2-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(**X-1366A1**) (0.350 g, 85%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 360.1。

**【0449】 6-(4-(三級丁基)苯基)吡啶并[3,2-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸(I-139)**。在室溫下向6-(4-(三級丁基)苯基)吡啶并[3,2-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(**X-1366A1**) (0.350 g, 0.97 mmol)於THF-水混合物(4:1; 10 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.070 g, 2.91 mmol)，且在70°C下加熱所得反應混合物2小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物，用1N HCl水溶液酸化(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌所獲得之殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)，且最後藉由用正戊烷(40 mL)濕磨進行純化且在減壓下乾燥，得到呈灰白色固體狀之6-(4-(三級丁基)苯基)吡啶并[3,2-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸(**I-139**) (0.250 g, 74%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13.60 (br. s, 1H), 9.06-9.05 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.65-8.64 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.56-8.55 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.99-7.97 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.64-7.61 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.22-7.22 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.09-7.08 (t, *J*=3.2 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 346.1

**實例1.63. 合成N-((8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-140)**。



【0450】 5-溴-3-(4-(三級丁基)苯基)吡嗪-2-胺(X-1142A1)。在室溫下於氮氣下向3,5-二溴吡嗪-2-胺(20.0 g, 79.68 mmol)於甲苯-乙醇-水混合物(7:2:1, 200 mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三級丁基)苯基)硼酸(14.07 g, 79.68 mmol)及磷酸三鉀(33.78 g, 159.36 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加 $\text{Pd}_2(\text{PPh}_3)_4$  (4.60 g, 3.98 mmol)，且在 $100^\circ\text{C}$ 下加熱所得懸浮液6小時。用水(300 mL)稀釋反應物且用乙酸乙酯(300 mL x 3)萃取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物，過濾且在真空中濃縮，得到粗物質，將其藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:4作為梯度進行純化，得到呈灰白色固體狀之5-溴-3-(4-(三級丁基)苯基)吡嗪-2-胺(21.0 g, 86%) (X-1142A1)。MS:  $[\text{MH}]^+$  306.2/ $[\text{MH}+2]^+$  308.2。

【0451】 6-溴-8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1142A2)。在 $0^\circ\text{C}$ 下於氮氣下經由壓力平衡器滴液漏斗向5-溴-3-(4-(三級丁基)苯基)吡嗪-2-胺(X-1142A1) (20.0 g, 65.50 mmol)於乙醇(200 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(25.700 g, 131.10

mmol)及HBr (47%，於水中；79.00 mL，458.9 mmol)，且將所得溶液緩慢加熱至80°C持續2小時。用水(1000 mL)稀釋反應物，經矽藻土床過濾所獲得之沈澱物，用冷水洗滌該床且在高真空下乾燥固體殘餘物，得到呈灰白色固體狀之6-溴-8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1142A2) [19.0 g，84% (粗製)]。MS: [MH]<sup>+</sup> 330.1/[MH+2]<sup>+</sup> 332.1。

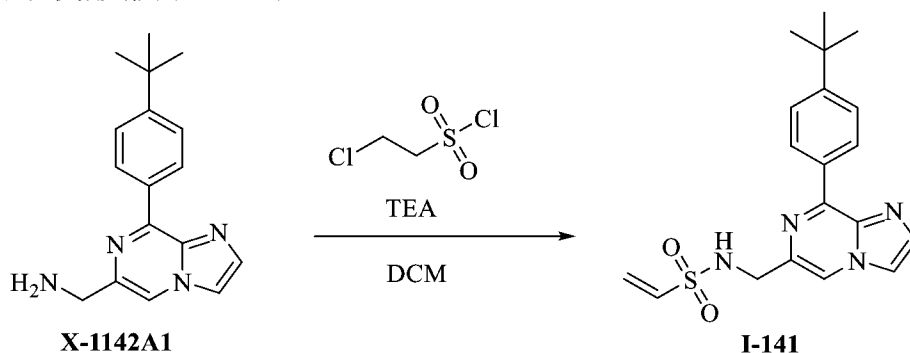
**【0452】 8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(X-1142A3)**。在室溫下於氮氣下向6-溴-8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1142A2) (1.00 g，3.03 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加氰化鋅(0.890 g，7.60 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而在相同溫度下添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.111 g，0.15 mmol)及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.139 g，0.15 mmol)，且在120°C下於微波照射下加熱反應物1小時。用冰水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL X 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物，過濾且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其與相同方式製備之18個批次合併。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯:己烷 = 0:1→5:5作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈灰白色固體狀之8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(X-1142A3) (15.000 g，94%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 277.0。

**【0453】 (8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(X-1142A4)**。在室溫下向8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(X-1142A3) (4.00 g，1.44 mmol)於甲醇(50 mL)中之脫氣(藉由吹掃氮氣)溶液中分別添加活性雷尼鎳(2.00 g，34.07 mmol)及NH<sub>3</sub> (7N，於甲醇中；20 mL)，且在帕爾高壓釜中在60°C下於200 psi下氫化所得混合物5小時。使反應物達到室溫，經矽藻土床濾出殘餘物，用甲醇洗滌該床且在減壓下

濃縮所收集之濾液，得到粗物質，將其用正戊烷(100 mL)濕磨且在高真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之(8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1142A4**) (3.80 g, 55%)。MS:  $[MH]^+$  281.1。

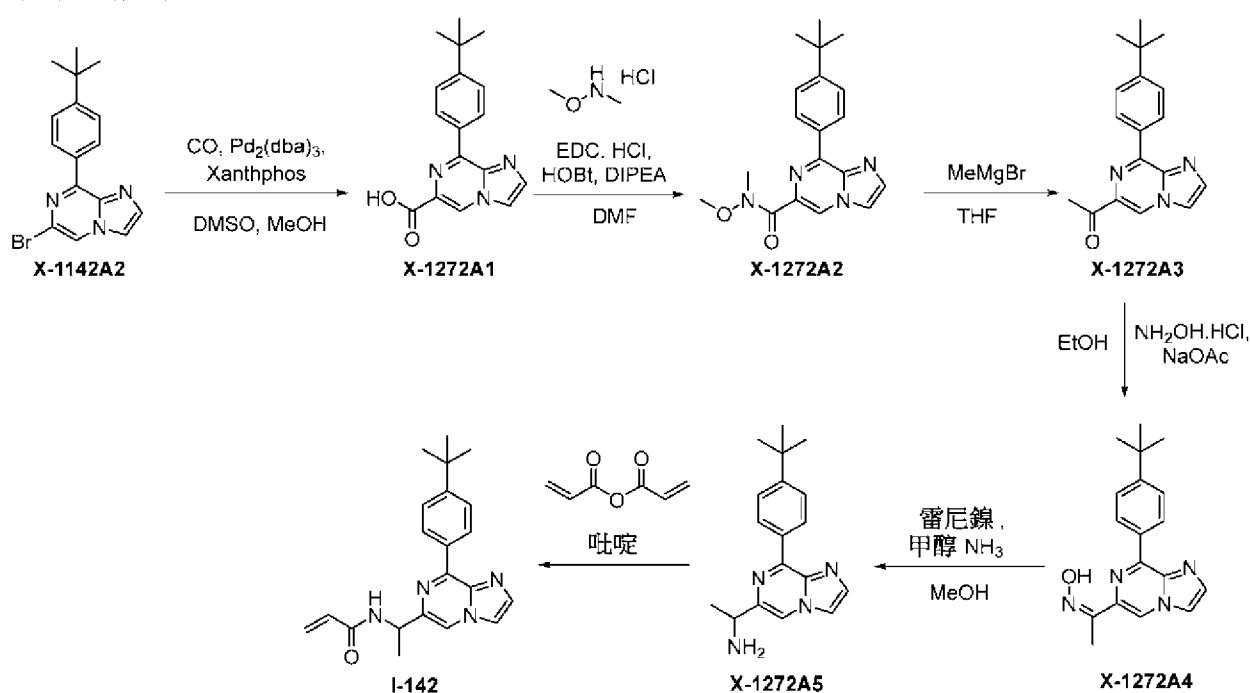
**【0454】 N-((8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(**I-140**)**。在0°C下於氮氣下向(8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1142A4**) (3.80 g, 13.57 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(4.61 g, 45.64 mmol)。在相同溫度下攪拌5分鐘後，將丙烯醯氯(1.40 g, 11.11 mmol)添加至反應溶液中且在0°C下攪拌30分鐘。用水(100 mL)稀釋反應混合物且用二氯甲烷(200 mL × 3)萃取。經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在真空中濃縮。藉由C-18矽膠管柱層析，使用乙腈:水 = 0:1→5:5作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈白色固體狀之N-((8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(**I-140**) (2.500 g, 55%)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) 8.77 (br. s, 1H), 8.70-8.68 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.59-7.57 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.38-6.31 (d,  $J=16.8, 10.0$  Hz, 1H), 6.18-6.14 (d,  $J=16.8$  Hz, 1H), 5.67-5.64 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 4.52-4.50 (d,  $J=5.6$  Hz, 2H), 1.35 (s, 9H)。MS:  $[MH]^+$  335.2。

**實例1.64. 合成N-((8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)乙醯磺醯胺(**I-141**)**。



【0455】 在0°C下於氮氣下向(8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(X-1142A1) (0.200 g, 0.71 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.2 mL, 1.42 mmol), 繼而添加丙烯醯氯(0.077 g, 0.85 mmol), 且在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。將反應混合物緩慢傾倒至水(50 mL)中且用DCM (50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在真空中濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析, 使用乙腈-水 = 0:1 → 1:0作為梯度純化所得粗物質, 得到呈白色固體狀之N-((8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)乙烯磺醯胺(I-141) (0.070 g, 22%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.72-8.70 (d, *J*=8.8 Hz, 2H). 8.56 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59-7.57 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.83- 6.76 (d, *J*=16.4, 10.0 Hz, 1H), 6.10-6.06 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 5.98-5.95 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.23-4.22 (d, *J*=4.4 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 371.1。

實例1.65. 合成N-(1-(8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙基)丙烯醯胺(I-142)。



【0456】 8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸(X-1272A1)。在室溫下於氮氣下向6-溴-8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1142A2) (6.20 g, 18.80 mmol)於DMSO-甲醇混合物(9:1; 30 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸鉀(5.50 g, 56.53 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而在室溫下依序添加xantphos (1.08 g, 1.88 mol)及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5.50 g, 1.88 mmol)，且在相同溫度下於CO<sub>(g)</sub>下攪拌所得混合物1小時，繼而在90°C下加熱2小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(150 mL)稀釋且用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:9作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸(X-1272A1) (4.20 g, 75%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 296.1。

【0457】 8-(4-(三級丁基)苯基)-N-甲氧基-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺(X-1272A2)。在0°C下於氮氣下向8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸(X-1272A1) (4.20 g, 14.23 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中同時添加N,N-二異丙基乙胺(7.36 g, 56.94 mmol)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(3.540 g, 18.5 mmol)及羥基苯并三唑(2.61 g, 17.08 mmol)。在相同溫度下攪拌15分鐘後，添加N, O-二甲基羥胺鹽酸鹽(1.38 g, 14.23 mmol)且在室溫下繼續攪拌16小時。用水(150 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(150 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→2:8作為梯度純化所獲得之固體物質，得到呈棕色固體狀之8-(4-(三級丁基)苯基)-N-甲氧基-N-甲基咪唑并



[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺(**X-1272A2**) (1.50 g, 31%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 339.1。

**【0458】 1-(8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙-1-酮(**X-1272A3**)**。在0°C下於氮氣下向8-(4-(三級丁基)苯基)-N-甲氧基-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺(**X-1272A2**) (1.50 g, 4.43 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加溴化甲基鎂(3.0 M, 於乙醚中; 6.40 mL, 22.18 mmol), 且在相同溫度下攪拌2小時。用飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(100 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯:己烷 = 0:1→1:9作為梯度純化所獲得之粗物質, 得到呈白色固體狀之1-(8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙-1-酮(**X-1272A3**) (0.730 g, 56%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 294.1。

**【0459】 (E/Z)-1-(8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙-1-酮肟(**X-1272A4**)**。在室溫下向1-(8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙-1-酮(**X-1272A3**) (0.730 g, 2.49 mmol)於乙醇(5 mL)中之攪拌溶液中依序添加脛胺鹽酸鹽(0.340 g, 4.97 mmol)及乙酸鈉(0.610 g, 7.46 mmol), 且在70°C下加熱所得混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫, 用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在真空中濃縮, 得到呈灰白色固體狀之(E/Z)-1-(8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙-1-酮肟之異構物混合物(**X-1272A4**) [0.550 g, 71% (粗製)], 其未經進一步純化即進行下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 309.1。

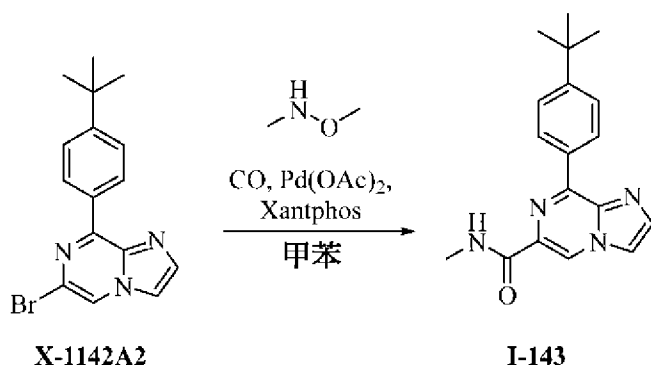
**【0460】 1-(8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙-1-胺(**X-1272A5**)**。在室溫下向(Z)-1-(8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-

6-基)乙-1-酮肟(**X-1272A4**) (0.400 g, 1.29 mmol)於甲醇(5 mL)中之攪拌溶液中分別添加活性雷尼鎳(0.300 g, 5.03 mmol)及NH<sub>3</sub> (7N, 於甲醇中; 5 mL), 且在帕爾高壓釜中在70°C下下於200 psi下氫化所得混合物5小時。使反應物達到室溫, 經矽藻土床濾出殘餘物, 用甲醇洗滌該床且在減壓下濃縮所收集之濾液, 得到粗物質, 將其用正戊烷(100 mL)濕磨且在高真空下乾燥, 得到呈灰白色固體狀之1-(8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙-1-胺(**X-1272A5**) (0.250 g, 65%), 其未經進一步純化即進行下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 295.1。

**【0461】 N-(1-(8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙基)丙烯醯胺(I-142)**。在0°C下向1-(8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙-1-胺(**X-1272A5**) (0.250 g, 0.85 mmol)於吡啶(3 mL)中之攪拌溶液中添加丙烯酸酐(0.321 g, 2.54 mmol), 且在相同溫度下攪拌10分鐘。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在真空中濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析, 使用乙腈-含0.1%甲酸之水 = 0:1→1:1作為梯度純化粗產物, 得到呈灰白色固體狀之N-(1-(8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙基)丙烯醯胺(**I-142**) (0.050 g, 16%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.72-8.70 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 8.62-8.60 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59-7.57 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.39-6.33 (dd, *J*=, 17.2, 10.4 Hz, 1H), 6.13-6.09 (dd, *J*=17.2, 2.0 Hz, 1H), 5.63-5.60 (dd, *J*=10.0, 2.0 Hz, 1H), 5.11-5.08 (五重峰, *J*=3.2 Hz, 1H), 1.55-1.53 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.34 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 349.1。

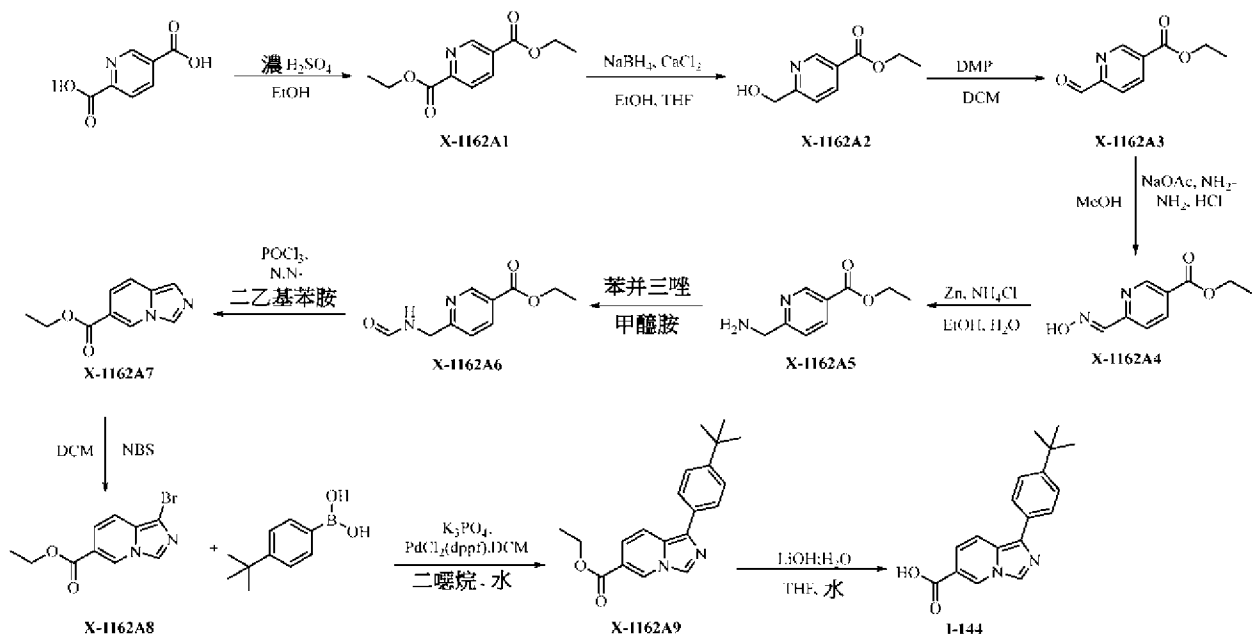
**實例1.66. 合成8-(4-(三級丁基)苯基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺**

## (I-143)。



【0462】 在室溫下於氮氣下向6-溴-8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(0.100 g, 0.30 mmol)於甲苯(2 mL)中之攪拌溶液中添加N,O-二甲基羥胺(0.270 g, 0.45 mmol), 且將所得溶液脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘。將Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.013 g, 0.06 mmol)及xantphos (0.034 g, 0.06 mmol)依序添加至反應混合物中, 在相同溫度下用CO<sub>(g)</sub>吹掃混合物30分鐘且在90°C下於CO壓力下加熱6小時。冷卻至室溫後, 用水(30 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析, 使用乙腈-水 = 0:1→0:1作為梯度純化粗產物, 得到呈灰白色固體狀之8-(4-(三級丁基)苯基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺(**I-143**) (0.015 g, 16%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.22 (s, 1H), 8.92-8.90 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.82-8.81 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.60-7.58 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8 Hz, 3H), 1.35 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 309.1。

實例1.67. 合成1-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸(**I-144**)。



【0463】吡啶-2,5-二甲酸二乙酯(X-1162A1)。在0°C下將濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (6.41 mL)逐滴添加至吡啶-2,5-二甲酸(5.080 g, 30.41 mmol)於乙醇(55 mL)中之攪拌溶液中，且在85°C下加熱所得混合物16小時。在真空中濃縮反應混合物，用水(50 mL)稀釋所獲得之粗物質，且用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液鹼化(pH約8-9)且用乙酸乙酯(200 mL x 2)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機層且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之吡啶-2,5-二甲酸二乙酯(X-1162A1) [5.10 g, 76% (粗製)]，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: [MH]<sup>+</sup> 224.1。

【0464】6-(羥甲基)菸鹼酸乙酯(X-1162A2)。在0°C下於氮氣下向吡啶-2,5-二甲酸二乙酯(X-1162A1) (5.10 g, 22.76 mmol)於乙醇-THF混合物(2:1; 50 mL)中之攪拌溶液中添加氯化鈣(3.75 g, 34.09 mmol)及硼氫化鈉(1.26 g, 34.05 mmol)，且在室溫下攪拌2小時。用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(150 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之6-(羥甲基)菸鹼酸乙酯(X-1162A2) [3.60 g, 88% (粗製)]。所獲得之粗物質足夠純而未經進一步

純化即進行下一步驟。MS:  $[MH]^+$  182.4。

【0465】 **6-甲醯基菸鹼酸乙酯(X-1162A3)**。在0°C下於氮氣下向6-(羥甲基)菸鹼酸乙酯(**X-1162A2**) (3.60 g, 19.88 mmol)於二氯甲烷(40 mL)中之攪拌溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane) (12.68 g, 29.90 mmol)，且在室溫下攪拌1小時。用50%碳酸氫鈉溶液(100 mL)稀釋反應混合物且用二氯甲烷(200 mL x 2)萃取。經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥合併之有機萃取物，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯:己烷 = 0:1→1:9作為梯度純化粗物質，得到呈白色固體狀之6-甲醯基菸鹼酸乙酯(**X-1162A3**) (2.90 g, 81%)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10.06 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.52-8.50 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.07-8.05 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 4.40-4.39 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 1.38-1.34 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H)。

【0466】 **(E)-6-((羥基亞胺基)甲基)菸鹼酸乙酯(X-1162A4)**。在室溫下於氮氣下向6-甲醯基菸鹼酸乙酯(**X-1162 A3**) (2.90 g, 16.20 mmol)於甲醇(35 mL)中之攪拌溶液中依序添加乙酸鈉(1.990 g, 24.26 mmol)及氫氧化銨鹽酸鹽(1.670 g, 24.20 mmol)，且在80°C下加熱所得反應混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物，用水(100 mL)稀釋殘餘物且用乙酸乙酯(100 mL x 2)萃取。經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥合併之有機物且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之**(E)-6-((羥基亞胺基)甲基)菸鹼酸乙酯(X-1162A4)** [2.60 g, 84% (粗製)]。MS:  $[MH]^+$  195.3。

【0467】 **6-(胺基甲基)菸鹼酸乙酯(X-1162A5)**。在室溫下於氮氣下向**(E)-6-((羥基亞胺基)甲基)菸鹼酸乙酯(X-1162A4)** (2.60 g, 13.33 mmol)於乙醇-水混合物(9:1; 20 mL)中之攪拌溶液中添加鋅粉(4.33 g,

66.61 mmol)及氯化銨(3.530 g, 66.60 mmol), 且在80°C下加熱所得混合物1小時。經矽藻土床過濾反應混合物, 在真空中濃縮濾液, 用水(100 mL)稀釋所得粗物質且用含10%甲醇之二氯甲烷(200 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥所收集之有機萃取物且在減壓下濃縮, 得到呈灰白色固體狀之6-(胺基甲基)菸鹼酸乙酯(X-1162A5) (1.60 g, 67%), 其未經進一步純化即進行下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 181.3。

**【0468】 6-(甲醯胺基甲基)菸鹼酸乙酯(X-1162A6)**。在室溫下於氮氣下向6-(胺基甲基)菸鹼酸乙酯(X-1162A5) (1.60 g, 8.88 mmol)於甲醯胺(16 mL)中之攪拌溶液中添加苯并三唑(0.105 g, 0.88 mmol), 且在110°C下加熱所得混合物3小時。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用含10%甲醇之二氯甲烷(50 mL x 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在真空中濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析, 使用水-乙腈 = 1:0→5:5作為梯度純化粗物質, 得到呈灰白色固體狀之6-(甲醯胺基甲基)菸鹼酸乙酯(x-1162A6) (1.20 g, 65%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 209.4。

**【0469】 咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯(X-1162A7)**。在0°C下於氮氣下向6-(甲醯胺基甲基)菸鹼酸乙酯(X-1162A6) (1.20 g, 5.76 mmol)於N,N-二乙基苯胺(1.84 ml, 11.53 mmol)中之攪拌溶液中緩慢添加氧氯化磷(10 mL), 且在室溫下攪拌所得混合物1小時。在0°C下冷卻反應物, 且用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液鹼化(pH約8-9), 且用10%甲醇-二氯甲烷(100 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在真空中濃縮, 得到呈白色固體狀之咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯(X-1162A7) [0.850 g, 77% (粗製)], 其足夠純而未經進一步純化即進行下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 191.1。

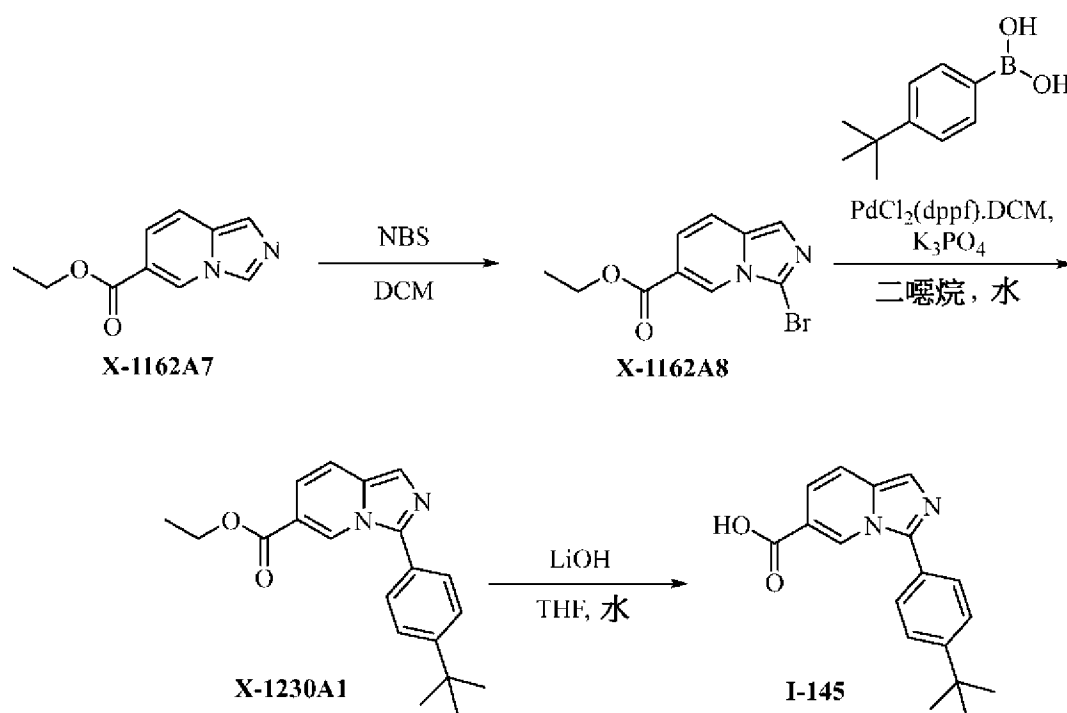
【0470】 1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯(X-1162A8)。在-78°C下於氮氣下向咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯(X-1162A7) (0.820 g, 4.31 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加n-溴丁二醯亞胺(0.763 g, 4.31 mmol)，且在-78°C至-20°C下於1小時內攪拌。用飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>水溶液(30 mL)稀釋反應混合物且用二氯甲烷(100 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之萃取物且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯:己烷 = 0:1 → 1:4純化粗物質，得到呈灰白色固體狀之1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯(X-1162A8) (0.450 g, 41%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 269.0/: [MH+2]<sup>+</sup> 269.0。

【0471】 1-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯(X-1162A9)。在室溫下於氮氣下向1-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯(X-1162A8) (0.250 g, 0.93 mmol)於1,4-二噁烷-水混合物(3:1, 6 mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三級丁基)苯基)硼酸(0.249 g, 1.39 mmol)及磷酸三鉀(0.494 g, 2.33 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(dppf). DCM (0.076 g, 0.09 mmol)，且在100°C下加熱所得混合物2小時。用水(50 mL)稀釋反應物且用乙酸乙酯(100 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之萃取物且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯:己烷 = 0:1 → 2:8作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈灰白色固體狀之1-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯(X-1162A9) (0.150 g, 67%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 323.1。

【0472】 1-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸(I-144)。在室溫下向1-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯(X-1162A9) (0.150 g, 0.46 mmol)於THF-水混合物(3:1; 5 mL)中之攪拌溶

液中添加單水合氫氧化鋰(0.039 g, 0.92 mmol)，且在相同溫度下攪拌2小時。在減壓下蒸餾出揮發物，將所獲得之粗物質溶於水(100 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌固體殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。用乙酸乙酯(30 mL)濕磨所獲得之固體且在真空中濃縮，得到呈黃色固體狀之1-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸(I-144) (0.055 g, 32%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.26 (br, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.61 (s, 1H) 7.93-7.91 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.83-7.81 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.48-7.46 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.21-7.18 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 1.31(s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 295.1。

**實例1.68. 合成3-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸(I-145)。**



**【0473】 3-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯(X-1162A8)。**在-78°C下向咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯(0.850 g, 4.47 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加n-溴丁二醯亞胺(0.763 g, 4.31 mmol)。NBS添



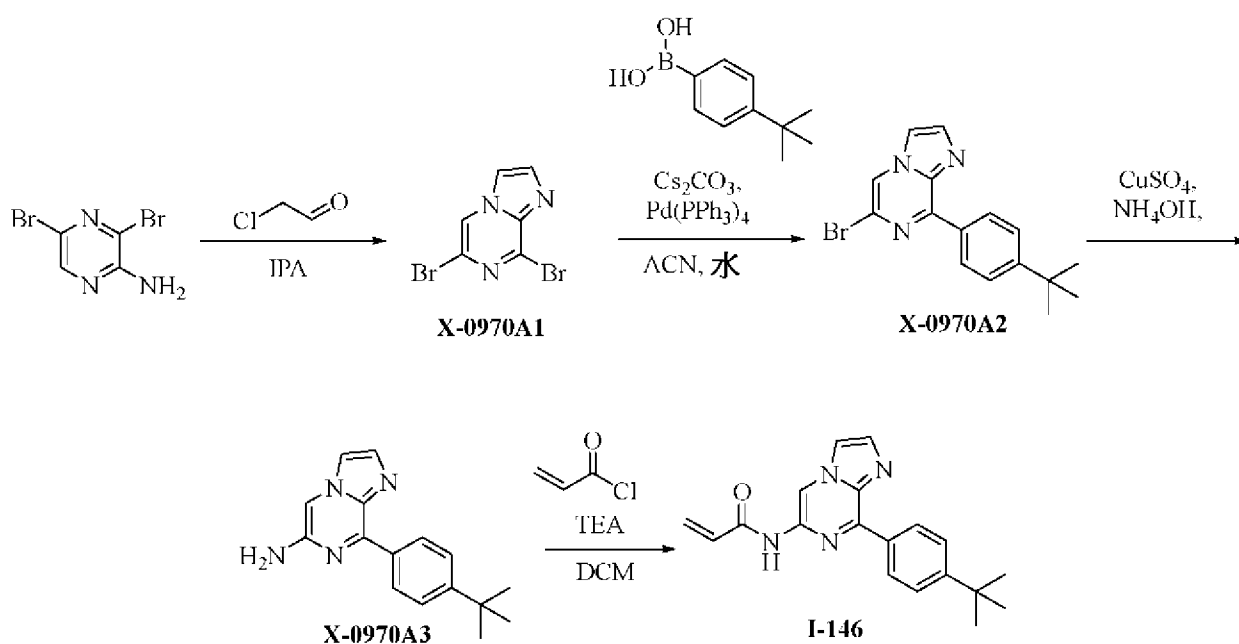
加完成後，使反應溫度達到 $-20^{\circ}\text{C}$ 且在相同溫度下攪拌1小時。用飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液(50 mL)稀釋反應物且用乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯:己烷 = 0:1 $\rightarrow$ 1:4作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈灰白色固體狀之3-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯(**X-1162A8**) (0.195 g, 16%)。MS:  $[\text{MH}]^+$  269.0/ $[\text{MH}+2]^+$  271.0。

**【0474】 3-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯(X-1230A1)**。在室溫下於氮氣下向3-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯(**X-1162A8**) (0.170 g, 0.634 mmol)於1,4-二噁烷-水(3:1, 6 mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三級丁基)苯基)硼酸(0.169 g, 0.94 mmol)及磷酸三鉀(0.336 g, 1.58 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 15分鐘，繼而添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$  (0.051 g, 0.06 mmol)，且在 $90^{\circ}\text{C}$ 下加熱所得懸浮液2小時。用水(30 mL)稀釋反應物且用乙酸乙酯(30 mL x 2)萃取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥所收集之有機部分且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯:己烷 = 0:1 $\rightarrow$ 1:4作為梯度純化所獲得之粗殘餘物，得到呈白色固體狀之3-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯(**X-1230A1**) (0.140 g, 43%)。MS:  $[\text{MH}]^+$  323.1。

**【0475】 3-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸(I-145)**。在室溫下向3-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯(**X-1230A1**) (0.140 g, 0.43 mmol)於THF-水混合物(3:1; 5 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.036 g, 0.85 mmol)，且在 $70^{\circ}\text{C}$ 下加熱所得混合物2小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物，用水(20 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(30 mL x 2)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl

水溶液酸化水層(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌固體殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在高真空下乾燥所獲得之固體，得到呈灰白色固體狀之3-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸(**I-145**) (0.070 g, 43%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.33 (br, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.77-7.75 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.69-7.67 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.64-7.61 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.60(s, 1H), 7.18-7.15 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 295.11。

**實例1.69. 合成N-(8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)丙烯醯胺 (**I-146**)。**



**【0476】 6,8-二溴咪唑并[1,2-a]吡嗪(**X-0970A1**)。**在室溫下於氮氣下將2-氯乙醛(5.00 g, 63.70 mmol)添加至3,5-二溴吡啶-2-胺(4.00 g, 15.93 mmol)於異丙醇(30 mL)中之攪拌溶液中，且在110°C下加熱所得混合物16小時。冷卻至室溫後，用DCM (200 mL)及三乙胺(20 mL)稀釋反應混合物且在減壓下濃縮。藉由使用正戊烷及乙醚濕磨純化粗產物，得到呈黃色固體狀之6,8-二溴咪唑并[1,2-a]吡嗪(**X-0970A1**) [7.50 g, 定量(粗

製)]，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS:  $[MH]^+$  276.1。

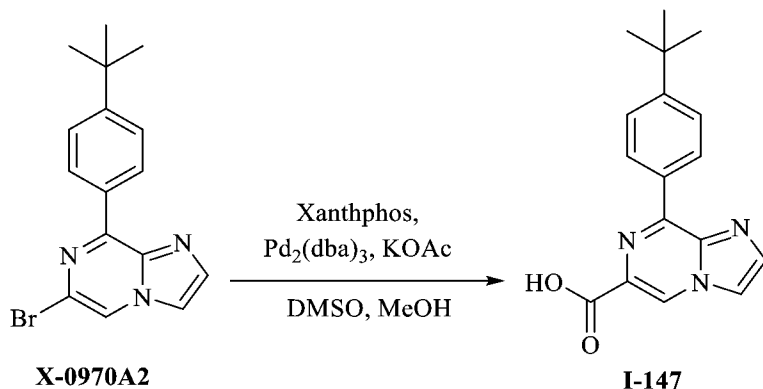
**【0477】 6-溴-8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪 (X-0970A2)**。在室溫下於氮氣下向6,8-二溴咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-0970A1) (7.00 g, 25.43 mmol)及(4-(三級丁基)苯基)硼酸(2.70 g, 15.24 mmol)於乙腈-水混合物(2.5:1, 35 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(20.60 g, 63.60 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 30分鐘，繼而在相同溫度下添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.40 g, 1.27 mmol)，且在90°C下加熱16小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋粗物質，經矽藻土床過濾且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取濾液。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1 → 1:0作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈白色固體狀之6-溴-8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-0970A2) (2.00 g, 24%)。MS:  $[MH]^+$  330.4/ $[MH+2]^+$  332.4。

**【0478】 8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-胺 (X-0970A3)**。在帕爾高壓釜中在室溫下於氮氣下將硫酸銅(0.291 g, 1.82 mmol)添加至6-溴-8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-0970A2) (0.400 g, 1.21 mmol)於NH<sub>4</sub>OH (40 mL)中之攪拌懸浮液中，且在120°C下於50 psi下氫化反應混合物16小時。冷卻至室溫後，用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到呈黃色黏性固體狀之8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-胺(X-0970A3) [0.500 g, 定量(粗製)]。分離之產物未經進一步純化即進行下一步驟。MS:  $[MH]^+$  267.5。

**【0479】 N-(8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)丙烯醯**

胺(I-146)。在0°C下於氮氣下將丙烯醯氯(0.186 g, 2.06 mmol)及三乙胺(0.280 g, 2.81 mmol)依序添加至8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-胺(X-0970A3) (0.500 g, 1.87 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中，且在相同溫度下攪拌反應混合物15分鐘。用水(50 mL)淬滅反應混合物且用DCM (50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化粗物質，得到呈黃色固體狀之N-(8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)丙烯醯胺(I-146) (0.040 g, 7%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.02 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.49-8.47 (m, 3H), 8.03 (s, 1H), 7.64-7.62 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.74-6.67 (dd, *J*=16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.38-6.34 (d, *J*=16.8 Hz, 1H), 5.85-5.83 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 321.4。

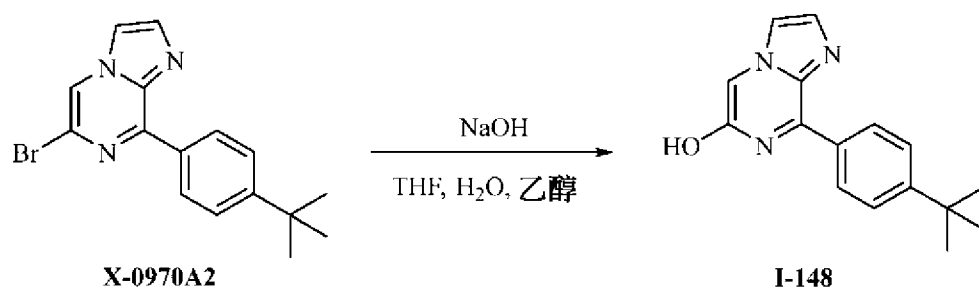
**實例1.70. 合成8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸(I-147)。**



**【0480】** 在室溫下於氮氣下向6-溴-8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-0972A2) (0.250 g, 0.75 mmol)於DMSO-甲醇混合物(4:1; 8 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸鉀(0.223 g, 2.27 mmol)。向此反應混合物中吹掃CO<sub>(g)</sub> 10分鐘，繼而在相同溫度下添加Xantphos (0.030 g, 0.08 mmol)及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.070 g, 0.07 mmol)，且在CO<sub>(g)</sub>下攪拌所得混

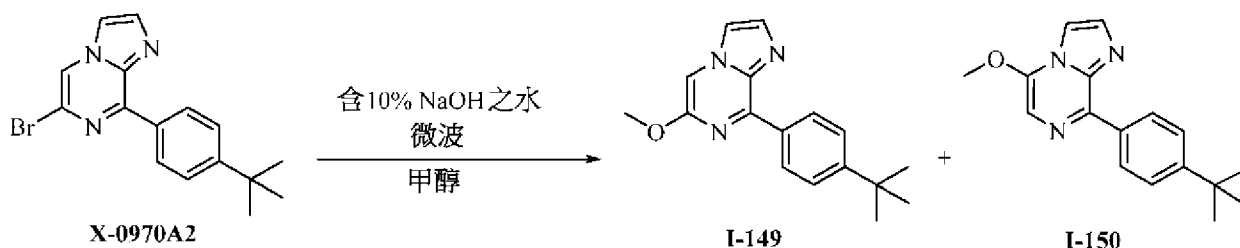
合物1小時，繼而在120°C下再加熱4小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用二氯甲烷(30 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→7:3作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈灰白色固體狀之8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸(**I-147**) (0.030 g, 14%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 13.31 (br. s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.75-8.73 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.62-7.60 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 296.4。

**實例1.71. 合成8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-醇(I-148)。**



**【0481】** 在室溫下將氫氧化鈉(0.072 g, 1.82 mmol)添加至6-溴-8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(**X-0970A2**) (0.300 g, 0.91 mmol)於THF-乙醇-水混合物(2:2:1, 5 mL)中之攪拌溶液中，且在90°C下於微波照射下加熱所得懸浮液3小時。冷卻至室溫後，用水(20 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(25 mL x 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由用正戊烷及乙醚濕磨純化粗產物，得到呈黃色固體狀之8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-醇(**I-148**) (0.014 g, 6%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.28 (br. s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82-7.80 (m, 3H), 7.53-7.51 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.14 (br. s, 1H), 1.33 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 268.4。

**實例1.72. 合成8-(4-(三級丁基)苯基)-6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡嗪(I-149)及8-(4-(三級丁基)苯基)-5-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡嗪(I-150)。**



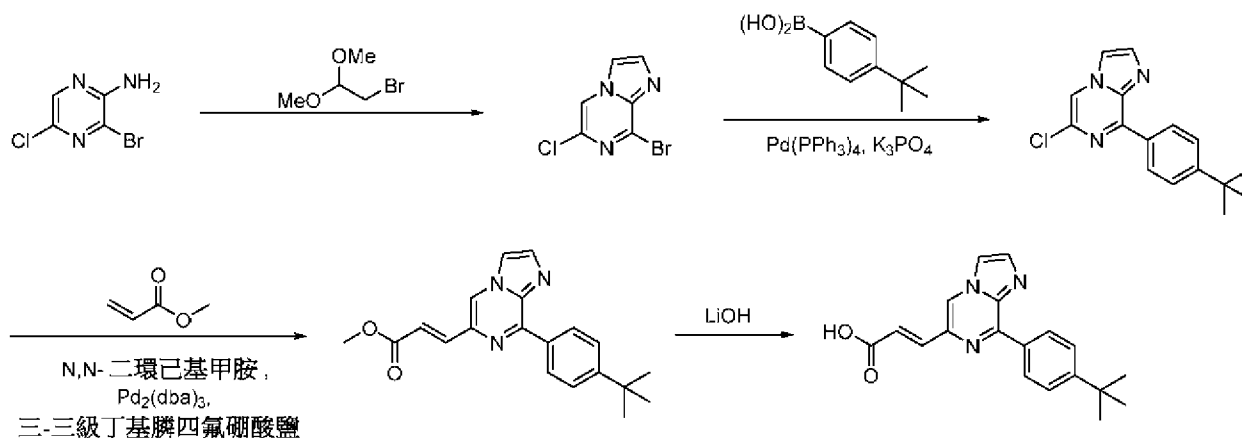
**【0482】** 在室溫下將10% NaOH水溶液(w/v ; 4 mL)添加至6-溴-8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(**X-0970A2**) (0.250 g, 0.76 mmol) 於MeOH (12 mL)中之攪拌溶液中，且在100°C下於微波照射下加熱所得混合物2小時。冷卻至室溫後，用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。將產物物質與相同方式製備之另外一個批次合併，且藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:9→1:1作為梯度純化合併之批次以去除不需要之非極性有機雜質，繼而藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度進行再純化，得到呈灰白色之8-(4-(三級丁基)苯基)-6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡嗪(**I-149**) (0.015 g)及呈白色固體狀之8-(4-(三級丁基)苯基)-5-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡嗪(**I-150**) (0.035 g) (11%)。

**【0483】** (**I-149**) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.75-8.73 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.60-7.58 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.35 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 282.4。

**【0484】** (**I-150**) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.63-8.61 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56-7.54 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H), 1.34 (s, 9H)；MS: [MH]<sup>+</sup> 282.5。

**實例1.73. 合成(E)-3-(8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)丙烯**

酸甲酯(I-151)及(E)-3-(8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)丙烯酸(I-152)。



**【0485】 8-溴-6-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪(LL-0913-062)**。在室溫下向3-溴-5-氯吡嗪-2-胺(850 mg, 4.08 mmol)於ACN (15 mL)中之溶液中添加2-溴-1,1-二甲氧基乙烷(690 mg, 4.08 mmol)。接著在130°C下於微波中加熱混合物2小時。過濾混合物且濃縮濾液，得到呈白色固體狀之8-溴-6-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪(670 mg, 70%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.96 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H)。

**【0486】 8-(4-(三級丁基)苯基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪(LL-0913-065)**。將8-溴-6-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪(50 mg, 0.215 mmol)、(4-(三級丁基)苯基)硼酸(57 mg, 0.322 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (25 mg, 0.021 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (91 mg, 0.430 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之混合物在N<sub>2</sub>下於回流下加熱6小時。用水(10 mL)稀釋混合物且用EtOAc (30 mL × 2)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC (DCM)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之8-(4-(三級丁基)苯基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪(55 mg, 產率90%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.71 - 8.65 (m, 2H), 8.22 (dd, *J* =

1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 1.34 (s, 9H)。LCMS  $m/z = 286.0$   $[M+H]^+$ 。

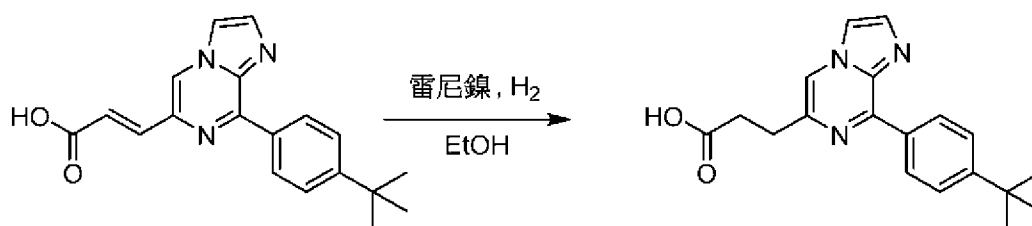
**【0487】 (E)-3-(8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)丙烯酸甲酯(I-151)**。將8-(4-(三級丁基)苯基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪(500 mg, 1.75 mmol)、丙烯酸甲酯(226 mg, 2.62 mmol)、N,N-二環己基甲胺(342 mg, 0.174)、 $Pd_2(dba)_3$  (160 mg, 1.75 mmol)、三-三級丁基磷四氟硼酸鹽(51 mg, 0.174 mmol)及1,4-二噁烷(5 mL)之混合物在120°C下於 $N_2$ 下加熱16小時。用水(30 mL)稀釋混合物且用EtOAc (50 mL  $\times$  3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(溶析液：石油醚：EtOAc = 5：1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(E)-3-(8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)丙烯酸甲酯(160 mg, 產率27%)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.91 (s, 1H), 8.74 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 8.24 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.99 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.35 (s, 9H)。LCMS  $m/z = 336.1$   $[M+H]^+$ 。

**【0488】 (E)-3-(8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)丙烯酸(實例19) (I-152)**。向(E)-3-(8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)丙烯酸甲酯(60 mg, 0.178 mmol)於THF(2 mL)、MeOH (0.5 mL)及水(0.5 mL)之混合物中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(9 mg, 0.357 mmol)。在40°C下加熱反應物4小時，接著用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL)萃取。收集水層且用1M HCl酸化至pH約2，接著用EtOAc (50 mL  $\times$  3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(E)-3-(8-(4-(三級丁基)苯基)咪



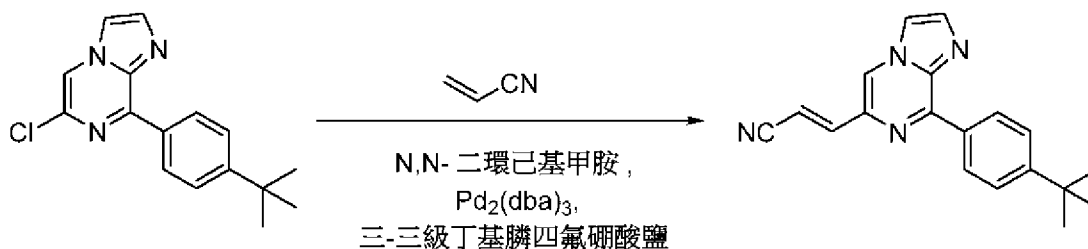
唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)丙烯酸(5 mg, 8%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.87 (s, 1H), 8.75 - 8.69 (m, 2H), 8.22 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H)。LCMS *m/z* = 322.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**實例1.74. 合成3-(8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)丙酸(I-153)。**



**【0489】** 在室溫下向(E)-3-(8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)丙烯酸(60 mg, 0.186 mmol)於EtOH (1 mL)中之溶液中添加雷尼鎳(6 mg)。在室溫下於H<sub>2</sub>下攪拌混合物16小時。過濾混合物，濃縮濾液且藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈白色固體狀之3-(8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)丙酸(I-153) (10 mg, 16%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H)。LCMS *m/z* = 324.1 [M+H]<sup>+</sup>。

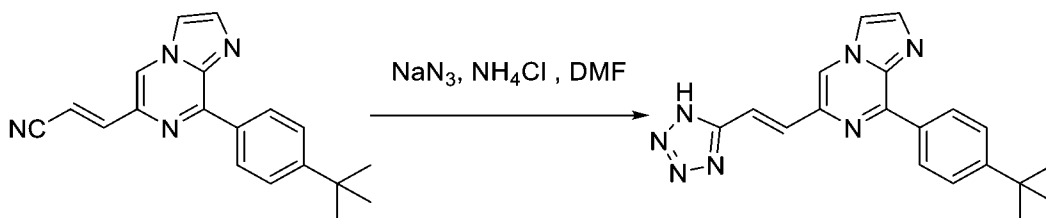
**實例1.75. 合成(E)-3-(8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)丙烯腈(I-154)。**



**【0490】** 根據對於(E)-3-(8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-

6-基)丙烯酸甲酯(I-152)所概述之程序，使用適當市售試劑，自8-(4-(三級丁基)苯基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪合成(E)-3-(8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)丙烯酸腈。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.79 (s, 1H), 8.77 - 8.74 (m, 2H), 8.30 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 6.76 (dd, *J* = 15.8, 0.5 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H)。LCMS *m/z* = 303.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**實例1.76.** 合成(E)-6-(2-(1H-四唑-5-基)乙基)-8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(I-155)。



**【0491】** 根據對於4-(4-(三級丁基)苯基)-7-(1H-四唑-5-基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉(I-76)所概述之程序，使用適當市售試劑，自(E)-3-(8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)丙烯酸腈合成(E)-6-(2-(1H-四唑-5-基)乙基)-8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.85 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.25 - 8.22 (m, 1H), 7.89 - 7.87 (m, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H)。LCMS *m/z* = 346.1 [M+H]<sup>+</sup>。

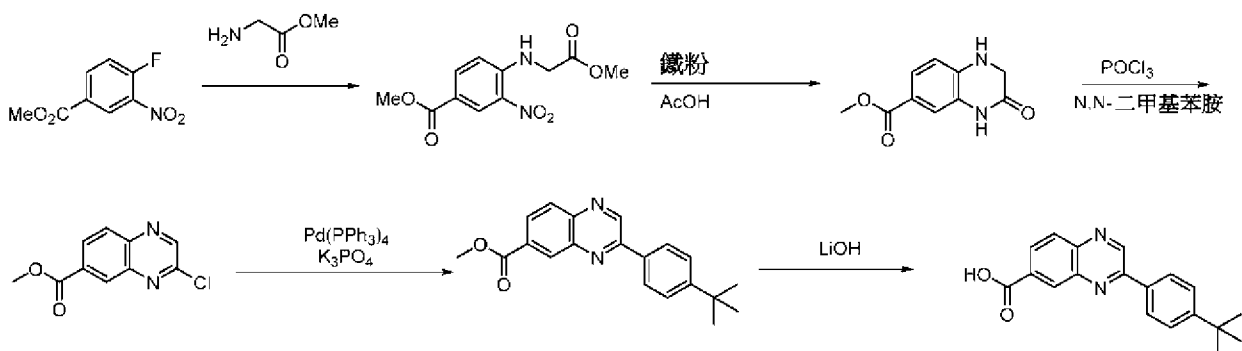
**實例1.77.** 合成6-(2-(1H-四唑-5-基)乙基)-8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(I-156)。



**【0492】** 在室溫下向(E)-6-(2-(1H-四唑-5-基)乙基)-8-(4-(三級丁基)

基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(110 mg, 0.318 mmol)於EtOH (4 mL)中之溶液中添加雷尼鎳(22 mg)。在室溫下於H<sub>2</sub>下攪拌混合物16小時。過濾混合物，濃縮濾液且藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之6-(2-(1H-四唑-5-基)乙基)-8-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(5 mg, 4%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.25 - 3.16 (m, 2H), 1.35 (s, 9H)。LCMS *m/z* = 348.2 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例1.78. 合成3-(4-(三級丁基)苯基)喹噁啉-6-甲酸(I-157)。



**【0493】 4-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)胺基)-3-硝基苯甲酸甲酯。**向4-氟-3-硝基苯甲酸甲酯(4 g, 0.02 mol)於ACN (40 mL)中之溶液中添加DIEA (13 g, 0.1 mol)及甘胺酸甲酯(1.8 g, 0.02 mol)。在60°C下加熱反應混合物隔夜。用水(100 mL)稀釋混合物且用EtOAc (150 mL × 2)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之4-((2-甲氧基-2-側氧基乙基)胺基)-3-硝基苯甲酸甲酯(2.3 g, 43%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.75 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (s, 3H)。LCMS *m/z* = 269.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0494】 3-側氧基-1,2,3,4-四氫喹噁啉-6-甲酸甲酯。**向4-((2-甲氧基

基-2-側氧基乙基)胺基)-3-硝基苯甲酸甲酯(1 g, 3.7 mmol)於AcOH (10 mL)中之溶液中添加鐵粉(900 mg, 14.9 mmol)。在回流下加熱反應混合物3小時。用水(30 mL)稀釋混合物且用EtOAc (50 mL × 2)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之3-側氧基-1,2,3,4-四氫喹噁啉-6-甲酸甲酯(450 mg, 59%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.40 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.74 (s, 3H)。LCMS *m/z* = 207.1 [M+H]<sup>+</sup>。

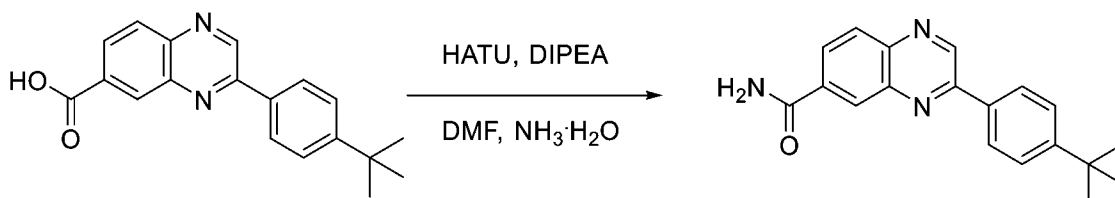
**【0495】 3-氯喹噁啉-6-甲酸甲酯**。向3-側氧基-1,2,3,4-四氫喹噁啉-6-甲酸甲酯(450 mg, 2.18 mmol)於DMA (5 mL)中之溶液中添加POCl<sub>3</sub> (2.3 g, 15.2 mmol)。在回流下加熱反應混合物1小時。用水(20 mL)稀釋混合物且用EtOAc (30 mL × 2)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC (石油醚 : EtOAc = 5 : 1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之3-氯喹噁啉-6-甲酸甲酯(280 mg, 57%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.12 (s, 1H), 8.54 (dd, *J* = 1.8, 0.6 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H)。LCMS *m/z* = 223.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0496】 3-(4-(三級丁基)苯基)喹噁啉-6-甲酸甲酯**。向3-氯喹噁啉-6-甲酸甲酯(280 mg, 1.25 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加(4-(三級丁基)苯基)硼酸(340 mg, 1.88 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (530 mg, 2.5 mmol)及Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (150 mg, 0.125 mmol)。在回流下於N<sub>2</sub>下加熱反應混合物隔夜。用水(30 mL)稀釋混合物且用EtOAc (50 mL × 2)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC (石油醚 :

EtOAc = 20 : 1) 純化所獲得之殘餘物，得到呈黃色固體狀之3-(4-(三級丁基)苯基)喹噁啉-6-甲酸甲酯(150 mg, 37%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.68 (s, 1H), 8.66 (dd, *J* = 1.8, 0.6 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.30 - 8.28 (m, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)。LCMS *m/z* = 321.2 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0497】 3-(4-(三級丁基)苯基)喹噁啉-6-甲酸(I-157)**。向3-(4-(三級丁基)苯基)喹噁啉-6-甲酸甲酯(150 mg, 0.46 mmol)於THF及H<sub>2</sub>O之混合物(8 mL / 2 mL)中之溶液中添加LiOH (80 mg)。在室溫下攪拌反應混合物2小時，接著用水(30 mL)稀釋且用乙醚(50 mL)萃取。收集水層，用1M HCl酸化至pH約2且用EtOAc (50 mL × 3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之3-(4-(三級丁基)苯基)喹噁啉-6-甲酸(80 mg, 57%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.49 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.32 - 8.24 (m, 3H), 8.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 2H), 1.36 (s, 9H)。LCMS *m/z* = 307.2 [M+H]<sup>+</sup>。

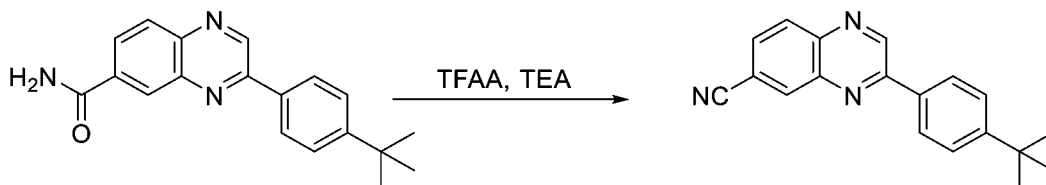
**實例1.79. 合成3-(4-(三級丁基)苯基)喹噁啉-6-甲醯胺(I-158)**。



**【0498】** 根據對於4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-*a*]喹噁啉-7-甲醯胺(I-73)所概述之程序，使用適當市售試劑，自3-(4-(三級丁基)苯基)喹噁啉-6-甲酸合成3-(4-(三級丁基)苯基)喹噁啉-6-甲醯胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.63 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H),

8.32 - 8.22 (m, 3H), 8.16 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 3H), 1.36 (s, 9H) 。 LCMS  $m/z = 306.3$   $[M+H]^+$  。

**實例1.80. 合成3-(4-(三級丁基)苯基)喹噁啉-6-甲腈(I-159)。**



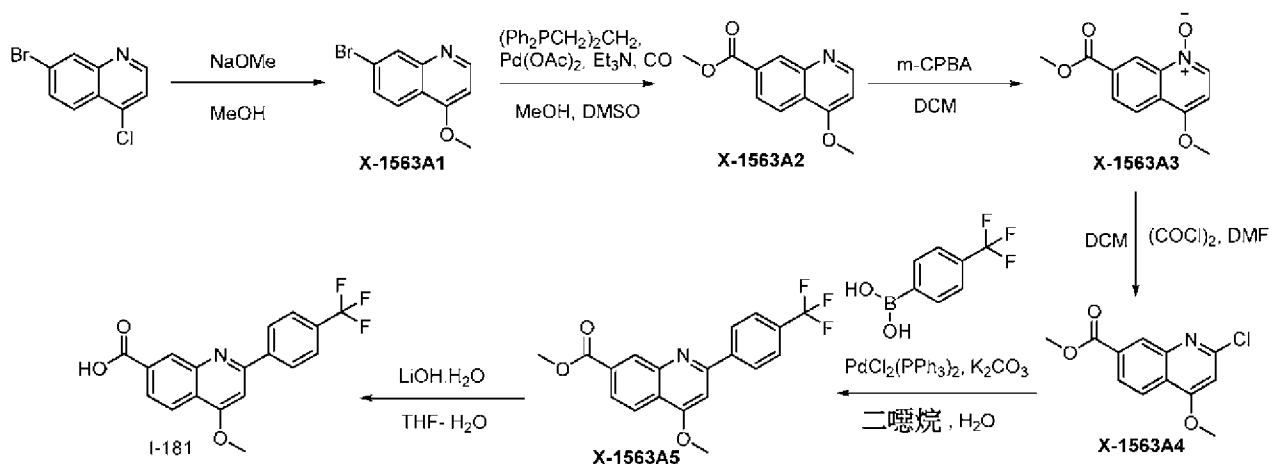
**【0499】** 根據對於4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-甲腈(I-75)所概述之程序，使用適當市售試劑，自3-(4-(三級丁基)苯基)喹噁啉-6-甲醯胺合成3-(4-(三級丁基)苯基)喹噁啉-6-甲腈。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.72 (s, 1H), 8.73 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.29 (dd,  $J = 12.4, 8.4$  Hz, 3H), 8.13 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 1.36 (s, 9H) 。 LCMS  $m/z = 288.3$   $[M+H]^+$  。

**實例1.81. 合成2-(4-(三級丁基)苯基)-7-(1H-四唑-5-基)喹噁啉(I-160)。**



**【0500】** 根據對於4-(4-(三級丁基)苯基)-7-(1H-四唑-5-基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉(I-76)所概述之程序，使用適當市售試劑，自3-(4-(三級丁基)苯基)喹噁啉-6-甲腈合成2-(4-(三級丁基)苯基)-7-(1H-四唑-5-基)喹噁啉。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.66 (s, 1H), 8.79 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 8.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.32 (dd,  $J = 8.6, 1.8$  Hz, 3H), 7.66 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 1.36 (s, 9H) 。 LCMS  $m/z = 331.2$   $[M+H]^+$  。

**實例1.82. 合成4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-181)。**



【0501】 7-溴-4-甲氧基喹啉(X-1563A1)。在0°C下於氮氣下經30分鐘之時段向7-溴-4-氯喹啉(20.0 g, 83.02 mmol)於甲醇(200 mL)中之攪拌溶液中逐份添加甲醇鈉(13.3 g, 24.7 mmol)。在室溫下攪拌10分鐘後，將反應混合物攪拌至65°C持續6小時。將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下蒸餾出溶劑。將所獲得之粗殘餘物溶於水(500 mL)中，在室溫下攪拌20分鐘，且經布氏漏斗(Buchner funnel)過濾。用水(100 mL)洗滌殘餘物且在高真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之7-溴-4-甲氧基喹啉(X-1563A1) (18.0 g, 91.5% (粗製))。MS: [MH]<sup>+</sup> 237.9。

【0502】 4-甲氧基喹啉-7-甲酸甲酯(X-1563A2)。在帕爾高壓釜中於室溫下將三乙胺(105 mL, 75.90 mmol)添加至7-溴-4-甲氧基喹啉(X-1563A1) (18.0 g, 75.94 mmol)於MeOH-DMSO混合物(1:1; 864 mL)中之攪拌溶液中，且將所得溶液用氮氣脫氣20分鐘。向此脫氣溶液中依序添加1,3-雙(二苯基膦基)丙烷(6.26 g, 15.19 mmol)及Pd(OAc)<sub>2</sub> (3.39 g, 15.20 mmol)，且在70°C下於200 psi一氧化碳壓力下加熱所得混合物16小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物，且用水(500 mL)稀釋所獲得之粗物質，且用乙酸乙酯(300 mL x 3)萃取。用水(100 mL x 2)洗滌合併之有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，且在減壓下濃縮。藉由矽膠(100-200目)管

柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 3:17作為梯度純化所得粗物質，得到呈灰白色固體狀之4-甲氧基喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1563A2**) (13.5 g, 81.9%)。

MS: [MH]<sup>+</sup> 217.9。

**【0503】 4-甲氧基-7-(甲氧基羰基)喹啉1-氧化物(X-1563A3)**。在0°C下於氮氣下向4-甲氧基喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1563A2**) (13.5 g, 62.21 mmol)於DCM (272 mL)中之攪拌溶液中逐份添加m-CPBA (21.6 g, 125.14 mmol)，且在室溫下攪拌4小時。用水(500 mL)稀釋反應混合物，攪拌20分鐘且用DCM (100 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。用水、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(200 mL)洗滌洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，且在真空中濃縮。用正己烷(100 mL x 2)，繼而用含2%乙酸乙酯之正己烷(100 mL)濕磨所獲得之殘餘物且經布氏漏斗過濾。在高真空下進一步乾燥所獲得之固體，得到呈黃色固體狀之4-甲氧基-7-(甲氧基羰基)喹啉1-氧化物(**X-1563A3**) (11.0 g, 75.8%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 233.9。

**【0504】 2-氯-4-甲氧基喹啉-7-甲酸甲酯(X-1563A4)**。在0°C下於氮氣下將草醯氯(18 g, 141.84 mmol)於DCM (83 mL)中之溶液逐滴添加至4-甲氧基-7-(甲氧基羰基)喹啉1-氧化物(**X-1563A3**) (11.0 g, 47.21 mmol)於DMF (165 mL)中之攪拌溶液中，且將所得反應混合物加熱至50°C持續2小時。冷卻至室溫後，在冰水(200 mL)中淬滅反應混合物且用DCM (100 mL x 2)萃取。用水(200 mL x 2)，繼而用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(200 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，且在減壓下濃縮。藉由矽膠(100-200目)管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 03:97作為梯度純化所得粗物質，得到呈灰白色固體狀之2-氯-4-甲氧基喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1563A4**)



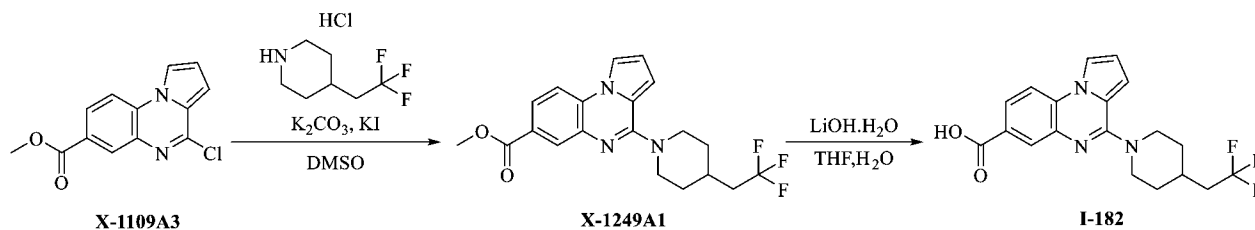
(8.0 g, 67.5%)。MS:  $[MH]^+$  251.9。

**【0505】 4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1563A5)**。在室溫下向2-氯-4-甲氧基喹啉-7-甲酸甲酯(X-1563A4) (8.0 g, 31.87 mmol)於1,4-二噁烷-水混合物(10:1; 165 mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(13.3 g, 70.11 mmol)及 $K_2CO_3$  (13.2 g, 95.61 mmol), 且將所得懸浮液用氮氣脫氣30分鐘。將 $PdCl_2(PPh_3)_2$  (2.23 g, 3.18 mmol)添加至反應混合物中, 且在 $100^\circ C$ 下攪拌所得懸浮液2小時。用水(200 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(200 mL x 3)萃取。經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠(100-200目)管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 1:49作為梯度純化所得粗物質, 得到呈灰白色固體狀之4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1563A5) (8.0 g, 69.5%)。MS:  $[MH]^+$  361.9。

**【0506】 4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-181)**。將 $LiOH \cdot H_2O$  (1.86 g, 44.32)於水(80 mL)中之溶液添加至4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1563A5) (8g, 22.16 mmol)於THF (80 mL)中之攪拌溶液中, 且在室溫下攪拌16小時。在減壓下濃縮反應混合物以去除THF, 用乙酸乙酯(50 mL x 2)萃取水性部分。棄去有機部分, 且用1N HCl水溶液酸化水性部分(pH約2), 在此期間沈澱出固體物質, 將其經布氏漏斗過濾。用正己烷(50 mL)洗滌殘餘物且在高真空下乾燥, 得到呈白色固體狀之4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-181) (6.5 g, 84.5%)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )-  $\delta$  13.36 (s, 1H), 8.56-8.56 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 8.53-8.51 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 8.23-8.21 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 8.04-8.02 (dd,  $J$  = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.93-7.91 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H),

7.72 (s, 1H), 4.20 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 347.9。

**實例1.83. 合成4-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-182)。**



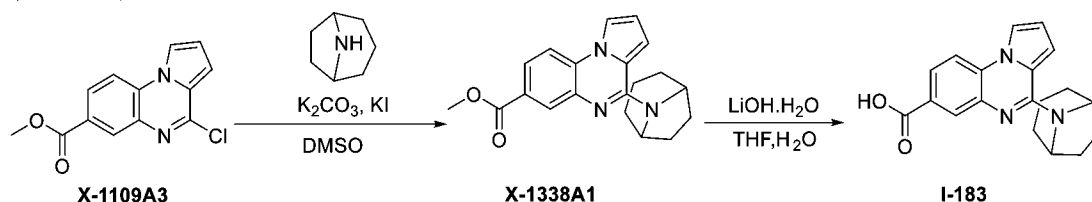
如實例1.2中所述製備4-氯吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1109A3)。

**【0507】 4-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1249A1)。**在室溫下於氮氣下向4-氯吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1109A3) (0.200 g, 0.76 mmol)於DMSO (3 mL)中之攪拌溶液中依序添加碳酸鉀(0.310 g, 2.30 mmol)、碘化鉀(0.025 g, 0.15 mmol)及4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶鹽酸鹽(0.150 g, 0.76 mmol)，且在100°C下加熱所得混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)淬滅且用乙酸乙酯(75 mL × 3)萃取。用鹽水(150 mL)洗滌所收集之有機物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 → 1:9作為梯度純化所得粗物質，得到呈黃色固體狀之4-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1249A1) (0.290 g, 96%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 392.27。

**【0508】 4-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-182)。**在室溫下向4-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1249A1) (0.290 g, 0.74 mmol)於THF-水混合物(3:1; 4.0 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.093 g, 2.22 mmol)，且在70°C下攪拌所得混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物，

用1N HCl水溶液酸化所獲得之粗物質(pH約2-3)且用乙酸乙酯(50 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在真空中濃縮。藉由逆相管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→4:6作為梯度純化所得粗物質，得到呈白色固體狀之4-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-182**) (0.200 g, 70%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.23-8.23 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.04-8.04 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.94-7.92 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.80-7.78 (dd, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.85-6.84 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 6.78-6.77 (t, *J*=2.8 Hz, 1H), 4.39-4.36 (d, *J*=13.2 Hz, 2H), 3.05-2.99 (t, *J*=11.6 Hz, 2H), 2.35-2.24 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 3H), 1.53-1.44 (m, 2H)。(由於DMSO-d<sub>6</sub>中之水分含量而導致酸質子丟失) MS: [MH]<sup>+</sup> 378.12。

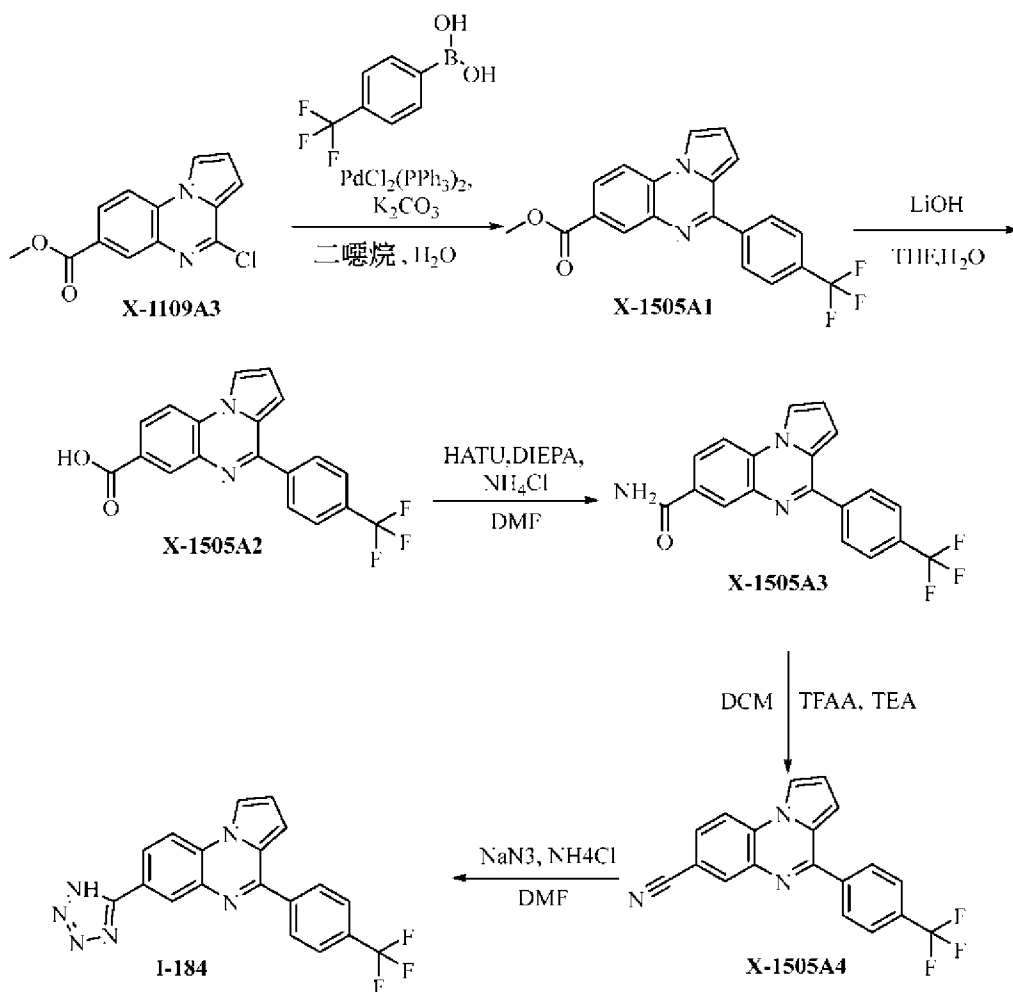
**實例1.84. 合成4-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-183)。**



**【0509】** 以與上文對於4-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-182**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

4-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-183**) (0.089 g, 52%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.37 (br. s, 1H), 12.04 (br. s, 1H), 8.67 (br. s, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (br. s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.46 (br. s, 1H), 5.25 (br. s, 1H), 2.09-1.57 (m, 10H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 322.21

**實例1.85. 合成7-(1H-四唑-5-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉(I-184)。**



**【0510】 4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1505A1)**。在室溫下向4-氯吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1109A3) (1.0 g, 3.84 mmol)於二噁烷:水混合物(26:6, 32 mL)中之攪拌溶液中添加4-(三氟甲基)苯基硼酸(0.95 g, 5.00 mmol)及 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.59 g, 11.53 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.13 g, 0.19 mmol)，且在 $110^\circ\text{C}$ 下加熱反應混合物3小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)淬滅且用乙酸乙酯(300 mL  $\times$  2)萃取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 $\rightarrow$ 2:8作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1505A1) (1.2

g, 85%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 371.0

**【0511】 4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸 (X-1505A2)。**在室溫下於氮氣下向4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1505A1) (1.10 g, 2.97 mmol)於THF-水混合物(8:5; 13 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.37 g, 8.91 mmol), 且在70°C下加熱所得反應混合物1小時。冷卻至室溫後, 在減壓下濃縮反應混合物, 用水(200 mL)稀釋粗物質且用乙酸乙酯(100 x 2 mL)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3), 且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌所獲得之殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在真空中乾燥所獲得之固體, 得到呈白色固體狀之4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(X-1505A2) (1.0 g, 86%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 357.0

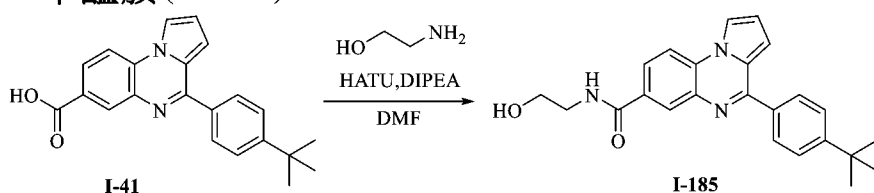
**【0512】 4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯胺 (X-1505A3)。**在0°C下於氮氣下向4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(X-1505A2) (0.50 g, 1.40 mmol)於DMF (7.0 mL)中之攪拌溶液中依序添加二異丙基乙胺(0.54 g, 4.21 mmol)、HATU (0.91 g, 2.38 mmol)及氯化銨(0.100 g, 1.82 mmol), 且在室溫下攪拌所得混合物3小時。將反應混合物緩慢傾倒至冰水(20 mL)中且藉由過濾收集所得沈澱物。在真空中乾燥所獲得之固體, 得到呈白色固體狀之4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯胺(X-1505A3) (0.480 g, 96%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 356.1

**【0513】 4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲腈 (X-1505A4)。**在0°C下於氮氣下向4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯胺(X-1505A4) (0.40 g, 1.12 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中

依序添加TEA (0.34 g, 3.38 mmol)及TFAA (0.70 g, 3.38 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物1小時。將反應混合物傾倒至冰水(20 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:9作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲腈(**X-1505A4**) (0.270 g, 59%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 338.1。

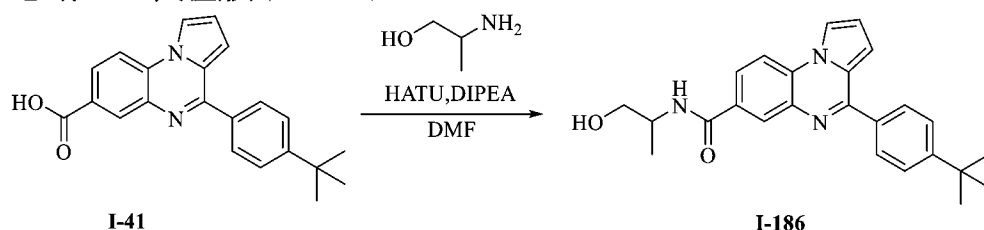
**[0514] 7-(1H-四唑-5-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉(I-184)**。在室溫下向4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯胺(**X-1505A4**) (0.25 g, 0.74 mmol)於DCM (5.0 mL)中之攪拌溶液中依序添加氯化銨(0.39 g, 7.41 mmol)及疊氮化鈉(0.29 g, 4.45 mmol)，且在120°C下加熱所得反應混合物5小時。將反應混合物緩慢傾倒至冰水(30 mL)中且藉由過濾收集所得沈澱物。在真空中乾燥所獲得之固體殘餘物，藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之7-(1H-四唑-5-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉(**I-184**) (0.150 g, 50%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.63-8.63 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.55-8.54 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.46-8.44 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.26-8.24 (d, *J*=7.6 Hz, 3H), 7.98-7.96 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.10-7.09 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.05-7.03 (t, *J*=2.8 Hz, 1H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 381.0。

**實例1.86. 合成4-(4-(三級丁基)苯基)-N-(2-羥乙基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯胺(I-185)。**



【0515】 向4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-41**) (0.250 g, 0.72 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加HATU (0.470 g, 1.23 mmol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘。添加氫氧化銨(28%, 2 mL)及DIPEA (0.468 g, 3.63 mmol), 且在室溫下攪拌反應混合物2小時。用水 (150 mL)稀釋混合物且用EtOAc (100 mL × 2)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層, 經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 過濾且濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析, 使用乙腈-水 = 0:1→6:4作為梯度純化粗產物, 得到呈白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)-N-(2-羥乙基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯胺(**I-185**) (0.090 g, 32%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.69-8.67 (m, 1H), 8.60 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.41-8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09-8.06 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.99-7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.63-7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.11-7.10 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.03 - 7.02 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.78 - 4.75 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 1.36 (s, 9H); MS: [MH]<sup>+</sup> 388.2

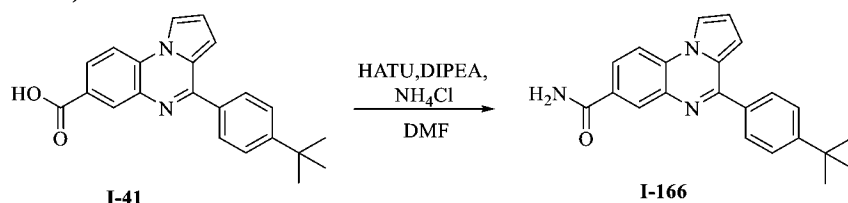
**實例1.87. 合成4-(4-(三級丁基)苯基)-N-(1-羥基丙-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯胺(**I-186**)**



【0516】 以與上文對於4-(4-(三級丁基)苯基)-N-(2-羥乙基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯胺(**I-185**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：  
4-(4-(三級丁基)苯基)-N-(1-羥基丙-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯胺(**I-186**) (0.060 g, 34%), 呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

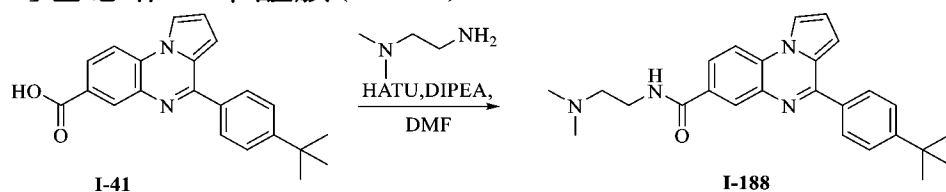
$\delta$  8.61-8.61 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 8.50 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H),  $\delta$  8.40-8.36 (m, 2H), 8.09-8.07 (dd,  $J=8.4$  Hz, 1.6 Hz, 1H),  $\delta$  7.99-7.98 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.63-7.61 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.12-7.11 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.03-7.02 (t,  $J=2.8$  Hz, 1H), 4.79-4.76 (t,  $J=5.6$  Hz, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 3.41-3.33 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.18-1.16 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H) MS:  $[\text{MH}]^+$  402.2

**實例 1.88 合成 4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯胺 (I-166)。**



**【0517】** 以與上文對於 4-(4-(三級丁基)苯基)-N-(2-羥乙基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯胺 (I-185) 所述之程序類似之方式製備以下化合物：4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯胺 (I-166) (0.040 g, 17%)，呈灰白色固體狀。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.61 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40-8.38 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10-8.08 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.98-7.96 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.63-7.61 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.11-7.10 (m, 1H), 7.03 (br. s, 1H), 1.37 (s, 9H)。MS:  $[\text{MH}]^+$  344.2

**實例 1.89. 合成 4-(4-(三級丁基)苯基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯胺 (I-188)。**

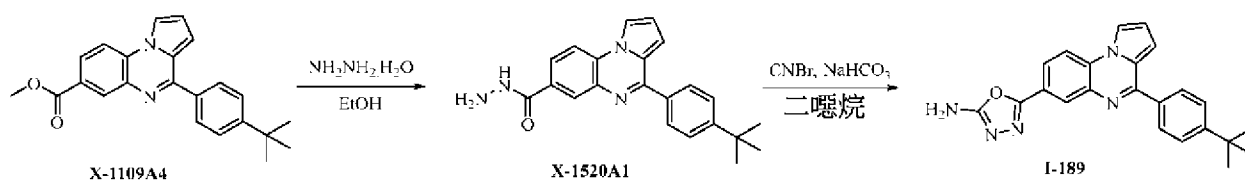




【0518】 以與上文對於4-(4-(三級丁基)苯基)-N-(2-羥乙基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯胺(**I-185**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

4-(4-(三級丁基)苯基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯胺(**I-188**) (0.20 g, 55%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.74-7.57 (m, 1H), 8.61 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.47-8.47 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.42-8.40 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.08-8.06 (dd, *J*=8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.99-7.97 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.63-7.61 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.12-7.11 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.04-7.03 (t, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.51-3.49 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 2.71-2.75 (m, 2H), 2.42 (s, 6H), 1.37 (s, 9H)；MS: [MH]<sup>+</sup> 415.2

實例1.90.合成5-(4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)-1,3,4-噁二唑-2-胺(**I-189**)。

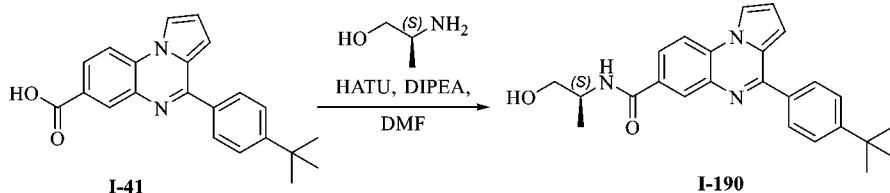


【0519】 4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯肼(**X-1520A1**)。在室溫下向4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1109A4**) (2.00 g, 55.8 mmol)於EtOH (20 mL)中之溶液中添加N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (6.0 ml, 83.7 mmol)，且在90°C下攪拌所得混合物24小時。用水(150 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(200 mL × 2)萃取。用鹽水(40 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由C-18矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→4:6純化粗產物，得到呈白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯肼(**X-1520A1**) (1.4 g, 70%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 359.17。

【0520】 5-(4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)-1,3,4-

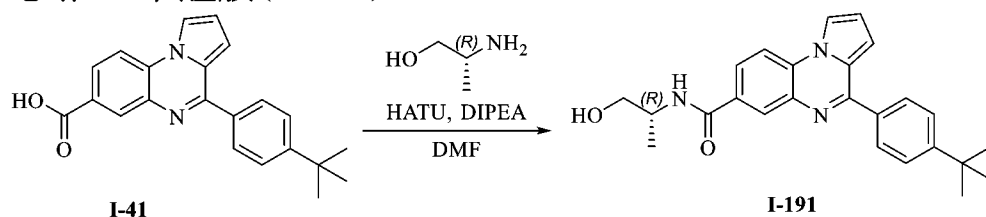
噁二唑-2-胺(**I-189**)。向4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯肼(**X-1520A1**) (0.200 g, 55.8 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加NaHCO<sub>3</sub>水溶液(0.460 g, 55.8 mmol)及CNBr (0.590 g, 55.8 mmol), 且攪拌所得混合物4小時。將反應混合物傾倒至水(50 mL)中且經巴克納(Buckner)過濾且在高真空下乾燥。用乙醚及正戊烷濕磨固體, 得到5-(4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)-1,3,4-噁二唑-2-胺(**I-189**) (0.038 g, 15%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.61 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.48-8.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.00-7.97 (m, 3H), 7.63-7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.12-7.11 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.04-7.03 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H); MS: [MH]<sup>+</sup> 384.17。

**實例1.91. 合成(S)-4-(4-(三級丁基)苯基)-N-(1-羥基丙-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯胺(**I-190**)。**



**【0521】** 以與上文對於4-(4-(三級丁基)苯基)-N-(2-羥乙基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯胺(**I-185**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：  
(S)-4-(4-(三級丁基)苯基)-N-(1-羥基丙-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯胺(**I-190**) (0.050 g, 21%), 呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40-8.35 (m, 2H), 8.08-8.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.99-7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.63-7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.12-7.11 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.04-7.02 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.77-4.74 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.17-1.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 402.1

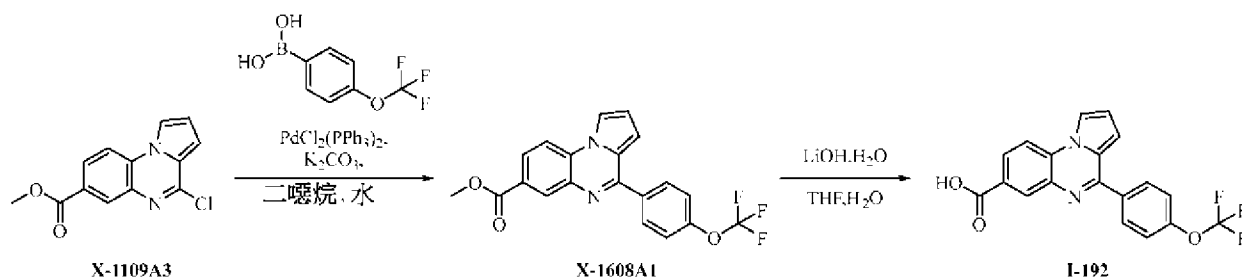
**實例1.92. (R)-4-(4-(三級丁基)苯基)-N-(1-羥基丙-2-基)吡咯并[1,2-a]喹啉-7-甲醯胺(I-191)。**



**【0522】** 以與上文對於4-(4-(三級丁基)苯基)-N-(2-羥乙基)吡咯并[1,2-a]喹啉-7-甲醯胺(I-185)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(R)-4-(4-(三級丁基)苯基)-N-(1-羥基丙-2-基)吡咯并[1,2-a]喹啉-7-甲醯胺(I-191) (0.040 g, 17%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.61-8.61 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.50-8.50 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.40-8.36 (m, 2H), 8.09-8.06 (dd, *J*=8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.99-7.97 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.63-7.61 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.12-7.11 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.04-7.02 (t, *J*=3.6 Hz, 1H), 4.78-4.75 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.53-3.48 (m, 1H), 3.40-3.31 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.17-1.16 (d, *J*=3.6 Hz, 3H) MS: [MH]<sup>+</sup> 402.1。

**實例1.93. 合成4-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹啉-7-甲酸(I-192)**

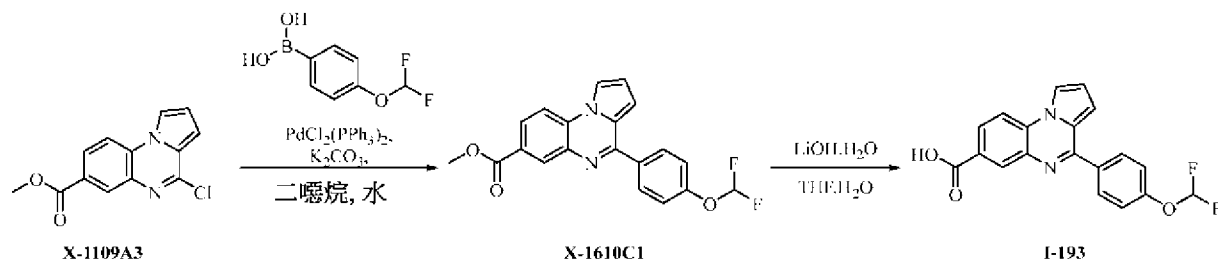


**【0523】** 4-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹啉-7-甲酸甲酯(X-1608A1).在室溫下於氮氣下向4-氯吡咯并[1,2-a]喹啉-7-甲酸甲酯(X-1109A3) (0.5 g, 1.92 mmol)於1,4-二噁烷-水混合物(8:2, 10 mL)中之

攪拌溶液中添加 $K_2CO_3$  (0.796 g, 5.76 mmol)及(4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸 (0.594 g, 2.88 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加 $PdCl_2(PPh_3)_2$  (0.067 g, 0.09 mmol)，且在 $100^\circ C$ 下加熱反應混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL x 2)萃取。經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥合併之有機萃取物，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 $\rightarrow$ 1:9作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈灰白色固體狀之4-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1608A1**) (0.500 g, 67%)。MS:  $[MH]^+$  386.92。

**【0524】 4-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-192)**。在室溫下向4-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1608A1**) (0.300 g, 0.77 mmol)於THF-水混合物(4:1; 3 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.098 g, 2.33 mmol)，且在 $70^\circ C$ 下加熱所得反應混合物3小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物。用水(50 mL)稀釋所獲得之粗物質且用乙酸乙酯(60 mL x 2)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水性部分(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌所獲得之粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在減壓下乾燥所獲得之固體，得到呈灰白色固體狀之4-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-192**) (0.130 g, 45%)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.29 (brs, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.41-8.38 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.16-8.13 (m, 3H), 7.59-7.57 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.11-7.10 (d, 3.6 Hz, 1H), 7.06-7.05 (d, 2.8 Hz, 1H)。MS:  $[MH]^+$  372.87。

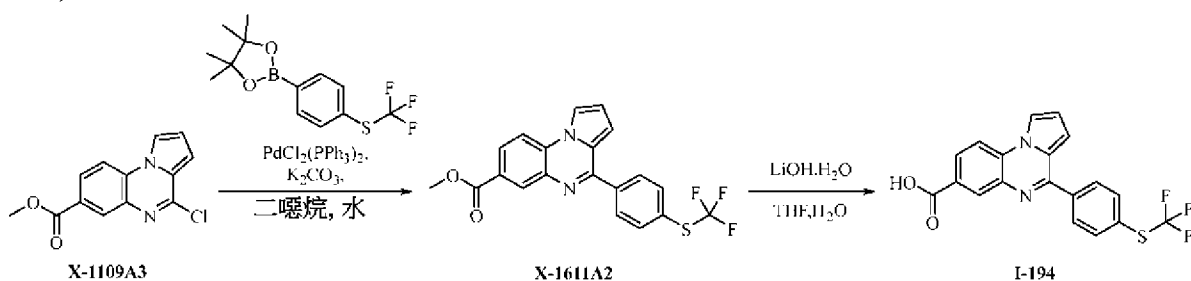
**實例1.94. 合成4-(4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-193)。**



【0525】 以與上文對於4-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-192)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

4-(4-(二氟甲氧基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-193) (0.120 g, 50%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.21 (br. s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.12-8.08 (m, 3H), 7.59-7.22 (m, 3H), 7.12-7.11 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.07-7.06 (d, *J*=3.6 Hz, 1H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 355.02。

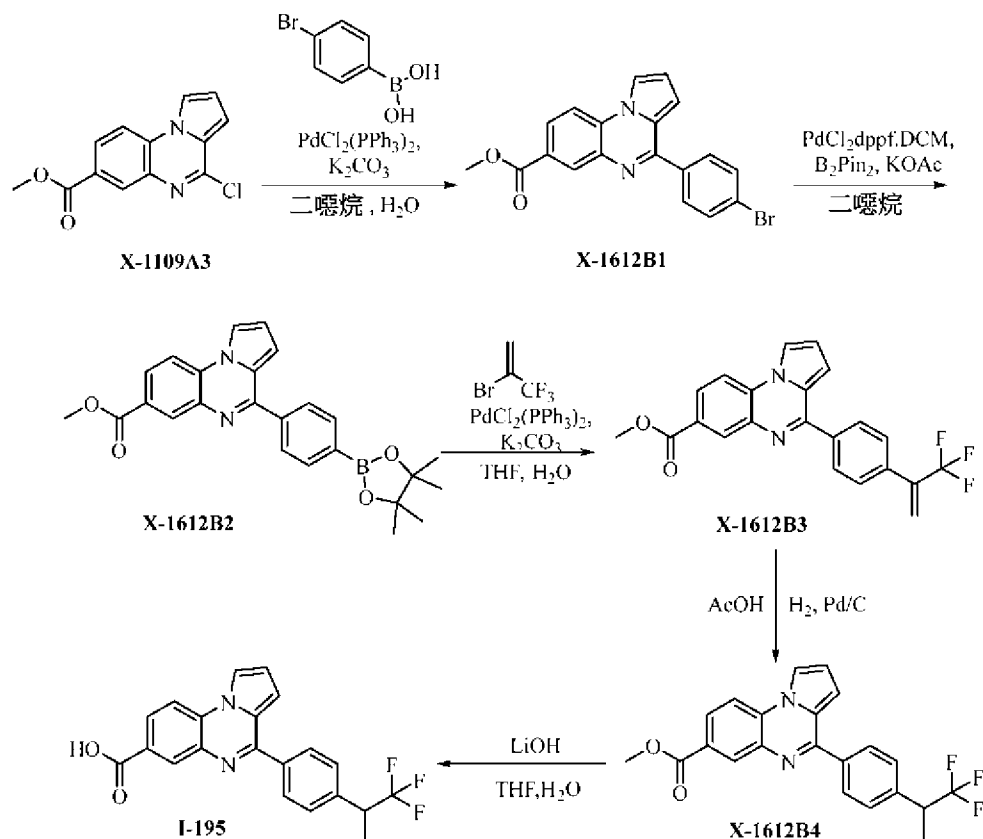
實例1.95. 合成4-(4-((三氟甲基)硫基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-194)



【0526】 以與上文對於4-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-192)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

4-(4-((三氟甲基)硫基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-194) (0.080 g, 52%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.20 (brs, 1H), 8.68-8.68 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.47-8.45 (m, 2H), 8.18-8.13 (m, 3H), 7.95-7.93 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.14-7.13 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.09-7.08 (t, *J*=3.6 Hz, 1H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 389.33。

**實例1.96. 合成4-(4-(1,1,1-三氟丙-2-基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸 (I-195)。**



**【0527】 4-(4-溴苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯 (X-1612B1)。** 在室溫下向4-氯吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1109A3) (1.20 g, 4.61 mmol)於二噁烷:水混合物(16:4, 20 mL)中之攪拌溶液中添加(4-溴苯基)硼酸(1.84 g, 9.23 mmol)及 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.91 g, 13.8 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.25 g, 0.36 mmol)，且在 $110^\circ\text{C}$ 下加熱反應混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(200 mL)淬滅且用乙酸乙酯(300 mL  $\times$  2)萃取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 $\rightarrow$ 1:9作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之4-(4-溴苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1612B1) (0.85 g, 37%)。MS:

[MH]<sup>+</sup> 380.9。

**【0528】 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1612B2)。**在室溫下於氮氣下向4-(4-溴苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(0.85 g, 2.23 mmol)於二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加雙(頻哪醇基)二硼(0.73 g, 2.90 mmol)及KOAc (0.65 g, 6.71 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)DCM (0.27 g, 0.33 mmol)，且在110°C下加熱所得混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)淬滅且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取，且經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 → 1:9作為梯度純化所得粗物質，得到呈灰白色固體狀之4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1612B2) (0.55 g, 75%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 429.1

**【0529】 4-(4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1612B3)。**在室溫下向4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1612B2) (0.54 g, 1.26 mmol)於THF-水混合物(8:2, 10 mL)中之攪拌溶液中添加2-溴-3,3,3-三氟丙-1-烯(0.44 g, 2.52 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.435 g, 3.15 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.026 g, 0.037 mmol)，且在85°C下加熱反應混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)淬滅且用乙酸乙酯(200 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 → 1:9作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之4-(4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1612B3) (0.240

g, 48%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 397.1。

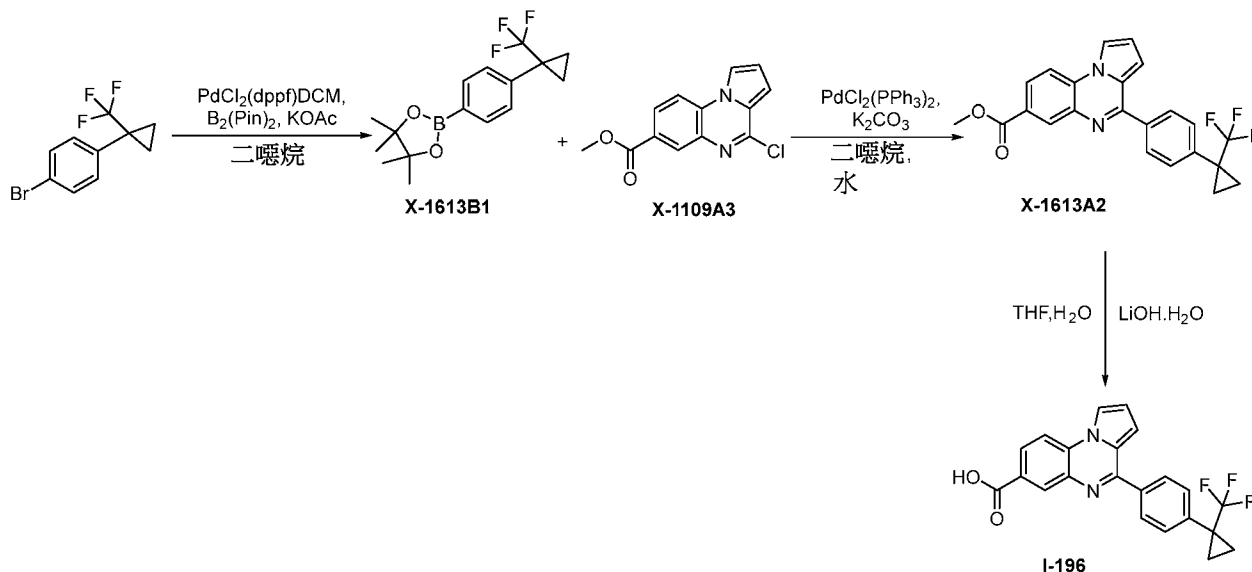
**[0530] 4-(4-(1,1,1-三氟丙-2-基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1612B4)**。在室溫下於氮氣下將10% Pd滅活碳(0.200 g)小心添加至4-(4-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1612B3) (0.24 g, 0.60 mmol)於乙酸(3 mL)中之攪拌溶液中，且在相同溫度下於氣球壓力下氫化所得混合物。經矽藻土床過濾反應混合物，用甲醇(50 mL)洗滌該床且在減壓下濃縮所收集之濾液，且使用飽和碳酸氫鹽(50 mL)鹼化反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→5:5作為梯度純化粗物質，得到呈灰白色固體狀之4-(4-(1,1,1-三氟丙-2-基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1612B4) (0.040 g, 17%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 399.1。

**[0531] 4-(4-(1,1,1-三氟丙-2-基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-195)**。在室溫下於氮氣下向4-(4-(1,1,1-三氟丙-2-基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1612B4) (0.04 g, 0.10 mmol)於THF-水混合物(2:0.4; 2.4 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.012 g, 0.30 mmol)，且在60°C下加熱所得反應混合物1小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物，用水(200 mL)稀釋粗物質且用乙酸乙酯(100 × 2 mL)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)，且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌所獲得之殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→2:8作為梯度純化粗物質，得到呈灰白色固體狀之4-(4-(1,1,1-三氟丙-2-基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-195) (0.020 g, 52%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.24 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.45-8.43 (d,



$J=10.4$  Hz, 2H), 8.15-8.13 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 8.07-8.05 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.65-7.63 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.14-7.13 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.07 (brs, 1H), 4.00-3.96 (m, 1H), 1.55-1.53 (d,  $J=7.2$  Hz, 3H)。MS:  $[MH]^+$  384.96。

**實例1.97. 合成4-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-196)。**



**【0532】 4,4,5,5-四甲基-2-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)-1,3,2-二氧雜硼烷(X-1613B1)。**在室溫下於氮氣下向1-溴-4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯(0.800 g, 3.03 mmol)於二噁烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加雙(頻哪醇基)二硼(1.15 g, 4.54 mmol)及KOAc (0.890 g, 9.09 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM (0.24 g, 0.30 mmol)，且在90°C下加熱所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)淬滅且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取，且經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 → 0:1作為梯度純化所得粗物質，得到呈白色固體狀之4,4,5,5-四甲基-2-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)-1,3,2-二氧雜硼烷(X-1613B1) (0.600 g, 63%)。不支持LCMS。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.69-7.67 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H),

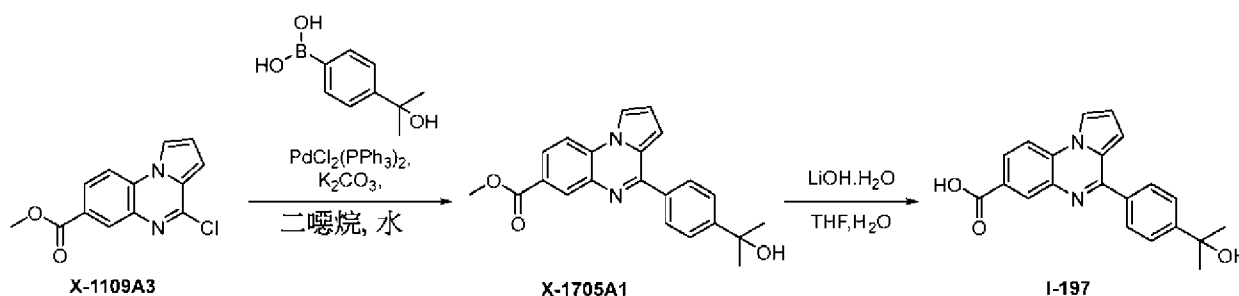
7.47-7.45 (d,  $J=7.6$  Hz, 2H), 1.36-1.33 (t,  $J=5.6$  Hz, 2H), 1.28 (s, 12H), 1.11 (s, 2H)。

**【0533】 4-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1613A2)**。在室溫下於氮氣下向4-氯吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1109A3) (0.150 g, 0.57 mmol)於二噁烷-水(3:1, 4 mL)中之攪拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)-1,3,2-二氧雜硼烷(X-1613B1) (0.260 g, 0.86 mmol)、碳酸鉀(0.238 g, 1.73 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.020 g, 0.02 mmol)，且在90°C下加熱所得混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(20 mL)淬滅且用乙酸乙酯(30 mL × 2)萃取，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:9作為梯度純化所得粗物質，得到呈白色固體狀之4-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1613A2) (0.200 g, 56%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 411.06。

**【0534】 4-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-196)**。在室溫下向4-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1613A2) (0.15 g, 0.36 mmol)於THF-水混合物(2:1; 3.0 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.046 g, 1.09 mmol)，且在70°C下攪拌所得混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物，用水(100 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(50 x 2 mL)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)，且藉由過濾收集所得沈澱物，且用冷水洗滌直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。用乙醚及正戊烷濕磨所獲得之固體且在真空中乾燥，得到呈灰白色固體狀之4-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯

基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-196**) (0.060 g, 41%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.22 (brs, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.44-8.43 (m, 2H), 8.13-8.11 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.05-8.03 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.69-7.67 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 1.42 (brs, 2H), 1.23 (brs, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 397.0。

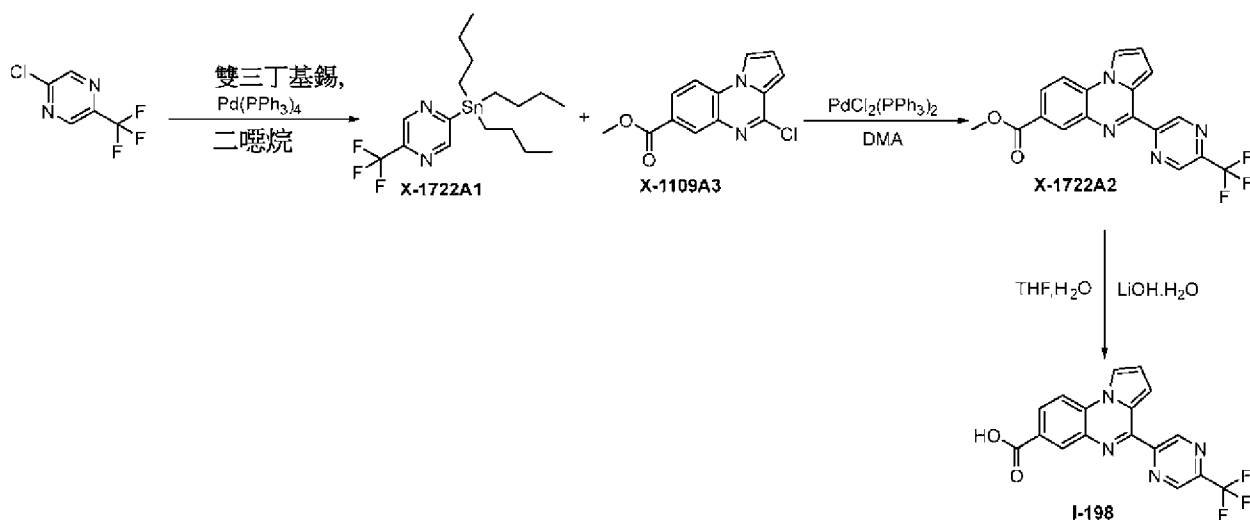
**實例1.98. 合成4-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-197)。**



**【0535】** 以與上文對於4-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-192**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

4-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-197**) (0.070 g, 29%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.17 (brs, 1H), 8.63-8.63 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.42 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.13-8.10 (dd, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.99-7.97 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.70-7.68 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.13-7.12 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.06-7.05 (t, *J*=3.2 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 1.51 (s, 6H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 347.32。

**實例1.99. 合成4-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-198)**



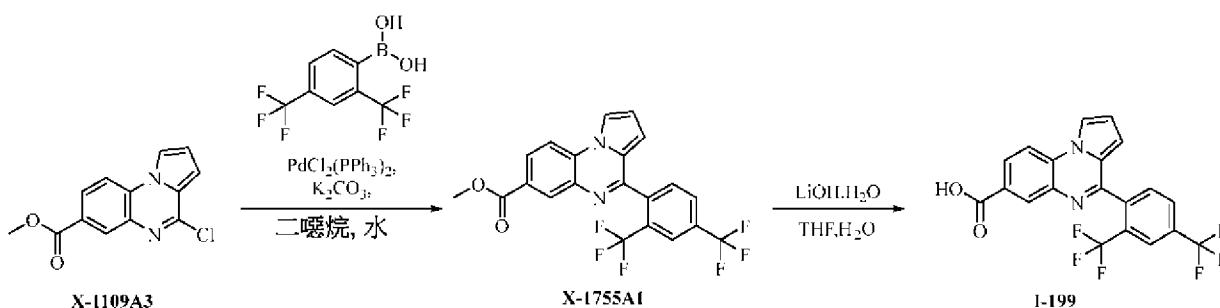
**【0536】 2-(三丁基錫烷基)-5-(三氟甲基)吡嗪(X-1722A1)**。在室溫下於氮氣下向2-氯-5-(三氟甲基)吡嗪(0.500 g, 2.74 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加雙三丁基錫(1.90 g, 3.29 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.310 g, 0.27 mmol)，且在110°C下加熱所得混合物1小時。直接在減壓下濃縮反應混合物，得到呈無色油狀之2-(三丁基錫烷基)-5-(三氟甲基)吡嗪(X-1722A1) (0.85 g, 定量產率)。粗物質未經進一步純化即直接用於下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 439.1。

**【0537】 4-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1722A2)**。在室溫下於氮氣下向4-氯吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1109A3) (0.250 g, 0.95 mmol)於DMA (4 mL)中之攪拌溶液中添加2-(三丁基錫烷基)-5-(三氟甲基)吡嗪(0.839 g, 1.91 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.110 g, 0.09 mmol)，且在130°C下於微波中加熱所得混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)淬滅且用乙酸乙酯(75 mL × 3)萃取，且用鹽水(50 mL × 2)洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→2:8作為梯度純化所得粗物質，得到呈黃色固體

狀之4-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1722A2**) (0.110 g, 30%)。MS:  $[MH]^+$  373.0。

【0538】 4-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-198**)。在室溫下向4-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1722A2**) (0.11 g, 0.29 mmol)於THF-水混合物(3:1; 4.0 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.037 g, 0.88 mmol)，且在70°C下攪拌所得混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物，用水(100 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(50 x 2 mL)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)，且藉由過濾收集所得沈澱物，且用冷水洗滌直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在高真空下乾燥所獲得之固體，得到呈黃色固體狀之4-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-198**) (0.030 g, 28%)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.87 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.73-8.73(d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 8.59-8.58 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 8.52-8.50 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.23-8.20 (dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz, 1H), 7.87-7.86 (dd,  $J=4.0, 3.2$  Hz, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H)。MS:  $[MH]^+$  359.3。

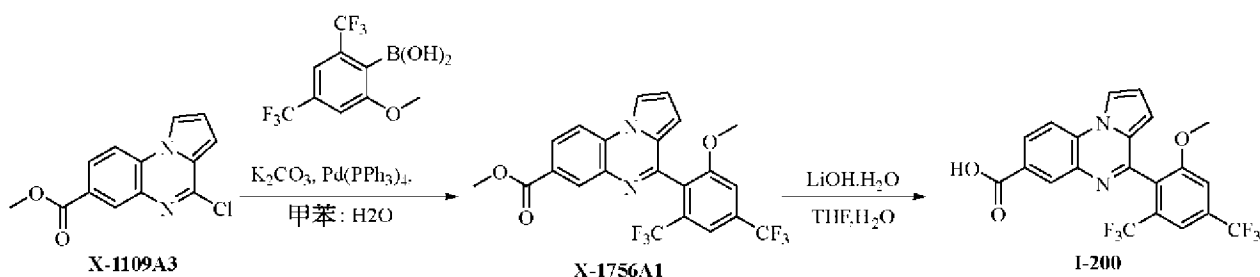
實例1.100. 合成4-(2,4-雙(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-199**)。



【0539】 以與上文對於4-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-192**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

4-(2,4-雙(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-199**) (0.100 g, 34%), 呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.67-8.66 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.48-8.46 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.39-8.39 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.28-8.26 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.20-8.18 (dd, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.05-8.03 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.64-6.63 (dd, *J*=4.0, 0.8 Hz, 1H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 425.38。

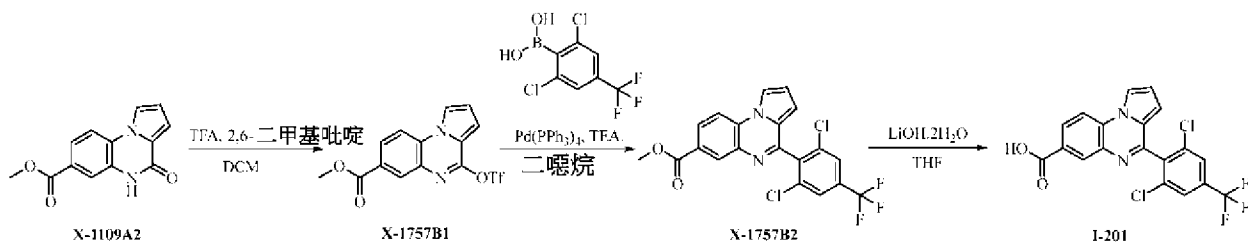
**實例1.101. 合成4-(2-甲氧基-4,6-雙(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-200)。**



**【0540】** 以與上文對於4-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-192**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

4-(2-甲氧基-4,6-雙(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-200**) (0.090 g, 37%), 呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.61-8.60 (m, 1H), 8.49-8.46 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.38-8.37 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.20-8.17 (dd, *J*=8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.97-6.96 (m, 1H), 6.56-6.55 (dd, *J*=4.0, 1.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H)。

**實例1.102. 合成4-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-201)。**



【0541】如實例1.2中所述製備4-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯。

【0542】4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1757B1)。在室溫下於氮氣下向4-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1109A2) (1.0 g, 4.13 mmol)於DCM (20 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加2,6-二甲基吡啶(0.83 g, 8.26 mmol)，接著添加TFA (2.3 g, 8.26 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物3小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(150 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1757B1) (0.800 g, 38%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 375.28。

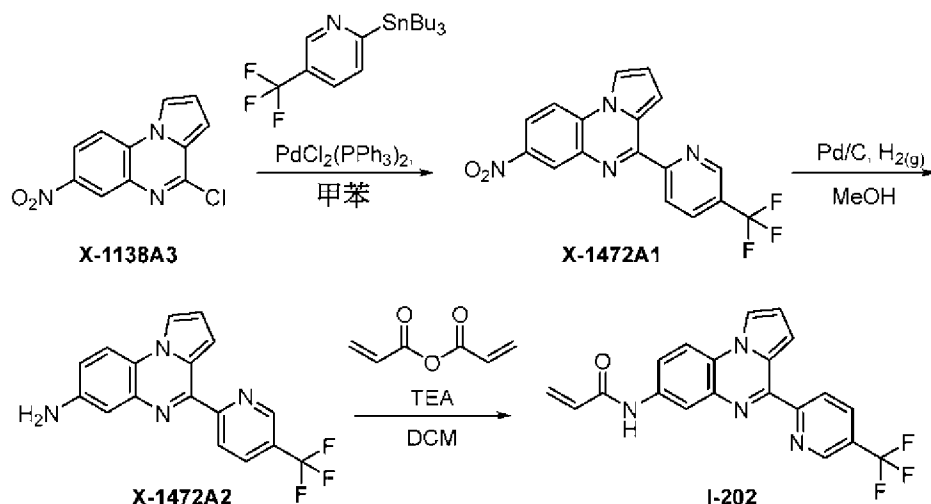
【0543】4-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1757B2)。在室溫下於氮氣下向4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1757B1) (0.100 g, 0.26 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之攪拌溶液中依序添加三乙胺(0.1 mL, 0.66 mmol)及(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)硼酸(0.08 g, 0.31 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.014 g, 0.013 mmol)，且在100°C下加熱所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(30 mL)稀釋且用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由矽膠CombiFlash管柱層析，使用乙

酸乙酯-己烷 = 2:8→3:7作為梯度進行純化，得到呈白色固體狀之4-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1757B2**) (0.060 g, 50%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 439.28。

**【0544】 4-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-201)**。在室溫下向4-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1757**) (0.060 g, 0.13 mmol)於THF-水混合物(2:1; 4.0 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.011 g, 0.27 mmol)，且在70°C下加熱所得混合物1小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物，用水(10 mL)稀釋所獲得之粗物質且用乙酸乙酯(10 mL x 2)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水性部分(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。藉由使用正戊烷濕磨所獲得之固體且在高真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之4-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-201**) (0.030 g, 62%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.69-8.68 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.51-8.48 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.44 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.23-8.20 (m, 3H), 7.03-7.02 (m, 1H), 6.70-6.69 (dd, *J* = 2.8, 4.0 Hz, 1H)。(由於DMSO-d<sub>6</sub>中之水分含量而導致酸質子丟失)。MS: [MH]<sup>+</sup> 425.29

**實例1.103. 合成N-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)丙烯醯胺(I-202)**。





【0545】 7-硝基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉 (X-1472A1)。在室溫下於氮氣下將2-(三丁基錫烷基)-5-(三氟甲基)吡啶 (0.573 g, 1.315 mmol) 添加至4-氯-7-硝基吡咯并[1,2-a]喹噁啉 (X-1138A3) (0.250 g, 1.012 mmol) 於甲苯(5 mL)中之攪拌溶液中。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 15分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.021 g, 0.03 mmol)，且在140°C下加熱所得混合物2小時。冷卻至室溫後，用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:9作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之7-硝基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉(X-1472A1) (0.120 g, 55%)。

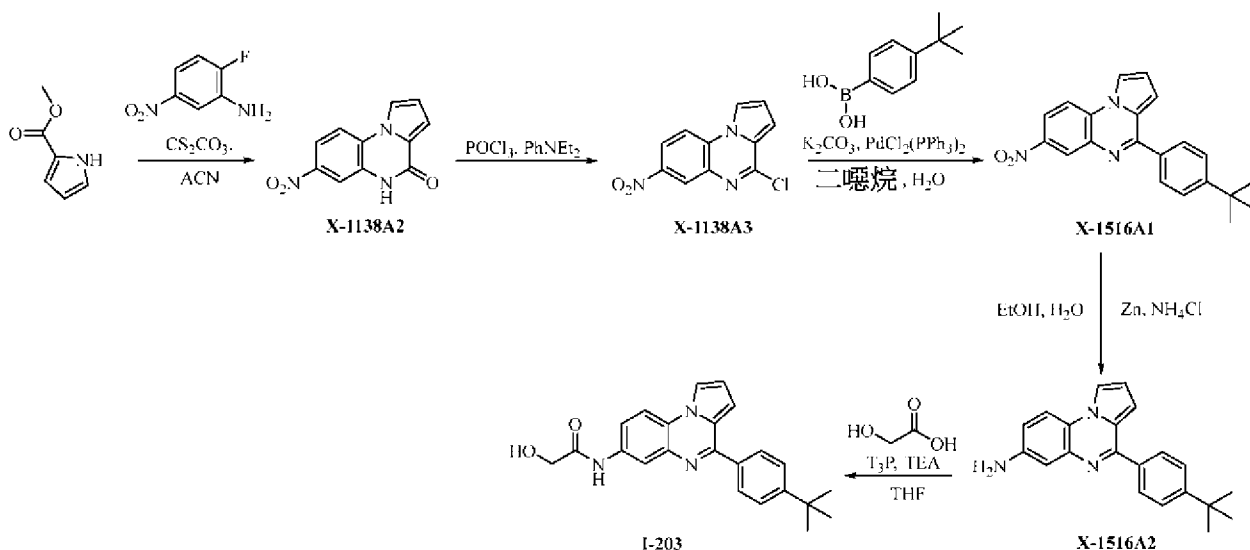
MS: [MH]<sup>+</sup> 359.0

【0546】 4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-胺(X-1472A2)。在室溫下向7-硝基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉(X-1472A1) (0.200 g, 0.61 mmol) 於MeOH (2 mL)中之攪拌溶液中添加10% Pd/活性碳(0.380 g, 8.06 mmol)。在室溫下於氣球壓力下氫化所得反應混合物30分鐘。經矽藻土床過濾反應混合物，用甲醇(50 mL)洗滌該床且在減壓下濃縮所收集之濾液。用正戊烷(100 mL)濕磨所獲得之粗物

質且在高真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-胺(X-1472A2) (0.180 g，定量；粗物質)，其未經進一步純化即進行下一步驟。

**【0547】 N-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)丙烯醯胺(I-202)**。以與下文對於N-(4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)-2-羥基乙醯胺(I-203)類似之方式製備此化合物：N-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)丙烯醯胺(I-202) (0.040 g，17%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.47 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.72-8.70 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.50-8.50 (dd, *J*=Hz, 1H), 8.45-8.43 (dd, *J*=8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.36-8.34 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.04-7.02 (t, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.53-6.46 (m, 1H), 6.35-6.31 (dd, *J*=16.8, 1.6 Hz, 1H), 5.84-5.81 (dd, *J*=10.0, 1.2 Hz, 1H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 383.1。

**實例1.104. 合成N-(4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)-2-羥基乙醯胺(I-203)。**



**【0548】 7-硝基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-4(5H)-酮(X-1138A2)**。在室

溫下向1H-吡咯-2-甲酸甲酯(100 g, 799 mmol)於無水CH<sub>3</sub>CN (1000 mL)中之攪拌溶液中依序添加2-氟-5-硝基苯胺(124.7 g, 799 mmol)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (519.7 g, 1599 mmol), 且在80°C溫度下繼續攪拌16小時。藉由TLC (EtOAc:己烷 = 7:3)確認反應完成。用相同100 g SM平行進行第二批反應且觀測到類似結果。在處理之前將兩個批次合併在一起。將反應混合物傾倒至水(5000 mL)中, 沈澱出產物, 將其經布氏漏斗過濾, 所獲得之固體物質本質上為黏性的, 所以懸浮於水中且在減壓下濃縮水, 得到粗物質(400 g), 將其懸浮於10%檸檬酸溶液中, 在室溫下攪拌30分鐘, 接著經巴克納漏斗過濾懸浮液, 得到呈深灰色固體狀之7-硝基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-4(5H)-酮(X-1138A2) (200 g, 54%; 粗物質), 其未經任何純化即用於進一步之步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 229.9

**【0549】 4-氯-7-硝基吡咯并[1,2-a]喹噁啉(X-1138A3)**。在0°C下將POCl<sub>3</sub> (1000 mL)緩慢添加至7-硝基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-4(5H)-酮(X-1138A2) (100 g, 436.68 mmol)於PhN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (200 mL)中之攪拌溶液中。接著在100°C溫度下攪拌反應物2小時。在連續攪拌下將反應混合物緩慢傾倒至冰中, 在此期間沈澱出固體(黑色)。經布氏漏斗過濾反應混合物, 用水洗滌殘餘物, 在50°C下於減壓下乾燥, 得到粗產物。藉由矽膠管柱層析, 使用DCM = 100%純化粗產物, 得到呈淺粉色鬆軟固體狀之4-氯-7-硝基吡咯并[1,2-a]喹噁啉(X-1138A3) (122 g, 30%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.76 (s, 1H), 8.58-8.54 (m, 2H), 8.47-8.44 (dd, J=2.0, 9.2 Hz, 1H), 7.23-7.22 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.13-7.12 (m, 1H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 247.9。

**【0550】 4-(4-(三級丁基)苯基)-7-硝基吡咯并[1,2-a]喹噁啉(X-**

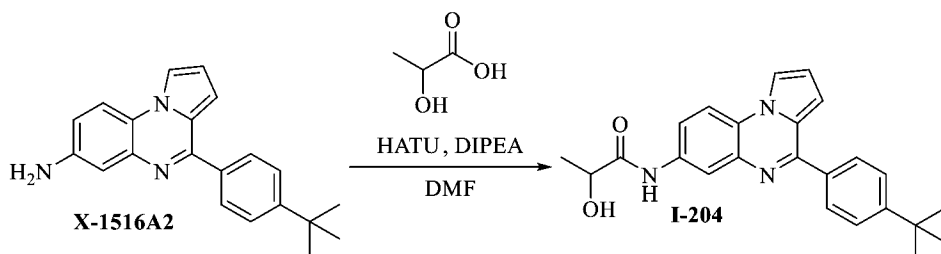
**1516A1**)。在室溫下於氮氣下向4-氯-7-硝基吡咯并[1,2-a]喹噁啉(**X-1138A3**) (3.0 g, 12.14 mmol)於1,4-二噁烷-水混合物(1:1; 30 mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三級丁基)苯基)硼酸(2.80 g, 15.78 mmol)及 $K_2CO_3$  (5.0 g, 36.43 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加 $PdCl_2(PPh_3)_2$  (0.850 g, 1.21 mmol)，且在90°C下加熱所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(150 mL)稀釋且用乙酸乙酯(150 mL  $\times$  3)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:19 $\rightarrow$ 1:9作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)-7-硝基吡咯并[1,2-a]喹噁啉(**X-1516A1**) (3.20 g, 76%)。MS:  $[MH]^+$  346.22。

**【0551】 4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-胺 (X-1516A2)**。在室溫下向4-(4-(三級丁基)苯基)-7-硝基吡咯并[1,2-a]喹噁啉(**X-1516A1**) (3.20 g, 9.27 mmol)於EtOH- $H_2O$ 混合物(7:3; 30 mL)中之攪拌溶液中添加Zn粉(3.61 g, 55.65 mmol)及氯化銨(3.0 g, 55.95 mmol)，且在70°C下攪拌1小時。經矽藻土床過濾反應混合物且用乙酸乙酯(200 mL)洗滌殘餘物。用水(150 mL)洗滌合併之濾液，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-胺(**X-1516A2**) (2.80 g, 定量; 粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS:  $[MH]^+$  316.2

**【0552】 N-(4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)-2-羥基乙醯胺(I-203)**。在0°C下於氮氣下向4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-胺(**X-1516A2**) (0.200 g, 0.65 mmol)於THF (3.0 mL)中之攪拌溶液中依序添加三乙胺(0.199 g, 1.92 mmol)、2-羥基乙酸(0.050 g, 0.65

mmol)及丙基膦酸酐(0.627 g, 1.97 mmol), 且在室溫下攪拌所得混合物1小時。用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(150 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮, 得到粗物質, 將其藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析, 使用乙腈-水 = 0:1→3:2作為梯度進行純化, 得到呈黃色固體狀之N-(4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)-2-羥基乙醯胺(**I-203**) (0.040 g, 17%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.96 (s, 1H), 8.48-8.37 (dd, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.40-8.39 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.27-8.24 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.91-7.88 (dd, *J*=2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.61-7.59 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.03-7.02 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 6.95-6.94 (t, *J*=2.8 Hz, 1H), 5.76-5.73 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.06-4.04 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 374.2。

**實例1.105. 合成N-(4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)-2-羥基丙醯胺(**I-204**)。**

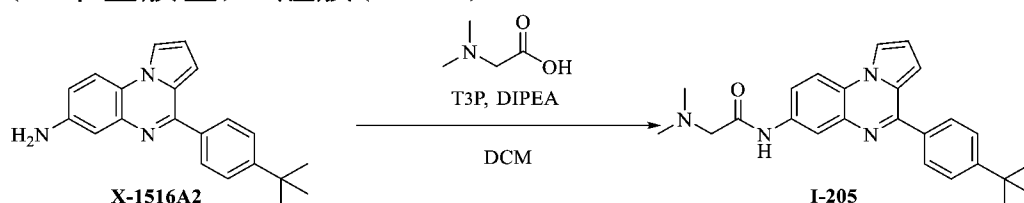


**【0553】** 以與上文對於N-(4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)-2-羥基乙醯胺(**I-203**)所述之程序類似之方式製備此化合物：

N-(4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)-2-羥基丙醯胺(**I-204**) (0.080 g, 13%), 呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.94 (s, 1H), 8.47-8.47 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.41-8.40 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.26-8.24 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.95-7.90 (m, 3H), 7.61-7.59 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.02-7.01 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 6.95-6.94 (t, *J*=2.8 Hz, 1H), 5.83-5.81

(d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H), 1.36-1.31 (m, 12H)。MS:  $[MH]^+$  388.2。

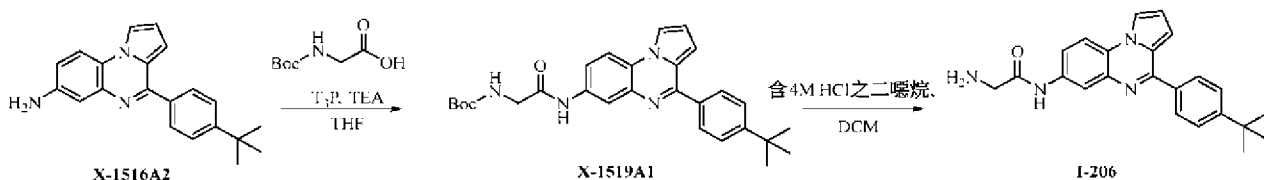
**實例1.106. 合成N-(4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)-2-(二甲基氨基)乙醯胺(I-205)。**



**【0554】** 以與上文對於N-(4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)-2-羥基乙醯胺(I-203)所述之程序類似之方式製備此化合物：

N-(4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)-2-(二甲基氨基)乙醯胺(I-205) (0.080 g, 31%)，呈白色固體狀。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.12 (s, 1H), 8.47-8.47 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 8.35-8.35 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 8.26-8.24 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.96-7.94 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.85-7.82 (dd,  $J=8.8$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.61-7.59 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.03-7.02 (d,  $J=3.2$  Hz, 1H), 6.95-6.94 (t,  $J=2.8$  Hz, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.31 (s, 6H), 1.36 (s, 9H)。MS:  $[MH]^+$  401.3。

**實例1.107. 合成2-氨基-N-(4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)乙醯胺(I-206)。**

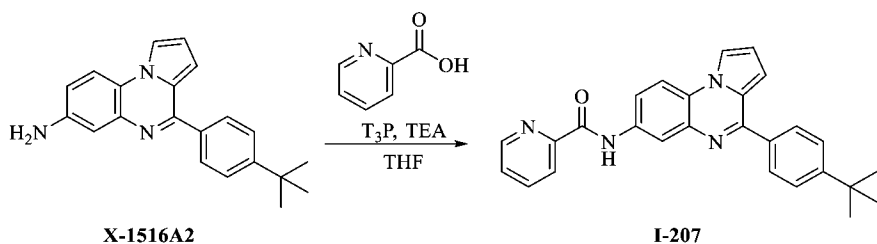


**【0555】** (2-((4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸三級丁酯(X-1519A1)。以與上文對於N-(4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)-2-羥基乙醯胺(I-203)所述之

程序類似之方式製備此化合物：(0.180 g, 40%)，呈白色固體狀。MS: [MH-100]<sup>+</sup> 373.2

【0556】 2-胺基-N-(4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)乙醯胺(I-206)。在0°C下於氮氣下向(2-((4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸三級丁酯(X-1519A1) (0.180 g, 0.38 mmol)於DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加含4M HCl之1,4-二噁烷(2 mL)，且在室溫下攪拌所得反應混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物，用乙醚(2 x 10 mL)濕磨所獲得之粗物質且在減壓下乾燥，得到呈灰白色固體狀之2-胺基-N-(4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)乙醯胺(I-206) (0.120 g, 85%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10.89 (brs, 1H), 8.60 (brs, 1H), 8.37-8.35 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 8.19 (br, 2H), 7.96-7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.77-7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65-7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (brs, 1H), 7.05 (brs, 1H), 3.87-3.86 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 373.2

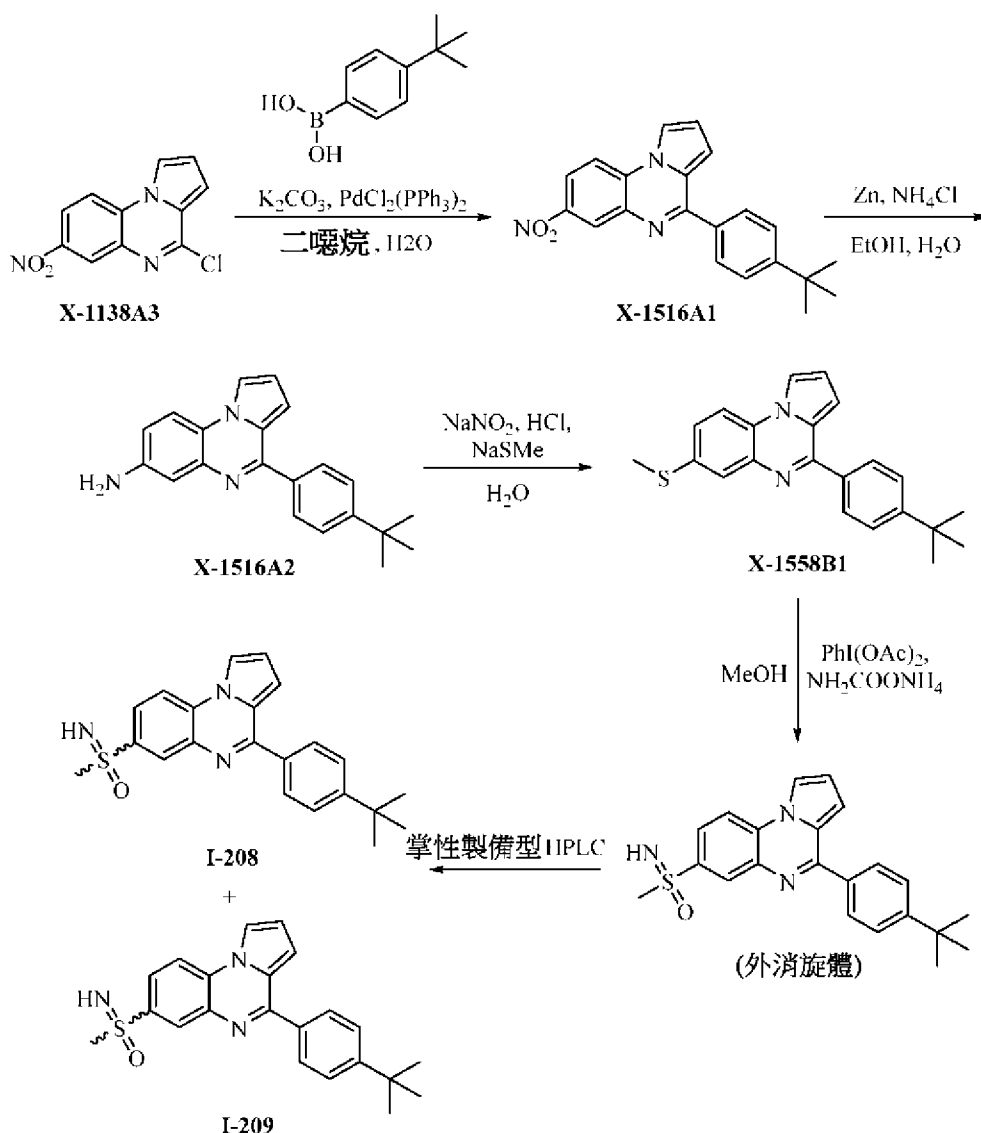
實例1.108. 合成N-(4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)吡啶醯胺(I-207)。



【0557】 以與上文對於N-(4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)-2-羥基乙醯胺(I-203)所述之程序類似之方式製備此化合物：N-(4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)吡啶醯胺(I-207) (0.080 g, 30%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ:

10.95 (s, 1H), 8.78-8.77 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.61-8.61 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.51-8.50 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.33-8.31 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.22-8.20 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.13-8.08 (m, 2H), 7.97-7.95 (d,  $J = 8.4$ , 2H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.62-7.60 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.04-7.03 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.97-6.95 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 1.36 (s, 9H)。MS:  $[MH]^+$  421.2

**實例1.109. 合成(4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)(亞胺基)(甲基)-16-磺胺酮(I-208、I-209)。**



**【0558】 4-(4-(三級丁基)苯基)-7-硝基吡咯并[1,2-a]喹噁啉(X-1516A1)及4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-胺(X-1516A2)。**



實驗細節在N-(4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)-2-羥基乙醯胺(**I-203**)下提及。

**【0559】 4-(4-(三級丁基)苯基)-7-(甲硫基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉(X-1558B1)**。在0°C溫度下於氮氣下向4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-胺(**X-1516A2**) (2.0 g, 6.34 mmol)於HCl (0.012 g, 0.0126 mmol)及H<sub>2</sub>O中之攪拌溶液中依序添加NaNO<sub>2</sub> (0.430 g, 6.34 mmol)於H<sub>2</sub>O中之溶液及NaSMe (0.440 g, 6.34 mmol)，且在相同溫度下攪拌1小時。用水(150 mL)稀釋所得反應混合物，且用乙酸乙酯(150 mL x 3)萃取，且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:9→1:5作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)-7-(甲硫基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉(**X-1558B1**) (0.930 g, 42%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 347.0。

**【0560】 (4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)(亞胺基)(甲基)-16-磺胺酮**。在室溫下於氮氣下向4-(4-(三級丁基)苯基)-7-(甲硫基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉(**X-1558B1**) (0.930 g, 2.68 mmol)於甲醇(15 mL)中之攪拌溶液中添加胺基甲酸銨(0.310 g, 4.02 mmol)及PhI(OAc)<sub>2</sub> (1.99 g, 6.1 mmol)，且在相同溫度下攪拌反應混合物30分鐘。直接在減壓下濃縮反應混合物。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→7:3作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈灰白色固體狀之(4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)(亞胺基)(甲基)-16-磺胺酮(0.15 g, 14%)。

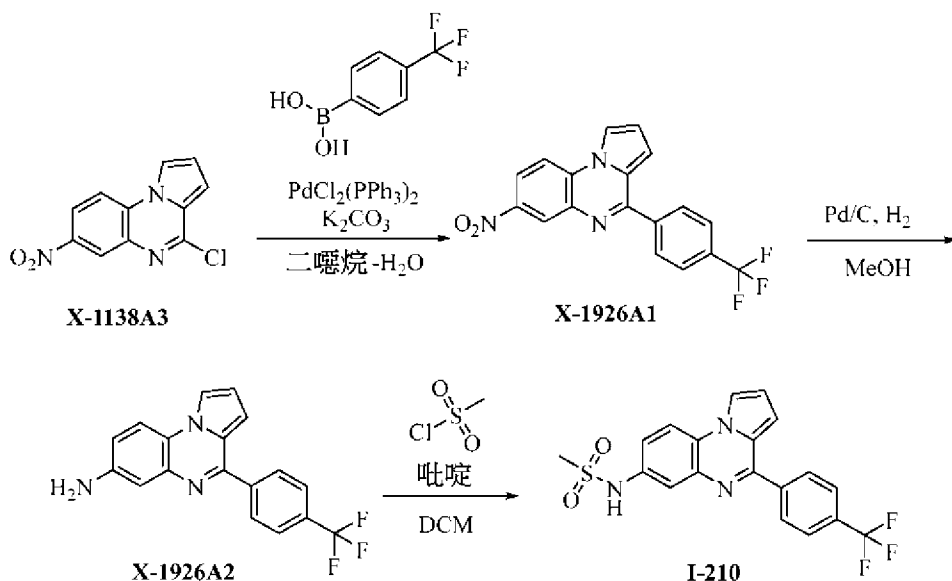
**【0561】** 藉由半製備型掌性層析分離鏡像異構物，且將各級分根據其溶析次序標記為第一溶析異構物及第二溶析異構物。未指定絕對立體化學。儀器：Agilent管柱：REPACK-AD (250\*30mm, 10μm)。移動相：MeOH / IPA = 97/3, 40 ml / min。等度梯度持續25分鐘。偵測器(UV：

210 nm、260 nm)

【0562】 (4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)(亞胺基)(甲基)-16-磺胺酮，第一溶析異構物(**I-208**)：(0.032 g，3%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.67-8.67 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.54-8.52 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.40-8.40 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.09-8.07 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.00-7.98 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.63-7.61 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.16-7.15 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.07-7.06 (t, *J*=2.8 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 377.9。

【0563】 (4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)(亞胺基)(甲基)-16-磺胺酮，第二溶析異構物(**I-209**)：(0.018 g，2%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.67-8.67 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.54-8.52 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.40-8.40 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.09-8.07 (dd, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.00-7.98 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.63-7.61 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.16-7.15 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.07-7.06 (t, *J*=3.2 Hz, 1H), 4.39 (brs, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 377.9。

**實例1.110.** 合成N-(4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)甲烷磺醯胺(**I-210**)。



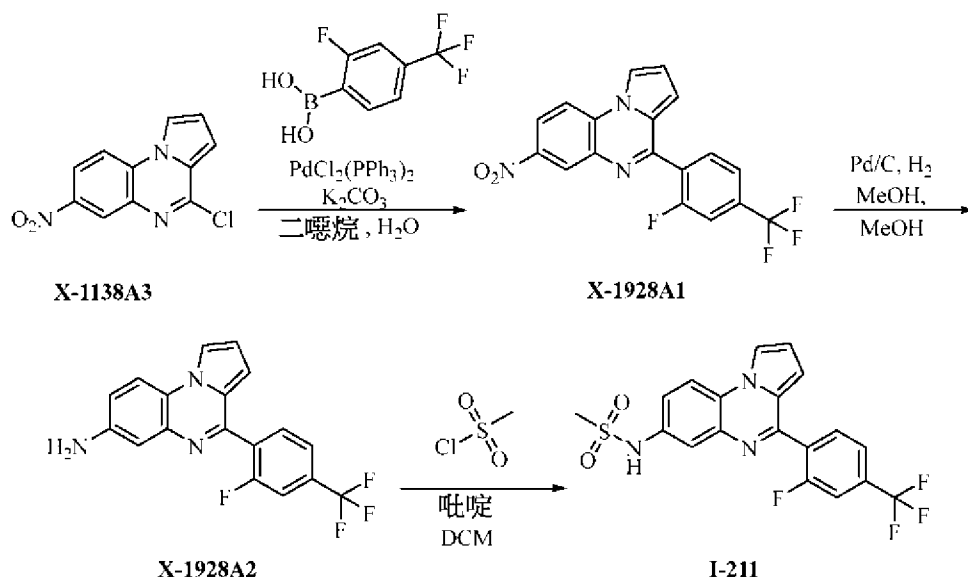
【0564】 7-硝基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉(X-1926A1)。在室溫下於氮氣下向4-氯-7-硝基吡咯并[1,2-a]喹噁啉(X-1138A3) (1.0 g, 4.04 mmol)於1,4-二噁烷-水混合物(9:1; 50 mL)中之攪拌溶液中依序添加(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(1.15 g, 6.07 mmol)及 $K_2CO_3$  (1.39 g, 10.10 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加 $PdCl_2(PPh_3)_2$  (0.080 g, 0.40 mmol)，且在 $80^\circ C$ 下加熱所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(250 mL)稀釋且用乙酸乙酯(250 mL  $\times$  2)萃取。經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 $\rightarrow$ 1:3作為溶析液進行純化，得到呈灰白色固體狀之7-硝基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉(X-1926A1) (1.20 g, 83%)。MS:  $[MH]^+$  358.3。

【0565】 4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-胺(X-1926A2)。在室溫下於氮氣下向7-硝基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉(X-1926A1) (0.600 g, 1.68 mmol)於甲醇(25 mL)中之攪拌溶液中添加10% Pd/活性碳(0.150 g)，且在相同溫度下於氣球壓力下氫化所得混合物。經矽藻土床過濾反應混合物，用甲醇(300 mL)洗滌該床且在減壓

下濃縮所收集之濾液，得到粗物質，將其藉由使用正戊烷(50 mL)濕磨進行純化，得到呈黃色固體狀之4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-胺(**X-1926A2**) (0.45 g, 81%)。MS:  $[MH]^+$  337.3。

**【0566】 N-(4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)甲烷磺醯胺(I-210)**。在0°C下於氮氣下向4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-胺(**X-1926A2**) (0.250 g, 0.76 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中依序添加吡啶(0.150 g, 1.91 mmol)及甲烷磺醯氯(0.08 g, 0.76 mmol)，且在室溫下攪拌所得反應混合物2小時。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL x 2)萃取。合併有機萃取物，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水=0:1→2:3作為梯度進行純化，得到呈淡黃色固體狀之N-(4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)甲烷磺醯胺(**I-210**) (0.080 g, 25.8%)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 10.02 (s, 1H), 8.57-8.56 (dd,  $J=1.2$  Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.36-8.33(d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 8.24-8.22 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.96-7.94 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.80-7.79 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.49-7.46 (dd,  $J=9.2$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.08-7.07 (dd,  $J=0.8$  Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.02-7.01 (m, 1H), 3.05 (s, 3H)。MS:  $[MH]^+$  406.3。

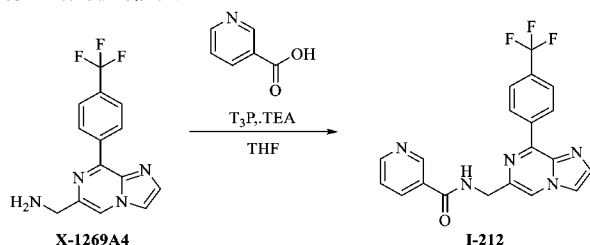
**實例1.111. 合成N-(4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)甲烷磺醯胺(I-211)。**



**【0567】** 以與上文對於N-(4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)甲烷磺醯胺(I-210)所述之程序類似之方式製備此化合物：

N-(4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-基)甲烷磺醯胺(I-211) (0.350 g, 63.44%)，呈黃色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10.03 (s, 1H), 8.56-8.54 (m, 1H), 8.38-8.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.01-7.94 (m, 2H), 7.81-7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77-7.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.53-7.7.50 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.98-6.97 (m, 1H), 6.76-6.75 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 424.4。

**實例1.112. 合成N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)菸鹼醯胺(I-212)。**

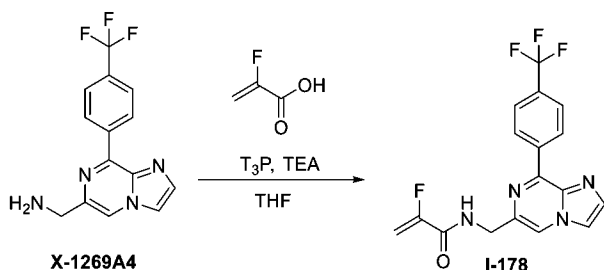


**【0568】** (8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(CEN2-X-1269A4)之合成程序描述於實例1.132中。

**【0569】** N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)菸

**鹼醯胺(I-212)**。在0°C下於氮氣下向(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(0.095 g, 0.32 mmol)於THF (4 mL)中之溶液中依序添加菸鹼酸(0.060 g, 0.48 mmol)及三乙胺(0.131 g, 1.13 mmol)及丙基膦酸酐(0.175 g, 1.07 mmol), 且在室溫下攪拌所得混合物10分鐘。將反應混合物傾倒至冰水(20 mL)中且用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機萃取物, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析, 使用乙腈-水 = 0:1→8:2作為梯度純化所得粗物質, 得到呈白色固體狀之N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)菸鹼醯胺(I-212) (0.075 g, 58%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.44-9.41 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 9.12-9.11 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 9.03-9.01 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.74-8.73 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.29-8.27 (m, 2H), 7.96-7.94 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 4.71-4.69 (d, *J*=5.6 Hz, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 398.20。

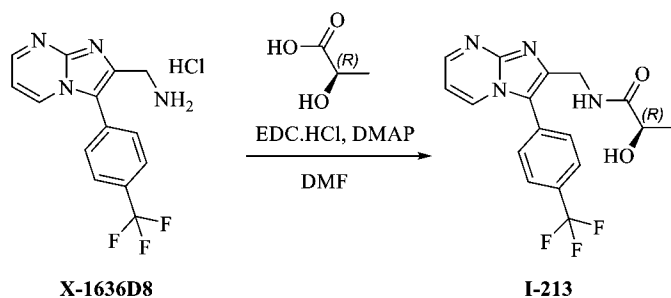
**實例1.112. 2-氟-N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-178)**。



**【0570】** 以與上文對於N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)菸鹼醯胺(I-212)所述之程序類似之方式合成以下化合物：  
2-氟-N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-178) (0.030 g, 24%), 呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.23-9.20 (t, *J*=10.8 Hz, 1H), 9.01-8.99 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.60 (s, 1H),

8.29 (s, 1H), 7.96-7.94 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 5.67-5.54 (dd,  $J=48.0, 3.6$  Hz, 1H), 5.36-5.31 (dd,  $J=15.6, 3.6$  Hz, 1H), 4.57-4.56 (d,  $J=5.6$  Hz, 2H)。MS:  $[MH]^+$  365.09。

**實例1.113. (R)-2-羥基-N-((3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)丙醯胺(I-213)。**

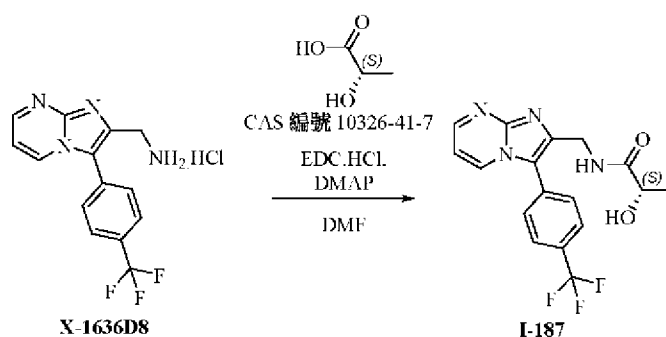


**【0571】** 合成下文對於N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-基)甲基)丙烯醯胺(I-410)所提供之(3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲胺鹽酸鹽(X-1636D8)。

**【0572】** (R)-2-羥基-N-((3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)丙醯胺(I-213)。在 $0^{\circ}\text{C}$ 下於氮氣下向(R)-2-羥基丙酸(0.110 g, 1.23 mmol)於DMF (1.5 mL)中之攪拌溶液中依序添加4-二甲基胺基吡啶(0.15 g, 1.23 mmol)及EDC.HCl (0.118 g, 0.610 mmol)。在相同溫度下攪拌30分鐘後，在 $0^{\circ}\text{C}$ 下將(3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲胺鹽酸鹽(X-1636D8) (0.12 g, 0.410 mmol)於DMF (1.5 mL)中之溶液緩慢添加至反應混合物中，且在室溫下繼續攪拌3小時。用水(10 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(30 mL  $\times$  3)萃取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由逆相管柱層析，使用乙腈:水(0.1%甲酸) = 0:1 $\rightarrow$ 2:3作為梯度進行純化，得到呈灰白色固體狀之(R)-2-羥基-N-((3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)丙醯

胺(**I-213**) (0.022 g, 21.8%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.84-8.81 (dd, *J*=7.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.62-8.60 (m, 1H), 8.07-8.06 (t, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.95-7.91 (m 4H), 7.10-7.08 (m, 1H), 5.58-5.57 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 4.48-4.47 (d, *J* =5.6 Hz, 2H), 3.99-3.94 (m, 1H), 1.17-1.15 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 365.4。

**實例1.114. 合成(S)-2-羥基-N-((3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)丙醯胺(I-187)**

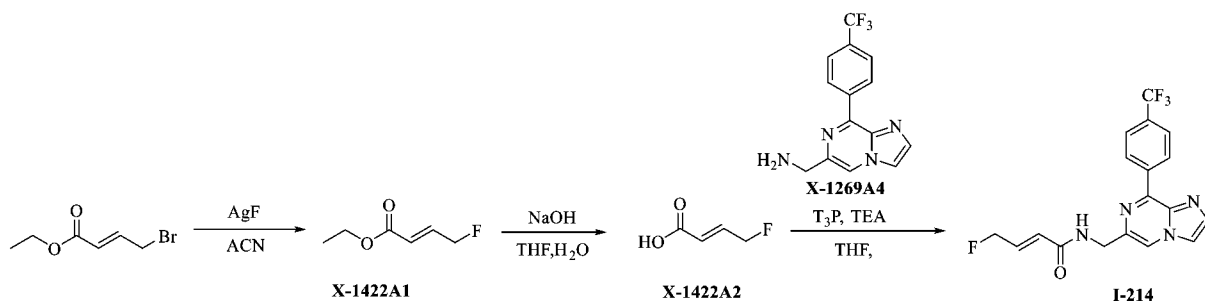


**【0573】** 以與上文對於(R)-2-羥基-N-((3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)丙醯胺(**I-213**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(S)-2-羥基-N-((3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)丙醯胺(**I-187**) (0.022 g, 15%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.84-8.81 (dd, *J*=6.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.62-8.60 (m, 1H), 8.08-8.06 (t, *J*=5.20 Hz, 1H), 7.95-7.91 (m, 4H), 7.10-7.08 (dd, *J*=6.8 Hz, 4.0 Hz, 1H), 5.56 (brs, 1H), 4.48-4.47 (d, *J* =5.2 Hz, 2H), 3.99-3.94 (q, *J*=6.8 Hz, 1H), 1.19-1.15 (d, *J*=6.8 Hz, 3H) MS: [MH]<sup>+</sup> 365.4。

**實例1.115. 合成(E)-4-氟-N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丁-2-烯醯胺(I-214)。**



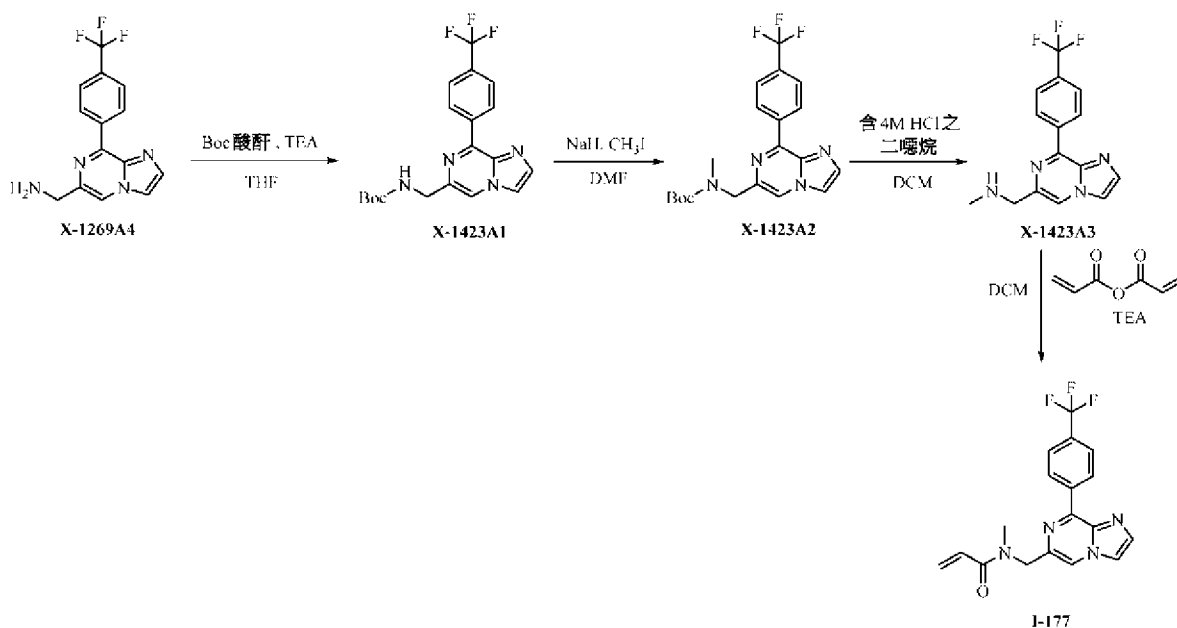


**【0574】 (E)-4-氟丁-2-烯酸乙酯(X-1422A1)**。在室溫下向(E)-4-溴丁-2-烯酸乙酯(0.500 g, 2.60 mmol)於ACN (5 mL)中之溶液中添加AgF (0.98 mL, 7.81 mmol)。在室溫下攪拌所得反應混合物16小時。將反應混合物傾倒至水(50 mL)中且用乙酸乙酯(50 x 2 mL)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之萃取物且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷=0:1→2:8作為梯度純化粗物質，得到呈無色油狀之(E)-4-氟丁-2-烯酸乙酯(X-1422A1) (0.300 g, 72%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.01-6.84 (m, 1H), 6.04-6.00 (dd, *J*=1.6, 15.6 Hz, 1H), 5.21-5.19 (m, 1H), 5.09-5.08 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 2H), 1.27-1.13 (m, 3H)。

**【0575】 (E)-4-氟丁-2-烯酸(X-1422A2)**。在室溫下向(E)-4-氟丁-2-烯酸乙酯(X-1422A1) (0.200 g, 1.51 mmol)於THF-水混合物(3:1; 4 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鈉(0.180 g, 4.53 mmol)，且在室溫下攪拌2小時。在減壓下濃縮反應混合物，用水(10 mL)稀釋粗物質且用乙酸乙酯(20 mL x 2)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)，且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌所獲得之殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在真空中乾燥所獲得之固體，得到呈白色固體狀之(E)-4-氟丁-2-烯酸(X-1422A2) (0.090 g, 57%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12.44 (br. s, 1H), 6.93-6.82 (m, 1H), 5.97-5.93 (dd, *J*=2.0, 16.0 Hz, 1H), 5.19-5.17 (m, 1H), 5.07-5.06 (m, 1H)。

【0576】 (E)-4-氟-N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丁-2-烯醯胺(I-214)。在0°C下向(E)-4-氟丁-2-烯酸(X-1422A2) (0.090 g, 0.86 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加TEA (0.3 mL, 2.58 mmol)及T<sub>3</sub>P (0.550 g, 1.73 mmol)。在0°C下攪拌所得反應混合物10分鐘。在0°C下添加(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(X-1269A4) (0.320 g, 1.12 mmol)，且在室溫下攪拌所得反應混合物2小時。將反應混合物傾倒至冰水(30 mL)中，用乙酸乙酯(30 x 2 mL)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之萃取物且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→5:5作為梯度純化粗物質，得到呈灰白色固體狀之(E)-4-氟-N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丁-2-烯醯胺(I-214) (0.035 g, 5%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9.02-9.00 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.87-8.84 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 6.83-6.71 (m, 1H), 6.29-6.25 (dd, *J*=1.6, 15.2 Hz, 1H), 5.19-5.18 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 5.07 (d, 1.6 Hz, 1H), 4.55-4.54 (d, *J*=5.6 Hz, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 379.1。

實例1.116. 合成N-甲基-N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-177)。



【0577】 ((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(X-1423A1)。在室溫下向(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(0.400 g, 1.36 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加TEA (0.5 mL, 4.08 mmol)。在室溫下攪拌所得反應混合物10分鐘。在室溫下添加Boc-酸酐(0.440 g, 2.04 mmol)且在室溫下攪拌所得反應混合物2小時。將反應混合物傾倒至水(50 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之萃取物且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷=0:1→3:7作為梯度純化粗物質，得到呈灰白色固體狀之((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(X-1423A1) (0.300 g, 57%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 393.22。

【0578】 甲基((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(X-1423A2)。在0°C下向((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(X-1423A1) (0.300 g, 0.76 mmol)於DMF (3 mL)中之攪拌溶液中添加乾燥之NaH (用正己烷洗滌) (0.036 g, 1.52 mmol)，且在相同溫度下攪拌15分鐘。在0°C下添加MeI

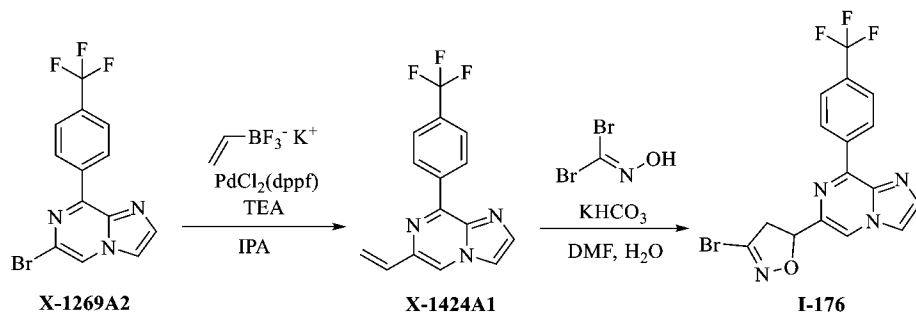
(0.160 g, 1.14 mmol)且在室溫下攪拌所得反應混合物2小時。將反應混合物傾倒至水(50 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之萃取物且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→3:7作為梯度純化粗物質，得到呈白色固體狀之甲基((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1423A2**) (0.260 g, 84%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 407.12。

**【0579】 N-甲基-1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1423A3**)**。在0°C下於氮氣下向甲基((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1422A2**) (0.250 g, 0.61 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加含4M HCl之1,4-二噁烷(3.0 mL)，且在室溫下攪拌所得反應混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物。用乙醚(10 mL x 2)濕磨所獲得之粗物質，經高真空乾燥，得到呈灰白色固體狀之N-甲基-1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1423A3**) (0.200 g, 92%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 307.0

**【0580】 N-甲基-N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(**I-177**)**。在0°C下于氮氣氛圍下向N-甲基-1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1423A3**) (0.180 g, 0.58 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (0.2 mL, 1.76 mmol)，且在相同溫度下攪拌15分鐘。在0°C下添加丙烯酸酐(0.15 mL, 1.17 mmol)且在室溫下攪拌所得反應混合物1小時。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用DCM (50 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在真空中濃縮。藉由C-18矽膠管柱層析，使用乙腈:水 = 0:1→6:4作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈棕色固體狀之N-甲基-N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪

啞并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(**I-177**) (0.150 g, 71%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9.0-8.97 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 8.65 (s, 0.5H), 8.57 (s, 0.5H), 8.28-8.26 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.95-7.91 (m, 3H), 7.1-7.0 (dd, *J*=10.4, 16.8 Hz, 0.5H), 6.90-6.83 (dd, *J*=10.4, 16.8 Hz, 0.5H), 8.29 (s, 1H), 6.24-6.16 (m, 1H), 5.76-5.70 (m, 1H), 4.82 (s, 0.5H), 4.74 (m, 0.5H), 3.25 (s, 1.5H), 2.99 (s, 1.5H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 361.02。

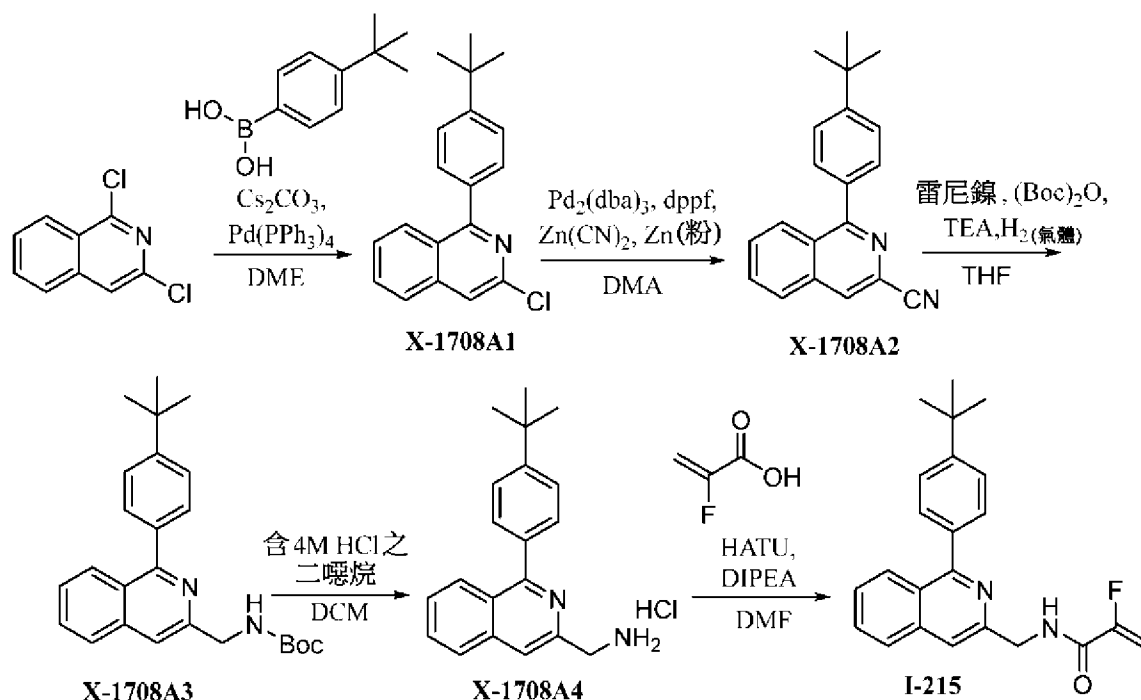
**實例1.117. 合成3-溴-5-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪啞并[1,2-a]吡嗪-6-基)-4,5-二氫異噁啞(I-176)。**



**【0581】 8-(4-(三氟甲基)苯基)-6-乙炔基咪啞并[1,2-a]吡嗪(X-1424A1)。**在室溫下於氮氣氛圍下向6-溴-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪啞并[1,2-a]吡嗪(**X-1269A2**) (0.500 g, 1.46 mmol)於IPA (10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.6 mL, 4.39 mmol)及乙炔基三氟硼酸鉀(0.400 g, 2.98 mmol)。將所得混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.106 g, 0.14 mmol)且在70°C下加熱16小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷：0:1→2:3作為梯度純化所獲得之粗產物，得到呈灰白色固體狀之8-(4-(三氟甲基)苯基)-6-乙炔基咪啞并[1,2-a]吡嗪(**X-1424A1**) (0.600 g, 70%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 289.91。

【0582】 3-溴-5-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-4,5-二氫異噁唑(I-176)。在室溫下向8-(4-(三氟甲基)苯基)-6-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1424A1) (0.300 g, 1.03 mmol)於DMF-水(9:1; 5 mL)中之攪拌溶液中添加KHCO<sub>3</sub> (0.250 g, 2.50 mmol)及二溴羥基碳亞胺(0.200 g, 0.99 mmol), 且在相同溫度下攪拌16小時。將反應混合物傾倒至水(50 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之萃取物且在真空中濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析, 使用乙腈-水 = 0:1→2:3作為梯度純化所獲得之粗物質, 得到呈白色固體狀之3-溴-5-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-4,5-二氫異噁唑(I-176) (0.100 g, 42%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.97-8.95 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.97-7.95 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 5.94-5.89 (m, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 412.82。

實例1.118 合成N-((1-(4-(三級丁基)苯基)異喹啉-3-基)甲基)-2-氟丙烯醯胺(I-215)。



【0583】 **1-(4-(三級丁基)苯基)-3-氯異喹啉(X-1708A1)**。在室溫下於氮氣下向1,3-二氯異喹啉(1.0 g, 5.07 mmol)於DME混合物(10 mL)中之攪拌溶液中依序添加(4-(三級丁基)苯基)硼酸(1.0 g, 6.01 mmol)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.3 g, 10.1 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加Pd(pph<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.175 g, 0.15 mmol)，在80°C下加熱所得混合物5小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(300 mL)稀釋且用乙酸乙酯(300 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:9作為溶析液進行純化，得到呈白色固體狀之**1-(4-(三級丁基)苯基)-3-氯異喹啉(X-1708A1)** (1.0 g, 66%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 295.8。

【0584】 **1-(4-(三級丁基)苯基)異喹啉-3-甲腈(X-1708A2)**。在氮氣下向**1-(4-(三級丁基)苯基)-3-氯異喹啉(X-1708A1)** (1.5 g, 5.08 mmol)於DMA (15 mL)中之攪拌溶液中添加Zn(CN)<sub>2</sub> (1.1 g, 10.1 mmol)及Zn (0.498 g, 7.62 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加Pd(dba)<sub>3</sub> (0.139 g, 1.52 mmol)及dppf (1.6 g, 3.04 mmol)，在150°C下於微波照射下加熱所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(300 mL)稀釋且用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:9作為梯度純化所獲得之粗產物，得到呈白色固體狀之**1-(4-(三級丁基)苯基)異喹啉-3-甲腈(X-1708A2)** (0.6 g, 41%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 286.8。

【0585】 **((1-(4-(三級丁基)苯基)異喹啉-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(X-1708A3)**。在高壓釜中在室溫下於氮氣下向**1-(4-(三級丁基)苯基)異**

喹啉-3-甲腈(**X-1708A2**) (0.350 g, 1.22 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中依序添加活性雷尼鎳(0.2 g)、Boc酸酐(0.522 g, 2.44 mmol)及甲醇氨(7N, 0.1 mL), 且在相同溫度下於25 psi下氫化所得懸浮液1小時。經矽藻土過濾反應混合物, 用MeOH (50 mL)洗滌殘餘物, 且在減壓下濃縮所收集之濾液。藉由矽膠急驟管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→2:8作為梯度純化所獲得之粗產物, 得到呈白色固體狀之((1-(4-(三級丁基)苯基)異喹啉-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1708A3**) (0.200 g, 42%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 391.1。

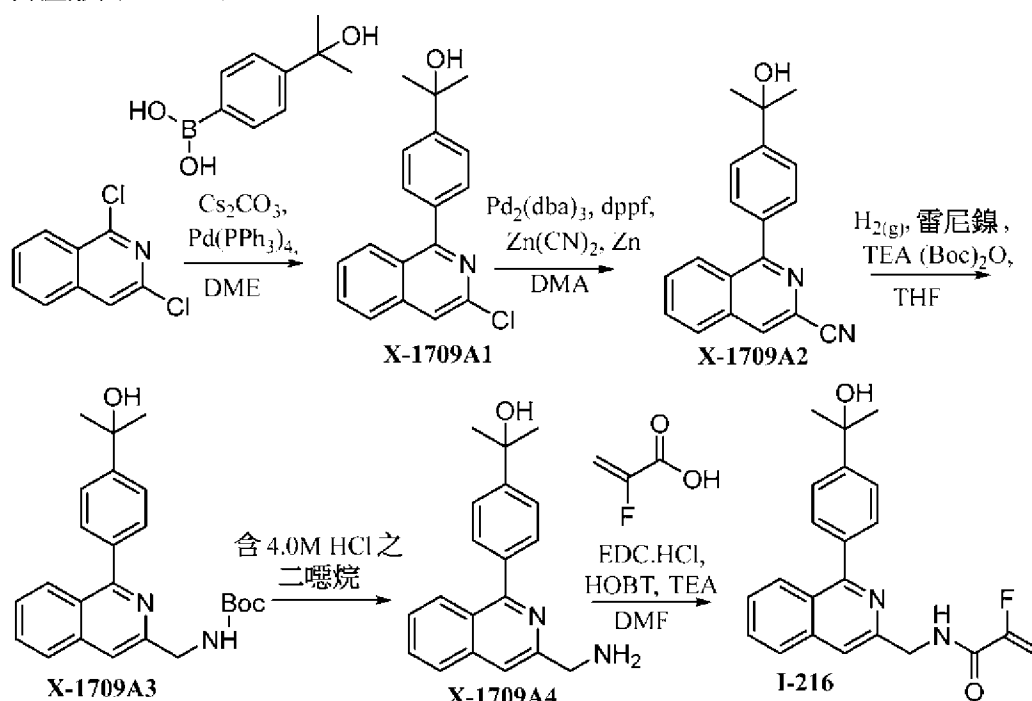
**【0586】 (1-(4-(三級丁基)苯基)異喹啉-3-基)甲胺(**X-1708A4**)**。在0°C下向((1-(4-(三級丁基)苯基)異喹啉-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1708A3**) (0.100 g, 0.25 mmol)於DCM (1 mL)中之攪拌溶液中添加含4M HCl之二噁烷(1.5 mL), 且在室溫下攪拌2小時。在減壓下濃縮反應混合物且藉由使用正戊烷純化所獲得之粗產物, 得到呈棕色固體狀之(1-(4-(三級丁基)苯基)異喹啉-3-基)甲胺(**X-1708A4**) (0.070 g, 83%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 291.1

**【0587】 N-((1-(4-(三級丁基)苯基)異喹啉-3-基)甲基)-2-氟丙烯醯胺(**I-215**)**。在室溫下向(1-(4-(三級丁基)苯基)異喹啉-3-基)甲胺(**X-1708A4**) (0.07 g, 0.24 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加2-氟丙烯酸(0.048 g, 0.54 mmol)、DIPEA (0.14 g, 1.44 mmol)及HATU (0.246 g, 0.64 mmol), 且在相同溫度下攪拌2小時。用水(10 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(40 mL x 2)萃取。合併有機萃取物, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→3:7作為梯度純化所獲得之粗產物, 得到呈黏性固體狀之N-((1-(4-(三級丁基)



苯基)異喹啉-3-基)甲基)-2-氟丙烯醯胺(I-215) (0.030 g, 38%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.23-9.20 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.05-8.02 (dd, *J*=8.0, 2.4 Hz, 2H), 7.79-7.77 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 5H), 5.68-5.67 (d, *J*=48.0, 3.2 Hz, 1H), 5.36-5.31 (dd, *J*=15.6, 3.2 Hz, 1H), 4.65-4.64 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H); MS: [MH]<sup>+</sup> 363.4。

實例1.119. 合成2-氟-N-((1-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)異喹啉-3-基)甲基)丙烯醯胺(I-216)。



【0588】 2-(4-(3-氯異喹啉-1-基)苯基)丙-2-醇(X-1709A1)。在室溫下於氮氣下向1,3-二氯異喹啉(1.0 g, 5.0 mmol)於DME混合物(10 mL)中之攪拌溶液中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.3 g, 10 mmol)及(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)硼酸(1.0 g, 6.0 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.175 g, 0.7 mmol)，且在80°C下加熱反應混合物4小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物，過濾且在減壓下濃縮。藉由

矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:9作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈灰白色固體狀之2-(4-(3-氯異喹啉-1-基)苯基)丙-2-醇(**X-1709A1**) (1.4 g, 93%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 297.7。

**【0589】 1-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)異喹啉-3-甲腈(X-1709A2)**。在室溫下於氮氣下向2-(4-(3-氯異喹啉-1-基)苯基)丙-2-醇(1.4 g, 4.7 mmol)於DMA (10 mL)中之攪拌溶液中添加Zn(CN)<sub>2</sub> (0.82 g, 7.0 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 10分鐘，繼而依序添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1.2 g, 1.41 mmol)及PdCl<sub>2</sub>(dppf) (1.5 g, 2.8 mmol)，且在150°C下於微波中加熱所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(15 mL)稀釋且用乙酸乙酯(25 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:9→2:8作為溶析液純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之1-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)異喹啉-3-甲腈(**X-1709A2**) (1.0 g, 100%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 288.13。

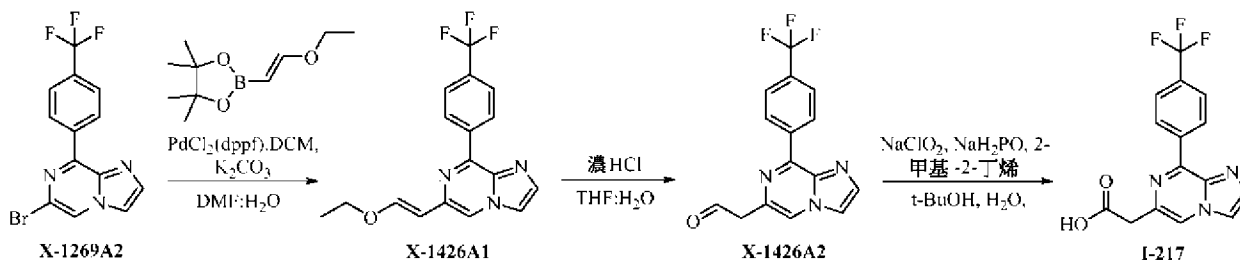
**【0590】 ((1-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)異喹啉-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(X-1709A3)**。在室溫下向1-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)異喹啉-3-甲腈(**X-1709A2**) (0.5 g, 1.73 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (1.0 ml)及雷尼鎳(0.5 g)及(Boc)<sub>2</sub>O (0.75 g, 3.4 mmol)，在帕爾高壓釜中在室溫下於200 psi下氫化所得混合物2小時。經矽藻土床過濾反應混合物，用MeOH (100 mL)洗滌該床且在減壓下濃縮所收集之濾液，得到粗物質。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:0作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(1-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)異喹啉-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1709A3**) (45.0 g, 66%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 392.2。

**【0591】 2-(4-(3-(胺基甲基)異喹啉-1-基)苯基)丙-2-醇(X-**

**1709A4**)。在0°C下將含4M HCl之二噁烷(4mL)添加至((1-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)異喹啉-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1709A3**) (0.45 g, 1.14 mmol)於DCM (4 mL)中之攪拌溶液中，且在室溫下攪拌1小時。在減壓下濃縮反應混合物。用乙醚(2 x 50 mL)濕磨所獲得之粗物質，在高真空下乾燥，得到呈白色固體狀之2-(4-(3-(胺基甲基)異喹啉-1-基)苯基)丙-2-醇(**X-1709A4**) (0.45 g, 86%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 313.1。

**【0592】 2-氟-N-((1-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)異喹啉-3-基)甲基)丙烯醯胺(I-216)**。在室溫下向2-(4-(3-(胺基甲基)異喹啉-1-基)苯基)丙-2-醇(**X-1709A4**) (0.29 g, 0.8 mmol)於DMF (8 mL)中之攪拌溶液中添加2-氟丙烯酸(0.4 g, 4.4 mmol)、TEA (1.8 mL, 13.3 mmol)及HOBt (0.87 g, 6.4 mmol)，添加EDC.HCl (1.27 g, 6.6 mmol)，且在相同溫度下攪拌10小時。用水(10 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(40 mL x 2)萃取。合併有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由正相矽膠管柱層析，使用乙基-己烷 = 0:1→4:6作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈黃色固體狀之2-氟-N-((1-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)異喹啉-3-基)甲基)丙烯醯胺(**I-216**) (0.34 g, 9%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.22 (m, 1H), 8.05-8.03 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.79-7.77 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 6H), 5.68-5.55 (d, *J*=48.0, 3.6 Hz, 1H), 5.36-5.31 (dd, *J*=3.6 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.65-4.64 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 1.52 (s, 6H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 365.4

**實例1.120. 合成2-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙酸(I-217)。**



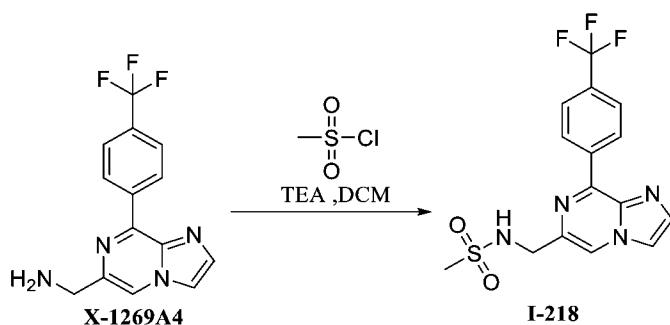
**【0593】 (E)-6-(2-乙氧基乙烯基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1426A1)**。在室溫下於氮氣氛圍下向6-溴-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1269A2) (1.0 g, 2.93 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中依序添加(E)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(1.450 g, 7.33 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (於H<sub>2</sub>O中之1M溶液) (6.25 mL; 6.25 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)·DCM (0.239 g, 0.29 mmol)且在90°C下加熱2小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷：0:1→1:4作為梯度純化所獲得之粗產物，得到呈灰白色固體狀之(E)-6-(2-乙氧基乙烯基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1426A1) (1.5 g, 77%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 334.17。

**【0594】 2-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙醛(X-1426A2)**。在0°C下向(E)-6-(2-乙氧基乙烯基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1426A1) (1.5 g, 4.50 mmol)於THF-H<sub>2</sub>O混合物(20 mL)中之攪拌溶液中添加濃HCl (8 mL)，且在室溫下攪拌所得反應混合物1小時。用水(150 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(150 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷：0:1→1:4作為梯度純化所獲得之粗產物，得到呈灰白色固體狀之2-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙醛(X-

**1426A2)** (0.200 g, 77%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 306.0

**【0595】 2-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙酸(I-217)**。在0°C下向2-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙醛(**X-1426A2**) (0.200 g, 0.65 mmol)於*t*-BuOH、H<sub>2</sub>O、2-甲基-2-丁烯(8.8 mL)之混合物中之攪拌溶液中添加NaClO<sub>2</sub> (0.296 g, 3.27 mmol)、NaH<sub>2</sub>PO (0.298 g, 2.49 mmol)，且在室溫下攪拌所得反應混合物1小時。用NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl酸化水性部分且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取出物且在減壓下濃縮。使用乙醚(10 mL × 2)濕磨所獲得之粗物質，得到呈灰白色固體狀之2-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙酸(**I-217**) (0.020 g, 9%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.61 (br. s, 1H), 8.98-8.96 (d, *J*=5.2 Hz, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.28 (s, 1H) 7.95-7.93 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 3.85 (s, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 322.01。

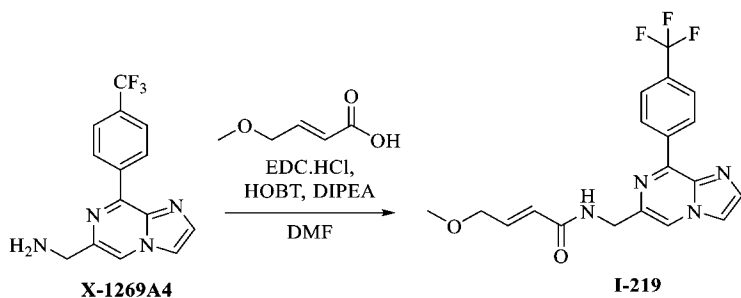
**實例1.121. 合成N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)甲烷磺醯胺(I-218)。**



**【0596】** 在0°C溫度下於氮氣下將甲烷磺醯氯(0.037 g, 0.32 mmol)添加至(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1269A4**) (0.095 g, 0.32 mmol)及三乙胺(0.039 g, 0.39 mmol)於DCM (3 mL)中之

攪拌溶液中。在相同溫度下攪拌反應混合物30分鐘。將反應混合物傾倒於水(50 mL)中且用DCM (25 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0 作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)甲烷磺醯胺(I-218) (0.060 g, 58%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.04-9.02 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.97-7.93 (d, *J*=8.0 Hz, 3H), 7.78 (br. s, 1H), 4.39-4.38 (d, *J*=4.8 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 371.0。

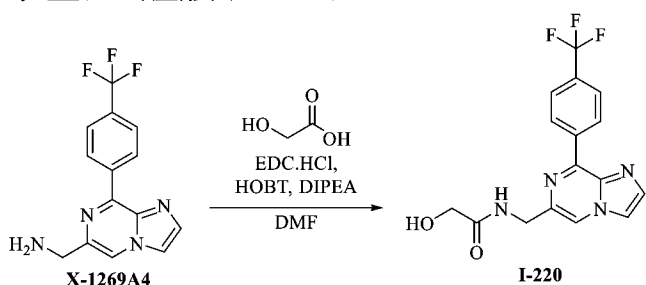
**實例1.122. 合成(E)-4-甲氧基-N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丁-2-烯醯胺(I-219)。**



**【0597】** 隨後在0°C下於氮氣下向(E)-4-甲氧基丁-2-烯酸(0.25 g, 2.15 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.832 g, 6.45 mmol)、EDC.HCl (0.50 g, 3.22 mmol)、HOBT (0.436 g, 3.22 mmol)及(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(X-1269A4) (0.314 g, 1.07 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物1小時。將反應物緩慢傾倒至冰冷水(30 mL)中且藉由過濾收集所得沈澱物。用水(20 mL)洗滌所獲得之固體殘餘物，在高真空下乾燥。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→6:4作為梯度純化所得粗物質，得到呈黃色固體狀之(E)-4-甲氧基-N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丁-2-烯醯胺(I-

**219)** (0.05 g, 17%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.02-9.00 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.75-8.72 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 6.72-6.62 (m, 1H), 6.23-6.20 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 4.54-4.52 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 4.05-4.04 (d, *J*=2.8 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 390.9。

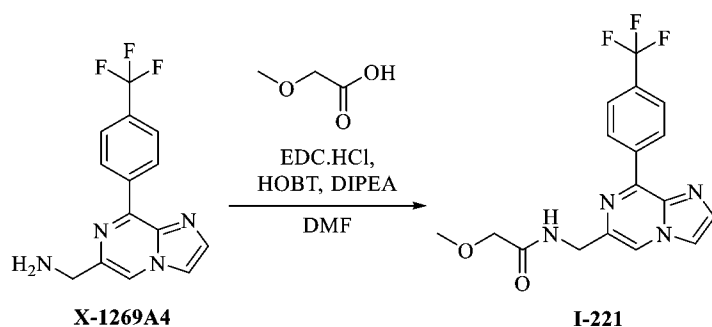
**實例1.123 合成2-羥基-N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)乙醯胺(I-220)**



**【0598】** 以與上文對於(E)-4-甲氧基-N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丁-2-烯醯胺(I-219)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

2-羥基-N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)乙醯胺(I-220) (0.04 g, 6%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.02-9.00 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.45-8.49 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 5.64 (br, 1H), 4.52-4.51 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 351.0。

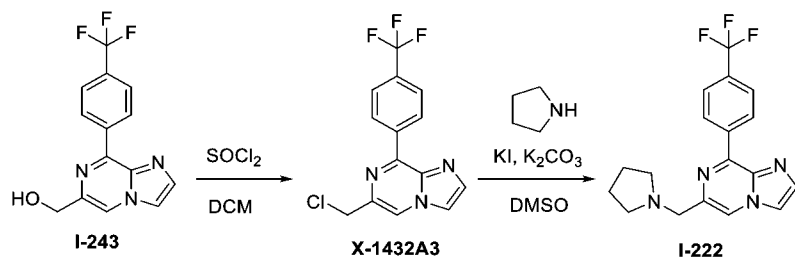
**實例1.124. 2-甲氧基-N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)乙醯胺(I-221)。**



【0599】 以與上文對於(E)-4-甲氧基-N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丁-2-烯醯胺(**I-219**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

2-甲氧基-N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)乙醯胺(**I-221**) (0.040 g, 16%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.02-9.00 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.51-8.49 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 4.51-4.50 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.36 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 365.1。

**實例1.125. 合成6-(吡咯啉-1-基甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(**I-222**)。**



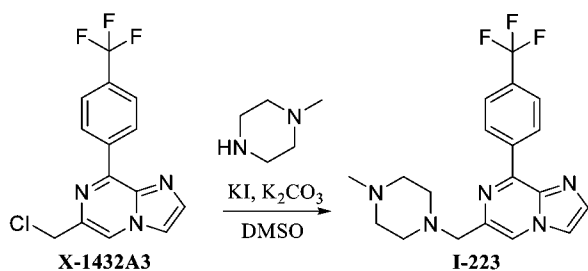
【0600】 **6-(吡咯啉-1-基甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(**X-1432A3**)**。在0°C下向(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲醇(**I-243**) (2.0 g, 9.14 mmol)於DCM (25 mL)中之攪拌溶液中添加亞硫醯氯(4.78 mL, 64.84 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物2小時。在0°C下用NaHCO<sub>3</sub>溶液(100 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層



析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→3:7作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之6-(氯甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(**X-1432A3**) (1.2 g, 57%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 311.9。

**【0601】 6-(吡咯啉-1-基甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(I-222)。**在室溫下於氮氣下向6-(氯甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(**X-1432A3**) (0.200 g, 0.64 mmol)於DMSO (2 mL)中之攪拌溶液中依序添加碳酸鉀 (0.221 g, 1.60 mmol)、吡咯啉(0.054 g, 0.77 mmol)及碘化鉀(0.010 g, 0.006 mmol)，且在80°C下攪拌所得混合物1.5小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(50mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取。用鹽水(400 mL)洗滌合併之有機萃取物，且經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用甲醇-二氯甲烷 = 0:1→1:9作為梯度純化粗物質，得到呈灰白色固體狀之4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸酯(**I-222**) (0.085 g, 38%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.01- 8.89 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.61 (brs, 4H), 1.74 (brs, 4H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 346.1。

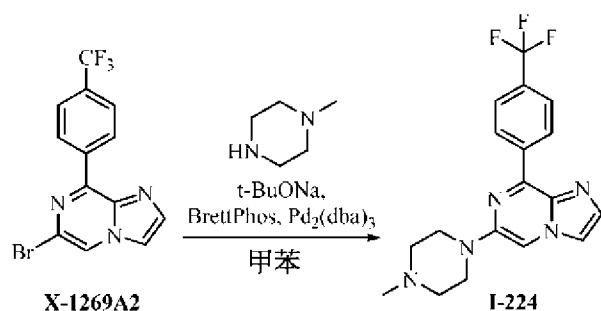
**實例1.126. 合成6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(I-223)。**



**【0602】** 以與上文對於4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸酯(**I-222**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(**I-223**) (0.150 g, 38%), 呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.00-8.98 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.53 (s, 4H), 2.42-2.32 (br, 4H), 2.16 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 376.0。

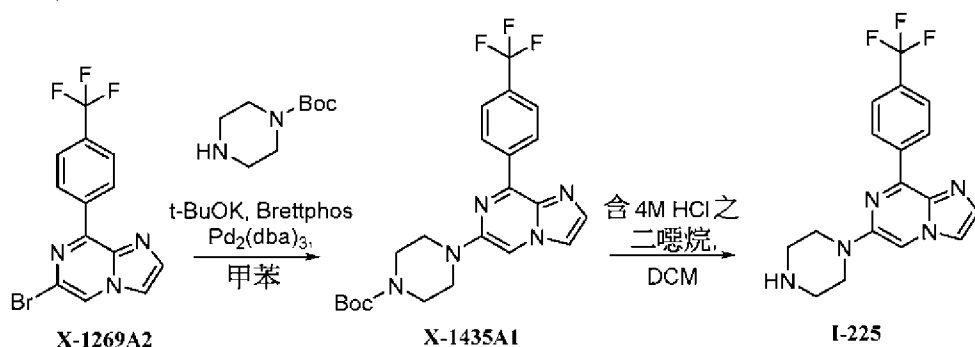
**實例1.127. 合成6-(4-甲基哌嗪-1-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪嗎啉(I-224)。**



**【0603】** 以與上文對於4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶并[1,5-a]喹啉啉-7-甲酸酯(**I-222**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

6-(4-甲基哌嗪-1-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪嗎啉(**I-224**) (0.035 g, 11%), 呈黃色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.88-8.86 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.78-7.77 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 3.52 (s, 4H), 2.75 (s, 4H), 2.47 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 362.07。

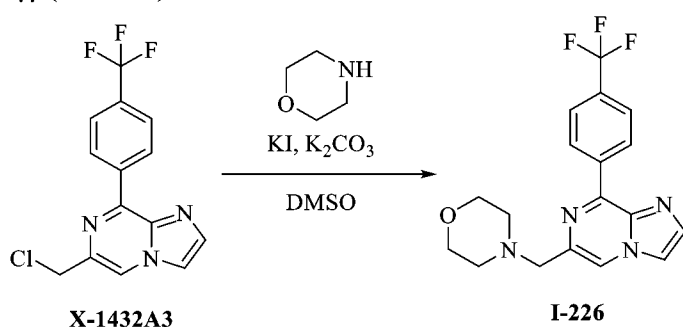
**實例1.128. 合成6-(哌嗪-1-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(I-225)。**



【0604】 4-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(X-1435A1)。以與上文對於4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸酯(I-222)所述之程序類似之方式製備以下化合物：(0.190 g, 37%)，呈灰白色固體狀。MS: [MH]<sup>+</sup> 448.07。

【0605】 6-(哌嗪-1-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(I-225)。在0°C下向4-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)哌嗪-1-甲酸三級丁酯(X-1435A1) (0.170 g, 0.38 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加含4M HCl之1,4-二噁烷(2 mL)，且在室溫下攪拌2小時。在減壓下濃縮反應混合物且藉由使用正戊烷純化所獲得之粗產物，得到呈黃色固體狀之6-(哌嗪-1-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(I-225) (0.140 g, 88%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.26 (br. s, 2H), 8.93-8.91 (d, J=8.4 Hz, 2H) 8.30 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95-7.93 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 3.65 (br. s, 2H), 3.29 (br. s, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 347.9

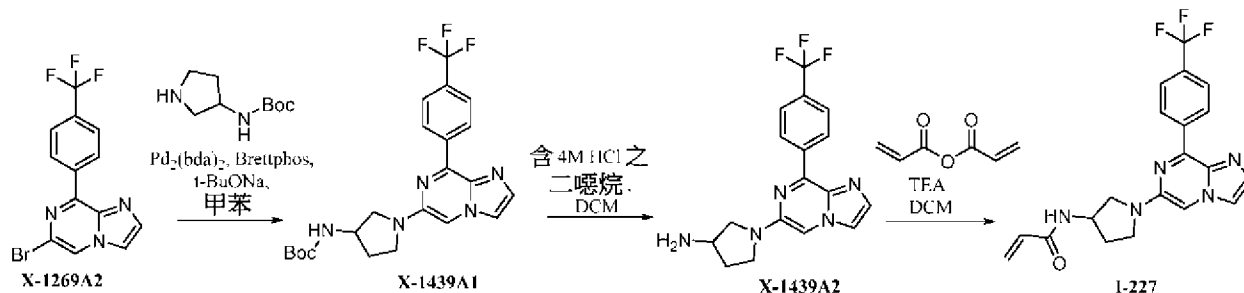
實例1.129. 合成4-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)嗎啉(I-226)。



【0606】 以與上文對於4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸酯(I-222)所述之程序類似之方式製備以下化合物：  
4-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)嗎啉(I-226) (0.130 g, 56%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

9.00- 8.98 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95-7.93 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.62 (brs, 4H), 2.53 (4H, 與 DMSO- $d_6$ 峰合併)。MS:  $[MH]^+$  363.1。

**實例1.130. 合成N-(1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺(I-227)。**



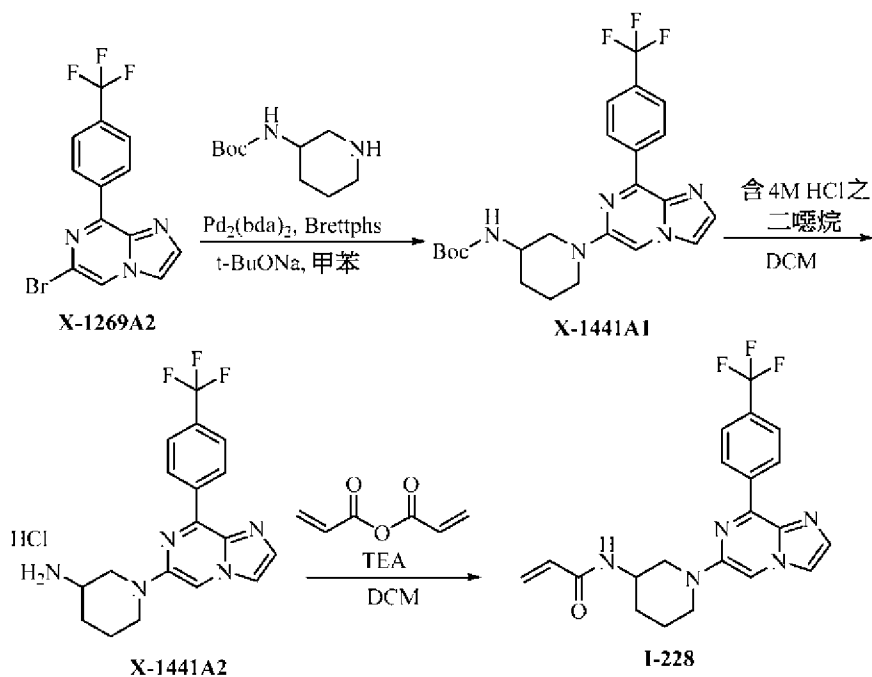
**【0607】 (1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯(X-1439A1)。**在室溫下於氮氣下向6-溴-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1269A2) (1.50 g, 4.30 mmol)於甲苯(10 mL)中之攪拌溶液中依序添加吡咯啉-3-基胺基甲酸三級丁酯(4.09 g, 21.5 mmol)、t-BuONa (0.042 g, 0.43 mmol)及Brettphos (0.235 g, 0.43 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.033 g, 8.7 mmol)，且在100°C下加熱所得混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(300 mL)稀釋且用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→3:7作為梯度純化所獲得之粗產物，得到呈灰白色固體狀之(1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯(X-1439A1) (1.2 g, 61%)。MS:  $[MH]^+$  448.07。

**【0608】 1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)吡咯啉-3-胺(X-1439A2)。**在0°C下向(1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪

-6-基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1439A1**) (0.600 g, 1.3 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加含4M HCl之1,4-二噁烷(5 mL), 且在室溫下攪拌2小時。在減壓下濃縮反應混合物且藉由使用正戊烷純化所獲得之粗產物, 得到呈白色固體狀之1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)吡咯啉-3-胺(**X-1439A2**) (0.600 g, 96%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 348.07

**【0609】 N-(1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺(I-227)**。在0°C溫度下於氮氣下將丙烯酸酐(0.108 g, 0.86 mmol)添加至1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)吡咯啉-3-胺(**X-1439A2**) (0.250 g, 0.72 mmol)及三乙胺(0.043 g, 3.60 mmol)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液中。在相同溫度下攪拌反應混合物30分鐘。將反應混合物傾倒於水(50 mL)中且用DCM (25 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析, 使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化粗產物, 得到呈黃色固體狀之N-(1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺(**I-227**) (0.010 g, 3%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.07-9.05 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.46-8.44 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94-7.92 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.28-6.21 (m, 1H), 6.13-6.09 (d, *J*=16.8 Hz, 1H), 5.61-5.59 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.49 (brs, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.47-3.46 (m, 1H), 3.33 (1H, 質子與DMSO-d<sub>6</sub>水分峰合併), 2.32-2.26 (m, 1H), 1.99-1.97 (m, 1H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 402.2。

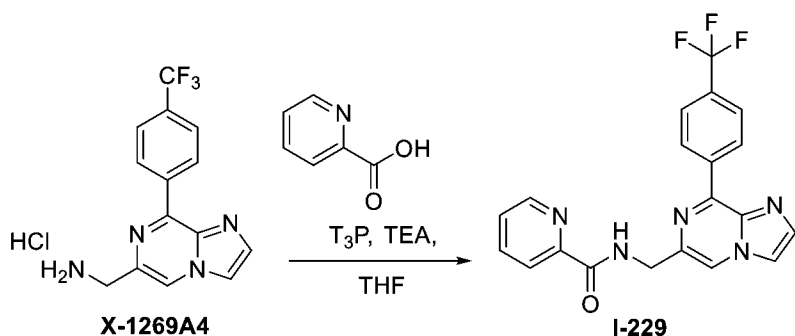
**實例1.131. 合成N-(1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)吡啉-3-基)丙烯醯胺(I-228)。**



**【0610】** 以與上文對於N-(1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺(I-227)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

N-(1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)哌啉-3-基)丙烯醯胺(I-228) (0.140 g, 23%)，呈黃色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.01-8.99 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.22-8.20 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94-7.92 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 6.31-6.24 (m, 1H), 6.14-6.09 (dd, *J*=2.0, 16.8 Hz, 1H), 5.61-5.58 (dd, *J*=2.0, 10.0 Hz, 1H), 3.96-3.85 (m, 3H), 2.99-2.94 (t, *J*=10.0 Hz, 1H), 2.80-2.77 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.69-1.66 (m, 1H), 1.52-1.48 (m, 1H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 416.12。

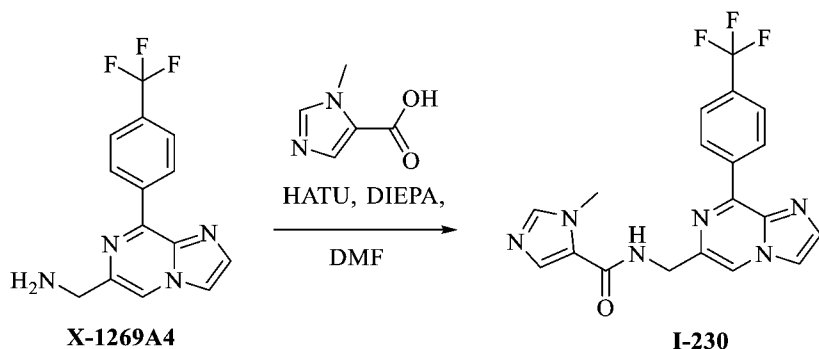
**實例1.132.** N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)吡啶醯胺(I-229)。



【0611】 以與上文對於N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)菸鹼醯胺(**I-212**)所述之程序類似之方式合成以下化合物：

N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)吡啶醯胺(**I-229**) (0.06 g, 17%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.50-9.48 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 9.02-9.00 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.70-8.69 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11-8.09 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.05-8.01 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.66-7.63 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.73-4.72 (d, *J*=6.0 Hz, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 398.12。

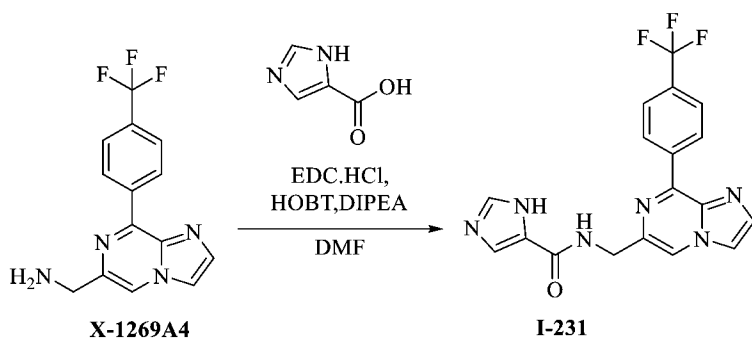
實例1.333. 合成1-異丙基-N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲醯胺(**I-230**)。



【0612】 在0°C下向1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸(0.100 g, 0.78 mmol)於DMF (4mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.2g, 1.54 mmol)及HATU (0.6 g, 1.57 mmol)。在室溫下攪拌所得反應混合物10分鐘。在0°C下添加(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1269A4**) (0.200 g,

0.68 mmol)，且在室溫下攪拌所得反應混合物2小時。用水(100 mL)稀釋所得混合物且用乙酸乙酯(150 mL × 3)萃取。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1 → 7:3作為梯度純化所得粗物質，得到呈灰白色固體狀之1-異丙基-N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲醯胺(**I-230**) (0.030 g, 11%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.02-9.00 (m, 3H), 8.61 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 4.62-4.60 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 401.13。

**實例1.334. N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲醯胺(**I-231**)**

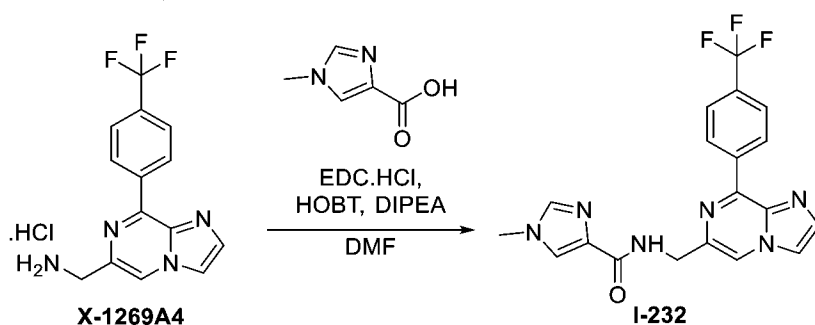


**【0613】** 以與上文對於(E)-4-甲氧基-N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丁-2-烯醯胺(**I-219**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲醯胺(**I-231**) (0.04 g, 11%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.52 (s, 1H), 9.03-9.01 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.62-8.61 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.65-4.63 (d, *J*=6.0 Hz, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 387.0。



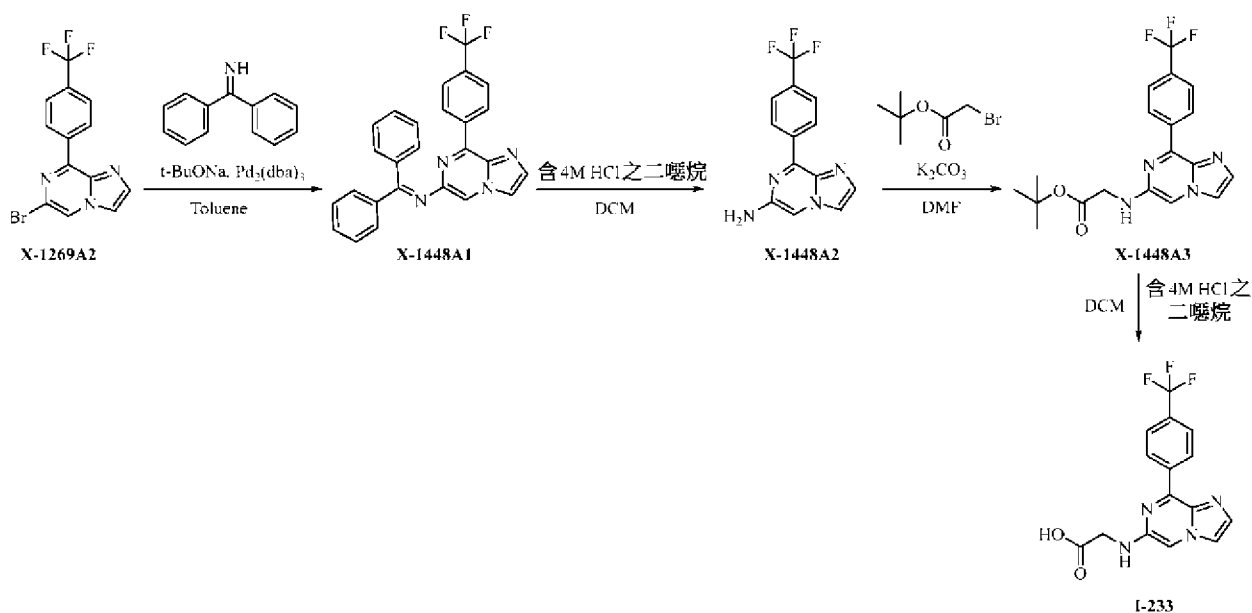
實例1.135. 1-甲基-N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲醯胺(I-232)。



【0614】 以與上文對於(E)-4-甲氧基-N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丁-2-烯醯胺(I-219)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

1-甲基-N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲醯胺(I-232) (0.115 g, 47%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.02-9.00 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.62-8.58 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.70-7.69 (d, *J*=3.6 Hz, 2H), 4.63-4.61 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 401.1。

實例1.136. 合成(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甘胺酸(I-233)。



**【0615】 1,1-二苯基-N-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲亞胺(X-1448A1)。**在室溫下於氮氣氛圍下向6-溴-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1269A2) (1.5 g, 4.39 mmol)於甲苯(10 mL)中之攪拌溶液中添加三級丁醇鈉 (0.630 g, 6.59 mmol)及二苯基甲亞胺(0.790 g, 4.39 mmol)，且將所得混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.080 g, 0.08 mmol)及BINAP (0.210 g, 0.35 mmol)，且在100°C下加熱所得混合物3小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(150 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷：0:1→1:9作為梯度純化所獲得之粗產物，得到呈棕色固體狀之1,1-二苯基-N-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲亞胺(X-1448A1) (1.7 g, 52%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 443.07。

**【0616】 8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-胺(X-1448A2)。**在0°C下於氮氣下向1,1-二苯基-N-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲亞胺(X-1448A1) (1.0 g, 2.20 mmol)於DCM (10

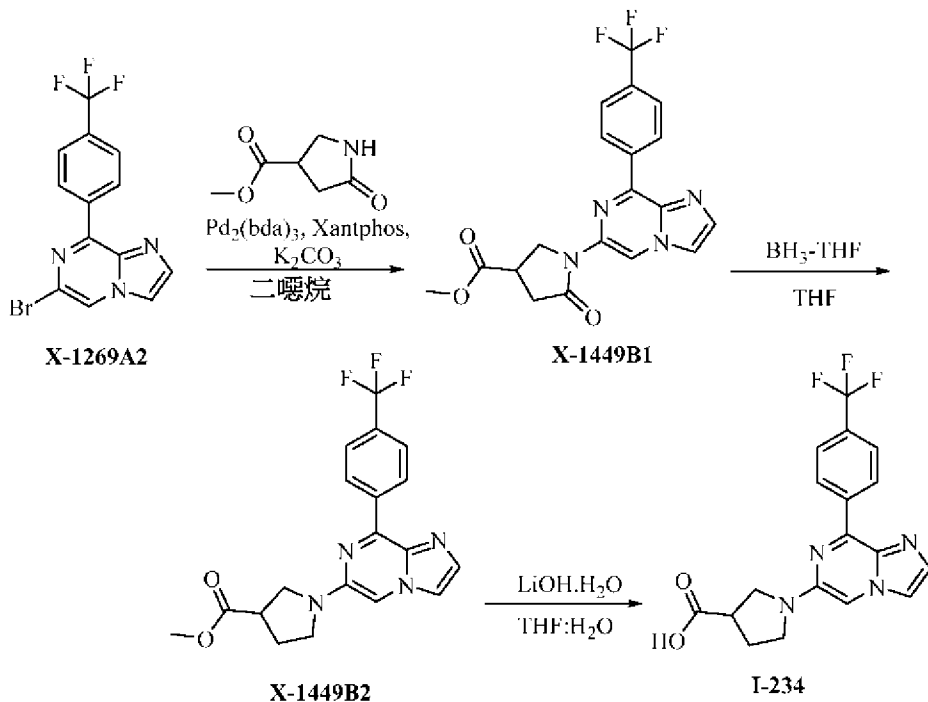
mL)中之攪拌溶液中添加含4M HCl之1,4-二噁烷(10 mL)，且在室溫下攪拌所得反應混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物。用乙醚(15 mL x 2)濕磨所獲得之粗物質，經高真空乾燥，得到呈棕色固體狀之8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-胺(**X-1448A2**) (1.2 g，定量；粗物質)。  
MS: [MH]<sup>+</sup> 278.96

**【0617】** (8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甘胺酸三級丁酯(**X-1448A3**)。在室溫下向8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-胺(**X-1448A2**) (0.650 g，0.23 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.483 g，0.35 mmol)及2-溴乙酸三級丁酯(1.130 g，0.57 mmol)，且在80°C下攪拌3小時。將反應混合物冷卻至室溫，傾倒至水(100 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之萃取物且在真空中濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→7:3作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甘胺酸三級丁酯(**X-1448A3**) (0.100 g，42%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 393.12。

**【0618】** (8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甘胺酸(**I-233**)。在0°C下於氮氣下向(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甘胺酸三級丁酯(**X-1448A3**) (0.150 g，0.38 mmol)於DCM (4 mL)中之攪拌溶液中添加含4M HCl之1,4-二噁烷(1.5 mL)，且在室溫下攪拌所得反應混合物3小時。在減壓下濃縮反應混合物。用乙醚(30 mL x 2)濕磨所獲得之粗物質，經高真空乾燥，得到呈灰白色固體狀之(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甘胺酸(**I-233**) (0.035g，27%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.63 (brs, 1H), 8.80-8.78 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 8.15 (s,

1H), 7.96-7.88 (m, 4H), 4.01 (s, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 336.97。

**實例1.137. 合成1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)吡咯啉-3-甲酸(I-234)。**



**【0619】 5-側氧基-1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)吡咯啉-3-甲酸甲酯(X-1449A1)。**在室溫下於氮氣下向6-溴-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1269A2) (2.0 g, 5.86 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.42 g, 17.59 mmol)及5-側氧基吡咯啉-3-甲酸甲酯(1.67 g, 11.73 mmol)。將所得混合物脫氣(用氮氣吹掃)20分鐘，繼而添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.536 g, 0.58 mmol)及Xantphos (0.336 g, 0.58 mmol)，且在100°C下加熱混合物5小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(150 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷：3:7→1:3作為梯度純化所獲得之粗產物，得到呈黃色固體狀之5-側氧基-1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪

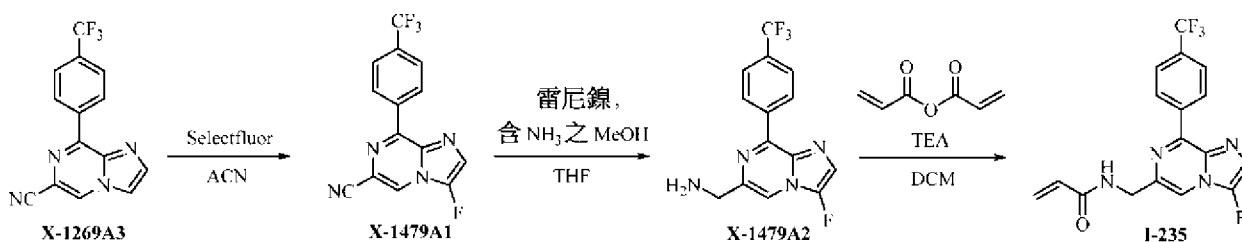
-6-基)吡咯啉-3-甲酸甲酯(**X-1449B1**) (0.800 g, 33%)。MS:  $[MH]^+$  404.91。

【0620】 1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)吡咯啉-3-甲酸甲酯(**X-1449B2**)。在0°C下於氮氣下向5-側氧基-1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)吡咯啉-3-甲酸甲酯(**X-1449B1**) (0.200 g, 0.49 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加BH<sub>3</sub>-THF (1.0 mL, 1.0 M, 於THF中, 0.99 mmol), 且在0°C下攪拌所得反應混合物5小時。將反應混合物緩慢傾倒至NH<sub>4</sub>Cl水溶液(20 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之萃取物且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷: 4:6→5:5作為梯度純化所獲得之粗產物, 得到呈黃色固體狀之1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)吡咯啉-3-甲酸甲酯(**X-1449B2**) (0.130 g, 67%)。MS:  $[MH]^+$  391.1

【0621】 1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)吡咯啉-3-甲酸(**I-234**)。在室溫下向1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)吡咯啉-3-甲酸甲酯(**X-1449B2**) (0.130 g, 0.33 mmol)於THF-水混合物(3:1; 3 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.042 g, 0.99 mmol), 且在70°C下攪拌2小時。在減壓下濃縮反應混合物, 用水(3 mL)稀釋粗物質且用1N HCl水溶液酸化(pH約2-3), 且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌所獲得之殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在乙醚(5 mL x 3)中濕磨所獲得之固體且在真空中乾燥, 得到呈綠色固體狀之1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)吡咯啉-3-甲酸(**I-234**) (0.080 g, 63%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 12.53 (br s, 1H), 9.07-9.05 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.94-7.92 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.84 (s, 1H),

7.77 (s, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.53-3.40 (m, 2H), 3.27-3.17 (m, 2H), 2.33-2.26 (m, 2H)。MS:  $[MH]^+$  377.06。

**實例1.138. 合成N-((3-氟-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-235)**



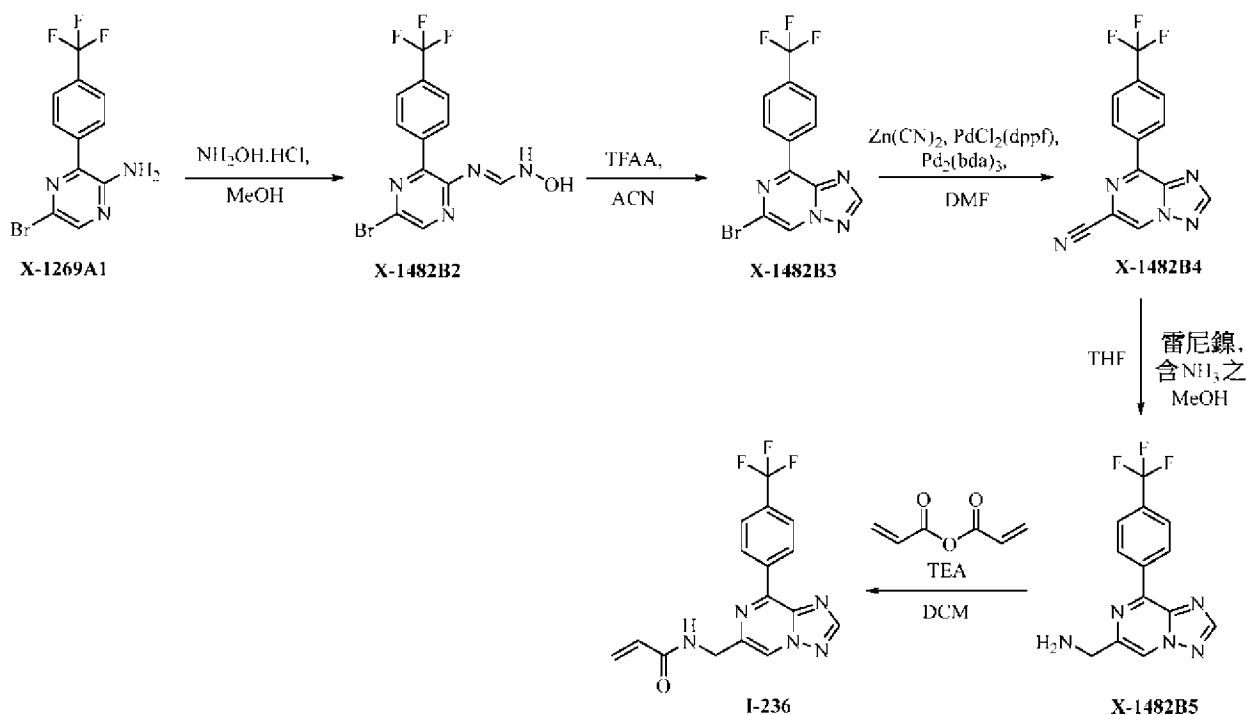
**【0622】 3-氟-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(X-1479A1)**。在0°C下於氮氣下向8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(X-1269A3) (0.500 g, 1.73 mmol)於ACN (6 mL)中之攪拌溶液中逐份添加selectfluor (0.221 g, 1.90 mmol)。將反應混合物加熱至70°C持續48小時。將反應混合物冷卻至室溫，緩慢傾倒至水(100 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。將分離之粗物質與相同方式製備之另外一個批次(0.5 g)合併，且藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 → 2:8作為梯度純化合併之粗物質，得到呈黃色固體狀之3-氟-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(X-1479A1) (0.44 g, 41%)。MS:  $[MH]^+$  307.01。

**【0623】 (3-氟-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(X-1479A2)**。在室溫下向3-氟-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(X-1479A1) (0.400 g, 1.32 mmol)於THF (4 mL)中之攪拌溶液中添加雷尼鎳(0.400 g)及含氨之MeOH (4 mL)，且在帕爾高壓釜中在室溫下於200 psi下氫化所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，經矽藻土床過濾，用MeOH (100 mL)洗滌該床，且在減壓下濃縮所收集之濾液。藉

由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-含0.1%甲酸之水 = 0:1→2:8作為梯度純化所得粗物質，得到呈黃色固體狀之(3-氟-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1479A2**) (0.180 g, 44%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 311.01。

**【0624】 N-((3-氟-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-235)**。在0°C下於氮氣下向(3-氟-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1479A2**) (0.180 g, 0.58 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (0.175 g, 1.70 mmol)，繼而添加丙烯酸酐 (0.073 g, 0.58 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。將反應混合物緩慢傾倒至水(30 mL)中且用DCM (30 mL × 3)萃取，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-含0.1%甲酸之水 = 0:1→5:5作為梯度純化所得粗物質，得到呈灰白色固體狀之N-((3-氟-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(**I-235**) (0.035 g, 17%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.95-8.93 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.78-8.76 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.97-7.95 d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.78-7.76 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.37-6.31 (m, 1H), 6.17-6.12 (dd, *J*=9.2, 2.0 Hz, 1H), 5.66-5.63 (dd, *J*=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.56-4.55 (d, *J*=5.6 Hz, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 365.0。

**實例1.139. 合成N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-236)。**



【0625】 (E)-N'-(5-溴-3-(4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-基)-N-脛基甲脒(X-1482B2)。將5-溴-3-(4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-胺(X-1269A1) (4.5 g, 14.19 mmol)於N, N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(5.06 mL, 42.58 mmol)中之攪拌溶液在100°C下加熱2小時。在真空中濃縮反應混合物。將粗物質溶解於甲醇中且用脛胺鹽酸鹽(1.48 g, 21.28 mmol)處理。在100°C下攪拌所得反應混合物5小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(200 mL)稀釋，且過濾所得沈澱物且用水(50 mL x 3)洗滌，且在減壓下乾燥，得到呈棕色膠黏固體狀之(E)-N'-(5-溴-3-(4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-基)-N-脛基甲脒(X-1482B2) (6.0 g, 定量產率)。MS: [MH]<sup>+</sup> 360.92

【0626】 6-溴-8-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪(X-1482B3)。在0°C下向(E)-N'-(5-溴-3-(4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-基)-N-脛基甲脒(X-1482B2) (6.0 g, 16.66 mmol)於乙腈(30 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸酐(5.29 g, 24.99 mmol)，且在室溫下攪拌3小時。在減壓下濃縮反應混合物。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷：0:1→1:9作為梯



度純化所獲得之粗物質，得到呈灰白色固體狀之6-溴-8-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪(**X-1482B3**) (2.30 g, 40%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 344.82

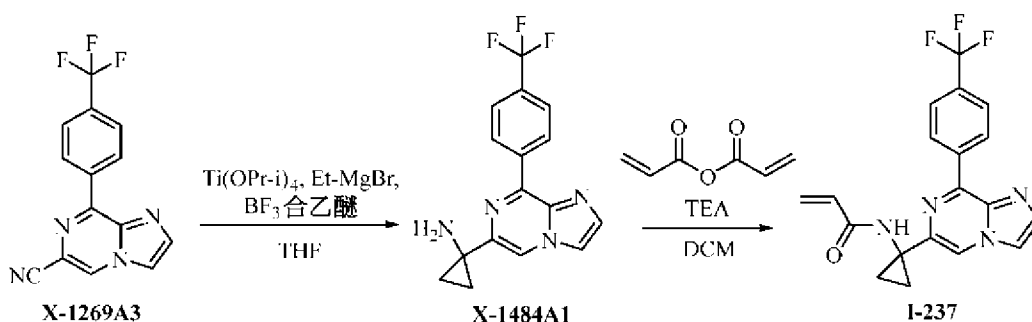
**【0627】 8-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-甲腈(**X-1482B4**)**。在室溫下於氮氣下向6-溴-8-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪(**X-1482B3**) (1.5 g, 4.38 mmol)於DMF (8 mL)中之攪拌溶液中添加Zn(CN)<sub>2</sub> (1.53 g, 13.15 mmol)。將所得混合物脫氣(用氮氣吹掃) 40分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.32 g, 0.43 mmol)及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.4 g, 0.43 mmol)，在130°C下於微波照射下加熱所得混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(250 mL)稀釋且用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。用鹽水(200 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷：0:1→3:7作為梯度純化粗產物，得到呈棕白色固體狀之8-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-甲腈(**X-1482B4**) (0.800 g, 41%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10.14 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.91-8.89 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 8.03-8.01(d, *J*= 8.4 Hz, 2H)。

**【0628】 (8-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1482B5**)**。在室溫下向8-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-甲腈(**X-1482B4**) (0.400 g, 1.38 mmol)於THF (8 mL)中之攪拌溶液中添加雷尼鎳(約0.49 g)及含7M氨之甲醇(3.0 mL)。在帕爾高壓釜中在60°C下於200 psi壓力下氫化所得反應混合物2小時。反應完成後，冷卻至室溫，經矽藻土床過濾且用甲醇(20 mL × 3)洗滌，且在真空中濃縮所收集之濾液，得到呈棕色黏性固體狀之(8-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并

[1,5-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1482B5**) (0.2 g, 粗物質)。其未經進一步純化即用於下一步驟。MS:  $[MH]^+$  293.96

【0629】 **N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-236)**。在0°C下于氮氣氛圍下向(8-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1482B5**) (0.20 g, 0.68 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (0.29 mL, 2.04 mmol), 且在相同溫度下攪拌15分鐘。在0°C下添加丙烯酸酐(0.085 g, 0.68 mmol)且在室溫下攪拌所得反應混合物1小時。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用DCM (50 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷: 0:1→7:3作為梯度純化所獲得之粗物質, 得到呈灰白色之**N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-236)** (0.035 g, 15%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.02 (s, 1H), 8.98-8.96 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.84-8.83 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 8.02-8.00 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 6.37-6.31 (m, 1H), 6.17-6.13 (dd, J= 1.6, 17.2 Hz, 1H), 5.67-5.64 (dd, J= 1.6, 10.0 Hz, 1H), 4.65-4.64 (d, J= 5.6 Hz, 2H)。MS:  $[MH]^+$  348.02。

**實例1.140. 合成N-(1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)環丙基)丙烯醯胺(I-237)。**



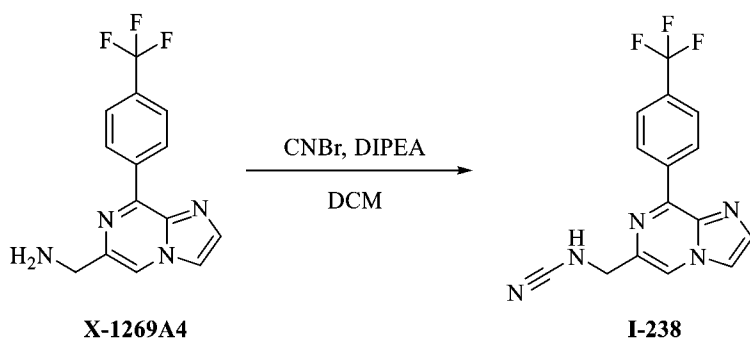
【0630】 **1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)環丙-1-**

**胺(X-1484A1)**。在室溫下於氮氣下向8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(**X-1269A3**) (0.700 g, 2.43 mmol)於THF (20 mL)中之攪拌溶液中添加異丙醇鈦(IV) (0.82 g, 2.91 mmol), 且在相同溫度下攪拌1小時。在-30°C下緩慢添加溴化乙基鎂(1M, 於THF中) (6.07 mL, 6.07 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至0°C且添加BF<sub>3</sub>-OEt (1.10 g, 6.07 mmol)。在0°C下攪拌所得反應混合物30分鐘。用水(200 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機萃取物, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由中性氧化鋁管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷: 0:1→4:6作為梯度純化粗產物, 得到呈黃色固體狀之1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)環丙-1-胺(**X-1484A1**) (0.220 g, 28%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 318.96

**[0631] N-(1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)環丙基)丙烯酸醯胺(I-237)**。在0°C下於氮氣氛圍下向1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)環丙-1-胺(**X-1484A1**) (0.150 g, 0.47 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (0.20 mL, 1.41 mmol), 且在相同溫度下攪拌15分鐘。在0°C下添加丙烯酸酐(0.059 g, 0.47 mmol)且在室溫下攪拌所得反應混合物1小時。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用二氯甲烷(50 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在真空中濃縮。藉由C-18矽膠管柱層析, 使用乙腈:水 = 0:1→3:7作為梯度純化所獲得之粗物質, 得到呈灰白色之N-(1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)環丙基)丙烯酸醯胺(**I-237**) (0.095 g, 54%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9.01 (s, 1H), 8.96-8.94 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.95-7.92 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 6.38-6.31 (m,

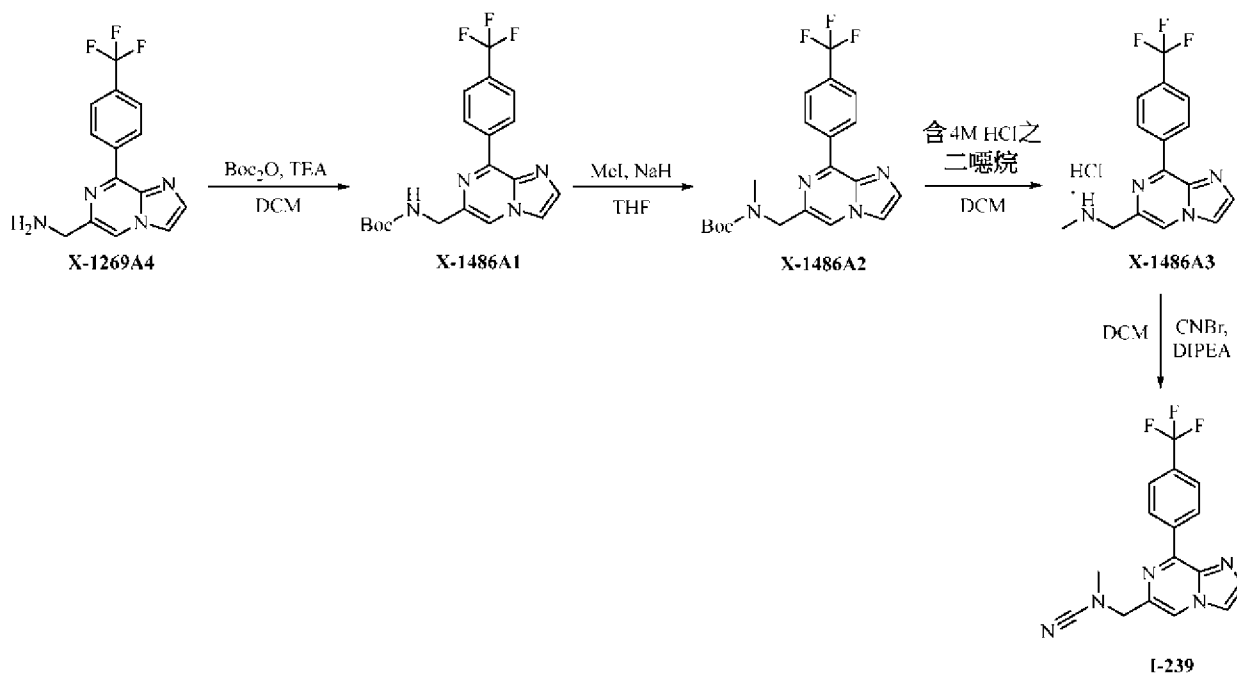
1H), 6.19-6.15 (d,  $J= 17.2$  Hz, 1H), 5.70-5.67 (d,  $J= 10.40$  Hz, 1H), 1.62-1.59 (m, 2H), 1.21-1.18 (m, 2H) 。 MS:  $[MH]^+$  372.97

**實例1.141. 合成N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)氰胺(I-238)。**



**【0632】** 在 $0^{\circ}\text{C}$ 下於氮氣氛圍下向(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1269A4**) (0.100 g, 0.34 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加N, N-二異丙基乙胺(0.088 g, 0.68 mmol)及CNBr (0.036 g, 0.34 mmol), 且在相同溫度下攪拌15分鐘。用水(30 mL)稀釋反應混合物且用二氯甲烷(50 mL  $\times$  2)萃取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯: 己烷 = 0:1 $\rightarrow$ 5:5作為梯度純化所獲得之粗物質, 得到呈淺棕色固體狀之N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)氰胺(**I-238**) (0.015 g, 14%)。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 9.06-9.04 (d,  $J= 8.0$  Hz, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.97-7.95 (d,  $J= 8.4$  Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.31-4.30 (d,  $J= 5.6$  Hz, 2H); MS:  $[MH]^+$  317.96。

**實例1.142. 合成N-甲基-N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)氰胺(I-239)。**



【0633】 ((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(X-1486A1)。在室溫下於氮氣氛圍下向(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(X-1269A4) (0.050 g, 0.17 mmol)於DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.060 g, 0.51 mmol)，且在相同溫度下攪拌15分鐘。在室溫下添加二碳酸二-三級丁酯(0.108 g, 0.34mmol)且在相同溫度下攪拌2小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用二氯甲烷(20 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在真空中濃縮。在正戊烷(5mL × 2)中濕磨所獲得之粗物質且在真空中乾燥，得到呈灰白色固體狀之((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(X-1486A1) (0.045 g, 67%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 393.12

【0634】 甲基((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(X-1486A2)。在0°C下向((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(X-1486A1) (0.020 g, 0.05 mmol)於THF (1 mL)中之攪拌溶液中添加乾燥之NaH (用正己烷洗滌)

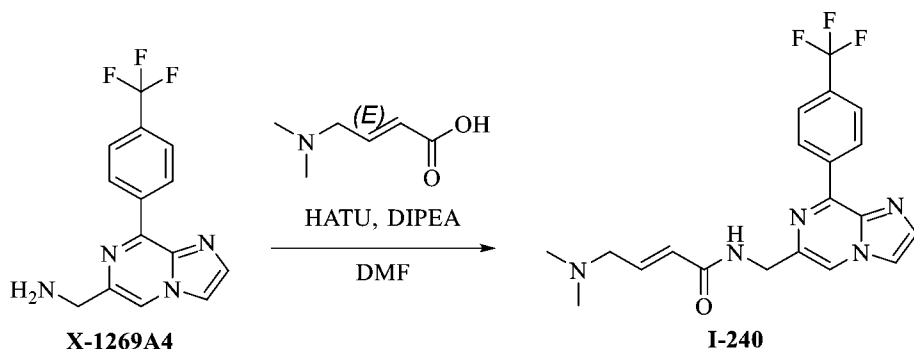
(0.007 g, 0.15 mmol), 且在相同溫度下攪拌15分鐘。在0°C下添加MeI (0.013 g, 0.056 mmol)且在室溫下攪拌所得反應混合物1小時。將反應混合物傾倒至水(10 mL)中且用乙酸乙酯(10 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之萃取物且在真空中濃縮。在正戊烷(3 mL x 2)中濕磨所獲得之粗物質且在真空中乾燥, 得到呈灰白色固體狀之甲基((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1486A2**) (0.020 g, 96%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 407.12

**【0635】 N-甲基-1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1486A3**)**。在0°C下於氮氣下向甲基((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1486A2**) (0.020 g, 0.049 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加含4 M HCl之1,4-二噁烷(0.2 mL), 且在室溫下攪拌所得反應混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物。用乙醚(5 mL)濕磨所獲得之粗物質, 在減壓下乾燥, 得到呈棕色固體狀之N-甲基-1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1486A3**) (0.025 g, 定量產率)。MS: [MH]<sup>+</sup> 307.06

**【0636】 N-甲基-N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)氰胺(**I-239**)**。在0°C下於氮氣氛圍下向N-甲基-1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1486A3**) (0.025 g, 0.04 mmol)於DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(0.012 g, 0.09 mmol)及CNBr (0.007 g, 0.48 mmol), 且在相同溫度下攪拌15分鐘。用水(30 mL)稀釋反應混合物且用二氯甲烷(50 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在真空中濃縮。用乙醚(5 mL)濕磨所獲得之粗物質, 得到呈淺灰色固體狀之N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-

6-基)甲基)氰胺(**I-239**) (0.015 g, 55%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9.06-9.04 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.98-7.96 (d, *J*= 6.8 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 2.92 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 332.12

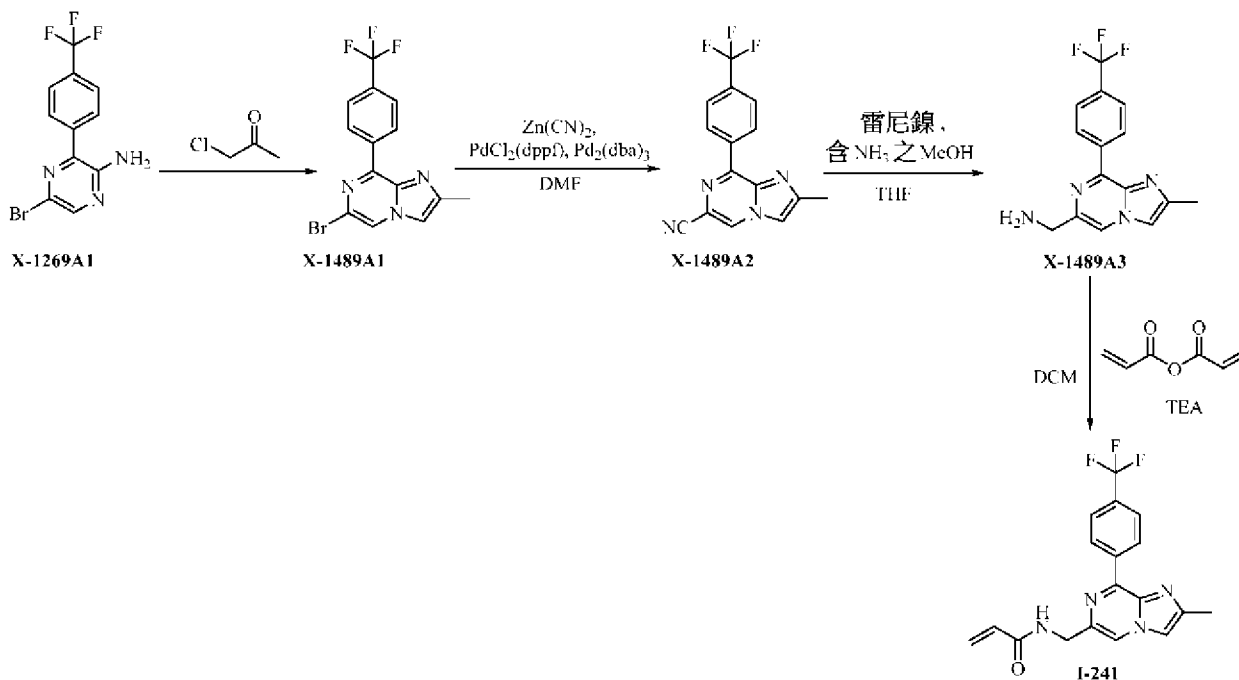
**實例1.143.** 合成(E)-4-(二甲基胺基)-N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丁-2-烯醯胺(**I-240**)。



**【0637】** 以與上文對於1-異丙基-N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲醯胺(**I-230**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(E)-4-(二甲基胺基)-N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丁-2-烯醯胺(**I-240**) (0.025 g, 9%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.02-9.00 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.72-8.69 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 6.66-6.59 (m, 1H), 6.17-6.13 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 4.53-4.52 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.00-2.99 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.14 (s, 6H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 404.16。

**實例1.144.** 合成N-((2-甲基-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(**I-241**)。



【0638】 6-溴-2-甲基-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1489A1)。將5-溴-3-(4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-胺(X-1269A1) (2.0 g, 6.28 mmol)於1-氯丙-2-酮(20 mL)中之混合物在90°C下加熱16小時。冷卻至室溫後，用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(130 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥所收集之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:4作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之6-溴-2-甲基-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1489A1) (0.900 g, 40%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 355.9/[MH+2]<sup>+</sup> 357.9。

【0639】 2-甲基-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(X-1489A2)。在室溫下於氮氣下向6-溴-2-甲基-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1489A1) (0.700 g, 1.97 mmol)於DMF (7 mL)中之攪拌溶液中添加氰化鋅(0.578 g, 4.92 mmol)。將反應混合物脫氣(藉由吹掃氮氣) 30分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.288 g, 0.39 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.360 g, 0.39 mmol)，且在130°C下於微波照射下加熱所得混合物30分



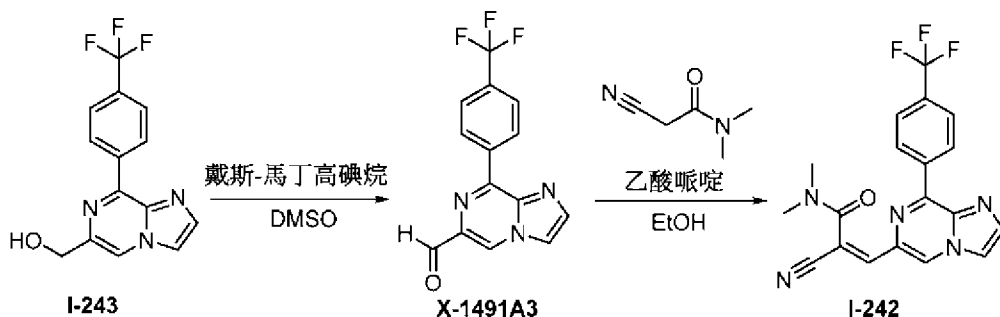
鐘。將反應混合物冷卻至室溫，緩慢傾倒至水(120 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→3:7作為梯度純化粗產物，得到呈棕色固體狀之2-甲基-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(**X-1489A2**) (0.400 g, 67%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 302.9。

**【0640】 (2-甲基-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1489A3**)**。在室溫下向2-甲基-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(**X-1489A2**) (0.4 g, 1.32 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加雷尼鎳(0.400 g)及甲醇氨(7N, 5 mL)，且在帕爾高壓釜中在相同溫度下於200 psi下氫化所得混合物3小時。將反應混合物冷卻至室溫，經矽藻土床過濾，用MeOH (100 mL)洗滌該床且在減壓下濃縮所收集之濾液，得到呈黃色固體狀之(2-甲基-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1489A3**) (0.400 g, 99%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 307.01。

**【0641】 N-((2-甲基-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(**I-241**)**。在0°C下於氮氣下向(2-甲基-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1489A3**) (0.4 g, 1.28 mmol)於DCM (4 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (0.390 g, 3.86 mmol)，繼而添加丙烯酸酐(0.162 g, 1.28 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。將反應混合物緩慢傾倒至水(30 mL)中且用DCM (30 mL × 3)萃取，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→4:6作為梯度純化所得粗物質，得到呈灰白色固體狀之N-((2-甲基-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(**I-241**) (0.190

g, 40%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.99-8.97 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.79-8.77 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.37-6.30 (m, 1H), 6.17-6.13 (dd, *J*=16.8, 1.6 Hz, 1H), 5.66-5.63 (dd, *J*=10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.52-4.51 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 361.1。

**實例1.145. 合成(Z)-2-氰基-N,N-二甲基-3-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)丙烯醯胺(I-242)**

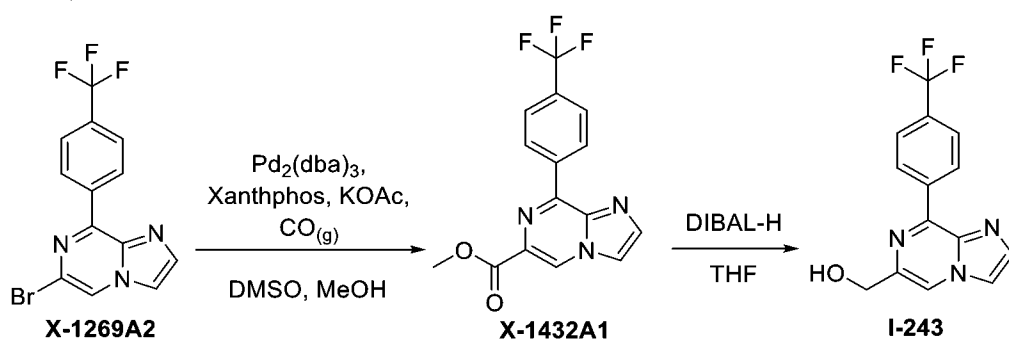


**【0642】 8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醛(X-1491A3)**。在0°C下向(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲醇(I-243) (1.0 g, 3.41 mmol)於DMSO (10 mL)中之攪拌溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(2.89 g, 6.82 mmol)，且在室溫下攪拌所得反應混合物2小時。用NH<sub>4</sub>Cl溶液(100 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 → 1:9作為梯度純化粗物質，得到呈灰白色固體狀之8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醛(X-1491A3) (0.800 g, 81%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 291.96。

**【0643】 (Z)-2-氰基-N,N-二甲基-3-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)丙烯醯胺(I-242)**。在室溫下向8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醛(X-1491A3) (0.350 g, 1.20 mmol)於EtOH (4 mL)

中之攪拌溶液中添加2-氰基-N,N-二甲基乙醯胺(0.269 g, 2.40 mmol)及乙酸吡啶(0.2 mL), 且在60°C下加熱所得混合物1.5小時。用水(70 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥所收集之有機萃取物且在減壓下濃縮, 藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析, 使用乙腈-水 = 0:1→1:1作為梯度純化分離之粗物質, 得到呈灰白色固體狀之(Z)-2-氰基-N,N-二甲基-3-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)丙烯醯胺(**I-242**) (0.045 g, 31%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.99 (s, 1H), 8.88-8.86 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.42-8.42 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.99-7.98 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.89 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 386.0。

**實例1.146. 合成(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲醇(**I-243**)。**

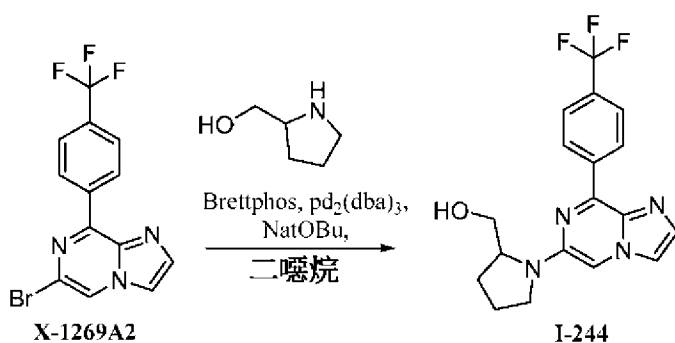


**【0644】 8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸甲酯(**X-1432A1**)。**在室溫下向6-溴-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(**X-1269A2**) (10.0 g, 29.32 mmol)於DMSO-MeOH (3:7, 100 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸鉀(8.62 g, 87.97 mmol)。將反應混合物脫氣(藉由用氮氣吹掃) 20分鐘, 繼而添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2.68 g, 2.93 mmol)及xanthphos (1.69 g, 2.93 mmol), 且在帕爾高壓釜中在85°C下於一氧化碳氛圍下對所得混合物進行羧化2小時。將反應混合物冷卻至室溫, 經矽藻土過濾反應混合物, 用水(300 mL)稀釋且用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。用鹽水(300 mL)

洗滌合併之有機萃取物，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→2:8作為梯度純化粗物質，得到呈棕色固體狀之8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸甲酯(**X-1432A1**) (6.5 g, 69%)。MS:  $[\text{MH}]^+$  321.9。

**【0645】 (8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲醇(I-243)**。在 $-78^\circ\text{C}$ 下於氮氣下向8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸甲酯(**X-1432A1**) (0.300 g, 0.93 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加DIBAL-H (0.663 g, 4.67 mmol)。接著在相同溫度下攪拌混合物1小時。用飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液(20 mL)淬滅混合物且用乙酸乙酯(30 mL × 2)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析，使用甲醇-二氯甲烷 = 0:1→1:19作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲醇(**I-243**) (0.120 g, 43%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.01-8.99 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.95-7.93 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 5.63-5.60 (t,  $J=5.6$  Hz, 1H), 4.72-4.70 (d,  $J=5.6$  Hz, 2H)；MS:  $[\text{MH}]^+$  294.1。

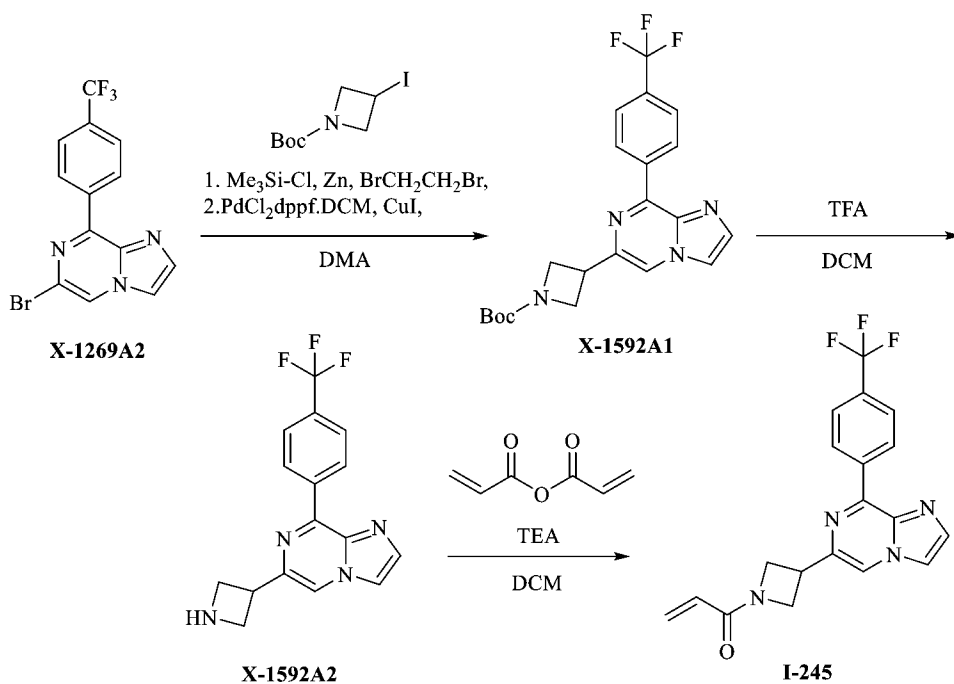
**實例1.147. 合成(1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)吡咯啉-2-基)甲醇(I-244)。**



**【0646】** 在室溫下於氮氣下向6-溴-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并

[1,2-a]吡嗪(**X-1269A2**) (0.300 g, 0.87 mmol)於1,4-二噁烷(15 mL)中之攪拌溶液中依序添加吡咯啉-2-基甲醇(0.266 g, 2.61 mmol)、t-BuONa (0.253 g, 2.52 mmol)及Brettphos (0.094 g, 0.17 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.080 g, 0.08 mmol)，且在120°C下加熱所得混合物3小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→3:7作為梯度純化所獲得之粗產物，得到呈黃色固體狀之(1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)吡咯啉-2-基)甲醇(**I-244**) (0.020 g, 6%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.06-9.04 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.93-7.91 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.79-4.76 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.07-4.06 (m, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.46-3.43 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H; 與DMSO-d<sub>6</sub>水分峰合併), 3.19-3.18 (m, 1H), 2.07-2.05 (m, 2H), 1.97-1.91 (m, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 363.1。

**實例1.148.** 合成1-(3-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(**I-245**)。



【0647】 3-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(X-1592A1)。在室溫下向Zn粉(0.76 g, 11.7 mmol)於DMA (5 mL)中之攪拌溶液中添加1,2-二溴乙烷(0.050 mL, 8.82 mmol)及TMS-Cl (0.095 g, 0.88 mmol), 且在相同溫度下攪拌反應混合物30分鐘。在室溫下添加3-碘代氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(2.48 g, 8.82 mmol)且在相同溫度下再攪拌1小時。在另一個反應容器中, 在室溫下於氮氣氛圍下向6-溴-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1269A2) (1.0 g, 2.93 mmol)於DMA (10 mL)中之攪拌溶液中添加CuI (0.06 g, 0.35 mmol), 且將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 10分鐘。將PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM (0.14 g, 0.17 mmol)及上述溶液依序添加至反應混合物中。在80°C下加熱所得反應混合物1小時。冷卻至室溫, 用冷水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷: 1:9→2:8作為梯度純化所獲得之粗產物, 得到呈棕色固體狀之3-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)氮雜環丁

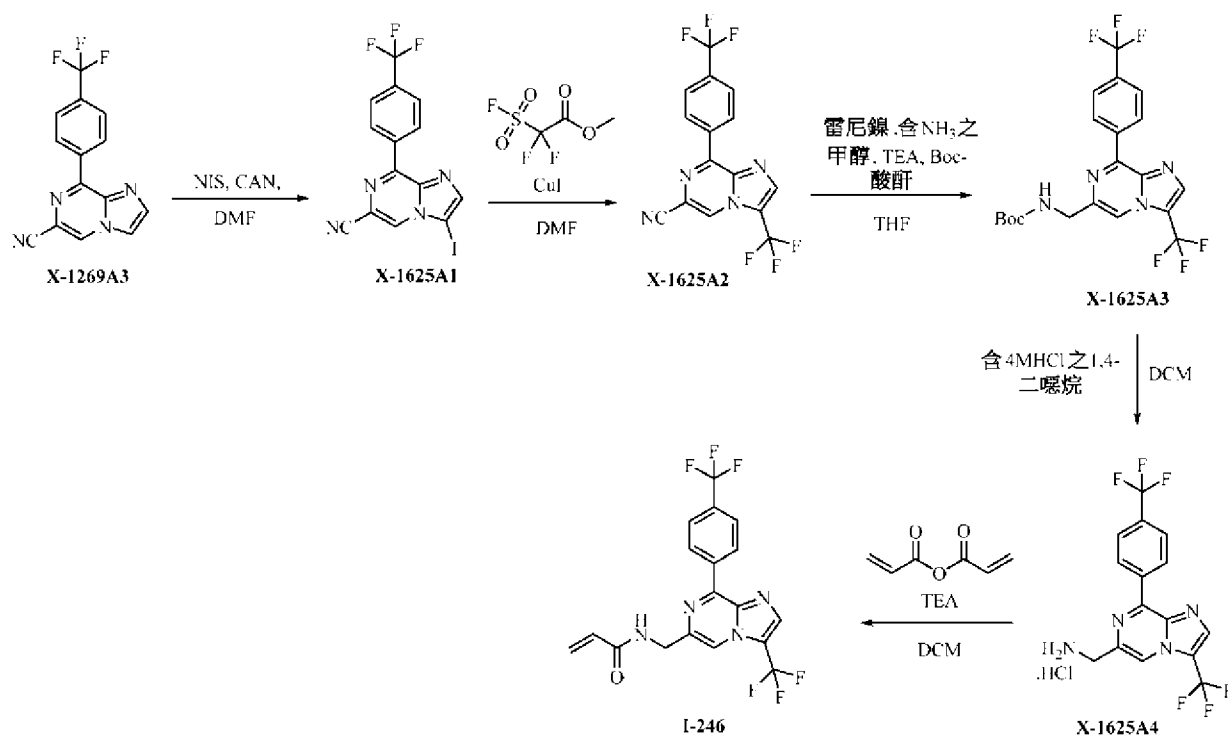
烷-1-甲酸三級丁酯(**X-1592A1**) (0.550 g, 46%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 419.01

【0648】 **6-(氮雜環丁烷-3-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1592A2)**。在0°C下於氮氣氛圍下向3-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯(**X-1592A1**) (0.250 g, 0.59 mmol)於DCM (6 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(0.45 mL, 0.59 mmol), 在室溫下攪拌所得反應混合物6小時。在減壓下濃縮反應混合物。用正戊烷(15 mL x 3)濕磨所獲得之粗物質, 在減壓下乾燥, 得到呈棕色固體狀之**6-(氮雜環丁烷-3-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1592A2)** (0.130 g, 68%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 318.94

【0649】 **1-(3-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(I-245)**。在0°C下於氮氣氛圍下向**6-(氮雜環丁烷-3-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1592A2)** (0.100 g, 0.31 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.12 mL, 0.94 mmol), 且在相同溫度下攪拌15分鐘。在0°C下添加丙烯酸酐(0.059 g, 0.46 mmol)且在室溫下攪拌所得反應混合物1小時。用水(30 mL)稀釋反應混合物且用二氯甲烷(50 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用甲醇-二氯甲烷: 0:1→0.5:9.5作為梯度純化所獲得之粗產物, 得到呈白色固體狀之**1-(3-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(I-245)** (0.102 g, 87%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.01-8.99 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96-7.92 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 6.45-6.38 (m, 1H), 6.19-6.15 (dd, *J*=2.4, 17.2 Hz, 1H), 5.73-5.70 (dd, *J*=2.4, 10.4 Hz, 1H), 4.67-4.63 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.49-4.45 (t,

$J=6.0$  Hz, 1H), 4.37-4.32 (t,  $J=9.2$  Hz, 1H) 4.24-4.20 (m, 1H), 4.15-4.07 (m, 1H) 。 MS:  $[MH]^+$  373.0

**實例1.149. 合成N-((3-(三氟甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-246)。**



**【0650】 3-碘-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲脞(X-1625A1)。**在室溫下向8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲脞(X-1269A3) (1.8 g, 6.25 mmol)於DMF (40 mL)中之攪拌溶液中添加N-碘代丁二醯胺(2.89 g, 12.4 mmol)及硝酸銻銨(0.680 g, 1.25 mmol)，且在40°C下攪拌16小時。將反應混合物冷卻至室溫，傾倒於水(200 mL)中且用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。用鹽水(200 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷：0:1→1:9作為梯度純化所獲得之粗產物，得到呈棕色固體狀之3-碘-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲脞(X-1625A1) (2.0 g, 69%)。MS:  $[MH]^+$  415.29



【0651】 3-(三氟甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(X-1625A2)。在室溫下向3-碘-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(X-1625A1) (2.0 g, 4.83 mmol)於DMF (30 mL)中之攪拌溶液中添加CuI (3.34 g, 17.54 mmol)及2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯(6.0 g, 31.21 mmol)，且在80°C下攪拌16小時。將反應混合物冷卻至室溫，經矽藻土床過濾且用乙酸乙酯(200 mL x 3)洗滌，收集濾液且用水(200 mL x 2)洗滌。用鹽水(200 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷：0:1→1:9作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈淺棕色固體狀之3-(三氟甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(X-1625A2) (1.2 g, 69%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 357.25

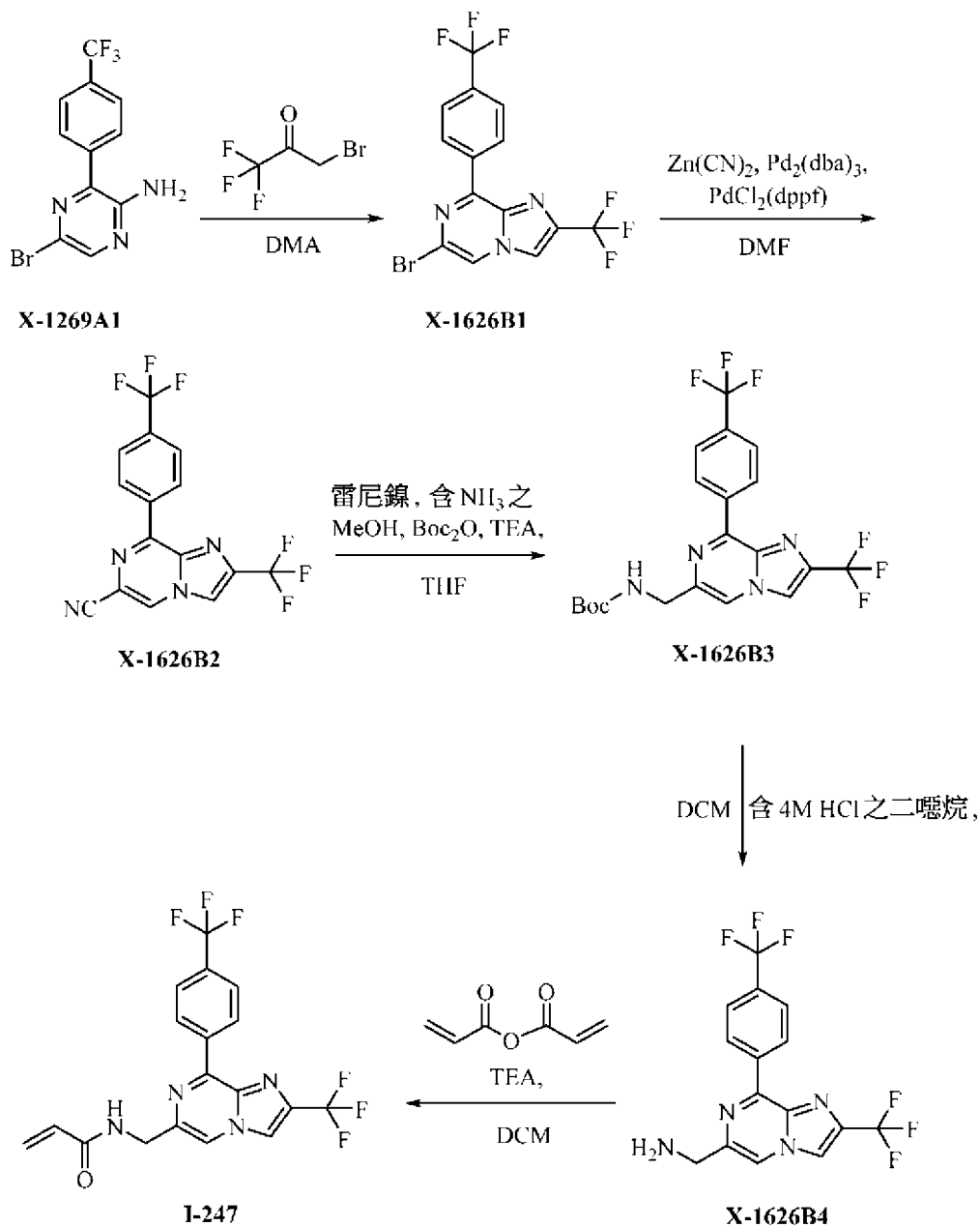
【0652】 ((3-(三氟甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(X-1625A3)。在室溫下向3-(三氟甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(X-1625A2) (1.1 g, 3.08 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加二碳酸二-三級丁酯(1.7g, 7.79 mmol)、TEA (0.94g, 9.36 mmol)、雷尼鎳(約1.1 g)及含氮之甲醇(2.0 mL)，在帕爾高壓釜中在70°C下於200 psi壓力下氫化所得反應混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫，經矽藻土床過濾，用甲醇(50 mL x 3)洗滌矽藻土床且在減壓下濃縮所收集之濾液。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 2:8→3:7作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈棕色黏性固體狀之((3-(三氟甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(X-1625A3) (0.600 g, 粗物質)。其未經進一步純化即用於下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 461.0

【0653】 (3-(三氟甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(X-1625A4)。在0°C下於氮氣下向((3-(三氟甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(X-1625A3) (0.550 g, 1.38 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加含4M HCl之1,4-二噁烷(3.0 mL)，且在室溫下攪拌所得反應混合物3小時。在減壓下濃縮反應混合物。用乙醚(10 mL x 3)濕磨所獲得之粗物質，減壓乾燥，得到呈棕色固體狀之(3-(三氟甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(X-1625A4) (0.400 g, 粗物質)。MS: [MH]<sup>+</sup> 361.0

【0654】 N-((3-(三氟甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-246)。在0°C下於氮氣氛圍下向(3-(三氟甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(X-1625A4) (0.400 g, 1.01 mmol)於DCM (7 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (0.410 g, 4.05 mmol)，且在相同溫度下攪拌15分鐘。在0°C下添加丙烯酸酐(0.140 g, 1.1 mmol)且在室溫下攪拌所得反應混合物1小時。用水(100 mL)稀釋反應混合物且用DCM (50 mL x 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈:水 = 0:1→4:6作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈灰白色之N-((3-(三氟甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-246) (0.150 g, 35%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.93-8.91 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.84-8.81 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.53 (d, *J*=3.2 Hz, 2H), 8.00-7.98 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.37-6.30 (m, 1H), 6.18-6.13 (dd, *J*=2.0, 17.2 Hz, 1H), 5.68-5.65 (dd, *J*=2.4, 10.4 Hz, 1H), 4.65-4.64 (d, *J*=6.0 Hz, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 415.01

實例1.150. 合成N-((2-(三氟甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡

### 噻-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-247)



【0655】 6-溴-2-(三氟甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1626B1)。以與對於N-((2-甲基-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-241)所述之程序類似之方式製備此中間物。(1.1 g, 57%), 呈黃色固體狀。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.05 (s, 1H), 8.83- 8.81(d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.02-8.00 (d,  $J= 8.4$  Hz, 2H)

【0656】 2-(三氟甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(X-1626B2)。以與對於N-((2-甲基-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-241)所述之程序類似之方式製備此中間物，(0.860 g, 89%)，呈棕色固體狀。MS: [MH]<sup>+</sup> 357.32。

【0657】 ((2-(三氟甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(X-1626B3)。以與對於N-((3-(三氟甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-246)所述之程序類似之方式製備此中間物。(0.66 g, 定量；粗物質)，呈黃色固體狀。MS: [MH]<sup>+</sup> 461.08。

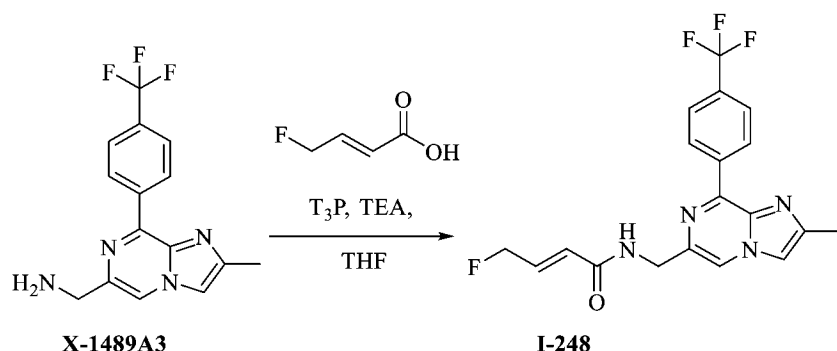
【0658】 (2-(三氟甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(X-1626B4)。以與對於N-((3-(三氟甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-246)所述之程序類似之方式製備此中間物。(0.370 g, 72%)，呈灰白色固體狀。MS: [MH]<sup>+</sup> 361.1。

【0659】 N-((2-(三氟甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-247)。以與對於N-((3-(三氟甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-246)所述之程序類似之方式製備此中間物：

N-((2-(三氟甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-247)。(0.130 g, 30%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.88-8.86 (m, 4H), 8.58 (s, 1H), 8.01-7.99 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.38-6.31 (m, 1H), 6.19- 6.14 (dd, J=2.0, 17.2 Hz, 1H), 5.69-5.66 (dd, J=10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.58-4.57 (d, J=5.6 Hz, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup>415.1。

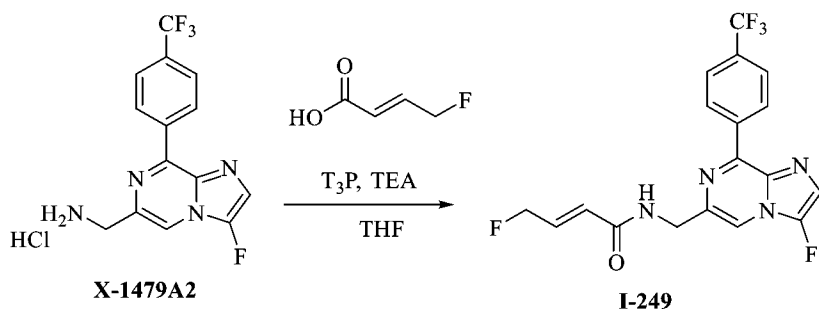
實例1.151. 合成(E)-4-氟-N-((2-甲基-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]

吡嗪-6-基)甲基)丁-2-烯醯胺(I-248)。



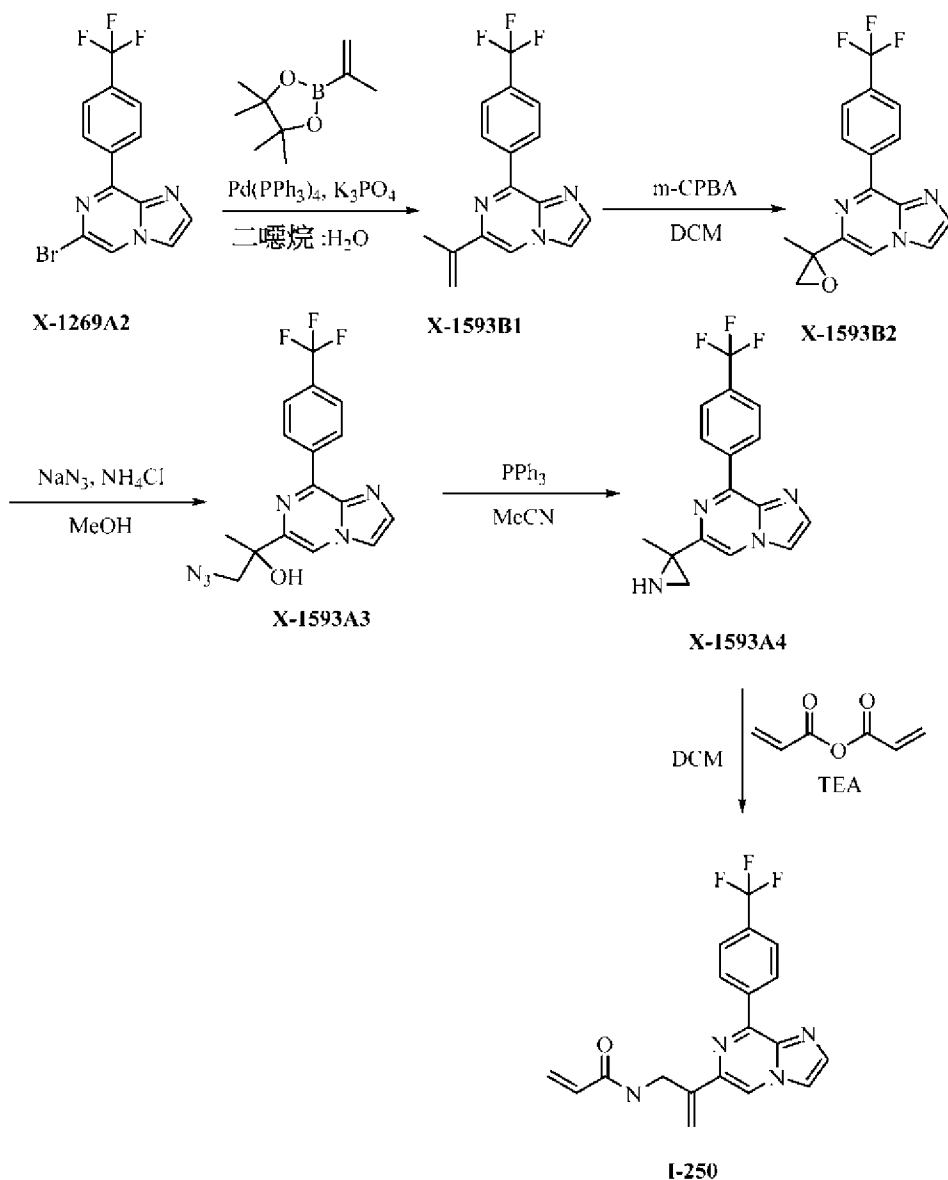
【0660】 在0°C下於氮氣下向(2-甲基-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(X-1489A3) (0.294 g, 0.96 mmol)於THF (5.0 mL)中之攪拌溶液中依序添加(E)-4-氟丁-2-烯酸(0.10 g, 0.96 mmol)、三乙胺(0.1 mL)及丙基膦酸酐(0.360 g, 1.15 mmol),且在室溫下攪拌所得混合物1小時。將反應混合物傾倒至冰水(50 mL)中且用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機萃取物,經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析,使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→3:2作為梯度純化所得粗物質,得到呈灰白色固體狀之(E)-4-氟-N-((2-甲基-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丁-2-烯醯胺(I-248) (0.070 g, 48%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.99-8.97 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.84-8.81 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.81-6.71 (m, 1H), 6.28-6.24 (d, *J*=16.0 Hz, 2H), 5.18-5.06 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.53-4.51 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 2.49 (3H, 與DMSO-d<sub>6</sub>合併)。MS: [MH]<sup>+</sup> 393.1。

實例1.152. 合成(E)-4-氟-N-((3-氟-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丁-2-烯醯胺(I-249)。



【0661】 在0°C下於氮氣下向(3-氟-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺鹽酸鹽(**X-1479A2**) (2.38 g, 7.69 mmol)於THF (20 mL)中之攪拌溶液中依序添加(E)-4-氟丁-2-烯酸(2.0 g, 19.23 mmol)、三乙胺(5.82 g, 57.6 mmol)及丙基膦酸酐(9.17 g, 28.8 mmol), 且在室溫下攪拌所得混合物1小時。將反應混合物傾倒至冰水(600 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。將分離之粗物質與相同方式製備之另外一個批次(1.0 g)合併, 且藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析, 使用乙腈-水 = 0:1 → 3:7作為梯度純化合併之粗產物, 得到呈灰白色固體狀之(E)-4-氟-N-((2-甲基-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丁-2-烯醯胺(**I-249**) (1.9 g, 50%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.96-8.94 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.81-8.78 (t, *J*=5.60 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.98-7.96 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.78-7.76 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.83-6.71 (m, 1H), 6.31-6.26 (m, 1H), 5.19-5.18 (m, 1H), 5.08-5.06 (m, 1H), 4.58-4.57 (d, *J*= 5.60 Hz, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 397.01。

**實例1.153.** 合成N-(2-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)烯丙基)丙烯醯胺(**I-250**)。



【0662】 6-(丙-1-烯-2-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪 (**X-1593B1**)。在室溫下向6-溴-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪 (**X-1269A2**) (3.00 g, 8.31 mmol)於1,4-二噁烷:H<sub>2</sub>O混合物(3:1, 40 mL)中之攪拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (2.79 g, 16.62 mmol)、磷酸鉀(4.40 g, 20.77 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘, 繼而添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.926 g, 0.83 mmol), 且在100°C下加熱反應混合物2.5小時。將反應混合物冷卻至室溫, 用水(150 mL)稀釋且用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機

萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷：3:7→5:5作為梯度純化所獲得之粗產物，得到呈白色固體狀之6-(丙-1-烯-2-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(**X-1593B1**) (2.4 g, 90%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 303.84

**【0663】 6-(2-甲基環氧乙烷-2-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1593B2)**。在0°C下向6-(丙-1-烯-2-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(**X-1593B1**) (1.9 g, 6.20 mmol)於DCM (25 mL)中之攪拌溶液中逐份添加m-CPBA (1.40 g, 8.15 mmol)。在0°C下攪拌所得反應混合物2小時。用水(100 mL)淬滅反應混合物且用DCM (200 mL × 2)萃取。用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(150 mL)洗滌所收集之有機物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈:水 = 1:9→2:8作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈灰白色固體狀之6-(2-甲基環氧乙烷-2-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(**X-1593B2**) (0.900 g, 45%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 320.16

**【0664】 1-疊氮基-2-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)丙-2-醇(X-1593A3)**。在室溫下於氮氣下向6-(2-甲基環氧乙烷-2-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(**X-1593B2**) (0.500 g, 1.56 mmol)於MeOH (5 mL)中之攪拌溶液中添加氯化銨(0.107 g, 2.02 mmol)及疊氮化鈉，在75°C下攪拌所得混合物4小時。冷卻至室溫後，將反應混合物傾倒至水(20 mL)中且藉由過濾收集所得沈澱物。用水(20 mL × 4)洗滌所獲得之固體殘餘物，在高真空下乾燥。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:9→2:8作為梯度純化所獲得之粗產物，得到呈白色固體狀之1-疊氮基-2-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)丙-2-醇(**X-**



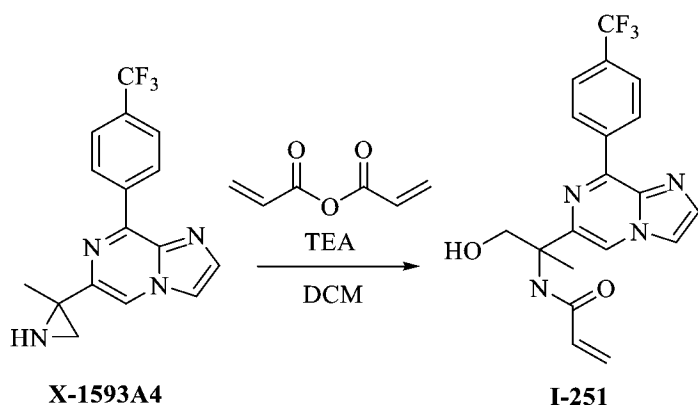
**1593A3)** (0.440 g, 78%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 362.85

**【0665】** 6-(2-甲基氮丙啶-2-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(**X-1593A4**)。平行進行兩個相同規模之反應。在室溫下於氮氣下向1-疊氮基-2-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)丙-2-醇(**X-1593A3**) (0.230 g, 0.63 mmol)於ACN (4 mL)中之攪拌溶液中添加三苯基膦(0.665 g, 1.27 mmol)，且在60°C下加熱所得混合物5小時。冷卻至室溫後，用水(20 mL)稀釋反應混合物，且用1N HCl水溶液酸化(pH約2-3)，且用乙酸乙酯(50 mL x 2)萃取以移除不需要之有機雜質。用碳酸氫鈉水溶液鹼化水性部分(pH約7-8)且用乙酸乙酯(50 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之6-(2-甲基氮丙啶-2-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(**X-1593A4**) (0.260 g, 68%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 318.59。

**【0666】** N-(2-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)烯丙基)丙烯醯胺(**I-250**)。在0°C下於氮氣下向6-(2-甲基氮丙啶-2-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(**X-1593A4**) (0.150 g, 0.47 mmol)於DCM (4 mL)中之攪拌溶液中依序添加TEA (0.13 mL, 0.94 mmol)及丙烯酸酐(0.152 g, 0.70 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用DCM (30 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。將所獲得之粗物質與相同方式製備之批次之粗物質(0.110 g)混合且藉由製備型HPLC，使用乙腈-水進行純化並凍乾，得到呈白色固體狀之N-(2-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)烯丙基)丙烯醯胺(**I-250**) (0.006 g, 1.9%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.08-9.06 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.50-8.49 (t, *J*=8.0 Hz, 1H),

8.24 (s, 1H), 7.97-7.95 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 6.36-6.29 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.18-6.13 (dd,  $J= 2.0$ 及 $17.2$  Hz, 1H), 5.65-5.62 (dd,  $J= 2.0$ 及 $10.0$  Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.40-4.38 (d,  $J=5.6$  Hz, 2H)。MS:  $[MH]^+$  373.33。

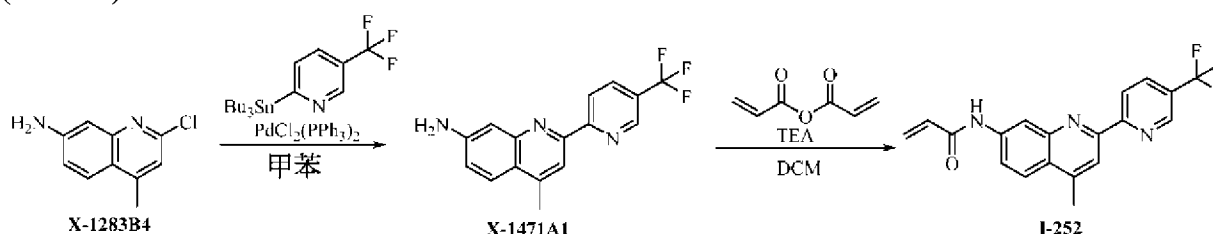
**實例1.154. 合成N-(1-羥基-2-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)丙-2-基)丙烯醯胺(I-251)**



**【0667】** 在 $0^{\circ}\text{C}$ 下於氮氣氛圍下向6-(2-甲基氮丙啶-2-基)-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(**X-1593A4**) (0.150 g, 0.47 mmol)於DCM (4 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (0.13 mL, 0.94 mmol)，且在相同溫度下攪拌15分鐘。在 $0^{\circ}\text{C}$ 下添加丙烯酸酐(0.152 g, 0.70 mmol)且在室溫下攪拌所得反應混合物1小時。用水(30 mL)稀釋反應混合物且用DCM (50 mL  $\times$  2)萃取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，將所獲得之粗物質與相同方式製備之批次之粗物質(0.110 g)混合。藉由製備型HPLC純化所獲得之粗物質，得到呈白色固體狀之N-(1-羥基-2-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)丙-2-基)丙烯醯胺(**I-251**) (0.026 g, 8.1%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 9.05-9.03 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.97-7.95 (d,  $J=8.4$  Hz, 3H), 7.90 (s, 1H), 6.29-6.22 (m, 1H), 6.04-5.99 (dd,  $J=2.4, 17.2$  Hz, 1H), 5.75 (br. s, 1H), 5.53-

5.50 (dd,  $J=2.4, 10.4$  Hz, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 1H), 1.56 (s, 3H)。MS:  $[MH]^+$  391.33。

**實例1.155. 合成N-(4-甲基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)喹啉-7-基)丙烯醯胺 (I-252)**

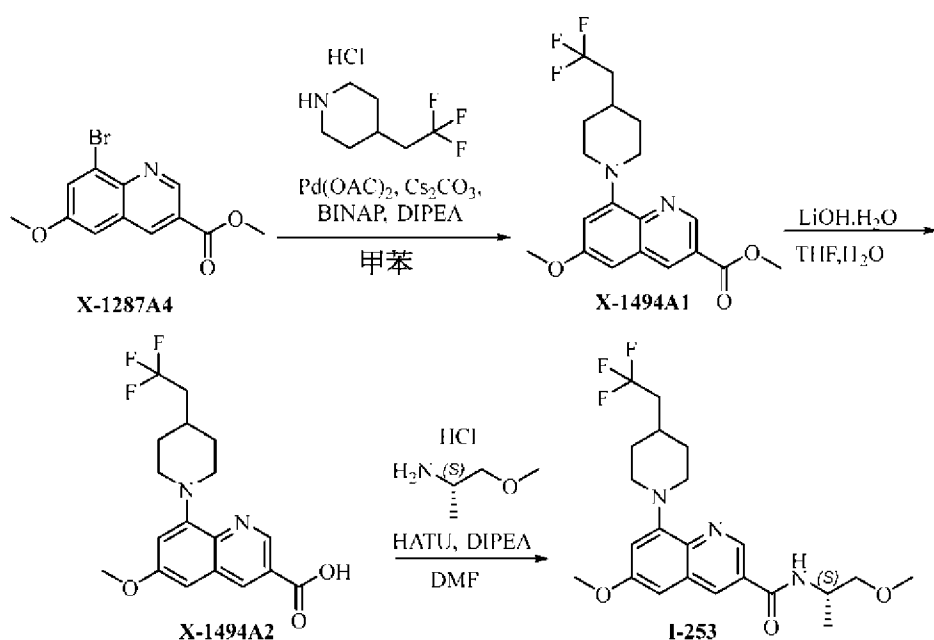


**【0668】 4-甲基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)喹啉-7-胺甲酸鹽 (X-1471A1)**。在室溫下於氮氣下將2-(三丁基錫烷基)-5-(三氟甲基)吡啶 (0.738 g, 1.69mmol)添加至2-氯-4-甲基喹啉-7-胺(X-1283B4) (0.250 g, 1.30mmol)於甲苯(6 mL)中之攪拌溶液中。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 15分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.273g, 0.39mmol)，且在密封管中於120°C下加熱所得混合物16小時。冷卻至室溫後，用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:9→2:8作為梯度純化粗產物，得到呈淡黃色固體狀之4-甲基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)喹啉-7-胺甲酸鹽(X-1471A1) (0.040 g, 10.16%)。MS:  $[MH]^+$  304.0。

**【0669】 N-(4-甲基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)喹啉-7-基)丙烯醯胺 (I-252)**。在0°C下於氮氣下向4-甲基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)喹啉-7-胺甲酸鹽(X-1471A1) (0.040 g, 0.11mmol)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液中依序添加三乙胺 (0.05 mL, 0.34 mmol) 及 丙烯醯酐 (0.021 g, 0.17mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物16小時。用水(20 mL)稀釋反應

混合物且用DCM (25 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 2:3→3:2作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之N-(4-甲基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)喹啉-7-基)丙稀醯胺(I-252) (0.09g, 29.10%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.56 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.80-8.78 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40-8.38 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14-8.12 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.81-7.79 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.56-6.50 (m, 1H), 6.38-6.33 (d, *J*=16.8 Hz, 1H), 5.86-5.83 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 358.2。

**實例1.156. 合成(S)-6-甲氧基-N-(1-甲氧基丙-2-基)-8-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)喹啉-3-甲醯胺(I-253)。**



**【0670】 6-甲氧基-8-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)喹啉-3-甲酸甲酯(X-1494A1)。**在室溫下於氮氣下向8-溴-6-甲氧基喹啉-3-甲酸甲酯(X-1287A4) (0.363 g, 1.23 mmol)於甲苯(3 mL)中之攪拌溶液中依序添加碳酸銨(2.81 g, 8.62 mmol)、4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶鹽酸鹽(0.25 g, 1.23

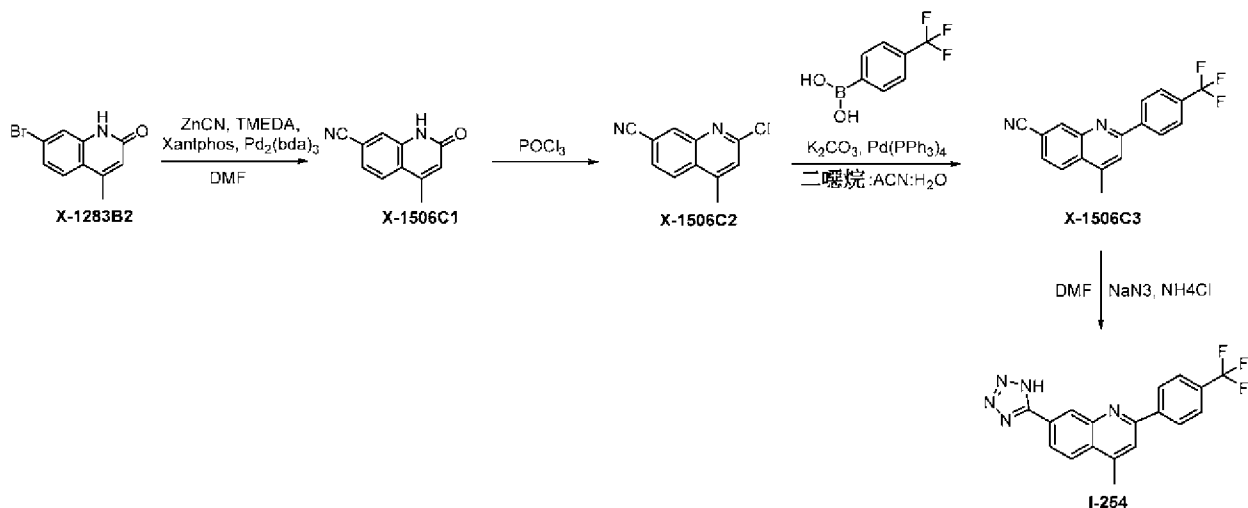
mmol)及DIPEA (0.4 mL)及BINAP (0.153 g, 0.24 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.028 g, 0.12 mmol)，且在100°C下加熱所得混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(20 mL)稀釋粗物質且用乙酸乙酯(20 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物，在減壓下乾燥。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:4作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之6-甲氧基-8-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)喹啉-3-甲酸甲酯(X-1494A1) (0.215 g, 66%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 383.07。

**【0671】 6-甲氧基-8-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)喹啉-3-甲酸(X-1494A2)**。在室溫下向6-甲氧基-8-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)喹啉-3-甲酸甲酯(X-1494A1) (0.210 g, 0.54 mmol)於THF-水混合物(2:1; 3 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.069 g, 1.64 mmol)，且在70°C下加熱所得反應混合物1小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物，用1N HCl水溶液酸化粗物質(pH約2-3)且用乙酸乙酯(30 mL x 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物，在減壓下乾燥，得到呈灰白色固體狀之6-甲氧基-8-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)喹啉-3-甲酸(X-1494A2) (0.21 g, 定量; 粗物質)。MS: [MH]<sup>+</sup> 369.17。

**【0672】 (S)-6-甲氧基-N-(1-甲氧基丙-2-基)-8-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)喹啉-3-甲醯胺(I-253)**。在0°C下向6-甲氧基-8-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)喹啉-3-甲酸(X-1494A2) (0.21 g, 0.57 mmol)於DMF (3 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.5 mL, 2.56 mmol)及HATU (0.32 g, 0.85 mmol)。在相同溫度下攪拌10分鐘後，添加(S)-1-甲氧基丙-2-胺鹽酸鹽(0.14 g, 1.14 mmol)，且在相同溫度下繼續攪拌1小時。將反應混合物

傾倒至冰水(50 mL)中且用乙酸乙酯(30 mL x 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物，在減壓下濃縮。藉由(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1 4:6作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之(S)-6-甲氧基-N-(1-甲氧基丙-2-基)-8-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)喹啉-3-甲醯胺(**I-253**) (0.110 g, 46%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.02-9.01 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.58-8.58 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.51-8.49 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.98-6.98 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.76-6.76 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 3.92-3.89 (d, *J*=12.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.38-3.33 (1H, 與DMSO-d<sub>6</sub>水分峰合併), 3.28 (s, 3H), 2.75-2.69 (t, *J*=11.6 Hz, 2H), 2.38-2.28 (m, 2H), 1.86-1.83 (m, 3H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.18-1.16 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 440.2。掌性HPLC: 94.90%。

**實例1.157. 4-甲基-7-(1H-四唑-5-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉(I-254)。**



**【0673】 4-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-7-甲腈(X-1506C1).**在室溫下於氮氣下向甲基7-溴-4-甲基喹啉-2(1H)-酮(**X-1283B2**) (0.500 g, 2.10 mmol)於DMF (8 mL)中之攪拌溶液中依序添加ZnCN (0.140 g, 1.26 mmol)及TMEDA (0.070 g, 0.63 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃)10分鐘，繼而添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.090 g, 0.10 mmol)及xantphos (0.060

g, 0.10 mmol), 在160°C微波照射下加熱所得混合物25分鐘。將反應混合物冷卻至室溫, 將反應混合物緩慢傾倒至冰水(200 mL)中, 沈澱出固體產物, 藉由過濾收集, 在減壓下乾燥。用乙醚(20 mL × 2)濕磨所得粗物質, 經高真空乾燥, 得到呈黃色固體狀之4-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-7-甲腈(**X-1506C1**) (0.400 g, 86%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 185.0。

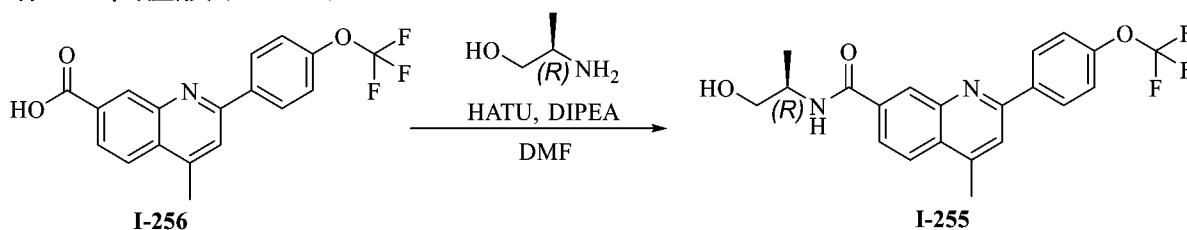
**【0674】 2-氯-4-甲基喹啉-7-甲腈(X-1506C2)**。將4-甲基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-7-甲腈(**X-1506C1**) (0.300 g, 1.63 mmol)於POCl<sub>3</sub> (3 mL)中之溶液在90°C下加熱2小時。將反應混合物冷卻至室溫, 將反應混合物緩慢傾倒至飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100 mL)中, 且用乙酸乙酯(60 mL × 3)萃取產物, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮, 得到呈棕色固體狀之2-氯-4-甲基喹啉-7-甲腈(**X-1506C2**) (0.230 g, 52%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 203.0。

**【0675】 2-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基喹啉-7-甲腈(X-1506C3)**。在室溫下向2-氯-4-甲基喹啉-7-甲腈(**X-1506C2**) (0.200 g, 0.99 mmol)於二噁烷-乙腈-H<sub>2</sub>O混合物(3:2:1, 6 mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(0.370 g, 1.98 mmol)、碳酸鉀(0.270 g, 1.98 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 10分鐘, 繼而添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.110 g, 0.09 mmol), 且在100°C下加熱反應混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫, 用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→2:8作為梯度純化粗產物, 得到呈黃色固體狀之2-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基喹啉-7-甲腈(**X-1506C3**) (0.220 g, 71%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 313.06。

**【0676】 4-甲基-7-(1H-四唑-5-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉(I-**

**254**)。在0°C下於氮氣下向2-(4-(二氟甲基)苯基)-4-甲基喹啉-7-甲腈(**X-1506C3**) (0.210 g, 0.67 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加NH<sub>4</sub>Cl (0.35 g, 6.73 mmol)及NaN<sub>3</sub> (0.26 g, 4.03 mmol), 且在110°C下加熱反應混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫, 用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL × 2)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機萃取物, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析, 使用乙腈-水 = 0:1→3:7作為梯度純化粗產物, 得到呈灰白色固體狀之4-甲基-7-(1H-四唑-5-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉(**I-254**) (0.060 g, 25%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.78 (s, 1H) 8.54-8.52 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.36-8.34 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.29-8.27 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=8.4, 2H), 2.83 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 356.1。

**實例1.158. 合成(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-255)。**

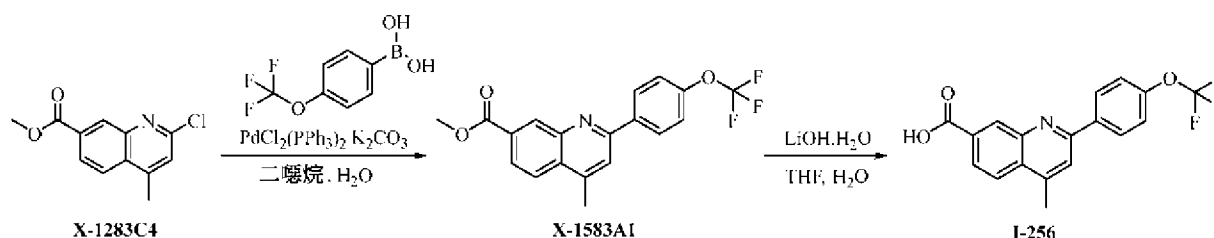


**【0677】** 在0°C下向4-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-256**) (0.200 g, 0.57 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.300 mL, 1.71 mmol)及HATU (0.320 g, 0.85 mmol)。在相同溫度下攪拌10分鐘後, 添加(R)-2-氨基丙-1-醇(0.051 g, 0.69 mmol)且在相同溫度下繼續攪拌1小時。將反應混合物傾倒至冰水(150 mL)中, 沈澱出固體產物, 藉由過濾收集, 在減壓下乾燥。用正戊烷(20 mL × 2)濕磨所得粗物質, 在高真空下乾燥, 得到呈白色固體狀之(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲基-2-(4-(三



氟甲氧基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-255**) (0.150 g, 65%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.62 (s, 1H), 8.50-8.48 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.43-8.41 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 8.18-8.15 (m, 2H), 8.05-8.03 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.57-7.55 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.79-4.76 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.10-4.07 (m, 1H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.18-1.17 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 405.0。掌性HPLC=100%

### 實例1.159. 合成4-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-256**)

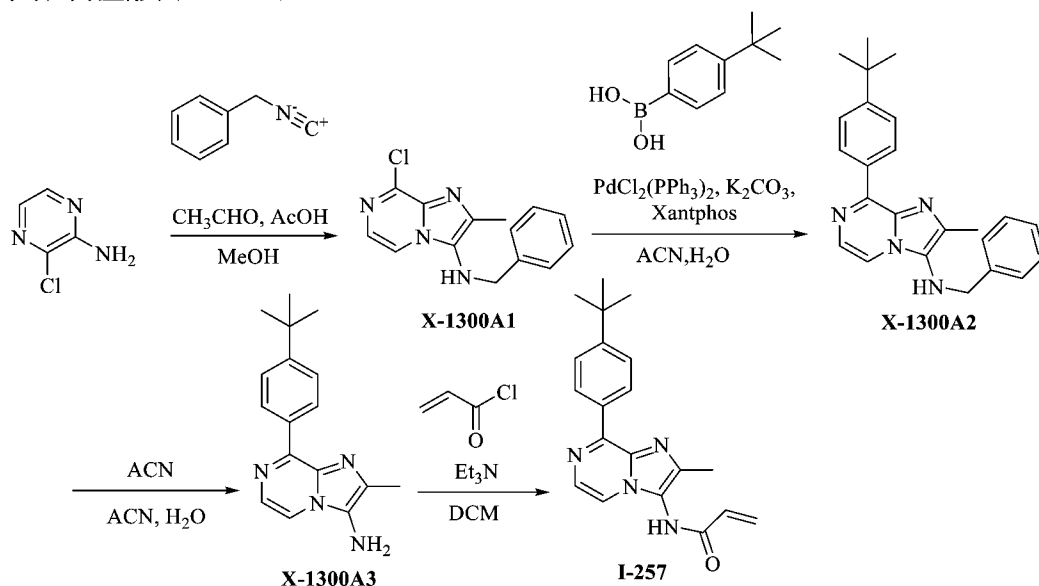


【0678】 4-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1516A1**)。在室溫下於氮氣下向2-氯-4-甲基喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1283C4**) (0.500 g, 2.21 mmol)於1,4-二噁烷-水混合物(1:1, 5 mL)中之攪拌溶液中添加4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸(0.874 g, 6.36 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.878 g, 6.36 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.149 g, 0.21 mmol)，且在90°C下加熱所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:19→2:8作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之4-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1583A1**) (0.550 g, 72%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 361.97。

【0679】 4-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-256**)。在室溫下向4-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1583A1**)

(0.550 g, 1.52 mmol)於THF-H<sub>2</sub>O (4:1 ; 5 mL)中之攪拌溶液中添加LiOH.H<sub>2</sub>O (0.191 g, 4.57 mmol), 且在60°C下攪拌混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物, 且用1N HCl水溶液酸化粗物質(pH約2-3), 且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌分離之固體直至pH變為中性(pH約6-7)。藉由使用正戊烷(20 mL x 2)濕磨固體產物, 得到呈灰白色固體狀之4-甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-256**) (0.450 g, 85%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.35 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.43-8.40 (dd, *J*=2.0, 8.8 Hz, 2H), 8.22-8.19 (m, 2H), 8.09-8.06 (dd, *J*=1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.56-7.54 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 347.9。

**實例1.160. 合成N-(8-(4-(三級丁基)苯基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)丙烯醯胺(**I-257**)。**



**【0680】 N-苯甲基-8-氯-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-胺(X-1300A1)**。在0°C下向3-氯吡嗪-2-胺(1.0 g, 7.75 mmol)於甲醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加乙醛(0.510 g, 11.62 mmol)及乙酸(0.69 g, 15.50 mmol)。在0°C下攪拌所得反應混合物30分鐘。在0°C下添加苯甲基異氰化物(1.360 g, 11.62 mmol)且在室溫下攪拌4小時。將反應混合物傾倒至水

(100 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。將所獲得之粗物質與相同方式製備之批次之粗物質(1.0 g)混合，且藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈:水 = 3:7→2:3作為梯度進行純化，得到呈灰白色固體狀之N-苯甲基-8-氯-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-胺(X-1300A1) (1.20 g, 28%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 273.0

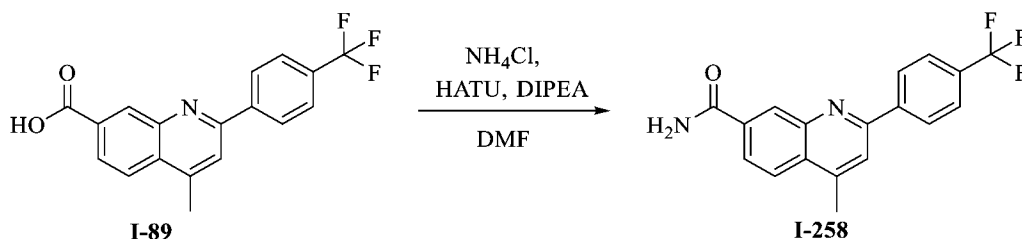
**【0681】 N-苯甲基-8-(4-(三級丁基)苯基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-胺(X-1300A2)**。在室溫下向N-苯甲基-8-氯-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-胺(X-1300A1) (0.300 g, 1.10 mmol)於乙腈-H<sub>2</sub>O混合物(8:1; 9 mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三級丁基)苯基)硼酸(0.216 g, 1.21 mmol)、碳酸鉀(0.3 g, 2.20 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.023 g, 0.03 mmol)及Xanthphos (0.038 g, 0.06 mmol)，在150°C下於微波照射下加熱反應混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。將所獲得之粗物質與相同方式製備之批次之粗物質(0.330 g)混合，且藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 3:7→1:1作為梯度進行純化，得到呈棕色固體狀之N-苯甲基-8-(4-(三級丁基)苯基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-胺(X-1300A2) (0.360 g, 42%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 371.27

**【0682】 8-(4-(三級丁基)苯基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-胺(X-1300A3)**。在0°C下向N-苯甲基-8-(4-(三級丁基)苯基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-胺(X-1300A2) (0.160 g, 0.43 mmol)於乙腈及水之混合物(10 mL)中之攪拌溶液中添加硝酸銻銨(0.118 g, 0.34 mmol)，且在相同溫度下攪拌2小時。將反應混合物傾倒至水(20 mL)中且用乙酸乙酯(30 mL × 2)

萃取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。將所獲得之粗物質與相同方式製備之批次之粗物質(0.200 g)混合，且藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈:水 = 1:1 $\rightarrow$ 3:2作為梯度進行純化，得到呈黃色固體狀之8-(4-(三級丁基)苯基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-胺(**X-1300A3**) (0.090 g, 37%)。MS:  $[\text{MH}]^+$  281.11

**【0683】 N-(8-(4-(三級丁基)苯基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基) 丙烯醯胺(I-257)**。在 $0^\circ\text{C}$ 下於氮氣下向8-(4-(三級丁基)苯基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-胺(**X-1300A3**) (0.050 g, 0.17 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之攪拌溶液中依序添加三乙胺(0.540 g, 0.53 mmol)及丙烯醯氯(0.020 g, 0.25 mmol)，且在相同溫度下攪拌反應混合物30分鐘。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用二氯甲烷(30 mL  $\times$  2)萃取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC，使用乙腈及水作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈白色固體狀之N-(8-(4-(三級丁基)苯基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)丙烯醯胺(**I-257**) (0.012 g, 20%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 10.40 (s, 1H), 8.64-8.62 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.98 (s, 2H), 7.59-7.57 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.59-6.52 (m, 1H), 6.36-6.32 (d,  $J=16.8$  Hz, 1H), 5.92-5.89 (d,  $J=10.8$  Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.35 (s, 9H)。MS:  $[\text{MH}]^+$  335.22

**實例1.160. 合成4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-258)**

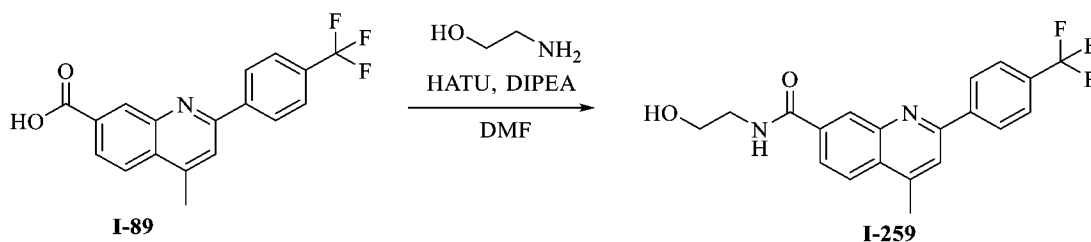


**【0684】 實例1.14中提供4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸**

之合成。

**【0685】** 在0°C下於氮氣下向4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-89**) (0.250 g, 0.75 mmol)於DMF (6 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.52 mL, 3.0 mmol)及HATU (0.573 g, 1.50 mmol)。在室溫下攪拌10分鐘後，在相同溫度下逐滴添加氯化銨(0.120 g, 2.25 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌所得反應混合物1小時。用水(30 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→3:2作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈白色固體狀之(4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-258**) (0.015g, 6%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.65 (s, 1H), 8.52-8.50 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H) 8.22-8.21 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.10-8.07 (dd, *J*=1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 2.81 (s, 3H); MS: [MH]<sup>+</sup> 331.1。

**實例1.161. 合成N-(2-羥乙基)-4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-259**)。**

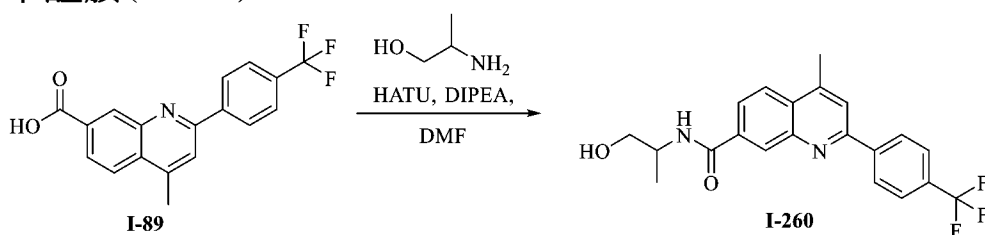


**【0686】** 以與上文對於(4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-258**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

N-(2-羥乙基)-4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-259**) (0.060 g, 53%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.85-8.79

(m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.52-8.50 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 8.21 (s, 1H) 8.21-8.19 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 8.08-8.06 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.95-7.93 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 4.81-4.78 (t,  $J=5.6$  Hz, 1H), 3.59-3.55 (m, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 2.80 (s, 3H)。MS:  $[MH]^+$  375.1。

**實例1.162. 合成N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-260)**

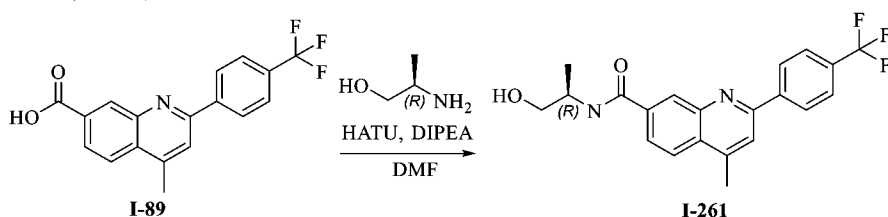


**【0687】** 以與上文對於(4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-258)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-260)

(0.050 g, 43%)，呈灰白色固體狀。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8.66 (s, 1H), 8.52-8.50 (d,  $J=7.6$  Hz, 3H), 8.21 (s, 1H), 8.19-8.18 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 8.08-8.06 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.95-7.93 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 4.78-4.78 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 4.10-4.07 (t,  $J=6.4$  Hz, 1H), 3.52-3.50 (t,  $J=4.8$  Hz, 1H), 3.41-3.37 (m, 1H), 2.82-2.81 (d,  $J=2.4$  Hz, 3H), 1.22-1.17 (m, 3H)。MS:  $[MH]^+$  389.1。

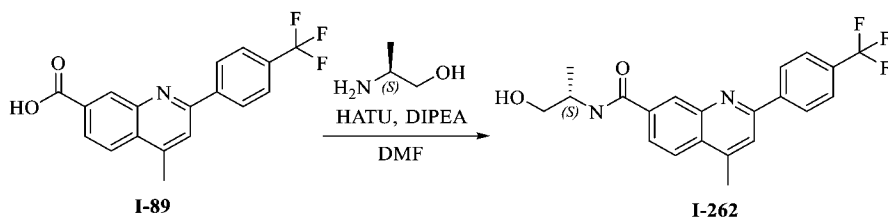
**實例1.163. 合成(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-261)。**



【0688】 以與上文對於(4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-258)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-261) (1.8 g, 51%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.66 (s, 1H), 8.53-8.50 (m, 3H), 8.22-8.19 (m, 2H), 8.08-8.06 (dd, *J*=8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.96-7.93 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.79-4.76 (t, *J*=4.0 Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.19-1.17 (d, *J*=8.0 Hz, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 388.97。掌性HPLC純度為100%。

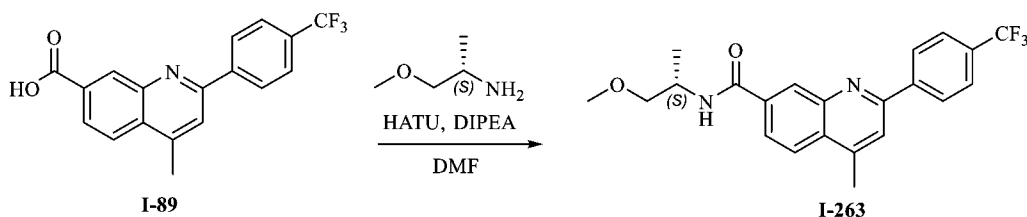
實例1.164. 合成(S)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-262)。



【0689】 以與上文對於(4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-258)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(S)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-262) (2.70 g, 77%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.65 (s, 1H), 8.53-8.49 (m, 3H), 8.22 (s, 1H), 8.21-8.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.08-8.59 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.79-4.76 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.19-1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 388.97，掌性HPLC = 100%

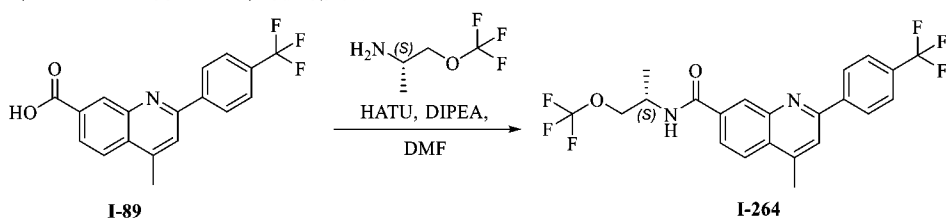
**實例1.165. 合成(S)-N-(1-甲氧基丙-2-基)-4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-263)**



**【0690】** 以與上文對於(4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-258)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(S)-N-(1-甲氧基丙-2-基)-4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-263) (0.055 g, 22%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.65-8.63 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.53-8.51 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.21(s, 1H), 8.21-8.19 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.08-8.05 (dd, *J*=1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.20-1.18 (d, *J*=8.0 Hz, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 402.97，掌性 HPLC = 100%

**實例1.166. 合成(S)-4-甲基-N-(1-(三氟甲氧基)丙-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-264)**



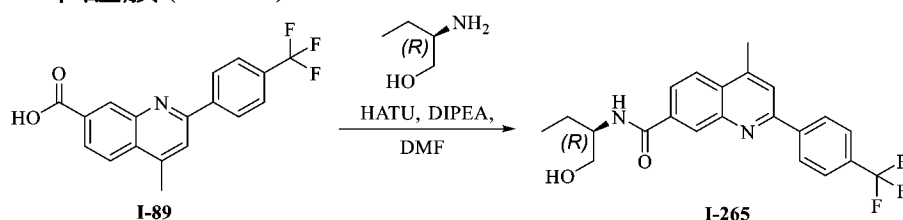
**【0691】** 以與上文對於(4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-258)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(S)-4-甲基-N-(1-(三氟甲氧基)丙-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-264) (0.180 g, 65%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.85-8.83 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.52-8.50 (d, *J*=8.0 Hz,



2H), 8.23(s, 1H) 8.23-8.21 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.07-8.05 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.95-7.93 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 4.41-4.38 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.27-1.26 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H) ; MS:  $[MH]^+$  456.90 , 掌性HPLC = 99.08%

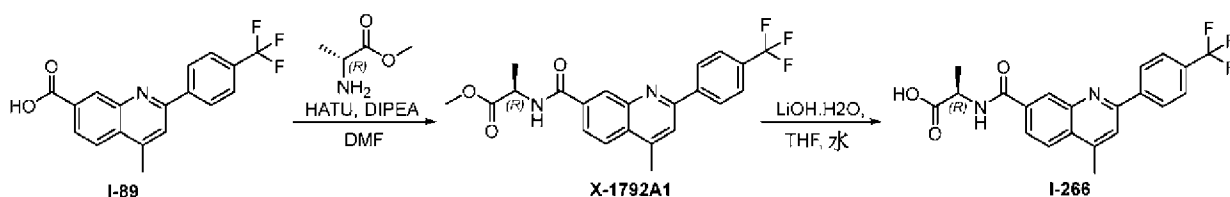
**實例1.167 合成(R)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-265)**



**【0692】** 以與上文對於(4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-258)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(R)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-265) (0.200g, 55%), 呈白色固體狀。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 8.68-8.67 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 8.53-8.51 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 8.42-8.40 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.21(s, 1H) 8.21-8.19 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.09-8.06 (dd,  $J=1.6, 8.4$  Hz, 1H), 7.95-7.93 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 4.73-4.70 (t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.56-3.50 (m, 1H), 3.48-3.43 (m, 1H), 2.82(s, 3H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 1H), 0.94-0.90 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H) ; MS:  $[MH]^+$  403.1 , 掌性HPLC = 98.24%

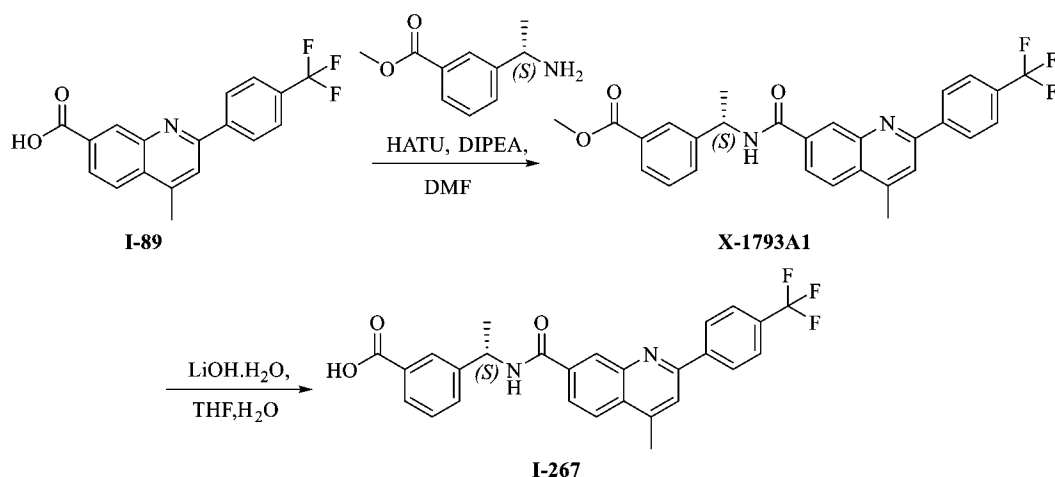
**實例1.168. 合成(4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-羧基)-D-丙胺酸(I-266)**



【0693】 (4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-羰基)-D-丙胺酸甲酯 (X-1792A1)。以與上文對於(4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺 (I-258)所述之程序類似之方式製備此化合物。(4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-羰基)-D-丙胺酸甲酯(0.300 g, 66%)，呈灰白色固體狀。MS: [MH]<sup>+</sup> 417.46。

【0694】 (4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-羰基)-D-丙胺酸 (I-266)。在室溫下向(4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-羰基)-D-丙胺酸甲酯(X-1792A1) (0.200 g, 0.48 mmol)於THF-水混合物(3:1; 4 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.080 g, 1.92 mmol)，且在室溫下攪拌2小時。在減壓下濃縮反應混合物，用水(20 mL)稀釋粗物質且用乙酸乙酯(30 x 2 mL)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)，且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌所獲得之殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在真空中乾燥所獲得之固體，得到呈白色固體狀之(4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-羰基)-D-丙胺酸 (I-266) (0.150 g, 77%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12.48 (brs, 1H), 9.06-9.05 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 8.72-8.71 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.54-8.52 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.10-8.07 (dd, *J*=1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.52-4.45 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.47-1.45 (d, *J*=7.6 Hz, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 403.4，掌性HPLC = 100%

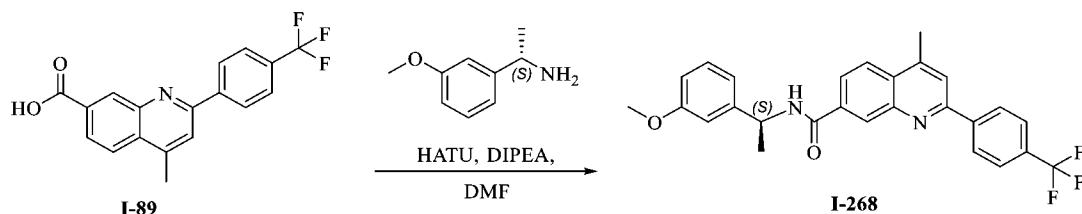
實例1.169. 合成(S)-3-(1-(4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺基)乙基)苯甲酸(I-267)。



【0695】 以與上文對於(4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-羧基)-D-丙胺酸(**I-266**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(S)-3-(1-(4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺基)乙基)苯甲酸(**I-267**) (0.040 g, 27%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 13.40 (br. s, 1H), 9.31-9.29 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.53-8.51 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.21-8.18 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 8.08-8.06 (d, *J*=9.2 Hz, 2H), 7.94-7.92 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.82-7.80 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.56-7.54 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.39-7.35 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.31-5.24 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.56-1.54 (d, *J*=7.2 Hz, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 479.4，掌性 HPLC = 99.50%

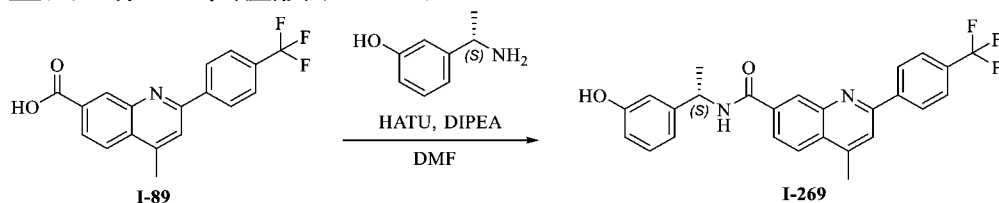
實例1.170. 合成(S)-N-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-268**)。



【0696】 以與上文對於(4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-258**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(S)-N-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-268) (0.100g, 50%), 呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9.21-9.19 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.73-8.72 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.54-8.52 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H) 8.23-8.20 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 8.09-8.06 (dd, *J*=1.60, 8.8 Hz, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.29-7.24 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.83-6.80 (dd, *J*=8.0, 7.6 Hz, 1H), 5.24-5.20 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.54-1.52 (d, *J*=7.2 Hz, 3H); MS: [MH]<sup>+</sup> 465.4, 掌性HPLC = 100%

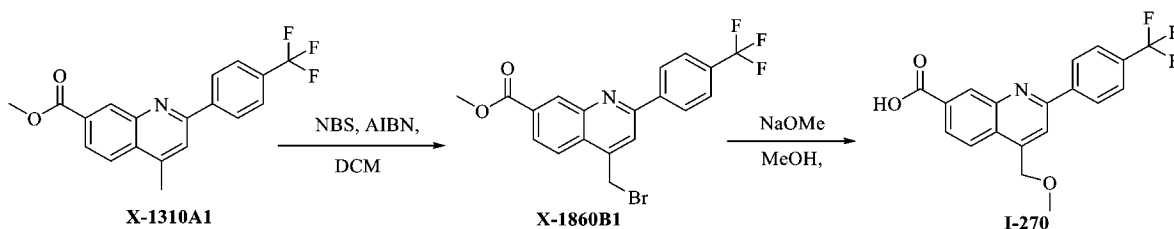
**實例1.171. 合成(S)-N-(1-(3-羥基苯基)乙基)-4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-269)**



**【0697】** 以與上文對於(4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-258)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(S)-N-(1-(3-羥基苯基)乙基)-4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-269) (0.145g, 36%), 呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9.42-9.40 (br. s, 1H), 9.19-9.17 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.74-8.73 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.54-8.52 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H) 8.22-8.20 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.10-8.07 (dd, *J*=1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.14-7.10 (t, *J*=4.0 Hz, 1H), 6.87-6.85 (m, 2H), 6.64-6.62 (dd, *J*=1.6, 8.4 Hz, 1H), 5.19-5.12 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.52-1.50 (d, *J*=7.2 Hz, 3H); MS: [MH]<sup>+</sup> 451.4, 掌性HPLC = 100%

**實例1.172. 合成4-(甲氧基甲基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-270)**



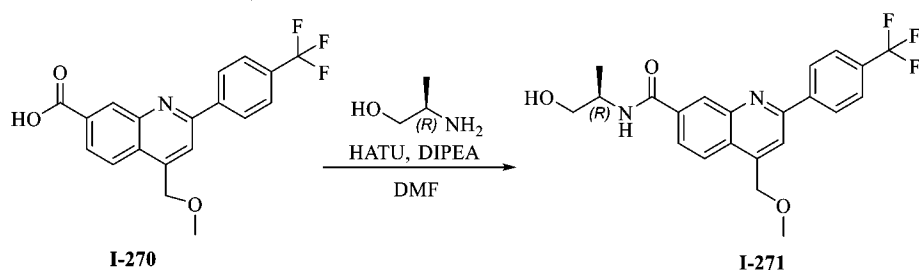
【0698】 以與上文實例1.14中所述之程序類似之方式製備4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1310A1)。

【0699】 合成4-(溴甲基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1860B1)。在室溫下於氮氣氛圍下向4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1310A1) (1.0 g, 2.89 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加N-溴丁二醯亞胺(1.0 g, 6.08 mmol)及AIBN (0.095 g, 0.57 mmol)，且在50°C下加熱所得反應混合物16小時。用水(150 mL)稀釋反應混合物，用二氯甲烷(100 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之萃取物且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷=0:1→1:4純化粗物質，得到呈灰白色固體狀之4-(溴甲基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1860B1) (0.900 g, 75%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 424.3, [MH]<sup>2+</sup> 426.3。

【0700】 4-(甲氧基甲基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-270)。在室溫下於氮氣氛圍下向4-(溴甲基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1860B1) (0.500 g, 1.18 mmol)於甲醇(5 mL)中之攪拌溶液中添加NaOMe (25%，於MeOH中) (0.9 mL, 3.54 mmol)，且在80°C下加熱所得反應混合物4小時。在減壓下濃縮反應混合物，用水(20 mL)稀釋粗物質且用1N HCl水溶液酸化(pH約2-3)，且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌所獲得之殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在真空中乾燥所獲得之固體，得到呈灰白色固體狀之4-(甲氧基甲基)-2-(4-(三氟甲基)苯

基)喹啉-7-甲酸(**I-270**) (0.270 g, 64%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.63 (s, 1H), 8.48-8.46 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.16-8.15 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 8.00-7.98 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.92-7.90 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.47 (s, 3H); MS: [MH]<sup>+</sup> 362.32。

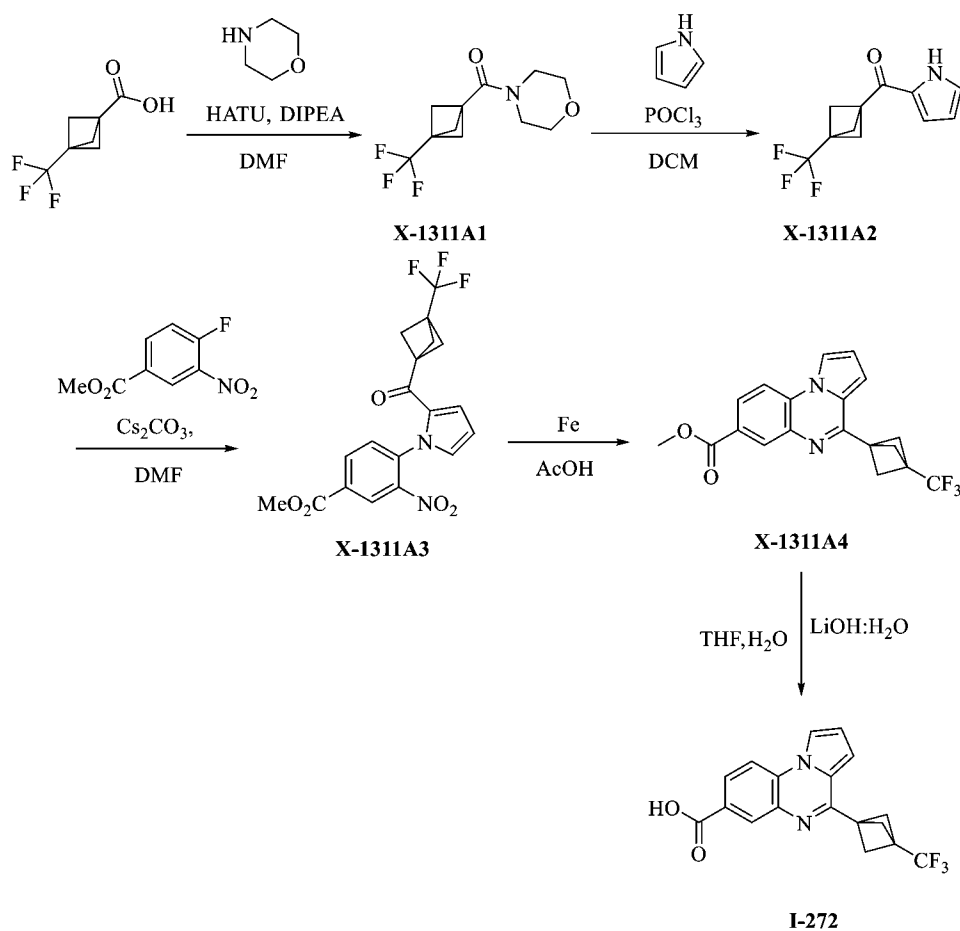
**實例1.173.** 合成(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-(甲氧基甲基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-271**)。



**【0701】** 以與上文對於(4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-258**))所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-(甲氧基甲基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-271**) (0.100 g, 59%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.69 (s, 1H), 8.52-8.50 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.18-8.16 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.09-8.06 (dd, *J*=1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.97-7.95 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.80-4.77 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.12-4.08 (m, 1H), 3.56-3.52 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.43-3.37 (m, 1H), 1.20-1.18 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 419.4，掌性HPLC = 100%

**實例1.174.** 合成：4-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)吡咯并[1,2-*a*]喹啉-7-甲酸(**I-272**)。



**【0702】** 嗎啶基(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲酮(**X-1311A1**)。在0°C下向3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸(0.600 g, 3.33 mmol)於DMF (8 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (1.2 mL, 9.99 mmol)及HATU (2.5 g, 6.66 mmol)。在相同溫度下攪拌15分鐘後，逐滴添加嗎啶(0.652 g, 7.50 mmol)於DMF (2mL)中之溶液且在室溫下攪拌所得反應混合物2小時。將反應混合物傾倒至冰水(150 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機萃取物，且經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮，得到呈棕色半固體狀之嗎啶基(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲酮(**X-1311A1**) (0.600 g, 72%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 250.0。

**【0703】** (1H-吡咯-2-基)(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲酮(**X-1311A2**)。在室溫下向嗎啶基(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲酮(**X-1311A1**) (0.600 g, 2.40 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加

$\text{POCl}_3$  (1.1 g, 7.20 mmol), 且在相同溫度下攪拌16小時。在室溫下將1H-吡咯(0.322g, 4.81 mmol)添加至反應溶液中, 且在相同溫度下再繼續攪拌4小時。將反應混合物傾倒至冰冷碳酸氫鈉水溶液(100 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL  $\times$  3)萃取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 1:9 $\rightarrow$ 1:4作為梯度純化所獲得之粗產物, 得到呈棕色固體狀之(1H-吡咯-2-基)(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲酮(**X-1311A2**) (0.300 g, 54%)。MS:  $[\text{MH}]^+$  230.0

**【0704】 3-硝基-4-(2-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羰基)-1H-吡咯-1-基)苯甲酸甲酯(X-1311A3)**。在室溫下向(1H-吡咯-2-基)(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)甲酮(**X-1311A2**) (0.300 g, 1.31 mmol)及4-氟-3-硝基苯甲酸甲酯(0.390 g, 1.96 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉(0.850 g, 2.62 mmol), 且攪拌2小時。將反應混合物緩慢傾倒至冰水(150 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL  $\times$  3)萃取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 1:9 $\rightarrow$ 1:4作為梯度純化所獲得之粗產物, 得到呈黃色固體狀之3-硝基-4-(2-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羰基)-1H-吡咯-1-基)苯甲酸甲酯(**X-1311A3**) (0.260 g, 48%)。MS:  $[\text{MH}]^-$  407.3

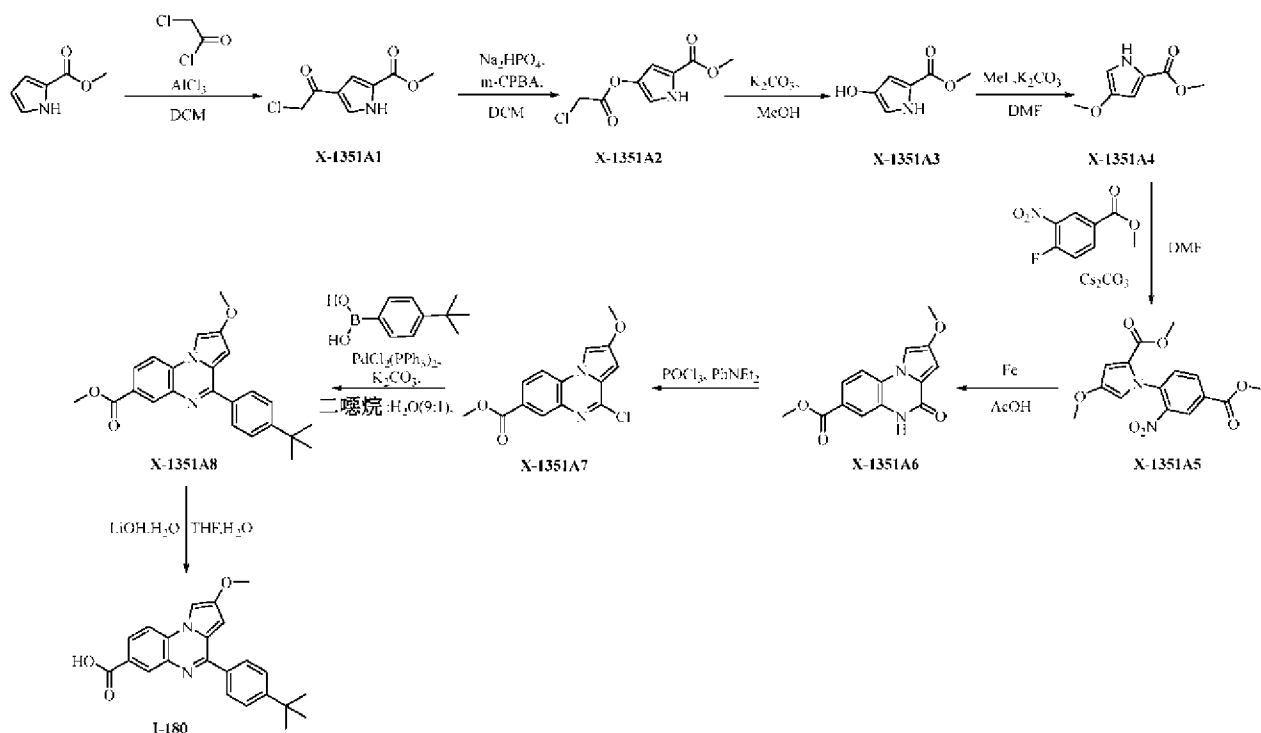
**【0705】 4-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1311A4)**。在室溫下向3-硝基-4-(2-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-羰基)-1H-吡咯-1-基)苯甲酸甲酯(**X-1311A3**) (0.250 g, 0.61 mmol)於乙酸(3 mL)中之攪拌溶液中添加Fe粉(0.342 g, 6.12 mmol), 且在90 $^\circ\text{C}$ 下攪拌1小時。冷卻至室溫後, 過濾反應混合物且用水洗滌沈澱物。將沈澱物溶於含10%甲醇之二氯甲烷中, 攪拌30分鐘且經矽



藻土床過濾，且在減壓下濃縮濾液，得到呈棕色固體狀之4-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1311A4**) (0.200 g, 87% ; 粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: [MH]<sup>+</sup> 361.1。

**【0706】 4-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-272)**。在室溫下於氮氣下向4-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1311A4**) (0.200 g, 0.55 mmol)於THF-水混合物(3:1; 4 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.071 g, 1.66 mmol)，且在60°C下加熱所得反應混合物2小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物，用水(5 mL)稀釋粗物質且用乙酸乙酯(10 mL x 2)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)，且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌所獲得之殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在減壓下乾燥所獲得之固體且用乙醚(5 mL x 2)濕磨，得到呈棕色固體狀之4-(3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-272**) (0.085 g, 45%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.17 (br. s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.39-8.35 (m, 2H), 8.09-8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.29 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.02-7.01 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.56 (s, 6H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 347.02。

**实例1.175. 合成4-(4-(三級丁基)苯基)-2-甲氧基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-180)。**



**【0707】 4-(2-氯乙醯基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(X-1351A1)**。在 $0^\circ\text{C}$ 下向 $\text{AlCl}_3$  (163.8 g, 1232.00 mmol)於DCM (800 mL)中之攪拌懸浮液中逐滴添加2-氯乙醯氯(146 g, 1310.00 mmol)，且在相同溫度下攪拌15分鐘。在 $0^\circ\text{C}$ 下於氮氣下添加1H-吡咯-2-甲酸甲酯(35 g, 280.00 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物2小時。用水(2 L)緩慢淬滅反應混合物且用DCM (2 L  $\times$  3)萃取。用碳酸氫鈉水溶液(2 L)洗滌合併之有機萃取物，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之4-(2-氯乙醯基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(X-1351A1) (47.0 g, 83% ; 粗物質)。MS:  $[\text{MH}]^+$  202.03。

**【0708】 4-(2-氯乙醯氧基)-1H-吡咯-2-甲酸酯硝基菸鹼酸甲酯(X-1351A2)**。在 $0^\circ\text{C}$ 下於氮氣下向4-(2-氯乙醯基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(X-1351A1) (42.0 g, 208.95 mmol)於DCM (1 L)中之攪拌溶液中添加 $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (118.6 g, 835.82 mmol)及m-CPBA (143.7 g, 835.82 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物6小時。用水(2 L)淬滅反應混合物且用DCM

(2 L × 3)萃取。用鹽水(2 L)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→2:8作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之4-(2-氯乙醯氧基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**X-1351A2**) (30.0 g, 66%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 218.29。

**【0709】 4-羥基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(X-1351A3)**。在室溫下向4-(2-氯乙醯氧基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**X-1351A2**) (10.0 g, 46.08 mmol)於MeOH-H<sub>2</sub>O混合物(8:2, 185 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(31.7 g, 230.41 mmol)，且在相同溫度下攪拌反應物1小時。在減壓下濃縮反應混合物，且用水(500 mL)稀釋所獲得之粗物質且用乙酸乙酯(500 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。將所獲得之粗物質與相同方式製備之批次之粗物質(5.0 g)混合，用正己烷濕磨，得到呈棕色固體狀之4-羥基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**X-1351A3**) (5.0 g, 51%；粗物質)，其未經進一步純化即進行下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 142.01。

**【0710】 4-甲氧基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(X-1351A4)**。在室溫下向4-羥基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**X-1351A3**) (5.0 g, 35.46 mmol)於DMF (50 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(9.70 g, 70.92 mmol)。在相同溫度下攪拌30分鐘後，添加甲基碘(5.0 g, 35.46 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物16小時。用水(200 mL)稀釋反應物且用乙酸乙酯(250 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物，且在減壓下濃縮，得到粗物質。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:9作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈灰白色固體狀之4-甲氧基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**X-1351A4**) (2.30 g, 42%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 156.01。

**【0711】 4-甲氧基-1-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-1H-吡咯-2-甲酸**

甲酯(X-1351A5)。在室溫下於氮氣下向4-甲氧基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(X-1351A4) (2.3 g, 14.83 mmol)於DMF (20 mL)中之攪拌溶液中依序添加碳酸銨(9.6 g, 29.67 mmol)及4-氟-3-硝基苯甲酸甲酯(2.95 g, 14.83 mmol), 且在80°C下攪拌所得混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫, 且傾倒至水(200 mL)中, 且用乙酸乙酯(200 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物, 且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 2:8→3:7作為梯度純化所獲得之粗物質, 得到呈黃色固體狀之4-甲氧基-1-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(X-1351A5) (4.5 g, 91%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 335.02。

【0712】 2-甲氧基-4-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1351A6)。在0°C下向4-甲氧基-1-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(X-1351A5) (1.0 g, 2.99 mmol)於乙酸(10 mL)中之攪拌溶液中添加Fe粉(0.622 g, 23.95 mmol), 且在70°C下攪拌反應物1小時。將反應混合物冷卻至室溫, 經布氏漏斗過濾且用水洗滌沈澱物。將沈澱物溶於含50%甲醇之DCM中, 攪拌30分鐘且經矽藻土床過濾, 在減壓下濃縮濾液, 得到呈黃色固體狀之2-甲氧基-4-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1351A6) (0.600 g (粗製), 74%), 其未經進一步純化即進行下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 272.95

【0713】 4-氟-2-羥基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1351A7)。在0°C下將N, N-二乙基苯胺(0.3 mL)添加至2-甲氧基-4-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1351A6) (0.600 g, 2.20 mmol)於POCl<sub>3</sub> (12 mL)中之攪拌懸浮液中, 且在80°C下加熱所得混合物16小時。將反應物冷卻至室溫, 且緩慢傾倒於冰水(150 mL), 且用乙酸乙

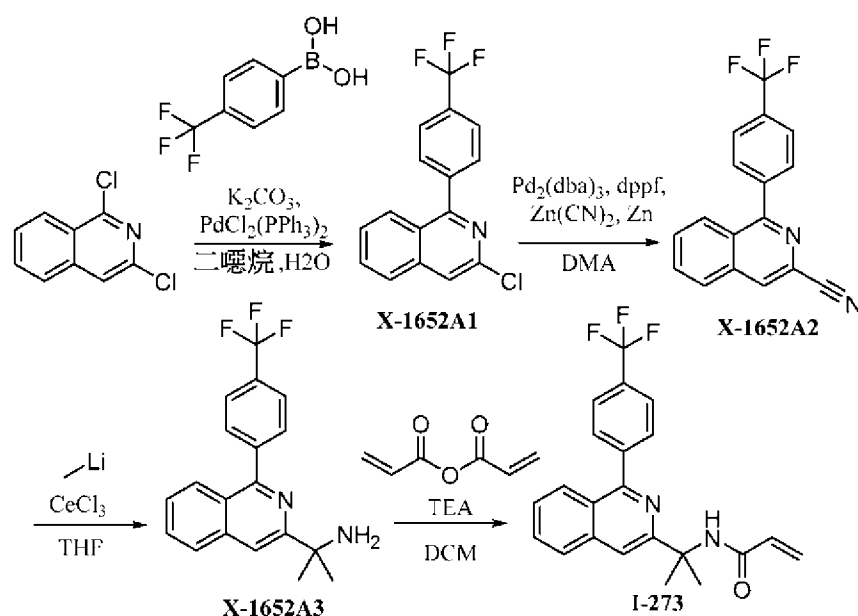
酯(100 mL x 2)萃取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之4-溴-2-羥基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1351A7**) (0.600 g，定量；粗物質)，其未經進一步純化即進行下一步驟。MS:  $[\text{MH}]^+$  290.96

**【0714】 4-(4-(三級丁基)苯基)-2-甲氧基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1351A8)**。在室溫下向4-溴-2-羥基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1351A7**) (0.300 g，1.03 mmol)於1,4-二噁烷-水混合物(3:1，10 mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三級丁基)苯基)硼酸(0.276 g，1.55 mmol)及 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.428 g，3.10 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.021 g，0.03 mmol)，且在 $90^\circ\text{C}$ 下加熱反應混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:9→2:8作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)-2-甲氧基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1351A8**) (0.200 g，50%)。MS:  $[\text{MH}]^+$  389.17。

**【0715】 4-(4-(三級丁基)苯基)-2-甲氧基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-180)**。在室溫下向4-(4-(三級丁基)苯基)-2-甲氧基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1351A8**) (0.200 g，0.51 mmol)於THF-水混合物(4:1；4.2 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.042 g，1.54 mmol)，且在 $70^\circ\text{C}$ 下加熱所得混合物2小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物且用水(5 mL)稀釋，用1N HCl水溶液酸化(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌所獲得之殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)，用正戊烷(20 mL x 2)濕磨，在減壓下乾燥，得到呈灰白色固體狀之4-(4-

(三級丁基)苯基)-2-甲氧基吡咯并[1,2-a]喹啉-7-甲酸(**I-180**) (0.120 g, 62%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 13.26 (br. s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.47-8.45 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.20-8.18 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.99-7.97 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.71-7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 375.17。

**實例1.176. 合成N-(2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-基)丙-2-基)丙烯醯胺(I-273)。**



**【0716】 3-氯-1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉(X-1652A1)。**在室溫下向1,3-二氯異喹啉(5.0 g, 25.33 mmol)於二噁烷-水混合物(4:1, 25mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(4.8 g, 25.33 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10.50 g, 76.14 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1.42 g, 2.03 mmol)，且在110°C下加熱反應混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(300 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 2:8→4:6作為梯度純化粗產物，得到呈

灰白色固體狀之3-氯-1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉(**X-1652A1**) (5.5 g, 70%)。[MH]<sup>+</sup> 308.0。

**【0717】 1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-甲腈(X-1652A2)**。在室溫下向3-氯-1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉(**X-1652A1**) (5.5 g, 17.91 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加氰化鋅(6.28 g, 53.74 mmol)及Zn粉(3.49 g, 53.74 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加dppf (0.79 g, 1.43 mmol)及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1.31 g, 1.43 mmol)，且在130°C下於微波照射下加熱反應混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(300 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 4:6→6:4作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-甲腈(**X-1652A2**) (3.0 g, 56%)。[MH]<sup>+</sup> 298.9。

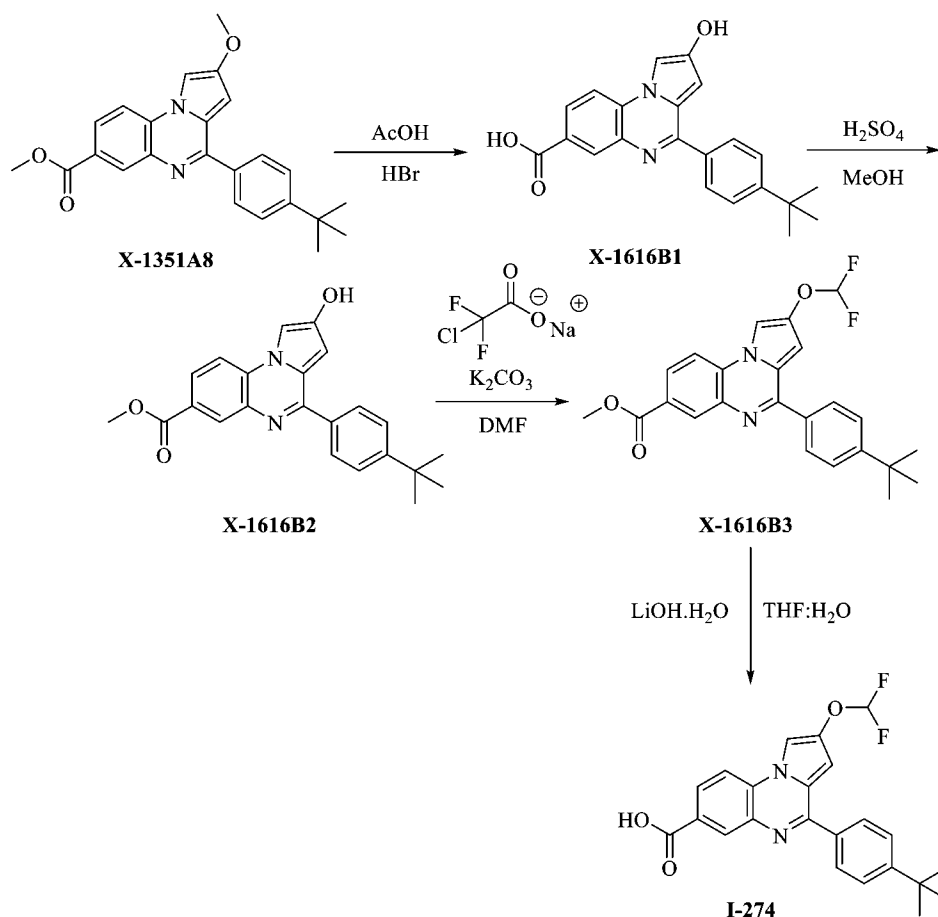
**【0718】 2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-基)丙-2-胺(X-1652A3)**。在-78°C下於氮氣下向1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-甲腈(**X-1652A2**) (1.5 g, 5.03 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加CeCl<sub>3</sub> (3.71 g, 15.10 mmol)，在-78°C至室溫下攪拌所得混合物30分鐘，且在-78°C下於氮氣下添加MeLi (16.23 g, 50.33 mmol)。在-78°C至室溫下攪拌反應混合物16小時。用氫氧化鈉稀釋反應混合物至P<sup>H</sup>約8。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(300 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-基)丙-2-胺(**X-1652A3**) (0.6 g, 定量)。粗物質未經純化即用於下一步驟中。MS: [MH]<sup>+</sup> 331.2

**【0719】 N-(2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-基)丙-2-基)丙烯醯**

胺(I-273)。在0°C下向2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-基)丙-2-胺(X-1652A3) (0.6 g, 1.81 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.55 g, 5.45 mmol)及丙烯酸酐(0.34 g, 2.72 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。用NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之N-(2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-基)丙-2-基)丙烯醯胺(I-273) (0.014g, 2%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.44 (s, 1H), 8.07-8.05 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.00-7.90 (m, 5H), 7.82 (s, 1H), 7.80-7.76 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.64-7.62 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.46-6.39 (m, 1H), 6.02-5.98 (dd, *J*=17.2, 2.4 Hz, 1H), 5.57-5.54 (dd, *J*=10.0, 2.4 Hz, 1H), 1.74 (s, 6H)。[MH]<sup>+</sup> 385.1。

實例1.177. 合成4-(4-(三級丁基)苯基)-2-(二氟甲氧基)吡咯并[1,2-a]喹啉-7-甲酸(I-274)。





【0720】 上文實例1.175中提供4-(4-(三級丁基)苯基)-2-甲氧基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1351A8)之合成。

【0721】 4-(4-(三級丁基)苯基)-2-羥基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(X-1616B1)。在室溫下於氮氣下向4-(4-(三級丁基)苯基)-2-甲氧基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸酯(X-1351A8) (0.300 g, 0.77 mmol)於乙酸(6 mL)中之攪拌溶液中添加含33%HBr之乙酸(22 mL)，且在密封管中於120°C下加熱所得反應混合物48小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，將反應混合物緩慢傾倒至冰水(50 mL)中，且藉由過濾收集所得沈澱物。用水(50 mL)洗滌所獲得之固體殘餘物，在高真空下乾燥，得到呈白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)-2-羥基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(X-1616B1) (0.220 g, 79%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 361.07。

【0722】 4-(4-(三級丁基)苯基)-2-羥基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸

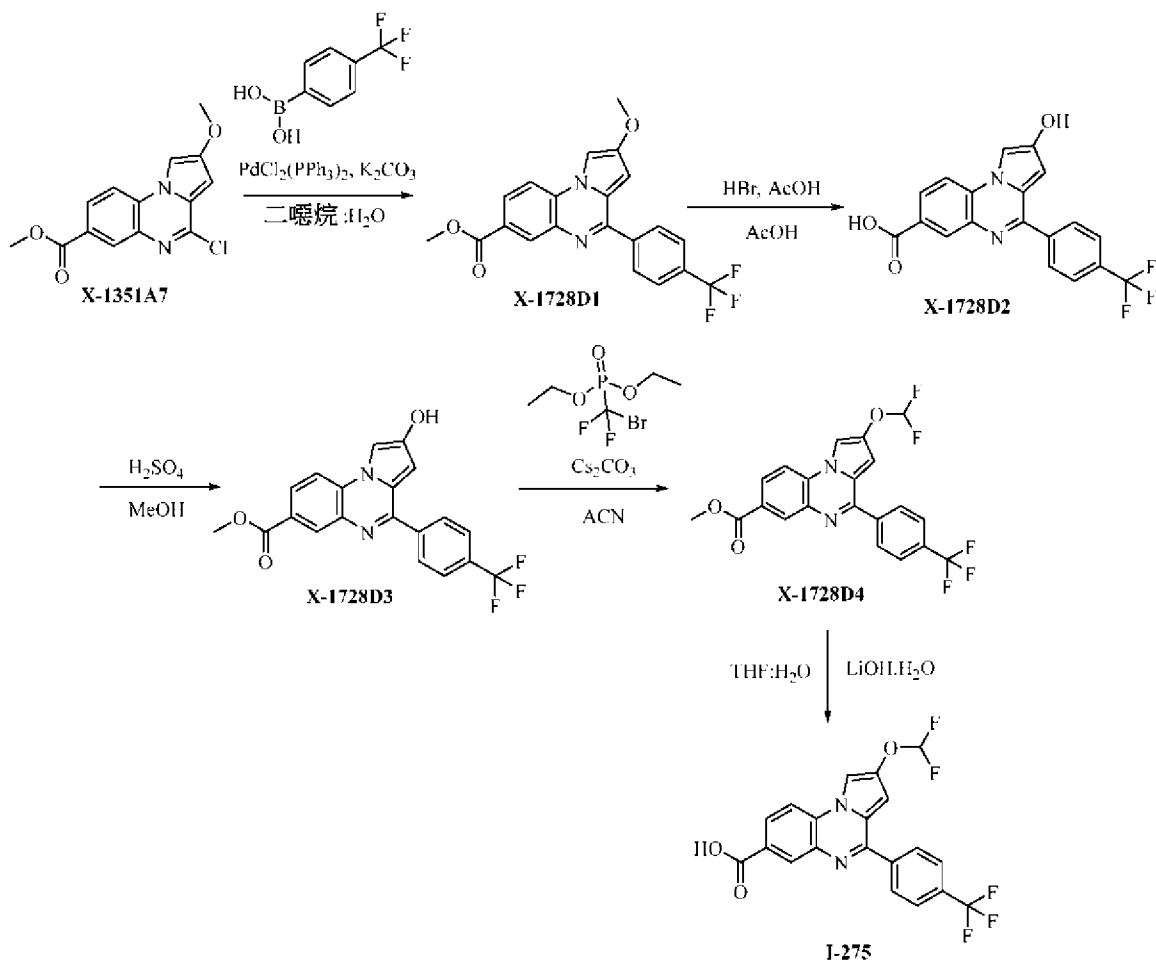
**甲酯(X-1616B2)**。在室溫下將濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1 mL)添加至4-(4-(三級丁基)苯基)-2-羥基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**X-1616B1**) (0.220 g, 0.611 mmol)於甲醇(3 mL)中之攪拌溶液中，且在70°C下加熱所得混合物16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，緩慢傾倒至飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→5:5作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈灰白色之4-(4-(三級丁基)苯基)-2-羥基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1616B2**) (0.180 g, 78%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 375.1。

**【0723】 4-(4-(三級丁基)苯基)-2-(二氟甲氧基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1616B3)**。向4-(4-(三級丁基)苯基)-2-羥基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1616B2**) (0.180g, 0.481 mmol)於DMF (4.5 mL)中之溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.398g, 2.88 mmol)及2-氯-2,2-二氟乙酸酯(0.365g, 2.40mmol)。在80°C下攪拌反應混合物3.5小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→6:4作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈灰白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)-2-(二氟甲氧基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1616B3**) (0.050 g, 25%) MS: [MH]<sup>+</sup> 425.1。

**【0724】 4-(4-(三級丁基)苯基)-2-(二氟甲氧基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-274)**。在室溫下於氮氣下向4-(4-(三級丁基)苯基)-2-(二氟甲氧基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1616B3**) (0.050 g, 0.141 mmol)於THF-水(3:1 ; 2.6 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰

(0.017 g, 0.424 mmol), 且在70°C下加熱所得混合物1小時。反應完成後, 將反應混合物冷卻至室溫, 在減壓下濃縮, 用水(30 mL)稀釋所獲得之粗物質且用1N HCl水溶液酸化(pH約2-3), 接著用乙酸乙酯萃取。用冷水洗滌有機層直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。使用正戊烷濕磨所獲得之固體且在高真空下乾燥, 得到呈黃色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)-2-(二氟甲氧基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-274**) (0.020 g, 41%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 411.07。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.22 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.40-8.37 (dd, *J*=8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.13-38.11 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 7.63-7.61 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 7.51-7.13 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 1.367-1.362 (d, *J*=2.0 Hz, 9H)。

**實例1.178.** 合成2-(二氟甲氧基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-275**)。



【0725】 上文實例1.175中之目標提供4-氯-2-羥基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1351A7)。

【0726】 2-甲氧基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1728D1)。在室溫下於氮氣下向4-氯-2-羥基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1351A7) (2.5 g, 8.62 mmol)於1,4-二噁烷-水混合物(3:1, 40 mL)中之攪拌溶液中依序添加(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(2.45 g, 12.93 mmol)及碳酸鉀(3.56 g, 25.80 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.241 g, 0.34 mmol)，且在100°C下加熱所得混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(150 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己

烷 = 0:1→3:7作為溶析液進行純化，得到呈灰白色固體狀之2-甲氧基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1728D1**) (3.26 g, 79%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 401.40。

**【0727】 2-羥基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1728D2**)**。在室溫下於氮氣下向2-甲氧基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1728D1**) (2.0 g, 5.00 mmol)於乙酸(15 mL)中之攪拌溶液中添加含37%**HBr**之乙酸(5.3 mL, 20.00 mmol)，且在密封管中於120°C下加熱所得混合物48小時。將反應混合物冷卻至室溫且緩慢傾倒至冰水(100 mL)中。藉由過濾收集所得沈澱物且用水(80 mL)洗滌且在高真空下乾燥，得到呈白色固體狀之2-羥基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1728D2**) (2.20 g, 94%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 373.37。

**【0728】 2-羥基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1728D3**)**。在室溫下向2-羥基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1728D2**) (1.00 g, 2.68 mmol)於甲醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加濃**H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>** (0.28 mL)，且在70°C下加熱所得反應混合物4小時。冷卻至室溫後，將反應混合物傾倒至冰水(50 mL)中且藉由過濾收集所得沈澱物。用水(60 mL)洗滌所獲得之固體物質，在高真空下乾燥，得到呈白色固體狀之2-羥基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1728D3**) (0.530 g, 51.08%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 386.96。

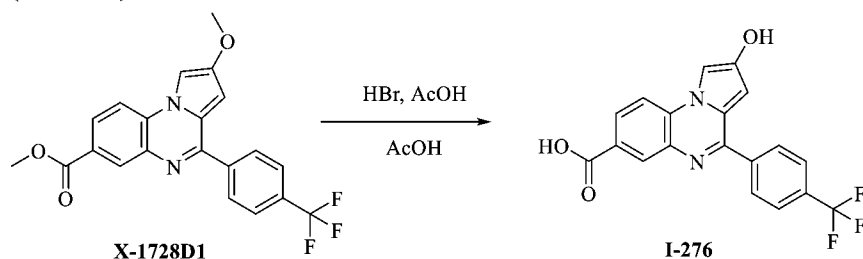
**【0729】 2-(二氟甲氧基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1728D4**)**。在室溫下於氮氣下向2-羥基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1728D3**) (0.400 g, 1.03 mmol)

於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中依序添加碳酸銨(1.01 g, 3.10 mmol)及(溴二氟甲基)膦酸二乙酯(0.415 g, 1.55 mmol), 且在80°C下加熱所得反應混合物3小時。冷卻至室溫後, 將反應混合物傾倒至冰水(50 mL)中且用乙酸乙酯(75 mL × 2)萃取。→經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮, 得到粗物質, 將其藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 1:4作為梯度進行純化, 得到呈白色固體狀之2-(二氟甲氧基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1728D4**) (0.110 g, 31%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 437.35

**【0730】 2-(二氟甲氧基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-275)**。在室溫下向2-(二氟甲氧基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1728D4**) (0.110 g, 0.252 mmol)於THF-水混合物(3:1; 4.0 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.020 g, 0.50 mmol), 且在60°C下加熱所得混合物3小時。冷卻至室溫後, 在減壓下濃縮反應混合物, 用1N HCl水溶液酸化(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌所獲得之固體殘餘物直至pH (約6-7), 得到粗物質, 將其藉由用正戊烷(40 mL)濕磨進行純化且在減壓下乾燥, 得到呈灰白色固體狀之2-(二氟甲氧基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-275**) (0.050 g, 46.9%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.25 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.48-8.48 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.44-8.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.23-8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.18-8.16 (dd, *J* = 8.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.99-7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.50-7.13 (t, *J* = 74 Hz, H), 7.06 (s, 1H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 423.37。

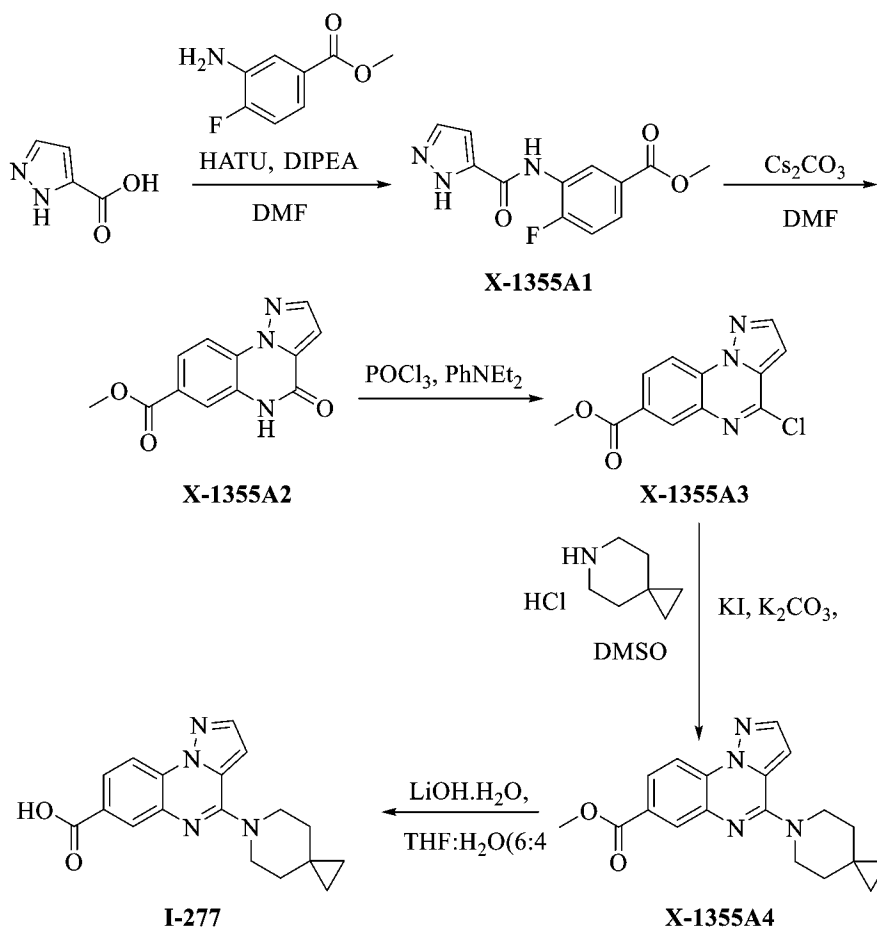
**實例1.179. 合成2-羥基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸**

(I-276)。



【0731】 在室溫下於氮氣下向2-甲氧基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1728D1) (0.500 g, 1.25 mmol)於乙酸(4 mL)中之攪拌溶液中添加含33% HBr之乙酸(1.3 mL, 5.00 mmol)，且在密封管中於120°C下加熱所得溶液48小時。冷卻至室溫後，將反應混合物緩慢傾倒至冰水(100 mL)中且藉由過濾收集所得沈澱物。用水(80 mL)洗滌所獲得之固體殘餘物，在高真空下乾燥，且最後藉由製備型HPLC，使用ACN-MeOH-IPA (65:25:10)及含0.05% NH<sub>3</sub>之水進行純化，得到呈黃色固體狀之2-羥基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-276) (0.050 g, 10.7%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13.10 (br. s, 1H), 9.96 (br. s, 1H), 8.45 (br. s, 1H), 8.30-8.27 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.21-8.19 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.12 (s, 2H), 7.97-7.95 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 373.4

實例1.180. 合成4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸(I-277)。



【0732】 4-(2-氯乙醯基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(X-1351A1)。在0°C下向1H-吡啶-5-甲酸(2.00 g, 17.85 mmol)於DMF (25 mL)中之溶液中添加N, N-二異丙基乙胺(7.63 mL, 44.64 mmol)及HATU (10.18 g, 26.78 mmol)。在相同溫度下攪拌10分鐘後, 添加3-胺基-4-氟苯甲酸甲酯(2.11 g, 12.49 mmol)且在110°C下攪拌所得反應混合物6小時。將反應混合物冷卻至室溫, 用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(150 mL × 3)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機層, 經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析, 使用乙腈:水 = 3:7→4:6作為梯度純化所獲得之粗產物, 得到呈灰白色固體狀之4-(2-氯乙醯基)-1H-吡啶-2-甲酸甲酯(X-1351A1) (2.0 g, 43%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 263.95

【0733】 4-側氧基-4,5-二氫吡啶并[1,5-a]喹啉-7-甲酸甲酯(X-1355A2)。在室溫下於氮氣下向4-氟-3-(1H-吡啶-5-甲醯胺基)苯甲酸甲酯



(**X-1355A1**) (2.0 g, 7.60 mmol)於DMF (25 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉍(6.17 g, 19.02 mmol), 且在110°C下攪拌所得混合物6小時。將反應混合物冷卻至室溫且緩慢傾倒至冰冷水(100 mL)中, 且藉由過濾收集所得沈澱物, 用水洗滌(50 mL x 3)洗滌且在減壓下乾燥, 得到呈淺棕色固體狀之4-側氧基-4,5-二氫吡啶并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1355A2**) (1.2 g, 67%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 244。

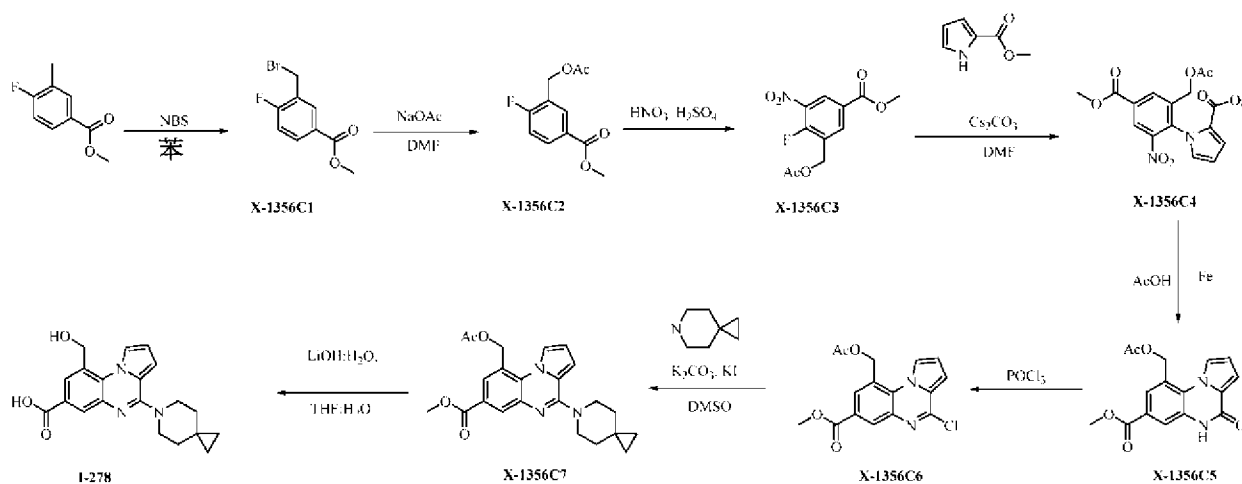
**【0734】 4-氯吡啶并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1355A3)**。在0°C下於氮氣下向4-側氧基-4,5-二氫吡啶并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1355A2**) (1.2 g, 4.93 mmol)於N, N-二乙基苯胺(0.78 mL, 49.38 mmol)中之攪拌懸浮液中添加POCl<sub>3</sub> (12 mL), 且在110°C下加熱所得混合物4小時。冷卻至室溫後, 將反應混合物緩慢傾倒至冰水(50 mL)中且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌所獲得之固體殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)且在減壓下乾燥, 得到呈黃色固體狀之4-氯吡啶并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1355A3**) (1.0 g, 77%; 粗物質)。MS: [MH]<sup>+</sup> 262.02。

**【0735】 4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1355A4)**。在室溫下於氮氣下向4-氯吡啶并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1355A3**) (0.400 g, 1.53 mmol)於DMSO (5 mL)中之攪拌溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.52 g, 3.83 mmol)、6-氮雜螺[2.5]辛烷(0.270 g, 1.83 mmol)及KI (0.025 g, 0.153 mmol), 且在110°C下攪拌所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫, 用冰水(100 mL)稀釋粗物質且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水(20 mL x 3)洗滌分離之固體, 在減壓下乾燥, 得到呈灰白色固體狀之4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸酯(**X-**

**1355A4**) (0.090 g, 10%)。MS:  $[MH]^+$  337.17。

**【0736】 4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸(I-277)**。在室溫下向4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1355A4**) (0.090 g, 0.26 mmol)於THF-水混合物(4:1; 3 mL)及甲醇(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.033 g, 0.80 mmol)，且在70°C下加熱所得反應混合物2小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮，用水(3 mL)稀釋，且用1N HCl水溶液酸化(pH約2-3)，且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌分離之固體直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。用乙醚(10 mL x 2)濕磨所獲得之固體且在減壓下乾燥所得殘餘物，得到呈灰白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)吡啶并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-277**) (0.050 g, 58%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 12.92 (br. s, 1H), 8.34-8.30 (m, 3H), 7.96-7.93 (dd, *J*=1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.98 (d, *J*=4.4 Hz, 4H), 1.58-1.55 (t, *J*=4.8 Hz, 4H), 0.42 (s, 4H)。MS:  $[MH]^+$  323.2

**實例1.181. 合成9-(羥甲基)-4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-278)。**



**【0737】 3-(溴甲基)-4-氟苯甲酸甲酯(X-1356C1)**。在0°C下於氮氣

下向4-氟-3-甲基苯甲酸甲酯(10.0 g, 59.52 mmol)於苯(100 mL)中之攪拌溶液中依序添加苯甲基過氧化物(1.296 g, 5.35 mmol)及N-溴丁二醯亞胺(11.60 g, 59.52 mmol), 且在80°C下攪拌所得混合物3小時。將反應混合物冷卻至室溫, 用水(200 mL)淬滅且用乙酸乙酯(250 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮, 得到3-(溴甲基)-4-氟苯甲酸甲酯(**X-1356C1**) (11.5 g, 78%; 粗物質), 其未經任何純化即進一步用於下一步驟。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ: 8.19-8.17 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.42-7.37 (t, *J*=8.0, 9.6 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)。

**【0738】 3-(乙醯氧基甲基)-4-氟苯甲酸甲酯(X-1356C2)**。在室溫下於氮氣下向3-(溴甲基)-4-氟苯甲酸甲酯(**X-1356C1**) (11.50 g, 46.74 mmol)於DMF (110 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸钠(11.40 g, 140.22 mmol), 接著在室溫下攪拌所得反應混合物4小時。用水(200 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(250 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 1:9→2:8作為梯度純化粗產物, 得到呈黃色固體狀之3-(乙醯氧基甲基)-4-氟苯甲酸甲酯(**X-1356C2**) (5.5 g, 52%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ: 8.08-8.06 (dd, *J*=1.6, 6.8 Hz, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.42-67.37 (t, *J*= 8.8, 9.2 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。

**【0739】 3-(乙醯氧基甲基)-4-氟-5-硝基苯甲酸甲酯(X-1356C3)**。在0°C下向3-(乙醯氧基甲基)-4-氟苯甲酸甲酯(**X-1356C2**) (5.50 g, 46.74 mmol)於H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 mL)於HNO<sub>3</sub> (4

mL)中之硝化混合物。在0°C下攪拌所得反應混合物10分鐘，接著在室溫下攪拌30分鐘。將反應混合物傾倒至冰水(200 mL)中且用NaHCO<sub>3</sub>水溶液鹼化(pH約7-8)，用乙酸乙酯(250 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到3-(乙醯氧基甲基)-4-氟-5-硝基苯甲酸甲酯(X-1356C3) (5.6 g, 86%；粗物質)，其未經任何純化即進一步用於下一步驟。

**【0740】 1-(2-(乙醯氧基甲基)-4-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(X-1356C4)**。在室溫下於氮氣下向3-(乙醯氧基甲基)-4-氟-5-硝基苯甲酸甲酯(X-1356C3) (5.60 g, 20.66 mmol)於DMF (60 mL)中之攪拌溶液中依序添加碳酸銨(13.47 g, 41.32 mmol)及1H-吡咯-2-甲酸甲酯(2.58 g, 20.66 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物36小時。將反應混合物傾倒至水(200 mL)中且用乙酸乙酯(250 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯：己烷 = 0:1 → 3:7作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之1-(2-(乙醯氧基甲基)-4-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(X-1356C4) (0.60 g, 8%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 377.09。

**【0741】 9-(乙醯氧基甲基)-4-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1356C5)**。在室溫下向1-(2-(乙醯氧基甲基)-4-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(X-1356C4) (0.600 g, 1.59 mmol)於乙酸(12 mL)中之攪拌溶液中添加Fe粉(0.446 g, 7.97 mmol)，且在室溫下攪拌反應物16小時。經矽藻土床過濾反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)洗滌，收集合併之濾液且在減壓下濃縮，用乙酸乙酯(100 mL)稀釋且用水(100 mL)洗滌。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃

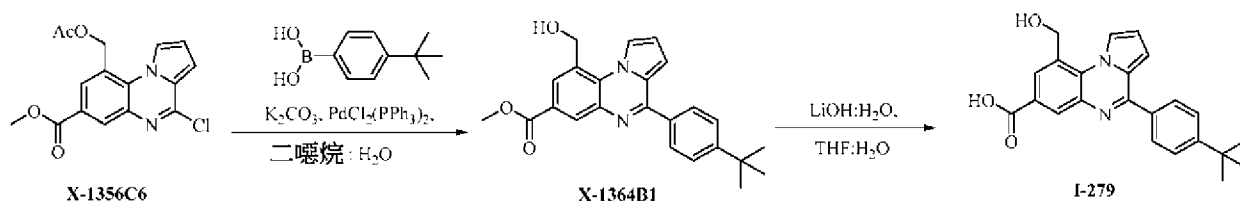
縮，得到呈白色固體狀之9-(乙醯氧基甲基)-4-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1356C5**) (0.380 g, 75%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 315.06。

**【0742】 9-(乙醯氧基甲基)-4-氯吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1356C6**)**。將9-(乙醯氧基甲基)-4-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1356C5**) (0.380 g, 1.21 mmol)於POCl<sub>3</sub> (8 mL)中之攪拌溶液在80°C下加熱1.5小時。反應完成後，將反應混合物緩慢傾倒至冰水(100 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100 mL × 2)洗滌合併之有機萃取物。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之9-(乙醯氧基甲基)-4-氯吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1356C6**) (0.280 g, 70%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 333.07。

**【0743】 9-(乙醯氧基甲基)-4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1356C7**)**。在室溫下於氮氣下向9-(乙醯氧基甲基)-4-氯吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸酯(**X-1356C6**) (0.150 g, 0.45 mmol)於DMSO (4 mL)中之攪拌溶液中依序添加6-氮雜螺[2.5]辛烷(0.133 g, 0.90 mmol)、碳酸鉀(0.156 g, 1.12 mmol)及碘化鉀(0.015 g, 0.09 mmol)，且在100°C下加熱所得混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，緩慢傾倒於冰水(30 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:9→2:8作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之9-(乙醯氧基甲基)-4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1356C7**) (0.068 g, 37%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 408.17。

【0744】 9-(羥甲基)-4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-278)。在室溫下於氮氣下向9-(乙醯氧基甲基)-4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1356C7) (0.065 g, 0.15 mmol)於THF-水混合物(3:1; 5 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.032 g, 0.798 mmol), 且在60°C下加熱所得混合物3小時。在減壓下濃縮反應混合物, 用水(20 mL)稀釋所獲得之粗物質且用乙酸乙酯(25 mL x 2)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水性部分(pH約2-3)且用10%甲醇:二氯甲烷(25 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析, 使用乙腈-水 = 3:7→4:6作為梯度純化所得粗物質, 得到呈白色固體狀之9-(羥甲基)-4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-278) (0.025 g, 43%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.44-8.42 (d, *J*=5.2 Hz, 3H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.92-6.91 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.71 (s, 4H), 1.52 (s, 4H), 0.37 (s, 4H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 352.2

實例1.182. 合成4-(4-(三級丁基)苯基)-9-(羥甲基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-279)。

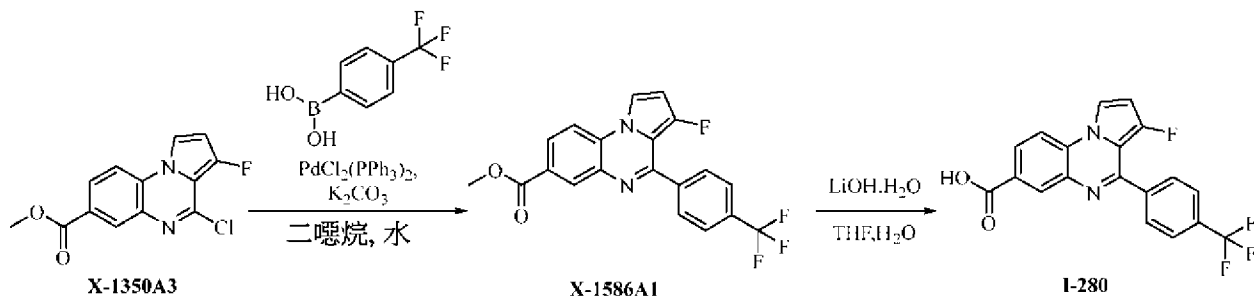


【0745】 4-(4-(三級丁基)苯基)-9-(羥甲基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1364B1)。在室溫下向9-(乙醯氧基甲基)-4-氯吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1357C6) (0.100 g, 0.30 mmol)於1,4-二噁烷:H<sub>2</sub>O混合物(4:1, 5 mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三級丁基)苯基)硼酸(0.070 g, 0.39 mmol)、碳酸鉀(0.104 g, 0.75 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮

氣吹掃) 15分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.021 g, 0.03 mmol)，且在100°C下加熱反應混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(75 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:9→2:8作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)-9-(羥甲基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1364B1**) (0.080 g, 69%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 389.12

**[0746] 4-(4-(三級丁基)苯基)-9-(羥甲基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-279)**。在室溫下於氮氣下向4-(4-(三級丁基)苯基)-9-(羥甲基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸酯(**X-1364B1**) (0.080 g, 0.20 mmol)於THF-水混合物(3:1 ; 4 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.016 g, 0.41 mmol)，且在60°C下加熱所得混合物2小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物，用水(10 mL)稀釋所獲得之粗物質且用乙酸乙酯(15 mL × 2)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水性部分(pH約2-3)且用10% MeOH:DCM (25 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)-9-(羥甲基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-279**) (0.025 g, 32%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.16 (br. s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.63-7.61 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.96 (br. s, 1H) 5.06 (br. s, 2H), 1.37 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 375.22。

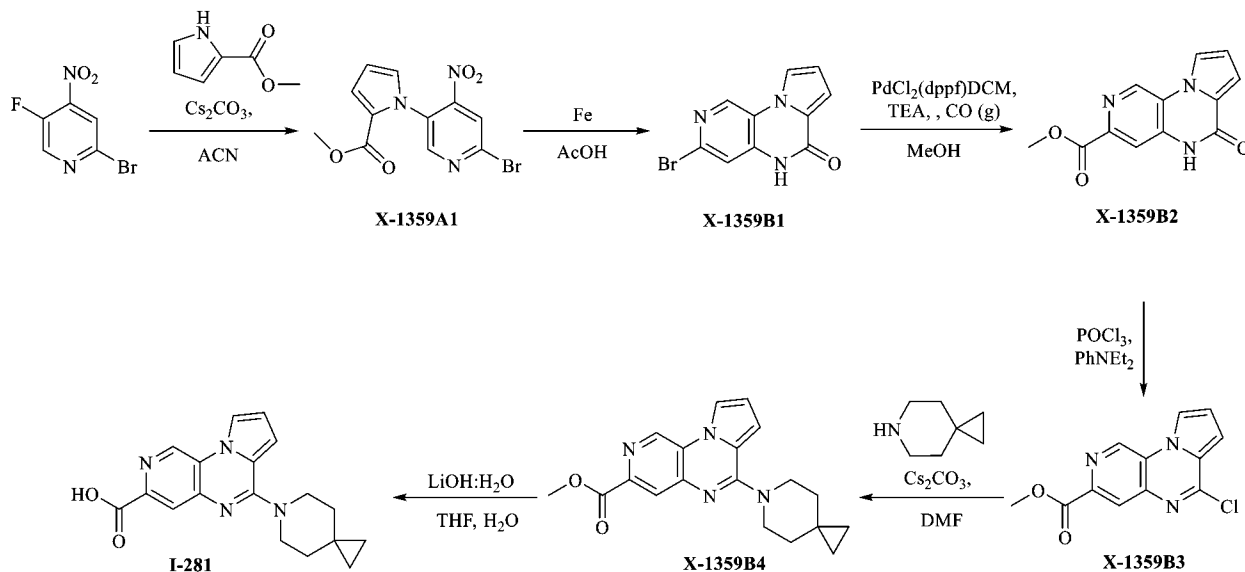
**實例1.183. 合成3-氟-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-280)。**



【0747】 以與上文對於4-(4-(三級丁基)苯基)-9-(羥甲基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-279**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

3-氟-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-280**) (0.070 g, 54%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.25 (brs, 1H), 8.58-8.57 (t, *J*=4.0 Hz, 1H), 8.45-8.43 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.39-8.39 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.15-8.12 (dd, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.04-8.02 (dd, *J*=8.4, 6.0 Hz, 2H), 7.95-7.93 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.03-7.02 (d, *J*=3.6 Hz, 1H)。  
MS: [MH]<sup>+</sup> 374.8。

實例1.184. 合成6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶并[4,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸(**I-281**)。



【0748】 1-(6-溴-4-硝基吡啶-3-基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**X-1359A1**)。在室溫下向2-溴-5-氟-4-硝基吡啶(0.500 g, 2.27 mmol)及1H-



吡咯-2-甲酸甲酯(0.286 g, 2.27 mmol)於乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.48 g, 4.54 mmol), 且在室溫下攪拌反應混合物2小時。用水(300 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(300 mL $\times$ 3)萃取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。將粗產物與相同方式製備之兩個批次合併, 且藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 3:7 $\rightarrow$ 5:5作為梯度進行純化, 得到呈灰白色固體狀之1-(6-溴-4-硝基吡啶-3-基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**X-1359A1**) (0.600 g, 40%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 8.77(s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.40-7.39 (t,  $J=2.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.46-6.44 (t,  $J=3.2$  Hz, 1H), 3.62 (s, 3H)。

**【0749】 3-溴吡啶并[4,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(5H)-酮 (X-1359B1)**。在室溫下向1-(6-溴-4-硝基吡啶-3-基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**X-1359A1**) (0.700 g, 2.15 mmol)於乙酸(7 mL)中之攪拌溶液中添加Fe粉(0.482 g, 8.61 mmol), 且在100 $^\circ\text{C}$ 下攪拌所得反應混合物16小時。在矽藻土床上過濾反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL  $\times$  3)洗滌, 收集合併之濾液且在減壓下濃縮, 用乙酸乙酯(100 mL)稀釋且用水(100 mL)洗滌。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮, 得到呈棕色半固體狀之3-溴吡啶并[4,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(5H)-酮(**X-1359B1**) (0.700 g, 粗物質)。MS:  $[\text{MH}]^+$  263.9

**【0750】 6-側氧基-5,6-二氫吡啶并[4,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯 (X-1359B2)**。在室溫下於氮氣下向3-溴吡啶并[4,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(5H)-酮(**X-1359B1**) (0.500 g, 1.90 mmol)於甲醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (0.384 g, 3.80 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃)15分鐘且添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$  (0.155 g, 0.19 mmol)。將反應混合物在

室溫下脫氣(用一氧化碳吹掃) 15分鐘，在80°C下於CO<sub>(g)</sub> (氣球壓力)下攪拌所得反應混合物4小時。將反應物冷卻至室溫，在減壓下濃縮且用水(150 mL)稀釋且用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 2:8→3:6作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之6-側氧基-5,6-二氫吡啶并[4,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(**X-1359B2**) (0.3 g, 65%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 244.0

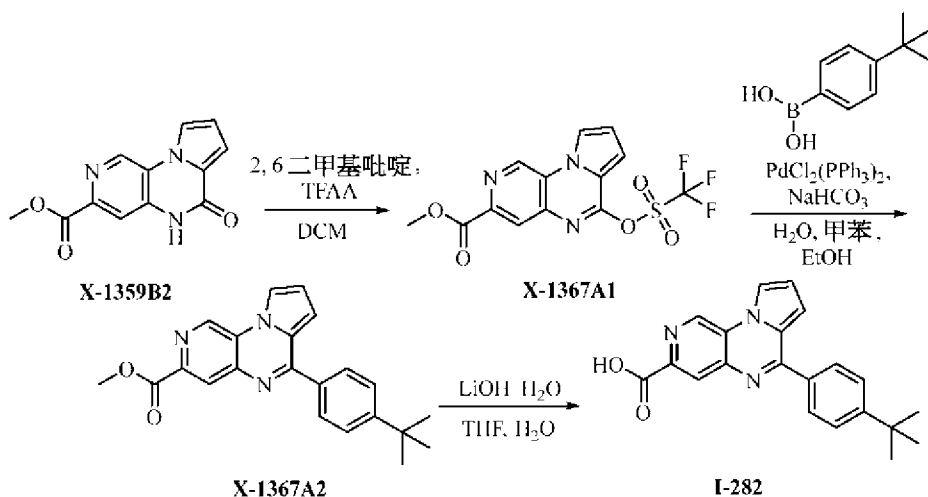
**【0751】 6-氯吡啶并[4,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(X-1359B3)**。在0°C下將N, N-二乙基苯胺(0.046 g, 0.31 mmol)添加至6-側氧基-5,6-二氫吡啶并[4,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(**X-1359B2**) (0.190 g, 0.78 mmol)於POCl<sub>3</sub> (5 mL)中之攪拌懸浮液中，且在80°C下加熱所得反應混合物16小時。將反應物冷卻至室溫且緩慢傾倒至冰水(150 mL)且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 2:8→4:6作為梯度純化所獲得之粗產物，得到呈棕色固體狀之6-氯吡啶并[4,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(**X-1359B3**) (0.200 g, 98%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 261.95。

**【0752】 6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶并[4,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(X-1359B4)**。在室溫下向6-氯吡啶并[4,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(**X-1359B3**) (0.090 g, 0.34 mmol)於DMF (3 mL)中之攪拌溶液中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.223 g, 0.68 mmol)及6-氮雜螺[2.5]辛烷鹽酸鹽(0.076 g, 0.51 mmol)，且在相同溫度下攪拌2小時。用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物

且在減壓下濃縮。將所獲得之粗物質與相同方式製備之批次之粗物質混合。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 3:7→4:6作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶并[4,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(**X-1359B4**) (0.160 g, 69%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 337.17。

**【0753】 6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶并[4,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸(I-281)**。在室溫下於氮氣下向6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶并[4,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(**X-1359B4**) (0.150 g, 0.44 mmol)於THF-水混合物(3:1; 4 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.053 g, 2.20 mmol)，且在相同溫度下攪拌所得混合物3小時。在減壓下濃縮反應混合物，用水(10 mL)稀釋所獲得之粗物質且用乙酸乙酯(30 mL x 2)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水性部分(pH約2-3)且用10%甲醇:DCM (30 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 3:7→4:6作為梯度純化所得粗物質，得到呈灰白色固體狀之6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶并[4,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸(**I-281**) (0.040 g, 28%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.37(s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.15-7.14 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.99-3.98 (d, *J*=5.2 Hz, 4H), 1.53-1.50 (t, *J*= 4.8 Hz, 4H), 0.40 (s, 4H)；MS: [MH]<sup>+</sup> 323.16。

**實例1.185. 合成6-(4-(三級丁基)苯基)吡啶并[4,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸(I-282)**



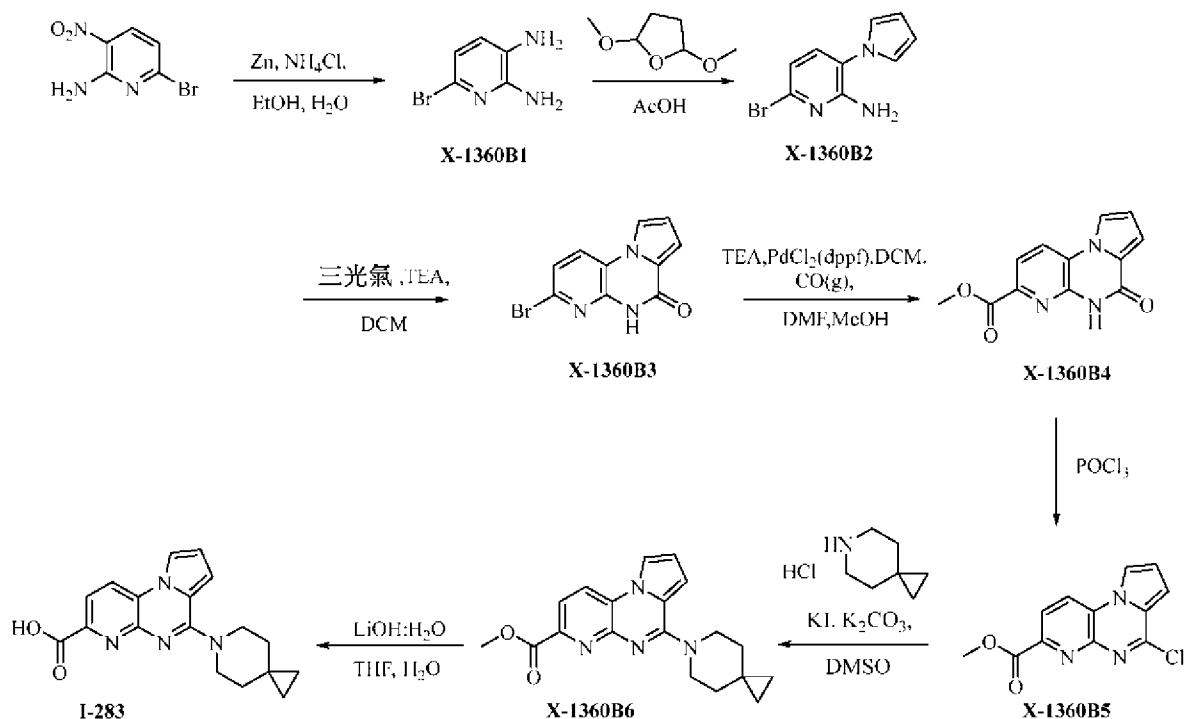
**6-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)吡啶并[4,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯 (X-1367A1)**。在室溫下向6-側氧基-5,6-二氫吡啶并[4,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(X-1359B2) (0.400 g, 1.64 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加2,6-二甲基吡啶(0.350 g, 3.29 mmol), 接著將反應混合物冷卻至0°C且添加TFAA (0.789 g, 2.79 mmol)。在0°C下攪拌所得反應混合物3小時。將反應混合物傾倒至冰水(200 mL)中, 且用DCM (200 mL x 2)萃取, 且用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。將分離之粗物質與相同方式製備之另外一個批次(0.200 g)及合併之粗產物合併, 得到呈灰白色固體狀之6-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)吡啶并[4,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(X-1367A1) (0.600 g, 定量產率) MS: [MH]<sup>+</sup> 376.1

**【0754】 6-(4-(三級丁基)苯基)吡啶并[4,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(X-1367A2)**。在室溫下於氮氣下向6-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)吡啶并[4,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(X-1367A1) (0.600 g, 1.60 mmol)於甲苯-EtOH-水(7 mL)中之攪拌溶液中依序添加(4-(三級丁基)苯基)硼酸(0.569 g, 3.20 mmol)及碳酸氫鈉(0.403 g, 4.80 mmol)。將所得混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘, 繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.112 g, 0.16

mmol)，在90°C下加熱30分鐘。冷卻至室溫後，用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→2:8作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之6-(4-(三級丁基)苯基)吡啶并[4,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(**X-1367A2**) (0.200 g，34%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 360.6

**【0755】 6-(4-(三級丁基)苯基)吡啶并[4,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸(I-282)**。在室溫下向6-(4-(三級丁基)苯基)吡啶并[4,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(**X-1367A2**) (0.180 g，0.50 mmol)於THF-水混合物(3:1；5.0 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.042 g，1.00 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，在減壓下濃縮反應混合物，用1N HCl水溶液酸化所獲得之粗物質(pH約2-3)，且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在減壓下乾燥所獲得之固體且使用正戊烷(5 mL)濕磨，得到呈灰白色固體狀之6-(4-(三級丁基)苯基)吡啶并[4,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸(**I-282**) (0.090 g，52%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.56 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.99-7.97 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.64-7.62 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 1.36 (s, 9H) MS: [MH]<sup>+</sup> 345.9。

**實例1.186. 合成6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶并[2,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸(I-283)。**



**【0756】 6-溴吡啶-2,3-二胺(X-1360B1)**。在室溫下於氮氣下向6-溴-3-硝基吡啶-2-胺(10.0 g, 45.87 mmol)於乙醇-水混合物(7:2, 120 mL)中之攪拌溶液中添加NH<sub>4</sub>Cl (19.5 g, 366.97 mmol)及鋅粉(23.9 g, 366.97 mmol), 且在80°C下加熱所得混合物3小時。將反應混合物冷卻至室溫, 經矽藻土床過濾且用乙酸乙酯(100 mL x 2)洗滌, 在減壓下濃縮濾液, 用乙酸乙酯(500 mL)稀釋, 用水(200 mL)洗滌。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮, 將粗物質與另一個相同方式製備之反應物(15.0 g)合併。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:9作為梯度純化粗物質, 得到呈棕色固體狀之6-溴吡啶-2,3-二胺(X-1360B1) (11.0 g, 51%)。MS: [MH]<sup>+</sup>187.9, MS: [MH]<sup>+</sup>2 189.8

**【0757】 6-溴-3-(1H-吡咯-1-基)吡啶-2-胺(X-1360B2)**。在室溫下向6-溴吡啶-2,3-二胺(X-1361B1) (1.5 g, 8.02 mmol)於乙酸(6 mL)中之攪拌溶液中添加2,5-二甲氧基四氫吡喃(1.05 g, 8.02 mmol), 且在110°C下攪拌反應物1小時。冷卻至室溫後, 用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(80 mL)淬滅反

應混合物且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機萃取物且經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮，將粗物質與另外以相同方式製備之反應物(2.0 g及7.5 g)合併。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:9作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈黃色固體狀之6-溴-3-(1H-吡咯-1-基)吡啶-2-胺(**X-1360B2**) (10.5 g, 75%)，MS: [MH]<sup>+</sup> 237.9；MS: [MH]<sup>+2</sup> 239.9

**【0758】 3-溴吡啶并[2,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(5H)-酮 (X-1360B3)**。在0°C下於氫氣下向6-溴-3-(1H-吡咯-1-基)吡啶-2-胺(**X-1360B2**) (8.8 g, 37.13 mmol)於DCM (80 mL)中之攪拌溶液中依序添加三乙胺(15.5 mL, 111.39 mmol)及三光氣(14.2 g, 81.68 mmol)，在室溫下攪拌所得反應混合物16小時。將反應混合物傾倒至冰水(100 mL)中且用氨水溶液(10 mL)鹼化且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，將粗物質與另一個相同方式製備之反應物(2.2 g)合併。用正己烷(50 mL × 2)濕磨粗產物，得到呈棕色固體狀之3-溴吡啶并[2,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(5H)-酮(**X-1360B3**) (9.5 g, 82%) MS: [MH]<sup>+</sup> 265.88。

**【0759】 6-側氧基-5,6-二氫吡啶并[2,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯 (X-1360B4)**。在室溫下向3-溴吡啶并[2,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(5H)-酮(**X-1360B3**) (2.5 g, 9.50 mmol)於甲醇-DMSO-DCM混合物(7:2:1, 100 ml)中之攪拌溶液中添加三乙胺(13.2 mL, 95.05 mmol)。將反應混合物脫氣(藉由用一氧化碳吹掃) 20分鐘，繼而在室溫下添加Pd<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(dppf). DCM (0.390 g, 0.47 mmol)。在帕爾高壓釜中在80°C下於150 psi壓力下加熱所得反應混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫，

經矽藻土床過濾且用DCM (50 mL x 3)洗滌，收集濾液且用水(100 mL)洗滌。用鹽水(200 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮，將粗物質與另外以相同方式製備之反應物(2.5 g x 2)合併。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:9→2:8作為梯度純化所獲得之粗產物，得到呈黃色固體狀之6-側氧基-5,6-二氫吡啶并[2,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(**X-1360B4**) (3.0g, 34%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 243.93

**【0760】 6-氯吡啶并[2,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯 (X-1360B5)**。將6-側氧基-5,6-二氫吡啶并[2,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(**X-1360B4**) (0.500 g, 2.05 mmol)於POCl<sub>3</sub> (5 mL)中之攪拌溶液在100°C下加熱1小時。冷卻至室溫後，將反應混合物緩慢傾倒於冰水(100 mL)中且用氨水溶液(30 mL)鹼化且用乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:9→2:8作為梯度純化所獲得之粗產物，得到呈黃色固體狀之6-氯吡啶并[2,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(**X-1360B5**) (0.090 g, 17%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 261.9

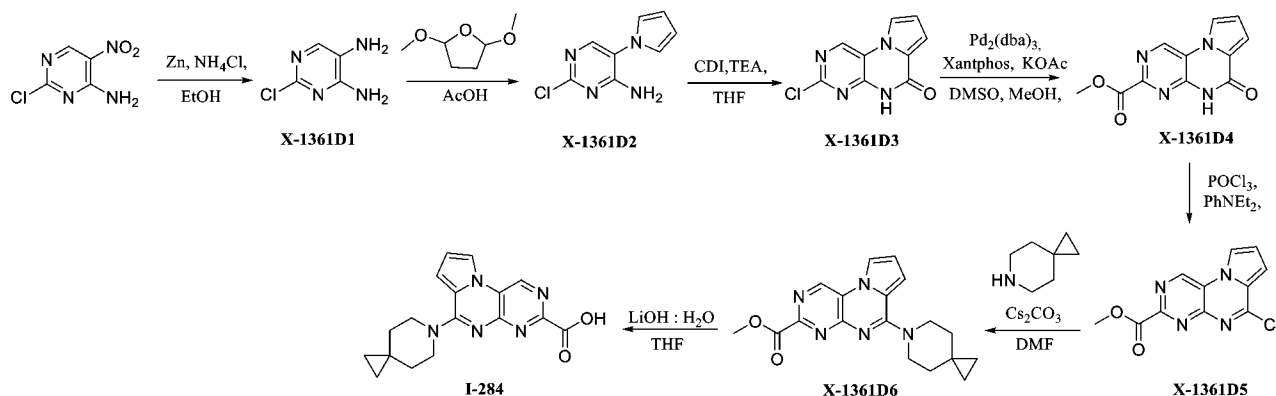
**【0761】 6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶并[2,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(X-1360B6)**。在室溫下於氮氣下向6-氯吡啶并[2,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(**X-1360B5**) (0.090 g, 0.34 mmol)於DMSO (2 mL)中之攪拌溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.095g, 0.68 mmol)、碘化鉀(0.005g, 0.0344 mmol)及6-氮雜螺[2.5]辛烷(0.061g, 0.47 mmol)，且在90°C下攪拌所得反應混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫且用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯：己烷



= 1:9→2:8作為梯度純化所獲得之粗產物，得到呈灰白色固體狀之6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶并[2,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(**X-1360B6**) (0.040 g, 15%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 336.95

**【0762】 6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶并[2,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸(I-283)**。在室溫下於氮氣下向6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶并[2,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(**X-1360B6**) (0.040 g, 0.11 mmol) 於THF-水-甲醇混合物(6:3:1, 2 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.015 g, 0.35 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物，用水(5 mL)稀釋粗物質且用乙酸乙酯(10 x 2 mL)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)，且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌所獲得之殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在正己烷(10mL x 2)中濕磨所獲得之固體，在減壓下乾燥，得到呈黃色固體狀之6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡啶并[2,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸(**I-283**) (0.010 g, 26%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.61-8.59 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.45-8.44 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.88-7.86 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.13-7.12 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 6.91-6.90 (t, *J*=3.2 Hz, 1H), 4.01-3.98 (t, *J*=5.2 Hz, 4H), 1.55-1.52 (t, *J*=5.2 Hz, 4H), 0.42 (s, 4H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 323.0。

**實例1.187. 合成6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡咯并[1,2-f]喹啶-3-甲酸(I-284)。**



【0763】 **2-氯嘧啶-4,5-二胺(X-1361D1)**。在室溫下於氮氣下向2-氯-5-硝基嘧啶-4-胺(5.0 g, 28.73 mmol)於乙醇(300 mL)中之攪拌溶液中添加NH<sub>4</sub>Cl (7.6 g, 143.67 mmol)及鋅粉(9.3 g, 143.67 mmol)，且在80°C下加熱所得混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(150 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:1→6:4作為梯度純化粗物質，得到呈黃色固體狀之2-氯嘧啶-4,5-二胺(**X-1361D1**) (2.3 g, 56%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 144.87。

【0764】 **2-氯-5-(1H-吡咯-1-基)嘧啶-4-胺(X-1361D2)**。在室溫下向2-氯嘧啶-4,5-二胺(**X-1361D1**) (1.0 g, 6.94 mmol)於乙酸(30 mL)中之攪拌溶液中添加2,5-二甲氧基四氫呋喃(0.916 g, 6.94 mmol)，且在110°C下攪拌1小時。冷卻至室溫後，過濾反應混合物且用水(20 mL × 2)洗滌沈澱物。將沈澱物溶於含10%甲醇之二氯甲烷中，攪拌30分鐘且經矽藻土床過濾，在減壓下濃縮濾液。將所獲得之粗物質與相同方式製備之批次之粗物質(1.0 g)混合，且藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→5:5作為梯度進行純化，得到呈白色固體狀之2-氯-5-(1H-吡咯-1-基)嘧啶-4-胺(**X-1361D2**) (3.2 g, 59%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 194.88

【0765】 **3-氯吡咯并[1,2-f]喋啶-6(5H)-酮(X-1361D3)**。在0°C下於

氮氣下向2-氯-5-(1H-吡咯-1-基)嘧啶-4-胺(**X-1361D2**) (1.4 g, 7.21 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中依序添加三乙胺(1.45 g, 14.43 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(1.75 g, 10.82 mmol), 在70°C下攪拌所得反應混合物16小時。將反應混合物傾倒至冰水(100 mL)中且用DCM (100 mL × 3)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機萃取物, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:0作為梯度純化粗產物, 得到呈白色固體狀之3-氯吡咯并[1,2-f]嘧啶-6(5H)-酮(**X-1361D3**) (1.0 g, 93%) MS: [MH]<sup>+</sup> 220.9。

**【0766】 6-側氧基-5,6-二氫吡咯并[1,2-f]嘧啶-3-甲酸甲酯(X-1361D4)**。在室溫下向3-氯吡咯并[1,2-f]嘧啶-6(5H)-酮(**X-1361D3**) (0.200 g, 0.90 mmol)於DMSO及甲醇(6 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸鉀(0.178 g, 1.81 mmol)。將反應混合物脫氣(藉由用氮氣吹掃) 30分鐘, 繼而在相同溫度下添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.083 g, 0.09 mmol)及Xanthphos (0.052 g, 0.09 mmol), 且用一氧化碳氣體吹掃所得混合物30分鐘。在80°C下加熱反應混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫, 將反應混合物緩慢傾倒於冰水(100 mL)中, 且用乙酸乙酯(100 mL)萃取。用鹽水(200 mL)洗滌合併之有機萃取物, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。將所獲得之粗物質與相同方式製備之批次之粗物質(0.200 g × 4)混合, 且藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:0作為梯度進行純化, 得到呈白色固體狀之6-側氧基-5,6-二氫吡咯并[1,2-f]嘧啶-3-甲酸甲酯(**X-1361D4**) (0.300 g, 27%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 244.93。

**【0767】 6-氯吡咯并[1,2-f]嘧啶-3-甲酸甲酯(X-1361D5)**。在0°C下於氮氣下向6-側氧基-5,6-二氫吡咯并[1,2-f]嘧啶-3-甲酸甲酯(**X-1361D4**)

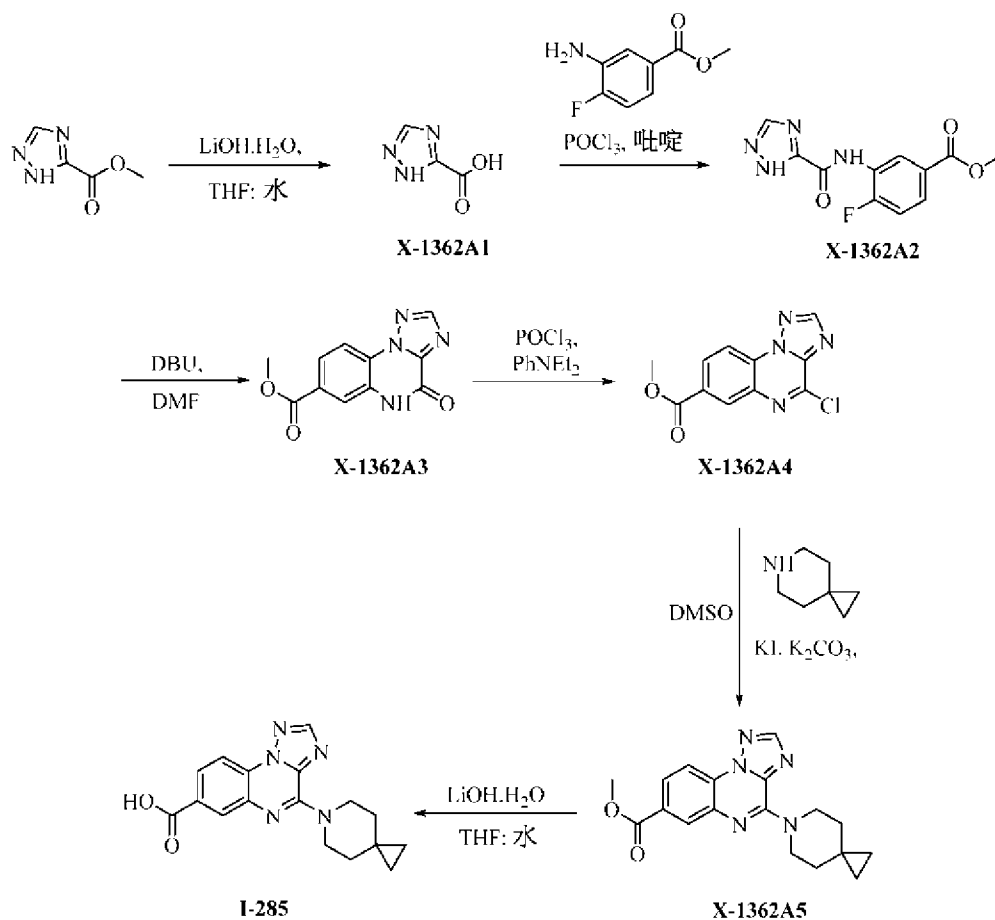
(0.100 g, 0.40 mmol)於N, N-二乙基苯胺(1.0 mL)中之攪拌溶液中添加POCl<sub>3</sub> (5 mL), 且在100°C下加熱所得混合物10小時。冷卻至室溫後, 將反應混合物緩慢傾倒於冰水(100 mL)中, 且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用鹽水(200 mL)洗滌合併之有機萃取物, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。將所獲得之粗物質與相同方式製備之批次之粗物質(0.100 g × 2)混合, 得到呈棕色固體狀之6-氯吡咯并[1,2-f]喋啶-3-甲酸甲酯(**X-1361D5**) (0.200 g (粗製), 93%), 其未經進一步純化即進行下一步驟。  
MS: [MH]<sup>+</sup> 262.93

**【0768】 6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡咯并[1,2-f]喋啶-3-甲酸甲酯 (**X-1361D6**)**。在室溫下於氮氣下向6-氯吡咯并[1,2-f]喋啶-3-甲酸甲酯(**X-1361D5**) (0.100 g, 0.38 mmol)於DMF (3.0 mL)中之攪拌溶液中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.370 g, 1.14 mmol)及6-氮雜螺[2.5]辛烷(0.093 g, 0.76 mmol), 且在110°C下攪拌所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫且用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層, 經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 且在減壓下濃縮。將所獲得之粗物質與相同方式製備之批次之粗物質(0.080 g)混合, 且藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 1:9→2:8作為梯度進行純化, 得到呈白色固體狀之6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡咯并[1,2-f]喋啶-3-甲酸甲酯(**X-1361D6**) (0.070 g, 30%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 337.90

**【0769】 6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡咯并[1,2-f]喋啶-3-甲酸 (**I-284**)**。在室溫下於氮氣下向6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡咯并[1,2-f]喋啶-3-甲酸甲酯(**X-1361D6**) (0.070 g, 0.20 mmol)於THF-水-甲醇混合物(7:2:1, 5 ml)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.025 g, 0.62

mmol)，且在60°C下攪拌所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮，用水(20 mL)稀釋粗物質且用乙酸乙酯(20 mL x 2)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)，且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌所獲得之殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在正己烷(10 mL x 2)中濕磨所獲得之固體，在減壓下乾燥，得到呈灰白色固體狀之6-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)吡咯并[1,2-f]嘧啶-3-甲酸(I-284) (0.025 g, 37%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13.06 (br. s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.24-7.23 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 6.94-6.92 (t, *J*=3.2 Hz, 1H), 4.13-4.10 (m, 4H), 1.54 (m, 4H), 0.43 (m, 4H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 324.18

### 實例1.188. 合成4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸(I-285)



【0770】 **1H-1,2,4-三唑-5-甲酸(X-1362A1)**。在室溫下於氮氣下向1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯(5.0 g, 39.37 mmol)於THF-水混合物(3:1; 30 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(2.8 g, 118.11 mmol)，且在60°C下攪拌所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮，用水(50 mL)稀釋粗物質且用乙酸乙酯(50 mL x 2)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)，且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌所獲得之殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在正己烷(10 mL x 2)中濕磨所獲得之固體，在減壓下乾燥，得到呈白色固體狀之1H-1,2,4-三唑-5-甲酸(X-1362A1) (4.0 g, 90%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 113.92

【0771】 **4-氟-3-(1H-1,2,4-三唑-5-甲醯胺基)苯甲酸甲酯(X-1362A2)**。在0°C下向1H-1,2,4-三唑-5-甲酸(X-1362A1) (3.5 g, 30.97 mmol)及3-胺基-4-氟苯甲酸甲酯(6.3 g, 37.16 mmol)於吡啶(35 mL)中之攪拌溶液中添加POCl<sub>3</sub> (5.8 mL, 61.94 mmol)，在室溫下攪拌所得反應混合物1小時。將反應混合物傾倒至冷水(150 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取。用鹽水(200 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。將所獲得之粗物質與相同方式製備之批次之粗物質(0.500 g)混合且在正戊烷中濕磨，在減壓下乾燥，得到呈灰白色固體狀之4-氟-3-(1H-1,2,4-三唑-5-甲醯胺基)苯甲酸甲酯(X-1362A2) (4.5 g, 48%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 265.0

【0772】 **4-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1362A3)**。在室溫下向4-氟-3-(1H-1,2,4-三唑-5-甲醯胺基)苯甲酸甲酯(X-1362A2) (1.5 g, 5.68 mmol)於DMF (15 mL)中之攪拌溶液中添加

1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(2.59 g, 17.04 mmol)。在110°C下加熱反應混合物16小時。將反應混合物緩慢傾倒於冰水(200 mL)中，過濾所獲得之沈澱物且用水(50 mL x 2)洗滌殘餘物。將所獲得之粗物質與相同方式製備之批次之粗物質(1.0 g及0.500 g)混合且在高真空下乾燥合併之批次，得到呈白色固體狀之4-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1362A3) (1.5 g, 54%)，MS: [MH]<sup>+</sup> 244.95

**【0773】 4-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1362A4)**。在0°C下於氮氣下向4-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1362A3) (1.5 g, 6.14 mmol)於N, N-二乙基苯胺(0.7 mL)中之攪拌溶液中添加POCl<sub>3</sub> (15 mL)，且在100°C下加熱所得混合物10小時。冷卻至室溫後，將反應混合物緩慢傾倒至冰水(50 mL)中且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌所獲得之固體殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)且在減壓下乾燥。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 6:4→8:2作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之4-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1362A4) (0.500 g, 31%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 262.95

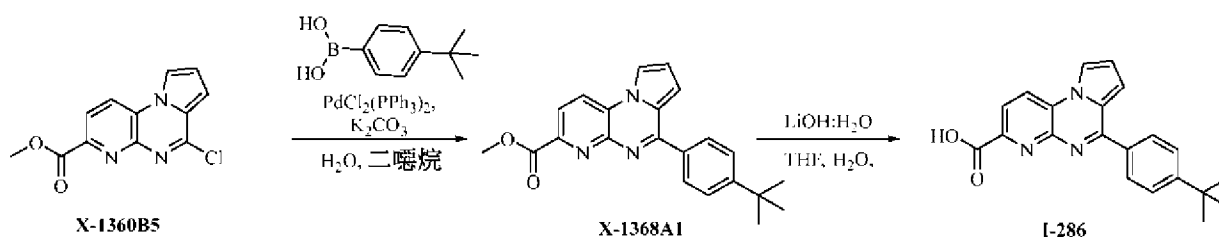
**【0774】 4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1362A5)**。在室溫下於氮氣下向4-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1362A4) (0.200 g, 0.76 mmol)於DMSO (5 mL)中之攪拌溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.263 g, 1.90 mmol)、6-氮雜螺[2.5]辛烷(0.135 g, 0.91 mmol)及KI (0.012 g, 0.076 mmol)，且在110°C下攪拌所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫且用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。用鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，且在

減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:9→2:8作為梯度純化所獲得之粗產物，得到呈棕色固體狀之4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1362A5**) (0.230 g, 89%)。

MS: [MH]<sup>+</sup> 338.22

**【0775】 4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸(I-285)**。在室溫下於氮氣下向4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1362A5**) (0.200 g, 0.59 mmol)於THF-水混合物(3:1; 5 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.074 g, 1.78 mmol)，且在60°C下攪拌所得混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物，用水(50 mL)稀釋粗物質且用乙酸乙酯(20 mL x 2)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)，且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌所獲得之殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在正己烷(10 mL x 2)中濕磨所獲得之固體，在減壓下乾燥，得到呈白色固體狀之4-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-285**) (0.130 g, 68%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13.24 (br. s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.23-8.20 (d, *J*=8.40 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93-7.91 (d, *J*=8.40 Hz, 1H), 4.35 (m, 4H), 1.50 (m, 4H), 0.40 (m, 4H); MS: [MH]<sup>+</sup> 324.11。

**實例1.189. 合成6-(4-(三級丁基)苯基)吡啶并[2,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸(I-286)。**





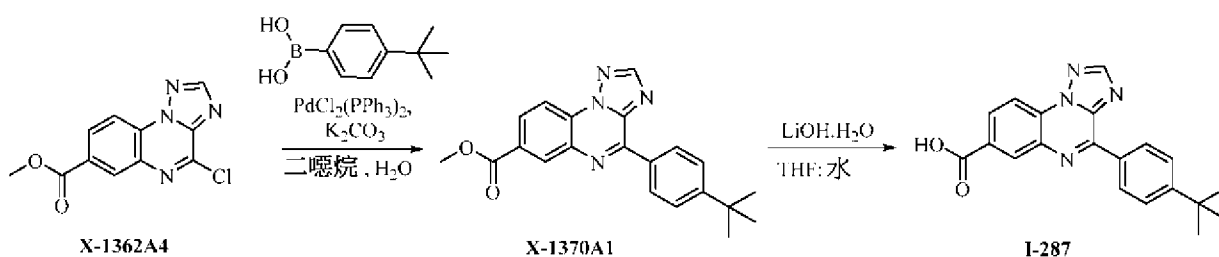
【0776】 上文實例1.186中提供6-氯吡啶并[2,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(**X-1360B5**)之合成。

【0777】 **6-(4-(三級丁基)苯基)吡啶并[2,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(X-1368A1)**。在室溫下向6-氯吡啶并[2,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(**X-1360B5**) (0.300 g, 1.49 mmol)於1,4-二噁烷:H<sub>2</sub>O混合物(4:1, 9 mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三級丁基)苯基)硼酸(0.204 g, 1.72 mmol)、碳酸鉀(0.411 g, 2.98 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃)15分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.052 g, 0.074 mmol)，且在100°C下加熱反應混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 3:7→4:6作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之**6-(4-(三級丁基)苯基)吡啶并[2,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(X-1368A1)** (0.300 g, 43%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 360.15

【0778】 **6-(4-(三級丁基)苯基)吡啶并[2,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸(I-286)**。在室溫下於氮氣下向**6-(4-(三級丁基)苯基)吡啶并[2,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸甲酯(X-1368A1)** (0.280 g, 0.77 mmol)於THF-水混合物(3:1; 4 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.098 g, 2.33 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物，用水(10 mL)稀釋粗物質且用乙酸乙酯(20 mL × 2)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)，且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌所獲得之殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在正己烷(10 mL × 2)中濕磨所獲得之固體，在減壓下乾燥，得到呈白色固體狀

之6-(4-(三級丁基)苯基)吡啶并[2,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸(**I-286**) (0.200 g, 69%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.85-8.83 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.18-8.16 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.01-7.99 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.64-7.62 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.17-7.16 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.07-7.06 (t, *J*=2.8 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H); MS: [MH]<sup>+</sup> 346.1。

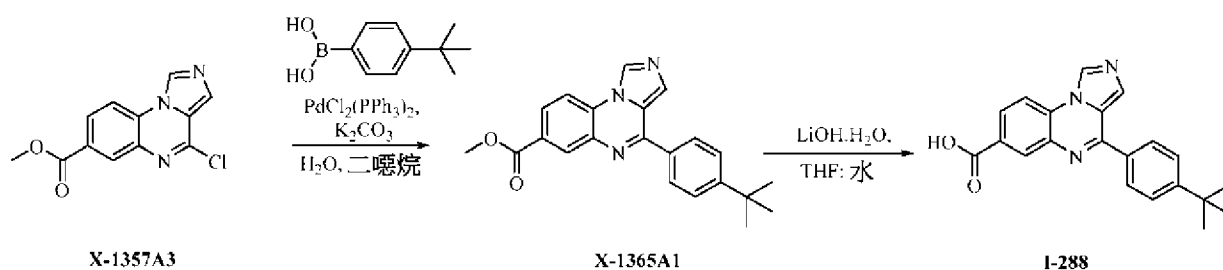
**實例1.90. 合成4-(4-(三級丁基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸 (**I-287**)。**



**【0779】** 以與上文對於6-(4-(三級丁基)苯基)吡啶并[2,3-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸(**I-286**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

4-(4-(三級丁基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-287**) (0.130 g, 59%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13.53 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.78-8.76 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.71-8.71 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.53-8.51 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.37-8.34 (dd, *J*=1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.69-7.66 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H); MS: [MH]<sup>+</sup> 347.07。

**實例1.190. 合成4-(4-(三級丁基)苯基)-9-(羥甲基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-288**)。**

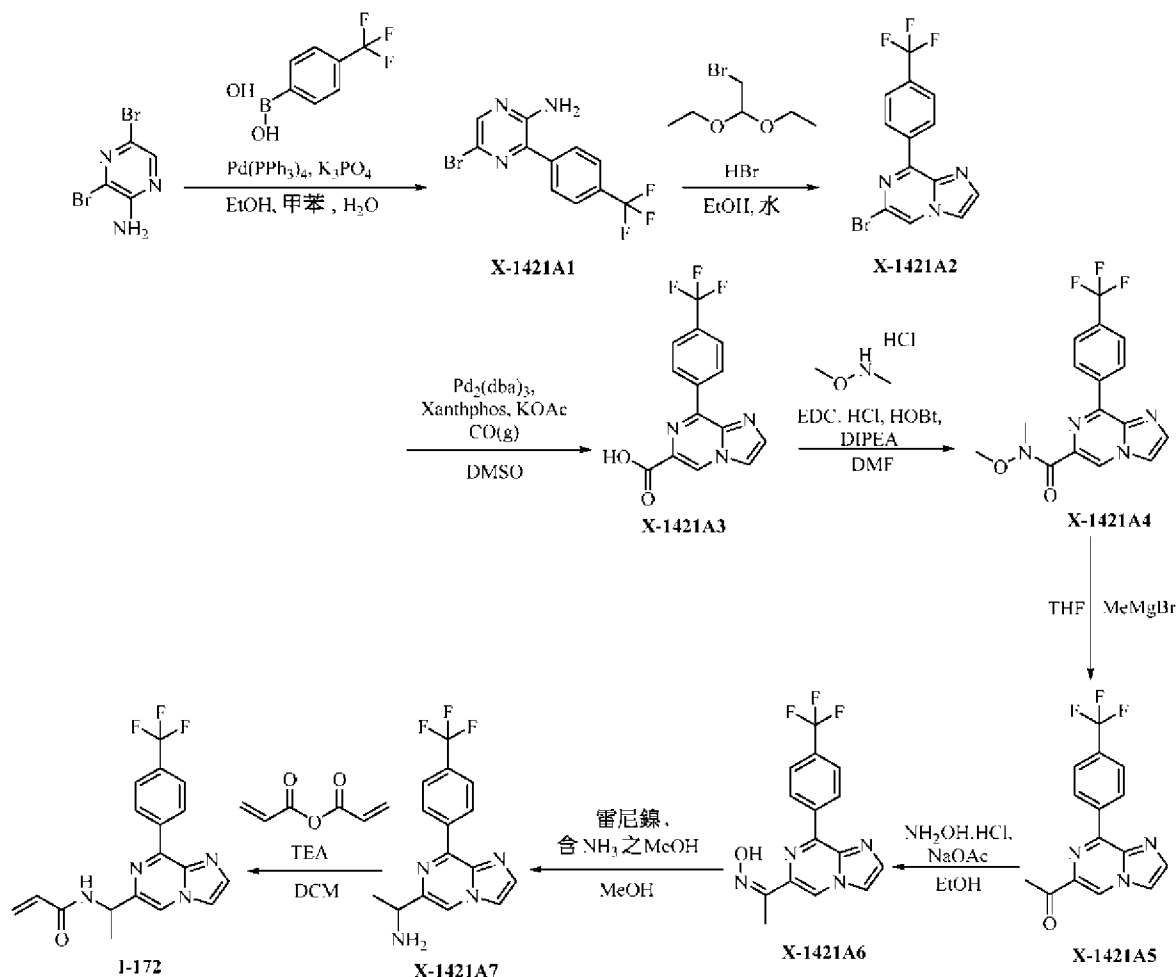


【0780】 4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1365A1)。在室溫下向4-氯咪唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1357A3) (0.230 g, 0.88 mmol)於1,4-二噁烷:H<sub>2</sub>O混合物(4:1, 6 mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三級丁基)苯基)硼酸(0.188 g, 1.05 mmol)、碳酸鉀(0.364 g, 2.64 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 15分鐘, 繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.018 g, 0.026 mmol), 且在90°C下加熱反應混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫, 用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 3:7→4:6作為梯度純化粗產物, 得到呈灰白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1365A1) (0.140 g, 44%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 360.17

【0781】 4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸(I-288)。在室溫下於氮氣下向4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1365A1) (0.130 g, 0.36 mmol)於THF-水混合物(3:1; 4 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.046 g, 1.08 mmol), 且在60°C下加熱所得混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物, 用水(10 mL)稀釋粗物質且用乙酸乙酯(20 mL x 2)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3), 且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌所獲得之殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在正己烷(10mL x 2)中濕磨所獲得之固體, 在減壓下乾燥, 得到呈白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)咪唑并[1,5-a]喹噁啉-7-甲酸(I-288) (0.050 g, 45%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.33 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.13-8.11 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.06-8.04 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.99 (s,

1H), 7.64-7.62 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 1.36 (s, 9H) (MS:  $[MH]^+$  345.17)。

**實例1.191. 合成N-(1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙基)丙烯醯胺(I-172)。**



**【0782】 5-溴-3-(4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-胺(X-1421A1)。** 在室溫下於氮氣下向3,5-二溴吡嗪-2-胺(25.0 g, 98.81 mmol)於甲苯-乙醇-水混合物(8:1:1, 200 mL)中之攪拌溶液中添加磷酸鉀(41.91 g, 197.62 mmol)及(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(22.52 g, 118.57 mmol)。將所得混合物脫氣(用氮氣吹掃) 50分鐘，繼而添加 $Pd(PPh_3)_4$  (5.71 g, 4.94 mmol)且在 $80^\circ C$ 下加熱所得混合物6小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(2L)稀釋且用乙酸乙酯(500 mL  $\times$  3)萃取。用鹽水(1L)洗滌合併之有機萃取物，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥且在減壓下濃縮。平行進行另一個相同批次(25.0g)且一起完

成處理。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷：0:1→2:8作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之5-溴-3-(4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-胺(**X-1421A1**) (40.0 g, 64%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 318.0 [M+2H]<sup>+</sup> 319.9

**【0783】 6-溴-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪 (X-1421A2)**。在室溫下於氮氣下在0°C下向5-溴-3-(4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-胺(**X-1421A1**) (40.0 g, 126.18 mmol)於乙醇 (300 mL)中之攪拌溶液中依序添加2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(42.6 g, 252.36 mmol)及含HBr之H<sub>2</sub>O (48% ; 152.2 mL, 883.26 mmol)，且在80°C下加熱所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，緩慢傾倒至水(1L)中，且藉由過濾收集沈澱之固體且在高真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之6-溴-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(**X-1421A2**) (35g, 81% ; 粗物質)。MS: [MH]<sup>+</sup> 341.9 [M+2H]<sup>+</sup> 343.9

**【0784】 8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸 (X-1421A3)**。在室溫下向6-溴-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(7.0 g, 20.58 mmol)於DMSO (70 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸鉀(6.05 g, 61.76 mmol)。將反應混合物脫氣(藉由用氮氣吹掃) 30分鐘，繼而在相同溫度下添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1.88 g, 2.05 mmol)及xanthphos (1.18 g, 2.05 mmol)，且藉由在帕爾高壓釜中用一氧化碳氣體吹掃對所得混合物進行羧化，且在80°C下加熱反應混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫，緩慢傾倒於冰水(200 mL)中且過濾所獲得之沈澱物。用水(150mL x 2)洗滌殘餘物且在高真空下乾燥，得到呈棕色固體狀之8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸(**X-1421A3**) [ 5.7 g, (粗製)]，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: [MH]<sup>+</sup> 307.96

【0785】 **N-甲氧基-N-甲基-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺(X-1421A4)**。在 $0^{\circ}\text{C}$ 下於氮氣氛圍下向8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺(X-1421A3) (5.7 g, 18.56 mmol)於DMF (50 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (9.5 mL, 74.26 mmol)、EDC-HCl (4.62 g, 24.13 mmol)及HOBt (3.40 g, 22.28 mmol)，且在相同溫度下攪拌15分鐘。在 $0^{\circ}\text{C}$ 下於氮氣下添加N,O-二甲基羥胺(1.81 g, 18.56 mmol)且在室溫下攪拌16小時。將反應混合物傾倒至冷水(200 mL)中且用乙酸乙酯(200 mL  $\times$  3)萃取。用鹽水(200 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 $\rightarrow$ 1:0作為梯度純化所獲得之粗產物，得到呈黃色固體狀之N-甲氧基-N-甲基-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺(X-1421A4) (3.2 g, 49%)。MS:  $[\text{MH}]^+$  351.02

【0786】 **1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙-1-酮(X-1421A5)**。在 $0^{\circ}\text{C}$ 下向N-甲氧基-N-甲基-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺(X-1421A4) (3.2 g, 9.14 mmol)於THF (32 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加溴化甲基鎂(3.0 M, 於乙醚中) (18.2 mL, 54.85 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物2小時。在 $0^{\circ}\text{C}$ 下用 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液(100 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(200  $\times$  2)萃取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 $\rightarrow$ 2:8作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙-1-酮(X-1421A5) (1.5 g, 54%)。MS:  $[\text{MH}]^+$  305.86

【0787】 **(Z)-1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙-**

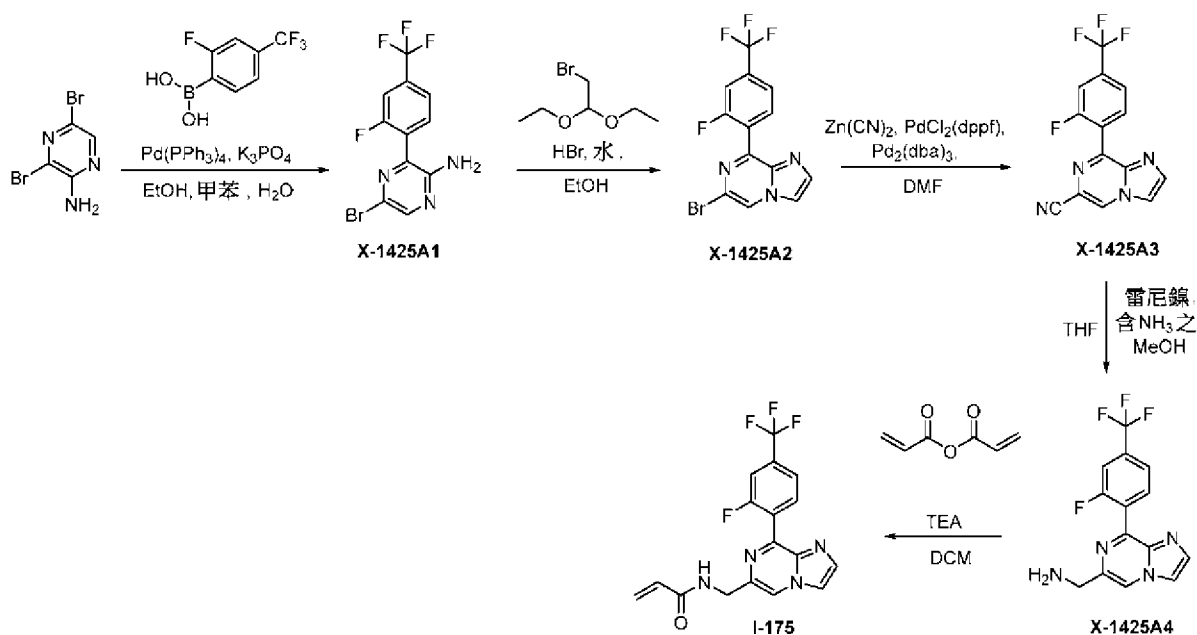
**1-酮肟(X-1421A6)**。在室溫下向1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙-1-酮(X-1421A5) (1.5 g, 4.91 mmol)於乙醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加脛胺鹽酸鹽(0.67 g, 9.83 mmol)及乙酸鈉(1.20 g, 14.75 mmol), 且在70°C下攪拌所得反應混合物1小時。將反應混合物緩慢傾倒至水(50 mL)中, 藉由過濾收集所獲得之沈澱物, 用水(50 mL x 2)洗滌且在高真空下乾燥, 得到呈白色固體狀之(Z)-1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙-1-酮肟(X-1421A6) [1.2 g, (粗製)], 其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: [MH]<sup>+</sup> 320.91。

**【0788】 1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙-1-胺(X-1421A7)**。在室溫下向(Z)-1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙-1-酮肟(X-1421A6) (0.500 g, 1.56 mmol)於甲醇(5 mL)中之攪拌溶液中添加雷尼鎳(約0.500 g)及含氨之甲醇 (7N, 5 mL), 且在帕爾高壓釜中在相同溫度下於200 psi下氫化所得混合物16小時。經矽藻土床過濾反應混合物, 用甲醇(100 mL)洗滌該床且在減壓下濃縮所收集之濾液。藉由中性鋁膠管柱層析, 使用甲醇-DCM = 0:1→1:9作為梯度純化所獲得之粗產物, 得到呈黃色固體狀之1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙-1-胺(X-1421A7) (0.15 g, 13%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 307.06。

**【0789】 N-(1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙基)丙烯醯胺(I-172)**。在0°C下於氮氣下將丙烯酸酐(0.061 g, 0.49 mmol)添加至1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙-1-胺(X-1421A7) (0.15 g, 0.49 mmol)及TEA (0.148 g, 1.47 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中, 且在相同溫度下攪拌所得反應混合物30分鐘。將反應混合物傾倒於水(50 mL)中且用DCM (50 mL x 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之

有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之N-(1-(8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)乙基)丙烯醯胺(I-172) (0.05 g, 28%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.04-9.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.66- 8.84 (d, *J* = 7.20 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.96-7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 6.37-6.32 (m, 1H), 6.14-6.09 (dd, *J* = 17.2, 2.0 Hz, 1H), 5.63-5.60 (dd, *J* = 10.40, 2.0 Hz, 1H), 5.14 (m, 1H), 1.57-1.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 361.2。

**實例1.192. 合成N-((8-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-175)。**



**【0790】 5-溴-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-胺(X-1425A1)。**

在室溫下於氮氣下向3,5-二溴吡嗪-2-胺(5.0 g, 19.76 mmol)於甲苯-乙醇-水混合物(50 mL)中之攪拌溶液中添加磷酸鉀(12.59 g, 59.28 mmol)及(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)硼酸(8.22 g, 39.52 mmol)。將所得混合物脫氣(用氮氣吹掃) 40分鐘，繼而添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.14 g, 0.98 mmol)且在100°C下



加熱所得混合物3小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(1L)稀釋且用乙酸乙酯(500 mL × 3)萃取。用鹽水(500 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷：0:1→2:8作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之5-溴-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-胺(**X-1425A1**) (5.0 g, 75%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 335.9 [MH+2]<sup>+</sup> 337.9。

**【0791】 6-溴-8-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1425A2)**。在室溫下於氮氣下向5-溴-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-胺(**X-1425A1**) (5.0 g, 14.92 mmol)於乙醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(5.04g, 29.85 mmol)，在0°C下添加含HBr之H<sub>2</sub>O (48%) (8.46 g, 104.37 mmol)，且在80°C下加熱所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，緩慢傾倒至水(250 mL)中且用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:0作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之6-溴-8-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(**X-1425A2**) (2.5g, 47%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 360.0 [MH+2]<sup>+</sup> =362.0。

**【0792】 8-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(X-1425A3)**。在室溫下於氮氣下向6-溴-8-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(**X-1425A2**) (1.0 g, 2.78 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加氰化鋅(0.890 g, 6.96 mmol)。將反應混合物脫氣(藉由吹掃氮氣)30分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.111 g, 0.13 mmol)及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.140g, 0.13 mmol)，且在120°C下於微波照射下加熱所得混合物1小

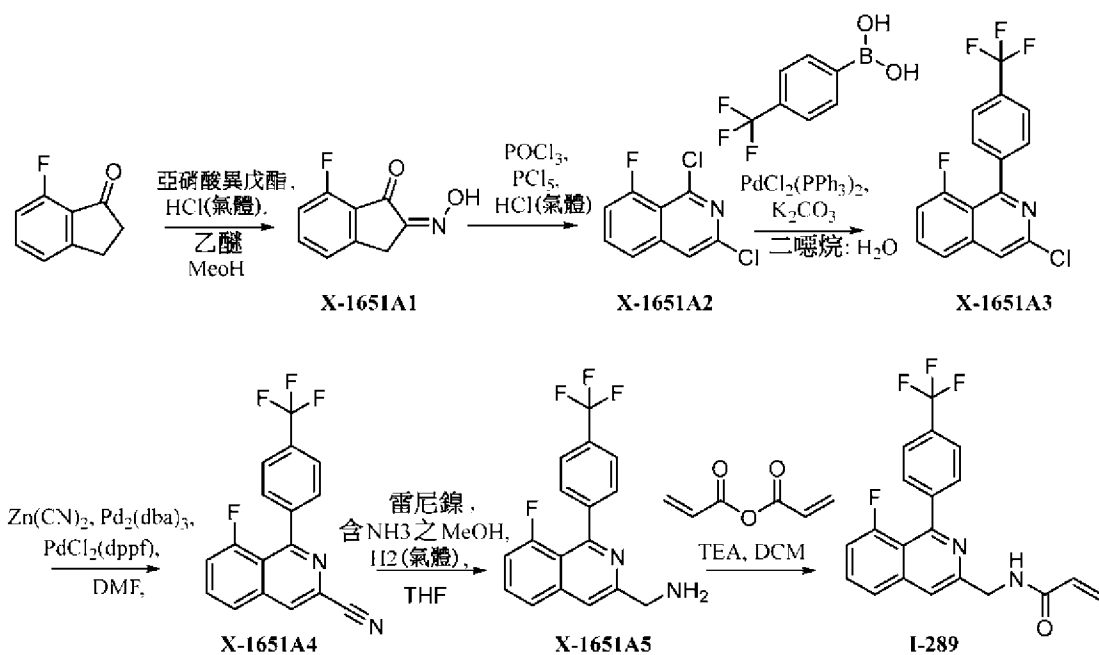
時。將反應混合物冷卻至室溫，緩慢傾倒至水(120 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。進行另一個批次0.5g及一個相同批次(1.0g)且一起完成處理。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:0作為梯度純化粗產物，得到呈棕色固體狀之8-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(**X-1425A3**) (2.5 g，粗物質)。MS: [MH]<sup>+</sup> 307.01。

**【0793】 (8-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺 (**X-1425A4**)**。在室溫下向8-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(**X-1425A3**) (0.400 g，1.30 mmol)於THF (8 mL)中之攪拌溶液中添加雷尼鎳(約0.2 g)及含氨之MeOH (4 mL)，且在帕爾高壓釜中在70°C下於150 psi下氫化所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，經矽藻土床過濾，用MeOH (50mL x 3)洗滌該床且在減壓下濃縮所收集之濾液，得到呈黃色黏性固體狀之(8-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1425A4**) (0.250 g，61%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 310.96。

**【0794】 N-((8-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(**I-175**)**。在0°C下於氮氣下向(8-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1425A4**) (0.200 g，0.64 mmol)於DCM (8 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (0.130 g，1.29 mmol)，繼而添加丙烯酸酐(0.081 g，0.64 mmol)，且在0°C下攪拌反應混合物30分鐘。將反應混合物緩慢傾倒至水(50 mL)中且用DCM (50 mL × 3)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化所得粗物質，得到呈白色固體狀之N-((8-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-

基)甲基)丙烯醯胺(**I-175**) (0.050 g, 20%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.82-8.79 (t, *J*= 5.60 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07-8.04 (t, *J*= 7.20 Hz, 1H), 7.92-7.89 (d, *J*= 10.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79-7.77 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 6.35-6.28 (m, 1H), 6.17-6.12 (dd, *J*= 17.20, 1.60 Hz, 1H), 5.66-5.63 (dd, *J*=10.0, 1.60 Hz, 1H), 4.50-4.49 (d, *J*=5.6 Hz, 2H) MS: [MH]<sup>+</sup> 365.0。

**實例1.193. 合成N-((8-氟-1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-基)甲基)丙烯醯胺(**I-289**)。**



**【0795】 (Z)-7-氟-2-(羥基亞胺基)-2,3-二氫-1H-茛-1-酮 (X-1651A1)。**在0°C下將新鮮製備之甲醇HCl逐滴添加至7-氟-2,3-二氫-1H-茛-1-酮(3.00 g, 20.0 mmol)於乙醚中之溶液中，繼而在氮氣下添加異戊腓(3.5 g, 30.0 mmol)，且在相同溫度下攪拌所得混合物30分鐘。冷卻至室溫後，藉由過濾收集沈澱之固體，用乙醚洗滌，得到呈黃色固體狀之(Z)-7-氟-2-(羥基亞胺基)-2,3-二氫-1H-茛-1-酮(**X-1651A1**) (2.40 g, 68%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: [MH]<sup>+</sup> 179.88。

【0796】 **1,3-二氯-8-氟異喹啉(X-1651A2)**。在0°C下於氮氣下將PCl<sub>5</sub> (4.1 g, 20.1 mmol)添加至(Z)-7-氟-2-(羥基亞胺基)-2,3-二氫-1H-茛-1-酮(X-1651A1) (2.4 g, 13.4 mmol)於POCl<sub>3</sub> (30mL)中之攪拌溶液中，且在60°C下加熱2小時。將反應混合物冷卻至室溫且緩慢傾倒至冰水中。過濾所得沈澱物，且用冷水洗滌殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)且在真空中乾燥，得到呈黃色固體狀之1,3-二氯-8-氟異喹啉(X-1651A2) (1.8 g, 64%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: [MH]<sup>+</sup> 215.88

【0797】 **3-氯-8-氟-1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉(X-1651A3)**。在室溫下於氮氣下向1,3-二氯-8-氟異喹啉(0.650 g, 2.89 mmol)於二噁烷-水混合物(12:2 mL)中之攪拌溶液中依序添加(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(0.460 g, 2.41 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.834 g, 6.046 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.106 g, 0.15 mmol)，且在100°C下加熱所得混合物30分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，將分離之粗物質與相同方式製備之另外一個批次(1.2 g)合併，且藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化合併之粗物質，得到呈白色固體狀之3-氯-8-氟-1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉(X-1651A3) (2.0 g, 62%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 325.85。

【0798】 **8-氟-1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-甲腈(X-1651A4)**。在氮氣下向3-氯-8-氟-1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉(X-1651A3) (1.0 g, 3.07 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加Zn(CN)<sub>2</sub> (2.15 g, 18.46 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.112 g, 0.15 mmol)及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.140 g, 0.15 mmol)，在160°C下於

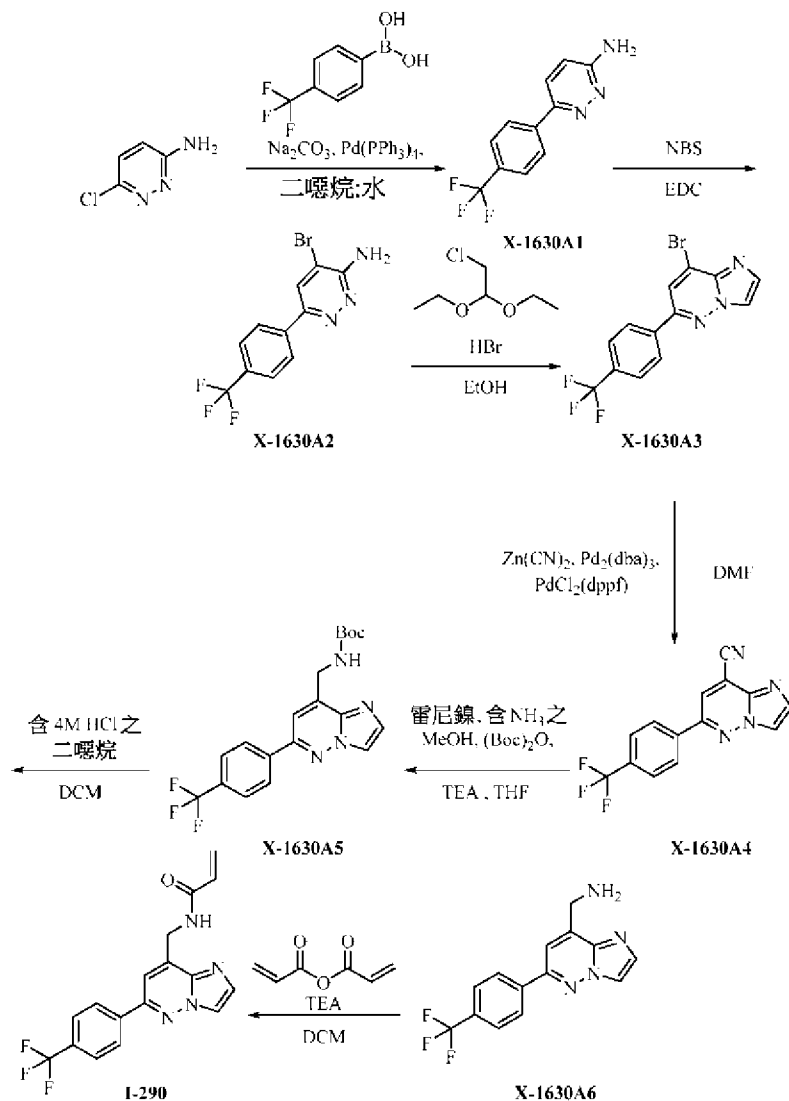
微波中加熱所得混合物45分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，用水(300 mL)稀釋且用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之8-氟-1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-甲腈(**X-1651A4**) (0.5 g, 51%)，將其用於下一步驟。

**【0799】 8-氟-1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-基)甲胺 (X-1651A5)**。在室溫下向8-氟-1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-甲腈(**X-1651A4**) (0.500 g, 1.5 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中依序添加活性雷尼鎳(0.1 g)及甲醇氨(0.1 mL)，在室溫下於H<sub>2</sub>(氣體) 25 psi下氫化所得懸浮液4小時。冷卻至室溫後，經矽藻土過濾反應混合物，用MeOH (100 mL)洗滌殘餘物且在減壓下濃縮所收集之濾液，得到呈灰白色固體狀之8-氟-1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-基)甲胺(**X-1651A5**) [0.250 g, 69% (粗製)]。MS: [MH]<sup>+</sup> 320.99。

**【0800】 N-((8-氟-1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-基)甲基)丙烯醯胺 (I-289)**。在0°C溫度下於氮氣下將丙烯酸酐(0.108 g, 0.85 mmol)添加至8-氟-1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-基)甲胺(**X-1651A5**) (0.250 g, 0.78 mmol)及三乙胺(0.145 g, 1.44 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中。在相同溫度下攪拌反應混合物30分鐘。將反應混合物傾倒於水(50 mL)中且用DCM (50 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。用正戊烷濕磨粗產物，得到呈白色固體狀之N-((8-氟-1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-基)甲基)丙烯醯胺(**I-289**) (0.100 g, 34%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.86-8.84 (t, *J*=6.0, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.86-7.77 (m, 6H), 7.43-7.38 (m, 1H), 6.41-6.35 (m, 1H), 6.20-6.15 (dd, *J*=17.2, 2.4 Hz, 1H), 5.69-5.66 (dd, *J*=10.4, 2.4 Hz, 1H),

4.64-4.63 (d,  $J=6.0$  Hz, 2H)。MS:  $[MH]^+$  375.1。

**實例1.194. 合成N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基)甲基)丙烯醯胺(I-290)。**



**【0801】 6-(4-(三氟甲基)苯基)噻嗪-3-胺(X-1630A1)。**在室溫下向6-氯噻嗪-3-胺(5.0 g, 38.07 mmol)於二噁烷-H<sub>2</sub>O混合物(3:1, 30 mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(13.25 g, 69.7 mmol)及Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12.32 g, 116 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2.23 g, 1.93 mmol)，且在110°C下加熱反應混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(300 mL)稀釋且用乙酸乙酯(300

mL × 3) 萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→4:6作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之6-(4-(三氟甲基)苯基)噻嗪-3-胺(**X-1630A1**) (4.0 g, 43%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 240.0。

**【0802】 4-溴-6-(4-(三氟甲基)苯基)噻嗪-3-胺(X-1630A2)**。在0°C下於氮氣下向6-(4-(三氟甲基)苯基)噻嗪-3-胺(**X-1630A1**) (4.00 g, 16.73 mmol)於二氯乙烷(15 mL)中之攪拌溶液中添加N-溴丁二醯亞胺(5.9 g, 33.47 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物16小時。用水(200 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(300 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→8:2作為梯度純化粗產物，得到呈棕色固體狀之4-溴-6-(4-(三氟甲基)苯基)噻嗪-3-胺(**X-1630A2**) (2.0 g, 37%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 317.9。

**【0803】 8-溴-6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪(X-1630A3)**。在0°C下於氮氣下向4-溴-6-(4-(三氟甲基)苯基)噻嗪-3-胺(**X-1630A2**) (2.0 g, 6.30 mmol)於乙醇(7 mL)中之攪拌溶液中添加2-氯-1,1-二乙氧基乙烷(1.19 g, 12.61 mmol)及含HBr之水(5 mL)，且在80°C下攪拌所得混合物16小時。冷卻至室溫後，用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(250 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→6:4作為梯度純化粗產物，得到呈棕色固體狀之8-溴-6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪(**X-1630A3**) (0.400 g, 19%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 341.8

**【0804】 6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-甲腈(X-**

**1630A4**)。在室溫下向8-溴-6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪(**X-1630A3**) (0.400 g, 1.17 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加氰化鋅 (0.820 g, 7.05 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.042 g, 0.050 mmol) 及 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.053 g, 0.05 mmol)，且在150°C下於微波照射下加熱反應混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→8:2作為梯度純化粗產物，得到呈橙色固體狀之6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-甲腈(**X-1630A4**) (0.21 g, 60%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 289.0。

**【0805】** ((6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1630A5**)。在室溫下於氮氣下向6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-甲腈(**X-1630A4**) (0.210 g, 0.69 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中依序添加甲醇氨(7N, 1 mL)及二碳酸二-三級丁酯(0.300 g, 1.38 mmol)、TEA (1ml)及雷尼鎳(0.160 g, 2.77 mmol)，且在相同溫度下於氣球壓力下氫化所得混合物16小時。經矽藻土床過濾反應混合物，用乙酸乙酯(50 mL)洗滌該床且在減壓下濃縮所收集之濾液。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 6:4→8:2作為梯度純化分離之粗物質，得到呈無色液體狀之((6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1630A5**) (0.15 g, 77%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 393.0。

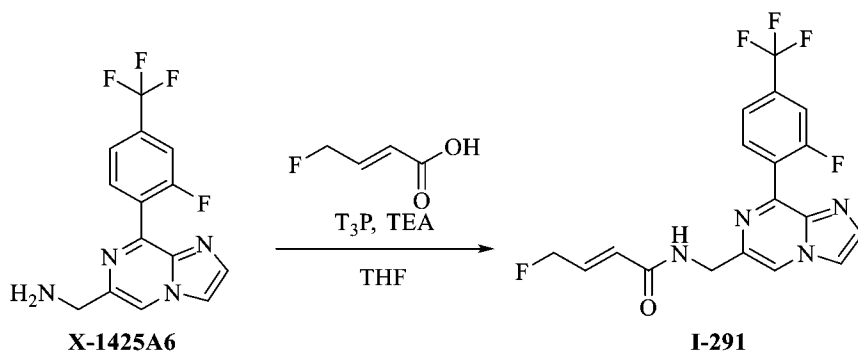
**【0806】** (6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基)甲胺(**X-1630A6**)。在0°C至室溫下於氮氣下向((6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1630A5**) (0.15 g, 0.38 mmol)於



DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加含4M HCl之二噁烷(2.5 mL)，且在室溫下攪拌所得混合物1小時。藉由過濾收集析出之沈澱物，用正戊烷洗滌殘餘物且乾燥，得到呈白色固體狀之(6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基)甲胺(**X-1630A6**) (0.11 g, 98%)。MS:  $[MH]^+$  292.9。

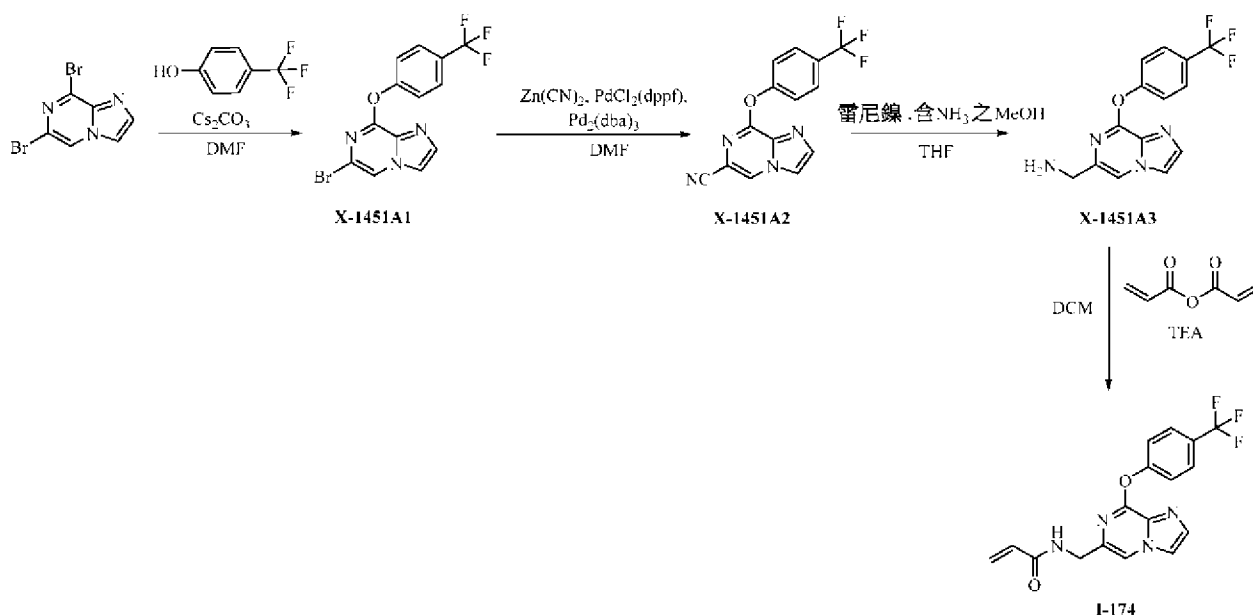
【0807】 **N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基)甲基)丙烯酸醯胺(I-290)**。在0°C下向(6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基)甲胺(**X-1630A5**) (0.110 g, 0.28 mmol)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.085 g, 0.84 mmol)及丙烯酸酐(0.03 g, 0.30 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。用NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→6:4作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之**N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-8-基)甲基)丙烯酸醯胺(I-290)** (0.030 g, 23%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.85-8.86 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.97-7.95 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.42-6.35 (m, 1H), 6.19-6.15 (d, *J*=16.8 Hz, 1H), 5.71-5.68 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.84-4.83 (d, *J*=5.6 Hz, 2H)。MS:  $[MH]^+$  347.1。

**實例1.195. 合成(E)-4-氟-N-((8-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丁-2-烯醯胺(I-291)。**



【0808】向(8-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(0.298 g, 0.960 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加(E)-4-氟丁-2-烯酸(0.100 g, 0.960 mmol)及TEA (0.485 g, 4.80 mmol)。在室溫下攪拌混合物5分鐘，此後逐滴添加T<sub>3</sub>P (0.458 g, 1.44 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物1小時。用水(100 mL)稀釋所得混合物且用二氯甲烷(150 mL × 3)萃取。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水=0:1→7:3作為梯度純化所得粗物質，得到呈灰白色固體狀之(E)-4-氟-N-((8-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丁-2-烯醯胺(I-291) (0.040 g, 11%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.85-8.83 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07-8.04 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.91-7.89 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.79-7.77 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.81-6.71 (m, 1H), 6.27-6.23 (dd, *J*=15.6, 2.0 Hz, 1H), 5.18-5.17 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 5.067-5.063 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 4.50-4.49 (d, *J*=5.6 Hz, 2H) MS: [MH]<sup>+</sup> 397.3。

實例1.196. 合成N-((8-(4-(三氟甲基)苯氧基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-174)。



【0809】 6-溴-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)咪唑并[1,2-a]吡嗪 (X-1451A1)。在室溫下於氮氣下向6,8-二溴咪唑并[1,2-a]吡嗪(0.500 g, 1.82 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉(1.180 g, 3.64 mmol)及4-(三氟甲基)苯酚(0.295 g, 1.82 mmol)，且在相同溫度下攪拌所得混合物1小時。將反應混合物緩慢傾倒至冰水(20 mL)中且藉由過濾收集所得沈澱物。用水洗滌所獲得之殘餘物，在減壓下乾燥粗固體殘餘物，得到呈灰白色固體狀之6-溴-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1451A1) (0.530 g, 82%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: [MH]<sup>+</sup> 357.9。

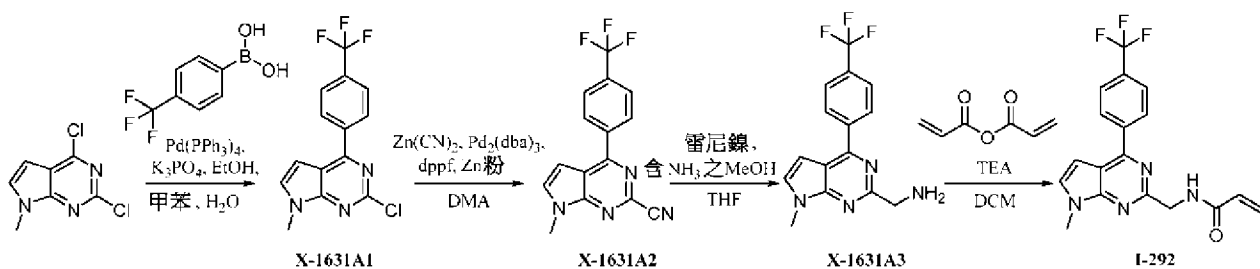
【0810】 8-(4-(三氟甲基)苯氧基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(X-1451A2)。在室溫下於氮氣下向6-溴-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1451A1) (0.450 g, 1.26 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加氰化鋅(0.445 g, 3.79 mmol)。將反應混合物脫氣(藉由吹掃氮氣) 30分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.092 g, 0.12 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.115 g, 0.12 mmol)，且在120°C下於微波照射下加熱所得混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，緩慢傾倒至水(120 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:0作為梯度純化粗產物，得到呈棕色固體狀之8-(4-(三氟甲基)苯氧基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(X-1451A2) (0.300 g, 78%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 304.96。

【0811】 8-(4-(三氟甲基)苯氧基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(X-1451A3)。在室溫下向8-(4-(三氟甲基)苯氧基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(X-1451A2) (0.300 g, 0.98 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加雷

尼鎳(約0.3 g)及氨於MeOH中之溶液(7N, 5 mL), 且在帕爾高壓釜中在60°C下於200 psi下氫化所得混合物3小時。將反應混合物冷卻至室溫, 經矽藻土床過濾, 用MeOH (50 mL x 3)洗滌該床且在減壓下濃縮所收集之濾液, 得到呈黃色固體狀之(8-(4-(三氟甲基)苯氧基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1451A3**) (0.280 g, 92%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 308.91。

**【0812】 N-((8-(4-(三氟甲基)苯氧基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-174)**。在0°C下於氨氣下向(8-(4-(三氟甲基)苯氧基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1451A3**) (0.280 g, 0.90 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (0.275 g, 2.72 mmol), 繼而添加丙烯酸酐 (0.114 g, 0.90 mmol), 且在室溫下攪拌反應混合物10分鐘。將反應混合物緩慢傾倒至水(30 mL)中且用DCM (30 mL x 3)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機萃取物, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析, 使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化所得粗物質, 得到呈白色固體狀之N-((8-(4-(三氟甲基)苯氧基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(**I-174**) (0.090 g, 27%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.61-8.59 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.25-8.21 (d, *J*=14.0 Hz, 2H), 7.84-7.82 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.57-7.54 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.30-6.23 (m, 1H), 6.13- 6.08 (dd, *J*=2.0, 17.2 Hz, 1H), 5.64-5.61 (dd, *J*=10.0, 1.6 Hz, 1H), 4.20-4.19 (d, *J*=5.6 Hz, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 362.92。

**實例1.197. 合成N-((7-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-2-基)甲基)丙烯醯胺(I-292)。**



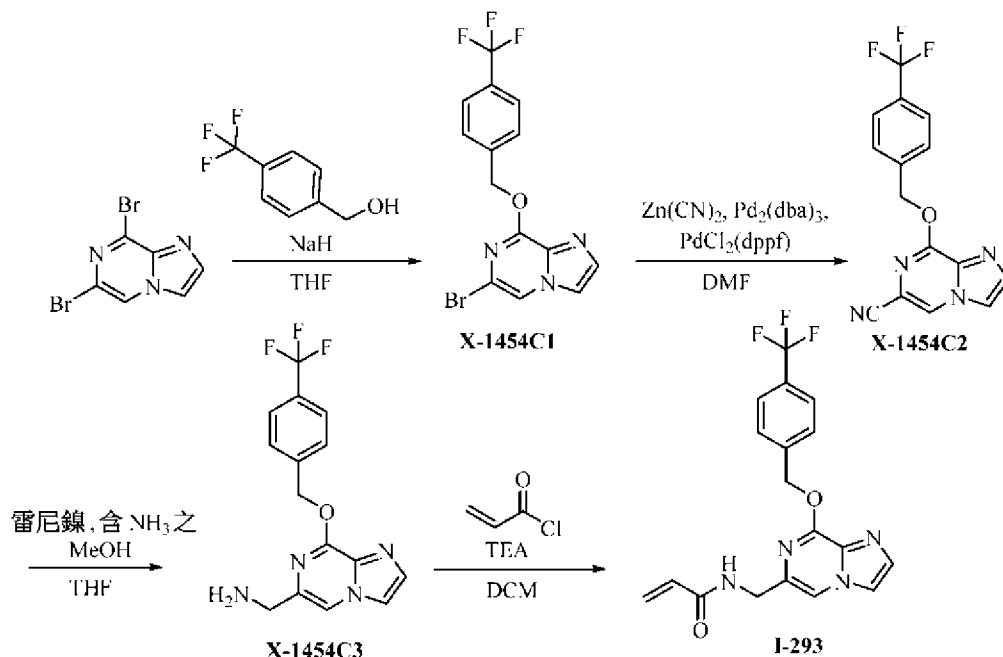
【0813】 2-氯-7-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (X-1631A1)。在室溫下於氮氣下向2,4-二氯-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(3.0 g, 14.9 mmol)於甲苯-水混合物(25:10 mL)、EtOH (10 mL)中之攪拌溶液中依序添加(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(2.83 g, 14.9 mmol)及K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (6.31 g, 29.8 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.863 g, 0.74 mmol)，且在90°C下加熱所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(300 mL)稀釋且用乙酸乙酯(300 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由矽膠急驟管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:9作為溶析液進行純化，得到呈灰白色固體狀之2-氯-7-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(X-1631A1) (3.2 g, 68%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 312.0。

【0814】 N-((7-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲基)丙烯醯胺(I-292)。以與下文對於N-((4-(4-(三氟甲基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲基)丙烯醯胺(I-450)所述之程序類似之方式，以2-氯-7-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(X-1631A1)起始來準備剩餘步驟。

【0815】 N-((7-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲基)丙烯醯胺(I-292)。(0.230 g, 49%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.73-8.70 (t, J=5.2 Hz, 1H), 8.40-8.38 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.95-7.93 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.73-7.72 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.94-

6.93 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 6.46-6.39 (m, 1H), 6.16-6.11 (dd,  $J=17.2, 2.0$  Hz, 1H), 5.65-5.62 (dd,  $J=10.4, 2.0$  Hz, 1H), 4.69-4.67 (d,  $J=5.6$  Hz, 2H) 3.85 (s, 3H)。MS:  $[MH]^+$  361.1。

**實例1.198. 合成N-((8-((4-(三氟甲基)苯基)氧基)咪唑[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-293)。**



**【0816】 6-溴-8-((4-(三氟甲基)苯基)氧基)咪唑[1,2-a]吡嗪(X-1454A1)。**在0°C下於氮氣下向(4-(三氟甲基)苯基)甲醇(2.83 g, 10.83 mmol)於THF (30 mL)中之攪拌溶液中添加NaH (60%分散液, 於礦物油中; 0.380 g, 16.24 mmol)。在相同溫度下攪拌30分鐘後, 添加甲基6,8-二溴咪唑并[1,2-a]吡嗪(3.0 g, 10.80 mmol)添加至反應溶液中且在80°C下攪拌所得混合物1小時。將反應物冷卻至室溫, 用水(150 mL)稀釋且用乙酸乙酯(150 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 0:1→1:9作為梯度純化所獲得之粗產物, 得到呈灰白色固體狀之6-溴-8-((4-(三氟甲基)苯基)氧基)咪唑[1,2-a]吡嗪(X-1454A1) (2.0 g, 49%)。MS:  $[MH]^+$  372.2/374.1

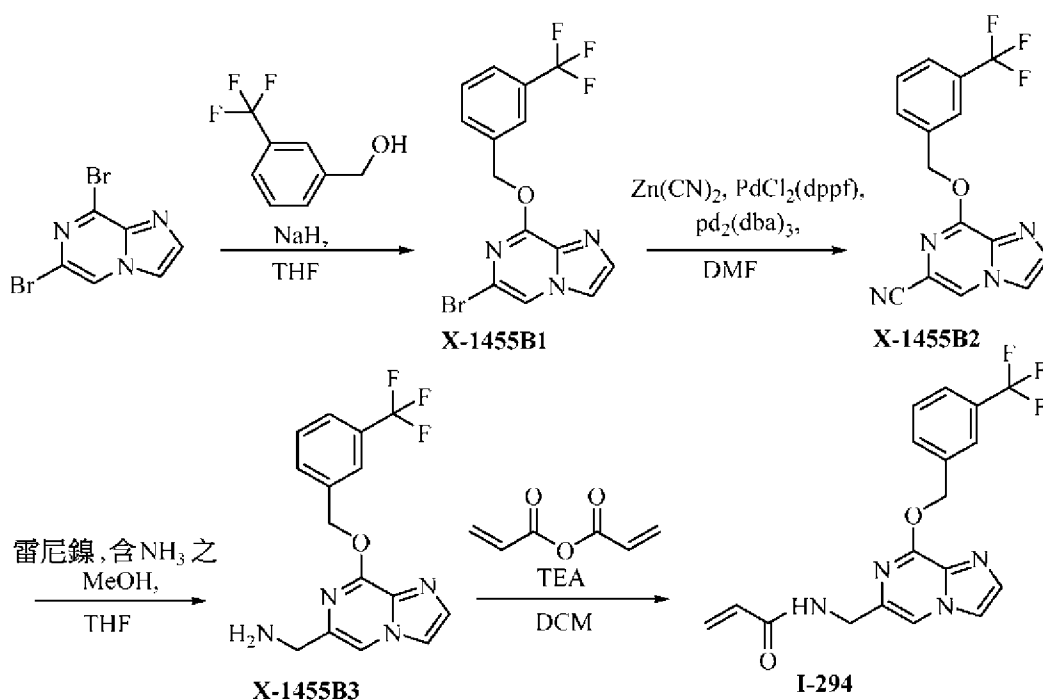
【0817】 **8-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(X-1454A2)**。在室溫下於氮氣下向6-溴-8-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)咪唑[1,2-a]吡嗪(X-1454A1) (2.0 g, 3.65 mmol)於DMF (8 mL)中之攪拌溶液中添加氰化鋅(1.07 g, 9.22 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.337 g, 0.36 mmol)及PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.269 g, 0.37 mmol)，且在120°C下於微波照射下加熱所得懸浮液1小時。冷卻至室溫後，用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 3:7→3:2作為梯度純化分離之粗物質，得到呈黃色固體狀之8-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(X1454A2) (1.0 g, 58%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 318.9。

【0818】 **(8-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲氧胺(X-1454A3)**。在帕爾高壓釜中向8-(4-氟苯基)咪唑[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(X1454A2) (1.0 g, 3.10 mmol)於甲醇(10 mL)中之攪拌溶液中分別添加雷尼鎳(0.300g)及NH<sub>3</sub> (7N, 於甲醇中; 6 mL)，且在60°C下於200 psi下氫化所得混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，經矽藻土床過濾且在真空中濃縮所收集之濾液，得到呈灰白色固體狀之(8-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲氧胺(X-1454A3) (0.250 g, 24%粗物質)。分離之粗物質未經進一步純化即進行下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 322.9。

【0819】 **N-((8-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-293)**。在0°C下於氮氣下向8-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲氧胺(X-1454A3) (0.200 g, 0.62 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中依序添加三甲胺(0.188 g, 1.86 mmol)及丙烯

醯氯(0.078 g, 0.61 mmol)，且在相同溫度下攪拌15分鐘。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL x 2)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-含0.1%甲酸之水作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之N-((8-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-293) (0.080 g, 27%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.61 (br, 1H), 8.11-8.09 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.76 (s, 4H), 7.62 (s, 1H), 6.35-6.28 (m, 1H), 6.16-6.12 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 5.64 (s, 3H), 4.32-4.31(d, *J*=5.6 Hz, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 377.2。

**實例1.199.** 合成N-((8-((3-(三氟甲基)苯甲基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-294)。

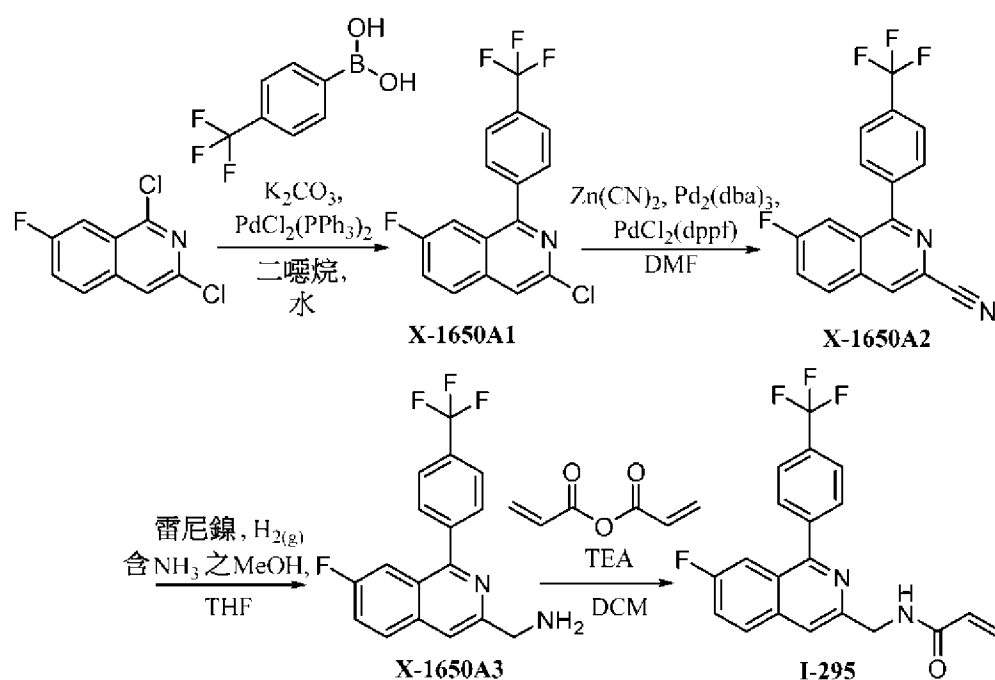


**【0820】** 以與上文對於N-((8-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-293)所述之程序類似之方式製備以下化合物：



N-((8-((3-(三氟甲基)苯基)氧基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺 (**I-294**) (0.040 g, 17%), 呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.65-8.63 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.10-8.09 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.87-7.85 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.74-7.72 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.66-7.64 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.36-6.29 (dd, *J*=17.2 Hz, 10.4 Hz, 1H), 6.17-6.16 (dd, *J*=17.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 5.67-5.66 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.34-4.32 (d, *J*=5.6 Hz, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 377.2。

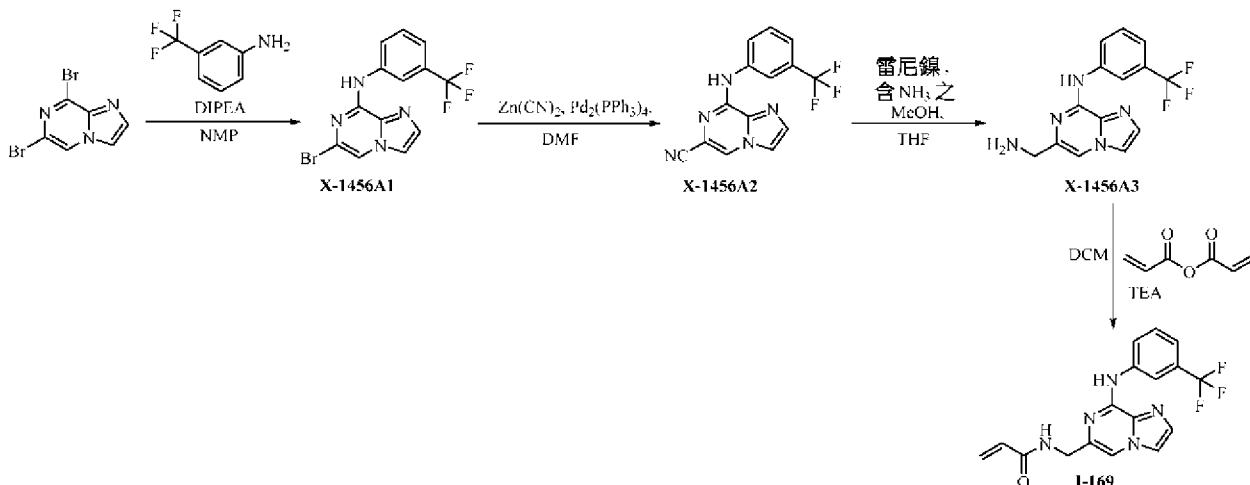
**實例1.200. 合成N-((7-氟-1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-基)甲基)丙烯醯胺(I-295)**



**【0821】** 以與下文對於N-((4-(4-(三氟甲基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲基)丙烯醯胺(**I-450**)所述之程序類似之方式製備以下目標：  
N-((7-氟-1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-基)甲基)丙烯醯胺(**I-295**) (0.07 g, 33%), 呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.85-8.84 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.24-8.21 (m, 1H), 7.97-7.92 (m, 4H), 7.83-7.75 (m, 2H),

7.64-7.62 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.41-6.34 (m, 1H), 6.19-6.14 (dd,  $J=17.2$ , 1.6 Hz, 1H), 5.68-5.65 (dd,  $J=10.0$ , 1.6 Hz, 1H), 4.65-4.66 (d,  $J=5.6$  Hz, 2H)。MS:  $[MH]^+$  375.0。

**實例1.201. 合成N-((8-((3-(三氟甲基)苯基)胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-169)。**



**【0822】 6-溴-N-(3-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(X-1456A1)。**在室溫下於氮氣下將含3-(三氟甲基)苯胺(0.580 g, 3.61 mmol)之NMP (10 mL)及DIPEA (0.931 g, 7.20 mmol)添加至6,8-二溴咪唑并[1,2-a]吡嗪(1.0 g, 3.61 mmol)之攪拌溶液中，且在120°C下於微波照射下攪拌反應混合物30分鐘。冷卻至室溫後，用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 ml × 3)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷5:0→5:0作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之6-溴-N-(3-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(X-1456A1) (0.700 g, 54%)。MS:  $[MH]^+$  356.9。

**【0823】 8-((3-(三氟甲基)苯基)胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(X-1456A2)。**在室溫下於氮氣下向6-溴-N-(3-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(X-1456A1) (0.700 g, 1.56 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液

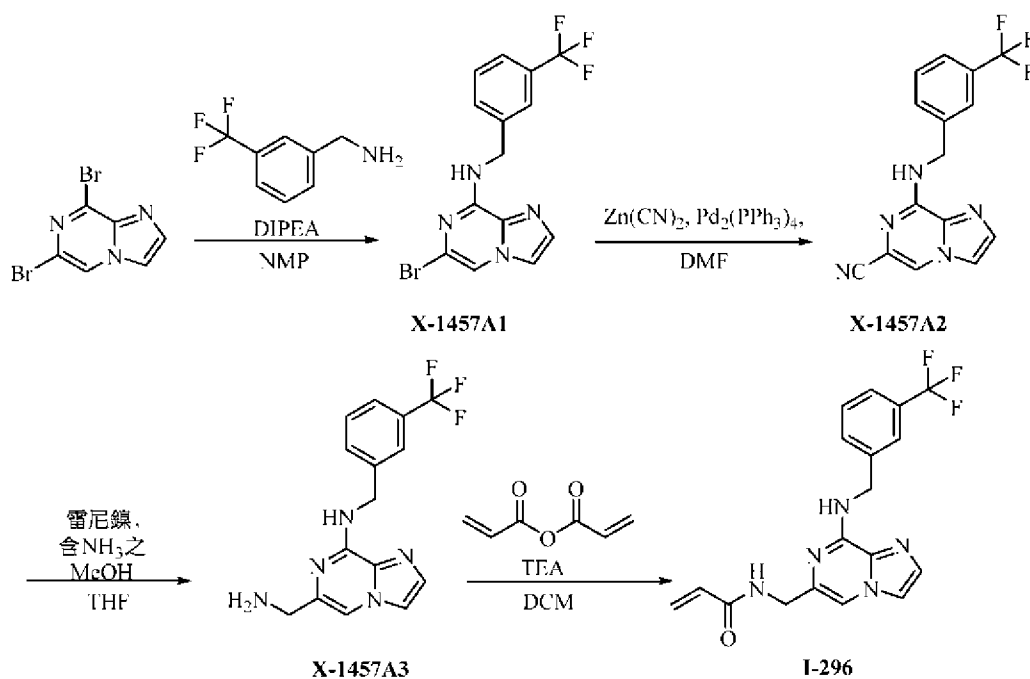
中添加氰化鋅(0.578 g, 94.91 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加Pd<sub>2</sub>(pPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.454 g, 0.39 mmol)，且在120°C下於微波照射下加熱所得懸浮液1小時。冷卻至室溫後，用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷3.7→7.3作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之8-((3-(三氟甲基)苯基)胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(**X-1456A2**) (0.500 g, 67%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 304.0。

**【0824】 6-(胺基甲基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(**X-1456A3**)**。在帕爾高壓釜中向8-((3-(三氟甲基)苯基)胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(**X-1456A2**) (0.400 g, 1.32 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中分別添加雷尼鎳(0.200 g)及NH<sub>3</sub> (7N, 於甲醇中; 3 mL)，且在60°C下於200 psi下氫化所得混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，經矽藻土床過濾且在真空中濃縮所收集之濾液，得到呈灰白色固體狀之6-(胺基甲基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(**X-1456A3**) (0.300 g, 74%)。分離之粗物質未經進一步純化即進行下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 308.0。

**【0825】 N-((8-((3-(三氟甲基)苯基)胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(**I-169**)**。在0°C下於氮氣下向6-(胺基甲基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(**X-1456A3**) (0.300 g, 0.97 mmol)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液中依序添加三甲胺(0.296 g, 2.93 mmol)及丙烯酸酐(0.123 g, 0.57 mmol)，且在相同溫度下攪拌15分鐘。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠

管柱層析，使用乙腈-水3:0→7:0作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之N-((8-((3-(三氟甲基)苯基)胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-169) (0.120 g, 34.02%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.04 (s, 1H), 8.62-8.58 (m, 2H), 8.44-8.42 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53-7.49 (t, *J*=7.6 Hz 1H), 7.32-7.303 (d, *J*=7.6 Hz 1H), 6.32-6.29 (m, 1H), 6.17-6.13(d, *J*=16.8 Hz 1H), 5.65-5.63 (d, *J*=10.4 Hz 1H), 4.34-4.33(d, *J*=5.6 Hz 2H) MS: [MH]<sup>+</sup> 362.0。

**實例1.202.** 合成N-((8-((3-(三氟甲基)苯基)胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-296)。

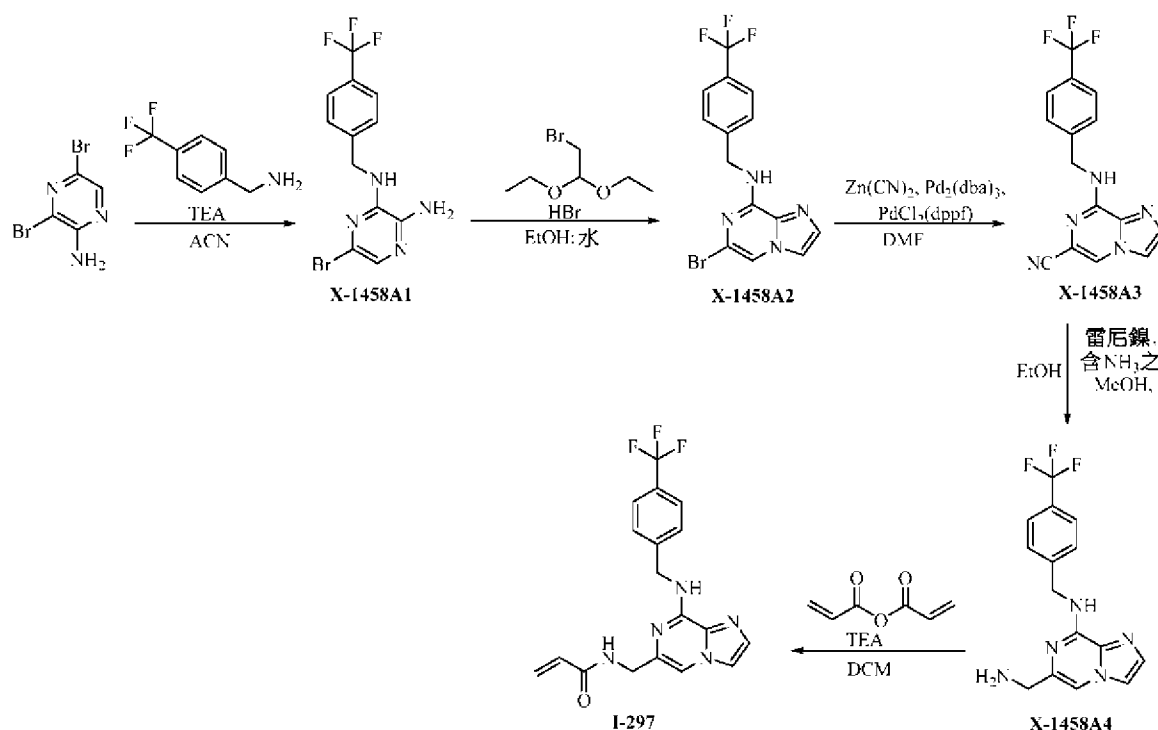


**【0826】** 以與上文對於N-((8-((3-(三氟甲基)苯基)胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-169)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

N-((8-((3-(三氟甲基)苯基)胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-296) (0.090 g, 39%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-

$d_6$ )  $\delta$  8.50-8.47 (t,  $J=5.6$  Hz, 1H), 8.26-8.23 (t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64-7.58 (m, 5H), 7.94 (s, 1H), 6.32-6.25 (dd,  $J=2$  Hz,  $J=17.2$  Hz, 10.4 Hz, 1H), 6.13-6.09 (dd,  $J=17.2$  Hz, 2.0 Hz 1H), 5.63-5.60 (dd,  $J=10.0$  Hz, 2.0 Hz 1H), 4.72-4.71 (d,  $J=6.0$  Hz 2H), 4.18-4.16 (d,  $J=5.6$  Hz 1H); MS:  $[MH]^+$  376.2。

**實例1.203. 合成N-((8-((4-(三氟甲基)苯基)胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-297)。**



**【0827】 6-溴-N<sup>2</sup>-(4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2,3-二胺(X-1458A1)。**在室溫下於氮氣下向3,5-二溴吡嗪-2-胺(X-1458A1) (3.0 g, 11.86 mmol)於ACN (10 mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三氟甲基)苯基)甲氧胺(4.6 g, 26.09 mmol)及TEA (3.5 gm, 35.5 mmol)，且在180°C下於微波照射下加熱所得混合物3小時。將反應混合物冷卻至室溫，緩慢傾倒至水(60 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使

用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:0作為梯度純化粗物質，得到呈白色固體狀之6-溴-N<sup>2</sup>-(4-(三氟甲基)苯甲基)吡嗪-2,3-二胺(**X-1458A1**) (3.0 g, 73%)。

MS: [MH]<sup>+</sup> 346.9。MS: [MH]<sup>2+</sup> 348.8。

**【0828】 6-溴-N-(4-(三氟甲基)苯甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(X-1458A2)**。在室溫下於氮氣下向6-溴-N<sup>2</sup>-(4-(三氟甲基)苯甲基)吡嗪-2,3-二胺(**X-1458A1**) (3.0 g, 8.67 mmol)於EtOH-H<sub>2</sub>O (1:1, 25 mL)中之攪拌溶液中添加2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(3.3 g, 17.34 mmol)於EtOH (30 mL)中之溶液，繼而在0°C下逐滴添加HBr (4.9 mL, 60.70 mmol)，且在80°C下加熱所得混合物24小時。冷卻至室溫後，將反應混合物緩慢傾倒至冰水(120 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:0作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之6-溴-N-(4-(三氟甲基)苯甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(**X-1458A2**) (1.3 g, 41%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 370.9[MH]<sup>2+</sup> 372.8。

**【0829】 8-((4-(三氟甲基)苯甲基)胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(X-1458A3)**。在室溫下於氮氣下向6-溴-N-(4-(三氟甲基)苯甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(**X-1458A2**) (1.3 g, 3.51 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加氰化鋅(1.03 g, 8.78 mmol)。將反應混合物脫氣(藉由吹掃氮氣) 30分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.257 g, 0.35 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.321 g, 0.35 mmol)，且在120°C下於微波照射下加熱所得混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，緩慢傾倒至冰水(120 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 =

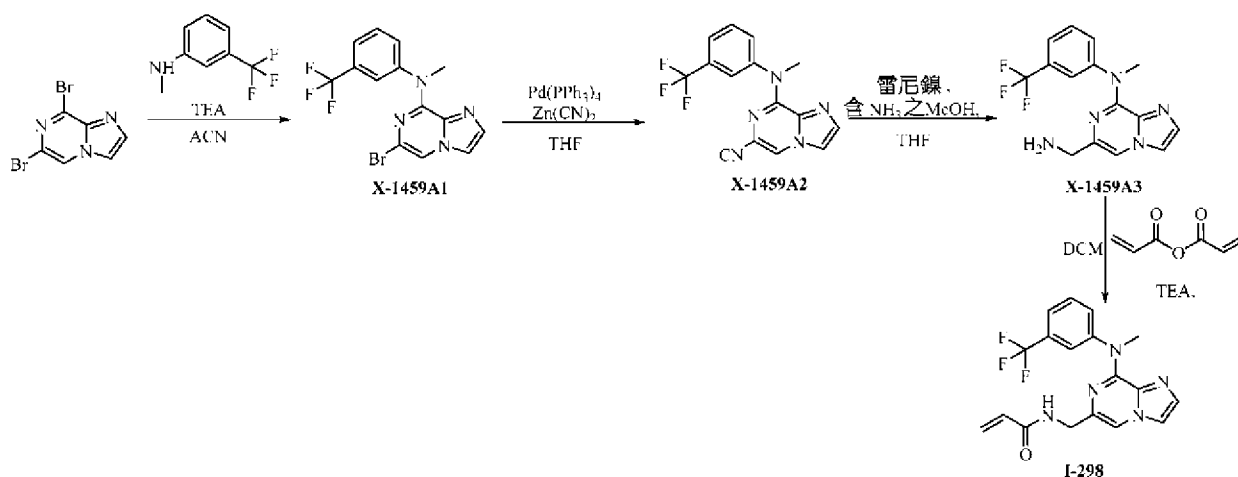
0:1→1:0作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之8-((4-(三氟甲基)苯甲基)胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(**X-1458A3**) (0.850 g, 77%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 317.09。

**【0830】 6-(胺基甲基)-N-(4-(三氟甲基)苯甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(**X-1458A4**)**。在室溫下向8-((4-(三氟甲基)苯甲基)胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(**X-1458A3**) (0.500 g, 1.58 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中分別添加活性雷尼鎳(0.300 g, 5.03 mmol)及NH<sub>3</sub> (7N, 於甲醇中; 5 mL)，且在帕爾高壓釜中在70°C下於200 psi下氫化所得混合物2小時。使反應物達到室溫，經矽藻土床濾出殘餘物，用甲醇洗滌該床且在減壓下濃縮所收集之濾液，得到粗物質，將其用正戊烷(100 mL)濕磨且在高真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之6-(胺基甲基)-N-(4-(三級丁基)苯甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(**X-1458A4**) (0.500 g, 100%)，其未經進一步純化即進行下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 321.9。

**【0831】 N-((8-((4-(三氟甲基)苯甲基)胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(**I-297**)**。在0°C下於氫氣下向6-(胺基甲基)-N-(4-(三氟甲基)苯甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(**X-1458A4**) (0.250 g, 0.778 mmol)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.315 g, 3.11 mmol)，繼而添加丙烯醯氯(0.118 g, 0.93 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。將反應混合物緩慢傾倒至水(30 mL)中且用DCM (30 mL × 3)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化所得粗產物，得到呈白色固體狀之N-((8-((4-(三氟甲基)苯甲基)胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(**I-297**) (0.120 g, 29%)。<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.48-8.45(t,  $J=5.2$  Hz, 1H), 8.24-8.21 (t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.63 7.59 (m, 5H), 7.49 (s, 1H), 6.32-6.25 (dd,  $J=17.2$  Hz, 10.4 Hz, 1H), 6.13-6.09 (dd,  $J=17.2$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 5.63-5.60 (dd,  $J=10.4$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.73-4.71 (d,  $J=6.0$  Hz, 2H), 4.183-4.169 (d,  $J=6.4$  Hz, 2H); MS: [MH]<sup>+</sup> 376.3。

**實例1.204. 合成N-((8-(甲基(3-(三氟甲基)苯基)胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-298)。**



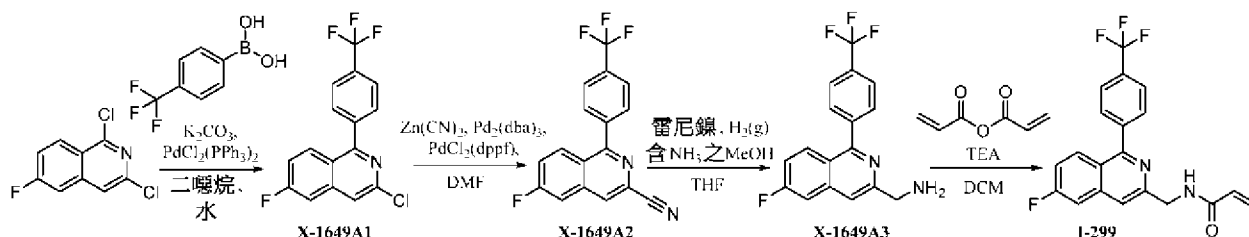
**【0832】** 以與上文對於N-((8-((3-(三氟甲基)苯基)胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-169)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

N-((8-(甲基(3-(三氟甲基)苯基)胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-298) (0.030 g, 18.34%), 呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.59 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.15-6.11 (d,  $J=16$  Hz, 1H), 5.65-5.62 (d,  $J=10.8$  Hz, 1H), 4.28-4.27 (d,  $J=5.6$  Hz, 2H), 3.70 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 376.2。

**實例1.205. 合成N-((6-氟-1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-基)甲基)丙烯醯**



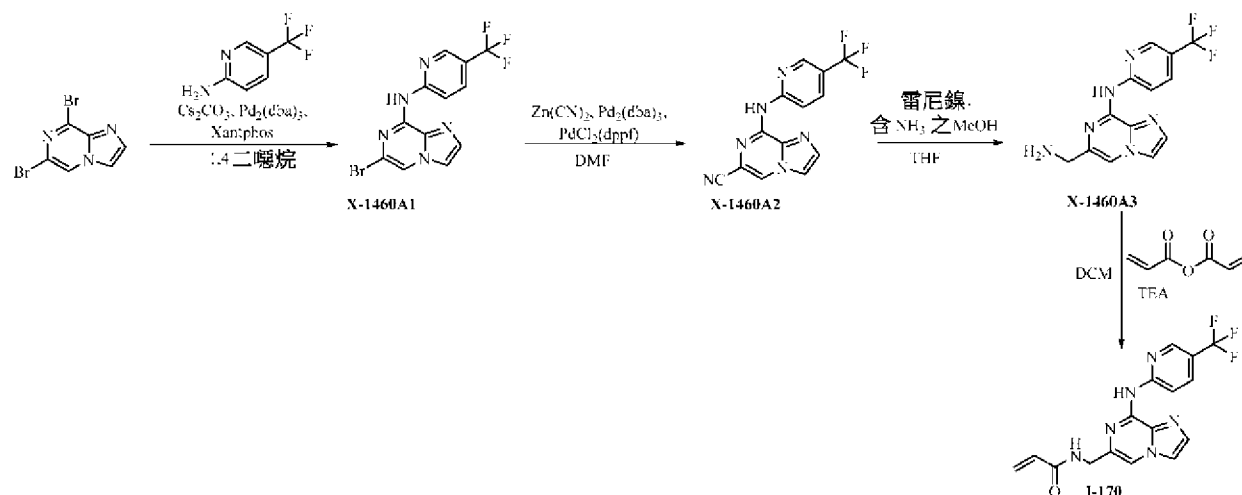
## 胺(I-299)。



【0833】 以與下文對於N-((4-(4-(三氟甲基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲基)丙烯醯胺(I-450)所述之程序類似之方式製備以下目標：

N-((6-氟-1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-基)甲基)丙烯醯胺(I-299) (0.07 g, 30%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.87 (br, 1H), 8.05-8.02 (m, 1H), 7.96-7.89 (m, 5H), 7.76 (s, 1H), 7.54-7.50 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.41-6.35 (m, 1H), 6.19-6.15 (d, *J*=17.2 Hz 1H), 5.68-5.65 (m, *J*=10.0 Hz 1H), 4.64-4.63 (d, *J*=5.2 Hz, 1H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 375.1。

實例1.206. 合成N-((8-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-170)。



【0834】 6-溴-N-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(X-1460A1)。在室溫下於氮氣下向6,8-二溴咪唑并[1,2-a]吡嗪(2.0 g, 7.21 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(1.18 g, 7.21 mmol)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.86 g, 18.05 mmol)及Xanthphos

(0.418 g, 0.72 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 30分鐘，繼而添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.66 g, 0.72 mmol)，且在120°C下於微波照射下加熱反應混合物1小時。冷卻至室溫後，用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷2:8→3:7作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之6-溴-N-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(X-1460A1) (1.8 g, 70%)。MS: [MH+2]<sup>+</sup> 358.0, [MH+2]<sup>2+</sup> 356.0

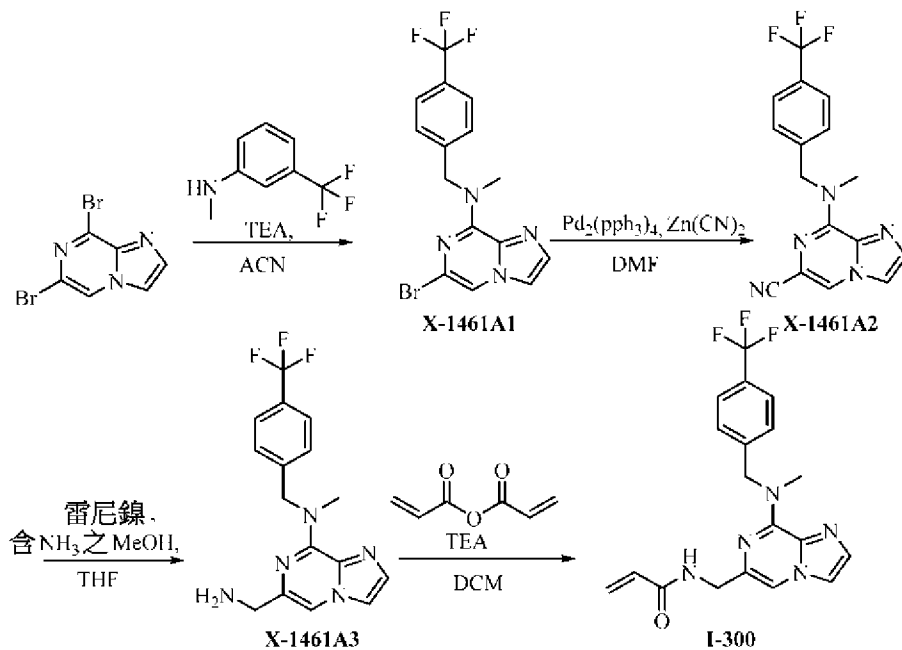
**【0835】 8-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(X-1460A2)**。在室溫下於氮氣下向6-溴-N-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(X-1460A1) (1.8 g, 5.04 mmol)於DMF (20 mL)中之攪拌溶液中添加氰化鋅(1.47 g, 12.60 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 30分鐘，繼而添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.461 g, 0.50 mmol)及PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.368 g, 0.50 mmol)，在180°C下於微波照射下加熱所得懸浮液30分鐘。冷卻至室溫後，用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 5:0→5:0作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之8-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(X-1460A2) (1.2 g, 78%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 305.0。

**【0836】 6-(胺基甲基)-N-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(X-1460A3)**。在帕爾高壓釜中向8-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(X-1460A2) (0.500 g, 1.64 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中分別添加雷尼鎳(0.250 g)及NH<sub>3</sub> (7N, 於甲醇中; 1 mL)，且在60°C下加熱所得混合物3小時。將反應混合物冷卻至室溫，經

矽藻土床過濾且在真空中濃縮所收集之濾液，得到呈灰白色固體狀之6-(胺基甲基)-N-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺 (**X-1460A3**) (0.450 g, 88.82%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 309.04。

**【0837】 N-((8-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯酸醯胺(I-170)**。在0°C下於氮氣下向6-(胺基甲基)-N-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺 (**X-1460A3**) (0.200 g, 0.64 mmol)於DCM (4 mL)中之攪拌溶液中依序添加三乙胺(0.327 g, 3.24 mmol)及丙烯酸酐(0.081 g, 0.64 mmol)，且攪拌10分鐘。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL x 2)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 6:5→3:5作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之N-((8-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯酸醯胺(**I-170**) (0.030 g, 13%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.307 (s, 1H), 8.773-8.751 (d, *J*=8.8 Hz 1H), 8.715 (s, 1H), 8.156-8.102 (m, 3H), 7.702 (s, 1H), 6.377-6.309 (m, 1H), 6.197-6.192 (dd, *J*=2Hz, 1H), 5.679-5.674 (d, *J*=2 Hz, 1H), 4.410-4.395 (d, *J*=6Hz, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 363.0。

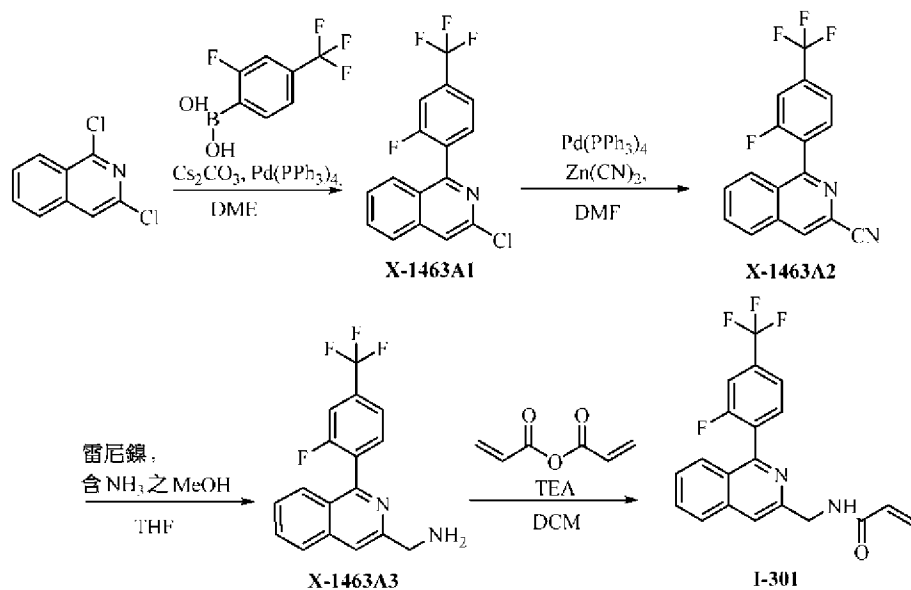
**實例1.207. 合成N-((8-(甲基(4-(三氟甲基)苯基)胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯酸醯胺(I-300)。**



【0838】以與上文對於N-((8-((3-(三氟甲基)苯甲基)胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-169)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

N-((8-(甲基(4-(三氟甲基)苯甲基)胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-300) (0.120 g, 34%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.53 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48-7.66 (m, 3H), 7.50-7.48 (s, 3H), 6.34-6.27 (m, 1H), 6.14-6.10 (d, J=17.2HZ 1H), 5.63-5.56(m, 3H), 4.23-4.22(d, J=5.2HZ 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 390.2。

實例1.208. 合成N-((1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)異噁啉-3-基)甲基)丙烯醯胺(I-301)。



【0839】 3-氯-1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)異喹啉(X-1463A1)。在室溫下向1,3-二氯異喹啉(3.0 g, 15.23 mmol)於DME (20 mL)中之攪拌溶液中添加(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)硼酸(3.8 g, 18.27 mmol)及 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (16.12 g, 45.70 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (1.76 g, 1.52 mmol)，且在 $80^\circ\text{C}$ 下加熱反應混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL  $\times$  3)萃取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機層萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷0:1 $\rightarrow$ 9:9作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之3-氯-1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)異喹啉(X-1463A1) (1.7 g, 34%)。MS:  $[\text{MH}]^+$  326.1。

【0840】 1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-甲腈(X-1463A2)。在室溫下於氮氣下向3-氯-1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)異喹啉(X-1463A1) (0.5 g, 1.54 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加氰化鋅(0.540 g, 4.61 mmol)。將反應混合物脫氣(藉由吹掃氮氣) 30分鐘，繼而添加 $\text{Pd}(\text{pPh}_3)_4$  (0.711 g, 0.61mmol)，在 $160^\circ\text{C}$ 下於微波照射下加熱所得混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，緩慢傾倒至水(40 mL)中且用乙酸乙

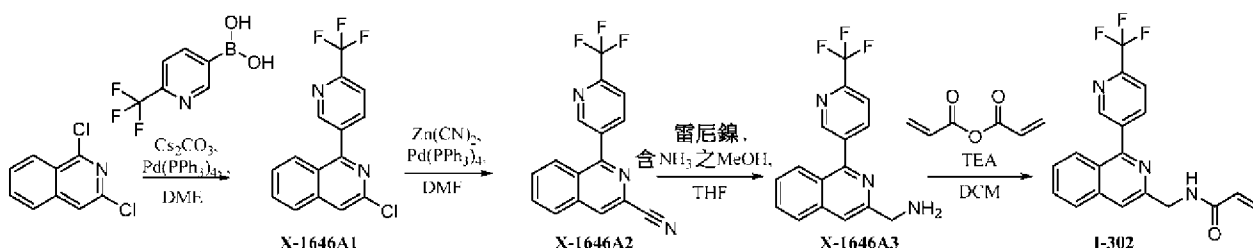
酯(40 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷0.1→9.9作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-甲腈(**X-1463A2**) (0.4 g, 82.39%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 317.0。

**【0841】 (1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-基)甲胺 (X-1463A3)**。在室溫下向1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-甲腈(**X-1463A2**) (0.400 g, 1.26 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中分別添加活性雷尼鎳(0.150 g)及NH<sub>3</sub> (7N, 於甲醇中, 4 mL), 且在帕爾高壓釜中在60°C下於200 psi下氫化所得混合物2小時。使反應物達到室溫，經矽藻土床濾出殘餘物，用甲醇洗滌該床且在減壓下濃縮所收集之濾液，得到粗產物，且在高真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-基)甲胺(**X-1463A3**) (0.350 g, 86%)，其未經進一步純化即進行下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 321。

**【0842】 N-((1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-基)甲基)丙烯醯胺 (I-301)**。在0°C下於氮氣下向(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-基)甲胺(**X-1463A3**) (0.200 g, 0.62 mmol)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.189 g, 1.87 mmol)，繼而添加丙烯酸酐(0.95 g, 0.75 mmol)，且在室溫下於0°C下攪拌反應混合物30分鐘。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用DCM (50 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機層萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷2:8→3:7作為梯度純化所得粗物質，得到呈白色固體狀之N-((1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-基)甲基)丙烯醯胺(**I-301**) (0.060 g, 26%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.84 (s, 1H) 8.09-8.07 (d,

$J=8$  Hz, 1H), 7.94-7.92 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 7.81(s, 4H), 7.66-7.62 (t,  $J=16.4$  Hz, 2H), 6.40 6.34 (q,  $J=27.2$  Hz, 1H), 6.18-6.14 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 5.67-5.65 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 4.64-4.63 (d,  $J=5.2$  Hz, 2H); MS: [MH]<sup>+</sup> 375.2。

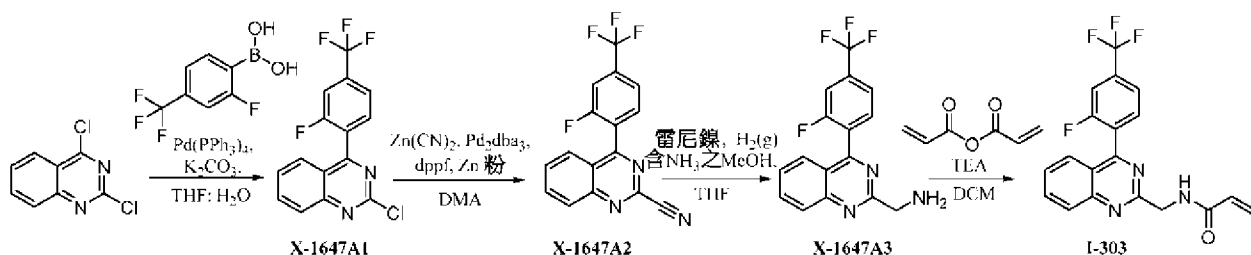
**實例1.209. 合成N-((1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)異喹啉-3-基)甲基)丙烯醯胺(I-302)。**



**【0843】** 以與下文對於N-((4-(4-(三氟甲基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲基)丙烯醯胺(I-450)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

N-((1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)異喹啉-3-基)甲基)丙烯醯胺(I-302) (0.07 g, 30%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.09 (s, 1H), 8.86-8.84 (t,  $J=5.6$  Hz, 1H), 8.44-8.42 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 8.14-8.10 (t,  $J=8.4$  Hz, 2H), 8.00-7.98 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.69-7.65 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 6.42-6.35 (m, 1H), 6.19-6.15 (dd,  $J=17.2, 1.6$  Hz, 1H), 5.68-5.66 (dd,  $J=10.4$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.67-4.66 (d,  $J=5.6$  Hz, 2H) MS: [MH]<sup>+</sup> 358.1

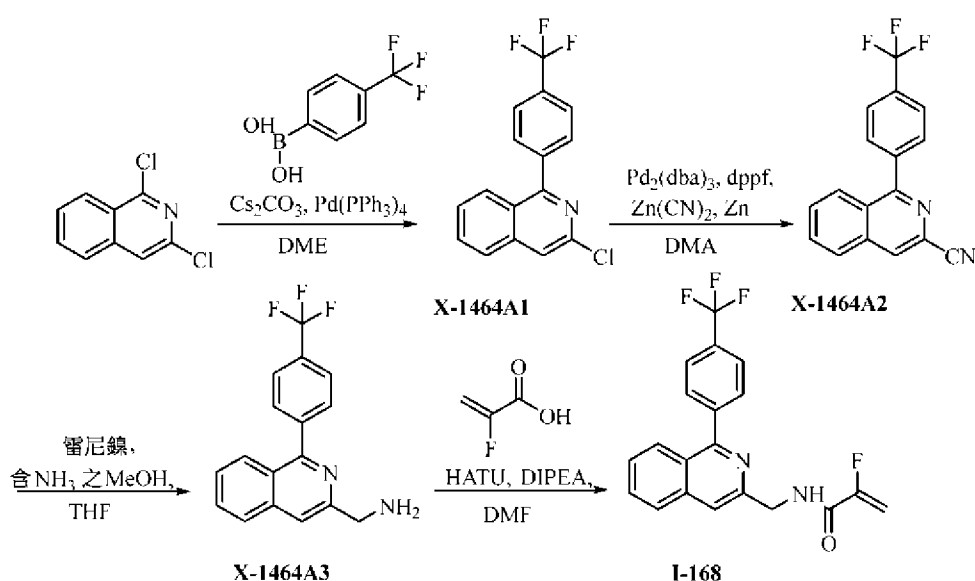
**實例1.210. 合成N-((4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-基)甲基)丙烯醯胺(I-303)。**



【0844】 以與下文對於N-((4-(4-(三氟甲基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]噻啉-2-基)甲基)丙烯醯胺(I-450)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

N-((4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)噻啉-2-基)甲基)丙烯醯胺(I-303) (0.080 g, 27%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.87-8.84 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.10-8.07 (m, 2H), 8.02-8.00 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 7.93-7.86 (m, 2H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 6.44-6.37 (m, 1H), 6.15-6.10 (m, 1H), 5.66-5.63 (dd, *J*=1.6 Hz, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.78-4.76 (d, *J*=6.0 Hz, 2H) MS: [MH]<sup>+</sup> 376.12

實例1.211. 合成2-氟-N-((1-(4-(三氟甲基)苯基)異噻啉-3-基)甲基)丙烯醯胺(I-168)。



【0845】 3-氯-1-(4-(三氟甲基)苯基)異噻啉(X-1464A1)。在室溫下



向1,3-二氯異喹啉(3.0 g, 15.15 mmol)於DME (30 mL)中之攪拌溶液中添加(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)硼酸(3.45 g, 18.18 mmol)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9.87 g, 30.30 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.524 g, 0.45 mmol)，且在80°C下加熱反應混合物5小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機層萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷4:8→5:2作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之3-氯-1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉(**X-1464A1**) (3.5 g, 75%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 307.09。

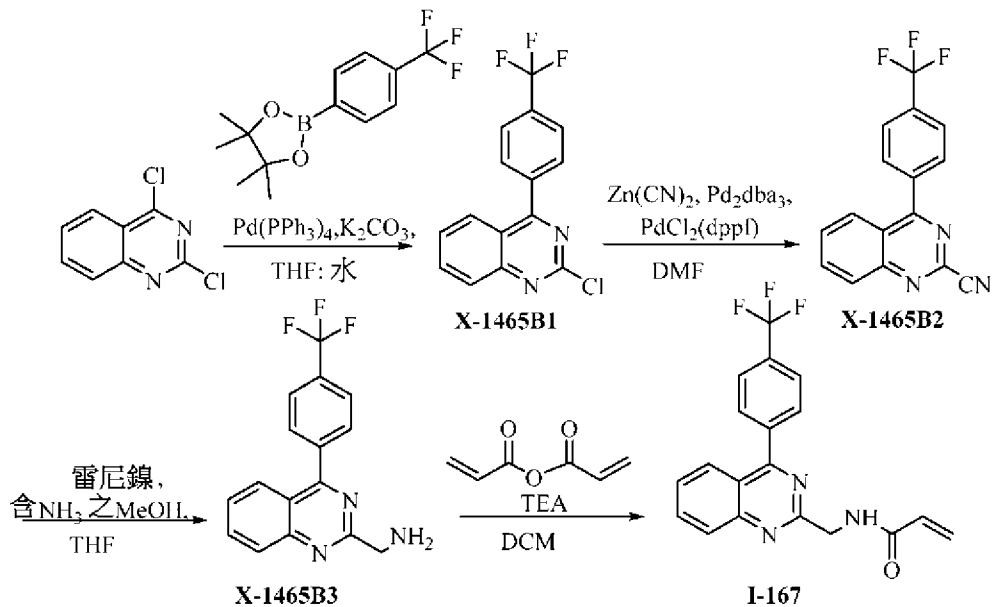
**【0846】 1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-甲腈(X-1464A2)**。在室溫下於氮氣下向3-氯-1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉(**X-1464A1**) (1.5 g, 4.88 mmol)於DMA (10 mL)中之攪拌溶液中添加氰化鋅(0.342 g, 2.93 mmol)及Zn粉(0.634g, 9.76 mmol)。將反應混合物脫氣(藉由吹掃氮氣) 30分鐘，繼而添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1.3 g, 1.46 mmol)及dppf (1.66g, 2.52 mmol)，在130°C下於微波照射下加熱所得混合物1.5小時。將反應混合物冷卻至室溫，緩慢傾倒至水(100 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之萃取物且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷0.1→9.9作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-甲腈(**X-1464A2**) (1.2 g, 82%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 298.9。

**【0847】 (1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-基)甲胺(X-1464A3)**。在室溫下向1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-甲腈(**X-1464A2**) (0.500 g, 1.67 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中分別添加活性雷尼鎳(0.200 g)及NH<sub>3</sub>

(7N，於甲醇中，3 mL)，且在帕爾高壓釜中在60°C下於200 psi下氫化所得混合物2小時。使反應物達到室溫，經矽藻土床濾出殘餘物，用甲醇洗滌該床且在減壓下濃縮所收集之濾液，得到粗產物，且在高真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之(1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-基)甲胺(**X-1464A3**) (0.350 g，69%)，其未經進一步純化即進行下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 303.0。

**【0848】 2-氟-N-((1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-基)甲基)丙烯醯胺(I-168)**。在0°C下於氮氣下向2-氟丙烯酸(0.200 g，2.23 mmol)於DMF (4 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.86 g，6.69 mmol)、HATU (1.27 g，3.34 mmol)及(1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-基)甲胺(**X-1464A3**) (0.33 g，1.12 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物1小時。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。合併有機層萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷0.3→9.7作為梯度純化所得粗產物，得到呈灰白色固體狀之2-氟-N-((1-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-基)甲基)丙烯醯胺(**I-168**) (0.150 g，61%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.25 (s, 1H) 8.10-8.08 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.97-7.89 (m, 1H), 7.82-7.78 (t, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65-7.61 (t, 1H), 5.67 (s, 1H) 5.55 (s, 1H), 5.36-5.35, 5.32-5.31 (dd, *J*=3.2 Hz, *J*=15.6 Hz 2H), 4.66-4.665 (d, *J*=6 Hz, 2H)；MS: [MH]<sup>+</sup> 375.1。MS: [MH]<sup>+</sup> 374.10。

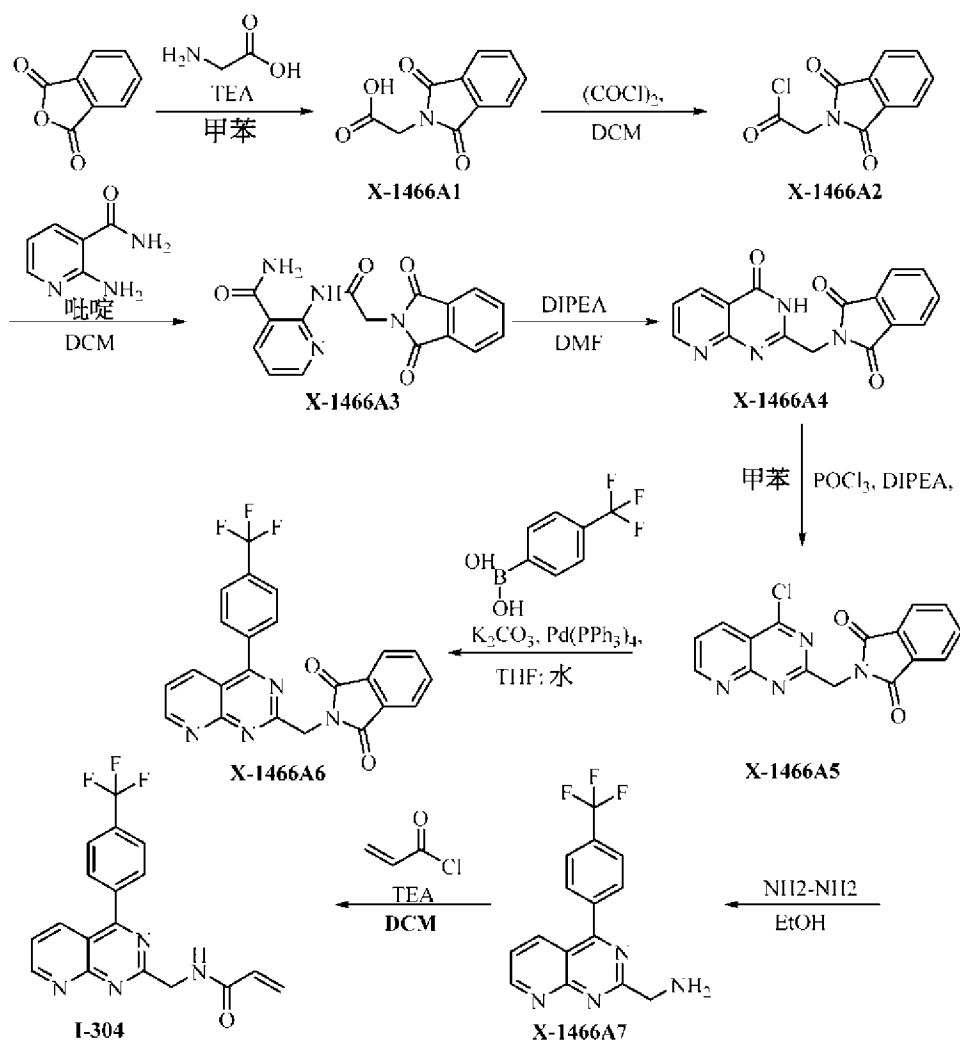
**實例1.212. 合成N-((4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-基)甲基)丙烯醯胺(I-167)。**



【0849】 以與上文對於N-((1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-3-基)甲基)丙烯醯胺(I-301)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

N-((4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-基)甲基)丙烯醯胺(I-167) (0.100 g, 42.44%)，呈灰白色固體狀。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.82 (s, 1H), 8.07-8.00 (m, 7H), 7.74-7.70 (t, 1H), 6.45-6.38 (m, 1H), 6.15-6.11 (d,  $J=17.2$  Hz 1H), 6.65-6.63 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 4.77-4.76 (d,  $J=5.6$  Hz, 1H)。MS:  $[\text{MH}]^+$  358.1。

實例1.213. 合成N-((4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[2,3-d]嘓啶-2-基)甲基)丙烯醯胺(I-304)



【0850】 2-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)乙酸(X-1466A1)。在室溫下於氮氣下向異苯并呋喃-1,3-二酮(23.6 g, 159.45 mmol)於甲苯(60 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(20 mL)及甘胺酸(10.0 g, 133.33 mmol)，且在110°C下加熱所得混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫，將反應混合物緩慢傾倒至冰水(500 mL)中且用乙酸乙酯(500 mL × 3)萃取。用1N HCl水溶液(150 mL)洗滌所收集之有機物，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且在真空中濃縮，得到呈灰白色固體狀之2-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)乙酸(X-1466A1) (28.0 g, 定量；粗物質)。MS:  $[\text{MH}]^-$  203.6。

【0851】 2-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)乙醯氯(X-1466A2)。在0°C下於氮氣下向2-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)乙酸(X-1466A1) (3.0

g, 14.60 mmol)於DCM (30 mL)中之攪拌溶液中添加草醯氯(2.8 g, 21.95 mmol)且攪拌1小時。在減壓下於氮氣下濃縮反應混合物，得到呈淺黃色油狀之2-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)乙醯氯(**X-1466A2**) (3.0 g, 定量；粗物質)。MS: [MH]<sup>-</sup> 222.7。

【0852】 2-(2-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)乙醯胺基)菸鹼醯胺(**X-1466A3**)。在0°C下於氮氣下向2-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)乙醯氯(**X-1466A2**) (3.0 g, 13.45 mmol)於DCM (30 mL)中之攪拌溶液中添加(3.2 g, 40.35 mmol)及2-胺基菸鹼醯胺(1.8 g, 13.45 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物1小時，在此期間沈澱出固體。過濾反應混合物，用水洗滌固體沈澱物且在真空中乾燥，得到呈灰白色固體狀之2-(2-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)乙醯胺基)菸鹼醯胺(**X-1466A3**) (2.0 g, 45.97%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 325.10。

【0853】 2-((4-側氧基-3,4-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲基)異吡啶啉-1,3-二酮(**X-1466A4**)。在室溫下向2-(2-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)乙醯胺基)菸鹼醯胺(**X-1466A3**) (2.0 g, 3.08 mmol)於DMF (6 mL)中之攪拌溶液中添加二異丙基乙胺(1.2 g, 9.25 mol)。在130°C下加熱反應混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋且沈澱出產物。過濾固體產物且在真空中乾燥，得到呈灰白色固體狀之2-((4-側氧基-3,4-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲基)異吡啶啉-1,3-二酮(**X-1466A4**) (1.0 g, 53.0%；粗物質)。MS: [MH]<sup>+</sup> 307.0。

【0854】 2-((4-氯吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲基)異吡啶啉-1,3-二酮(**X-1466A5**)。在0°C下向2-((4-側氧基-3,4-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲基)異吡啶啉-1,3-二酮(**X-1466A4**) (1.0 g, 1.63 mmol)於甲苯(5 mL)中

之攪拌溶液中添加二異丙基乙胺(0.6 g, 4.90 mmol)及POCl<sub>3</sub> (0.5 g, 3.26 mmol)。在70°C下加熱反應混合物16小時。冷卻至室溫後，將反應混合物傾倒至冰水(200 mL)中，用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液鹼化(pH約7-8)且用乙酸乙酯(50 ml × 3)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之2-((4-氯吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮(X-1466A5) (0.8 g, 80%；粗物質)。MS: [MH]<sup>+</sup> 325.3。

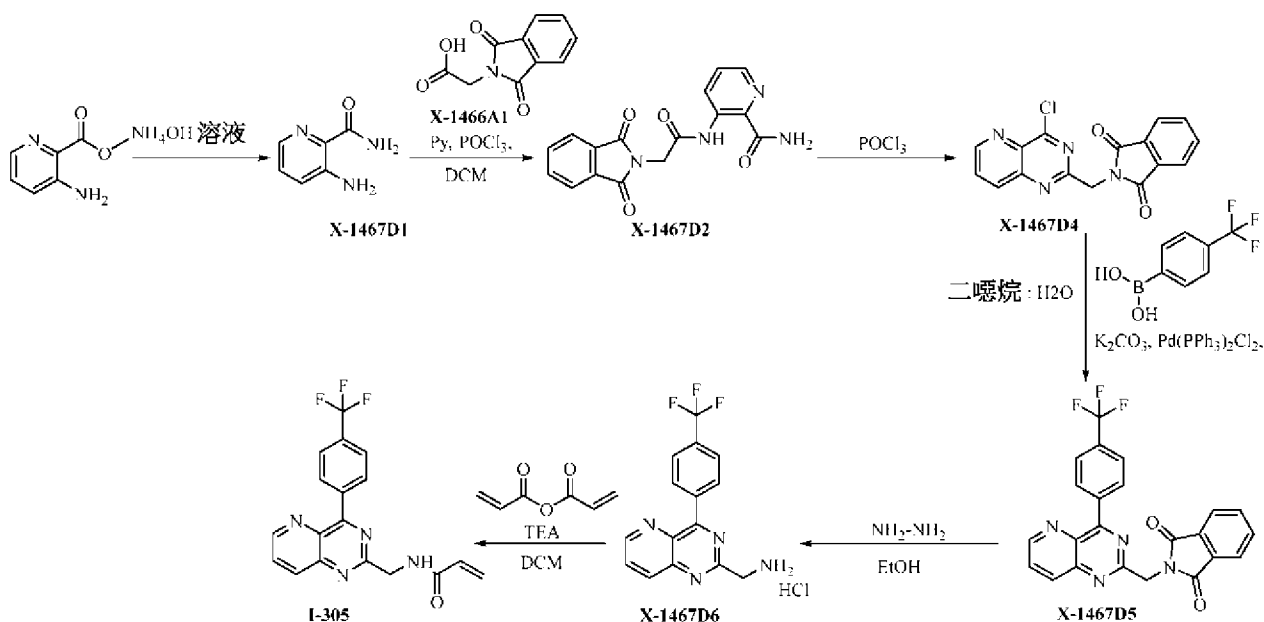
【0855】 2-((4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮(X-1466A6)。在室溫下向2-((4-氯吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮(X-1466A5) (0.800 g, 2.47 mmol)於THF-水混合物(5:1.5, 7mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(0.457 g, 2.40 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.766 g, 5.55 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.106 g, 0.09 mmol)，且在110°C下加熱所得混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。合併有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:1→3:2作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之2-((4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮(X-1466A6) (0.6 g, 60%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 434.9。

【0856】 (4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲胺(X-1466A7)。在室溫下向2-((4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮(X-1466A6) (0.400 g, 0.92 mmol)於EtOH (5 mL)中之攪拌溶液中添加NH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (0.090 g, 1.84 mmol)，且在80°C下加熱所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，用EtOH (50 mL)稀

釋且經巴克納漏斗過濾。在減壓下濃縮濾液，且藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 3:7→1:1作為梯度純化粗物質，得到呈灰白色固體狀之(4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲胺(X-1466A7) (0.100 g, 35%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 305.3。

**【0857】 N-((4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲基)丙烯醯胺(I-304)**。在0°C下向(4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲胺(X-1466A7) (0.100 g, 0.32 mmol)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.096 g, 0.98 mmol)及丙烯醯氯(0.04 g, 0.39 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。用NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC，使用乙腈-水 = 1:9→3:7作為梯度純化粗物質，得到呈灰白色固體狀之N-((4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲基)丙烯醯胺(I-304) (0.012 g, 10%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.30-9.29 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.92-8.89 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.50-8.48 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 4H), 7.75-7.72 (dd, *J*=12.4,4.4 Hz, 1H), 6.48-6.41 (m, 1H), 6.16-6.11 (dd, *J*=17.2,1.6 Hz, 1H), 5.69-5.66 (dd, *J*=17.2,1.6 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup>359.0。

**實例1.214. 合成N-((4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲基)丙烯醯胺(I-305)。**



【0858】 3-胺基吡啶醯胺(X-1467D1)。在帕爾高壓釜中將3-胺基吡啶甲酸甲酯(20.0 g, 65.76 mmol)於氨水溶液(150 mL)中之懸浮液在70°C下加熱16小時。經布氏漏斗過濾所獲得之固體沈澱物，用水(300 mL)洗滌固體殘餘物且在高真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之3-胺基吡啶醯胺(X-1467D1) [13.7 g, 76% (粗製)]。MS:  $[\text{MH}]^+$  137.9。

【0859】 3-(2-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)乙醯胺基)吡啶醯胺(X-1467D2)。在0°C下於氮氣下向3-胺基吡啶醯胺(X-1467D1) (11.8 g, 86.13 mmol)及2-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)乙酸(X-1467A1) (17.6 g, 86.13 mmol)於DCM (118 mL)中之攪拌懸浮液中依序添加吡啶(68.04 g, 861.31 mmol)及 $\text{POCl}_3$  (26.4 g, 172.26 mmol)，且在室溫下攪拌1小時。經布氏漏斗過濾反應混合物，用DCM (50 mL)洗滌殘餘物且在真空下乾燥。用甲醇-二氯甲烷(0.5:9.5)濕磨由此獲得之固體產物且在真空下乾燥，得到呈白色固體狀之3-(2-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)乙醯胺基)吡啶醯胺(X-1467D2) [13.0 g, 46% (粗製)]。MS:  $[\text{MH}]^+$  324.8。

【0860】 2-((4-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲基)異吡啶啉-1,3-二酮



(**X-1467D4**)。將3-(2-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)乙醯胺基)吡啶醯胺(**X-1467D2**) (12.0 g, 29.5 mmol)於POCl<sub>3</sub> (150 mL)中之攪拌溶液在100°C下加熱16小時。反應完成後，在劇烈攪拌下將反應混合物緩慢傾倒至碎冰中。經布氏漏斗過濾沈澱之固體產物且用冷水洗滌直至濾液之pH為中性。真空乾燥固體產物，得到呈棕色固體狀之2-((4-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲基)異吡啶啉-1,3-二酮(**X-1467D4**) (7.0 g, 58%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 324.8。

**【0861】 2-((4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲基)異吡啶啉-1,3-二酮(X-1467D5)**。向2-((4-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲基)異吡啶啉-1,3-二酮(**X-1467D4**) (3 g, 9.25 mmol)於1,4-二噁烷-水混合物(5:1; 36 mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(3.5 g, 18.5 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.83 g, 27.77 mmol)，且將所得懸浮液用氮氣脫氣30分鐘。向反應混合物中添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.650 g, 0.92 mmol)，且將反應混合物加熱至100°C持續2小時。用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(70 mL x 3)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機層且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:9→1:4作為梯度純化所得粗物質，得到呈灰白色固體狀之2-((4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲基)異吡啶啉-1,3-二酮(**X-1467D5**) (4.0 g, 50%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 434.09。

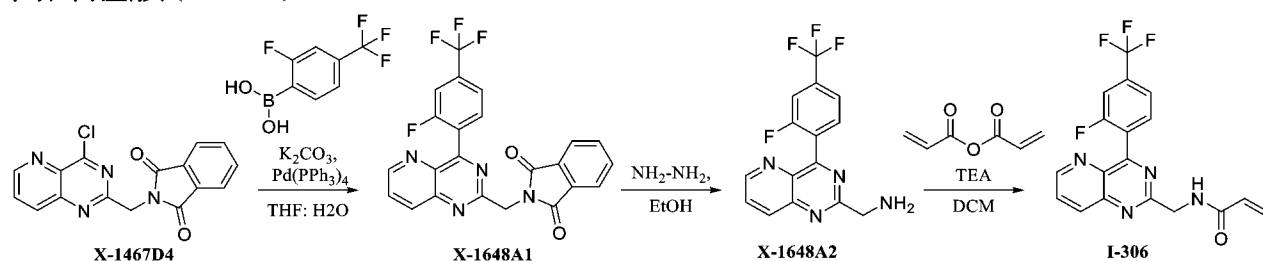
**【0862】 (4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲胺鹽酸鹽(X-1467D6)**。在室溫下向含2-((4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲基)異吡啶啉-1,3-二酮(**X-1467D5**) (4.0 g, 9.86 mmol)之乙醇(80 mL)中添加水合肼(1.38 g, 27.64 mmol)，且在70°C下加熱所得混合物

2小時。經布氏漏斗過濾反應混合物，用乙醇洗滌殘餘物且在減壓下濃縮合併之濾液，得到(4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲胺[3.5 g (粗製)]。在0°C下向含此粗物質之DCM (35 mL)中添加含4M HCl之二噁烷(10 mL)，且在相同溫度下攪拌反應混合物30分鐘。經布氏漏斗過濾反應物質，用DCM (50 mL)洗滌固體物質且在真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之(4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲胺鹽酸鹽(**X-1467D6**) (3 g，定量；粗物質)。不支持LCMS。粗物質未經純化即進行下一步驟。

**【0863】 N-((4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲基)丙烯酸醯胺(I-305)**。在0°C下向(4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲胺鹽酸鹽(**X-1467D6**) (3.0 g，9.86 mmol)於DCM (60 mL)中之攪拌懸浮液中添加三乙胺(6.8 mL，49.34 mmol)。在相同溫度下攪拌15分鐘後，添加丙烯酸酐(0.124 g，9.86 mmol)且在室溫下攪拌2小時。用水(100 mL)稀釋反應混合物且用二氯甲烷(100 x 3 mL)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用甲醇-二氯甲烷 = 0:1→1:1作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈淺黃色固體狀之N-((4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲基)丙烯酸醯胺(**I-305**) (1.8 g，57%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.14-9.13 (m, 1H), 8.89-8.86 (t, *J*= 5.6 Hz, 1H), 8.50-8.47 (m, 3H), 8.06-8.03 (m, 1H), 7.98-7.96 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.47-6.41 (m, 1H), 6.18-6.13 (dd, *J*= 17.2, 2 Hz, 1H), 5.68-5.65 (dd, *J*= 10.4, 2 Hz, 1H), 4.842-4.827 (d, *J*= 6, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 359.0。

**實例1.215. 合成N-((3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)**

丙烯醯胺(I-306)。



【0864】 上文及實例1.214提供2-((4-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮(X-1467D4)之合成。

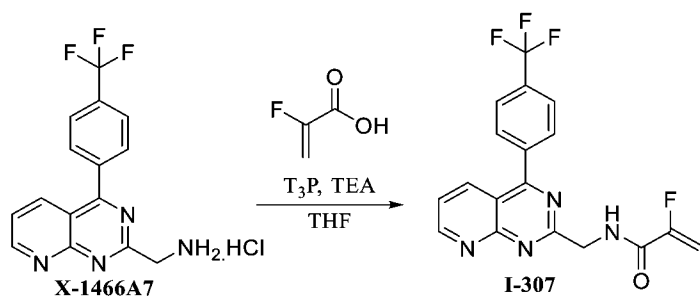
【0865】 2-((4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮(X-1648A1)。在室溫下於氮氣下向2-((4-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮(X-1467D4) (0.600 g, 1.85 mmol)於THF-水混合物(6:1 mL ; 15 mL)中之攪拌溶液中依序添加(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)硼酸(0.770 g, 3.7 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.766 g, 5.55 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加Pd(pph<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.213 g, 0.18 mmol)，在100°C下加熱所得混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由矽膠急驟管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→3:7作為溶析液進行純化，得到呈白色固體狀之2-((4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮(X-1648A1) (0.300 g, 35%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 453.0。

【0866】 (4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲胺(X-1648A2)。在室溫下將水合肼(0.116 g, 2.32 mmol)添加至2-((4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮(X-1648A1) (0.350 g, 0.77 mmol)於乙醇(4 mL)中之攪拌溶液中，且在

70°C下加熱所得混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之粗物質(4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲胺(**X-1648A2**) (0.330 g，定量；粗物質)。  
MS: [MH]<sup>+</sup> 322.9

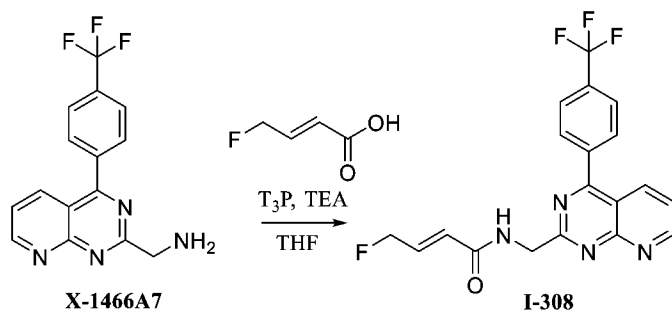
**【0867】 N-((4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲基)丙烯酸醯胺(I-306)**。在0°C溫度下於氮氣下將丙烯酸酐(0.089 g，0.71 mmol)添加至(4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲胺(**X-1644A2**) (0.230 g，0.71 mmol)及三乙胺(0.364 g，2.13 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中，且在相同溫度下攪拌30分鐘。將反應混合物傾倒於水(50 mL)中且用DCM (25 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→2:3 作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之N-((4-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲基)丙烯酸醯胺(**I-306**) (0.100 g，37%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.079-9.072 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.90-8.88 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 8.53-8.51 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.95-7.93 (m, 2H), 7.84-7.82 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.45-6.38 (m, 1H), 6.16-6.12 (dd, *J*=17.6, 1.6 Hz, 1H), 5.67-5.64 (dd, *J*=10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.84-4.76 (d, *J*=6.0 Hz, 2H) MS: [MH]<sup>+</sup> 376.9。

**實例1.216. 合成2-氟-N-((4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲基)丙烯酸醯胺(I-307)。**



【0868】 在室溫下於氮氣下向2-氟丙烯酸(1.68 g, 18.7 mmol)及(4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲胺鹽酸鹽(1.90 g, 6.25 mmol)於THF (25 mL)中之溶液中依序添加TEA (3.72 g, 36.88 mmol)及T<sub>3</sub>P (5.96 g, 9.37 mmol), 且在80°C下攪拌所得反應混合物2小時。用水(200 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(200 mL x 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析, 使用乙腈-含0.1% FA之水 = 0:1→3:7作為梯度純化所獲得之粗物質, 得到呈灰白色固體狀之2-氟-N-((4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲基)丙烯醯胺(I-307) (1.03 g, 43%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.31-9.30 (dd, *J*=4.4, 2.0 Hz, 1H), 9.24-9.21 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 8.52-8.49 (dd, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 4H), 7.77-7.74 (m, 1H), 5.67-5.54 (dd, *J*=48.0, 3.6 Hz, 1H), 5.38-5.33 (dd, *J*=3.2 Hz, *J*=15.6 Hz, 1H), 4.83-4.81 (d, *J*=6.0 Hz, 1H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 377.4

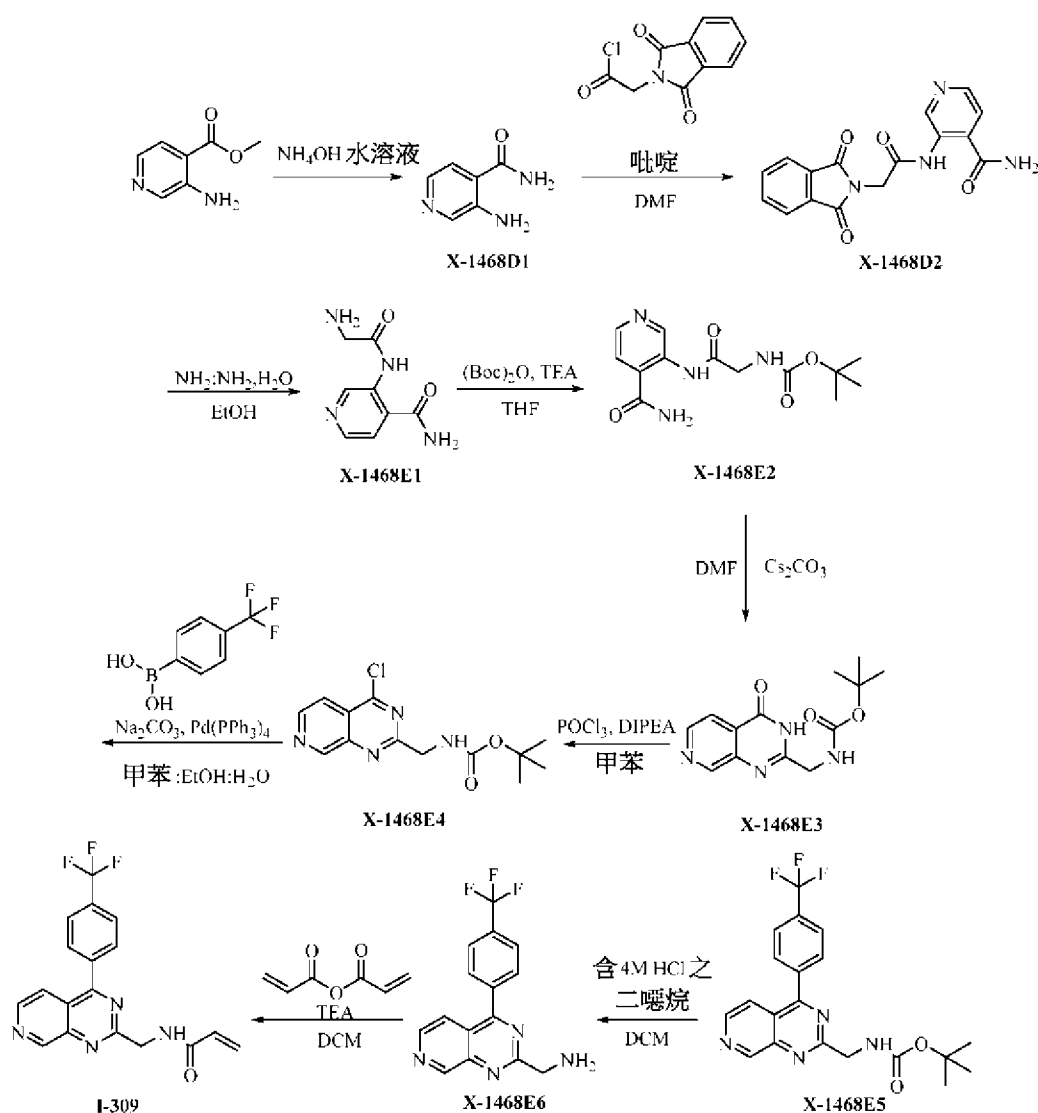
實例1.217. 合成(E)-4-氟-N-((4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲基)丁-2-烯醯胺(I-308)。



【0869】 以與上文對於2-氟-N-((4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲基)丙烯醯胺(I-307)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(E)-4-氟-N-((4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲基)丁-2-烯醯胺(I-308) (0.025 g, 7%)，呈黃色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.31-9.30 (dd, *J*=4.0, 2.0 Hz, 1H), 8.97-8.99 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.51-8.48 (dd, *J*=2.0 Hz, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.05-8.010 (m, 4H), 7.76-7.73 (m, 1H), 6.80-6.70 (m, 1H), 6.40-6.36 (dd, *J*=15.6, 2.0 Hz, 1H), 5.21-5.20 (m, 1H), 5.09-5.08 (m, 1H), 4.83-4.82 (d, *J*=5.6 Hz, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 391.4。

實例1.218. 合成N-((4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)甲基)丙烯醯胺(I-309)。



**【0870】 3-胺基異菸鹼醯胺 (X-1468D1)**。將3-胺基異菸鹼酸甲酯 (10.0 g, 65.78mmol) 於NH<sub>4</sub>OH溶液(80 mL)中之攪拌溶液在60°C下加熱3小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)淬滅且用IPA:氯仿(200 mL × 2)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機層且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之3-胺基異菸鹼醯胺 (X-1468D1) (5.2 g, 57%)。MS: [MH]<sup>+</sup>138.0。

**【0871】 3-(2-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)乙醯胺基)異菸鹼醯胺 (X-1468D2)**。在0°C下於氮氣下向2-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)乙醯氯 (3.0 g, 14.63mmol) 於DMF (40 mL) 中之攪拌溶液中添加吡啶(6.5ml，

79.90mmol)及3-胺基異菸鹼醯胺(X-1468D1) (2.19 g, 15.90mmol), 且在室溫下攪拌所得混合物1小時。將反應混合物傾倒於冰水(200 mL)中且藉由過濾收集所得沈澱物。用水(100 mL)洗滌所獲得之固體殘餘物, 在高真空下乾燥, 得到呈灰白色固體狀之3-(2-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)乙醯胺基)異菸鹼醯胺(X-1468D2) (3.9g, 55%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 325.1。

【0872】 3-(2-胺基乙醯胺基)異菸鹼醯胺(X-1468E1)。在室溫下向3-(2-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)乙醯胺基)異菸鹼醯胺(X-1468D2) (3.0g, 9.25mmol)於EtOH (30 mL)中之攪拌溶液中添加水合肼(1.03 mL, 27.7mmol), 且在80°C下加熱反應混合物1.5小時。將反應混合物冷卻至室溫, 在減壓下蒸餾出溶劑, 用冰水(100mL)稀釋所得粗物質且藉由過濾收集所獲得之沈澱物。用正己烷(50 mL x2)濕磨分離之殘餘物, 過濾且在高真空下乾燥固體部分, 得到呈棕色黏性固體狀之3-(2-胺基乙醯胺基)異菸鹼醯胺(X-1468E1) (1.8g, 78%)。其未經任何純化即進一步用於下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup>195.0。

【0873】 (2-((4-胺甲醯基吡啶-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸三級丁酯(X-1468E2)。在0°C下於氮氣下向3-(2-胺基乙醯胺基)異菸鹼醯胺(X-1468E1) (1.80 g, 9.27mmol)於THF (20 mL)中之攪拌溶液中依序添加三乙胺(5.20 mL, 37.1mmol)及Boc-酸酐(2.70 mL, 12.0mmol), 且在室溫下攪拌所得混合物1小時。將反應混合物傾倒至冰水(250 mL)中且用DCM (150 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮, 得到呈棕色固體狀之(2-((4-胺甲醯基吡啶-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸三級丁酯(X-1468E2) (1.2g, 44%)。其未經任何純化即進一步用於下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 295.0。



【0874】 ((4-側氧基-3,4-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(X-1468E3)。在室溫下向(2-((4-胺甲醯基吡啶-3-基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸三級丁酯(X-1468E2) (1.20 g, 4.08mmol)於THF (12 mL)中之攪拌溶液中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.80 g, 12.24mmol), 且在100°C下加熱所得反應混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫, 用水(80 mL)淬滅且用IPA:氯仿(100 mL × 2)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機層且在減壓下濃縮, 得到呈白色固體狀之((4-側氧基-3,4-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(X-1468E3) (1.1 g, 98%)。MS: [MH]<sup>+</sup>: 277.0。

【0875】 ((4-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(X-1468E4)。在0°C下於氮氣下經由注射器將POCl<sub>3</sub> (0.37 mL, 4.07)逐滴添加至((4-側氧基-3,4-二氫吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(X-1468E3) (0.750 g, 2.71mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中, 添加二異丙基乙胺(0.8 mL, 4.61mmol)。使反應混合物緩慢回流且在90°C下繼續加熱1小時。使反應混合物冷卻至室溫且在攪拌下緩慢傾倒至冰水中。過濾所獲得之沈澱物且用冰水洗滌殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在真空中乾燥固體, 得到呈棕色黏性固體狀之((4-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(X-1468E4) (0.75 g, 64%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 294.9。

【0876】 ((4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(X-1468E5)。在室溫下向((4-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(X-1468E4) (0.750 g, 2.55 mmol)於甲苯:EtOH:H<sub>2</sub>O混合物(3:1:0.5, 14 mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(0.96 g, 5.10 mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.800 g, 7.65 mmol)。將反應

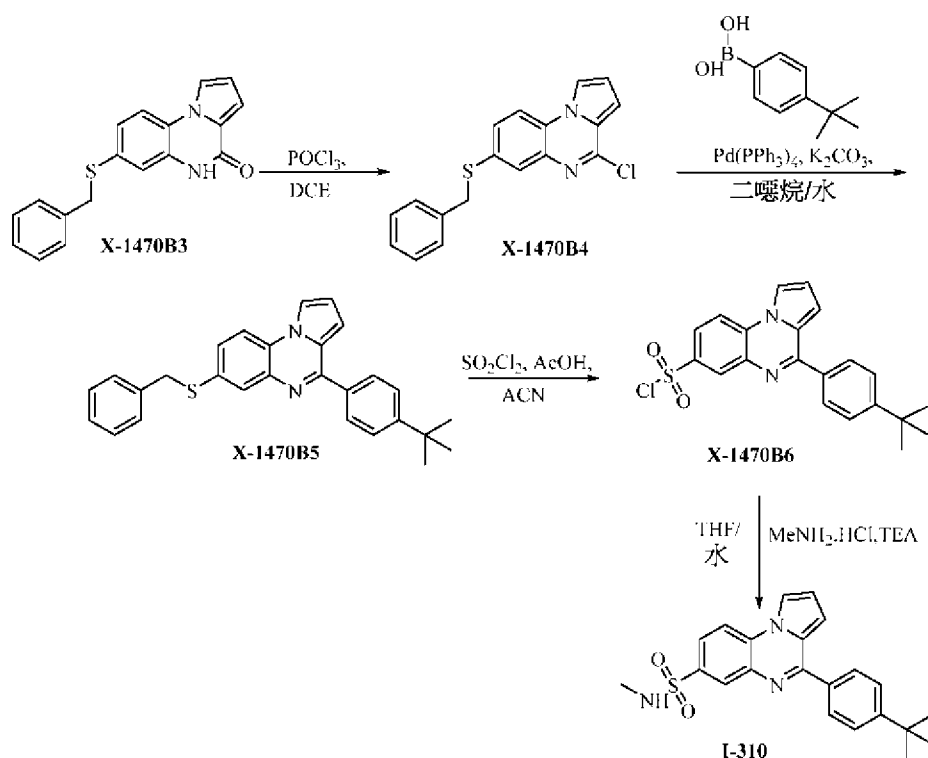
混合物脫氣(用氮氣吹掃) 10分鐘，繼而添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.290 g, 0.25 mmol)，且在100°C下加熱反應混合物30分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 2:8→3:7作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之((4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1468E5**) (0.35 g, 33%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 348.77。

**【0877】 (4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)甲胺(**X-1468E6**)**。在0°C下於氮氣下向((4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1468E5**) (0.35 g, 0.86 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加含4 M HCl之二噁烷(2.0 mL)，且在室溫下攪拌所得反應混合物30分鐘。在減壓下濃縮反應混合物。用乙醚(2 x 25 mL)濕磨所獲得之粗物質，高真空乾燥，得到呈黃色黏性固體狀之(4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)甲胺(**X-1468E6**) (0.25 g, 95%)。其未經任何純化即進一步用於下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 304.9。

**【0878】 N-((4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)甲基)丙烯酸醯胺(**I-309**)**。在0°C下於氮氣下向(4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)甲胺(**X-1468E6**) (0.250 g, 0.92 mmol)於DCM (8 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.51 mL, 3.68 mmol)、丙烯酸酐(0.174 g, 1.38 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物1小時。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用DCM (50 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相管柱層析，使用ACN:H<sub>2</sub>O = 3:7→4:6作為梯度純化所獲得之粗產物，得到呈白色固體狀之N-((4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶

并[3,4-d]嘧啶-2-基)甲基)丙烯醯胺(**I-309**) (0.070 g, 24%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.51 (s, 1H), 8.93-8.90 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.78-8.76 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 8.09-8.02 (m, 4H), 7.95-7.94 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.46-6.39 (m, 1H), 6.16-6.11 (dd, *J*=1.6, 2.0 Hz, 1H), 5.67-5.64 (dd, *J*=1.6, 2.0 Hz, 1H), 4.84-4.82 (d, *J*=6.0 Hz, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup>358.9。

**實例1.219. 合成4-(4-(三級丁基)苯基)-N-甲基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-磺醯胺(**I-310**)。**



**【0879】 7-(苯甲硫基)-4-氯吡咯并[1,2-a]喹噁啉(**X-1470B4**)。** 在 0°C 下於氮氣下經由加料漏斗將 POC13 (1.21 mL, 13.0 mmol) 逐滴添加至 7-(苯甲硫基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-4(5H)-酮(**X-1470B3**) (2.0 g, 6.53 mmol) 於 DCE (20 mL) 中之溶液中，且在 100°C 下加熱至回流持續 2 小時。使反應混合物冷卻至室溫且緩慢傾倒至冰水中。過濾所得沈澱物，且用冷水洗滌殘餘物直至濾液之 pH 變為中性 (pH 約 6-7) 且在真空中乾燥，得到呈棕色固體狀之 7-(苯甲硫基)-4-氯吡咯并[1,2-a]喹噁啉(**X-1470B4**) (2.0 g，

94%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: [MH]<sup>+</sup> 325.0。

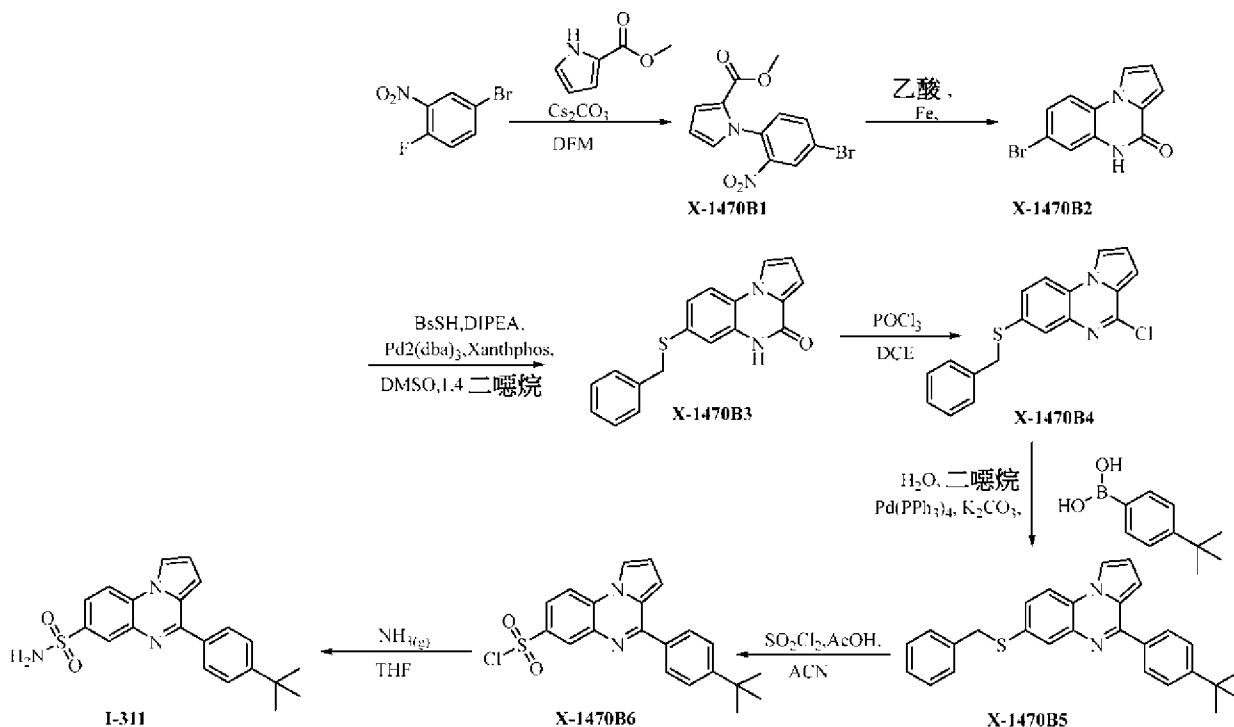
**【0880】 7-(苯甲硫基)-4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉 (X-1470B5)**。在室溫下於氮氣下向7-(苯甲硫基)-4-氯吡咯并[1,2-a]喹噁啉(X-1470B4) (1.0 g, 3.08 mmol)於二噁烷-水混合物(3:1, 20 mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三級丁基)苯基)硼酸(0.549 g, 3.08 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.09 g, 15.14 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.356 g, 0.30 mmol)，且在100°C下於微波照射下加熱反應混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:9→1:3作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之7-(苯甲硫基)-4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉(X-1470B5) (2.2 g, 84%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 423.1。

**【0881】 4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-磺醯氯(X-1470B6)**。在0°C下於氮氣下向7-(苯甲硫基)-4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉(X-1470B5) (0.5 g, 1.10 mmol)於ACN (12 mL)中之攪拌溶液中添加AcOH (0.3 mL)及H<sub>2</sub>O (0.3 mL)，接著在0°C下經一段時間逐滴添加SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.479 g, 3.55 mmol)。在室溫下攪拌所得反應混合物1小時。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc (150 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥有機萃取物，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-磺醯氯(X-1470B6) (0.370 g, 78%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: [MH]<sup>+</sup> 399.1。

**【0882】 4-(4-(三級丁基)苯基)-N-甲基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-磺醯胺(I-310)**。在-35°C下於氮氣下向4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁

啉-7-磺醯氯(**X-1470B6**) (0.37 g, 0.92 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.563 g, 5.57 mmol)、MeNH<sub>2</sub>.HCl (0.075 g, 1.11 mmol)及H<sub>2</sub>O (1.5 mL)。在室溫下攪拌所得反應混合物1小時。用水(100 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc (100 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥有機萃取物，過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)-N-甲基吡咯并[1,2-a]喹啉-7-磺醯胺(**I-310**) (0.1 g, 27%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.66 (s, 1H), 8.56-8.54 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.25-8.24 (d, *J*=2Hz, 1H), 7.99-7.93 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.63-7.61 (d, *J*=8.4Hz, 3H), 7.17-7.16 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 7.07-7.06 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 2.49(s, 3H), 1.36 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 393.9。

**實例1.220. 合成4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹啉-7-磺醯胺(I-311)。**



**【0883】 1-(4-溴-2-硝基苯基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(X-1470B1)。**

在室溫下將碳酸銨(14.88 g, 45.68 mmol)及1H-吡咯-2-甲酸甲酯(3.42 g, 27.4 mmol)添加至4-溴-1-氟-2-硝基苯(5.00 g, 22.8 mmol)於DMF (50 mL)中之攪拌溶液中，且在室溫下攪拌反應混合物16小時。冷卻至室溫後，將反應混合物緩慢傾倒於冰水(200 mL)中，且藉由過濾收集所得沈澱物且在真空中乾燥，得到呈灰白色固體狀之1-(4-溴-2-硝基苯基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(X-1470B1) (7.3 g, 98.79%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: [MH]<sup>+</sup> 324.9, [MH]<sup>2+</sup> 326.9。

**【0884】 7-溴吡咯并[1,2-a]喹噁啉-4(5H)-酮(X-1470B2)**。在-78°C下向1-(4-溴-2-硝基苯基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(X-1470B1) (7.3 g, 33.34 mmol)於乙酸(70 mL)中之攪拌溶液中添加Fe粉(6.93 g, 266.78 mmol)，且在100°C下攪拌所得反應混合物1小時。冷卻至室溫後。用DCM-MeOH (1:1, 3 L)稀釋反應混合物且經矽藻土過濾。在減壓下濃縮濾液，得到呈灰白色固體狀之7-溴吡咯并[1,2-a]喹噁啉-4(5H)-酮(X-1470B2) (5.5 g, 93%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: [MH]<sup>+</sup> 262.9, [MH]<sup>2+</sup> 262.9。

**【0885】 7-(苯甲硫基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-4(5H)-酮(X-1470B3)**。在室溫下向7-溴吡咯并[1,2-a]喹噁啉-4(5H)-酮(X-1470B2) (1.0 g, 7.63 mmol)於1,4-二噁烷-DMSO (20 mL)中之攪拌溶液中依序添加Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0.349 g, 0.38 mmol)及Xantphos (0.21 g, 0.38 mmol)至反應混合物中，且藉由將氮氣吹掃通過溶液15分鐘使所得混合物脫氣。在相同溫度下於氮氣下將DIPEA (1.97 g, 15.26 mmol)及苯甲硫醇(1.04 g, 8.30 mmol)依序添加至反應混合物中，且將所得混合物加熱至110°C持續16小時。使反應混合物達到室溫。用水(100 mL)稀釋反應混合物且用EtOAc (100 mL x 2)

萃取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物，過濾且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由矽膠Combi Flash管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:9→1:3作為溶析液進行純化，得到呈黃色固體狀之7-(苯甲硫基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-4(5H)-酮(**X-1470B3**) (4.5 g, 77%)。MS:  $[\text{MH}]^+$  306.9。

**【0886】 7-(苯甲硫基)-4-氯吡咯并[1,2-a]喹噁啉(X-1470B4)**。在 $0^\circ\text{C}$ 下於氮氣下將 $\text{POCl}_3$  (0.3 mL)逐滴添加至7-(苯甲硫基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-4(5H)-酮(**X-1470B3**) (0.3 g, 0.98 mmol)於DCE (3 mL)中之溶液中。  $\text{POCl}_3$ 添加後，使反應混合物緩慢回流且繼續加熱2小時。使反應混合物達到室溫，用水(150 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL x 2)萃取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物，過濾且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之7-(苯甲硫基)-4-氯吡咯并[1,2-a]喹噁啉(**X-1470B4**) (0.31 g, 97%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS:  $[\text{MH}]^+$  325.0。

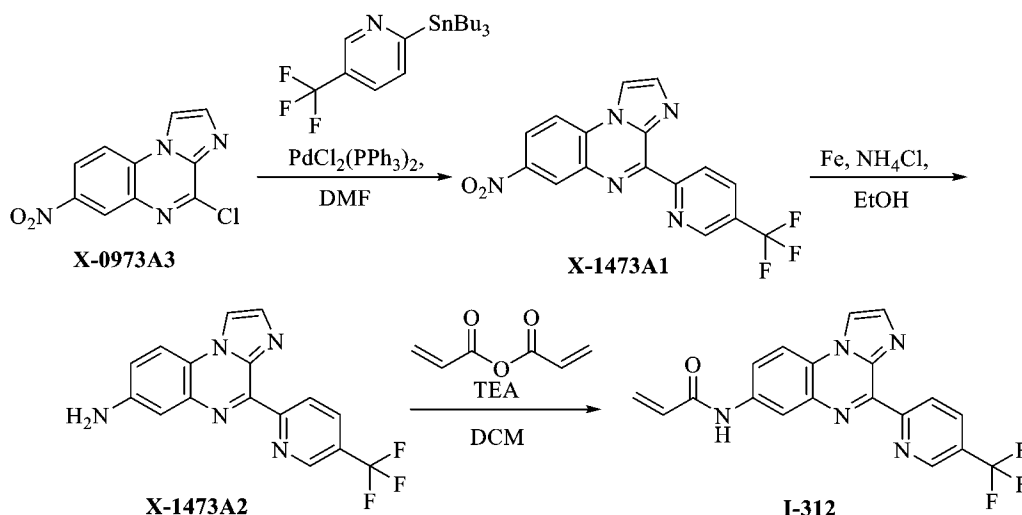
**【0887】 7-(苯甲硫基)-4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉(X-1470B5)**。在室溫下於氮氣下向7-(苯甲硫基)-4-氯吡咯并[1,2-a]喹噁啉(**X-1470B4**) (0.32 g, 0.98 mmol)於二噁烷-水混合物(3:1, 13 mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三級丁基)苯基)硼酸(0.175 g, 0.98 mmol)及碳酸鉀(0.668 g, 4.83 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.113 g, 0.098 mmol)，且在 $100^\circ\text{C}$ 下加熱反應混合物1小時。將反應混合物緩慢傾倒至水(50 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:9→1:3作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之7-(苯甲硫基)-4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉(**X-1470B5**) (0.3 g, 74%)。

【0888】 4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-磺醯氯(**X-1470B6**)。在0°C下向7-(苯甲硫基)-4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉(**X-1470B5**) (0.3 g, 0.71 mmol)於ACN (12 mL)中之攪拌溶液中添加AcOH (0.05 mL)及H<sub>2</sub>O (0.05 mL)，接著在0°C下逐滴添加SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.287 g, 2.13mmol)。在室溫下攪拌所得反應混合物1小時。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥有機萃取物，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-磺醯氯(**X-1470B6**) (0.16 g, 56%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: [MH]<sup>+</sup> 399.1。

【0889】 4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-磺醯胺(**I-311**)。在-35°C下向4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-磺醯氯(**X-1470B6**) (0.16 g, 0.40 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中吹掃NH<sub>3</sub>(g) 30分鐘。在室溫下攪拌反應混合物1小時。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥有機萃取物，過濾且在減壓下濃縮。使用正戊烷及乙醚濕磨粗產物，得到呈灰白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-磺醯胺(**I-311**) (0.1 g, 65%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.646-8.641 (d, *J*=2.0Hz, 1H), 8.52-8.50 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.328-8.323 (d, *J*=2.0HZ, 1H), 7.99-7.77 (d, *J*=8.0Hz, 3H), 7.63-7.61 (d, *J*=8.0Hz, 2H), 7.530 (s, 2H), 7.16-7.15 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.07-7.05 (t, *J*=3.2Hz, 1H), 1.36 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 380.2。

實例1.221. 合成N-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-基)丙烯醯胺(**I-312**)。





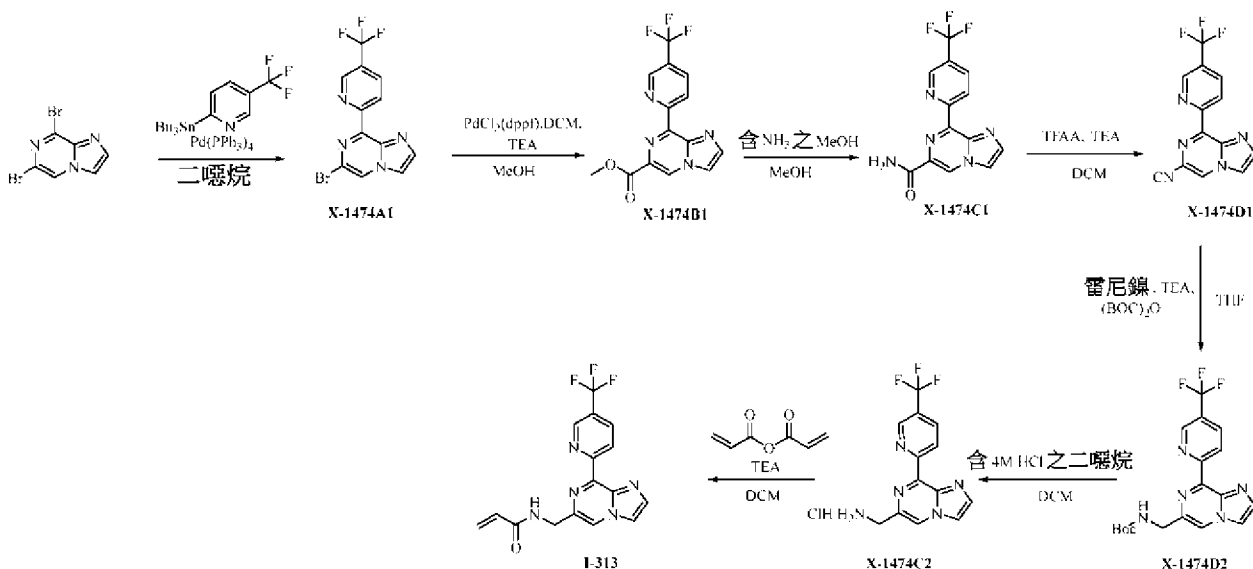
【0890】 7-硝基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉 (X-1473A1)。在室溫下於氮氣下將2-(三丁基錫烷基)-5-(三氟甲基)吡啶 (0.528 g, 1.20 mmol)添加至4-氯-7-硝基咪唑并[1,2-a]喹噁啉(X-0973A3) (0.25 g, 1.00mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 15分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.021g, 0.03mmol)，且在140°C下加熱所得混合物5小時。冷卻至室溫後，用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 5:0→5:0作為梯度純化粗產物，得到呈淡黃色固體狀之7-硝基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉(X-1473A1) (0.180 g, 49.83%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 360.1。

【0891】 4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-胺(X-1473A2)。在室溫下向7-硝基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉(X-1473A1) (0.180 g, 0.47mmol)於乙醇-水(8:2; 10 mL)中之攪拌溶液中添加Fe (0.132 g, 2.36mmol)及氯化銨(0.125 g, 2.36mmol)，且在相同溫度下攪拌2小時。經矽藻土過濾反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL)洗滌殘餘物。用水(20 mL)洗滌合併之濾液，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃

縮，得到呈棕色固體狀之4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-胺(**X-1473A2**) [0.120 g, 72.74% (粗製)]，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: [MH]<sup>+</sup>330.1。

**【0892】 N-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-基)丙烯醯胺(I-312)**。在0°C下於氮氣下向4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-胺(**X-1473A2**) (0.120 g, 0.30mmol)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.091 mL, 0.90mmol)及丙烯酸酐(0.076 g, 0.60mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物16小時。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用DCM (50 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由C-18矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 6:0→4:0作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之N-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]喹噁啉-7-基)丙烯醯胺(**I-312**) (0.030g, 21.48%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.66 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.79-8.77 (d, *J*=8 Hz 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50-8.44(m, 2H), 8.05-8.03 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.56-6.49 (m, 1H), 6.37-6.33 (d, *J*=16.4Hz 1H), 5.85-5.82 (d, *J*=10.4 Hz 1H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 384.1。

**實例1.222. 合成N-((8-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-313)。**



【0893】 6-溴-8-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪 (X-1474A1)。在室溫下於氮氣下向6,8-二溴咪唑并[1,2-a]吡嗪(1.0 g, 3.63 mmol)於甲苯(12 mL)中之攪拌溶液中添加2-(三丁基錫烷基)-5-(三氟甲基)吡啶(1.90 g, 4.36 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 10分鐘，繼而添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.20 g, 0.18 mmol)，且在140°C下加熱所得混合物3小時。反應完成後，用水(80 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。用鹽水(50 mL × 2)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 4:0→6:0作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之6-溴-8-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪 (X-1474A1) (0.53 g, 44%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 342.8。[MH]<sup>2+</sup> 344.8。

【0894】 8-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸甲酯 (X-1474B1)。向6-溴-8-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪 (X-1474A1) (0.53 g, 1.55 mmol)於MeOH (8 mL)中之攪拌溶液中添加三甲胺(1.06 mL, 7.77 mmol)，且將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 10分鐘，繼而在室溫下於氮氣下依序添加PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM (0.12 g, 0.15 mmol)。將

所得反應混合物脫氣(用CO氣體吹掃) 15分鐘且在85°C下於CO氣體壓力下攪拌6小時。在減壓下濃縮反應混合物。藉由逆相管柱層析，使用ACN:H<sub>2</sub>O = 6:0→4:0作為梯度純化所獲得之粗產物，得到呈白色固體狀之8-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸甲酯(**X-1474B1**) (0.37 g, 74%)。MS: [MH]<sup>+</sup>: 322.9。

**【0895】 8-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺(**X-1474C1**)**。向8-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲酸甲酯(**X-1474B1**) (0.37 g, 1.14 mmol)於MeOH (5 ml)中之攪拌溶液中添加含NH<sub>3</sub>之MeOH (3 ml)。在密封管中於70°C下攪拌反應混合物3小時。反應完成後，用水(15 ml)稀釋反應混合物且用含10% MeOH之DCM (100 ml x 2)萃取產物。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機層且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之8-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺(**X-1474C1**) (0.29 g, 82%)。其未經任何進一步純化即用於下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup>: 308.4。

**【0896】 8-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(**X-1474D1**)**。在0°C下向8-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲醯胺(**X-1474C1**) (0.29 g, 0.94 mmol)於DCM中之攪拌溶液中添加三甲胺(0.64 mL, 4.72 mmol)、TFAA (0.32 ml, 2.36 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物3小時。反應完成後，用水(30 ml)稀釋反應混合物且用DCM (100 ml x 2)萃取產物。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機層且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之8-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(**X-1474D1**) (0.21 g, 77%)。其未經任何進一步純化即用於下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup>: 290.3。

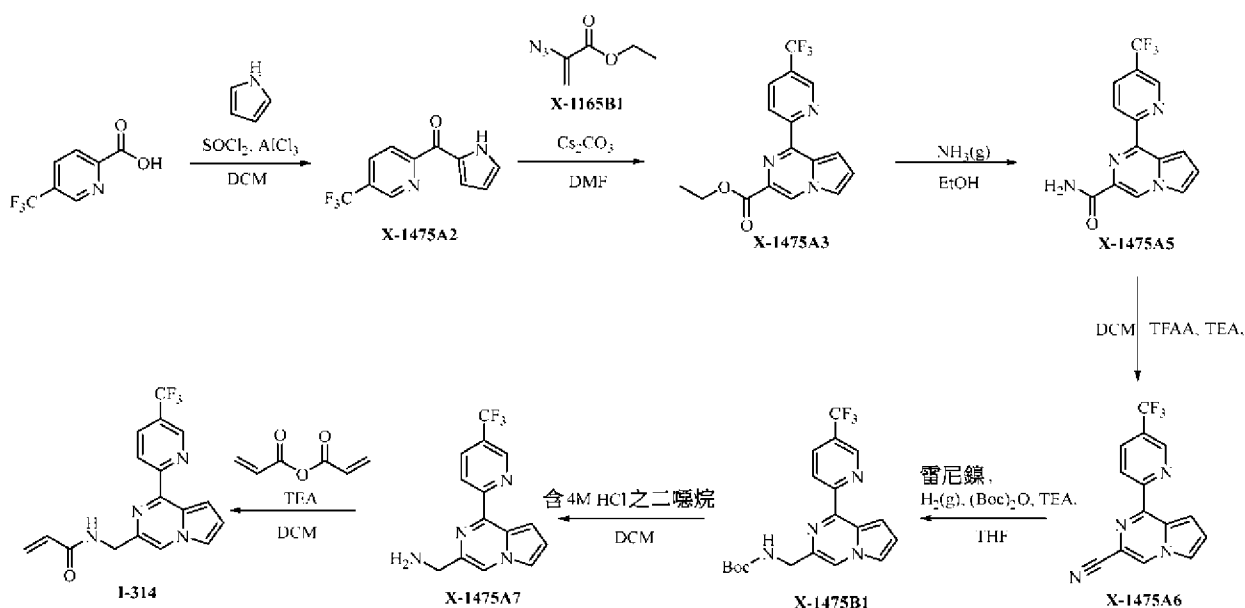
【0897】 ((8-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(X-1474D2)。在室溫下於氮氣下向8-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(X-1474D1) (0.210 g, 0.58 mmol)於THF (8 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.40 mL, 2.94 mmol)、雷尼鎳(約0.25g)及Boc酸酐(0.26 mL, 1.17 mmol), 接著在室溫下於氣球壓力下氫化所得反應混合物16小時。反應完成後, 過濾反應混合物, 在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析, 使用MeOH-DCM = 0.1→1:1作為梯度純化粗產物, 得到呈棕色固體狀之((8-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(X-1474D2) (0.050 g, 18%)。MS: [MH]<sup>+</sup>:393.9。

【0898】 (8-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺鹽酸鹽(X-1474C2)。在0°C下於氮氣下向((8-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(X-1474D2) (0.05 g, 0.17 mmol)於DCM (4 mL)中之攪拌溶液中添加含4 M HCl之二噁烷(2 mL), 且在室溫下攪拌所得反應混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物。用乙醚(2 x 10 mL)濕磨所獲得之粗物質, 高真空乾燥, 得到呈棕色固體狀之(8-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺鹽酸鹽(X-1474C2) (0.03 g, 81%)。其未經任何純化即進一步用於下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 293.9。

【0899】 N-((8-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-313)。在0°C下於氮氣下向(8-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺鹽酸鹽(X-1474C2) (0.03 g, 0.10 mmol)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加丙烯酸酐(0.02 g, 0.20 mmol)及三乙胺(0.04

g, 0.40 mmol), 且在室溫下攪拌反應混合物1小時。用水(30 mL)稀釋反應混合物且用DCM (50 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析, 使用乙腈-水 = 3:7→4:6作為梯度純化所得粗物質, 得到呈白色固體狀之N-((8-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-313) (0.0045 g, 14.40%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.19 (s, 1H), 8.85-8.82 (d, *J*=8.80 Hz, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.47-8.45 (d, *J*=7.20 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.35-6.29 (m, 1H) 6.17-6.12 (d, *J*=16.8 Hz, 1H), 5.66-5.63 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.54-4.52 (d, *J*=5.20 Hz, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 347.8。

**實例1.223. 合成N-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲基)丙烯醯胺(I-314)。**



**【0900】 乙基(1H-吡咯-2-基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮(X-1475A2)。** 5-(三氟甲基)吡啶甲酸(6.0 g, 31.41 mmol)於亞硫醯氯(51.0 mL, 703.66 mmol)中之攪拌溶液且在90°C下加熱所得混合物6小時。冷卻至室溫後, 濃縮反應混合物, 接著將反應混合物溶解於無水DCM (100

mL)中，逐份添加氯化鋁(6.8 g, 50.49 mmol)及1H-吡咯(5.6 g, 84.81 mmol)，且在室溫下攪拌所得反應混合物16小時。將反應混合物傾倒至冰水(500 mL)中且用DCM (350 mL × 3)萃取，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:9作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之乙基(1H-吡咯-2-基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮(X-1475A2) (4.0 g, 53%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 240.9。

在N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)丙烯醯胺(I-96)下描述2-疊氨基丙烯酸乙酯(X-1165B1)之合成程序。

**【0901】 1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸乙酯(X-1475A3)。**在0°C下於氮氣下向乙基(1H-吡咯-2-基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮(X-1475A2) (1.0 g, 4.16 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.75 g, 14.58 mmol)及2-疊氨基丙烯酸乙酯(X-1165B1) (0.79 g, 5.66 mmol)，且在70°C下攪拌所得混合物3小時。冷卻至室溫後，用冷水(300 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。用鹽水(500 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。將分離之粗物質與相同方式製備之另外三個批次(1 g)合併，且藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→3:7作為梯度純化合併之粗物質，得到呈灰白色固體狀之1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸乙酯(X-1475A3) (2.1 g, 39%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 335.87。

**【0902】 1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲醯胺(X-1475A5)。**在-78°C室溫下向1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲酸乙酯(X-1475A3) (2.1 g, 6.26 mmol)於乙醇(40 mL)中之攪拌溶液中吹掃氮氣，且在帕爾高壓釜中在70°C下於200 psi下氫化所得混合

物22小時。冷卻至室溫後，用水(500 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(300 mL × 3)萃取，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。用甲醇:二氯甲烷(0.5:9.5)濕磨粗物質且在減壓下乾燥，得到呈灰白色固體狀之1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲醯胺(**X-1475A5**) (1.50 g, 75%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 306.81。

**【0903】 1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲腈(X-1475A6)**。在0°C下於氮氣下向1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲醯胺(**X-1475A5**) (1.50 g, 4.90 mmol)於DCM (30 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (1.48 g, 14.70 mmol)及三氟乙酸酐(2.05 g, 9.80 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物2小時。用NaHCO<sub>3</sub>溶液(300 mL)稀釋反應混合物且用DCM (300 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。用乙醚濕磨粗物質且在真空中乾燥，得到呈灰白色固體狀之1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲腈(**X-1475A6**) (1.40 g, 99%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 288.86。

**【0904】 ((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(X-1475B1)**。在室溫下向1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲腈(**X-1475A6**) (0.7 g, 2.43 mmol)於THF (8 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (1.22 g, 12.15 mmol)、雷尼鎳 (0.7g)及(Boc)<sub>2</sub>O (1.06 g, 4.86 mmol)，且在帕爾高壓釜中在室溫下於200 psi下氫化所得混合物10小時。經矽藻土床過濾反應混合物，用MeOH (100 mL)洗滌該床且在減壓下濃縮所收集之濾液，且用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。將分離之粗物質與相同方式製備之另外一個批次(0.4 g)合



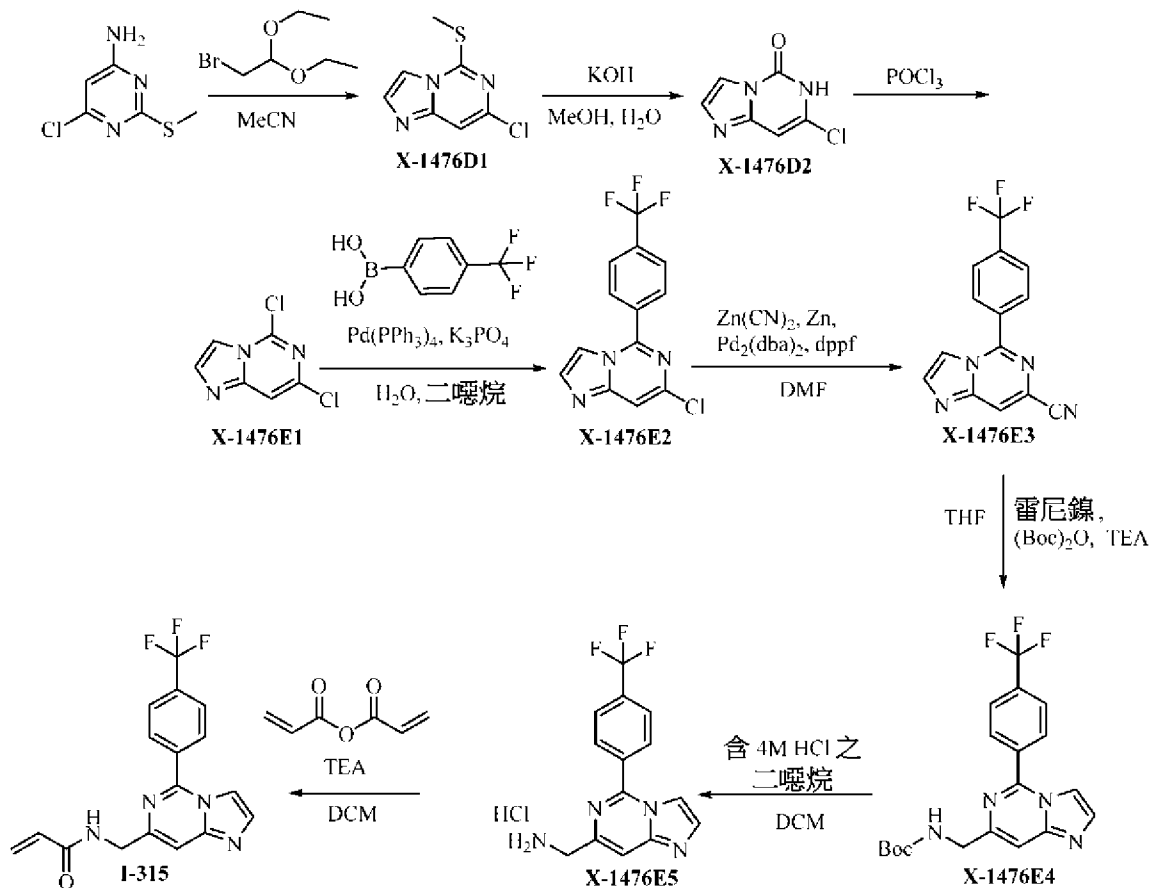
併，且藉由C<sup>18</sup>矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→6:4作為梯度純化合併之粗物質，得到呈棕色固體狀之((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1475B1**) (0.25 g, 16%)。MS: [MH]<sup>+</sup>:393.07。

**【0905】 (1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲胺鹽酸鹽(**X-1475A7**)**。在0°C下於氮氣下向((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1475B1**) (0.25 g, 0.63 mmol)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加含4 M HCl之二噁烷(2 mL)，且在室溫下攪拌所得反應混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物。用乙醚(2 x 10 mL)濕磨所獲得之粗物質，減壓乾燥，得到呈灰白色固體狀之(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲胺鹽酸鹽(**X-1475A7**) (0.2 g, 定量)。MS: [MH]<sup>+</sup> 292.91。

**【0906】 N-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲基)丙烯醯胺(**I-314**)**。在0°C下於氮氣下向(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲胺鹽酸鹽(**X-1475A8**) (0.2 g, 0.68 mmol)於DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.34 g, 3.42 mmol)及丙烯酸酐(0.10 g, 0.82 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物1小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用DCM (50 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→4:6作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之N-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲基)丙烯醯胺(**I-314**) (0.09 g, 42%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 346.9。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.19 (s, 1H), 8.73-8.70 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.65-8.63 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.42-8.40 (dd, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1H),

8.36 (s, 1H), 7.94-7.93 (m, 1H), 7.70-7.69 (d,  $J=4.4$  Hz, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.37-6.30 (m, 1H), 6.17-6.12 (dd,  $J=17.2, 2.4$  Hz, 1H), 5.65-5.62 (dd,  $J=10.4, 2.4$  Hz, 1H), 4.47-4.45 (d,  $J=5.6$  Hz, 2H)。

**實例1.224. 合成N-((5-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺(I-315)**



**【0907】 7-氯-5-(甲硫基)咪唑并[1,2-c]嘧啶(X-1476D1)**。在室溫下於氮氣下向6-氯-2-(甲硫基)嘧啶-4-胺(0.75 g, 4.26 mmol)於MeCN (10 mL)中之攪拌溶液中添加2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(6.64 g, 34.09 mmol)，且在120°C下攪拌所得混合物16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫且用水(500 mL)稀釋且用乙酸乙酯(500 mL × 3)萃取，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。將所獲得之粗物質與相同方式製備之另外23個批次(0.75 g)合併，且藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:4作為

梯度進行純化，得到呈灰白色固體狀之7-氯-5-(甲硫基)咪唑并[1,2-c]嘧啶(**X-1476D1**) (9.5 g, 46%)。MS:  $[MH]^+$  199.7/ $[MH+2]^+$  201.6。

**【0908】 7-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮(X-1476D2)**。在室溫下於氮氣下向7-氯-5-(甲硫基)咪唑并[1,2-c]嘧啶(**X-1476D1**) (3.0 g, 15.07 mmol)於MeOH (12 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加KOH水溶液(3.79 g, 67.89 mmol)，且在100°C下攪拌所得混合物2小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫且與相同方式製備之另外兩個批次(3.0 g)合併且在減壓下濃縮。用稀HCl酸化反應混合物(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之7-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮(**X-1476D2**) (6.0 g, 78%)。MS:  $[MH]^+$  170.0/ $[MH+2]^+$  171.9。

**【0909】 5,7-二氯咪唑并[1,2-c]嘧啶(X-1476E1)**。在0°C下於氮氣下將7-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮(**X-1476D2**) (1.5 g, 8.87 mmol)與POCl<sub>3</sub> (15 mL)混合，且在130°C下加熱所得反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫且與相同方式製備之另外一個批次(1.5 g)合併，且用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液鹼化反應混合物(pH約8-9)且用乙酸乙酯(500 mL × 3)萃取，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用正戊烷及乙醚濕磨所獲得之固體殘餘物，得到呈灰白色固體狀之5,7-二氯咪唑并[1,2-c]嘧啶(**X-1476E1**) (2.0 g, 60%)。MS:  $[MH]^+$  188.2/ $[MH+2]^+$  190.2。

**【0910】 7-氯-5-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶(X-1476E2)**。在室溫下於氮氣下向5,7-二氯咪唑并[1,2-c]嘧啶(**X-1476E1**) (0.8 g, 4.27 mmol)於1,4-二噁烷:水混合物(8:2, 10mL)中之攪拌溶液中

添加(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(1.2 g, 6.41 mmol)及磷酸鉀(2.7 g, 12.83 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.24 g, 0.21 mmol)，且在90°C下加熱反應混合物2小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。將所獲得之粗物質與相同方式製備之另外一個批次(0.7 g)合併，且藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷=0:1→3:7作為梯度進行純化，得到呈灰白色固體狀之7-氯-5-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶(**X-1476E2**) (0.6 g, 25%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 298.2/[MH+2]<sup>+</sup> 300.2。

**【0911】 5-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-甲腈(**X-1476E3**)**。在室溫下於氮氣下向7-氯-5-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶(**X-1476E2**) (0.3 g, 1.01 mmol)於DMF (3 mL)中之攪拌溶液中添加氰化鋅(0.189 g, 1.61 mmol)及Zn粉(0.019 g, 0.30 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加dppf (0.055 g, 0.10 mmol)及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.092 g, 0.10 mmol)，且在130°C下於微波照射下加熱反應混合物1小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。將所獲得之粗物質與相同方式製備之另外一個批次(0.3 g)合併，且藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷=0:1→2:8作為梯度進行純化，得到呈灰白色固體狀之5-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-甲腈(**X-1476E3**) (0.25g, 43%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 289.2。

**【0912】 ((5-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1476E4**)**。在室溫下向5-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-

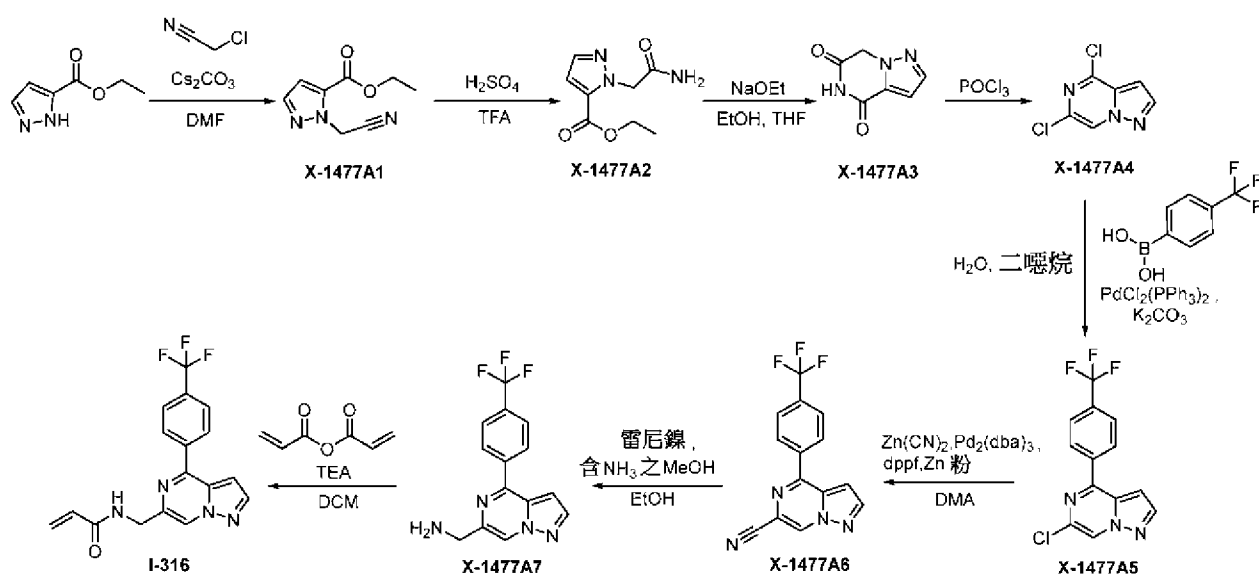
c]嘧啶-7-甲腈(**X-1476E3**) (0.25 g, 0.86 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (0.17 g, 1.73 mmol)、雷尼鎳(0.15 g)及Boc酸酐(0.227 g, 1.04 mmol), 且在帕爾高壓釜中在室溫下於200 psi下氫化所得混合物2小時。反應完成後, 經矽藻土床過濾反應混合物, 用MeOH (100 mL)洗滌該床且在減壓下濃縮所收集之濾液。藉由矽膠管柱層析, 使用甲醇-二氯甲烷 = 0:1→0.5:9.5作為梯度純化所獲得之粗物質, 得到呈棕色固體狀之((5-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1476E4**) (0.120 g, 35%)。MS: [MH]<sup>+</sup>:393.46。

**【0913】 (5-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)甲胺鹽酸鹽(**X-1476E5**)**。在0°C下於氮氣下向((5-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1476E4**) (0.12 g, 0.30 mmol)於DCM (1 mL)中之攪拌溶液中添加含4 M HCl之二噁烷(0.5 mL), 且在室溫下攪拌所得反應混合物2小時。反應完成後, 在減壓下濃縮濾液反應混合物。用乙醚(2 x 10 mL)濕磨所獲得之粗物質, 在減壓下乾燥, 得到呈灰白色固體狀之(5-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)甲胺鹽酸鹽(**X-1476E5**) (0.09 g, 定量; 粗物質)。MS: [MH]<sup>+</sup> 293.29。

**【0914】 N-((5-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺(**I-315**)**。在0°C下於氮氣下向(5-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)甲胺鹽酸鹽(**X-1476E5**) (0.09 g, 0.308 mmol)於DCM (4 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.12 g, 1.23 mmol)及丙烯酸酐(0.046 g, 0.36 mmol), 且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。反應完成後, 用水(20 mL)稀釋反應混合物且用DCM (50 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由(C-18)矽膠管柱層析, 使用乙腈-水 =

0:1→4:6作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之N-((5-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)甲基)丙稀醯胺(**I-315**) (0.035 g, 33%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 347.37。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.80-8.77 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.19-8.17 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.02-8.00 (m, 3H), 7.70-7.70 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.41-6.34 (m, 1H), 6.19-6.14 (dd, *J*=16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.69-5.66 (dd, *J*=10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.50-4.49 (d, *J*=5.6 Hz, 2H)。

**實例1.225. 合成N-((4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-基)甲基)丙稀醯胺(**I-316**)。**



**【0915】 1-(氨基甲基)-1H-吡啶-5-甲酸乙酯(X-1477A1)。**在0°C下於氮氣下向1H-吡啶-5-甲酸乙酯(30.00 g, 214.22 mmol)於DMF (100 mL)中之攪拌溶液中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24.12 g, 321.42 mmol)及2-氯乙腈(208.92 g, 642.53 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物16小時。用水(2000 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(3000 mL × 3)萃取。用鹽水(2000 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→4:6作為梯度純化粗產物，得到呈無色液

體狀之1-(氰基甲基)-1H-吡啶-5-甲酸乙酯(X-1477A1) (8.0 g, 21%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 180.02。

**【0916】 1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-1H-吡啶-5-甲酸乙酯(X-1477A2)**。在0°C下於氮氣下向1-(氰基甲基)-1H-吡啶-5-甲酸乙酯(X-1477A1) (8.0 g, 44.69 mmol)於三氟乙酸(25.47 g, 223.46 mmol)中之攪拌溶液中添加濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (43.79 g, 446.92 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物16小時。用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液鹼化反應混合物(pH約8-9)且用乙酸乙酯(1000 mL × 3)萃取，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-1H-吡啶-5-甲酸乙酯(X-1477A2) (8.0 g, 90%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 198.05。

**【0917】 吡啶并[1,5-a]吡嗪-4,6(5H,7H)-二酮(X-1477A3)**。在0°C下於氮氣下向1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-1H-吡啶-5-甲酸乙酯(X-1477A2) (8.0 g, 40.60 mmol)於乙醇-THF (35:17 mL)中之攪拌溶液中添加濃乙醇鈉(8.28 g, 121.82 mmol)，且在70°C下攪拌所得混合物1小時。用稀HCl酸化反應混合物(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之吡啶并[1,5-a]吡嗪-4,6(5H,7H)-二酮(X-1477A3) (8.0 g, 定量)。MS: [MH]<sup>+</sup> 152.37。

**【0918】 4,6-二氯吡啶并[1,5-a]吡嗪(X-1477A4)**。在0°C下於氮氣下吡啶并[1,5-a]吡嗪-4,6(5H,7H)-二酮(X-1477A3) (8.0 g, 52.98 mmol)於POCl<sub>3</sub>中之攪拌溶液，且在150°C下加熱所得混合物16小時。冷卻至室溫後，用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液鹼化反應混合物(pH約8-9)且用乙酸乙酯(500 mL × 3)萃取，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固

體狀之4,6-二氯吡啶并[1,5-a]吡嗪(**X-1477A4**) (0.80 g, 8%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 188.3/[MH+2]<sup>+</sup> 190.3。

**【0919】 6-溴-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[1,5-a]吡嗪 (X-1477A5)**。在室溫下於氮氣下向4,6-二氯吡啶并[1,5-a]吡嗪(**X-1477A4**) (0.75 g, 4.27 mmol)於1,4-二噁烷-水混合物(4:1, 10mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(0.97 g, 5.13 mmol)及碳酸鉀(1.77 g, 12.83 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.24 g, 0.34 mmol)，且在110°C下加熱反應混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(30 mL)稀釋且用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→0.3:9.7作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之6-溴-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[1,5-a]吡嗪(**X-1477A5**) (0.75 g, 63%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 298.3

**【0920】 4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-甲腈 (X-1477A6)**。在室溫下於氮氣下向6-溴-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[1,5-a]吡嗪(**X-1477A5**) (0.750 g, 2.35 mmol)於DMA (10 mL)中之攪拌溶液中添加氰化鋅(0.550 g, 4.71 mmol)及Zn粉(0.310 g, 4.71 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加dppf (0.11 g, 0.18 mmol)及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.17 g, 0.18 mmol)，且在170°C下於微波照射下加熱反應混合物30分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→2:8作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-甲腈

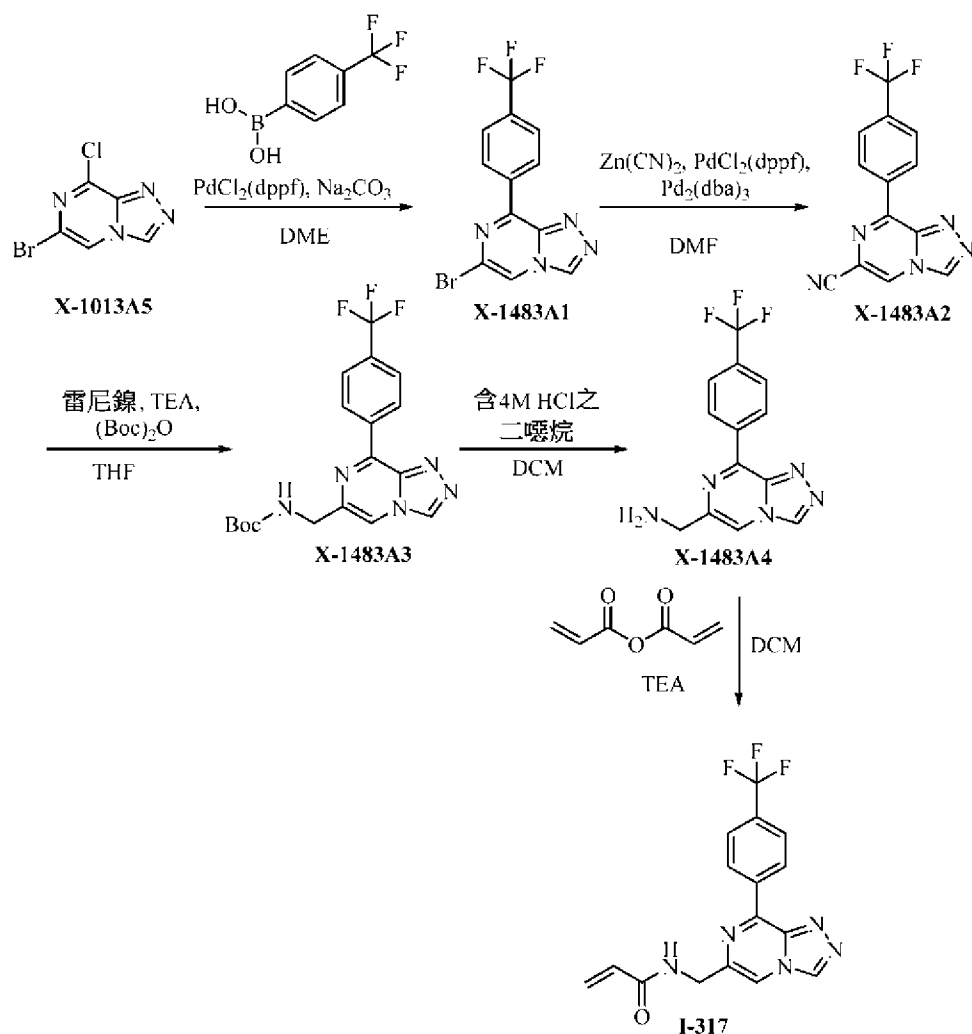


(**X-1477A6**) (0.3 g, 41%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 288.9

【0921】 (4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1477A7**)。在室溫下向4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-甲腈(**X-1477A6**) (0.300 g, 0.87 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加雷尼鎳(0.25 g)及含氨之MeOH (1 mL)，且在帕爾高壓釜中在室溫下於200 psi下氫化所得混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫，經矽藻土床過濾，用MeOH (100 mL)洗滌該床，且在減壓下濃縮所收集之濾液。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→4:6作為梯度純化所得粗物質，得到呈白色固體狀之(4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1477A7**) (0.08g, 26%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 292.9。

【0922】 N-((4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯酸醯胺(**I-316**)。在0°C下向(4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1477A7**) (0.080 g, 0.24 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.070 g, 0.72 mmol)及丙烯酸酐(0.040 g, 0.29 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。用NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→4:6作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之N-((4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶并[1,5-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯酸醯胺(**I-316**) (0.07g, 77%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.76-8.74 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.30-8.27 (m, 3H), 7.97-7.95 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.23-7.22 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.36-6.29 (m, 1H), 6.16-6.12 (dd, *J*=16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.65-5.62 (dd, *J*=10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.55-4.54 (d, *J*=5.6 Hz, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 347.1。

實例1.226. 合成N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-317)。



【0923】 6-溴-8-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(X-1483A1)。在室溫下於氮氣下向6-溴-8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(X-1013A5) (1.0 g, 4.31 mmol)於DME (7 mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(0.97 g, 5.17 mmol)及碳酸鈉(1.37 g, 12.93 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0.31 g, 0.43 mmol)，且在 $60^\circ\text{C}$ 下加熱反應混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(400 mL)稀釋且用乙酸乙酯(300 mL  $\times$  2)萃取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。將分離之粗物質與相同方式製備之

另外一個批次(1.0 g)合併，且藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→4:6作為梯度純化合併之粗物質，得到呈灰白色固體狀之6-溴-8-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(**X-1483A1**) (0.8 g, 27%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 342.7/[MH+2]<sup>+</sup> 344.7。

**【0924】 8-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-甲腈(**X-1483A2**)**。向6-溴-8-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(**X-1483A1**) (0.8 g, 2.33 mmol)於DMF (7 mL)中之攪拌溶液中添加氰化銅(0.62 g, 7.01 mmol)，且在170°C下於微波照射下加熱反應混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(300 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→6:4作為梯度純化粗物質，得到呈灰白色固體狀之8-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-甲腈(**X-1483A2**) (0.23 g, 29%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 290.6。

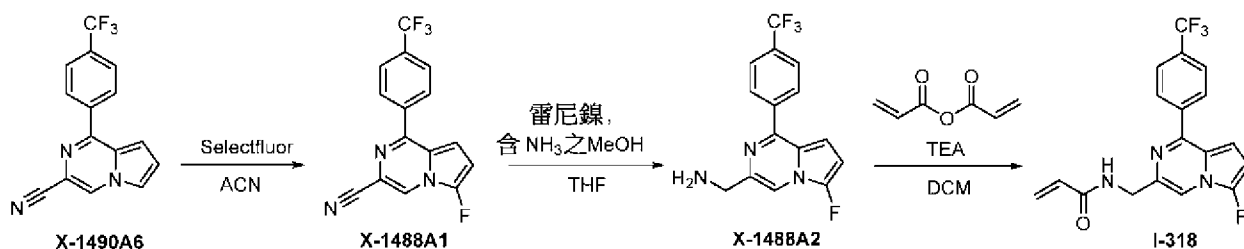
**【0925】 ((8-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1483A3**)**。在室溫下向8-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-甲腈(**X-1483A2**) (0.230 g, 0.79 mmol)於THF (8 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (0.540 g, 3.97 mmol)、雷尼鎳(0.25g)及Boc酸酐(0.33 g, 1.59 mmol)，且在帕爾高壓釜中在室溫下於200 psi下氫化所得混合物16小時。經矽藻土床過濾反應混合物，用MeOH (100 mL)洗滌該床且在減壓下濃縮所收集之濾液，且用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到呈棕色黏性固體狀之((8-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1483A3**)

(0.150 g, 48%)。其未經進一步純化即用於下一步驟。MS:  $[MH]^+$  393.9。

**【0926】 (8-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-基)甲胺鹽酸鹽(X-1483A4)**。在0°C下於氮氣下向((8-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(X-1483A3) (0.15 g, 0.38 mmol)於DCM (4 mL)中之攪拌溶液中添加含4 M HCl之二噁烷(1 mL)，且在室溫下攪拌所得反應混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物。用乙醚(2 x 10 mL)濕磨所獲得之粗物質，減壓乾燥，得到呈棕色黏性固體狀之(8-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-基)甲胺鹽酸鹽(X-1483A4) (0.09 g, 81%)。MS:  $[MH]^+$  293.9

**【0927】 N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-317)**。在0°C下於氮氣下向(8-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-基)甲胺鹽酸鹽(X-1483A4) (0.090 g, 0.30 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加丙烯酸酐(0.050 g, 0.46 mmol)及三乙胺(0.150 g, 1.53 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物1小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用DCM (50 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC，使用ACN:含0.1%甲酸之水純化所得粗物質，得到呈黃色固體狀之N-((8-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-317) (0.019 g, 18%)。MS:  $[MH]^+$  347.9。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.55 (s, 1H), 9.02-9.00 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.86 (br. s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.38-6.31 (m, 1H), 6.19-6.15 (d, *J*=16.8 Hz, 1H), 5.69-5.66 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.57-4.56 (d, *J*=5.6 Hz, 2H)。

實例1.227. 合成N-((6-氟-1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲基)丙烯醯胺(I-318)。

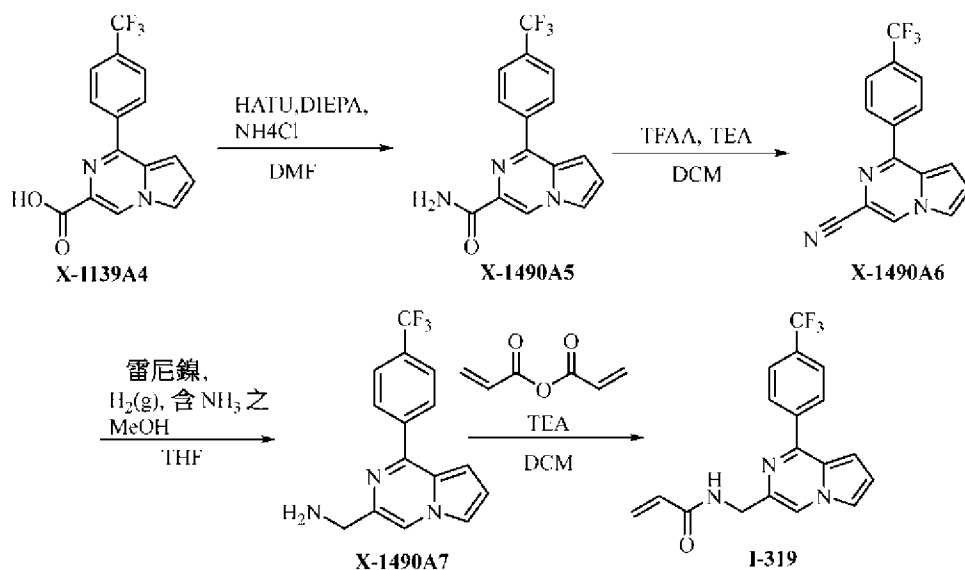


【0928】 6-氟-1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲腈(X-1488A1)。在0°C下於氮氣下向8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(X-1269A3) (0.500 g, 1.74 mmol)於ACN (5 mL)中之攪拌溶液中逐份添加selectfluor (0.67 g, 1.91 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。將分離之粗物質與相同方式製備之另外一個批次(0.5 g)合併，且藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:9作為梯度純化合併之粗物質，得到呈灰白色固體狀之6-氟-1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲腈(X-1488A1) (0.280 g, 26%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 305.96。

【0929】 (6-氟-1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲胺(X-1488A2)。在室溫下向3-氟-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(X-1479A1) (0.28 g, 0.91 mmol)於THF (2 mL)中之攪拌溶液中添加雷尼鎳(0.06 g)及含氨之MeOH (0.1 mL)，且在帕爾高壓釜中在室溫下於200 psi下氫化所得混合物16小時，經矽藻土床過濾，用EtOAc (100 mL)洗滌該床且在減壓下濃縮所收集之濾液，得到呈棕色固體狀之(6-氟-1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲胺(X-1488A2) (0.20 g, 71%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 309.96。

【0930】 N-((6-氟-1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲基)丙烯酸醯胺(I-318)。在0°C下於氮氣下向(6-氟-1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲胺(X-1488A2) (0.200 g, 0.64 mmol)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (0.196 g, 1.94 mmol)，繼而添加 丙烯酸酐 (0.097 g, 0.77 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。將反應混合物緩慢傾倒至水(30 mL)中且用DCM (30 mL × 3)萃取，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→5:5作為梯度純化所得粗物質，得到呈黃色固體狀之N-((6-氟-1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲基)丙烯酸醯胺(I-318) (0.100 g, 43%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.66-8.63 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.19-8.17 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.94-7.91 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 6.97-6.95 (t, *J*=4.4 Hz, 1H), 6.75-6.73 (t, *J*=4.0 Hz, 1H), 6.36-6.29 (m, 1H), 6.15- 6.11 (dd, *J*=17.2, 2.0 Hz, 1H), 5.64-5.61 (dd, *J*=10.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.43-4.42 (d, *J*=5.2 Hz, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 364.2。

實例1.228. 合成N-((1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲基)丙烯酸醯胺(I-319)。



【0931】 如實例1.20中所揭示來合成化合物X-1139A4。

【0932】 1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲醯胺(X-1490A5)。在室溫下於氮氣下向1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲醯胺(X-1139A4) (2.5 g, 8.16 mmol)於DMF (20 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (5.26g, 40.84mmol)及HATU (6.20g, 16.33 mmol)。在相同溫度下攪拌5分鐘後，添加氯化銨(1.29 g, 24.50 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，將反應混合物緩慢傾倒於冷水(150 mL)中，過濾所獲得之沈澱物且用水(100 mL)洗滌殘餘物，在減壓下乾燥固體沈澱物。使用正戊烷濕磨所獲得之固體，得到呈灰白色固體狀之1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲醯胺(X-1490A5) (2.2 g, 91%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 306.01。

【0933】 1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲腈(X-1490A6)。在室溫下於氮氣下向1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲醯胺(X-1490A5) (0.500 g, 1.63 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加三甲胺(0.49 g, 4.91 mmol)及TFAA (1.03 g, 4.91 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，將反應混合物緩慢傾倒至水(200 mL)中，用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。將所獲得之粗物質與相同方式製備之另外三個批次(0.5 g)合併，且藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→2:8作為梯度進行純化，得到呈灰白色固體狀之1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲腈(X-1490A6) (1.5 g, 80%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 287.96。

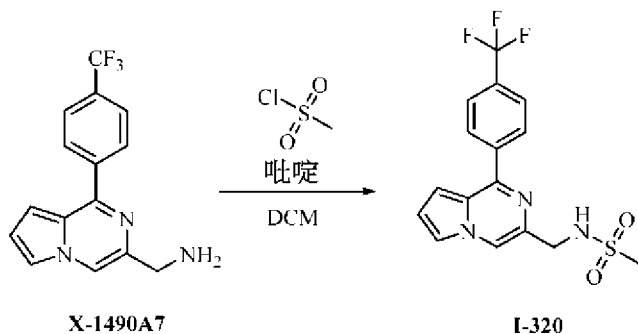
【0934】 (1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲胺(X-1490A7)。在室溫下向1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲腈(X-

**1490A6**) (0.3 g, 1.04 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌脫氣(用氮氣吹掃)溶液中添加雷尼鎳(0.068 g)及甲醇氨(7N; 0.1 mL), 且在帕爾高壓釜中在60°C下於200 psi下氫化所得混合物3小時。將反應混合物冷卻至室溫, 經矽藻土床過濾, 用EtOAc (100 mL)洗滌該床且在減壓下濃縮所收集之濾液, 得到呈棕色固體狀之(1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲胺(**X-1490A7**) (0.200 g, 66%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 292.01。

**【0935】 N-((1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲基)丙烯酸醯胺(I-319)**。在0°C下於氮氣下向(1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲胺(**X-1490A7**) (0.2 g, 0.68 mmol)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.20 g, 2.06 mmol)及丙烯酸酐(0.10 g, 0.80 mmol), 且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。用水(100 mL)稀釋反應混合物且用DCM (100 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析, 使用乙腈-水 = 0:1→4:6作為梯度純化粗產物, 得到呈黃色固體狀之N-((1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲基)丙烯酸醯胺(**I-319**) (0.070 g, 30%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.69-8.67 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20-8.18 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.93-7.91 (m, 3H), 6.98-6.97 (d, *J*=1.6 Hz, 2H), 6.35-6.29 (m, 1H), 6.16-6.11 (dd, *J*=17.2, 2.0 Hz, 1H), 5.64-5.61 (dd, *J*=10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.41-4.40 (d, *J*=5.6 Hz, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 346.02。

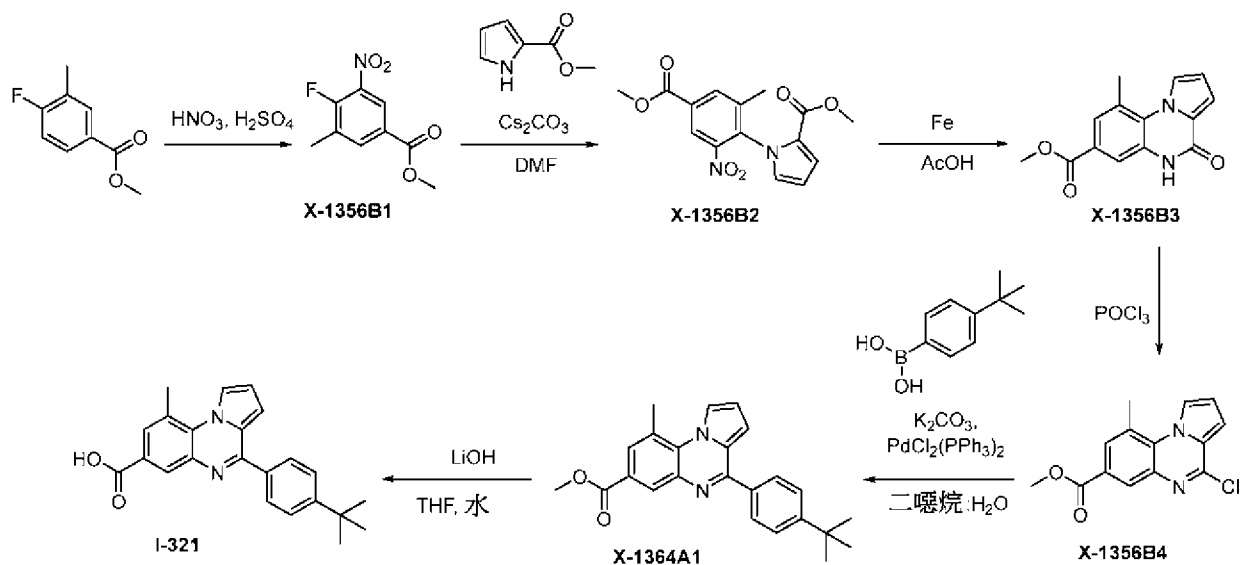
**實例1.229. 合成N-((1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲基)甲烷磺醯胺(I-320)。**





【0936】 在0°C下於氮氣下向(1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲胺(X-1490A7) (0.450 g, 1.54 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加吡啶(0.244 g, 3.09 mmol)及甲磺醯氯(0.176 g, 1.54 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物1小時。將反應混合物緩慢傾倒至冰水(50 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 → 1:9作為梯度純化所獲得之殘餘物，得到呈黃色固體狀之N-((1-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲基)甲磺醯胺(I-320) (0.060 g, 10%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.35 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.96-7.92 (m, 3H), 7.64 (brs, 1H), 7.007-7.003 (d, *J*=1.6 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 2.99 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 370.3。

實例1.230. 合成4-(4-(三級丁基)苯基)-9-甲基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-321)。



【0937】 4-氟-3-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯(X-1356B1)。在0°C下向4-氟-3-甲基苯甲酸甲酯(10.0 g, 59.52 mmol)於H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (12.7 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (12.7 mL)於HNO<sub>3</sub> (10 mL)中之硝化混合物，且在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。將反應混合物傾倒至冷水(500 mL)中，過濾所獲得之沈澱物且用水(200 mL)洗滌殘餘物。在減壓下乾燥固體沈澱物，得到4-氟-3-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯(X-1356B1) (10.2 g, 80%)。對粗物質進行下一步驟。

【0938】 1-(4-(甲氧基羰基)-2-甲基-6-硝基苯基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(X-1356B2)。在室溫下於氮氣下向4-氟-3-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯(X-1356B1) (6.00 g, 28.16 mmol)於DMF (50 mL)中之攪拌溶液中依序添加碳酸銨(18.30 g, 56.30 mmol)及1H-吡咯-2-甲酸甲酯(3.50 g, 28.16 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物2小時。用水(500 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(600 mL × 2)萃取。用鹽水(200 mL)洗滌合併之有機萃取物。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用EtOAc:己烷 = 0:1→2:8作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之1-(4-(甲氧基羰基)-2-甲基-6-硝基苯基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(X-

**1356B2)** (1.50 g, 16%)。MS: [MH]<sup>+</sup>:318.91。

【0939】 **9-甲基-4-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1356B3)**。在0°C下向1-(4-(甲氧基羰基)-2-甲基-6-硝基苯基)-1H-吡咯-2-甲酸酯(X-1356B2) (1.50 g, 4.71 mmol)於乙酸(25 mL)中之攪拌溶液中添加Fe粉(1.3 g, 23.50 mmol)，且在室溫下攪拌反應物16小時。過濾反應混合物且用NaHCO<sub>3</sub>溶液(200 mL)淬滅且用IPA-氯仿(300 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之9-甲基-4-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1356B3) (1.20 g, 99%)。MS: [MH]<sup>+</sup>:257.00。

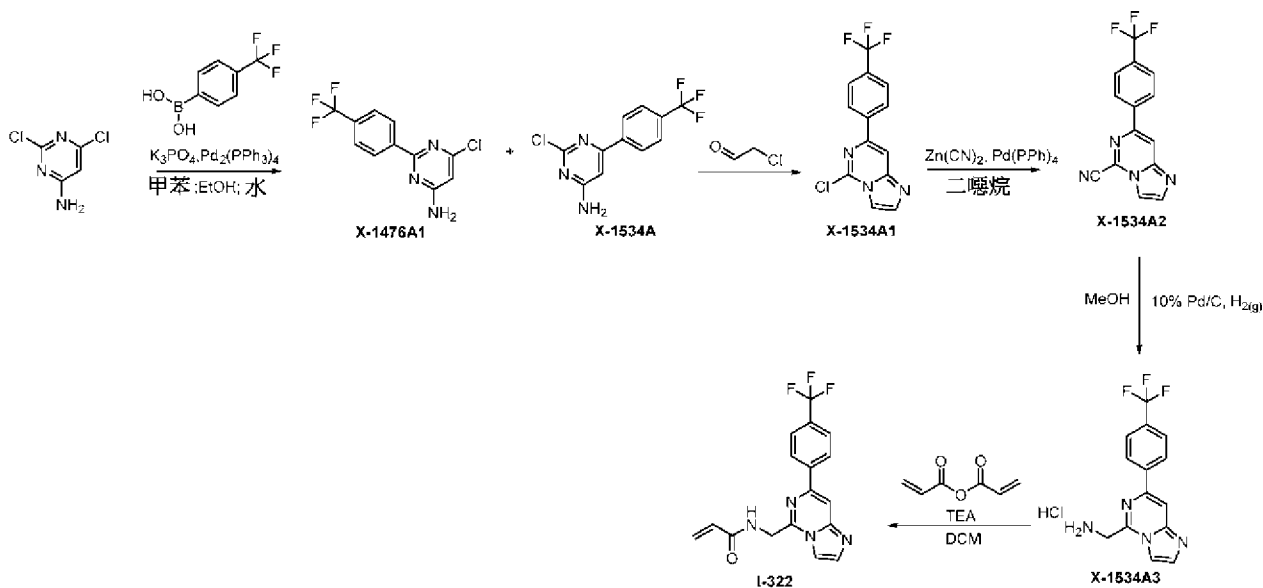
【0940】 **4-氯-9-甲基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1356B4)**。將9-甲基-4-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸酯(X-1356B3) (0.7 g, 2.80 mmol)於POCl<sub>3</sub> (5 mL)中之溶液在80°C下加熱2小時。冷卻至室溫後，將反應混合物緩慢傾倒至冰水(100 mL)中且用乙酸乙酯(250 mL × 2)萃取。將有機層與相同方式製備之一個批次(0.5g)合併。用飽和NaHCO<sub>3</sub>洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之4-溴-9-甲基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1356B4) (0.76 g, 63%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 274.90/[MH+2]<sup>+</sup> 276.90。

【0941】 **4-(4-(三級丁基)苯基)-9-甲基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1364A1)**。在室溫下向4-溴-9-甲基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1356B4) (0.300 g, 1.09 mmol)於二噁烷:H<sub>2</sub>O混合物(6:1.5, 7.5 mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三級丁基)苯基)硼酸(0.253 g, 1.42 mmol)及碳酸鉀(0.377 g, 2.73 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 10分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.076 g, 0.10 mmol)，且在90°C下加熱反應混合

物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(250 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:9作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)-9-甲基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1364A1**) (0.270 g, 66%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 373.1。

**【0942】 4-(4-(三級丁基)苯基)-9-甲基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-321)**。在室溫下於氮氣下向4-(4-(三級丁基)苯基)-9-甲基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1364A1**) (0.150 g, 0.40 mmol)於THF-水混合物(4:1; 5 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.033 g, 0.80 mmol)，且在相同溫度下攪拌所得混合物1.5小時。在減壓下濃縮反應混合物，用水(40 mL)稀釋所獲得之粗物質且用乙酸乙酯(60 mL × 2)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水性部分(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在高真空下乾燥所獲得之固體，得到呈灰白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)-9-甲基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-321**) (0.080 g, 55%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 359.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.17 (br, 1H), 8.60-8.59 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.95-7.92 (m, 3H), 7.62-7.60 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.12-7.11 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.03-7.01 (t, *J*=3.2 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 359.2。

**實例1.231. 合成N-((7-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)甲基)丙烯醯胺(I-322)。**



【0943】 2-氯-6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-胺(X-1534A)。在室溫下於氮氣下向2,6-二氯嘧啶-4-胺(10.0 g, 61.0 mmol)於甲苯-乙醇-水混合物(140:40:20, 200mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(12.74 g, 67.11 mmol)及磷酸鉀(38.0 g, 183.03 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加 $Pd(PPh_3)_4$  (3.53 g, 3.05 mmol)，且在 $90^\circ C$ 下加熱反應混合物4小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(500 mL)稀釋且用乙酸乙酯(500 mL  $\times$  3)萃取。經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。將分離之粗物質與相同方式製備之另外兩個批次(10.0 g)合併，且藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷=0:1 $\rightarrow$ 3:7作為梯度純化合併之粗物質，分離出兩個區域異構物，諸如呈灰白色固體狀之6-氯-2-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-胺(X-1476A1) (4.0 g, 8%)及2-氯-6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-胺(X-1534A) (15.0 g, 30%)。MS:  $[MH]^+$  273.9

【0944】 5-氯-7-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶(X-1534A1)。將2-氯-6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-胺(X-1476A) (1.0 g, 3.66 mmol)於2-氯乙醛(3.42 g, 43.95 mmol)中之攪拌溶液在 $80^\circ C$ 下於氮氣下

加熱2小時。用水(500 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(500 mL × 3)萃取，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。將分離之粗物質與相同方式製備之另外八個批次(1.0 g)合併，且藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→2:8作為梯度純化合併之粗物質，得到呈白色固體狀之5-氯-7-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶 (**X-1534A1**) (4.5 g, 46%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 297.9

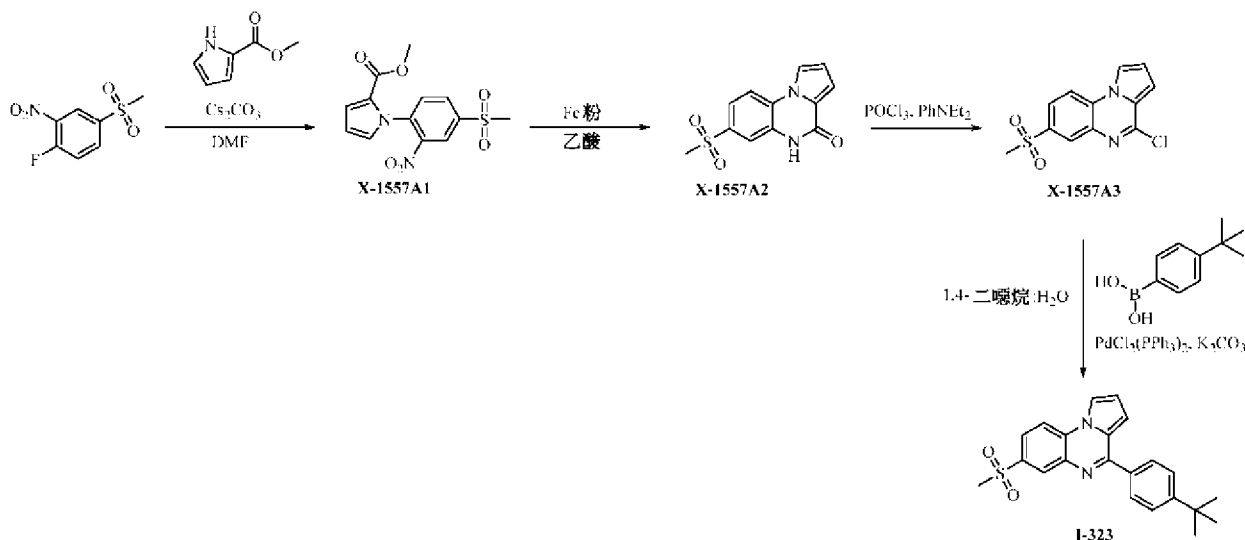
**【0945】 7-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-甲腈 (X-1534A2)**。在室溫下於氮氣下向5-氯-7-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶 (**X-1534A1**) (0.500 g, 1.68 mmol)於1,4-二噁烷(4 mL)中之攪拌溶液中添加氰化鋅(0.59 g, 5.05 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.38 g, 0.33 mmol)，且在160°C下於微波照射下加熱反應混合物10分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，用水(500 mL)稀釋且用乙酸乙酯(500 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。將分離之粗物質與相同方式製備之另外八個批次(0.5 g)合併，且藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:9作為梯度純化合併之粗物質，得到呈白色固體狀之7-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-甲腈 (**X-1534A2**) (4.5 g, 定量)。MS: [MH]<sup>+</sup> 289.01。

**【0946】 (7-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)甲胺 (X-1534A3)**。在室溫下於氮氣下向7-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-甲腈(**X-1534A2**) (0.130 g, 0.45 mmol)於MeOH (2 mL)中之攪拌溶液中添加10% Pd/C (0.190 g)。在室溫下於氣球壓力下氫化所得反應混合物30分鐘。經矽藻土床過濾反應混合物，用MeOH (100 mL)洗滌該床且在減壓下濃縮所收集之濾液，得到呈灰白色固體狀之(7-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑

并[1,2-c]嘧啶-5-基)甲胺(**X-1534A3**) (0.120 g, 91%), 其未經進一步純化即進行下一步驟。MS:  $[MH]^+$  292.8。

**【0947】 N-((7-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)甲基)丙烯酸醯胺(I-322)**。在0°C下於氮氣下向(7-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)甲胺(**X-1534A3**) (0.130 g, 0.43 mmol)於DCM (1 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (0.17 g, 1.75 mmol)及丙烯酸酐(0.11 g, 0.52 mmol), 且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用DCM (50 mL  $\times$  2)萃取。經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由(C-18)矽膠管柱層析, 使用乙腈-水 = 0:1 $\rightarrow$ 3:7作為梯度純化粗產物, 得到呈黃色固體狀之N-((7-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)甲基)丙烯酸醯胺(**I-322**) (0.022 g, 14%)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.97 (brs, 1H), 8.43-8.42 (d,  $J=4.0$  Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86-7.85 (d,  $J=4.0$  Hz, 2H), 7.80 (m, 1H), 6.44-6.37 (m, 1H), 6.22-6.18 (d,  $J=16.0$  Hz, 1H), 5.72-5.70 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 4.92 (s, 2H)。MS:  $[MH]^+$  346.9。

**實例1.232. 合成4-(4-(三級丁基)苯基)-7-(甲基磺醯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉(I-323)。**



【0948】 1-(4-(甲基磺醯基)-2-硝基苯基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(X-1557A1)。在室溫下於氮氣下向1-氟-4-(甲基磺醯基)-2-硝基苯(5.0 g, 22.81 mmol)於DMF (30 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鈰(14.86 g, 45.62 mmol)及1H-吡咯-2-甲酸甲酯(3.42 g, 27.37 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物18小時。反應完成後，將反應混合物傾倒至冷水(500 mL)中，過濾所獲得之沈澱物且用水(400 mL)洗滌殘餘物。用乙醚濕磨固體沈澱物且在減壓下乾燥，得到呈灰白色固體狀之1-(4-(甲基磺醯基)-2-硝基苯基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(X-1557A1) (4.0 g, 48%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 324.04。

【0949】 7-(甲基磺醯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-4(5H)-酮(X-1557A2)。在0°C下向1-(4-(甲基磺醯基)-2-硝基苯基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(X-1557A1) (5.0 g, 15.43 mmol)於乙酸(5 mL)中之攪拌溶液中添加Fe粉(6.89 g, 12.34 mmol)，且在100°C下攪拌反應物6小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，過濾且用水洗滌沈澱物。將沈澱物溶解於含10%甲醇之二氯甲烷中，攪拌30分鐘且經矽藻土床過濾，在減壓下濃縮濾液，得到呈灰白色固體狀之7-(甲基磺醯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-4(5H)-酮(X-1557A2) (3.5 g, 87%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 262.80。

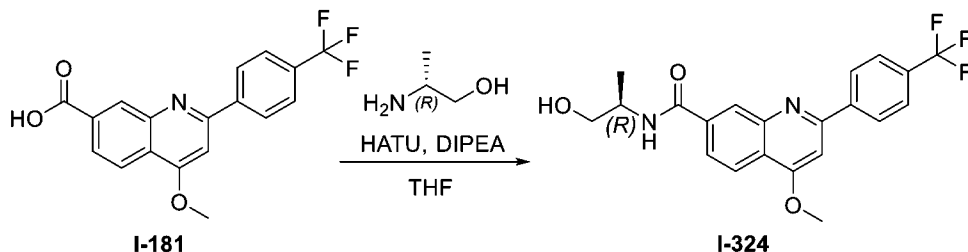


【0950】 4-氯-7-(甲基磺醯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉(X-1557A3)。在0°C下將N,N-二乙基苯胺(1 mL)添加至7-(甲基磺醯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-4(5H)-酮(X-1557A2) (0.5 g, 1.90 mmol)於POCl<sub>3</sub> (3 mL)中之攪拌懸浮液中，且在100°C下加熱所得混合物16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，用冷水(100 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→5:5作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之4-氯-7-(甲基磺醯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉(X-1557A3) (0.5 g, 93%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 280.8。

【0951】 4-(4-(三級丁基)苯基)-7-(甲基磺醯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉(I-323)。在室溫下於氮氣下向4-氯-7-(甲基磺醯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉(X-1557A3) (0.5 g, 1.78 mmol)於1,4-二噁烷-水(4:1, 5 mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三級丁基)苯基)硼酸(0.41 g, 2.32 mmol)及碳酸鉀(0.73 g, 5.35 mmol)。將所得混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.03 g, 0.05 mmol)且在90°C下加熱4小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由C<sup>18</sup>矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)-7-(甲基磺醯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉(I-323) (0.11 g, 16%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 379.87。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.70-8.70 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.60-8.58 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.39-8.38 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.10-8.07 (dd, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.00-7.98 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.64-7.61 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.18-7.17 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.09-7.08

(t,  $J=2.8$  Hz, 1H), 3.34-3.33 (d,  $J=5.2$  Hz, 3H), 1.36 (s, 9H)。

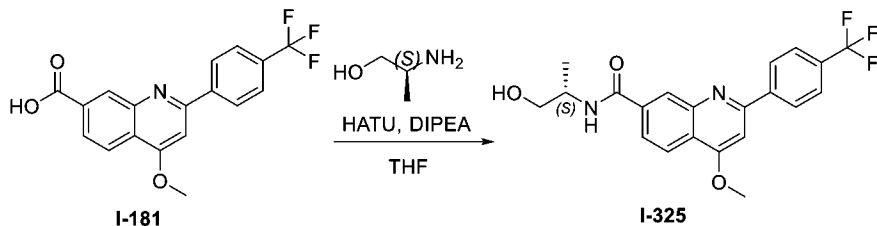
**實例1.233. 合成(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-324)。**



**【0952】** 在 $0^{\circ}\text{C}$ 下於氮氣下向4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-181) (0.300 g, 0.86 mmol)於THF (3 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.400 mL, 2.59 mmol)及HATU (0.330g, 1.29 mmol)。在相同溫度下攪拌10分鐘後，在 $0^{\circ}\text{C}$ 下逐滴添加(R)-2-胺基丙-1-醇(0.320 g, 4.32 mmol)於THF (1 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌所得反應混合物2小時。冷卻至室溫後，用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(60 mL  $\times$  3)萃取。經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1 $\rightarrow$ 6:4作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-324) (2.10 g, 78%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8.59-8.58 (d,  $J=4.0$  Hz, 1H), 8.55-8.53 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 8.49-8.47 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.21-8.19 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.02-7.99 (dd,  $J=4.0, 8.0$  Hz, 1H), 7.95-7.93 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 4.79-4.76 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H), 1.18-1.17 (d,  $J=4.0$  Hz, 3H)。MS:  $[\text{MH}]^+405.01$ ，掌性HPLC =99.68%

**實例1.234. 合成(S)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹**

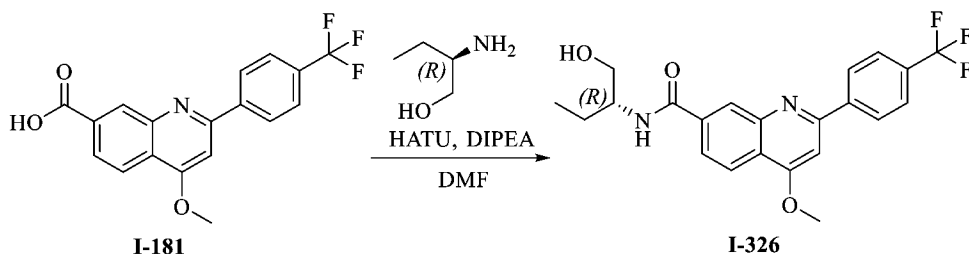
啉-7-甲醯胺(I-325)。



【0953】 以與上文對於(R)-N-(1-經基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-324)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(S)-N-(1-經基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-325) (0.055 g, 22%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.59-8.58 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.55-8.53 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.93-8.73 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.21-8.19 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.01-7.99 (dd, *J*=1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.94-7.92 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 4.78-4.75 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.11-4.05(m, 1H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 1.18-1.16 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 404.97，掌性 HPLC=99.68%

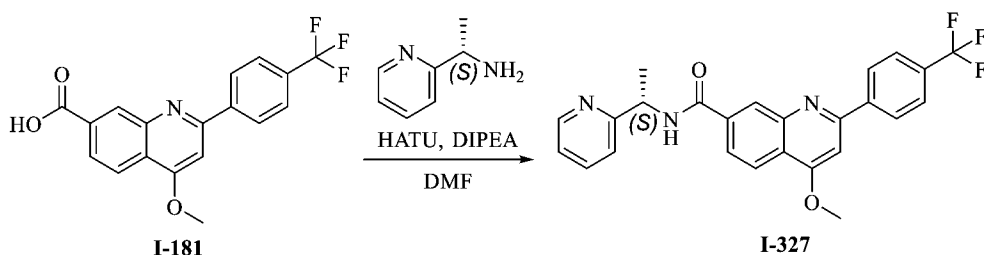
實例1.235. 合成(R)-N-(1-經基丁-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-326)。



【0954】 以與上文對於(R)-N-(1-經基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-324)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(R)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-326**) (2.70 g, 77%), 呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 8.61-8.60 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 8.56-8.54 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 8.41-8.39 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.22-8.19 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.02-8.00 (dd,  $J=1.6, 8.80$  Hz, 1H), 7.95-7.93 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 4.74-4.71 (t,  $J=5.6$  Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 1H) 0.94-0.90 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H), MS: [MH]<sup>+</sup> 419.1, 掌性HPLC =99.09%

**實例1.236.** 合成(S)-4-甲氧基-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-327**)。

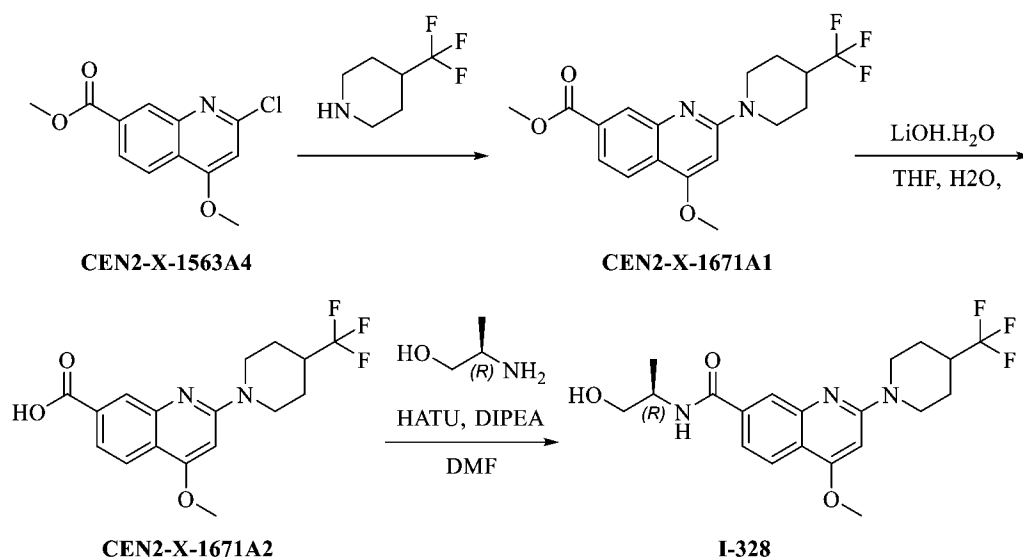


**【0955】** 以與上文對於(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-324**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(S)-4-甲氧基-N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-327**) (0.220 g, 68%), 呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.22-9.20 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 8.70-8.69 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 8.58-8.56 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.25-8.23 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.06-8.03 (dd,  $J=1.6, 8.8$  Hz, 1H), 7.96-7.94 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.50-7.48 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 5.29-5.26 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 1.58-1.57 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup>

452, 掌性HPLC = 100%

**實例1.237. 合成(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)喹啉-7-甲醯胺(I-328)。**



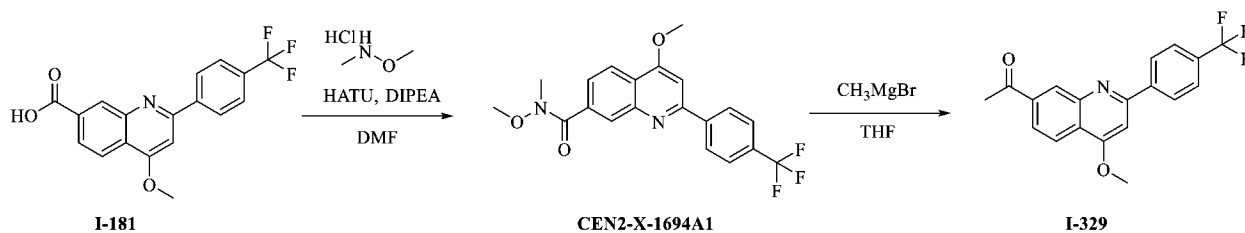
**【0956】 4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1671A1)。**將2-氯-4-甲氧基喹啉-7-甲酸甲酯(X-1563A4) (0.500 g, 1.99 mmol)於4-(三氟甲基)哌啶(1.37 g, 8.96 mmol)中之溶液在180°C下加熱1小時。冷卻至室溫後，首先用1N HCl水溶液酸化反應混合物(pH約1)以移除過量4-(三氟甲基)哌啶。出現沈澱物，用EtOAc (100 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。用正戊烷濕磨所獲得之固體殘餘物，得到呈白色固體狀之4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1671A1) (0.300 g, 40%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 369.0。

**【0957】 4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)喹啉-7-甲酸(X-1671A2)。**在室溫下於氮氣下向4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1671A1) (0.300 g, 0.81 mmol)於THF-水混合物(3:1; 5.0 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.058 g, 2.44 mmol)，且在60°C下加熱所得混合物1小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合

物，用水(40 mL)稀釋所獲得之粗物質且用乙酸乙酯(40 mL x 2)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水性部分(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在高真空下乾燥所獲得之固體，得到呈灰白色固體狀之4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)喹啉-7-甲酸(**X-1671A2**) (0.150 g, 52%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 355.0。

**【0958】 (R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)喹啉-7-甲醯胺(I-328)**。在室溫下於氮氣下向4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)喹啉-7-甲酸(**X-1671A2**) (0.130 g, 0.36 mmol)於DMF (2.5 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.230 g, 1.8 mmol)及HATU (0.270 g, 0.73 mmol)。在相同溫度下攪拌10分鐘後，添加(R)-2-氨基丙-1-醇(0.032 g, 0.43 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。用水(60 mL)稀釋混合物且用EtOAc (100 mL x 2)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→3:7作為梯度純化粗物質，得到呈灰白色固體狀之(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)喹啉-7-甲醯胺(**I-328**) (0.030 g, 20%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.32 (br, 1H), 8.14-7.93 (m, 2H), 7.70-7.63 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.69-4.60 (m, 3H), 4.10-4.03 (m, 3H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.38 (3H, 與DMSO-d<sub>6</sub>水分峰合併), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.74-2.59 (m, 1H). 2.99-2.91 (br, 2H), 1.51 (brs, 2H), 1.58-1.41 (d, J=6.8 Hz, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 412.1。

**實例1.238. 合成1-(4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-基)乙-1-酮(I-329)。**

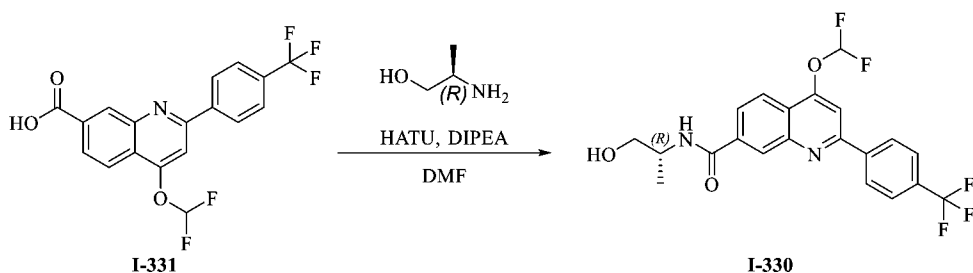


【0959】 1,4-二甲氧基-N-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺 (X-1694A1)。在0°C下於氮氣下向4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-181) (0.500 g, 1.44 mmol)於DMF (5.0 mL)中之攪拌溶液中添加HATU (1.095 g, 2.88 mmol)及DIPEA (0.65g, 5.04 mmol)。在相同溫度下攪拌10分鐘後，添加N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(0.21 g, 2.10 mmol)，在室溫下攪拌所得混合物2小時。用水(60 mL)稀釋混合物且用EtOAc (100 mL × 2)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→5:5作為梯度純化所獲得之粗產物，得到呈固體狀之N,4-二甲氧基-N-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(X-1694A1) (0.35 g, 62%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 369.05。

【0960】 1-(4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-基)乙-1-酮(I-329)。將分子篩添加至30 mL小瓶中且加熱乾燥，接著冷卻至室溫且裝入反應物。向N,4-二甲氧基-N-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(X-1694A1) (0.350 g, 0.89 mmol)於THF (7.0 mL)中之溶液中緩慢逐滴添加CH<sub>3</sub>MgBr (3M，於乙醚中，0.59 mL, 1.79 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物1小時。在冷NH<sub>4</sub>Cl溶液中淬滅所得反應混合物，接著用EtOAc (100 mL × 2)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機層，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→2:8作為梯度純化粗物質。在高真空下乾燥所獲得之固體，得到呈灰白色固體狀之1-(4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-基)乙-1-酮(I-329) (0.250 g, 81%)。<sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.65 (s, 1H), 8.57-8.55 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 8.26-8.24 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.04-8.02 (dd,  $J=1.2$  Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.95-7.93 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 4.22 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)。  
MS:  $[MH]^+$  345.1。

**實例1.239.** 合成(R)-4-(二氟甲氧基)-N-(1-羥基丙-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-(I-330)。

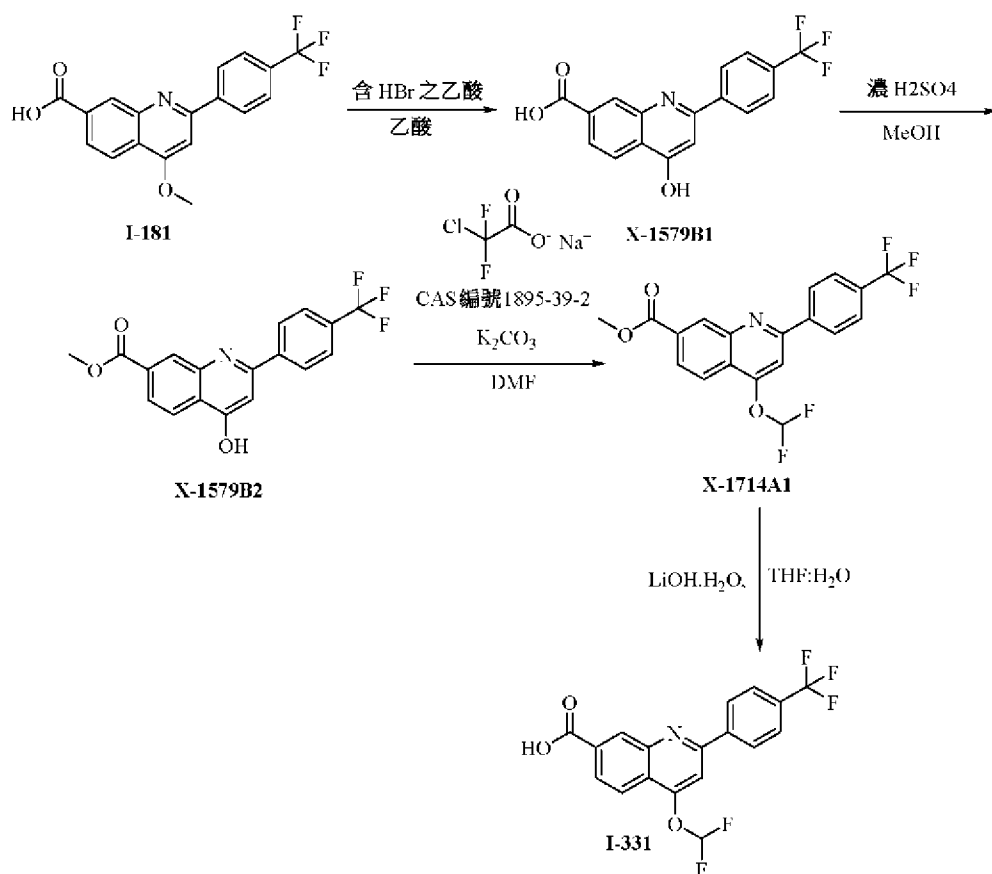


**【0961】** 以與上文對於(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-324)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(R)-4-(二氟甲氧基)-N-(1-羥基丙-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-330) (0.046 g, 24%)，呈灰白色固體狀。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.69 (s, 1H), 8.57-8.52 (m, 3H), 8.22-7.90 (m, 6H), 4.79-4.76 (t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.54-3.50 (q, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 1.20-1.18 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H)。  
MS:  $[MH]^+$  440.97。

**實例1.240.** 合成4-(二氟甲氧基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-331)。





【0962】 實例1.82中提供4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-181)之合成。

【0963】 4-羥基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(X-1579B1)。在室溫下於氮氣下向4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-181) (0.500 g, 1.44 mmol)於AcOH (4 mL)中之攪拌溶液中添加含HBr之乙酸 (0.500 mL, 2.88 mmol)，且在120°C下加熱反應混合物16小時。冷卻至室溫後，將反應混合物緩慢傾倒至冰水(40 mL)中且過濾析出之固體沈澱物。用水(80 mL)洗滌所獲得之固體殘餘物，在高真空下乾燥，得到呈白色固體狀之4-羥基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(X-1579B1) (0.51 g, 定量產率)，其未經進一步純化即進行下一步驟。MS:  $[MH]^+$  333.8。

【0964】 4-羥基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1579B2)。在室溫下將濃 $H_2SO_4$  (0.1 mL)逐滴添加至4-羥基-2-(4-(三氟甲

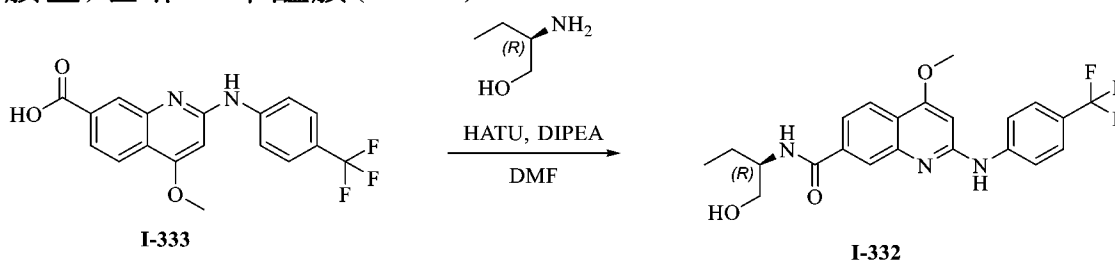
基)苯基)喹啉-7-甲酸(**X-1579B1**) (0.51 g, 1.53 mmol)於甲醇(6 mL)中之攪拌懸浮液中，且在80°C下加熱所得混合物3小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物。將所得混合物傾倒至冰水(30 mL)中且藉由過濾收集所得沈澱物。用水(60 mL)洗滌所獲得之固體殘餘物，在高真空下乾燥，得到呈白色固體狀之4-羥基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1579B2**) (0.40 g, 75%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 347.8。

【0965】 4-(二氟甲氧基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1714A1**)。在室溫下於氮氣下向4-羥基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1579B2**) (0.40 g, 1.15 mmol)於DMF (6 mL)中之攪拌溶液中依序添加碳酸鉀(0.47 g, 3.45 mmol)及2-氯-2,2-二氟乙酸鈉(0.26 g, 1.72 mmol)，在80°C下攪拌所得混合物3小時。將反應混合物傾倒至冰水(50 mL)中且用乙酸乙酯(120 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 2:8 → 3:7 作為梯度純化所獲得之粗產物，得到呈白色固體狀之4-(二氟甲氧基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1714A1**) (0.32 g, 70%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 397.9。

【0966】 4-(二氟甲氧基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-331**)。在室溫下向4-(二氟甲氧基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1714A1**) (0.32 g, 0.80 mmol)於THF-水混合物(3:1; 8.0 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.067g, 1.61 mmol)，且在相同溫度下攪拌所得混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物，用水稀釋粗物質且用1N HCl水溶液酸化水性部分(pH約2-3)。用乙酸乙酯(50 mL x 2)萃取產物。合併有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)

矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 3:7→4:6作為梯度純化所得粗物質，得到呈白色固體狀之4-(二氟甲氧基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-331**) (0.270 g, 87%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.7 (s, 1H), 8.65-8.65 (d, *J*=0.80 Hz, 1H), 8.54-8.52 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.24-8.22 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.18-8.16 (dd, *J*=1.6 Hz, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98-7.96 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 384.2。

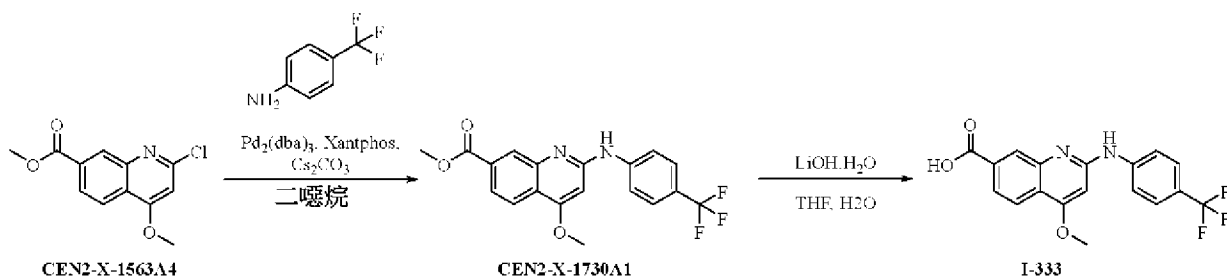
**實例1.241.** 合成(R)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基-2-((4-(三氟甲基)苯基)胺基)喹啉-7-甲醯胺(**I-332**)。



**【0967】** 以與上文對於(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-324**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(R)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基-2-((4-(三氟甲基)苯基)胺基)喹啉-7-甲醯胺(**I-332**) (0.110 g, 46%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.83 (s, 1H), 8.28-8.26 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.21-8.20 (m, 3H), 8.00-7.98 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.77-7.74 (dd, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.69-7.67 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.72-4.69 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.53-3.40 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.55-1.44 (m, 1H), 0.90-0.93 (m, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 434.1。

**實例1.242.** 合成4-甲氧基-2-((4-(三氟甲基)苯基)胺基)喹啉-7-甲酸(**I-333**)。

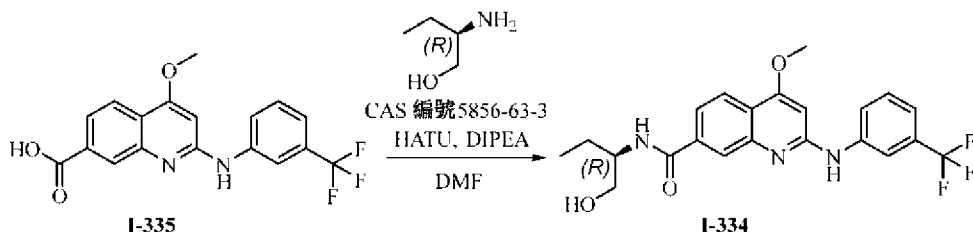


【0968】 4-甲氧基-2-((4-(三氟甲基)苯基)胺基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1730A1)。在室溫下於氮氣下向2-氯-4-甲氧基喹啉-7-甲酸甲酯(X-1563A4) (0.600 g, 2.39 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)中之攪拌溶液中依序添加4-(三氟甲基)苯胺(0.460 g, 2.86 mmol)、碳酸銨(2.30 g, 7.17 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.10 g, 0.11 mmol)及xanthphos (1.38 g, 2.39 mmol)，且在100°C下加熱所得混合物4小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(300 mL)稀釋，過濾析出之固體沈澱物且在高真空下乾燥。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→2:8作為梯度純化所獲得之粗產物，得到呈固體狀之4-甲氧基-2-((4-(三氟甲基)苯基)胺基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1730A1) (0.500 g, 55%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 377.11

【0969】 6-甲氧基-8-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)喹啉-3-甲酸(I-333)。在室溫下向4-甲氧基-2-((4-(三氟甲基)苯基)胺基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1730A1) (0.300 g, 0.79 mmol)於THF-水混合物(3:1; 5 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.100 g, 2.39 mmol)，且在50°C下加熱所得混合物4小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物。用1N HCl水溶液酸化水性部分(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。藉由製備型HPLC，使用含0.1%甲酸之水-乙腈作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈白色固體狀之6-甲氧基-8-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)喹啉-3-甲酸(I-333) (0.020 g, 7%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.87 (s, 1H), 8.27 (s,

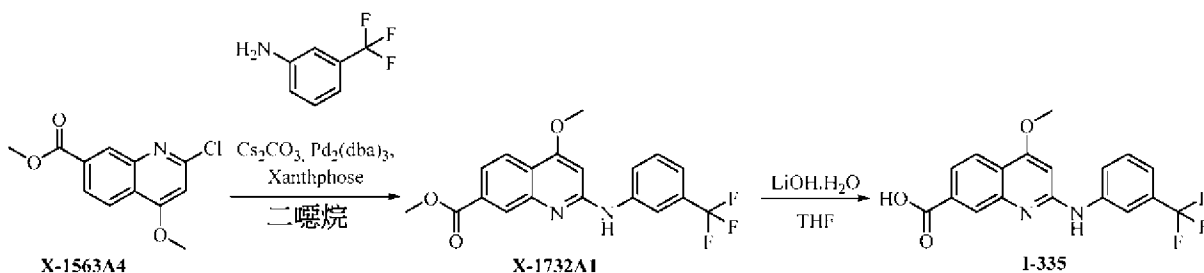
1H), 8.27-8.22 (m, 3H), 8.02-8.00 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.82-7.79 (dd,  $J=8.4$ , 1.2 Hz, 1H), 7.70-7.68 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.04 (s, 3H) 。 MS: [MH]<sup>+</sup> 363.09

**實例1.243. 合成(R)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基-2-((3-(三氟甲基)苯基)胺基)喹啉-7-甲醯胺(I-334)。**



**【0970】** 在0°C下向4-甲氧基-2-((3-(三氟甲基)苯基)胺基)喹啉-7-甲酸(I-335) (0.1 g, 0.2 mmol)於DMF (2mL)中之溶液中添加DIPEA (0.1 mL, 0.8 mmol)及HATU (0.114 g, 0.3 mmol)。在室溫下攪拌所得反應混合物10分鐘。在0°C下逐滴添加(R)-2-胺基丁-1-醇(0.029 g, 0.2 mmol)且在室溫下攪拌所得反應混合物2小時。將反應混合物傾倒至冰水(50 mL)中，沈澱出固體產物，藉由過濾收集，在減壓下乾燥。用乙醚(30 mL × 3)濕磨所得粗物質，在高真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之(R)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基-2-((3-(三氟甲基)苯基)胺基)喹啉-7-甲醯胺(I-334) (0.025 g, 20%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.78 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.29-8.28 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 8.135-8.132 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 8.00-7.97 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.75-7.72 (dd,  $J = 7.6$ , 1.6 Hz, 1H), 7.59-7.57 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.29-7.27 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.71-4.68 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.52-3.38 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.55-1.43 (m, 1H), 0.92-0.90 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H) 。 MS: [MH]<sup>+</sup> 434.3, 掌性HPLC =92.7%

實例 1.244. 合成 4-甲氧基-2-((3-(三氟甲基)苯基)胺基)喹啉-7-甲酸(I-335)。

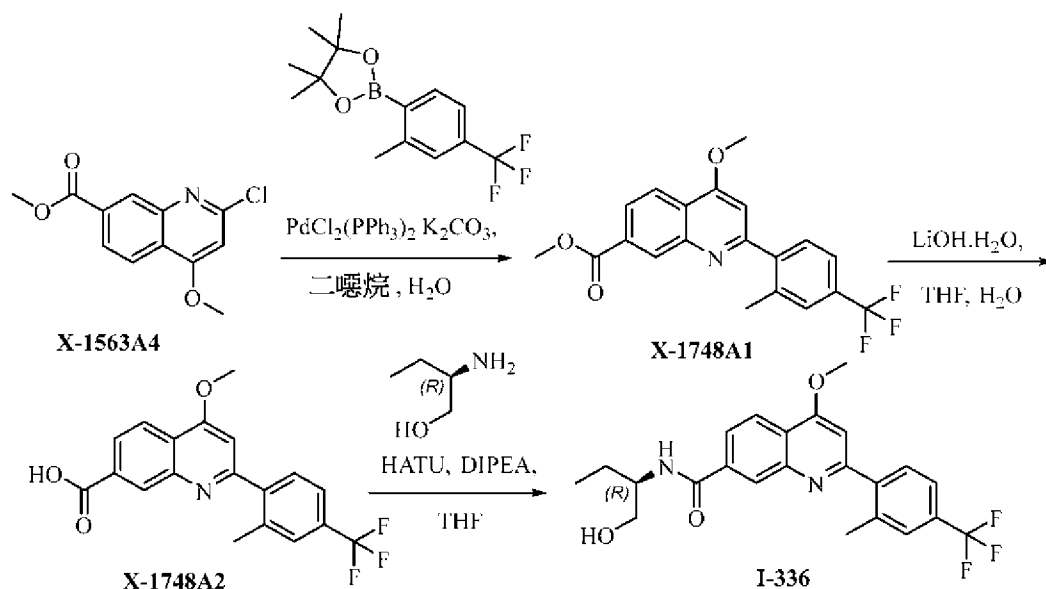


【0971】 4-甲氧基-2-((3-(三氟甲基)苯基)胺基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1732A1)。在室溫下於氮氣下向2-氯-4-甲氧基喹啉-7-甲酸甲酯(1.0 g, 3.9 mmol)於二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.5 g, 13.9 mmol), 且添加3-(三氟甲基)苯胺(0.7 g, 4.7 mmol)。藉由用N<sub>2(g)</sub>吹掃10分鐘將反應混合物脫氣, 繼而添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.18 g, 0.1 mmol)及xanthphos (0.23 g, 0.3 mmol), 且在90°C下攪拌所得混合物4小時。用水(40 mL)稀釋反應混合物且用DCM (40 mL × 3)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(C-18)矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:0作為梯度純化粗產物, 得到呈灰白色固體狀之4-甲氧基-2-((3-(三氟甲基)苯基)胺基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1732A1) (1.0 g, 66%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 376.1

【0972】 4-甲氧基-2-((3-(三氟甲基)苯基)胺基)喹啉-7-甲酸(I-335)。在室溫下將單水合氫氧化鋰(1.6 g, 3.9 mmol)添加至4-甲氧基-2-((3-(三氟甲基)苯基)胺基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1732A1) (0.5 g, 1.3 mmol)於THF-水混合物(2.5:1; 5.0 mL)中之攪拌溶液中, 且在70°C下加熱所得反應混合物1小時。冷卻至室溫後, 在減壓下濃縮反應混合物, 用水(30 mL)稀釋且用乙酸乙酯(30 mL)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌分離

之固體直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)，且藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析進行純化，得到呈白色固體狀之4-甲氧基-2-((3-(三氟甲基)苯基)胺基)喹啉-7-甲酸(I-335) (0.3 g, 62%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.07 (br, 1H), 10.32 (br, 1H), 8.42 (brs, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06-8.02 (m, 1H), 7.87-7.85 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.66-7.62 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.44 (brs, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.08 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 363.4

**實例1.245. 合成(R)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基-2-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-336)。**



**【0973】 4-甲氧基-2-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1748A1)。**在室溫下於氮氣下向2-氯-4-甲氧基喹啉-7-甲酸甲酯(X-1563A4) (0.600 g, 2.30 mmol)於1,4-二噁烷-水混合物(7:1, 8 mL)中之攪拌溶液中依序添加4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-1,3,2-二氧雜硼烷(1.36 g, 4.7 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.98 g, 7.10 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.083g, 0.10 mmol)，且在100°C下加熱所得混合物3小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合

併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由矽膠Combi Flash管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:3作為溶析液進行純化，得到呈灰白色固體狀之4-甲氧基-2-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1748A1**) (0.6 g, 67%)。MS:  $[MH]^+$  376.1。

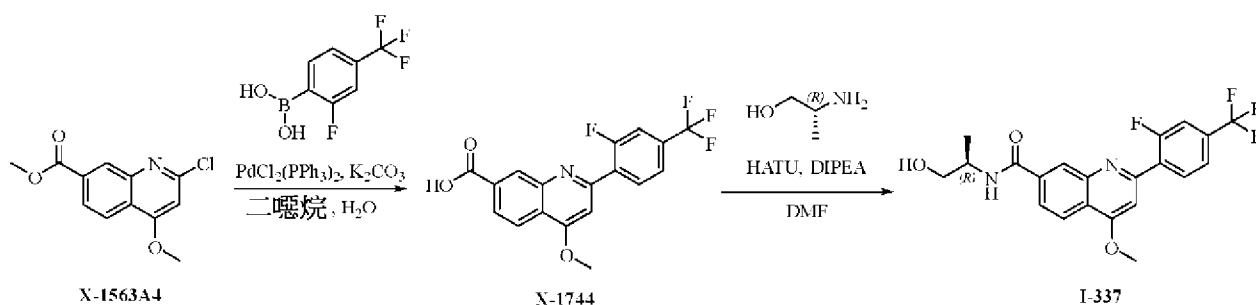
**【0974】 4-甲氧基-2-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(X-1748A2)**。在室溫下向4-甲氧基-2-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1748A1**) (0.400 g, 1.06 mmol)於THF-水混合物(2:1; 4.0 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.076 g, 1.81 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物，用水(10 mL)稀釋所獲得之粗物質且用乙酸乙酯(10 mL x 2)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水性部分(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在高真空下乾燥所獲得之固體，得到呈白色固體狀之4-甲氧基-2-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**X-1748A2**) (0.300 g, 75%)。MS:  $[MH]^+$  362.10。

**【0975】 (R)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基-2-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-336)**。在0°C下於氮氣下向4-甲氧基-2-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**X-1748A2**) (0.280 g, 0.7 mmol)於THF (3 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.300 g, 2.30 mmol)、HATU (0.440 g, 1.1 mmol)及(R)-2-胺基丁-1-醇(0.442 g, 1.10 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物1小時。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。用鹽水(40 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水=0:1→5:5作為梯度純化所得粗物質，得到呈灰白色固體狀之(R)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-



甲氧基-2-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-336**) (0.200 g, 71%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.53-8.53 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.39-8.37 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.24-8.22 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.05-8.02 (dd, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.76-7.70 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 4.75-4.73 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.71-1.66 (m, 1H), 1.53-1.46 (m, 1H), 0.92-0.88 (t, *J*=8.4 Hz, 3H) MS: [MH]<sup>+</sup> 433.5。

**實例1.246. 合成(R)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基喹啉-7-甲醯胺(I-337)。**

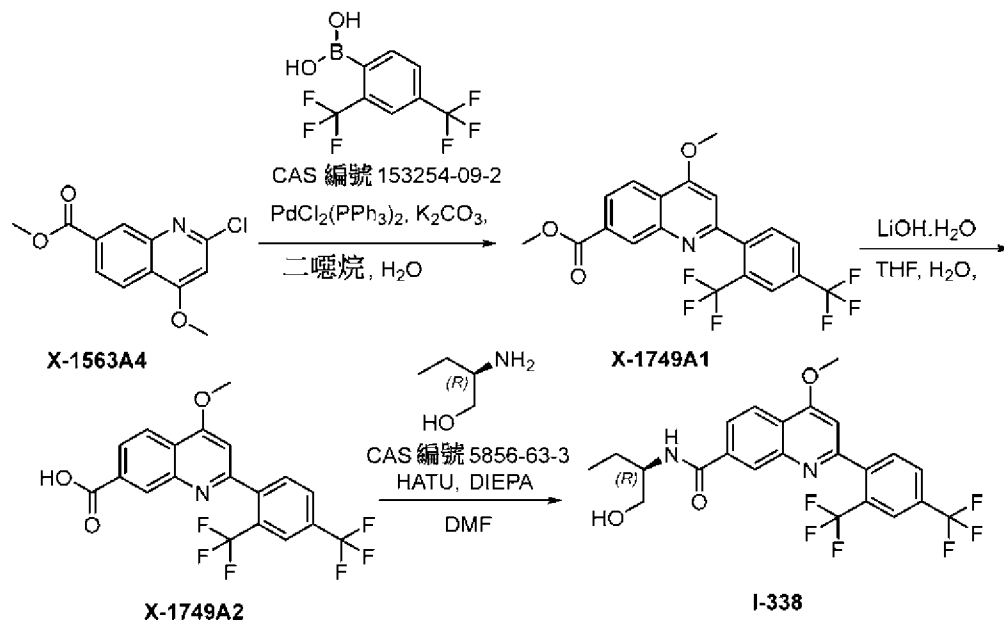


**【0976】** 以與上文對於(R)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基-2-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-336**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(R)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基喹啉-7-甲醯胺(**I-337**) (0.280 g, 81%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.60-8.60 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.49-8.47 (d, *J*=8 Hz, 1H), 8.25-8.21 (m, 2H), 8.07-8.04 (dd, *J* = 1.6 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.93-7.91 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.82-7.80 (d, *J*= 8 Hz, 1H), 7.49-7.49 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 4.78-4.75 (t, *J*= 5.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.42-3.39 (m, 1H), 1.18-1.17 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup>

423.3。

實例1.247. 合成(R)-2-(2,4-雙(三氟甲基)苯基)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基喹啉-7-甲醯胺(I-338)。

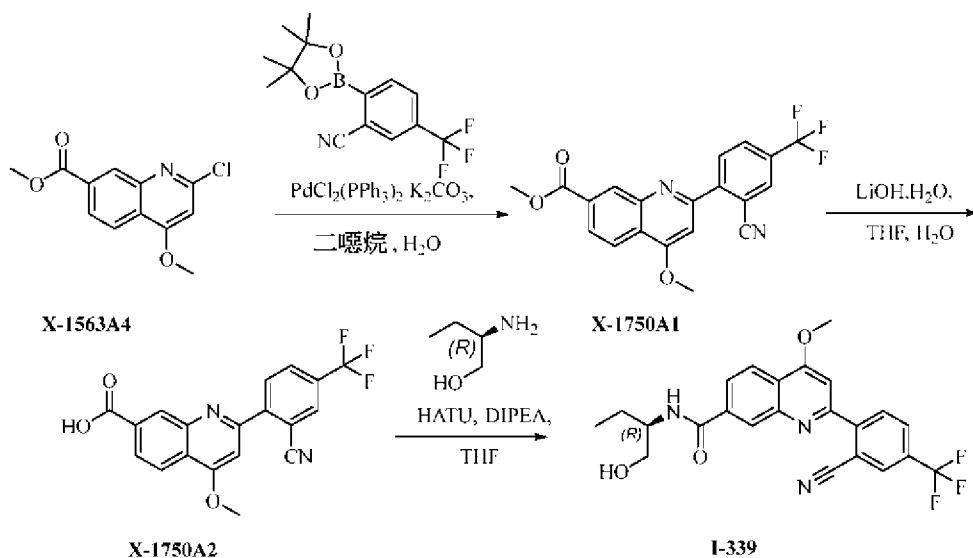


【0977】 以與上文對於(R)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基-2-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-336)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(R)-2-(2,4-雙(三氟甲基)苯基)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基喹啉-7-甲醯胺(I-338) (0.080 g, 34%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.50 (br. s, 1H), 8.40-8.38 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.25 (br., 3H), 8.07-8.05 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.97-7.95 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.73 (br. s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.92 (br. s, 1H), 3.39-3.37 (m, 2H), 3.38 (2H, 與 DMSO-d<sub>6</sub>水分峰合併), 1.68-1.47 (m, 2H), 0.92-0.88 (t, *J*=14.4 Hz, 3H)。

MS: [MH]<sup>+</sup> 487.3

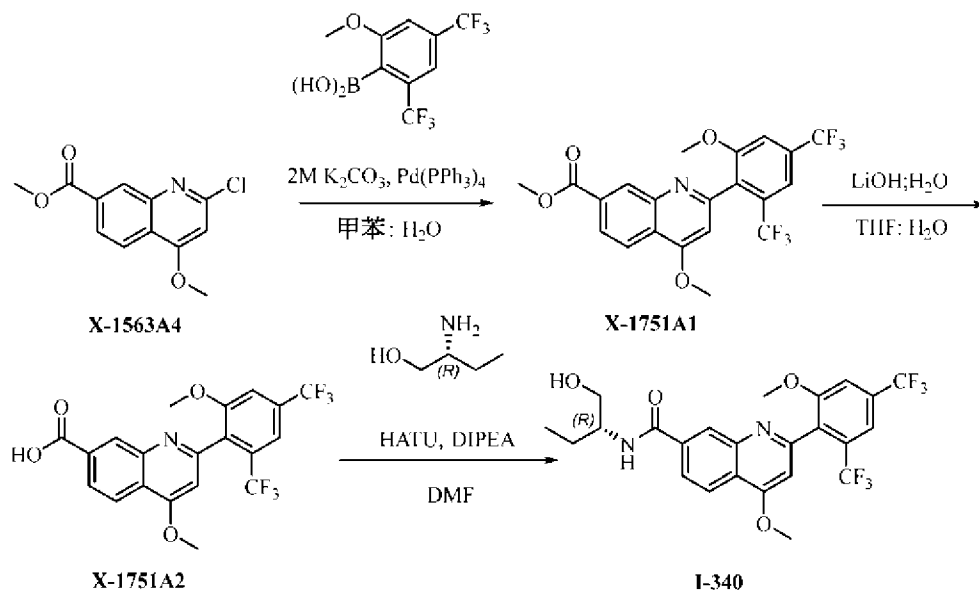
實例1.248. 合成(R)-2-(2-氟基-4-(三氟甲基)苯基)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基喹啉-7-甲醯胺(I-339)。



【0978】 以與上文對於(R)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基-2-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-336**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(R)-2-(2-氰基-4-(三氟甲基)苯基)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基喹啉-7-甲醯胺(**I-339**) (0.500 g, 22%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.45-8.43 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.34-8.26 (m, 3H), 8.11-8.09 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.75-4.72 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.96-3.94 (m, 1H), 3.54-3.43 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 1H), 0.93-0.89 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 444.40。

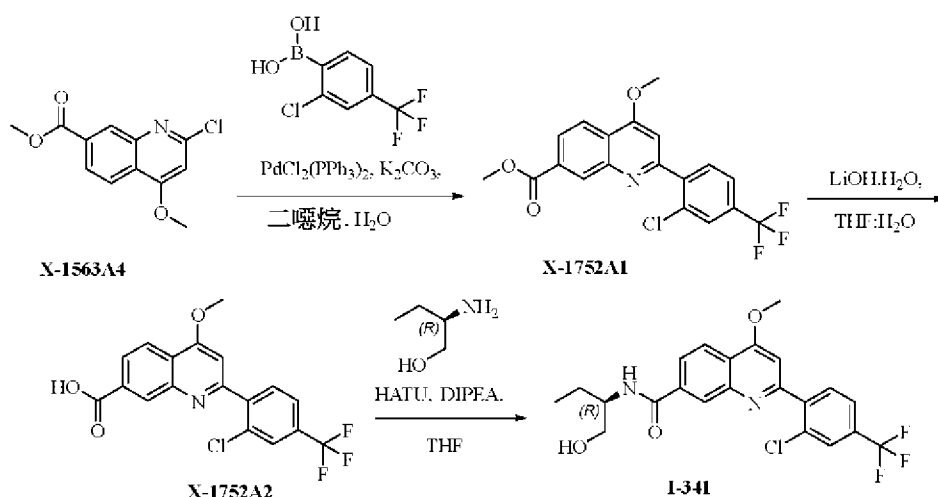
**實例1.249.** 合成(R)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基-2-(2-甲氧基-4,6-雙(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-340**)。



【0979】 以與上文對於(R)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基-2-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-336**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(R)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基-2-(2-甲氧基-4,6-雙(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-340**) (0.06 g, 58%), 呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.47-8.47 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.38-8.36 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.24-8.22 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.05-8.02 (dd, *J*=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.70-4.74 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.51-1.44 (m, 1H), 0.91-0.88 (t, *J*=7.6 Hz, 3H) MS: [MH]<sup>+</sup> 517.4

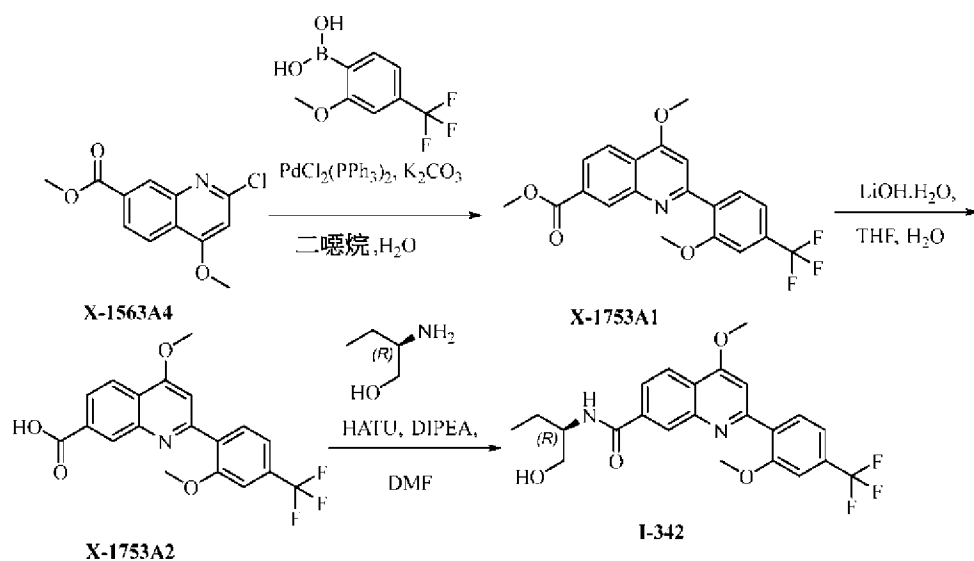
**實例1.250.** 合成(R)-2-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基喹啉-7-甲醯胺(**I-341**)。



【0980】 以與上文對於(R)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基-2-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-336)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(R)-2-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基喹啉-7-甲醯胺(I-341) (0.190 g, 52%)，呈黃色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.57 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.40-8.37 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.26-8.24 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.08-8.05 (m, 2H), 7.91-7.91 (d, *J*=0.8 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 4.72 (brs, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.53-3.40 (m, 2H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.53-1.46 (m, 1H), 0.92-0.88 (t, *J*=8.4 Hz, 3H)；MS: [MH]<sup>+</sup> 453.4

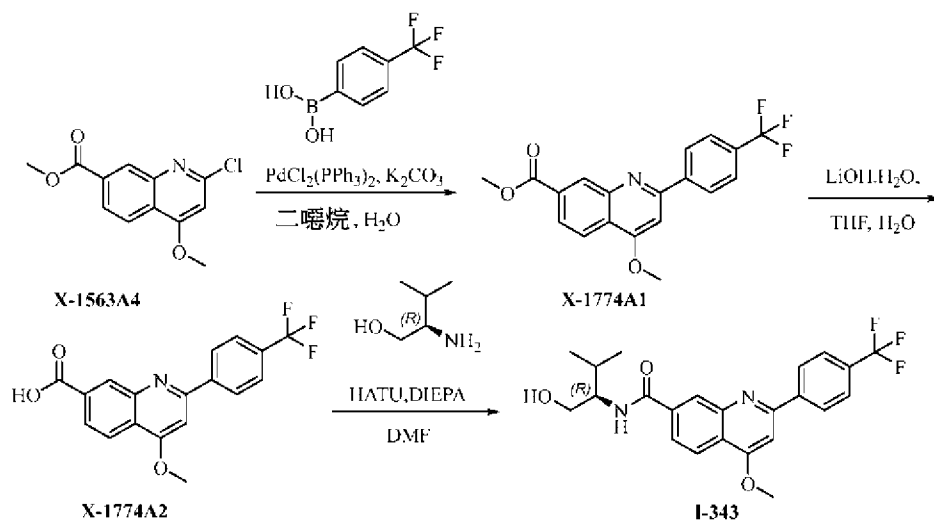
實例1.251. (R)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基-2-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-342)。



【0981】以與上文對於(R)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基-2-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-336)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(R)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基-2-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-342) (0.110 g, 32%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.58-8.57 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 8.38-8.36 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.22-8.19 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.03-8.01 (m, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.99-7.97 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.50-7.48 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 4.72-4.70 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.52-3.38 (m, 2H), 1.71-1.66 (m, 1H), 1.54-1.48 (m, 1H), 0.93-0.89 (t, *J*=7.6 Hz, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 449.4。

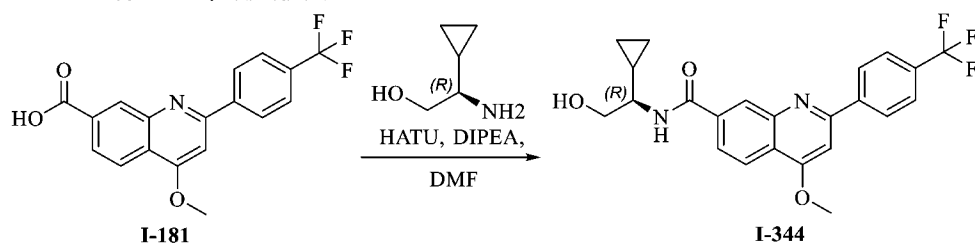
實例1.252. 合成(R)-N-(1-羥基-3-甲基丁-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-343)。



【0982】 以與上文對於(R)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基-2-(2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-336)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(R)-N-(1-羥基-3-甲基丁-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-343) (0.180 g, 36%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.61-8.61 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.57-8.55 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.38-8.36 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.22-8.20 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), δ 8.02-8.00 (dd, *J*=8.8 Hz, *J*=1.6 Hz 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 4.64-4.61 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.60-3.54 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 1H), 0.96-0.92 (t, *J*=7.2 Hz, 6H) MS: [MH]<sup>+</sup> 433.35。

實例1.253. 合成(R)-N-(1-環丙基-2-羥乙基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-344)。

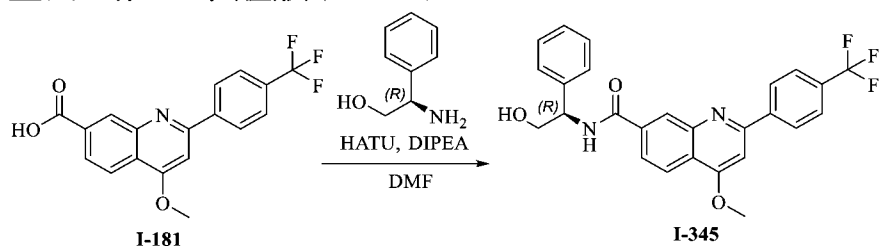


【0983】 以與上文對於(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟

甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-324**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(R)-N-(1-環丙基-2-羥乙基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-344**) (0.150 g, 60%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.62-8.61 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.56-8.54 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.22-8.20 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.03-8.00 (dd, *J*=1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 4.74-4.71 (t, *J*=5.6, 6.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.63-3.60 (t, *J*=11.6 Hz, 2H), 3.57-3.39 (m, 1H), 1.05-1.02 (m, 1H), 0.49-0.25 (m, 4H)；MS: [MH]<sup>+</sup> 431.4，掌性HPLC =97.75%

**實例1.254. 合成(R)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-345**)。**



**【0984】** 以與上文對於(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-324**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

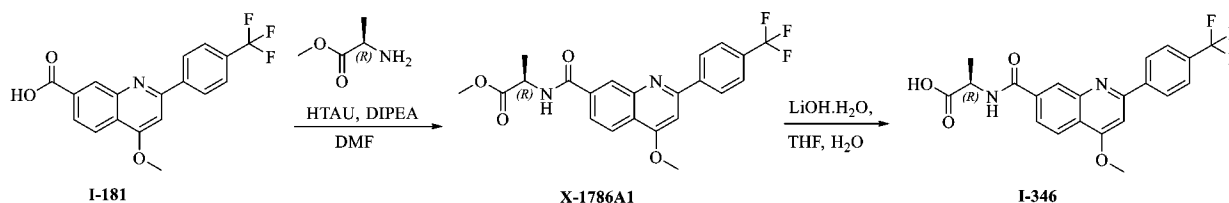
(R)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-345**) (0.100 g, 21%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9.12-9.10 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.57-8.55 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.24-8.21 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.03-8.01 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.46-7.44 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.36-7.33 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.27-7.23 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.2-5.12 (m, 1H), 5.02-5.00



(t,  $J=5.6$  Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H)。

MS:  $[MH]^+$  467.4, 掌性HPLC = 99.53%

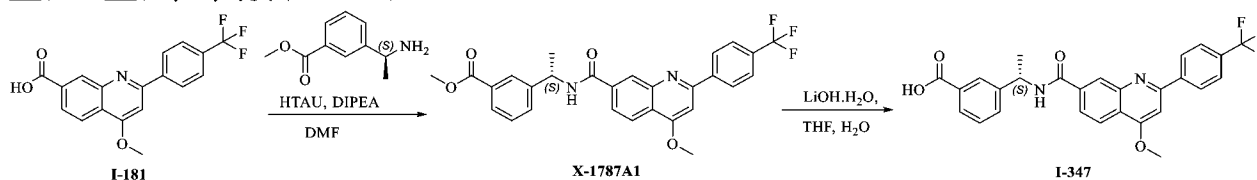
**實例1.255. 合成(4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-羰基)-D-丙胺酸(I-346)。**



**【0985】** 以與對於(R)-4-(2-羥基-1-(4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺基)乙基)苯甲酸(I-364)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-羰基)-D-丙胺酸(I-346) (0.050 g, 32%), 呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.6 (br. s, 1H), 9.05-9.03 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 8.65-8.64 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 8.56-8.54 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 8.24-8.22 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.04-8.01 (dd,  $J=1.6, 8.8$  Hz, 1H), 7.96-7.93 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 1.46-1.44 (d,  $J=7.2$  Hz, 3H)。MS:  $[MH]^+$  419.4。掌性HPLC = 100.0%

**實例1.256. 合成(S)-3-(1-(4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺基)乙基)苯甲酸(I-347)。**

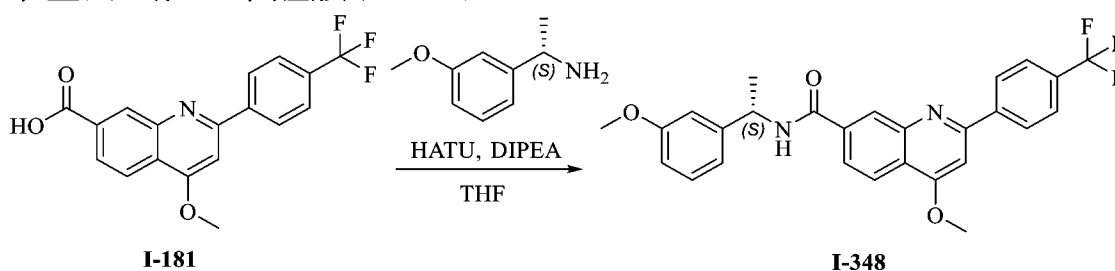


**【0986】** 以與對於(R)-4-(2-羥基-1-(4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺基)乙基)苯甲酸(I-364)所述之程序類似之方式製備以下化

合物：

(S)-3-(1-(4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺基)乙基)苯甲酸 (**I-347**) (0.055 g, 22%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9.32-9.30 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.68-8.68 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.56-8.54 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.25-8.23 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.06-8.02 (m, 2H), 7.97-7.95 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.84-7.82 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71-7.69 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.50-8.47 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.32-5.25 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 1.57-1.55 (d, *J*=7.2 Hz, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 495.4。掌性HPLC =99.68%

實例1.257. 合成(S)-4-甲氧基-N-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-348**)。

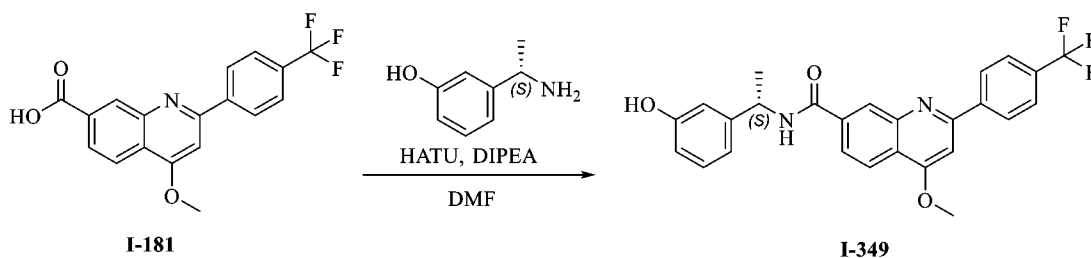


【0987】 以與上文對於(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-324**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(S)-4-甲氧基-N-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-348**) (0.100 g, 48%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9.18-9.16 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.57-8.55 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.23-8.21 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.02-8.00 (dd, *J*=1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.96-7.93 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.28-7.24 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.82-6.80 (dd, *J*=1.2, 8.0 Hz, 1H), 5.24-5.17 (m,

1H), 4.21(s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.53-1.48 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H) 。MS:  $[MH]^+$  404.97 , 掌性HPLC = 99.68%

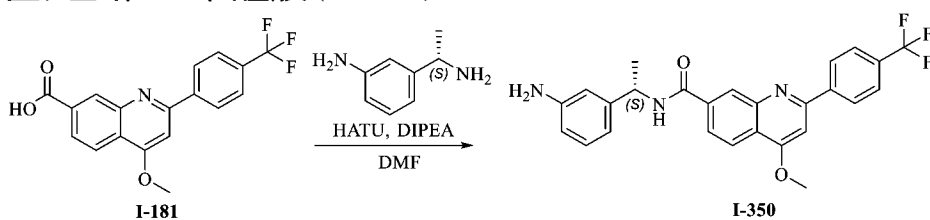
**實例1.258. 合成(S)-N-(1-(3-羥基苯基)乙基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-349)。**



**【0988】** 以與上文對於(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-324)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(S)-N-(1-(3-羥基苯基)乙基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-349) (0.030 g , 15%) , 呈白色固體狀。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 9.34 (s, 1H), 9.16-9.14 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.66-8.66 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 8.57-8.55 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 8.23-8.21 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.03-8.0 (dd,  $J=1.6, 8.4$  Hz, 1H), 7.96-7.94 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.15-7.11 (t,  $J=8.0$ , Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 6.87-6.85 (d,  $J=7.2$ , Hz, 1H), 6.64-6.61 (m, 1H), 5.18-5.12 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 1.51-1.49 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H) 。MS:  $[MH]^+$  467.4 , 掌性HPLC =99.21%

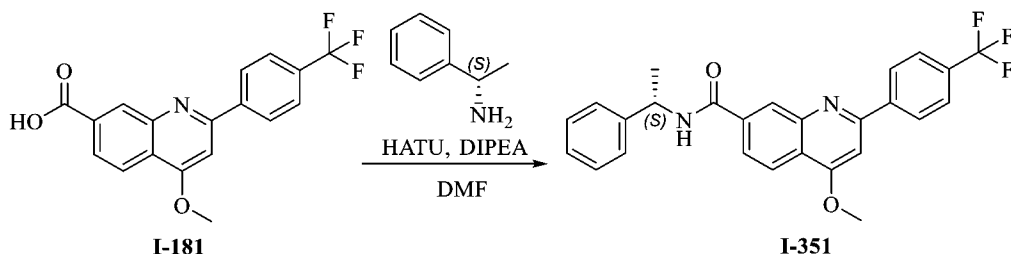
**實例1.259. 合成(S)-N-(1-(3-胺基苯基)乙基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-350)。**



【0989】 以與上文對於(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-324)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(S)-N-(1-(3-胺基苯基)乙基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-350) (0.050 g, 19%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.10-9.08 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.66-8.65 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.57-8.55 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.22-8.20 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.03-8.01 (dd, *J*=1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.96-7.93 (d, *J*=8.4 Hz, 2H) 7.73 (s, 1H), 6.99-6.95 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.63-6.62 (m, 2H), 6.43-6.41 (dd, *J*=1.2, 7.6 Hz, 1H), 5.11-5.07 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 1.49-1.47 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 466.4，掌性HPLC = 98.28%

實例1.260. 合成(S)-4-甲氧基-N-(1-苯基乙基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-351)。

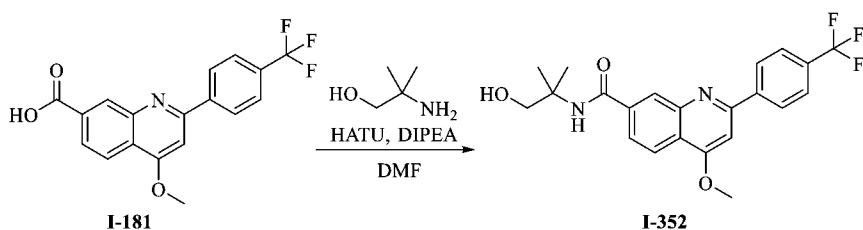


【0990】 以與上文對於(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-324)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(S)-4-甲氧基-N-(1-苯基乙基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-351) (0.100 g, 51%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.21-9.19 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.66-8.66 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.57-8.55 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.23-8.20 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.03-8.00 (dd, *J*=1.6, 8.8 Hz, 1H),

7.95-7.93 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H) 7.73 (s, 1H), 7.46-7.45 (d,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.37-7.33 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.26-7.22 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 5.28-5.20 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 1.54-1.53 (d,  $J=7.2$ , Hz, 3H)。MS:  $[MH]^+$  451.4, 掌性 HPLC = 99.12%

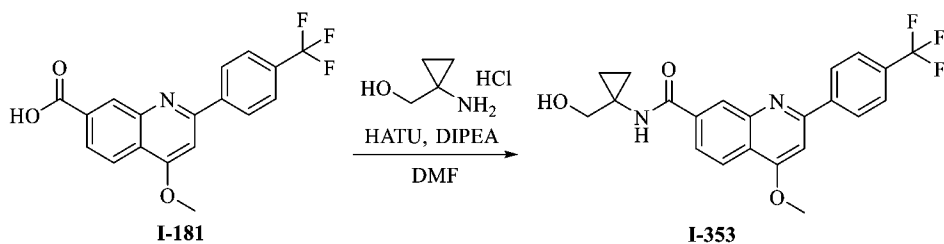
**實例1.261.** 合成N-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-352)。



**【0991】** 以與上文對於(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-324)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

N-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-352) (0.145 g, 36%), 呈白色固體狀。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.56-8.52 (m, 3H), 8.20-8.18 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.95-7.93 (d,  $J=8.4$  Hz, 4H), 7.72 (s, 1H), 4.95-4.92 (t,  $J=6.4$  Hz, 1H), 4.21(s, 3H), 3.57-3.56 (d,  $J=6.4$  Hz, 2H), 1.37 (s, 6H); MS:  $[MH]^+$  419.4。

**實例1.262.** 合成N-(1-(羥甲基)環丙基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-353)。

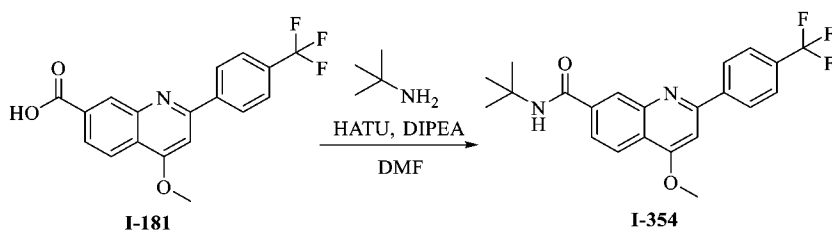


**【0992】** 以與上文對於(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟

甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-324**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

N-(1-(羥甲基)環丙基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-353**) (0.015 g, 6%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9.0 (s, 1H), 8.57-8.53 (m, 3H), 8.20-8.18 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.0-7.98 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 4.81-4.78 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.59-3.57 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 0.79-0.77 (d, *J*=9.2 Hz, 4H)；MS: [MH]<sup>+</sup>417.4。

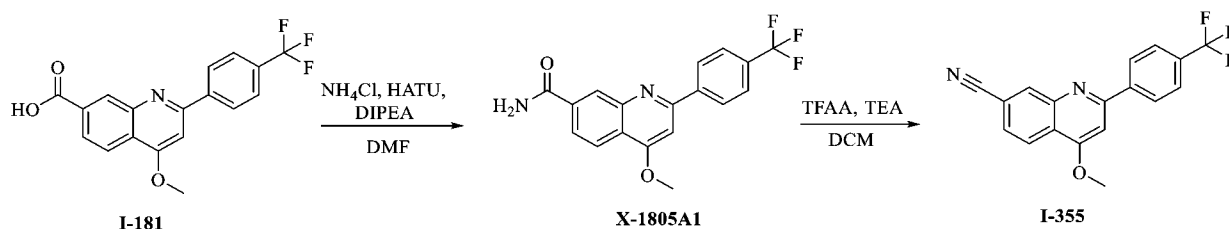
**實例1.263. 合成N-(三級丁基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-354**)。**



**【0993】** 以與上文對於(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-324**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

N-(三級丁基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-354**) (0.150 g, 65%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.56-8.54 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.52-8.51 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.17-8.16 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.96-7.93 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 403.4。

**實例1.264. 合成4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲腈(**I-355**)**

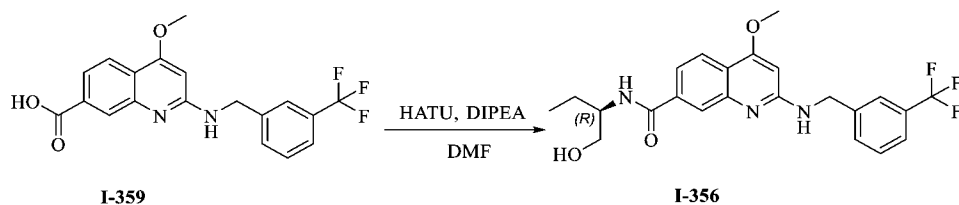


【0994】 4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(X-1805A1)。在0°C下於氮氣下向4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-181) (1.00 g, 2.88 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中依序添加DIPEA (1.858 g, 14.10 mmol)及HATU (2.190 g, 5.76 mmol)。在相同溫度下攪拌10分鐘後，添加氯化銨(0.458 g, 8.64 mmol)且在室溫下繼續攪拌2小時。將反應混合物傾倒至冰水(100 mL)中，沈澱出固體產物，藉由過濾收集，在減壓下乾燥。用正戊烷(10 mL x 3)濕磨所得粗物質，在高真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(X-1805A1) (1.0 g, 100%)。LCMS: [MH]<sup>+</sup> 347.2

【0995】 4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲腈(I-355)。在0°C下向4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(X-1805A1) (1.00 g, 2.89 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TEA (0.875 g, 8.67 mmol)及TFAA (2.190 g, 10.11 mmol)。在室溫下攪拌混合物16小時。用水(60 mL)稀釋混合物且用EtOAc (100 mL x 2)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:9作為梯度純化所獲得之殘餘物，得到呈白色固體狀之4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-腈(I-355) (0.800 g, 84%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.573-8.570 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.53-8.51 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.29-8.27 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.89-7.86 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.22 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup>

329.3。

**實例1.265.** 合成(R)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基-2-((3-(三氟甲基)苯甲基)胺基)喹啉-7-甲醯胺(I-356)。



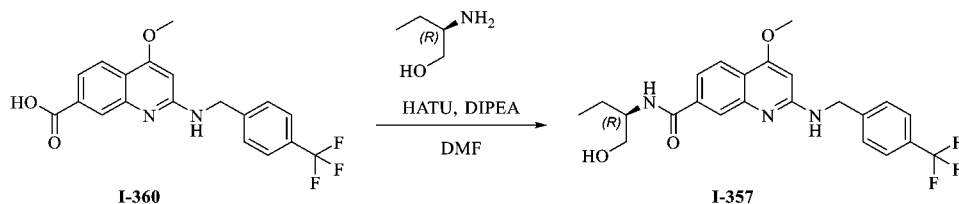
I-359

I-356

**【0996】** 以與對於(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-324)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(R)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基-2-((3-(三氟甲基)苯甲基)胺基)喹啉-7-甲醯胺(I-356) (0.060 g, 33%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.16-8.14 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.87-7.85 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.71-7.69 (d, *J*=7.2, 1H), 7.61-7.55 (m, 4H), 6.36 (s, 1H), 4.76-4.75 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 4.67-4.64 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.49-3.34 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.48-1.41 (m, 1H), 0.88-0.85 (t, *J*=7.6 Hz, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 448.4，掌性HPLC =100%

**實例1.266.** (R)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基-2-((4-(三氟甲基)苯甲基)胺基)喹啉-7-甲醯胺(I-357)。



I-360

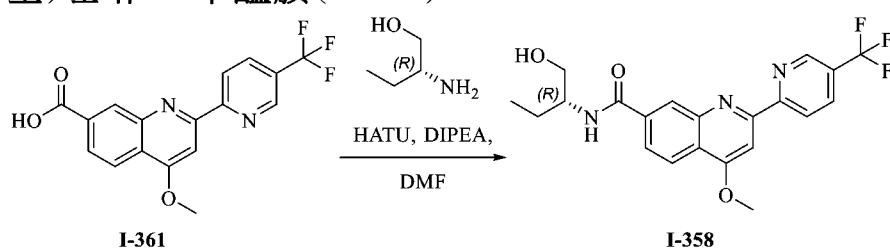
I-357

**【0997】** 以與上文對於(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-324)所述之程序類似之方式製備以下化合物：



(R)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基-2-((4-(三氟甲基)苯基)胺基)喹啉-7-甲醯胺 (**I-357**) (0.020 g, 17%), 呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.15-8.13 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.93-7.93 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.87-7.85 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.70-7.68 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.65-7.56 (m, 4H), 6.36 (s, 1H), 4.77-4.75 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 4.67-4.65 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.48-3.34 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.48-1.42 (m, 1H), 0.88-0.86 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 448.4, 掌性HPLC =100%

**實例1.267. 合成(R)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)喹啉-7-甲醯胺(I-358)**

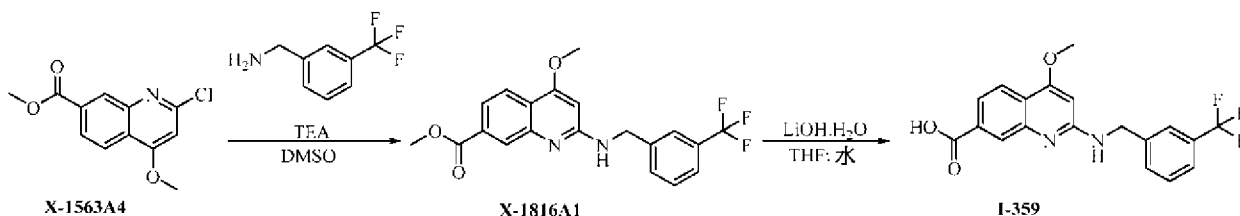


**【0998】** 以與上文對於(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-324**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(R)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)喹啉-7-甲醯胺 (**I-358**) (0.055 g, 22%), 呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9.18 (s, 1H), 8.83-8.81 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H) 8.48-8.43 (t, *J*=9.6 Hz, 2H), 8.26-8.24 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07-8.05 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.75-4.74 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.96-3.94 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.47-3.42 (m, 1H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 1H), 0.94-0.90 (t, *J*=7.2 Hz, 3H) ; MS: [MH]<sup>+</sup> 420.5, 掌性

HPLC = 100%

**實例1.268. 合成4-甲氧基-2-((3-(三氟甲基)苯基)胺基)喹啉-7-甲酸(I-359)。**

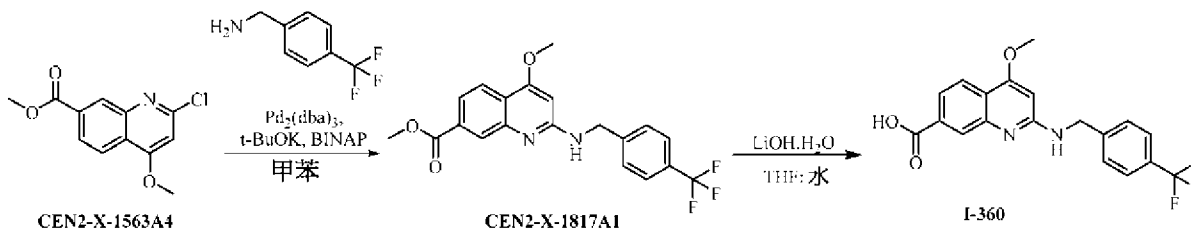


**【0999】 4-甲氧基-2-((3-(三氟甲基)苯基)胺基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1816A1)。**在氮氣下向2-氯-4-甲氧基喹啉-7-甲酸甲酯(X-1563A4) (0.700 g, 2.78 mmol)於DMSO (10 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (0.846 g, 8.36 mmol)及(3-(三氟甲基)苯基)甲胺(1.95 g, 11.15 mmol)，且在100°C下攪拌所得混合物16小時。冷卻至室溫後，將反應混合物傾倒至冰水(100 mL)中且用乙酸乙酯(200 ml × 2)萃取。用鹽水(200 mL)洗滌合併之有機萃取物，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，在真空中濃縮。藉由管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→3:7作為梯度純化所得粗物質，得到呈白色固體狀之4-甲氧基-2-((3-(三氟甲基)苯基)胺基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1816A1) (0.30g, 27%)。MS: [MH<sup>+</sup>] 391.4。

**【1000】 4-甲氧基-2-((3-(三氟甲基)苯基)胺基)喹啉-7-甲酸(I-359)。**在室溫下於氮氣下向4-甲氧基-2-((3-(三氟甲基)苯基)胺基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1816A1) (0.300 g, 0.769 mmol)於THF-水混合物(2.5:1；5.0 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.096 g, 2.30 mmol)，且在70°C下加熱所得混合物1小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物，用水(30 mL)稀釋且用乙酸乙酯(30 mL)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)，且藉由過濾收集所得沈澱物。

用冷水洗滌粗固體直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析純化所獲得之固體，得到呈白色固體狀之4-甲氧基-2-((3-(三氟甲基)苯基)胺基)喹啉-7-甲酸(I-359) (0.200 g, 69%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.10 (brs, 1H), 8.15 (br, 1H), 7.97-7.95 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75-7.73 (d, *J*=7.2, 2H), 7.64-7.58 (m, 3H), 6.47 (brs, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.00 (s, 3H)。MS: [MH<sup>+</sup>] 377.4。

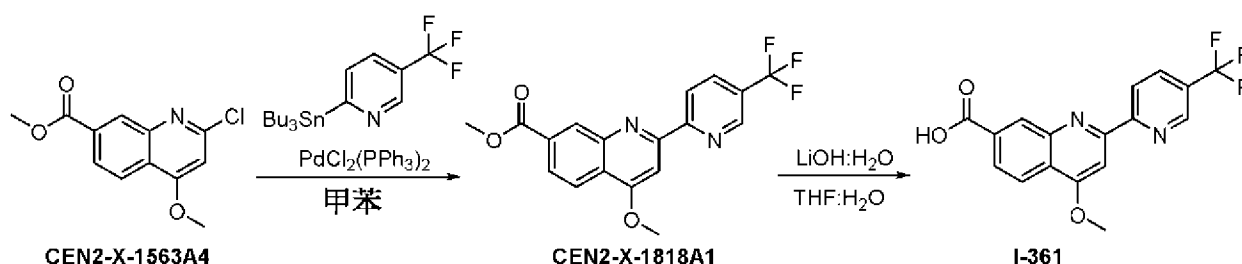
**實例1.269. 合成4-甲氧基-2-((4-(三氟甲基)苯基)胺基)喹啉-7-甲酸(I-360)。**



**【1001】 4-甲氧基-2-((4-(三氟甲基)苯基)胺基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1817A1)。**在室溫下於氮氣下向2-氯-4-甲氧基喹啉-7-甲酸甲酯(X-1563A4) (0.300 g, 1.19 mmol)於甲苯(10 mL)中之攪拌溶液中添加(3-(三氟甲基)苯基)胺(0.380 g, 1.4 mmol)及t-BuOK (0.402 g, 3.58 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 30分鐘，繼而在室溫下於氮氣下添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.050 g, 0.059 mmol)及BINAP (0.074 g, 0.11 mmol)。在80°C下於微波照射下加熱反應混合物6小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。將粗產物與相同方式製備之四個批次合併，且藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1 → 1:0作為梯度純化合併之粗批次，得到呈黃色固體狀之4-甲氧基-2-((4-(三氟甲基)苯基)胺基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1817A1) (0.380 g, 40%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 390.3。

【1002】 4-甲氧基-2-((4-(三氟甲基)苯甲基)胺基)喹啉-7-甲酸(I-360)。在室溫下於氮氣下向4-甲氧基-2-((4-(三氟甲基)苯甲基)胺基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1817A1) (0.45 g, 1.15 mmol)於THF-水混合物(2.5:1 ; 5.0 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.17 g, 3.46 mmol), 且在70°C下加熱所得反應混合物1小時。冷卻至室溫後, 在減壓下濃縮反應混合物, 用水(30 mL)稀釋且用乙酸乙酯(30 mL)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌分離之固體直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析純化粗產物, 得到呈白色固體狀之4-甲氧基-2-((4-(三氟甲基)苯甲基)胺基)喹啉-7-甲酸(I-360) (0.025g, 43%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.13-13.09 (br, 1H), 8.23 (brs, 1H), 7.98-7.96 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.80-7.63 (m, 6H), 6.52 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.01 (s, 3H)。MS: [MH<sup>+</sup>] 377.4。

實例1.270. 合成4-甲氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)喹啉-7-甲酸(I-361)。



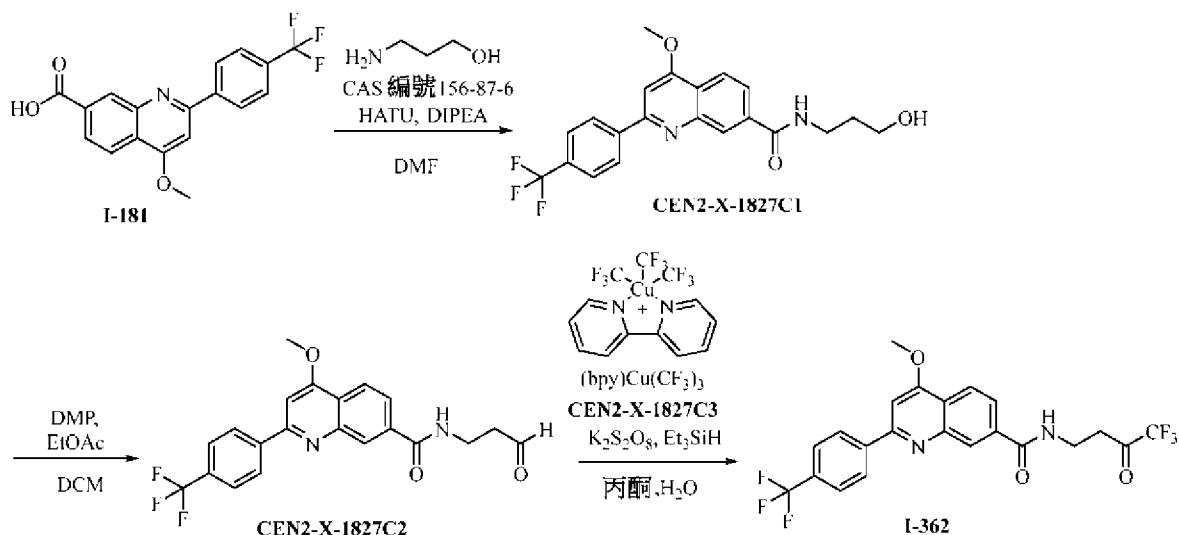
【1003】 4-甲氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1818A1)。在0°C下於氮氣下向2-氯-4-甲氧基喹啉-7-甲酸甲酯(0.700 g, 2.78 mmol)於甲苯(4 mL)中之攪拌溶液中添加2-(三丁基錫烷基)-5-(三氟甲基)吡啶(1.8 g, 4.18 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 30分鐘, 繼而在相同溫度下於氮氣下添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.19 g, 0.27 mmol), 且在

140°C下加熱所得混合物8小時。冷卻至室溫後，將反應混合物傾倒至水(50 mL)中且用乙酸乙酯(75 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 → 1:0作為梯度純化粗產物，得到呈棕色固體狀之4-甲氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1818A1**) (0.25 g, 25%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 362.3

**【1004】 4-甲氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)喹啉-7-甲酸(I-361)。**

在室溫下將單水合氫氧化鋰(0.087 g, 2.0 mmol)添加至4-甲氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1818A1**) (0.25 g, 0.6 mmol)於THF-水混合物(2.5:1; 5.0 mL)中之攪拌溶液中，且在70°C下加熱所得反應混合物3小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物，用水(30 mL)稀釋且用乙酸乙酯(30 mL)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌分離之固體直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)且藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析進行純化，得到呈白色固體狀之4-甲氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)喹啉-7-甲酸(**I-361**) (0.200 g, 83%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 349.3。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.14 (s, 1H), 8.81-8.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.43-8.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 4.17 (s, 3H)。

**實例1.271. 合成4-甲氧基-N-(4,4,4-三氟-3-側氧基丁基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-362)。**



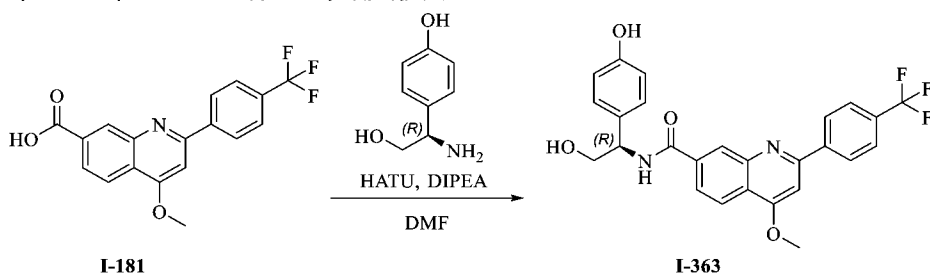
【1005】 N-(3-羥丙基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(X-1827C1)。在0°C下於氮氣下向4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-181) (1.0 g, 2.5 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加DIPEA (1.0 g, 2.8 mmol)及HATU (2.1 g, 5.6 mmol)。在室溫下攪拌所得反應混合物10分鐘。在0°C下逐滴添加3-胺基丙-1-醇(0.32 g, 0.4 mmol)且在室溫下攪拌所得反應混合物2小時。將反應混合物傾倒至冰水(100 mL)中，沈澱出固體產物，藉由過濾收集，在減壓下乾燥。用乙醚(30 mL × 3)濕磨所得粗物質，高真空乾燥，得到呈灰白色固體狀之N-(3-羥丙基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(X-1827C1) (0.9 g, 86%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 404.3。

【1006】 4-甲氧基-N-(3-側氧基丙基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(X-1827C2)。在0°C下於氮氣下向N-(3-羥丙基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(X-1827C1)於DCM-EtOAc (10:13mL)中之溶液中添加DMP (1.9 g, 0.4 mmol)，且在相同溫度下攪拌所得混合物2小時。用NaHCO<sub>3</sub> (50 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(60 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之萃取物，在減壓下濃縮。藉由矽膠正相管柱層

析，用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→4:6作為溶析液純化粗物質，得到呈灰白色固體狀之純產物4-甲氧基-N-(3-側氧基丙基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**X-1800C2**) (0.68 g, 62%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 403.1。

【1007】 4-甲氧基-N-(4,4,4-三氟-3-側氧基丁基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-362**)。在室溫下於氮氣下向4-甲氧基-N-(3-側氧基丙基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**X-1800C2**) (0.55 g, 0.13 mmol)於丙酮-H<sub>2</sub>O (70:5, 75mL)中之溶液中添加K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (1.47 g, 0.52 mmol)及Et<sub>3</sub>SiH (0.31 g, 0.2 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物32小時。用H<sub>2</sub>O (100mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之萃取物且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC，使用乙腈-水 = 0:1→5:5純化所獲得之粗物質，得到呈灰白色固體狀之4-甲氧基-N-(4,4,4-三氟-3-側氧基丁基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-362**) (0.020 g, 3%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.81-8.80 (m, 1H), 8.55-8.53 (m, 2H), 8.23-8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.01-7.98 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.54 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.56-3.51 (m, 2H), 2.03-2.01 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H) ; MS: [MH+18] 489.4。

實例1.272. 合成(R)-N-(2-羥基-1-(4-羥基苯基)乙基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-363**)

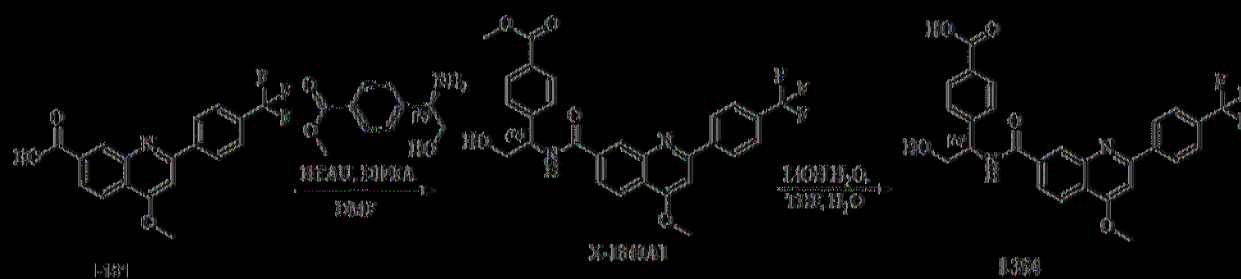


【1008】 以與上文對於(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟

甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(0-324)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(R)-N-(2-羥基-1-(4-羥基苯基)乙基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(0-363) (0.060 g, 53%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9.03-9.01 (d, *J*: 8.0 Hz, 1H), 8.68-8.67 (d, *J*: 1.2 Hz, 1H), 8.57-8.55 (d, *J*: 8.0 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.22-8.20 (d, *J*: 8.8 Hz, 1H), 8.03-8.0 (dd, *J*: 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*: 8.0 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.24-7.22 (d, *J*: 8.4 Hz, 2H), 6.73-6.71 (d, *J*: 8.4 Hz, 2H), 5.07-5.01 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.63-3.61 (m, 1H)。MS: [M+]<sup>+</sup> 483.4。

實例1.273. 合成(R)-4-(2-羥基-1-(4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺基)乙基)苯甲酸(0-364)。



[(1009)] (R)-4-(2-羥基-1-(4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺基)乙基)苯甲酸甲酯(X-1840A1)。在0°C下於氮氣下向4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯(0-181) (0.250 g, 0.72 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.37 mL, 2.16 mmol)及EATU (0.540 g, 1.44 mmol)。在相同溫度下攪拌10分鐘後，逐滴添加(R)-4-(1-羥基-2-羥乙基)苯甲酸甲酯(0.190 g, 0.86 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌所得反應混合物2小時。用水(30 mL)稀釋反應混合物且用乙酸

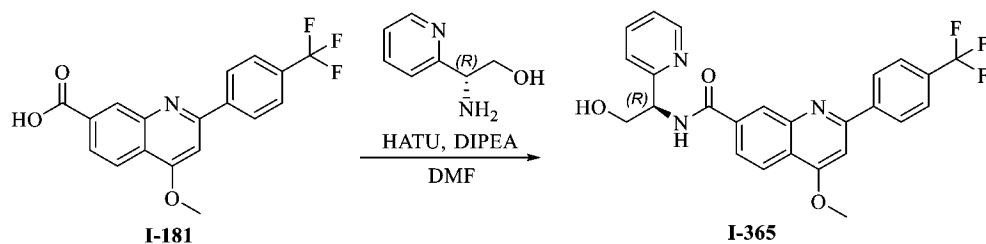


乙酯(30 mL × 3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→4:6作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之(R)-4-(2-羥基-1-(4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺基)乙基)苯甲酸甲酯(**X-1840A1**) (0.250 g，66%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 525.1

**【1010】 (R)-4-(2-羥基-1-(4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺基)乙基)苯甲酸(I-364)**在室溫下於氮氣下向(R)-4-(2-羥基-1-(4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺基)乙基)苯甲酸甲酯(**X-1840A1**) (0.250 g，0.47 mmol)於THF-水混合物(3:1；4 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.060 g，1.43 mmol)，且在80°C下加熱所得混合物2小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物，用水(20 mL)稀釋所獲得之粗物質且用乙酸乙酯(30 mL × 2)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水性部分(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。使用正戊烷濕磨所獲得之固體且在高真空下乾燥，得到呈白色固體狀之(R)-4-(2-羥基-1-(4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺基)乙基)苯甲酸(**I-364**) (0.089 g，52%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.23-9.21 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 8.73-8.73 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.56-8.54 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.27-8.25 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.08-8.06 (dd, *J*=1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.99-7.96 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.93-7.91 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 5.22-5.17 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 511.4。掌性HPLC =100%

**實例1.274. 合成(R)-N-(2-羥基-1-(吡啶-2-基)乙基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟**

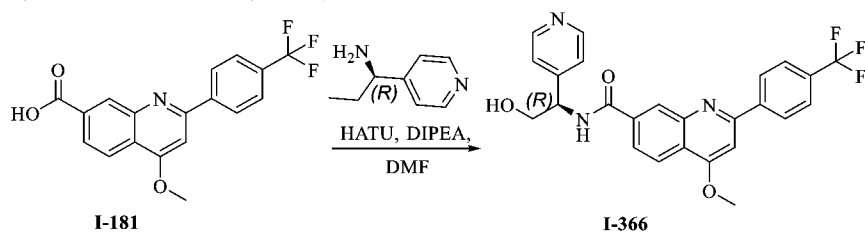
甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-365)



【1011】 以與上文對於(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-324)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(R)-N-(2-羥基-1-(吡啶-2-基)乙基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-365) (0.050 g, 24%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.09-9.07 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58-8.56 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.05-8.03 (dd, *J*=1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.49-7.47 (d, *J*=8.0, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 5.25-5.19 (m, 1H), 5.02-4.99 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.90-3.82 (m, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 468.4，掌性 HPLC = 98.86%

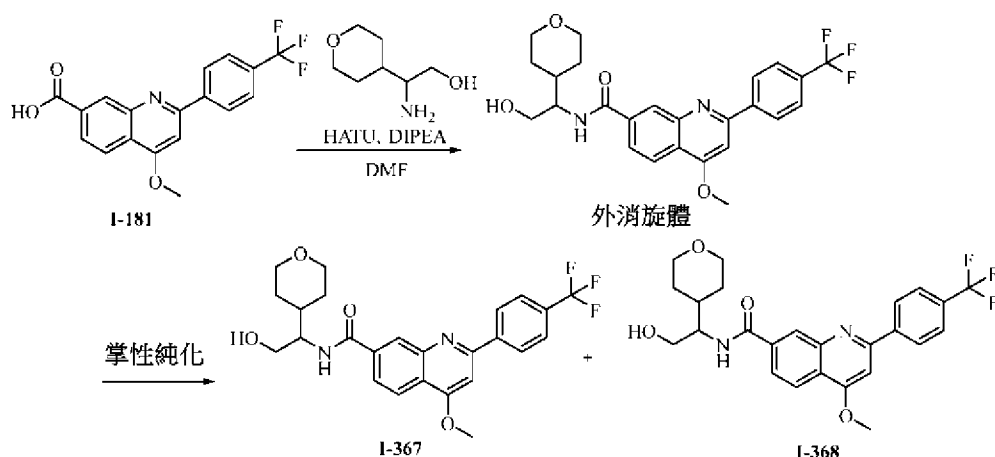
實例1.275. (R)-N-(2-羥基-1-(吡啶-4-基)乙基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-366)



【1012】 以與上文對於(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-324)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(R)-N-(2-羥基-1-(吡啶-4-基)乙基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-366) (0.018 g, 5%), 呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.22-9.20 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.72-8.721 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.58-8.56 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.54-8.52 (dd, *J*=1.6, 4.4 Hz, 2H), 8.24-8.22 (d, *J*=8.8 Hz, 1H) 8.04-8.01 (dd, *J*=2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.46-7.45 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 5.17-5.10 (m, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.82-3.73 (m, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 468.4, 掌性HPLC = 97.87%

實例1.276. 合成N-(2-羥基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-367及I-368)。



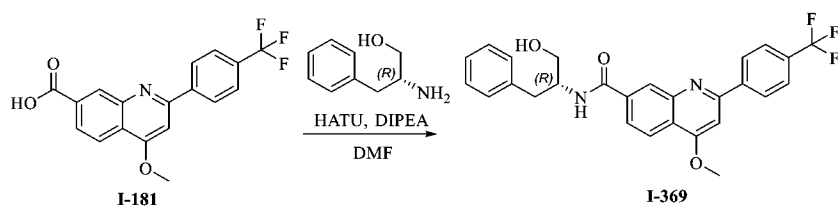
【1013】 在0°C下於氮氣下向4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-181) (0.200 g, 0.57 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.30 mL, 1.72 mmol)及HATU (0.328 g, 0.86 mmol)。在相同溫度下攪拌10分鐘後，逐滴添加2-氨基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙烷-1-醇 (0.100 g, 0.69 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液且在室溫下攪拌所得反應混合物2小時。將反應混合物傾倒至冰水(20 mL)中，沈澱出固體產物，藉由過濾收集，在減壓下乾燥。用正戊烷(5 mL × 2)濕磨所得粗物質，高真空乾燥，獲得粗物質。

【1014】 藉由SFC掌性層析分離鏡像異構物，且將各級分根據其溶析次序標記為第一溶析異構物及第二溶析異構物。未指定絕對立體化學。  
儀器：Waters SFC 350管柱：CHIRALPAK IG 250X50 mm 5um。移動相：超臨界CO<sub>2</sub> / IPA-ACN (50/50) = 50/50，150 ml / min。等度梯度持續25分鐘。偵測器(UV：210 nm)

【1015】 N-(2-羥基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺，第一溶析異構物(**I-367**) (0.016 g，5.8%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.61 (s, 1H), 8.57-8.55 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.44-8.41 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.22-8.20 (d, *J*=8.8 Hz, 1H) 8.02-8.00 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 4.70-4.68 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.89-3.86 (m, 3H), 3.59-3.58 (d, *J*=4.4 Hz, 2H), 3.28-3.23 (m, 2H), 1.93-1.91(m, 1H), 1.70-1.68 (m, 2H), 1.36-1.23 (m, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 475.4，掌性HPLC=100%

【1016】 N-(2-羥基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺，第二溶析異構物(**I-368**) (0.025 g，9%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.61 (s, 1H), 8.57-8.55 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.44-8.42 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.22-8.20 (d, *J*=8.8 Hz, 1H) 8.02-8.00 (dd, *J*=7.2, 8.8 Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 4.70-4.68 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.89-3.86 (m, 3H), 3.59-3.57 (m, 2H), 3.28-3.23 (m, 2H), 1.93-1.91(m, 1H), 1.65-1.63 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 475.4，掌性HPLC =100%

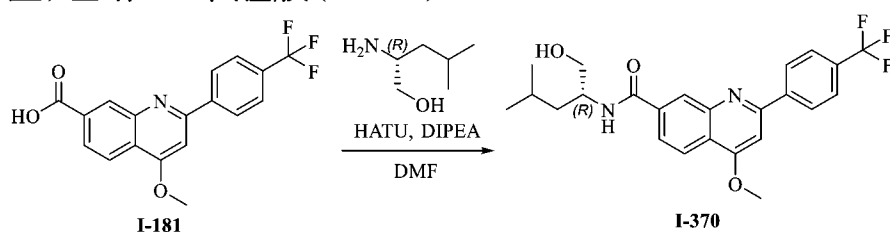
**實例1.277. (R)-N-(1-羥基-3-苯基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-369)**



【1017】 以與上文對於(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-324)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(R)-N-(1-羥基-3-苯基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-369) (0.100 g, 36%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.58-8.55 (m, 4H), 8.20-8.17 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.33-7.24 (m, 4H), 7.17-7.16 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.19-4.88 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.01-2.97 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 481.4，掌性HPLC = 100.0%

實例1.278. (R)-N-(1-羥基-4-甲基戊-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-370)。

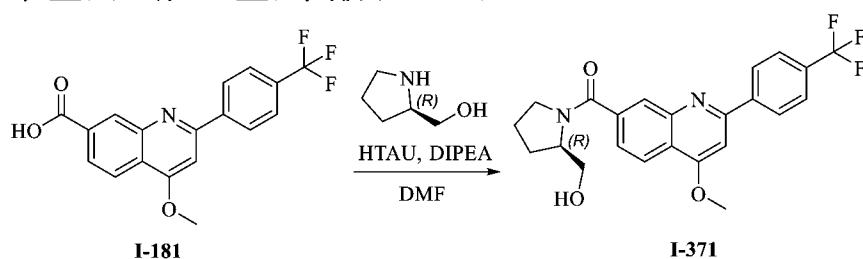


【1018】 以與上文對於(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-324)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(R)-N-(1-羥基-4-甲基戊-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-370) (0.150 g, 58%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.59-8.59 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.56-8.54 (d, *J*=8.0 Hz, 2H),

8.41-8.39 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.22-8.20 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.02-8.02 (dd,  $J=1.6, 8.8$  Hz, 1H), 7.95-7.93 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 4.75-4.72 (t,  $J=5.6$  Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 1.70-1.66 (m, 1H), 1.53-1.49 (m, 1H), 1.43-1.39 (m, 1H) 0.93-0.88 (m, 6H)。MS:  $[MH]^+$  447.5, 掌性HPLC = 100.0%

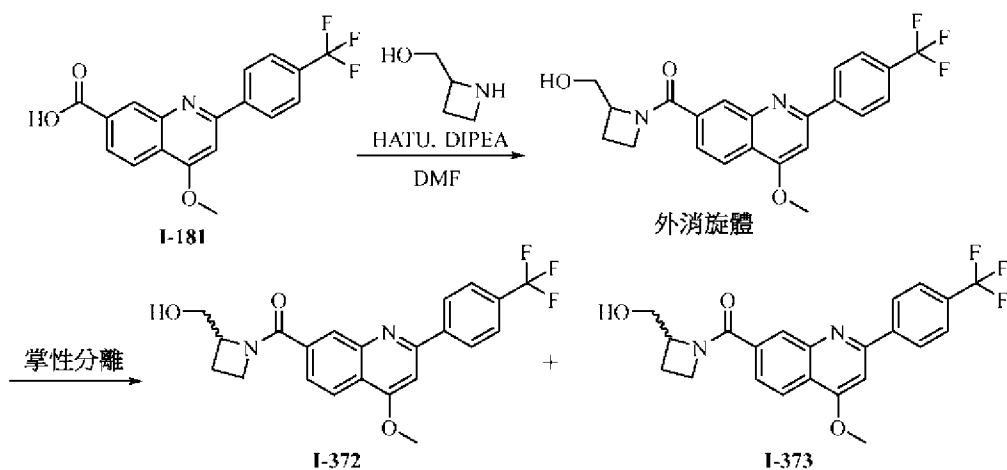
**實例1.279.** 合成(R)-(2-(羥甲基)吡咯啉-1-基)(4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-基)甲酮(I-371)。



**【1019】** 以與上文對於(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-324)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(R)-(2-(羥甲基)吡咯啉-1-基)(4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-基)甲酮(I-371) (0.200 g, 81%), 呈白色固體狀。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.54-8.52 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 8.21-8.18 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94-7.92 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.67-7.65 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 4.87-4.84 (t,  $J=5.6$  Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.05 (s, 1H), 1.98-1.89 (m, 4H), 1.74-1.67 (m, 1H)。MS:  $[MH]^+$  431.4, 掌性HPLC = 100.0%

**實例1.280.** (2-(羥甲基)氮雜環丁烷-1-基)(4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-基)甲酮(I-372及I-373)。



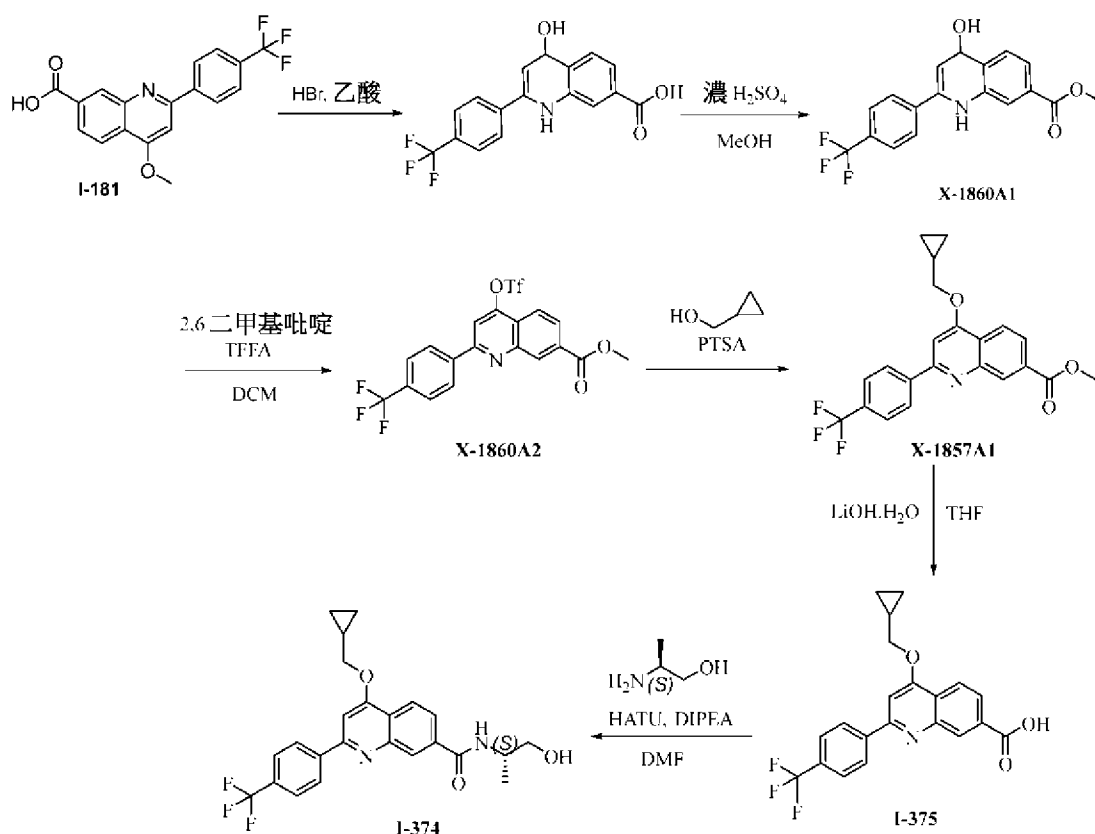
【1020】 以與上文對於(N-(2-羥基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-367**及**I-368**)所述之程序類似之方式製備以下化合物。藉由SFC掌性層析分離鏡像異構物，且將各級分根據其溶析次序標記為第一溶析異構物及第二溶析異構物。未指定絕對立體化學。儀器：Waters SFC 350管柱：CHIRALPAK IG 250X50 mm 5um。移動相：超臨界CO<sub>2</sub> / IPA-ACN (70/30) = 60/40，150 ml / min。等度梯度持續12分鐘。偵測器(UV：260 nm)

【1021】 (2-(羥甲基)氮雜環丁烷-1-基)(4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-基)甲酮，第一溶析異構物(**I-372**)：(0.010 g，5.5%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.54-8.52 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 8.22-8.20 (d, *J*=8.0 Hz, 2H) 7.94-7.92 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.78-7.76 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.00-4.88 (m, 1H), 4.71-4.55 (m, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.16-4.12 (s, 1H), 4.01-3.85 (m, 1H), 3.67-3.65 (m, 1H), 3.21-3.19 (m, 1H), 2.21-2.20 (d, *J*=3.6 Hz, 1H)；MS: [MH]<sup>+</sup> 416.9。掌性HPLC =100%

【1022】 (2-(羥甲基)氮雜環丁烷-1-基)(4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-基)甲酮，第二溶析異構物(**I-373**)：(0.010g，5.5%)，呈灰白

色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.54-8.52 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 8.22-8.20 (d, *J*=8.0 Hz, 2H) 7.94-7.92 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.78-7.76 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.11-4.98 (m, 1H), 4.57-4.55 (m, 1H), 4.37-4.35 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.21(s, 3H), 4.13-4.11 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.85-3.84 (m, 1H), 3.66-3.60 (s, 2H), 2.22-2.20 (m, 1H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 417.0，掌性HPLC =100%

**實例1.281.** 合成(S)-4-(環丙基甲氧基)-N-(1-羥基丙-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-374)及4-(環丙基甲氧基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-375)。



【1023】實例1.82中提供I-181之合成程序。

【1024】4-羥基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1,4-二氫喹啉-7-甲酸。將4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-181) (0.250 g, 0.72 mmol)於含HBr之AcOH (3 mL, 12 Vol)中之溶液加熱至90°C持續16小時。將反應



混合物冷卻至室溫，傾倒至冰水(200 mL)中，沈澱出固體產物，藉由過濾收集且用水洗滌，在高真空下乾燥，得到呈灰色固體狀之4-羥基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1,4-二氫喹啉-7-甲酸(0.090 g, 37%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 336.0。

**【1025】 4-羥基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1,4-二氫喹啉-7-甲酸甲酯(X-1860A1)**。在室溫下將濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1 mL)添加至4-羥基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1,4-二氫喹啉-7-甲酸(0.400 g, 1.19 mmol)於甲醇(5 mL)中之攪拌溶液中，且在80°C下加熱所得混合物3小時。將反應混合物傾倒至冰水(200 mL)中，沈澱出固體產物，藉由過濾收集且用水洗滌，在高真空下乾燥，得到呈灰色固體狀之4-羥基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1,4-二氫喹啉-7-甲酸甲酯(X-1860A1) (0.350 g, 84%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 350.0。

**【1026】 2-(4-(三氟甲基)苯基)-4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1860A2)**。在室溫下向4-羥基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-1,4-二氫喹啉-7-甲酸甲酯(X-1860A1) (0.400 g, 1.17 mmol)於DCM (4 mL)中之攪拌溶液中添加2,6-二甲基吡啶(0.240 g, 2.30 mmol)，接著將反應混合物冷卻至0°C，繼而添加TFAA (0.6 mL, 3.45 mmol)。在室溫下攪拌所得反應混合物30分鐘。用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(200 mL)鹼化反應混合物(pH約8-9)且用二氯甲烷(200 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之2-(4-(三氟甲基)苯基)-4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1860A2) (0.45 g, 84.08%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 480.03。

**【1027】 4-(環丙基甲氧基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1857A1)**。在0°C下於氮氣下向2-(4-(三氟甲基)苯基)-4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1860A2) (0.300 g, 0.62 mmol)於環丙基甲

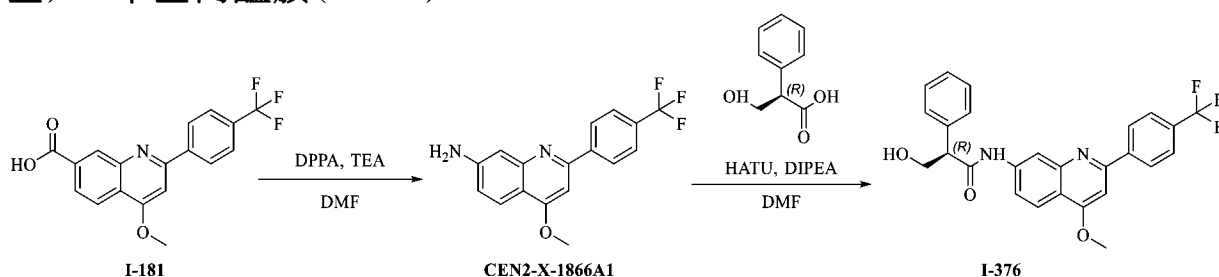
醇(3 mL)中之攪拌溶液中逐份添加對甲苯磺酸(0.050 g, 0.31 mmol), 且在90°C下加熱所得混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫, 用水(500 mL)稀釋且用乙酸乙酯(500 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮, 得到粗物質, 將其藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→3:2作為溶析液進行純化, 得到呈棕色固體狀之4-(環丙基甲氧基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1857A1**) (0.090 g, 36%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 402.1。

**【1028】 4-(環丙基甲氧基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-375)**。在室溫下向4-(環丙基甲氧基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1857A1**) (0.080 g, 0.19 mmol)於THF-水混合物(3:1; 5.0 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.014 g, 0.33 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後, 在減壓下濃縮反應混合物, 用1N HCl水溶液酸化所獲得之粗物質(pH約2-3), 且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在減壓下乾燥所獲得之固體且使用正戊烷(5 mL)濕磨, 得到呈灰白色固體狀之4-(環丙基甲氧基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-375**) (0.070 g, 90%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13.37(br. s, 1H), 8.58-8.58 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.54-8.52 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.30-8.27 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.08-8.06 (dd, *J*=1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.94-7.92 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 4.33-4.32 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.48-1.42 (m, 1H), 0.72-0.68 (m, 2H), 0.49-0.47 (m, 2H); MS: [MH]<sup>+</sup> 388.4。

**【1029】 (S)-4-(環丙基甲氧基)-N-(1-羥基丙-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-374)**。在室溫下向4-(環丙基甲氧基)-2-(4-(三氟甲

基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-375**) (0.070 g, 0.18 mmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中依序添加(S)-2-氨基丙-1-醇(0.020 g, 0.36 mmol)、DIPEA (0.1 mL, 0.5 mmol)及HATU (0.100 g, 0.27 mmol)且攪拌1小時。用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 → 7:3作為溶析液進行純化，得到呈灰白色固體狀之(S)-4-(環丙基甲氧基)-N-(1-羥基丙-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-374**) (0.070 g, 87%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.59-8.59 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.54-8.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.50-8.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.24-8.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.03-8.00 (dd, *J* = 8.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.94-7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 4.79-4.76 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.32-4.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 1.47-1.43 (m, 1H), 1.19-1.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.72-0.68 (m, 2H), 0.49-0.45 (m, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 445.4。

**實例1.282. 合成(R)-3-羥基-N-(4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-基)-2-苯基丙醯胺(I-376)。**

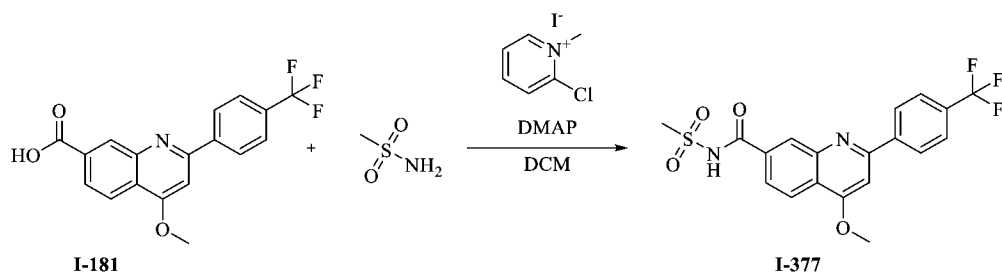


**【1030】 4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-胺(X-1866A1)。**在室溫下於氮氣下向4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-181**) (0.800 g, 2.30 mmol)於DMF (12 mL)中之攪拌溶液中依序添加TEA (0.349 g, 3.45 mmol)及DPPA (0.951 g, 1.60 mmol)，且在相同溫度下攪

拌反應混合物1小時。攪拌反應混合物1小時後，添加水且在100°C下加熱所得反應混合物3小時。冷卻至室溫後，將反應混合物傾倒於水中，藉由過濾收集所得沈澱物且在高真空下乾燥。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水=0:1→4:6作為梯度純化所得粗物質，得到呈灰白色固體狀之4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-胺(**X-1866A1**) (0.250 g, 34%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 319.3。

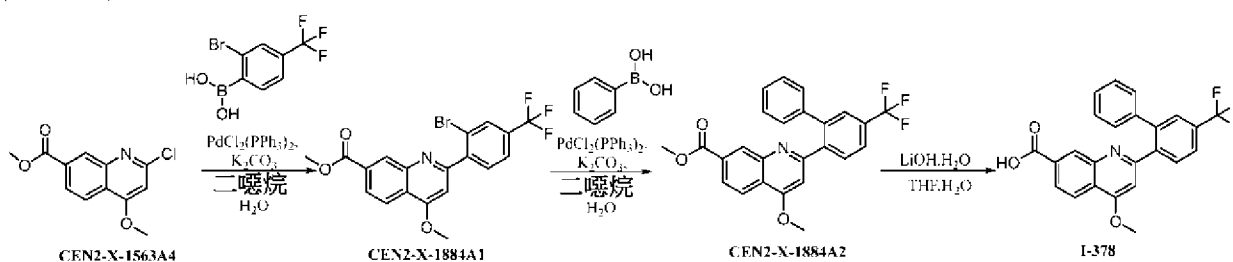
**【1031】 (R)-3-羥基-N-(4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-基)-2-苯基丙醯胺(I-376)**。在0°C下於氮氣下向(R)-3-羥基-2-苯基丙酸(0.105 g, 0.632 mmol)於DMF (4 mL)中之攪拌溶液中依序添加DIPEA (0.244 g, 1.89 mmol)及HATU (0.480 g, 1.26 mmol)。在相同溫度下攪拌10分鐘後，在0°C下添加4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-胺(**X-1866A1**) (0.140 g, 0.440 mmol)，且在室溫下攪拌所得反應混合物48小時。反應完成後，將反應混合物緩慢傾倒於冰水(100 mL)中，過濾所獲得之沈澱物且用水(100 mL)洗滌殘餘物。在高真空下乾燥固體沈澱物，得到呈灰白色固體狀之(R)-3-羥基-N-(4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-基)-2-苯基丙醯胺(**I-376**) (0.020 g, 10%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.51 (s, 1H), 8.50-8.48 (d, *J*=8.0 Hz, 3H), 8.08-8.06 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.91-7.89 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43-7.41 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.37-7.33 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.28-7.26 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.05 (brs, 1H), 4.15-4.10 (m, 3H), 3.10-3.15 (m, 1H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.60-3.59 (m, 1H)；MS: [MH]<sup>+</sup> 467.4。掌性HPLC：100%

**實例1.283. 合成4-甲氧基-N-(甲基磺醯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-377)。**



【1032】 在0°C下於氮氣下向4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-181) (0.300 g, 0.86 mmol)於DCM (5mL)中之攪拌溶液中添加DMAP (0.005 g, 0.04 mmol)及碘化2-氯-1-甲基吡啶鎊(0.260 g, 1.0 mmol), 繼而添加三乙胺(0.26 g, 2.59 mmol)。在相同溫度下攪拌10分鐘後, 添加甲烷磺醯胺(0.240 g, 2.59 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物3小時。將反應混合物傾倒至水(40 mL)中且用DCM (40 mL × 3)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析, 使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化所獲得之粗物質, 得到呈灰白色固體狀之4-甲氧基-N-(甲基磺醯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-377) (0.070 g, 19%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.47 (brs, 1H), 8.684-8.681 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.56-8.54 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.26-8.24 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.05-8.02 (dd, *J*=8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.34 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 425.3

實例I.284. 合成4-甲氧基-2-(5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-2-基)喹啉-7-甲酸(I-378)。



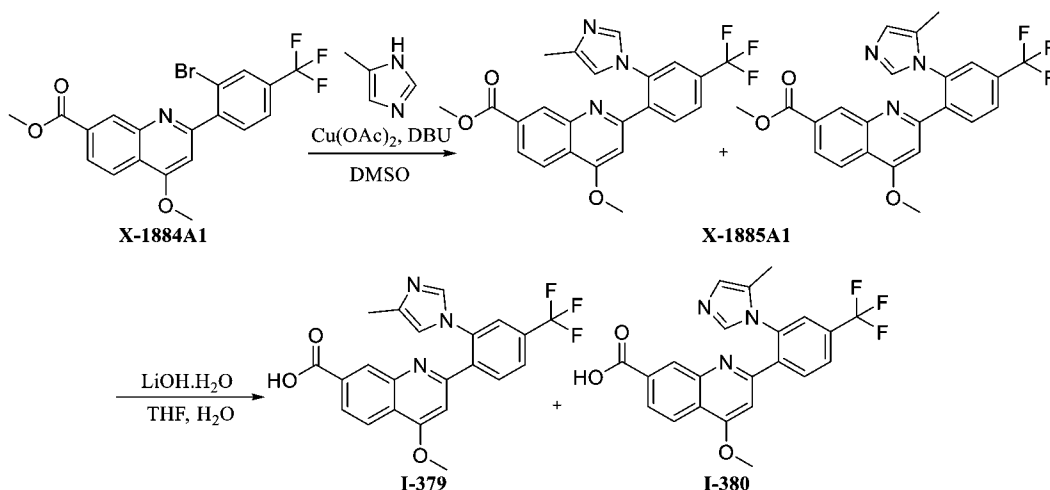
【1033】 2-(2-溴-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲氧基喹啉-7-甲酸甲酯(X-1884A1)。在室溫下於氮氣下向2-氯-4-甲氧基喹啉-7-甲酸甲酯(X-1563A4) (0.500 g, 1.99 mmol)於1,4-二噁烷-水混合物(4:1, 5 mL)中之攪拌溶液中依序添加(2-溴-4-(三氟甲基)苯基)硼酸(0.695 g, 2.58 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.3 g, 9.95 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.037 g, 0.09 mmol)，且在100°C下加熱所得混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(30 mL)稀釋且用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由矽膠Combi-Flash管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→2:8作為溶析液進行純化，得到呈灰白色固體狀之2-(2-溴-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲氧基喹啉-7-甲酸甲酯(X-1884A1) (0.250 g, 23%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 440.25。

【1034】 4-甲氧基-2-(5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-2-基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1884A2)。在室溫下於氮氣下向2-(2-溴-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲氧基喹啉-7-甲酸甲酯(X-1884A1) (0.200 g, 0.45 mmol)於1,4-二噁烷-水混合物(4:1, 5 mL)中之攪拌溶液中依序添加苯基硼酸(0.066 g, 0.54 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.248 g, 1.8 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.018 g, 0.02 mmol)，且在100°C下加熱所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(30 mL)稀釋且用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由矽膠CombiFlash管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:9作為溶析液進行純化，得到呈灰白色固體狀之4-甲氧基-2-(5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-2-基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1884A2) (0.160 g,

75%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 438.37。

**【1035】 4-甲氧基-2-(5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-2-基)喹啉-7-甲酸 (I-378)**。在室溫下向4-甲氧基-2-(5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-2-基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1884A2) (0.150 g, 0.34 mmol)於THF-水混合物(9:1; 3.0 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.042 g, 1.02 mmol)，且在70°C下加熱所得混合物2小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物，用水(30 mL)稀釋所獲得之粗物質且用乙酸乙酯(20 mL x 2)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水性部分(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在高真空下乾燥所獲得之固體，得到呈白色固體狀之4-甲氧基-2-(5-(三氟甲基)-[1,1'-聯苯]-2-基)喹啉-7-甲酸(I-378) (0.140 g, 32%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.5 (br., 1H), 8.47-8.47 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.14-8.12 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.08-8.06 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.03-8.00 (dd, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.95-7.93 (dd, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 3H), 7.25-7.22 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 3.62 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 424.39。

**實例1.285. 合成4-甲氧基-2-(2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-379)及4-甲氧基-2-(2-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-380)。**



【1036】 4-甲氧基-2-(2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1885A1)。在室溫下向2-(2-溴-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲氧基喹啉-7-甲酸甲酯(X-1884A1) (0.400 g, 0.91 mmol)於DMSO (5 mL)中之攪拌溶液中依序添加5-甲基-1H-咪唑(0.110 g, 1.36 mmol)、DBU (0.276 g, 1.82 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 10分鐘，繼而添加Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.016 g, 0.09 mmol)，且在130°C下於微波照射下加熱所得混合物10分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，用水(80 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→8:2作為梯度純化所獲得之粗產物，得到兩種區域異構物4-甲氧基-2-(2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯之混合物(X-1885A1) (0.220 g, 50%) MS: [MH]<sup>+</sup> 442.38。

【1037】 4-甲氧基-2-(2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-379)及4-甲氧基-2-(2-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-380)。在室溫下向4-甲氧基-2-(2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1885A1) (0.200 g, 0.45 mmol)於THF-水混合物(9:1; 5 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋇

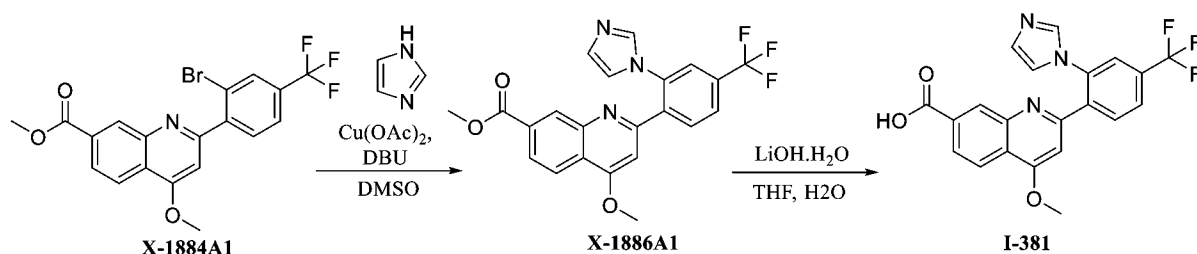


(0.076 g, 1.81 mmol), 且在60°C下加熱所得混合物2小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物。用水(50 mL)稀釋所獲得之粗物質且用1N HCl水溶液酸化水性部分(pH約5-6)且用乙酸乙酯(35 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化所獲得之粗產物，得到下文所提及之兩種產物。

**【1038】 4-甲氧基-2-(2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-379)** (0.065 g, 34%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.40 (br, 1H), 8.50-8.50 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.20-8.16 (m, 2H), 8.07-8.00 (m, 3H), 7.53-7.53 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 428.39。

**【1039】 4-甲氧基-2-(2-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-380)** (0.007 g, 4%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.45 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.11-8.03 (m, 4H), 7.72 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.80 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 428.38。

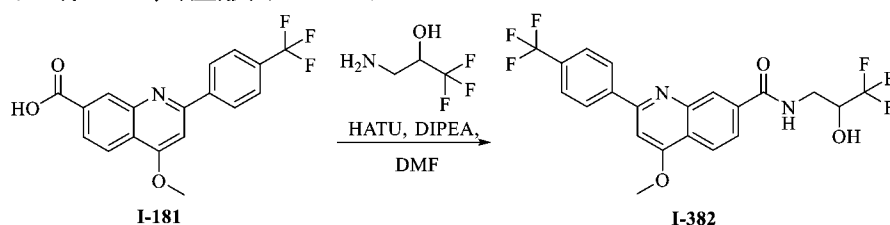
**實例1.286. 合成2-(2-(1H-咪唑-1-基)-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲氧基喹啉-7-甲酸(I-381)。**



**【1040】** 以與上文對於4-甲氧基-2-(2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-379)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

2-(2-(1H-咪唑-1-基)-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲氧基喹啉-7-甲酸 (**I-381**) (0.100 g, 69%), 呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.39 (br, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.18-8.13 (t, *J*=8.4 Hz, 3H), 8.06-8.04 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.18 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 414.39。

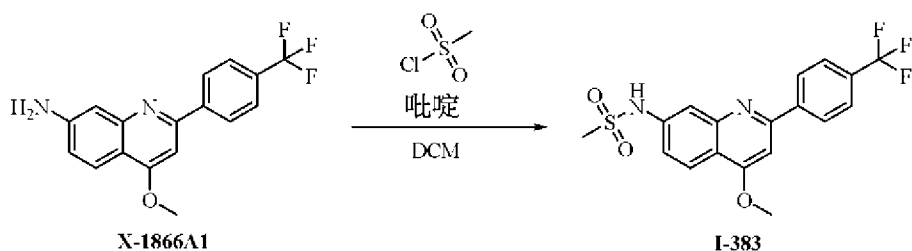
**實例1.287. 合成4-甲氧基-N-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-382)**



**【1041】** 以與上文對於(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺 (**I-324**) 所述之程序類似之方式製備以下化合物。

**【1042】** 4-甲氧基-N-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺 (**I-382**) (0.250 g, 71%), 呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9.08-9.05 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.59-8.59 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.56-8.54 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.24-8.22 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.02-8.00 (dd, *J*=1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 6.56-6.55 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.28-4.26 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 459.3。

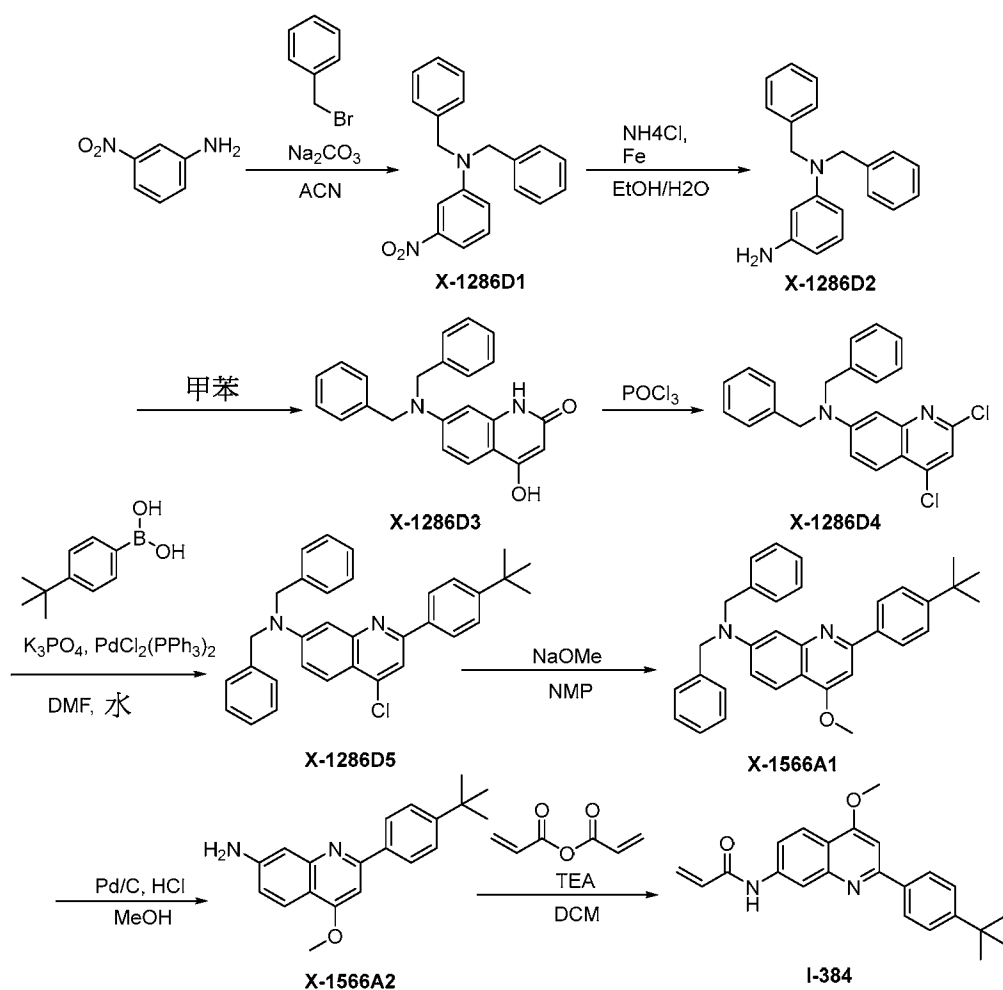
**實例1.288. 合成N-(4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-基)甲烷磺醯胺 (I-383)。**



【1043】 在0°C下於氮氣下向4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-胺(**X-1866A1**) (0.150 g, 0.45 mmol)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加吡啶(0.071 g, 0.90 mmol)及甲磺醯氯(0.052 g, 0.45 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物1小時。將反應混合物緩慢傾倒至冰水(50 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化所得粗物質，得到呈棕色固體狀之N-(4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-基)甲磺醯胺(**I-383**) (0.06 g, 42%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.31 (bs, 1H), 8.52-8.50 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.10-8.08 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.91-7.89 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.80-7.79 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41-7.38 (dd, *J*=8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.11 (s, 3H)。[MH]<sup>+</sup> 397.4。

**實例1.289. 合成N-(2-(4-(三級丁基)苯基)-4-甲氧基喹啉-7-基)丙烯醯胺(I-384)。**



**【1044】 N,N-二苯甲基-3-硝基苯胺(X-1286D1)**。在室溫下於氮氣下向3-硝基苯胺(7.0 g, 50.67 mmol)於ACN (140 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉(21.5 g, 202.70 mmol)及(溴甲基)苯(18.2 g, 106.42 mmol)，且在80°C下攪拌所得混合物20小時。冷卻至室溫後，將反應混合物傾倒至水(1000 mL)中且用乙酸乙酯(1000 mL × 3)萃取，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:9作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之N,N-二苯甲基-3-硝基苯胺(X-1286D1) (15.5 g, 96%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 319.11。

**【1045】 N1,N1-二苯甲基苯-1,3-二胺(X-1286D2)**。在0°C下向N,N-二苯甲基-3-硝基苯胺(X-1286D1) (15.5 g, 48.72 mmol)於乙醇:水(15:5, 20 mL)中之攪拌溶液中添加Fe粉(13.60 g, 243.60 mmol)及氯化銨(13.03

g, 243.60 mmol), 且在70°C下攪拌反應物2小時。冷卻至室溫後, 經矽藻土過濾反應混合物, 用水(500 mL)稀釋濾液且用乙酸乙酯(1000 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮, 得到呈灰白色固體狀之N1,N1-二苯甲基苯-1,3-二胺(X-1286D2) (14.0 g, 99%), 其未經進一步純化即進行下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 289.16。

【1046】 7-(二苯甲基胺基)-4-羥基喹啉-2(1H)-酮(X-1286D3)。在室溫下向N1,N1-二苯甲基苯-1,3-二胺(X-1286D2) (4.0 g, 13.88 mmol)於甲苯(16 mL)中之攪拌溶液中添加丙二酸雙(2,4,6-三氯苯基)酯(6.8 g, 13.88 mmol), 且在110°C下攪拌反應物2小時。冷卻至室溫後, 將反應混合物與相同方式製備之另外一個批次(4.0 g)合併, 且過濾反應混合物, 且用乙酸乙酯-己烷洗滌固體, 且在減壓下濃縮, 得到呈灰白色固體狀之7-(二苯甲基胺基)-4-羥基喹啉-2(1H)-酮(X-1286D3) (3.0 g, 30%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 357.12。

【1047】 N,N-二苯甲基-2,4-二氯喹啉-7-胺(X-1286D4)。將7-(二苯甲基胺基)-4-羥基喹啉-2(1H)-酮(X-1286D3) (3.0 g, 8.42 mmol)於POCl<sub>3</sub> (26 mL)中之攪拌溶液在110°C下加熱4小時。冷卻至室溫後, 用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液鹼化反應混合物(pH約8-9)且用乙酸乙酯(500 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→2:8作為梯度純化粗產物, 得到呈灰白色固體狀之N,N-二苯甲基-2,4-二氯喹啉-7-胺(X-1286D4) (1.7 g, 51%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 393.1

【1048】 N,N-二苯甲基-2-(4-(三級丁基)苯基)-4-氯喹啉-7-胺(X-1286D5)。在室溫下於氮氣下向N,N-二苯甲基-2,4-二氯喹啉-7-胺(X-

**1286D4**) (1.7 g, 4.33 mmol)於DMF-水混合物(3:1, 15 mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三級丁基)苯基)硼酸(1.07 g, 6.05 mmol)及磷酸鉀(2.29 g, 10.84 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘, 繼而添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.24 g, 0.21 mmol), 且在90°C下加熱反應混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫, 用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→0.2:9.8作為梯度純化粗產物, 得到呈灰白色固體狀之N,N-二苯甲基-2-(4-(三級丁基)苯基)-4-氯喹啉-7-胺(**X-1286D5**) (0.6 g, 28%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 491.1。

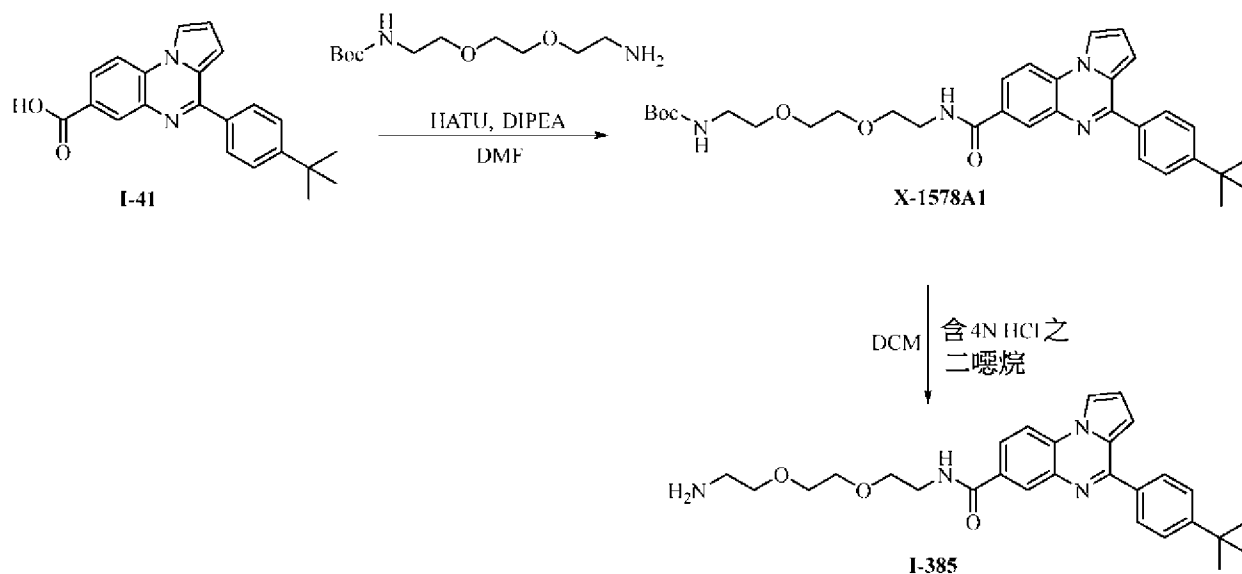
【1049】 N,N-二苯甲基-2-(4-(三級丁基)苯基)-4-甲氧基喹啉-7-胺(**X-1566A1**)。在0°C下於氮氣下向N,N-二苯甲基-2-(4-(三級丁基)苯基)-4-氯喹啉-7-胺(**X-1286D5**) (0.2 g, 0.40 mmol)於NMP (15 mL)中之攪拌溶液中添加甲醇鈉(2 mL), 且在室溫下攪拌所得混合物20小時。將反應混合物冷卻至室溫, 用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由(C-18)矽膠管柱層析, 使用乙腈-水 = 0:1→5:5作為梯度純化粗產物, 得到呈灰白色固體狀之N,N-二苯甲基-2-(4-(三級丁基)苯基)-4-甲氧基喹啉-7-胺(**X-1566A1**) (0.14g, 71%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 487.27。

【1050】 2-(4-(三級丁基)苯基)-4-甲氧基喹啉-7-胺(**X-1566A2**)。在室溫下向N,N-二苯甲基-2-(4-(三級丁基)苯基)-4-甲氧基喹啉-7-胺(**X-1566A1**) (0.14 g, 0.28 mmol)於MeOH (5 mL)中之攪拌溶液中添加Pd/C (0.14 g)及HCl (14滴)逐滴添加至反應混合物中, 且在室溫下攪拌所得混合物1小時。經矽藻土床過濾反應混合物, 用MeOH (50 mL)洗滌該床且在

減壓下濃縮所收集之濾液。用飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液鹼化反應混合物(pH約8-9)且用乙酸乙酯(50 mL  $\times$  3)萃取，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之2-(4-(三級丁基)苯基)-4-甲氧基喹啉-7-胺(**X-1566A2**) (0.05 g, 56%)。MS:  $[\text{MH}]^+$ :307.47。

【1051】 N-(2-(4-(三級丁基)苯基)-4-甲氧基喹啉-7-基)丙烯醯胺(**I-384**)。在 $0^\circ\text{C}$ 下於氮氣下向2-(4-(三級丁基)苯基)-4-甲氧基喹啉-7-胺(**X-1566A2**) (0.05 g, 0.16 mmol)於DCM (2 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.082 g, 0.81 mmol)及丙烯酸酐(0.024 g, 0.19 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。用水(20 mL)稀釋反應混合物且用DCM (50 mL  $\times$  2)萃取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由 $\text{C}^{18}$ 矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1 $\rightarrow$ 4:6作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之N-(2-(4-(三級丁基)苯基)-4-甲氧基喹啉-7-基)丙烯醯胺(**I-384**) (0.035 g, 59%)。MS:  $[\text{MH}]^+$  361.02。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.47 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.18-8.16 (d,  $J=7.6$  Hz, 2H), 8.07-8.05 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.68-7.65 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.56-7.54 (d,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.54-6.48 (m, 1H), 6.35-6.31 (d,  $J=16.8$ , Hz, 1H), 5.84-5.81 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 1.34 (s, 9H)。

實例1.290. 合成N-(2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙基)-4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯胺(**I-385**)。



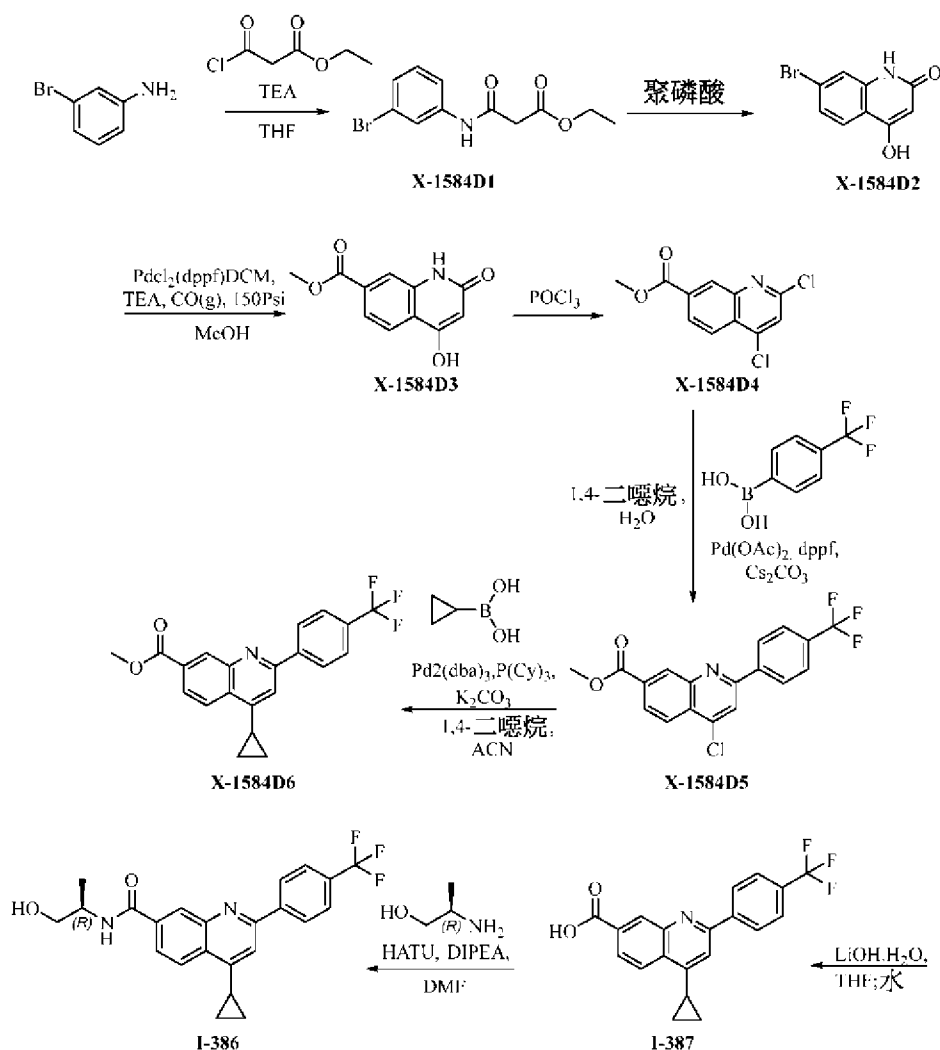
**【1052】** (2-(2-(2-(4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(X-1578A1)。在室溫下於氮氣下向4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-41) (0.250 g, 0.72 mmol)於DMF (6 mL)中之溶液中依序添加DIPEA (0.370 mL, 2.18 mmol)及HATU (0.410 g, 1.09 mmol)。在相同溫度下攪拌10分鐘後，在0°C下添加(2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(0.270 g, 1.09 mmol)，且在室溫下攪拌所得反應混合物30分鐘。將反應混合物傾倒至冰水(150 mL)中且用乙酸乙酯(70 mL × 3)萃取。用鹽水(70 mL × 2)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之(2-(2-(2-(4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(X-1578A1) (0.300 g, 72%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 575.21。

**【1053】** N-(2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙基)-4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯胺(I-385)。在0°C下於氮氣下向(2-(2-(2-(4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(X-1578A1) (0.300 g, 0.52 mmol)於DCM (4 mL)



中之攪拌溶液中添加含4 M HCl之二噁烷(2 mL)，且在室溫下攪拌所得反應混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物。用乙醚(2 x 10 mL)濕磨所獲得之粗物質，減壓乾燥，得到呈黃色固體狀之N-(2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙基)-4-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲醯胺(**I-385**) (0.120 g, 48%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.89-8.87 (t, *J*=4.0 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.52-8.48 (m, 2H), 8.17-8.17 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.00-7.94 (m, 4H), 7.68-7.66 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.26 (brs, 1H), 7.13 (brs, 1H), 3.62-3.60 (m, 6H), 3.56 (s, 2H), 3.51-3.47 (m, 2H), 2.96-2.92 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 475.0。

**實例1.291. 合成(R)-4-環丙基-N-(1-羥基丙-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹噁啉-7-甲醯胺(I-386)**



【1054】 3-((3-溴苯基)胺基)-3-側氧基丙酸乙酯(X-1584D1)。向3-溴苯胺(15.0 g, 87.71 mmol)於THF (200 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (26.57 g, 263.15 mmol)且在0°C下攪拌10分鐘。在0°C下添加3-氯-3-側氧基丙酸乙酯(19.07 g, 131.57 mmol)且在室溫下攪拌所得反應混合物1小時。反應完成後，用NaHCO<sub>3</sub>溶液(30 mL)稀釋反應混合物，用乙酸乙酯(50 mL x 2)萃取。用鹽水(200 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→2:8作為梯度純化粗產物，得到呈棕色液體狀之3-((3-溴苯基)胺基)-3-側氧基丙酸乙酯(X-1584D1) (20.0 g, 80%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 286.1/[MH]<sup>+2</sup> 288.1。

【1055】 7-溴-4-羥基喹啉-2(1H)-酮(X-1584D2)。3-((3-溴苯基)胺基)-3-側氧基丙酸乙酯(X-1584D1) (12.0 g, 42.10 mmol)於聚磷酸(71.0 g, 210.30 mmol)中之攪拌溶液。在100°C下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物傾倒至碎冰中。過濾沈澱物且在減壓下乾燥，得到呈黃色固體狀之7-溴-4-羥基喹啉-2(1H)-酮(X-1584D2) (9.0 g, 54%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 285.8 / [MH]<sup>+</sup> 287.8

【1056】 4-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-7-甲酸甲酯(X-1584D3)。在室溫下向7-溴-4-羥基喹啉-2(1H)-酮(X-1584D2) (7.0 g, 12.98 mmol)於MeOH (100 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (17.74 g, 175.73 mmol)。將反應混合物用一氧化碳吹掃30分鐘，繼而在室溫下添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)。DCM (0.341 g, 0.41 mmol)，在帕爾高壓釜中在100°C下於CO(g)下在150 Psi中攪拌所得反應混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，經矽藻土床過濾且用甲醇洗滌。在減壓下濃縮合併之濾液且用水(300 mL)稀釋。過濾沈澱物且在減壓下乾燥，得到呈灰白色固體狀之4-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-7-甲酸甲酯(X-1584D3) (8.0 g, 定量產率)。MS: [MH]<sup>+</sup> 219.98。

【1057】 2,4-二氯喹啉-7-甲酸甲酯(X-1584D4)。4-羥基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-7-甲酸甲酯(X-1584D3) (8.0 g, 31.96 mmol)於POCl<sub>3</sub> (50 mL)中之攪拌溶液。在100°C下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，將反應混合物傾倒至碎冰水(200 mL)中且藉由過濾收集所得沈澱物且在減壓下乾燥。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→2:8 作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之2,4-二氯喹啉-7-甲酸甲酯(X-1584D4) (1.0 g, 11%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 255.9

【1058】 4-氯-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1584D5)。

在室溫下向2,4-二氯喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1584D4**) (1.0 g, 3.92 mmol)於1,4-二噁烷:水(8:2, 8mL)中之攪拌溶液中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.19 g, 263.15 mmol)及(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(0.745 g, 3.92 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 30分鐘, 繼而添加Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.044 g, 0.19 mmol)及dppf (0.108 g, 0.19 mmol), 且在70°C下加熱所得混合物16小時。冷卻至室溫後, 將反應混合物傾倒至水(200 mL)中且用乙酸乙酯(200ml x 2)萃取且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→5:5作為梯度純化粗產物, 得到呈白色固體狀之4-氯-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1584D5**) (0.580 g, 36%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 365.9 / [MH]<sup>+2</sup> 367.9

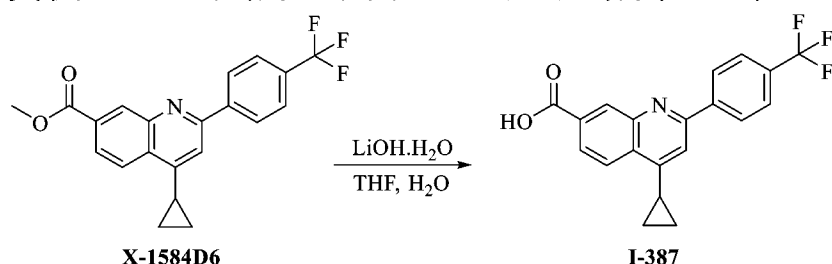
**【1059】 4-環丙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1584D6)**。在室溫下向4-氯-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1584D5**) (0.520 g, 1.42 mmol)於1,4-二噁烷:乙腈(1:1, 10 mL)中之攪拌溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.590 g, 4.27 mmol)及環丙基硼酸(0.144 g, 2.84 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 30分鐘, 繼而添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.130 g, 0.14 mmol)及P(Cy)<sub>3</sub> (0.060 g, 0.21 mmol), 且在120°C下加熱所得混合物2小時。冷卻至室溫後, 將反應混合物傾倒至水(200 mL)中且用乙酸乙酯(200 mL x 2)萃取且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→5:5作為梯度純化粗產物, 得到呈白色固體狀之4-環丙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1584D6**) (0.450 g, 85%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 372.0

**【1060】 4-環丙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-387)**。在室溫下向4-環丙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1584D6**) (0.450 g, 1.21 mmol)於THF (7 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰

(0.254 g, 6.06 mmol), 且在70°C下攪拌所得反應混合物3小時。冷卻至室溫後, 用1N HCl水溶液酸化反應混合物(pH約2-3), 且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌分離之固體直至pH變為中性(pH約6-7)且過濾沈澱物且在減壓下乾燥, 得到呈灰白色固體狀之4-環丙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-387**) (0.290 g, 57%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 358.0。

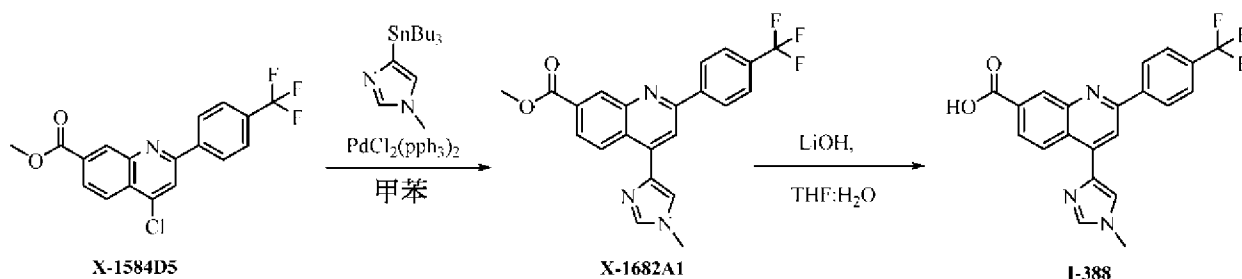
**【1061】 (R)-4-環丙基-N-(1-羥基丙-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-386**)** 在0°C下於氮氣下向4-環丙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-387**) (0.250 g, 0.70 mmol)於DMF (4.0 mL)中之攪拌溶液中依序添加二異丙基乙胺(0.270 g, 2.10 mmol)、HATU (0.399 g, 1.05 mmol)。在相同溫度下攪拌10分鐘後, 添加(R)-2-胺基丙-1-醇(0.105 g, 1.40 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。將反應混合物傾倒至冰水(20 mL)中, 且過濾所得沈澱物且在減壓下乾燥。藉由用乙醚(5 mL x 2)濕磨純化所獲得之固體物質, 得到呈白色固體狀之(R)-4-環丙基-N-(1-羥基丙-2-基)-2-(4(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-386**) (0.190 g, 65%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.67-8.66 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.54-8.49 (m, 4H), 8.11-8.08 (dd, *J*=1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.93-7.91 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 4.80-4.77 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 1H), 2.71-2.68 (m, 1H), 1.26-1.21(m, 2H), 1.20-1.18 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.13-1.09 (m, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 415.1。

#### 實例1.292. 合成4-環丙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-387**)



【1062】 在室溫下向4-環丙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1584D6**) (0.250 g, 0.67 mmol)於THF (3 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.141 g, 3.36 mmol)。在70°C下攪拌反應混合物3小時。反應完成後，將混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮且用1N HCl水溶液(5 mL)酸化(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌分離之固體直至pH變為中性(pH約6-7)。藉由使用正戊烷(5 mL x 2)濕磨固體產物，得到呈灰白色固體狀之4-環丙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-387**) (0.150 g, 62%)。MS:  $[MH]^+$  358.0。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13.38 (s, 1H), 8.65-8.65 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 8.56-8.53 (m, 3H), 8.15-8.12 (dd,  $J=1.6, 8.8$  Hz, 1H), 7.92-7.90 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 2.72-2.67 (m, 1H), 1.26-1.21 (m, 2H), 1.13-1.109 (m, 2H)。

實例1.293. 合成4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-388**)

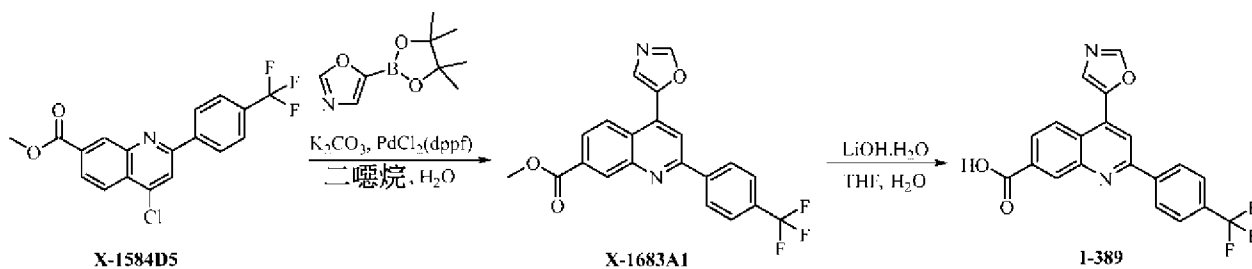


【1063】 4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1682A1**)。在室溫下於氮氣下向4-氯-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1584D5**) (0.200 g, 0.54 mmol)於甲苯(5 mL)中之攪拌溶液中添加1-甲基-4-(三丁基錫烷基)-1H-咪唑(0.224 g, 0.60 mmol)，且將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 15分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.039 g, 0.05 mmol)，且在150°C下加熱所得混合物4小時。冷卻至室溫後，用水

(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→5:5作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1682A1**) (0.190 g, 84%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 411.9

【1064】 4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-388**)。在室溫下向4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1682A1**) (0.200 g, 0.48 mmol)於THF-水混合物(3:1; 5 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.081 g, 1.94 mmol)。在80°C下加熱反應物2小時。在室溫下攪拌反應物且在真空下濃縮。用1N HCl水溶液酸化反應混合物(pH約2-3)，且藉由過濾收集所得沈澱物，用冷水洗滌直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。用己烷(5 mL × 2)濕磨所獲得之固體且在真空下乾燥，得到呈黃色固體狀之4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-388**) (0.050 g, 25%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.57 (br. s, 1H), 8.61 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56-8.54 (d, *J*=8.4, Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.96-8.94 (m, 3H), 3.83(s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 397.8

實例1.294. 合成4-(噁唑-5-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-389**)。



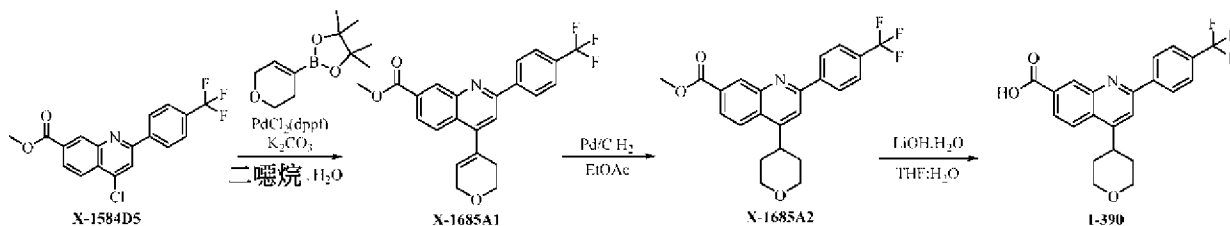
【1065】 4-(噁唑-5-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1683A1**)。4-氯-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1584D5**) (0.120

g, 0.32 mmol)於1,4-二噁烷-水(1:1, 6 mL)中之攪拌溶液。在室溫下添加 $K_2CO_3$  (0.09g, 0.65 mmol)及5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)噁唑(0.092 g, 0.82 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘, 繼而添加 $PdCl_2(dppf)$  (0.024 g, 0.032 mmol), 且在 $100^\circ C$ 下加熱反應混合物3小時。將反應混合物冷卻至室溫, 用水(60 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 2:8 $\rightarrow$ 3:7作為梯度純化粗產物, 得到呈白色固體狀之4-(噁唑-5-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1683A1**) (0.080 g, 61%)。MS:  $[MH]^+$  399.41。

**【1066】 4-(噁唑-5-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-389)。**  
在室溫下向4-(噁唑-5-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1683A1**) (0.070 g, 0.17 mmol)於THF- $H_2O$  (3 mL)中之攪拌溶液中添加 $LiOH \cdot H_2O$  (0.066 g, 0.52 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完成後。在減壓下濃縮反應混合物, 且用1N HCl水溶液(5 mL)酸化(pH約2-3), 且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌分離之固體直至pH變為中性(pH約6-7)。藉由使用正戊烷(5 mL x 2)濕磨固體產物, 得到呈灰白色固體狀之4-(噁唑-5-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-389**) (0.040 g, 59.21%)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.82 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.59-8.57 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 8.54 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.21-8.18 (dd,  $J=1.2, 8.8$  Hz, 1H), 7.97-7.94 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H)。MS:  $[MH]^+$  385.37。

**實例1.295. 合成4-(四氫-2H-嘓喃-4-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-390)。**





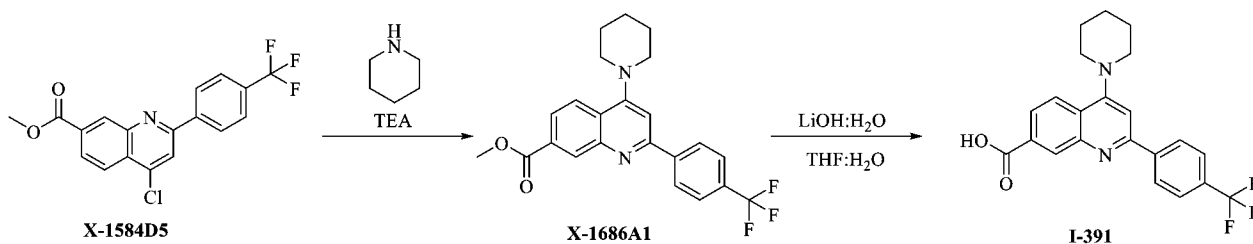
**【1067】 4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1685A1)**。在室溫下於氮氣下向4-氯-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1584D5) (0.200 g, 0.54 mmol)於1,4-二噁烷-水(3:1, 6 mL)中之攪拌溶液中添加2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(0.133 g, 1.09 mmol)及 $K_2CO_3$  (0.226 g, 1.64 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 30分鐘,繼而在相同溫度下添加 $PdCl_2(PPh_3)_2$  (0.039 g, 0.054 mmol),且在 $100^\circ C$ 下加熱所得混合物1小時。冷卻至室溫後,用水(150 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(100 × 3)萃取。合併有機萃取物,經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析,使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→5:5作為梯度純化粗物質,得到呈黃色固體狀之4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1685A1) (0.200 g, 83%)。MS:  $[MH]^+$  414.1

**【1068】 4-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1685A2)**。在室溫下於氮氣下將10% Pd/活性碳(0.100 g)小心添加至4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1685A1) (0.170 g, 0.41 mmol)於乙醇混合物(4 mL)中之攪拌溶液中,且在相同溫度下於氣球壓力下氫化所得混合物。經矽藻土床過濾反應混合物,用甲醇(20 mL)洗滌該床且在減壓下濃縮所收集之濾液。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析,使用乙腈-水 = 0:1→1:0作為梯度純化粗物質,得到呈黃色固體狀之4-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲

酯(**X-1685A2**) (0.150 g, 87%)。MS:  $[MH]^+$  317.4。

【1069】 4-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-390**)。在室溫下向4-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1685A2**) (0.100 g, 0.24 mmol)於THF-水混合物(3:1; 5 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.023 g, 0.55 mmol)。在80°C下加熱反應混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫且用1N HCl水溶液酸化(pH約2-3)，且藉由過濾收集所得沈澱物，用冷水洗滌直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。用己烷(15 mL)濕磨所獲得之固體且在減壓下乾燥，得到呈灰白色固體狀之4-(四氫-2H-哌喃-4-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-390**) (0.090 g, 93%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.47 (br. s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.59-8.57 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.45-8.43 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.94-7.92 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.06-4.02 (t, *J*=8.4, 12.4 Hz, 1H), 3.82-3.76 (t, *J*=12.4 Hz, 1H), 3.71-3.66 (t, *J*=11.2, Hz, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.87-1.84 (d, *J*=8.0 Hz, 2H)。MS:  $[MH]^+$  362.12。

實例1.296. 合成4-(哌啶-1-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-391**)。



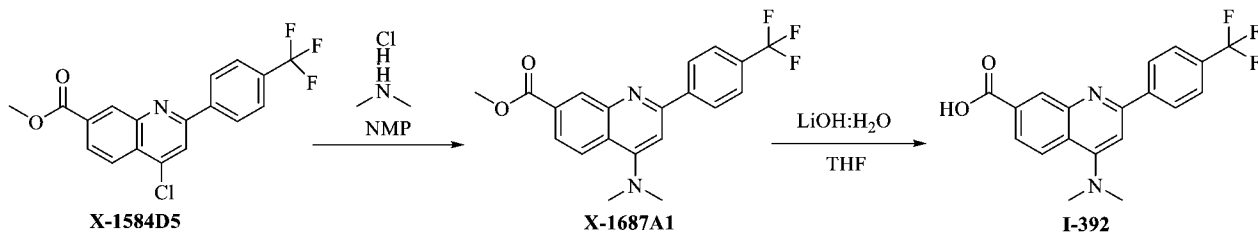
【1070】 4-(哌啶-1-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1686A1**)。向4-氯-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(0.250 g, 0.68 mmol)於哌啶(4 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (0.09 mL, 0.68 mmol)，且在80°C下加熱所得混合物7小時。冷卻至室溫後，用水(40 mL)稀釋反應混

合物且用二氯甲烷(30 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 → 2:8作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之4-(哌啶-1-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1686A1**) (0.100 g, 35%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 415.17。

**【1071】 4-(哌啶-1-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-391)。**

在室溫下於氮氣下向4-(哌啶-1-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1686A1**) (0.100 g, 0.24 mmol)於THF-水混合物(3:1; 4 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.030 g, 0.72 mmol)，且在80°C下加熱所得混合物2小時。冷卻至室溫後，濃縮反應混合物且水(10 mL)稀釋，且用1N HCl水溶液酸化(pH約2-3)，且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。使用正戊烷濕磨所獲得之固體且在減壓下乾燥，得到呈白色固體狀之4-(哌啶-1-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-391**) (0.050 g, 51%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.60 (br. s, 1H), 8.46-8.42 (d, *J*=8.4 Hz 2H), 8.11-8.08 (d, *J*=8.4 Hz 1H), 7.96-7.93 (d, *J*=8.4 Hz 1H), 7.89-7.87 (d, *J*=8.4 Hz 2H), 7.52 (s, 1H), 3.25 (br. s, 4H), 1.82 (br. s, 4H), 1.68-1.66 (d, *J*=5.2 Hz, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 401.4。

**實例1.297. 合成4-(二甲基胺基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-392)。**

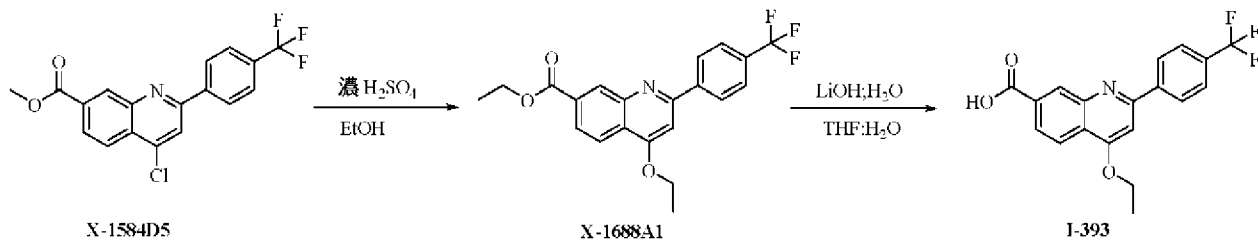


**【1072】 4-(二甲基胺基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-**

**1687A1**)。在室溫下向4-氯-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1584D5**) (0.400 g, 1.69 mmol)於NMP (6 mL)中之攪拌溶液中添加二甲胺鹽酸鹽(0.519 g, 6.57 mmol), 且在120°C下於微波照射下攪拌反應混合物40分鐘。冷卻至室溫後, 用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL× 3)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→4:6作為梯度純化粗產物, 得到呈灰白色固體狀之4-(二甲基胺基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1687A1**) (0.070 g, 17%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 375.0

**【1073】 4-(二甲基胺基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-392)**。在室溫下向4-(二甲基胺基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1687A1**) (0.060 g, 0.16 mmol)於THF-水混合物(3:1; 7 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.026 g, 0.64 mmol)。在80°C下加熱所得混合物2小時。冷卻至室溫後, 在減壓下濃縮反應混合物且水(10 mL)稀釋, 且用1N HCl水溶液酸化(pH約2-3), 且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。使用正戊烷濕磨所獲得之固體且在減壓下乾燥, 得到呈灰白色固體狀之4-(二甲基胺基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-392**) (0.045 g, 77%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.39 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.44-8.42 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.29-8.27 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.99-7.97(dd, *J*=1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 3.25 (s, 6H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 361.1

**實例1.298. 合成4-乙氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-393)。**

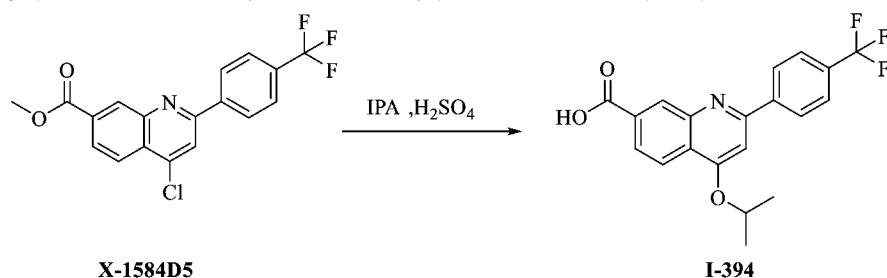


【1074】 4-乙氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸乙酯(X-1688A1)。在0°C下將濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.15 mL, 2.19 mmol)逐滴添加至4-氯-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1584D5) (0.200 g, 0.54 mmol)於乙醇(6 mL)中之攪拌溶液中，且在90°C下加熱所得混合物3小時。在減壓下濃縮反應混合物，用冰冷水(50 mL)稀釋所獲得之粗物質且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。使用正戊烷濕磨所獲得之固體且在高真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之4-乙氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸乙酯(X-1688A1) (0.230g, 定量產率)。MS: [MH]<sup>+</sup>390.6

【1075】 4-乙氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-393)。在室溫下向4-乙氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸乙酯(X-1688A1) (0.230 g, 0.59 mmol)於THF-水混合物(3:1; 5.0 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.049 g, 1.18 mmol)。在70°C下攪拌反應混合物2小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物，用1N HCl水溶液酸化所獲得之粗物質(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在減壓下乾燥所獲得之固體且使用正戊烷(5 mL)濕磨，得到呈灰白色固體狀之4-乙氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-393) (0.600 g, 28%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.52-8.50 (d, *J*= 7.6 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.92-7.89 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 4.50-4.45 (m, 2H), 1.55-1.51 (t, *J*=7.2, 6.8

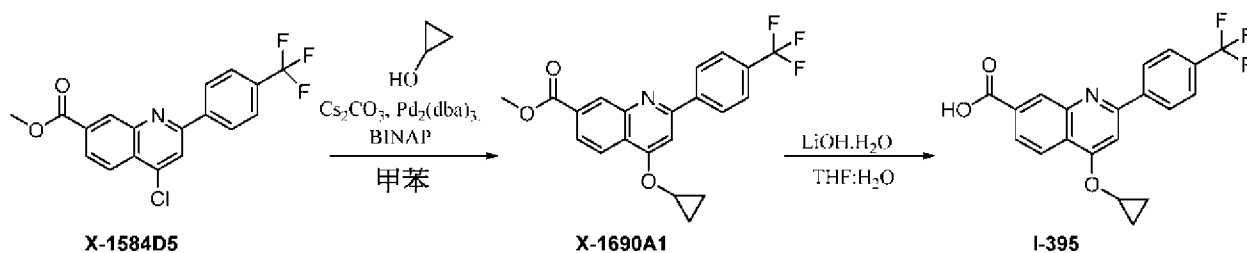
Hz, 3H) ; MS: [MH]<sup>+</sup> 361.8。

**實例1.299. 合成4-異丙氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-394)。**



【1076】 在0°C下向4-氯-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1584D5**) (0.200 g, 0.54 mmol)於IPA (5 mL)中之攪拌溶液中添加H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (3 mL)。在100°C下加熱反應混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。藉由使用正戊烷濕磨固體產物，得到呈灰白色固體狀之4-異丙氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-394**) (0.008 g, 9%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.36 (br. s, 1H), 8.56-8.52 (m, 3H), 8.24-8.22 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.05-8.03 (d, *J*=8.8 Hz 1H), 7.94-7.92 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 5.30-5.27 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 1.48-1.47 (d, *J*=6.0 Hz, 6H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 376.40。

**實例1.300. 合成4-環丙氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-395)。**

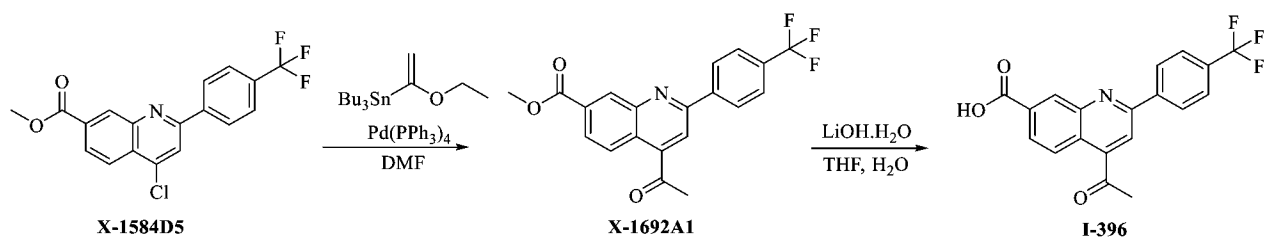


【1077】 4-環丙氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1690A1**)。在室溫下於氮氣下向4-氯-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1584D5**) (0.300 g, 0.82 mmol)及環丙醇(0.470 g, 8.20 mmol)於甲苯(5 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉(0.534 g, 1.64 mmol)。將反應混合

物脫氣(用氮氣吹掃) 15分鐘，繼而在室溫下於氮氣下添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.075 g, 0.08 mmol)及BINAP (0.076 g, 0.12 mmol)。在120°C下加熱反應混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(60 mL × 3)萃取。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。將粗產物與相同方式製備之批次(0.300g)合併，且藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:9作為梯度純化合併之粗批次，得到呈黃色固體狀之4-環丙氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1690A1**) (0.050 g, 8%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 388.1。

【1078】 4-環丙氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-395**)。在室溫下向4-環丙氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1690A1**) (0.050 g, 0.12 mmol)於THF-甲醇-水混合物(2:2:1; 2.0 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.010 g, 0.25 mmol)。在70°C下攪拌反應混合物2小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物且用1N HCl水溶液酸化(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在減壓下乾燥所獲得之固體且藉由使用正戊烷(5 ml)濕磨固體產物，得到呈灰白色固體狀之4-環丙氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-395**) (0.010 g, 21%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13.40 (brs, 1H), 8.59-8.58 (d, J= 1.2 Hz, 1H), 8.52-8.50 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 8.18-8.15 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 8.05-8.02 (dd, J= 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.96-7.94 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 4.45-4.41 (m, 1H), 1.03-1.01 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 0.92-0.91 (d, J= 4.0 Hz, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 374.4。

**實例1.301. 合成4-乙醯基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-396)。**



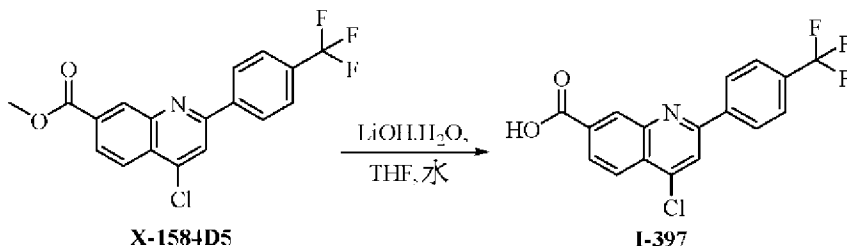
【1079】 4-乙醯基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1692A1)。在室溫下向4-氯-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1584D5) (0.350 g, 0.95 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(1.380 g, 3.83 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 30分鐘，繼而添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.033 g, 0.04 mmol)，且在80°C下加熱所得混合物5小時。反應完成後，將混合物冷卻至室溫。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL x 2)萃取且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:9→2:8作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之4-乙醯基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1692A1) (0.180 g, 50%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 374.4。

【1080】 4-乙醯基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-396)。向4-乙醯基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1692A1) (0.180 g, 0.48 mmol)於THF-H<sub>2</sub>O (7 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.061 g, 1.44 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物，且用1N HCl水溶液酸化(pH約2-3)，且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌分離之固體直至pH變為中性(pH約6-7)。在減壓下乾燥所得殘餘物，得到呈灰白色固體狀之4-乙醯基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-396) (0.140 g, 67%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.50 (s, 1H), 8.71-8.70 (m, 2H), 8.63-8.61 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.47-8.44 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.18-8.15 (d, *J*=1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.99-7.97 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 2.90



(s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 360.4

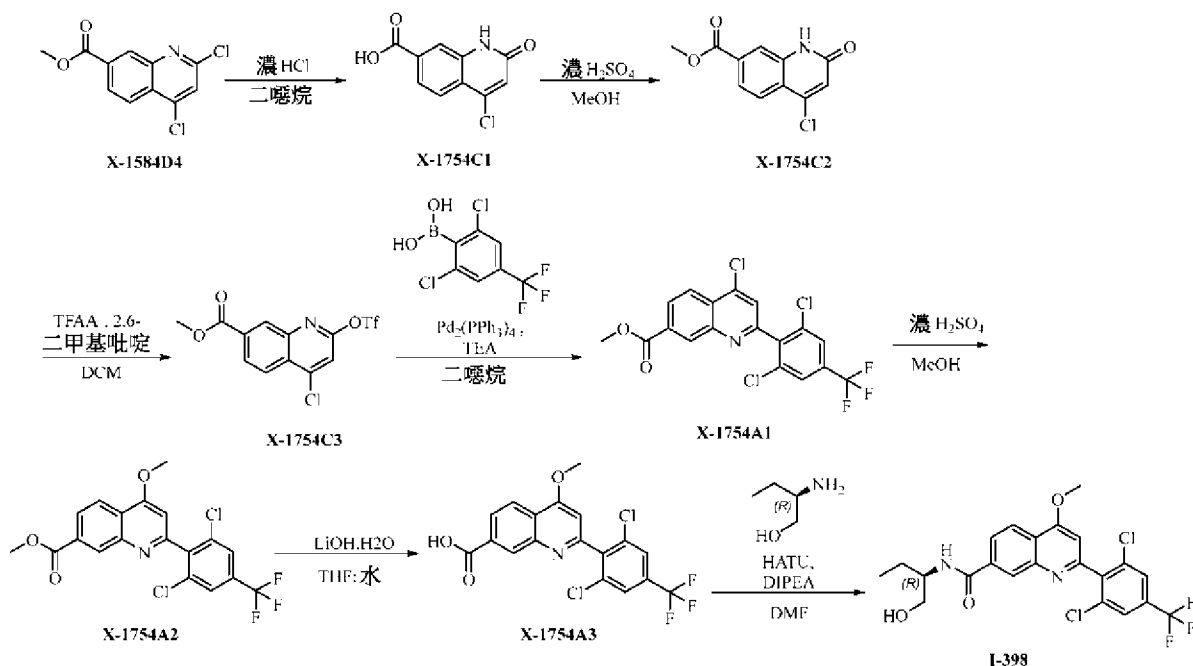
實例1.302. 合成4-氯-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-397)。



【1081】 以與上文對於(R)-4-環丙基-N-(1-羥基丙-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-386)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

4-氯-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-397) (0.055 g, 57%)，呈灰白色固體狀。MS: [MH]<sup>+</sup> 352.3。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.62 (br. s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.57-8.55 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.35-8.33 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.24-8.22 (dd, *J*=1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=8.4 Hz, 2H)。

實例1.303. 合成(R)-2-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基喹啉-7-甲醯胺(I-398)。



**【1082】 4-氯-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-7-甲酸(X-1754C1)**。在0°C下向2,4-二氯喹啉-7-甲酸甲酯(X-1584D4) (2.0 g, 7.84 mmol)於二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加濃HCl (6.8 mL, 62.74 mmol)。在110°C下攪拌所得反應混合物16小時。將反應混合物傾倒至冰水(200 mL)中且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。使用正戊烷濕磨所獲得之固體且在減壓下乾燥，得到呈灰白色固體狀之4-氯-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-7-甲酸(X-1754C1) (2.0 g, 定量產率)。MS: [MH]<sup>+</sup> 224.0

**【1083】 4-氯-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-7-甲酸甲酯(X-1754C2)**。在0°C下將濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2.65 mL, 26.09 mmol)逐滴添加至4-氯-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-7-甲酸(X-1754C1) (2.0 g, 30.41 mmol)於甲醇(20 mL)中之攪拌溶液中，且在90°C下加熱所得混合物3小時。在減壓下濃縮反應混合物，用冰冷水(50 mL)稀釋所獲得之粗物質且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。使用正戊烷濕磨所獲得之固體且在減壓下乾燥，得到呈灰白色固體狀之4-氯-2-側氧基-1,2-二

氫喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1754C2**) (1.5 g, 97%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 237.2

【1084】 4-氯-2-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1754C3**)。在室溫下向4-氯-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1754C2**) (1.5 g, 6.32 mmol)於DCM (20 mL)中之攪拌溶液中添加2,6-二甲基吡啶(1.35 gm, 12.65 mmol)，接著將反應混合物冷卻至0°C且添加TFAA (3.5 gm, 12.65 mmol)。在0°C下攪拌所得反應混合物3小時。將反應混合物傾倒至冰水(200 mL)中且用DCM (200 ml x 2)萃取，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物，且在減壓下濃縮。使用正戊烷濕磨所獲得之固體且在高真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之4-氯-2-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1754C3**) (1.5 g, 定量產率) MS: [MH]<sup>+</sup> 370.3

【1085】 4-氯-2-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1754A1**)。在室溫下於氮氣下向4-氯-2-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1754C3**) (0.500 g, 1.35 mmol)於1,4-二噁烷(4 mL)中之攪拌溶液中依序添加(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)硼酸(0.546 g, 2.03 mmol)及三乙胺(0.410 g, 4.65 mmol)。將所得混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.156 g, 0.13 mmol)且在90°C下加熱3小時。冷卻至室溫後，用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:9作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之4-氯-2-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1754A1**) (0.450 g, 76%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 434.2

【1086】 2-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲氧基喹啉-7-甲酸甲酯

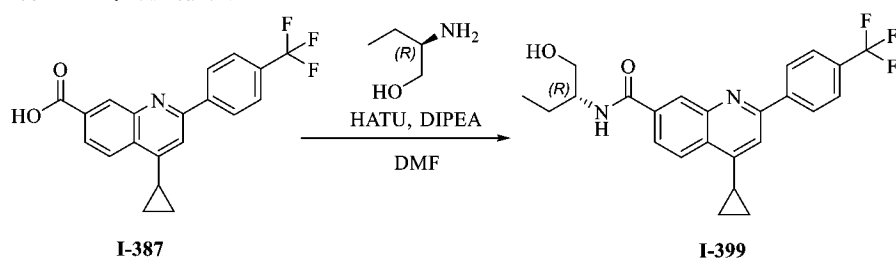
(**X-1754A2**)。在0°C下將濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.3 mL, 3.11 mmol)逐滴添加至4-氯-2-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1754A1**) (0.450 g, 1.03 mmol)於甲醇(4 mL)中之攪拌溶液中，且在90°C下加熱所得混合物3小時。在減壓下濃縮反應混合物，用冰冷水(50 mL)稀釋所獲得之粗物質且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。使用正戊烷濕磨所獲得之固體且在減壓下乾燥，得到呈灰白色固體狀之2-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲氧基喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1754A2**) (0.380 g, 85%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 430.3

【1087】 2-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲氧基喹啉-7-甲酸(**X-1754A3**)。在室溫下向2-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲氧基喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1754A2**) (0.380 g, 0.88 mmol)於THF-水混合物(3:1; 5.0 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.11 g, 2.65 mmol)。在70°C下攪拌反應混合物2小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物，用1N HCl水溶液酸化所獲得之粗物質(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在減壓下乾燥所獲得之固體且使用正戊烷(5 mL)濕磨，得到呈灰白色固體狀之2-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲氧基喹啉-7-甲酸(**X-1754A3**) (0.350 g, 95%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 416.3

【1088】 (R)-2-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基喹啉-7-甲醯胺(**I-398**)。在0°C下於氮氣下向2-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲氧基喹啉-7-甲酸(**X-1754A3**) (0.350 g, 0.84 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中依序添加DIPEA (0.323 g, 2.52 mmol)及HATU (0.640 g, 1.68 mmol)。在相同溫度下攪拌10分鐘後，在0°C下添加(R)-2-

胺基丁-1-醇(0.150 g, 1.68 mmol)且在室溫下攪拌16小時。將反應混合物緩慢傾倒至冰水(50 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由(C-18)管柱層析，使用乙腈:水 = 0:1→4:6作為梯度純化所得粗物質，得到呈灰白色固體狀之(R)-2-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-N-(1-羥基丁-2-基)-4-甲氧基喹啉-7-甲醯胺(**I-398**) (0.200 g, 48%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.53-8.53 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.40-8.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.27-8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 8.07-8.05 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.72-4.69 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.44-3.34 (m, 1H) 1.71-1.65 (m, 1H), 1.51-1.44 (m, 1H) 0.92-0.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 487.3，掌性HPLC = 97.51%。

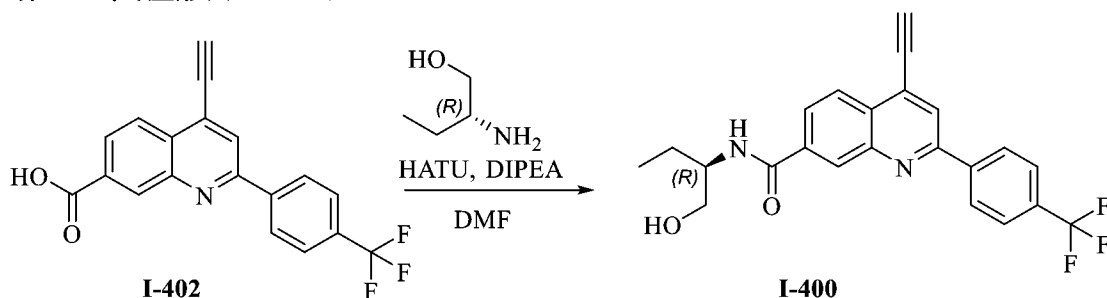
**實例1.304. 合成(R)-4-環丙基-N-(1-羥基丁-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-399)。**



**【1089】** 在0°C下於氮氣下向4-環丙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-387**) (0.150 g, 0.42 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中依序添加DIPEA (0.162 g, 1.26 mmol)及HATU (0.239 g, 0.63 mmol)。在相同溫度下攪拌10分鐘後，添加(R)-2-胺基丁-1-醇(0.112 g, 1.26 mmol)且在室溫下繼續攪拌16小時。將反應混合物緩慢傾倒至冰水(50 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機萃取物，經

無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且在減壓下濃縮。使用正戊烷(5 mL)濕磨所獲得之固體，在減壓下乾燥，得到呈灰白色固體狀之(R)-4-環丙基-N-(1-羥基丁-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-399**) (0.150 g, 83%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8.68-8.67 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 8.55-8.50 (m, 3H), 8.43-8.41 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.11-8.08 (dd,  $J=2.0, 8.8$  Hz, 1H), 7.93-7.91 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 4.74-4.71 (t,  $J=5.6, 6.0$  Hz, 1H), 3.96-3.95 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.48-3.44 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 1H) 1.73-1.68 (m, 1H), 1.56-1.50 (m, 1H) 1.26-1.21 (m, 2H), 1.13-1.09 (m, 2H), 0.94-0.90 (t,  $J=7.2$  Hz 3H)。MS:  $[\text{MH}]^+$  429.44。

**實例1.305. 合成(R)-4-乙炔基-N-(1-羥基丁-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-400)。**

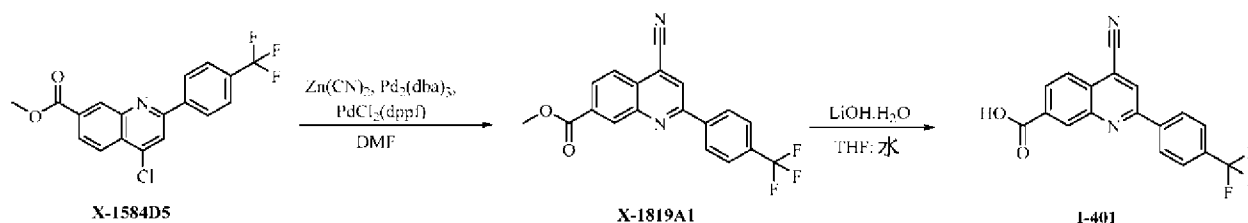


**【1090】** 以與上文對於(R)-4-環丙基-N-(1-羥基丁-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-399**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

(R)-4-乙炔基-N-(1-羥基丁-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-400**) (0.080 g, 77%)，呈灰白色固體狀。LCMS:  $[\text{MH}]^+$  413.44。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.73-8.73 (dd,  $J=1.2$  Hz, 1H), 8.57-8.55 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.49-8.47 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.31-8.29 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.18-8.16 (dd,  $J=1.6, 8.4$  Hz, 1H), 7.96-7.94 (d,  $J=$

8.4 Hz, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.75-4.72 (t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 3.96-3.94 (m, 1H), 3.54-3.50 (m, 1H), 3.48-3.33 (m, 1H) 1.72-1.68 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 1H), 0.94-0.90 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H)。

**實例1.306. 合成4-氰基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-401)。**

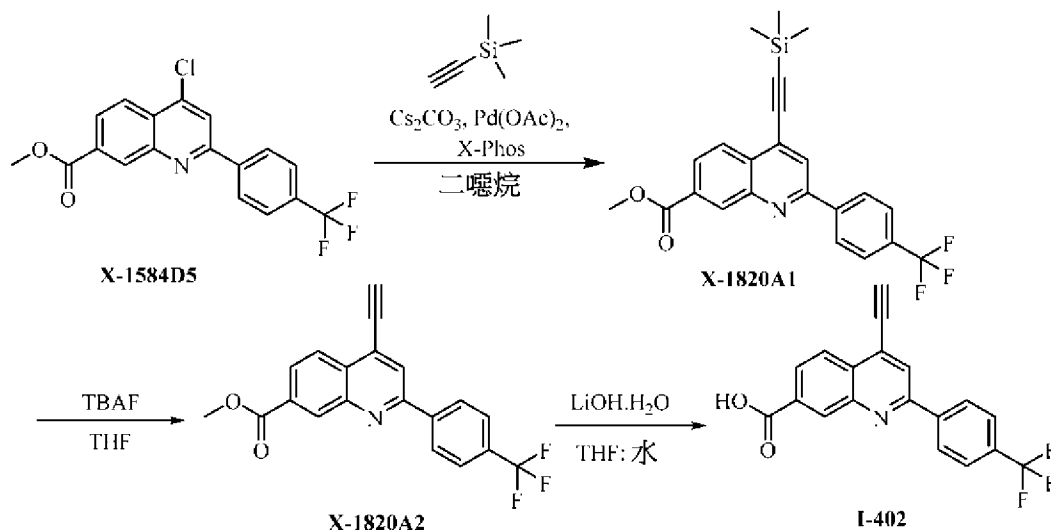


**【1091】 4-氰基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1819A1)。**向4-氯-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1584D5) (0.850 g, 2.32 mmol)於DMF (8 mL)中之攪拌溶液中添加氰化鋅(0.953 g, 8.14 mmol)，且將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(0.054 g, 0.097 mmol)及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.089 g, 0.097 mmol)，且在120°C下於微波照射下加熱反應混合物30分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(150 mL × 2)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→2:8作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之4-氰基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1819A1) (0.200 g, 24%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 357.1。

**【1092】 4-氰基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-401)。**在室溫下向4-氰基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1819A1) (0.200 g, 0.56 mmol)於THF-水混合物(3:1; 5.0 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.033 g, 0.79 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，在減壓下濃縮反應混合物，用1N HCl水溶液酸化所獲得之粗物質(pH

約2-3)，且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。藉由(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→6:4作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之4-氟基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-401) (0.070 g, 90%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.92(s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.57-8.55 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.37-8.34 (dd, *J*=1.2, 8.4 Hz, 1H), 8.11-8.09 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.97-7.95 (d, *J*=8.4 Hz, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 343.3

**實例1.307. 合成4-乙炔基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-402)。**



**【1093】 2-(4-(三氟甲基)苯基)-4-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1820A1)。**在室溫下向4-氯-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1584D5) (0.250 g, 6.84 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.669 g, 20.54 mmol)及乙炔基三甲基矽烷(0.336 g, 3.42 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.0076 g, 0.03 mmol)及X-phos (0.538 g, 0.06 mmol)且在100°C下攪拌1小時。用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL x 2)萃取，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。將分離



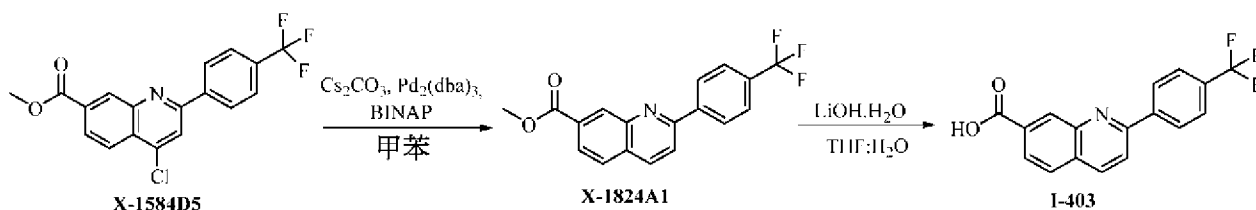
之粗物質與相同方式製備之另外一個批次(0.250g)合併，且藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→3:7作為梯度純化合併之粗產物，得到呈白色固體狀之2-(4-(三氟甲基)苯基)-4-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1820A1**) (0.550 g, 94%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 428.0

【1094】 4-乙炔基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1820A2**)。在0°C下向2-(4-(三氟甲基)苯基)-4-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1820A1**) (0.500 g, 11.70 mmol)於THF (7 mL)中之攪拌溶液中添加TBAF (2.93 mL, 29.27 mmol)。接著在室溫下攪拌反應混合物1小時。用NaHCO<sub>3</sub>水溶液淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(100ml x 2)萃取，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之4-乙炔基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1820A2**) (0.270 g, 60%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 356.0

【1095】 4-乙炔基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-402**)。在室溫下向4-乙炔基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1820A2**) (0.300 g, 8.45 mmol)於THF-水混合物(8:2; 5.0 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.106 g, 25.35 mmol)。在70°C下攪拌反應混合物2小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物且用1N HCl水溶液酸化(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。藉由使用正戊烷(5 mL)濕磨所獲得之固體產物，在減壓下乾燥，得到呈灰白色固體狀之4-乙炔基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-402**) (0.180 g, 62%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13.58 (bs, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.56-8.54 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.33-8.31 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.23-8.20 (dd, *J*=1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.94-7.92 (d,

$J=8.4$  Hz, 2H), 5.21 (s, 1H)。MS:  $[MH]^+$  342.33

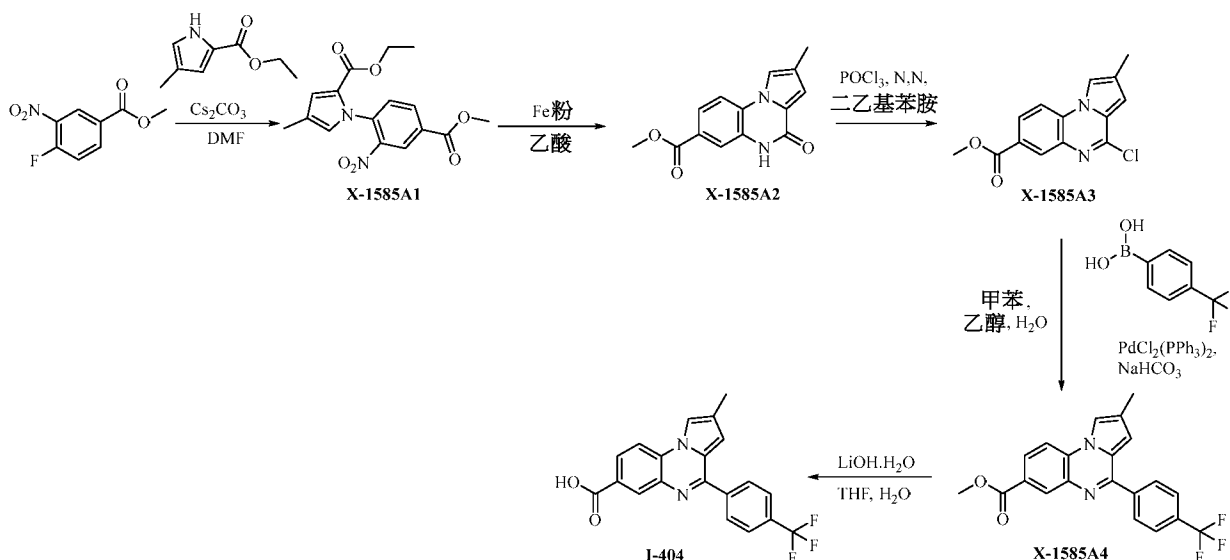
**實例1.308. 合成2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-403)。**



**【1096】** 以與上文對於4-環丙氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-395)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-403) (0.010 g, 11%)，呈灰白色固體狀。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.65-8.62 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.54-8.52 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 8.36-8.33 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.95-7.93 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H)。MS:  $[MH]^+$  318.3。

**實例1.309. 合成2-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹啉-7-甲酸(I-404)。**



**【1097】** 1-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-4-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(X-1585A1)。在室溫下於氮氣下向4-氟-3-硝基苯甲酸甲酯(5.0 g, 25.12 mmol)於DMF (15 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(17.0 g, 52.32

mmol)及4-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(3.2 g, 20.93 mmol), 且在室溫下攪拌所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫, 將反應混合物緩慢傾倒至冰水(1000 mL)中且用乙酸乙酯(1000 mL × 3)萃取。用鹽水(500 mL)洗滌合併之有機萃取物, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:9作為梯度純化粗產物, 得到呈灰白色固體狀之1-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-4-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(**X-1585A1**) (4.0 g, 48%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 332.87

**【1098】 2-甲基-4-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1585A2)**。在0°C下向1-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-4-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(**X-1585A1**) (4.0 g, 12.04 mmol)於乙酸(15 mL)中之攪拌溶液中添加Fe粉(5.30 g, 96.38 mmol), 且在70°C下攪拌反應物3小時。冷卻至室溫後, 過濾反應混合物且用水洗滌沈澱物。將沈澱物溶於含10%甲醇之二氯甲烷中, 攪拌30分鐘且經矽藻土床過濾, 在減壓下濃縮濾液, 得到呈灰白色固體狀之2-甲基-4-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1585A2**) (3.0 g, 75%), 其未經進一步純化即進行下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 256.95。

**【1099】 4-氯-2-甲基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1585A3)**。在0°C下將N,N-二乙基苯胺(5 mL)添加至2-甲基-4-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1585A2**) (1.0 g, 3.90 mmol)於POCl<sub>3</sub> (10 mL)中之攪拌懸浮液中, 且在110°C下加熱所得混合物3小時。冷卻至室溫後, 用冷水(100 mL)稀釋反應物, 過濾所獲得之沈澱物且用水(200 mL)洗滌殘餘物。在減壓下乾燥固體沈澱物, 得到呈灰白色固體狀之4-氯-2-甲基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1585A3**) (0.8 g, 57%)。

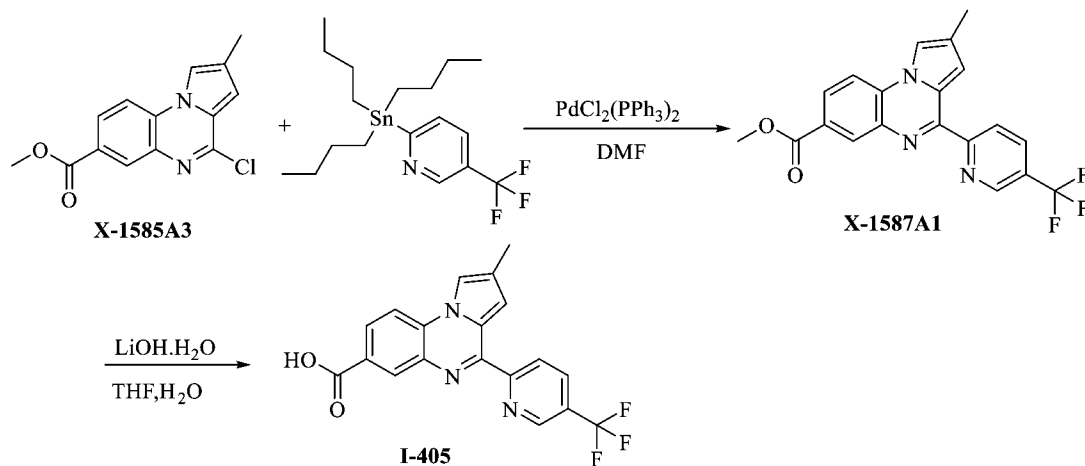
MS:  $[MH]^+$  274.8/ $[MH+2]^+$  276.8。

【1100】 2-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1585A4**)。在室溫下於氮氣下向4-氯-2-甲基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1585A3**) (0.300 g, 1.09 mmol)於甲苯-乙醇-水(3:1:1, 5 mL)中之攪拌溶液中依序添加(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(0.27 g, 1.42 mmol)及 $NaHCO_3$  (0.27 g, 3.27 mmol)。將所得混合物脫氣(用氮氣吹掃)20分鐘，繼而添加 $PdCl_2(PPh_3)_2$  (0.38 g, 0.54 mmol)且在 $120^\circ C$ 下加熱2小時。冷卻至室溫後，用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(200 mL  $\times$  3)萃取。經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 $\rightarrow$ 3:7作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之2-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1585A4**) (0.2 g, 48%)。MS:  $[MH]^+$  384.87。

【1101】 2-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-404**)。在室溫下於氮氣下向2-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1585A4**) (0.200 g, 0.52 mmol)於THF-水混合物(5:1; 6 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.065 g, 1.56 mmol)，且在 $70^\circ C$ 下加熱所得反應混合物1小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物，用水(30 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(30  $\times$  2 mL)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌所獲得之粗物質直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)且用正戊烷濕磨，在減壓下乾燥，得到呈灰白色固體狀之2-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-404**) (0.090 g, 47%)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  13.16 (brs, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.427-8.423 (d,

$J=1.6$  Hz, 1H), 8.33-8.31 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.22-8.20 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 8.12-8.09 (dd,  $J=8.4, 1.6$  Hz, 1H), 7.95-7.93 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 2.35 (s, 3H)。[MH]<sup>+</sup> 371.0。

**實例1.310. 合成2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-405)**

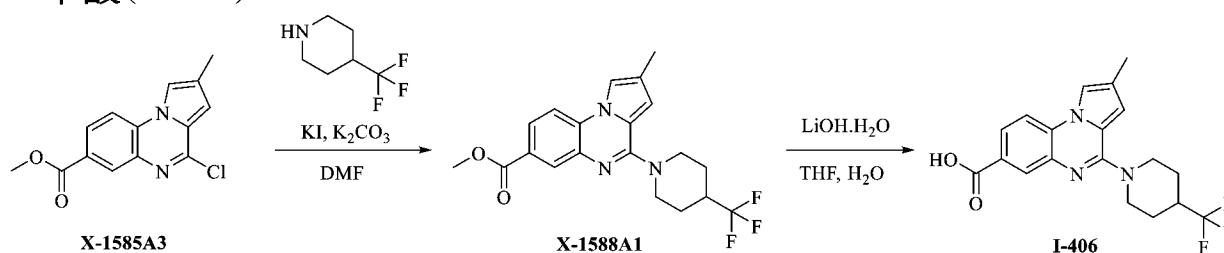


**【1102】 2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1587A1)**。在室溫下於氮氣下向4-氯-2-甲基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1585A3) (0.3 g, 1.09 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加2-(三丁基錫烷基)-5-(三氟甲基)吡啶(0.717 g, 1.64 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.074 g, 0.10 mmol)，且在120°C下加熱所得混合物2小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由C<sup>18</sup>矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→6:4作為梯度純化所獲得之粗產物，得到呈灰白色固體狀之2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1587A1) (0.2 g, 47%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 385.92。

**【1103】 2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-**

**甲酸(I-405)**。在室溫下向2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1587A1**) (0.2 g, 0.51 mmol)於THF-水混合物(5:2; 7.0 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.065 g, 1.55 mmol), 且在70°C下攪拌所得混合物1小時。反應完成後, 在減壓下濃縮反應混合物, 用水(100 mL)稀釋, 且用乙酸乙酯(50 x 2 mL)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3), 且藉由過濾收集所得沈澱物, 且用冷水洗滌直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。用正戊烷濕磨所獲得之固體且在減壓下乾燥, 得到呈黃色固體狀之2-甲基-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-405**) (0.050 g, 26%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 372.02。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.24 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.71-8.69 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.49-8.44 (m, 3H), 8.36-8.34 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.15-8.13 (dd, *J*=8.8, 1.6, Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 2.39 (s, 3H)。

**實例1.311. 合成2-甲基-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-406)。**

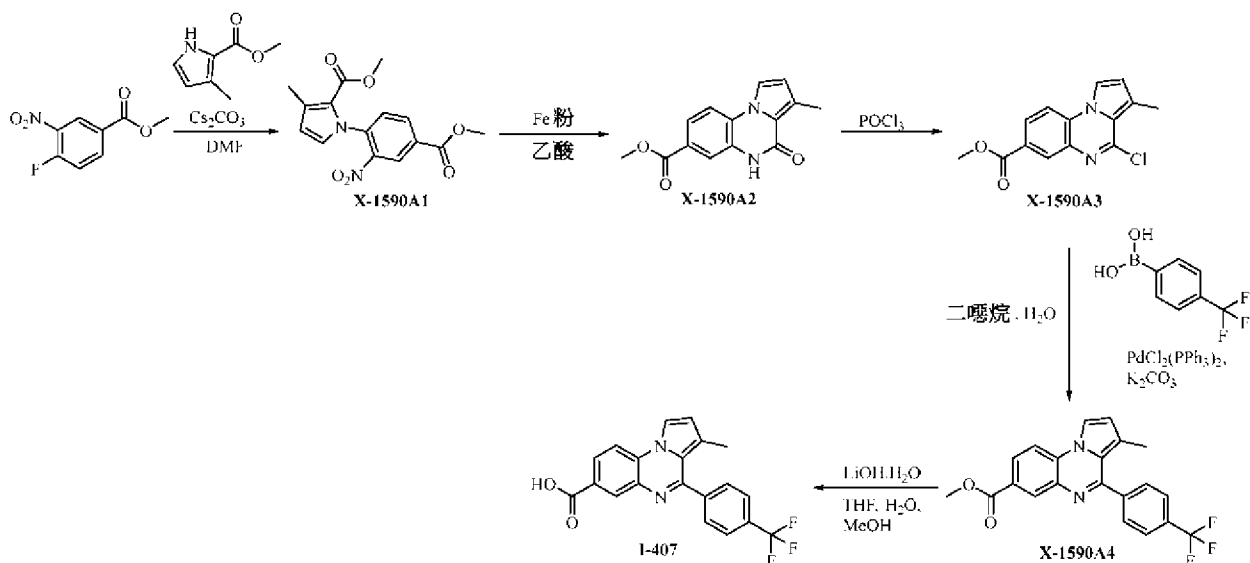


**【1104】 2-甲基-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1588A1)**。在室溫下於氮氣下向4-氯-2-甲基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1585A3**) (0.4 g, 1.45 mmol)及4-(三氟甲基)哌啶(0.29 g, 1.89 mmol)於DMF (7 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(0.60 g, 4.35 mmol)及碘化鉀(0.92 g, 4.35 mmol), 且在100°C下攪拌所得混合物

3小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫且傾倒於冰水(50 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之2-甲基-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1588A1**) (0.41 g, 71%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 391.97。

**【1105】 2-甲基-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-406)**。在室溫下於氮氣下向2-甲基-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1588A1**) (0.4 g, 1.02 mmol)於THF-水混合物(4:1; 5.0 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.128 g, 3.06 mmol)，且在70°C下加熱所得混合物2小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。用水(40 mL)稀釋所獲得之粗物質且用乙酸乙酯(40 mL × 2)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水性部分(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。用正戊烷濕磨所獲得之固體且在高真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之2-甲基-4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-406**) (0.250 g, 65%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.91 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09-8.07 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.04-8.04 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.81-7.78 (dd, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.54-4.51 (d, *J*=12.8 Hz, 2H), 3.08-3.02 (t, *J*=12.4 Hz, 2H), 2.69-2.66 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 377.92。

**實例1.312. 合成3-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-407)。**



【1106】 1-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-3-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(X-1590A1)。在室溫下於氮氣下向4-氟-3-硝基苯甲酸甲酯(3.0 g，15.07 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(9.8 g，30.15 mmol)及3-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(2.3 g，16.58 mmol)，且在60°C下加熱所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，傾倒至冷水(500 mL)中，過濾所獲得之沈澱物且用水(200 mL)洗滌殘餘物。在減壓下乾燥固體沈澱物，得到呈灰白色固體狀之1-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-3-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(X-1590A1) (3.0 g，68%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 318.91。

【1107】 3-甲基-4-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1590A2)。在0°C下向1-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-3-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(X-1590A1) (3.0 g，9.14 mmol)於乙酸(10 mL)中之攪拌溶液中添加Fe粉(4.02 g，73.17 mmol)，且在60°C下攪拌反應物2小時。冷卻至室溫後，過濾反應混合物且用水洗滌沈澱物。將沈澱物溶於含10%甲醇之二氯甲烷中，攪拌30分鐘且經矽藻土床過濾，在減壓下濃縮濾液，得到呈灰白色固體狀之3-甲基-4-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1590A2) (2.0 g，83%)，其未經進一步純化即進行下一步驟。



MS:  $[MH]^+$  256.95。

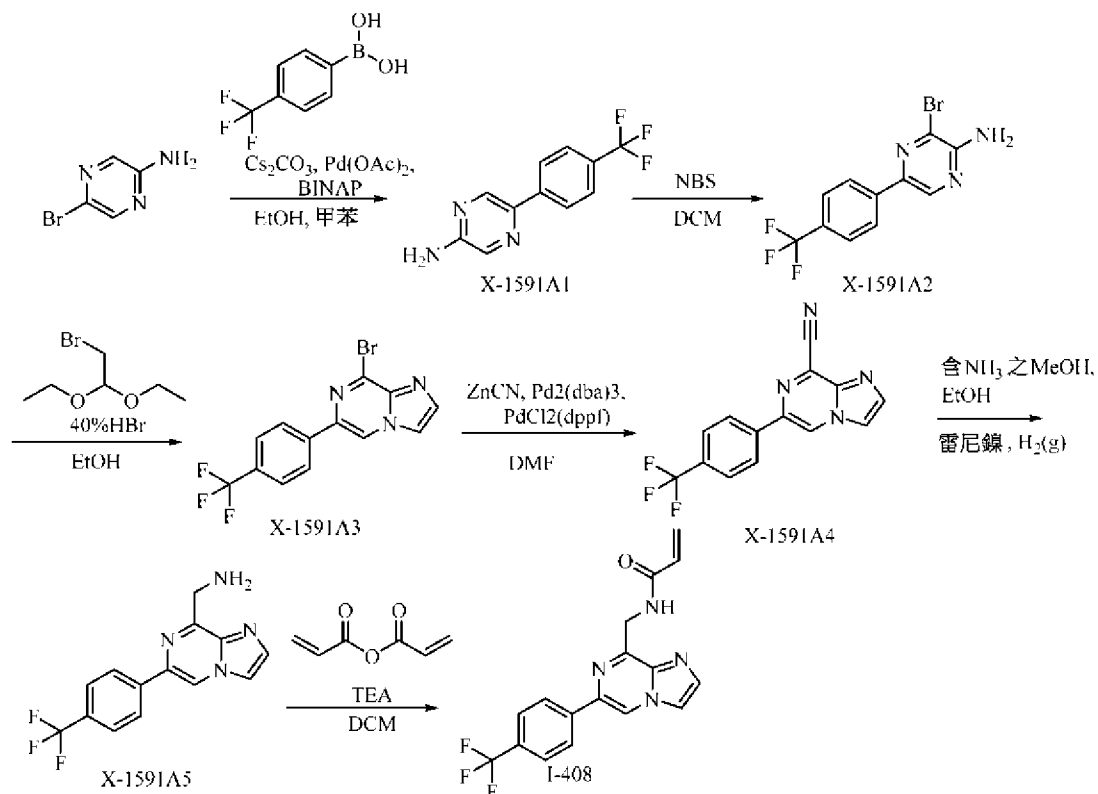
【1108】 4-氯-3-甲基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯 (X-1590A3)。將3-甲基-4-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯 (X-1590A2) (1.0 g, 3.90 mmol)於POCl<sub>3</sub> (7 mL, 74.87 mmol)中之溶液在110°C下加熱1小時。冷卻至室溫後，用冷水(100 mL)稀釋反應物，過濾所獲得之沈澱物且用水(200 mL)洗滌殘餘物。用正戊烷濕磨固體沈澱物且在減壓下乾燥，得到呈灰白色固體狀之4-氯-3-甲基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯 (X-1590A3) (0.6 g, 60%)。MS:  $[MH]^+$  274.9/ $[MH+2]^+$  276.8。

【1109】 3-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯 (X-1590A4)。在室溫下於氮氣下向4-氯-3-甲基吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯 (X-1590A3) (0.3 g, 1.09 mmol)於1,4-二噁烷-水(8:2, 10 mL)中之攪拌溶液中依序添加(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(0.27 g, 1.42 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.45 g, 3.28 mmol)。將所得混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.022 g, 0.03 mmol)且在110°C下加熱1小時。冷卻至室溫後，用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 → 1:9作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之3-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯 (X-1590A4) (0.3 g, 71%)。MS:  $[MH]^+$  385.02。

【1110】 3-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯 (I-407)。在室溫下於氮氣下向3-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯 (X-1590A4) (0.3 g, 0.78 mmol)於THF-水-MeOH

(4:1.5:1 ; 6.5 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.056 g , 2.34 mmol) , 且在60°C下加熱所得反應混合物1小時。冷卻至室溫後, 在減壓下濃縮反應混合物, 用水(30 mL)稀釋, 且用乙酸乙酯(30 x 2 mL)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水層(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌所獲得之粗物質直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)且用正戊烷濕磨, 在減壓下乾燥, 得到呈白色固體狀之3-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(**I-407**) (0.2 g , 71%)。[MH]<sup>+</sup> 371.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.16 (brs, 1H), 8.57-8.56 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 8.39-8.36 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.34-8.33 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.10-8.08 (dd, *J*=8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.93-7.91 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.84-7.82 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.88-6.87 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 1.85 (s, 3H)。

**實例1.313. 合成N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)甲基)丙烯醯胺(**I-408**)。**



【1111】 **5-(4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-胺(X-1591A1)**。在室溫下向5-溴吡嗪-2-胺(5.0 g, 28.91 mmol)於甲苯-乙醇混合物(2:1, 30 mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(7.13 g, 37.55 mmol)及 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (28.2 g, 86.72 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.32 g, 1.44 mmol)及BINAP (0.90 g, 1.44 mmol)，且在 $110^\circ\text{C}$ 下加熱反應混合物3小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(300 mL)稀釋且用乙酸乙酯(300 mL  $\times$  3)萃取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 $\rightarrow$ 4:6作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之**5-(4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-胺(X-1591A1)** (5.0 g, 72%)。MS:  $[\text{MH}]^+ 239.95$

【1112】 **3-溴-5-(4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-胺(X-1591A2)**。在 $-78^\circ\text{C}$ 下於氮氣下向**5-(4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-胺(X-1591A1)** (2.0 g, 8.36 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加N-溴丁二醯亞胺(1.48 g, 4.18 mmol)，且在室溫下攪拌所得混合物4小時。用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(300 mL  $\times$  3)萃取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 8:2 $\rightarrow$ 10:0作為梯度純化粗產物，得到呈棕色固體狀之**3-溴-5-(4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-胺(X-1591A2)** (1.8 g, 68%)。MS:  $[\text{MH}]^+ 317.8$

**8-溴-6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1591A3)**。在 $0^\circ\text{C}$ 下於氮氣下向**3-溴-5-(4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-2-胺(X-1591A2)** (1.80 g, 5.68 mmol)於乙醇(20 mL)中之攪拌溶液中添加含HBr之水(2.27 g, 28.39 mmol)及2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(2.24 g, 11.35 mmol)，且在 $80^\circ\text{C}$ 下攪拌所得混合物4小時。冷卻至室溫後，用飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(250 mL)淬滅

反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用甲醇-二氯甲烷 = 0:1 → 1:9作為梯度純化粗產物，得到呈棕色固體狀之8-溴-6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(**X-1591A3**) (1.2 g, 63%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 341.8

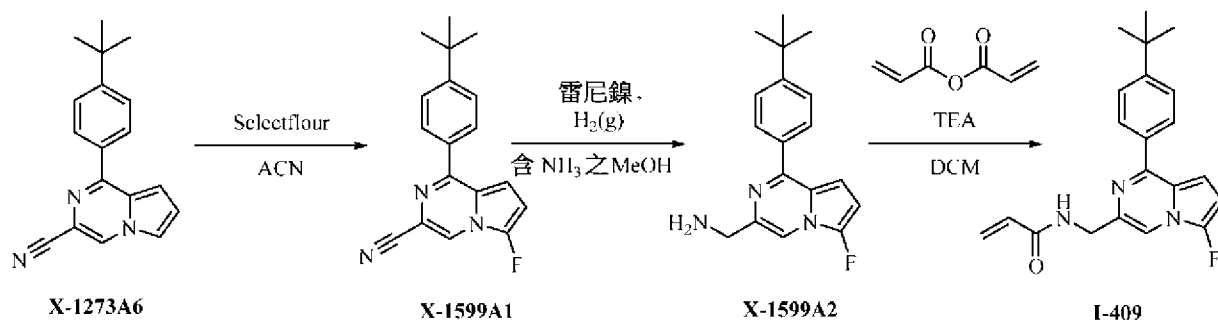
**【1113】 6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-甲腈(X-1591A4)**。在室溫下向8-溴-6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(**X-1591A3**) (1.3 g, 3.81 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加氰化鋅(1.78 g, 15.25 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.22 g, 0.30 mmol)及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.28 g, 0.30 mmol)，且在150°C下於微波照射下加熱反應混合物30分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 → 8:2作為梯度純化粗產物，得到呈棕色固體狀之6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-甲腈(**X-1591A4**) (0.25 g, 23%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 289.3

**【1114】 (6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)甲胺(X-1591A5)**。在室溫下於氮氣下向6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-甲腈(**X-1591A4**) (0.25 g, 0.87 mmol)於THF (8 mL)中之攪拌溶液中添加甲醇氨(7N, 1 mL)及雷尼鎳(0.25 g)，在帕爾高壓釜中在相同溫度下於200 psi下氫化所得混合物4小時。經矽藻土床過濾反應混合物且用乙酸乙酯洗滌。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥濾液且在減壓下濃縮。藉由(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1 → 4:6作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之

(6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)甲胺(**X-1591A5**) (0.045 g, 17%)。MS:  $[MH]^+$  293.4

**【1115】 N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)甲基)丙烯醯胺(I-408)**。在0°C下於氮氣下向(6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)甲胺(**X-1591A5**) (0.045 g, 0.15 mmol)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.05 g, 0.46 mmol)及丙烯酸酐(0.025 g, 0.20 mmol)，且在相同溫度下攪拌反應混合物30分鐘。用NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→4:6作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)甲基)丙烯醯胺(**I-408**) (0.012 g, 18%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.32 (s, 1H), 8.76-8.73 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.28-8.26 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.88-7.84 (m, 3H), 6.48-6.41 (m, 1H), 6.16-6.12 (dd, *J*=17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.67-5.64 (dd, *J*=1.6 Hz, 10.0 Hz, 1H), 4.95-4.93 (d, *J*=5.6 Hz, 2H)。MS:  $[MH]^+$  347.1。

**實例1.314. 合成N-((1-(4-(三級丁基)苯基)-6-氟吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲基)丙烯醯胺(I-409)。**



**【1116】 3-氟-8-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(X-1599A1)**。在0°C下於氮氣下向1-(4-(三級丁基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-

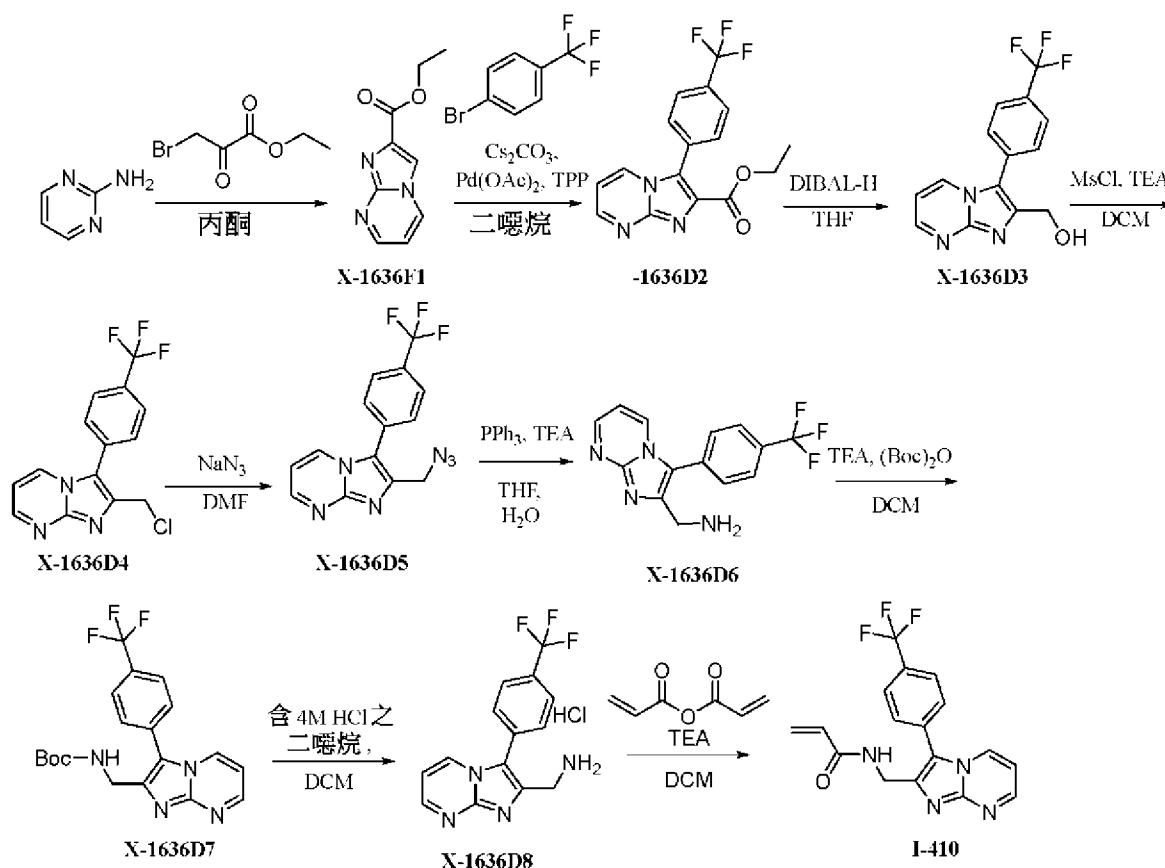
甲腈(**X-1273A6**) (0.700 g, 2.54 mmol)於乙腈(6 mL)中之攪拌溶液中逐份添加selectflour (1.0 g, 2.79 mmol), 且在室溫下攪拌所得混合物16小時。在水(100 mL)中稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥所收集之有機部分且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:9作為梯度純化粗物質, 得到呈黃色固體狀之1-(4-(三級丁基)苯基)-6-氟吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲腈(**X-1599A1**) (0.400 g, 54%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 294.1。

**【1117】** (1-(4-(三級丁基)苯基)-6-氟吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲胺(**X-1599A2**)。在室溫下向1-(4-(三級丁基)苯基)-6-氟吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-甲腈(**X-1599A1**) (0.400 g, 1.32 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加雷尼鎳(0.400 g)及甲醇氨(7N; 2 mL), 且在帕爾高壓釜中在室溫下於200 psi下氫化所得混合物6小時。經矽藻土床過濾反應混合物, 用甲醇(100 mL)洗滌該床且在減壓下濃縮所收集之濾液, 得到呈黃色固體狀之((1-(4-(三級丁基)苯基)-6-氟吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲胺(**X-1599A2**)) (0.400 g; 定量; 粗物質)。MS: [MH]<sup>+</sup> 298.1。

**【1118】** N-((1-(4-(三級丁基)苯基)-6-氟吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲基)丙烯醯胺(**I-409**)。在0°C下於氮氣下向((1-(4-(三級丁基)苯基)-6-氟吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲胺(**X-1599A2**)) (0.400 g, 1.34 mmol)於DCM (6 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.272 g, 2.69 mmol), 繼而添加丙烯酸酐(0.203 g, 1.61 mmol), 且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。將反應混合物緩慢傾倒至水(30 mL)中且用DCM (30 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機層且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析, 使用乙腈-含0.1%之水 = 0:1→7:3作為梯度純化所獲得之粗物質, 得到呈灰白

色固體狀之N-((1-(4-(三級丁基)苯基)-6-氟吡咯并[1,2-a]吡嗪-3-基)甲基)丙烯醯胺(**I-409**) (0.150 g, 31%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.61 (m, 1H), 7.91-7.87 (d, *J*=8.0 Hz, 3H), 7.59-7.57 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.92-6.90 (t, *J*=4.0 Hz, 1H), 6.67-6.66 (t, *J*=4.0 Hz, 1H), 6.36-6.30 (m, 1H), 6.16-6.11 (m, 1H), 5.64-5.61 (dd, *J*=12.0 Hz, 1H), 4.41-4.39 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 352.0。

**實例1.315. 合成N-((3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)丙烯醯胺(**I-410**)。**



**【1119】 咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-甲酸乙酯(**X-1636F1**)。**向嘧啶-2-胺(10.0 g, 105.2 mmol)於丙酮(250 mL)中之攪拌溶液中添加3-溴-2-側氧基丙酸乙酯(13.5 g, 105.2 mmol)，且在60°C下保持所得反應混合物1小時。冷卻反應混合物，得到固體沈澱物，過濾且在真空中乾燥。將所收集

之固體物質溶於EtOH:H<sub>2</sub>O (80:120 mL)中且在60°C下加熱直至溶液澄清。此後向反應混合物中添加NaHCO<sub>3</sub> (1 g)且過濾，此後用水(500 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(500 mL x 2)萃取。合併有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。所獲得之粗物質得到呈黃色固體狀之N-(嘧啶-2-基甲基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(**X-1636F1**) (9.0 g, 45%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 192.28。

【1120】 3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-甲酸乙酯(**X-1637D2**)。向咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-甲酸乙酯(**X-1636F1**) (1.0 g, 5.23 mmol)於二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加1-溴-4-(三氟甲基)苯(1.59 g, 7.32 mmol)、碳酸銨(1.87 g, 5.75 mmol)，將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加TPP (0.135 g, 0.52 mmol)及Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.094 g, 0.41 mmol)，且在140°C下於微波照射下加熱所得混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(300 mL)稀釋且用乙酸乙酯(300 mL x 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。將分離之粗物質與相同方式製備之另外七個批次(1 g)合併，且藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:0作為梯度純化合併之粗物質，得到呈黃色固體狀之3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-甲酸乙酯(**X-1634D2**) (6.0 g, 43%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 336.3。

【1121】 (3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲醇(**X-1636D3**)。在-78°C下向3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-甲酸乙酯(**X-1636D2**) (2.5 g, 7.46 mmol)於THF (20 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加DIBAL-H (1.0M, 於THF中, 22.3 mL, 22.3 mmol)。在-78°C下攪拌所得反應混合物1小時。在-78°C下用飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(500 mL)淬滅反應混



合物且維持室溫，接著用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮，藉由使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:0作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之(3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲醇(**X-1634D3**) (1.0 g, 46%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 294.4。

【1122】 2-(氯甲基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶(**X-1636D4**)。在0°C下於氮氣下向(3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲醇(**X-1636D3**) (1.0 g, 3.40 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.75 g, 0.42 mmol)及甲烷磺醯氯(0.586 g, 4.11 mmol)，且在室溫下攪拌3小時，用水(100 mL)稀釋反應混合物且用DCM (75 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在真空中濃縮粗產物，得到呈白色固體狀之2-(氯甲基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶(**X-1636D4**) (1.2 g, 定量)。MS: [MH]<sup>+</sup> 312.28。

【1123】 2-(疊氮基甲基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶(**X-1636D5**)。在室溫下於氮氣下向2-(氯甲基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶(**X-1636D4**) (1.2 g, 3.85 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加NaN<sub>3</sub> (0.501 g, 7.71 mmol)，且在50°C下加熱所得反應混合物3小時。用水(200 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→3:7作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈黃色固體狀之2-(疊氮基甲基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶(**X-1636D5**) (0.35 g, 28%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 319.32。

【1124】 (3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲胺(**X-**

**1636D6**)。向2-(疊氮基甲基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶(**X-1636D5**) (0.35 g, 1.10 mmol)於THF:H<sub>2</sub>O (5:1 mL)中之攪拌溶液中添加TPP (0.432 g, 1.65 mmol), 且在50°C下加熱所得混合物4小時。將反應混合物冷卻至室溫, 用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。所獲得之粗產物得到呈灰白色固體狀之(3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲胺(**X-1636D6**) (0.77 g, 定量)。MS: [MH]<sup>+</sup> 369.1。

**【1125】** ((6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1636D7**)。在0°C下於氮氣下向(3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲胺(**X-1636D7**) (0.77 g, 3.08 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(1.24 g, 12.33 mmol)及(Boc)<sub>2</sub>O (1.15 g, 5.27 mmol), 且在室溫下攪拌3小時。用水(100 mL)稀釋反應混合物且用DCM (100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→5:5作為梯度純化所獲得之粗物質, 得到呈白色固體狀之((6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1636D7**) (0.25 g, 定量)。MS: [MH]<sup>+</sup> 393.43

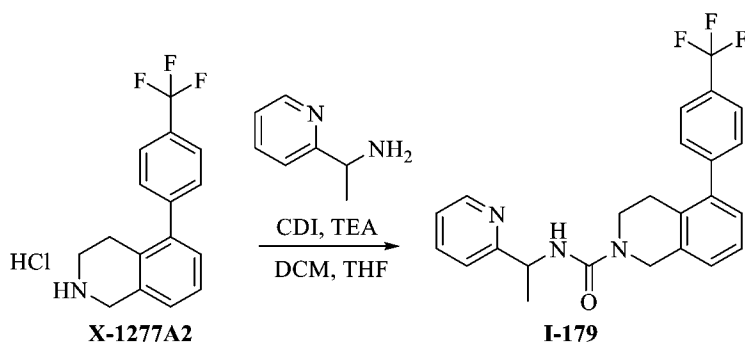
**【1126】** (3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲胺(**X-1636D8**)。在0°C下向((6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1636D7**) (0.25 g, 0.63 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加含4M HCl之二噁烷(1 mL), 且在室溫下攪拌2小時。在減壓下濃縮反應混合物且藉由使用正戊烷純化所獲得之粗產物, 得到呈白色固體狀之(3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲胺(**X-**

**1636D8**) (0.17 g, 50%)。MS:  $[MH]^+$  293.16

【1127】 **N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-基)甲基)丙烯酸醯胺(I-410)**。在0°C溫度下於氮氣下將丙烯酸酐(0.073 g, 0.58 mmol)添加至(3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲胺(**X-1636D8**) (0.17 g, 0.58 mmol)及三乙胺(0.29 g, 2.9 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中。在相同溫度下攪拌反應混合物2小時。將反應混合物傾倒於水(50 mL)中且用DCM (50 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1 → 1:0 作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈灰白色固體狀之**N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-基)甲基)丙烯酸醯胺(I-410)** (0.068 g, 29%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.83-8.81 (dd, *J*=7.8, 1.6 Hz, 1H), 8.75-8.50 (t, *J*=4.8 Hz, 1H), 8.62-8.60 (m, 1H), 7.94-7.91 (m, 4H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.32-6.26 (m, 1H), 6.09-6.04 (dd, *J*=16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.59-5.56 (dd, *J*=10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.51-4.50 (d, *J*=8.0 Hz, 2H) MS:  $[MH]^+$  347.4。

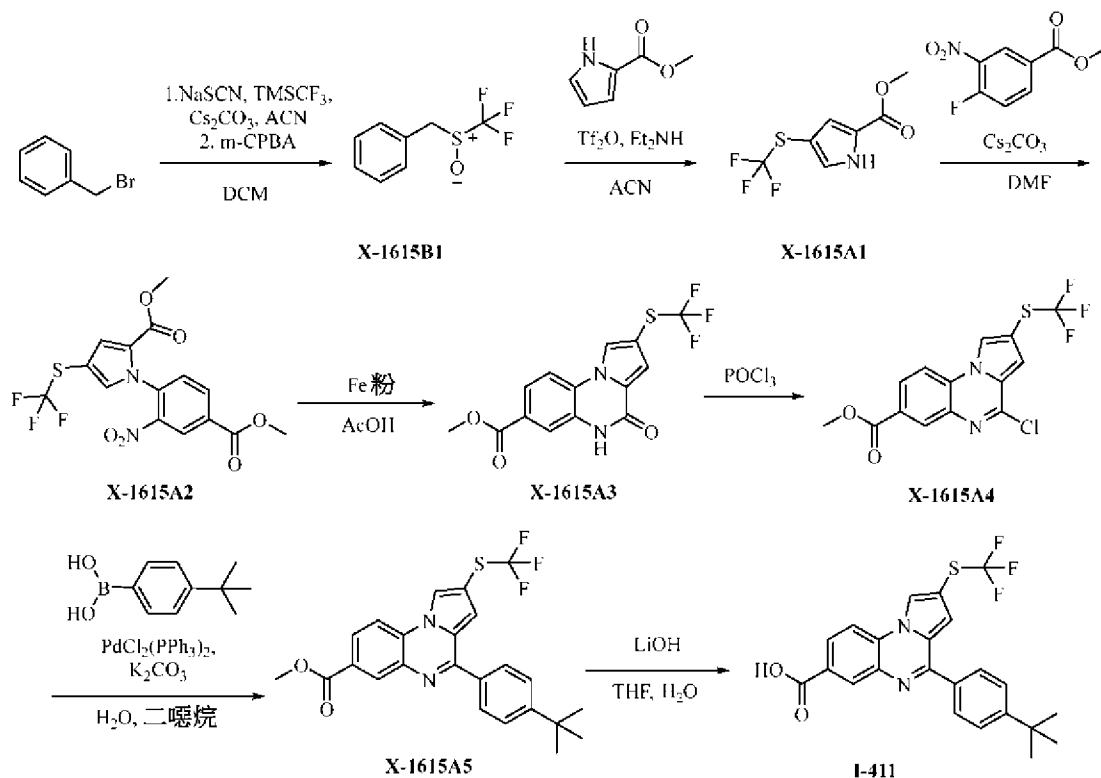
**實例1.316. 合成N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺(I-179)。**



【1128】 向1-(吡啶-2-基)乙-1-胺(0.132 g, 1.08 mmol)於DCM-THF (1:1; 5 mL)中之攪拌溶液中分別添加TEA (0.219 g, 2.16 mmol)及CDI (0.140 g, 0.86 mmol)，且在0°C下攪拌1小時。用水(30 mL)稀釋反

應混合物且用DCM (50 mL × 2)萃取。在減壓下濃縮所收集之有機部分。在0°C下將所獲得之粗物質溶於DCM (5 mL)中，且向其中添加5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽(**X-1277A2**) (0.200g, 0.72 mmol)。在室溫下繼續攪拌48小時。將反應混合物傾倒至冰水(20 mL)中且用DCM (50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機層且在減壓下濃縮，獲得粗物質，將其藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→1:1作為梯度進行純化，得到呈白色固體狀之N-(1-(吡啶-2-基)乙基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲醯胺(**I-179**) (0.050 g, 16%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.49-8.48 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 7.81-7.79 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.59-7.57 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.16-7.14 (d, *J*=7.2, 1H), 6.87-6.85 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.92-4.88 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.51-3.49 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 2.68-2.65 (d, *J*=4.8 Hz, 2H), 1.41-1.39 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 426.1

**實例1.317. 合成4-(4-(三級丁基)苯基)-2-((三氟甲基)硫基)吡咯并[1,2-a]喹啉-7-甲酸(I-411)。**



【1129】(((三氟甲基)亞磺醯基)甲基)苯(**X-1615B1**)。在室溫下於氬氣下向(溴甲基)苯(3.4 g, 0.019 mmol)於ACN (40 mL)中之攪拌溶液中添加NaSCN (1.62 g, 0.019 mmol), 且在60°C下加熱所得混合物1小時。此後在室溫下依序添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.5 g, 0.019 mmol)及TMSCF<sub>3</sub> (5.7 g, 0.039 mmol), 且在室溫下繼續保持所得混合物16小時, 繼而在室溫下添加m-CPBA (3.24g)。在相同溫度下攪拌所得反應混合物16小時。將反應混合物緩慢傾倒至飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(60 mL)中, 且用二氯甲烷(60 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由使用正己烷濕磨純化粗產物, 得到呈灰白色固體狀之(((三氟甲基)亞磺醯基)甲基)苯(**X-1615B1**) (1.1 g, 32%)。粗<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.48-7.40 (m, 5H), 4.63-4.60 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 4.50-4.47 (d, *J*=12.8 Hz, 1H)。

【1130】4-((三氟甲基)硫基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**X-1615A1**)。在

室溫下於氮氣下向(((三氟甲基)亞磺醯基)甲基)苯(**X-1615B1**) (0.900 g, 4.32 mmol)於ACN (5 mL)中之攪拌溶液中依序添加1H-吡咯-2-甲酸甲酯(0.812 g, 6.49 mmol)及二乙胺(0.315g, 4.326mmol)。此後在0°C下添加三氟甲烷磺酸酐(1.46 g, 5.19 mmol)，接著在相同溫度下攪拌1小時。冷卻至室溫後，將反應混合物緩慢傾倒至水(50 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:9作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之4-((三氟甲基)硫基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**X-1615A1**) (0.500 g, 51%)。MS: [MH]<sup>-</sup> 223.9。

**【1131】 1-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-4-((三氟甲基)硫基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(X-1615A2)**。向4-氟-3-硝基苯甲酸甲酯(0.370 g, 1.85 mmol)於DMF (3.0 mL)中之攪拌溶液中添加4-((三氟甲基)硫基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**X-1615A1**) (0.500 g, 2.66 mmol)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.51 g, 4.64 mmol)，在室溫下攪拌所得混合物2小時。將反應混合物傾倒至水中，過濾所得沉澱物，且用水洗滌殘餘物且在減壓下乾燥，得到呈灰白色固體狀之1-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-4-((三氟甲基)硫基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**X-1615A2**) (0.550 g, 82%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 404.9。

**【1132】 4-側氧基-2-((三氟甲基)硫基)-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1615A3)**。在室溫下向4-甲氧基-1-(4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(**X-1351A5**) (0.550 g, 65.86 mmol)於乙酸(5 mL)中之攪拌溶液中添加Fe粉(0.610 g, 10.891 mmol)，且在85°C下攪拌所得混合物1小時。冷卻至室溫後，過濾反應混合物且用水洗滌沈澱物。將沈澱物溶於含10%甲醇之二氯甲烷中，攪拌30分鐘且經矽藻土床過

濾，在減壓下濃縮濾液，得到呈灰白色固體狀之4-側氧基-2-((三氟甲基)硫基)-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1615A3**) (0.450 g, 96%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 342.8。

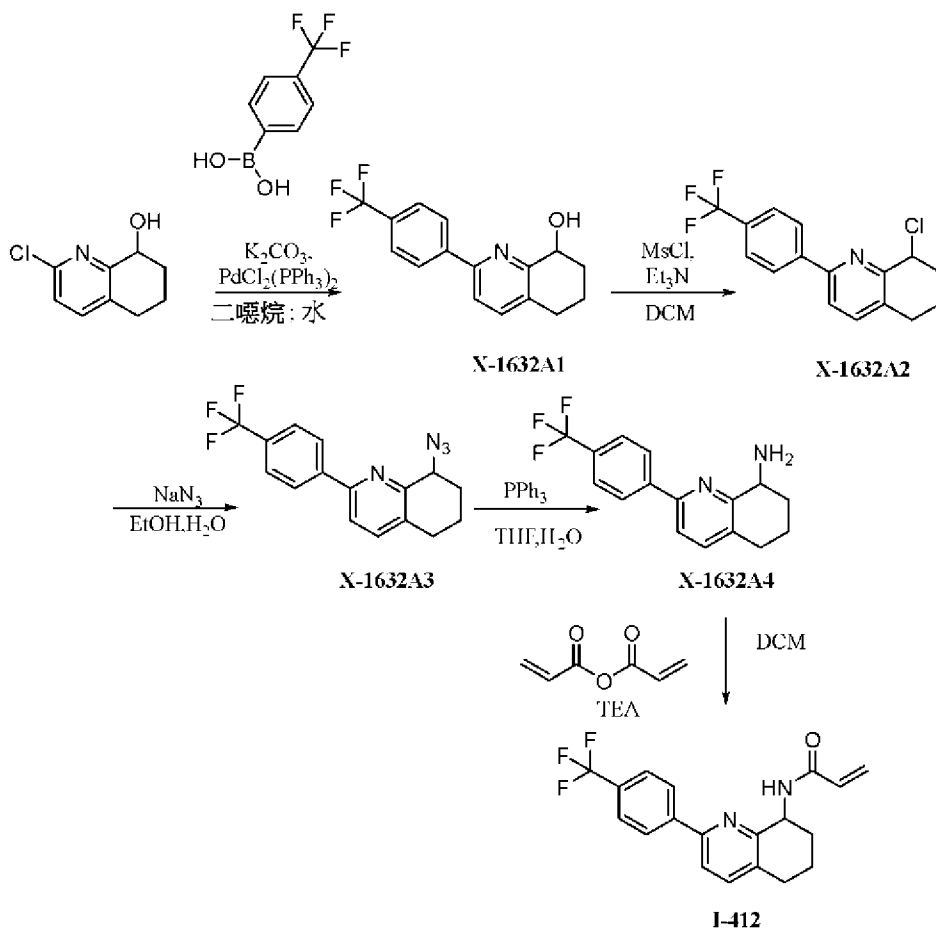
【1133】 4-氯-2-((三氟甲基)硫基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1615A4**)。在0°C下於氮氣下將POCl<sub>3</sub> (1.0 ml)逐滴添加至4-側氧基-2-((三氟甲基)硫基)-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1615A4**) (0.450 g, 1.31 mmol)中。POCl<sub>3</sub>添加完成後，使反應混合物緩慢回流且在100°C下繼續加熱1小時。將反應混合物傾倒於冰水中，過濾所得沈澱物，且用水洗滌殘餘物且在減壓下乾燥，得到呈灰白色固體狀之4-氯-2-((三氟甲基)硫基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1615A4**) (0.380 g, 80%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 360.8。

【1134】 4-(4-(三級丁基)苯基)-2-((三氟甲基)硫基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1615A5**)。在室溫下向4-氯-2-((三氟甲基)硫基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1615A4**) (0.400 g, 1.111 mmol)於二噁烷-水混合物(3:1, 3 mL)中之攪拌溶液中依序添加(4-(三級丁基)苯基)硼酸(0.297 g, 1.66 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.384 g, 2.77 mmol)。將反應混合物脫氯(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.078 g, 0.111 mmol)，且在80°C下加熱反應混合物16小時。冷卻至室溫後，用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→3:7作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)-2-((三氟甲基)硫基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(**X-1615A5**) (0.200 g, 37%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 459.0。

【1135】 4-(4-(三級丁基)苯基)-2-((三氟甲基)硫基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-411)。在室溫下於氮氣下向4-(4-(三級丁基)苯基)-2-((三氟甲基)硫基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸甲酯(X-1615A5) (0.200 g, 0.436 mmol)於THF-水混合物(3:1; 2.2 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.055g, 1.30 mmol), 且在70°C下加熱所得混合物1小時。冷卻至室溫後, 在減壓下濃縮反應混合物, 用水(30 mL)稀釋所獲得之粗物質且用1N HCl水溶液酸化(pH約2-3), 接著用乙酸乙酯萃取。用冷水洗滌乙酸乙酯層直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。使用正戊烷濕磨所獲得之固體且在高真空下乾燥, 得到呈白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)-2-((三氟甲基)硫基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-411) (0.100 g, 51%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.38 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.56-8.54 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.455-8.450 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.16-8.13 (dd, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.98-7.96 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.66-7.64 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 1.37 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 444.9

實例1.318. 合成N-(2-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-基)丙烯醯胺(I-412)。





【1136】 2-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-醇 (X-1632A1)。在室溫下向2-氯-5,6,7,8-四氫喹啉-8-醇(0.600 g, 3.26 mmol)於二噁烷-水混合物(8:1, 9mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(0.81 g, 4.24 mmol)及 $K_2CO_3$  (1.35 g, 9.80 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加 $PdCl_2(PPh_3)_2$  (0.11 g, 0.16 mmol)，且在 $110^\circ C$ 下加熱反應混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(80 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL  $\times$  3)萃取。經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:9 $\rightarrow$ 3:7作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之2-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-醇 (X-1632A1) (0.600 g, 62%)。MS:  $[MH]^+$  294.0。

【1137】 8-氯-2-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,8-四氫喹啉(X-1632A2)。在0°C下向2-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-醇(X-1632A1) (0.600 g, 2.04 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.620 g, 6.14 mmol)及甲磺醯氯(0.700 g, 6.14 mmol)。攪拌反應混合物16小時。用水(80 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之8-氯-2-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,8-四氫喹啉(X-1632A2) (1.2 g (粗製)，定量)。粗物質未經純化即用於下一步驟中。MS: [MH]<sup>+</sup> 311.9。

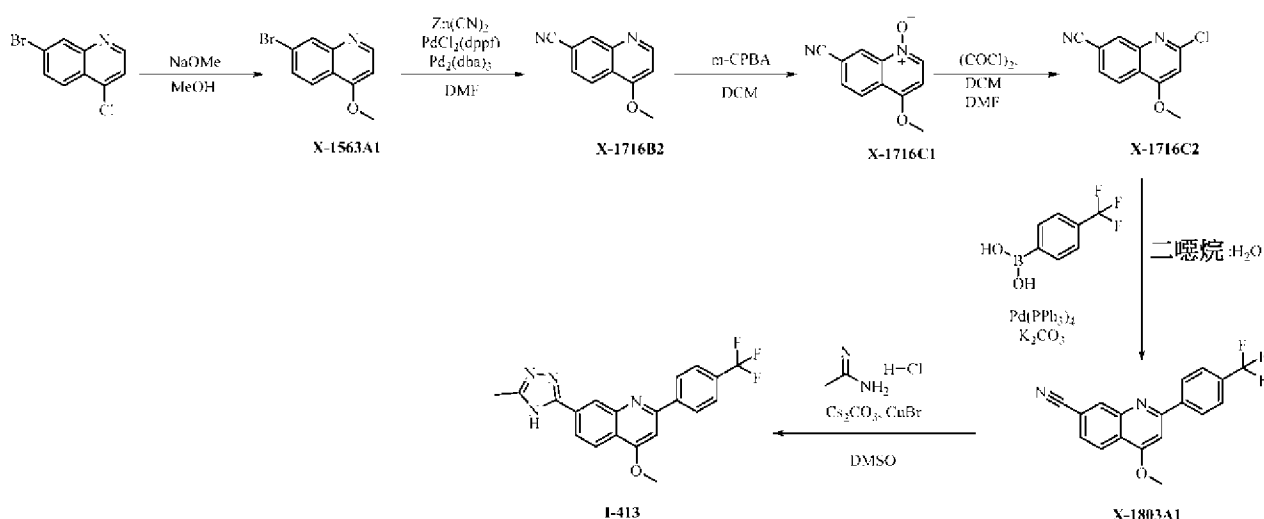
【1138】 8-疊氮基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,8-四氫喹啉(X-1632A3)。在室溫下於氮氣下向8-氯-2-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,8-四氫喹啉(X-1632A2) (1.2 g, 3.85 mmol)於乙醇-水混合物(9:1, 10 mL)中之攪拌溶液中添加疊氮化鈉(0.75 g, 11.57 mmol)。在100°C下攪拌反應混合物5小時。用氫氧化鈉稀釋反應混合物至P<sup>H</sup>約8。將反應混合物冷卻至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(300 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 1:9→3:7作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之8-疊氮基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,8-四氫喹啉(X-1632A3) (0.25 g, 20%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 318.9。

【1139】 2-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-胺(X-1632A4)。在室溫下於氮氣下向8-疊氮基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,8-四氫喹啉(X-1632A3) (0.25 g, 0.78 mmol)於THF-水混合物(9:1, 10 mL)中之攪拌溶液中添加磷酸三苯酯(1.23 g, 2.35 mmol)。在80°C下攪拌反應混合物1小時。用氫氧化鈉稀釋反應混合物至P<sup>H</sup>約8。將反應混合物冷卻

至室溫，用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(300 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之2-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-胺(**X-1632A4**) (0.200 g, 87%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 293.0。

【1140】 N-(2-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-基)丙烯醯胺(**I-412**)。在0°C下向2-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-胺(**X-1632A4**) (0.200 g, 0.68 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.207 g, 2.05 mmol)及丙烯酸酐(0.128 g, 1.02 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。用NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 7:3→9:1作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之N-(2-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6,7,8-四氫喹啉-8-基)丙烯醯胺(**I-412**) (0.07g, 28%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.52-8.50 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.26-8.24 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.93-7.91 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.84-7.82 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.72-7.70 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.34-6.27 (m, 1H), 6.19-6.14 (dd, *J*=17.2, 2.4 Hz, 1H), 5.63-5.60 (dd, *J*=10.0, 2.4 Hz, 1H), 5.08-5.05 (m, 1H), 2.85-2.83 (m, 2H), 2.05-2.03 (m, 2H), 1.88-1.83 (m, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 346.9。

實例1.319. 合成4-甲氧基-7-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉酮(**I-413**)。



【1141】 7-溴-4-甲氧基喹啉(X-1563A1)。在0°C下向7-溴-4-氯喹啉(10.0 g, 41.66 mmol)於甲醇(100 mL)中之攪拌溶液中逐步逐份添加甲醇鈉(6.74 g, 124.99 mmol)，且在70°C下攪拌反應混合物6小時。在減壓下濃縮反應混合物，且將所獲得之漿液傾倒至冰水(500 mL)中，沈澱出固體產物，藉由過濾收集，在高真空下乾燥。藉由使用正戊烷(100 mL)濕磨純化所獲得之粗物質，得到呈黃色固體狀之7-溴-4-甲氧基喹啉(X-1563A1)(9.50 g, 97%；粗物質)。MS: [MH]<sup>+</sup> 238.2

【1142】 4-甲氧基喹啉-7-甲腈(X-1716B2)。在室溫下向7-溴-4-甲氧基喹啉(X-1563A1) (0.700 g, 2.96 mmol)於DMF (8 mL)中之攪拌溶液中添加氰化鋅(1.38 g, 11.86 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.210 g, 0.29 mmol)及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.270 g, 0.29 mmol)，且在150°C下於微波照射下加熱所得反應混合物30分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→2:3作為梯度純化粗物質，得到呈棕色固體狀之4-甲氧基喹啉-7-甲腈(X-1716B2) (0.560 g, 60%)。MS: [MH]<sup>+</sup>

317.8

【1143】 **7-氟基-4-甲氧基喹啉1-氧化物(X-1716C1)**。在0°C下向4-甲氧基喹啉-7-甲腈(**X-1716B2**) (0.550 g, 2.97 mmol)於DCM (8 mL)中之攪拌溶液中逐份添加m-CPBA (1.02 g, 5.94 mmol), 且在室溫下攪拌反應混合物3小時。用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(200 mL)鹼化反應混合物(pH約8-9)且用二氯甲烷(200 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮, 得到呈灰白色固體狀之7-氟基-4-甲氧基喹啉1-氧化物(**X-1716C1**) (0.700 g, 粗物質)。MS: [MH]<sup>+</sup> 204.2。

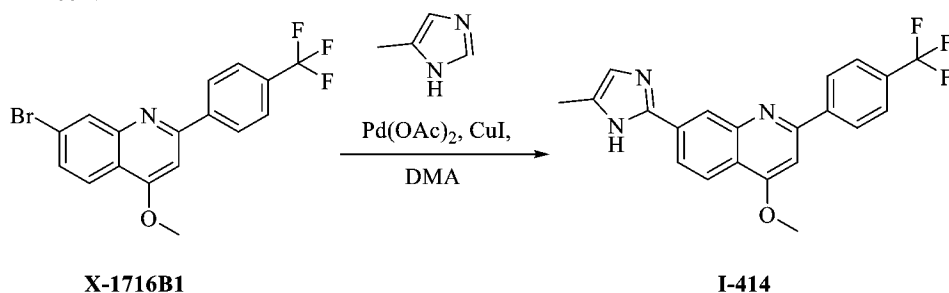
【1144】 **2-氟-4-甲氧基喹啉-7-甲腈(X-1716C2)**。在0°C下向7-氟基-4-甲氧基喹啉1-氧化物(**X-1716C1**) (0.650 g, 3.25 mmol)於DMF-DCM混合物(1:1; 40 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加草醯氟(1.23 g, 9.75 mmol), 且在50°C下攪拌反應混合物3小時。用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100 mL)淬滅反應混合物且用二氯甲烷(100 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮, 得到呈灰白色固體狀之2-氟-4-甲氧基喹啉-7-甲腈(**X-1716C2**) (0.430 g, 60%)。MS: [MH]<sup>+</sup>

【1145】 **4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲腈(X-1803A1)**。在室溫下於氮氣下向2-氟-4-甲氧基喹啉-7-甲腈(**X-1716C2**) (0.420 g, 1.92 mmol)於1,4-二噁烷-水混合物(9:1, 10 mL)中之攪拌溶液中依序添加(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(0.540 g, 2.88 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.790 g, 5.77 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘, 繼而添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.110 g, 0.09 mmol), 且在100°C下加熱所得混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫, 用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮, 得到粗物質, 將其藉

由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→0.5:9.5作為溶析液進行純化，得到呈棕色固體狀之4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲腈(**X-1803A1**) (0.400 g, 61%)。MS: [MH]<sup>+</sup>

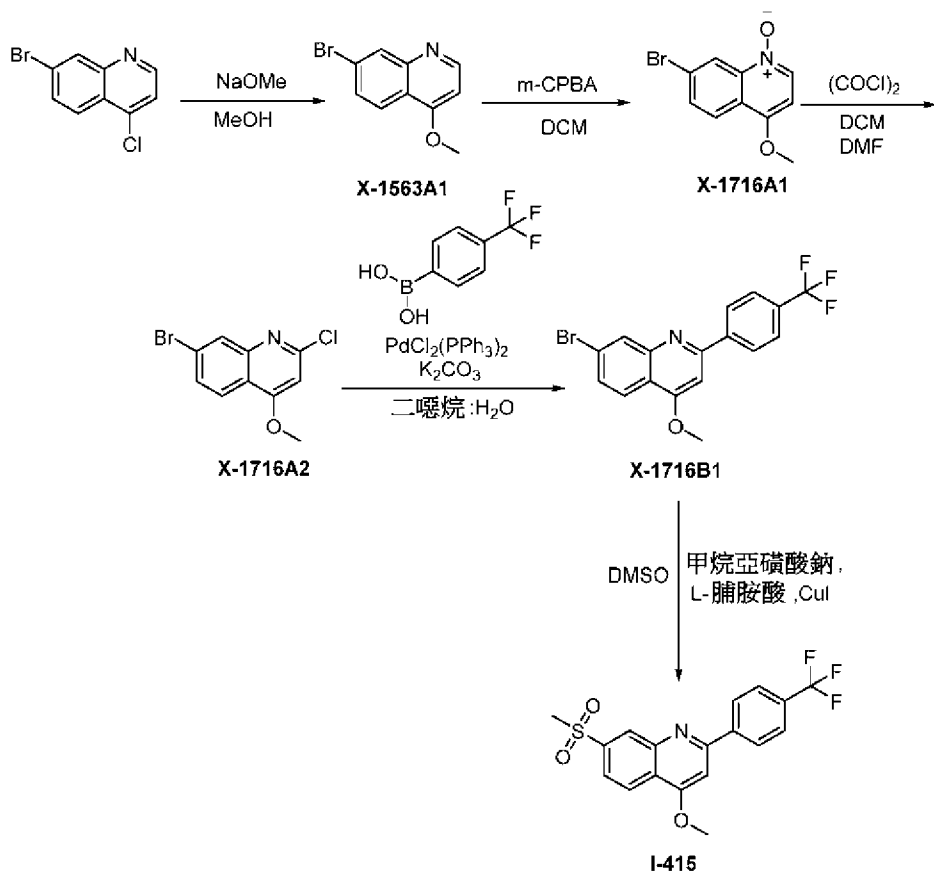
【1146】 4-甲氧基-7-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉酮(**I-413**)。在室溫下向4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲腈(**X-1803A1**) (0.050 g, 0.15 mmol)於DMSO (2.5 mL)中之攪拌溶液中依序添加鹽酸乙脛(0.020 g, 0.22 mmol)及碳酸銨(0.140 g, 0.45 mmol)，繼而添加溴化銅(0.008 g, 0.06 mmol)，且在120°C下加熱所得混合物7小時。用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液鹼化反應混合物(pH約8-9)且用乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到粗物質。將粗物質與相同方式製備之5個批次(0.05g)合併，且藉由製備型HPLC，使用乙腈-水=0:1→4:6作為梯度一起純化，得到呈棕色固體狀之4-甲氧基-7-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉酮(**I-413**) (0.050 g, 10%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.59 (s, 1H), 8.55-8.53 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.20-8.19 (d, *J*=2.0 Hz, 2H), 7.94-7.92 (d, *J*= Hz, 8.4 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 385.4

實例1.320. 合成4-甲氧基-7-(5-甲基-1H-咪唑-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉(**I-414**)。



【1147】 在室溫下於氮氣下向7-溴-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉酮(**X-1716B1**) (0.300 g, 0.787 mmol)於DMA (3 mL)中之攪拌溶液中依序添加5-甲基-1H-咪唑(0.161 g, 1.96 mmol)及碘化銅(0.299 g, 1.57 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 10分鐘，繼而添加Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.017 g, 0.078 mmol)。在100°C下加熱所得反應混合物7小時。冷卻至室溫後，用冷水(50 mL)稀釋反應混合物且添加氯化銨且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，且經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→2:8作為梯度進行純化，得到呈灰白色固體狀之4-甲氧基-7-(5-甲基-1H-咪唑-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉(**I-414**) (0.08g, 27%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>在80°C下) δ 12.51 (br, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.52-8.50 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.17 (s, 2H), 7.95-7.93 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 6.87 (br, 1H), 4.21 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 384.17。

**實例1.321. 合成4-甲氧基-7-(甲基磺醯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉(I-415)。**



【1148】 7-溴-4-甲氧基喹啉(X-1563A1)。在0°C下向7-溴-4-氯喹啉(20.0 g, 82.64 mmol)於甲醇(200 mL)中之攪拌溶液中逐步逐份添加甲醇鈉(13.38 g, 247.93 mmol)，且在70°C下攪拌反應混合物6小時。在減壓下濃縮反應混合物且將所獲得之漿液傾倒至冰水(500 mL)中。沈澱出固體產物，藉由過濾收集且在高真空下乾燥。藉由使用正戊烷(100 mL)濕磨純化所獲得之粗物質，得到呈黃色固體狀之7-溴-4-甲氧基喹啉(X-1563A1)(18.50 g, 94.8%；粗物質)。MS: [MH]<sup>+</sup> 238.1。

【1149】 7-溴-4-甲氧基喹啉1-氧化物(X-1716A1)。在0°C下向7-溴-4-甲氧基喹啉(X-1563A1) (18.50 g, 78.05 mmol)於無水DCM (500 mL)中之攪拌溶液中逐份添加m-CPBA (26.85 g, 156.11 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物4小時。用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液鹼化反應混合物(pH約8-9)且用二氯甲烷(500 mL× 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且



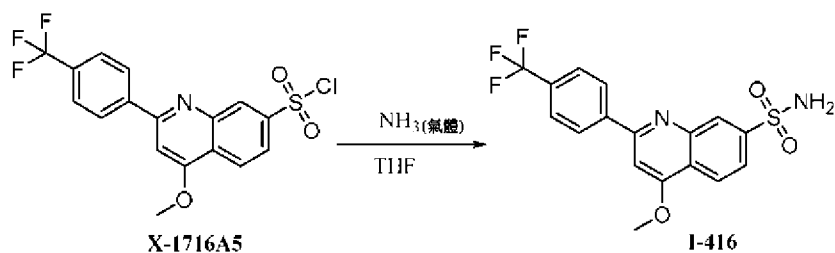
在減壓下濃縮，得到粗物質。藉由使用乙酸乙酯與己烷之混合物(1:1；20 mL)濕磨純化所獲得之粗物質，得到呈灰白色固體狀之7-溴-4-甲氧基喹啉1-氧化物(**X-1716A1**) (14.50 g，73.2%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 256.1。

【1150】 7-溴-2-氯-4-甲氧基喹啉(**X-1716A2**)。在0°C下向7-溴-4-甲氧基喹啉1-氧化物(**X-1716A1**) (14.50 g，57.31 mmol)於DMF-DCM混合物(14.5:10.1；246 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加草醯氯(21.83 g，171.93 mmol)，且在50°C下攪拌反應混合物2小時。用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(500 mL)淬滅反應混合物且用DCM (500 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:9作為溶析液進行純化，得到呈灰白色固體狀之7-溴-2-氯-4-甲氧基喹啉(**X-1716A2**) (10 g，64.5%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 272.1。

【1151】 7-溴-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉酮(**X-1716B1**)。在室溫下於氮氣下向7-溴-2-氯-4-甲氧基喹啉(**X-1716A2**) (10.0 g，36.90 mmol)於1,4-二噁烷-水混合物(9:1，50 mL)中之攪拌溶液中依序添加(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(7.01 g，36.90 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15.27 g，110.7 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1.8 g，2.58 mmol)，且在70°C下加熱所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(250 mL)稀釋且用乙酸乙酯(250 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:4作為溶析液進行純化，得到呈棕色固體狀之7-溴-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉酮(**X-1716B1**) (3.5 g，25.1%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 382.2。

【1152】 4-甲氧基-7-(甲基磺醯基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉酮(**I-415**)。在室溫下向7-溴-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉酮(**X-1716B1**) (0.300 g, 0.78 mmol)於DMSO (7 mL)中之攪拌溶液中依序添加L-脯胺酸(0.040 g, 0.39 mmol)及甲烷磺酸鈉(0.160 g, 1.57 mmol), 繼而添加碘化銅(0.074 g, 0.39 mmol), 且在130°C下加熱所得混合物6小時。將反應混合物冷卻至室溫, 用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL× 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮, 得到粗物質, 將其藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析, 使用乙腈-水=0:1→4:6作為梯度進行純化, 得到呈白色固體狀之4-甲氧基-7-(甲基磺醯基)-2-(三氟甲基)苯基)喹啉酮(**I-415**) (0.130 g, 43%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.59-8.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.41-8.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.05-8.02 (dd, *J* =, 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.97-7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.38 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 382.3。

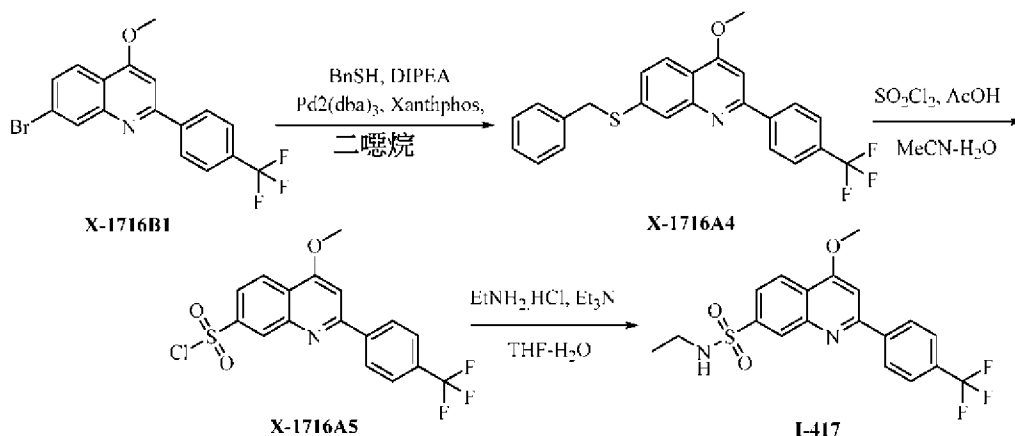
實例1.322. 合成4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-磺醯胺(**I-416**)。



【1153】 在室溫下用氨氣吹掃反應混合物4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-磺醯氯(**X-1716A5**) (0.100 g, 0.24 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液, 在室溫下攪拌所得反應混合物30分鐘。在減壓下濃縮反應混合物, 且藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 1:9→2:8作為梯度純化粗產物, 得到呈灰白色固體狀之4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-磺醯胺(**I-416**) (0.030 g, 12%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8.57-8.55 (d,

$J=8.4$  Hz, 2H), 8.46-8.46(d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 8.35-8.33 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.95-7.93 (d,  $J=8.0$  Hz, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 4.23 (s, 3H) 。 MS:  $[MH]^+$  383.33 。

**實例1.323. 合成N-乙基-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-磺醯胺(I-417)。**



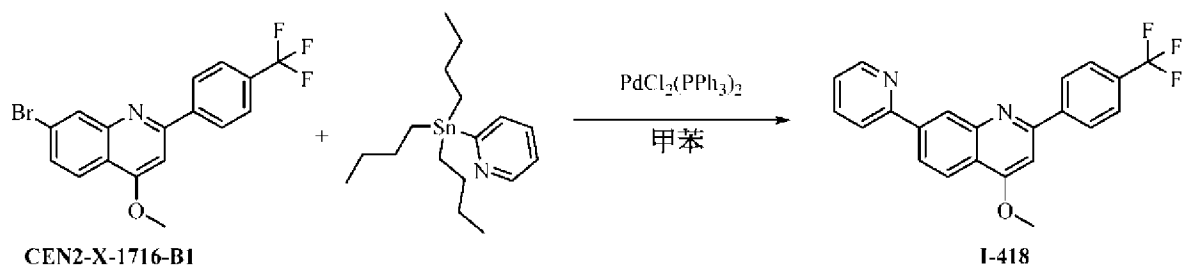
**【1154】 7-(苯甲硫基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉酮 (1716A4)。** 在室溫下於氮氣下向7-溴-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉酮(X-1716B1) (1.5 g, 3.93 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (1.4 mL, 7.87 mmol)且攪拌5分鐘。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.18 g, 0.19 mmol)、Xantphos (0.10g, 0.19 mmol)及BnSH (0.480 g, 3.93 mmol)，且在100°C下加熱所得混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(500 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:4作為溶析液進行純化，得到呈棕色固體狀之7-(苯甲硫基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉酮(1716A4) (0.750 g, 44.8%)。MS:  $[MH]^+$  426.3 。

【1155】 4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-磺醯氯(X-1716A5)。向7-(苯甲硫基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉酮(1716A4) (0.600 g, 1.41 mmol)於乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加磺醯氯(0.280 g, 2.11 mmol)，繼而添加乙酸(0.1 mL)及催化量之水(0.1 mL)，且在室溫下攪拌所得混合物1小時。用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-磺醯氯(X-1716A5) (0.500 g, 88%；粗物質)。MS: [MH]<sup>+</sup> 402.02。

【1156】 N-乙基-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-磺醯胺(I-417)。在-40°C下於氮氣下向4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-磺醯氯(X-1716A5) (0.250 g, 6.23 mmol)於THF (4 mL)中之攪拌溶液中依序添加三乙胺(0.190 g, 1.86 mmol)，繼而添加含乙胺·鹽酸鹽之水(0.100 g, 1.24 mmol)，且在室溫下攪拌所得反應混合物30分鐘。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。合併有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷=0:1→1:4作為梯度進行純化，得到呈灰白色固體狀之N-乙基-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-磺醯胺(I-417) (0.10 g, 39.1%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.57-8.55 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.41-8.41 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.37-8.35 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.91-7.88 (dd, *J* =8.8 Hz, 2 Hz, 1H), 7.85-7.82 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.89-2.82 (m, 2H), 1.00-0.96 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 411.4。

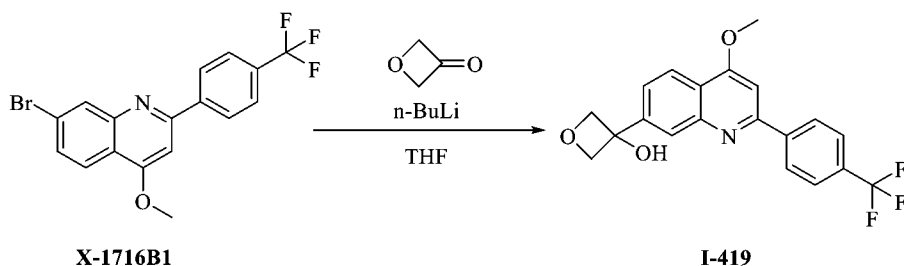
實例1.324. 合成4-甲氧基-7-(吡啶-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉(I-

418)。



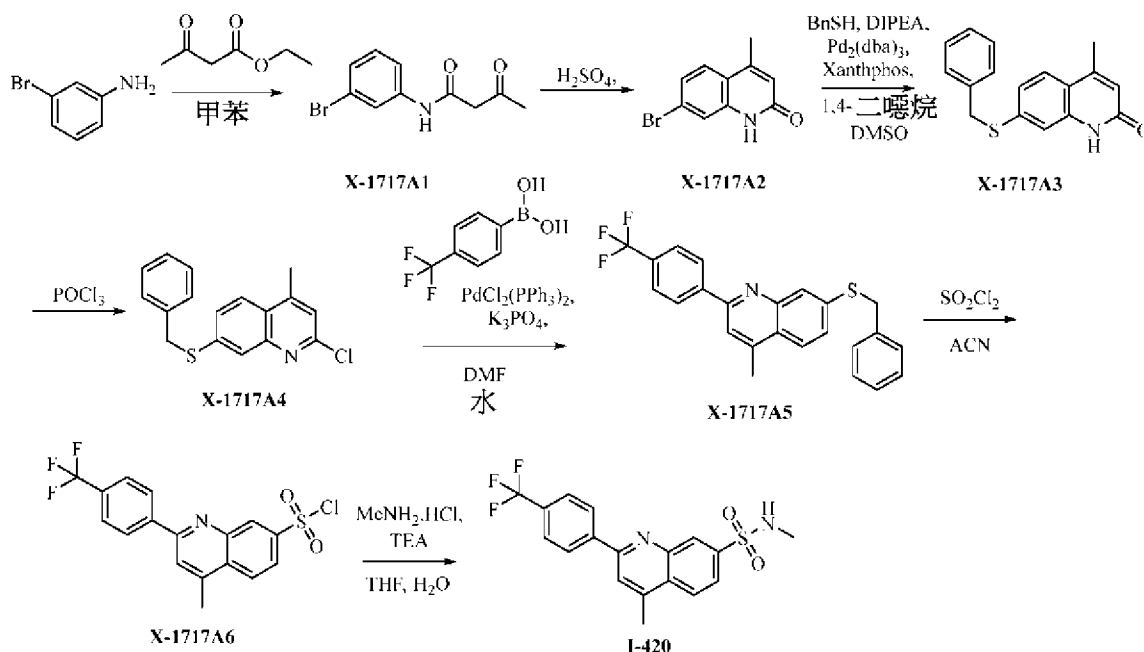
【1157】 在室溫下於氮氣下向7-溴-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉(**X-1716B1**) (0.150 g, 0.390 mmol)於甲苯(2 mL)中之攪拌溶液中添加2-(三丁基錫烷基)吡啶(0.217 g, 0.590 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 30分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.013 g, 0.019 mmol)，且在100°C下加熱反應混合物3小時。冷卻至室溫後，用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取出物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→2:8作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之4-甲氧基-7-(吡啶-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉(**I-418**) (0.070 g, 47%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.77-8.76 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 8.734-8.731 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.57-8.55 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.37-8.35 (dd, *J*=8.8, 1.6 Hz, 1H), 8.27-8.24 (m, 2H), 7.98-7.93 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 4.22 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 381.4。

實例1.325. 合成3-(4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-基)氧雜環丁烷-3-醇甲烷磺醯胺(**I-419**)。



【1158】 在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下於氮氣下向7-溴-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉(**X-1716B1**) (0.300 g, 0.78 mmol)於無水THF (2 mL)中之攪拌溶液中添加n-BuLi (2.5 M, 於正己烷中; 0.62 mL, 1.57 mmol), 且在相同溫度下攪拌所得混合物1小時。在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下將氧雜環丁烷-3-酮(0.170 g, 2.36 mmol)添加至反應混合物中, 且在室溫下攪拌所得混合物5小時。用甲醇 (10 mL)緩慢淬滅反應混合物且在減壓下濃縮。將所獲得之粗物質與另一個相同方式製備之反應物(0.300 g)合併, 且藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 3:7 $\rightarrow$ 4:6作為梯度純化合物併之批次, 得到呈白色固體狀之3-(4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-基)氧雜環丁烷-3-醇(**I-419**) (0.280 g, 47%)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.55-8.53 (d,  $J= 8.0$  Hz, 2H), 8.22-8.20 (m, 2H), 7.93-7.81 (d,  $J= 8.4$  Hz, 2H), 7.88-7.85 (dd,  $J= 1.6, 8.8$  Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.89-4.82 (dd,  $J= 6.8$  Hz, 4H), 4.20 (s, 3H);  $[\text{MH}]^+$  376.40。

實例1.326. 合成N,4-二甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-磺醯胺(**I-420**)。



【1159】 N-(3-溴苯基)-3-側氧基丁醯胺(**X-1717A1**)。在 $0^{\circ}\text{C}$ 下於氮

氣下向3-溴苯胺(10.0 g, 58.4 mmol)於甲苯(150 mL)中之溶液中添加3-側氧基丁酸乙酯(15.2 g, 111.6 mmol), 且在110°C下攪拌所得反應混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫, 用水(5000 mL)稀釋且用乙酸乙酯(1000 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物, 過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 2:8→3:7作為梯度純化所獲得之粗物質, 得到呈灰白色固體狀之N-(3-溴苯基)-3-側氧基丁醯胺(**X-1709A1**) (6.5 g, 43%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 257.8。

【1160】 7-溴-4-甲基喹啉-2(1H)-酮(**X-1717A2**)。在0°C下添加N-(3-溴苯基)-3-側氧基丁醯胺(6.5 g, 1.95 mmol)於H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (60 mL)中之溶液。在100°C下攪拌所得反應混合物2小時。將反應混合物傾倒至冰水(100 mL)中, 沈澱出固體產物, 藉由過濾收集, 在減壓下乾燥。用水洗滌所得粗物質, 高真空乾燥, 得到呈灰白色固體狀之7-溴-4-甲基喹啉-2(1H)-酮(**X-1717A2**) (4.5 g, 74%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 239.63

【1161】 7-(苯甲硫基)-4-甲基喹啉-2(1H)-酮(**X-1717A3**)。在氮氣下向7-溴-4-甲基喹啉-2(1H)-酮(3.3 g, 13.8 mmol)於DMSO-二噁烷混合物(20:20 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (5.17 g, 40.1 mmol)及苯基甲硫醇(1.88 g, 15.1 mmol)。用N<sub>2</sub>(氣體)吹掃將反應混合物脫氣30分鐘, 繼而添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.630 g, 0.69 mmol)及X-phos (0.4 g, 0.69 mmol), 且在100°C下加熱反應混合物4小時。將反應混合物冷卻至室溫, 用水(500 mL)稀釋且用乙酸乙酯(500 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物, 過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 2:8→3:7作為梯度純化所獲得之粗物質, 得到呈灰白色固體狀之7-(苯甲硫基)-4-甲基喹啉-2(1H)-酮(**X-1717A3**) (1.5 g, 38%)。MS: [MH]<sup>+</sup>

281.7。

【1162】 7-(苯甲硫基)-2-氯-4-甲基喹啉(X-1717A4)。使POCl<sub>3</sub> (20 mL)於7-(苯甲硫基)-4-甲基喹啉-2(1H)-酮(X-1717A3) (1.5 g, 5.3 mmol)中之溶液緩慢回流且在100°C下繼續加熱2小時。使反應混合物冷卻至室溫且在攪拌下緩慢傾倒至冰水中。冷卻至室溫後，用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(500 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(500 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物，過濾且在減壓下濃縮。所獲得之粗物質得到呈黃色固體狀之7-(苯甲硫基)-2-氯-4-甲基喹啉(X-1717A4) (1.4 g, 88%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 299.5。對粗物質進行下一步驟。

【1163】 7-(苯甲硫基)-4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉(X-1717A5)。在室溫下於氮氣下向7-(苯甲硫基)-2-氯-4-甲基喹啉(2.3 g, 7.6 mmol)於DMF:水混合物(15:5 mL)中之攪拌溶液中依序添加(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(1.60 g, 8.4 mmol)及K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (4.0 g, 18.8 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1.06 g, 1.42 mmol)，且在100°C下加熱所得混合物3小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(300 mL)稀釋且用乙酸乙酯(300 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由矽膠急驟管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 5:5 → 6:4作為溶析液進行純化，得到呈白色固體狀之7-(苯甲硫基)-4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉(X-1717A5) (2.8 g, 89%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 409.81。

【1164】 4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-磺醯氯(X-1717A6)。在0°C下於氮氣下向7-(苯甲硫基)-4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉酮(X-1717A5) (0.600 g, 1.22 mmol)於ACN (10 mL)中之溶液中添加SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

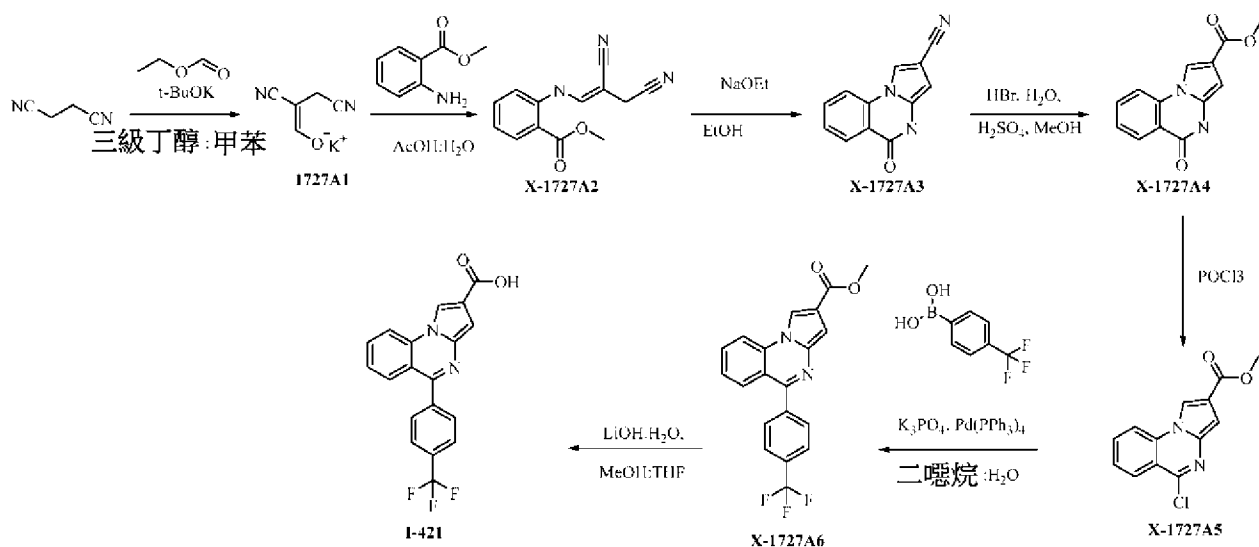


(0.49 g, 3.6 mmol), 且在室溫下攪拌所得反應混合物1小時。將反應混合物傾倒至冰水(100 mL)中, 用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物, 過濾且在減壓下濃縮, 得到4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-磺醯氯(**X-1717A6**) (0.450 g, 80%), 對粗物質進行下一步驟。

**【1165】 N,4-二甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-磺醯胺(I-420)。**

在室溫下於氮氣下向4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-磺醯氯(**X-1717A6**) (0.45 g, 1.16 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中依序添加TEA (0.353 g, 3.50 mmol)及MeNH<sub>2</sub>.HCl (0.120 g, 1.51 mmol), 且在室溫下攪拌所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫, 用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮, 得到粗物質。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 2:8 → 3:7作為梯度純化所獲得之粗物質, 得到呈白色固體狀之N,4-二甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-磺醯胺(**I-420**) (0.1 g, 25%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.55-8.53 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.47-8.46 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.39-8.37 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.96-7.93 (m, 3H), 7.74 (brs, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.51-2.49 (m, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 381.3。

**實例1.327. 合成5-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹啉-2-甲酸(I-421)。**



【1166】 (E)-2,3-二氰基丙-1-烯-1-醇鉀(X-1727A1)。向丁二腈(10.0 g, 125 mmol)及甲酸乙酯(11.09 g, 150 mmol)於甲苯(100 mL)中之攪拌溶液中添加三級丁醇鉀(15.40 g, 137 mmol)於三級丁醇(25 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌所得反應混合物3小時。經布氏漏斗過濾反應混合物且用乙醚-乙醇溶液(1:1; 160 mL)洗滌殘餘物。收集殘餘物且在高真空下乾燥，得到呈棕色固體狀之異構物混合物(2:1) (E/Z)-2,3-二氰基丙-1-烯-1-醇鹽(X-1727A1) (11.8 g, 65.1%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.57 (s, 0.33 H), 8.27 (s, 0.66 H), 3.06 (s, 2H)。

【1167】 (Z)-2-((2,3-二氰基丙-1-烯-1-基)胺基)苯甲酸甲酯(X-1727A2)。在室溫下於氮氣下向(E/Z)-2,3-二氰基丙-1-烯-1-醇鉀之異構物混合物(2:1) (X-1727A1) (10.0 g, 68.96 mmol)及2-胺基苯甲酸甲酯(13.85 g, 91.70 mmol)於水(55 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸(55 mL)，且在100°C下加熱所得混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，過濾固體沈澱物且用乙醚及乙醇洗滌殘餘物。在高真空下乾燥所獲得之固體，得到呈棕色固體狀之(Z/E)-2-((2,3-二氰基丙-1-烯-1-基)胺基)苯甲酸甲酯之異構物混合物(7:3) (X-1727A2) (12.0 g, 72.2%；粗物質)。MS: [MH]<sup>+</sup>

240.12。

【1168】 5-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹啉-2-甲腈(X-1727A3)。在0°C下向(Z/E)-2-((2,3-二氰基丙-1-烯-1-基)胺基)苯甲酸甲酯之異構物混合物(7:3)(X-1727A2)(5.0 g, 20.74 mmol)於乙醇(80 mL)中之攪拌溶液中添加乙醇鈉於乙醇中之溶液(3.52 g, 51.86 mmol)，且在室溫下攪拌所得反應混合物3小時。過濾反應混合物且用乙醇(20 mL)洗滌殘餘物。收集殘餘物且在高真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之5-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹啉-2-甲腈(X-1727A3)(4.2 g, 96.8%；粗物質)。MS: [MH]<sup>+</sup> 210.24。

【1169】 5-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹啉-2-甲酸甲酯(X-1727A4)。在氮氣下將47% HBr於水中之溶液(10 mL, 20 V)添加至甲基5-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹啉-2-甲腈(X-1727A3)(0.500 g, 2.39 mmol)中，且在110°C下加熱所得反應混合物5小時。過濾反應混合物且用水洗滌。將所收集之殘餘物溶解於甲醇(15 mL)中，繼而添加濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(1 mL)，且使所得懸浮液回流12小時。在布氏漏斗中過濾反應混合物，用水(500 mL)洗滌殘餘物且在高真空下乾燥，得到呈淺棕色固體狀之5-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹啉-2-甲酸甲酯(X-1727A4)(0.450 g, 77.7%；粗物質)。MS: [MH]<sup>+</sup> 243.3。

【1170】 5-氯吡咯并[1,2-a]喹啉-2-甲酸甲酯(X-1727A5)。在0°C下於氮氣下將氧氯化磷(3 mL, 10V)添加至5-側氧基-4,5-二氫吡咯并[1,2-a]喹啉-2-甲酸甲酯(X-1727A4)(0.300 g, 1.23 mmol)中，且在100°C下加熱所得反應混合物3小時。將反應混合物緩慢傾倒於飽和NaHCO<sub>3</sub>冷水溶液(50 mL)中直至pH變為中性(Ph約9)且用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。經

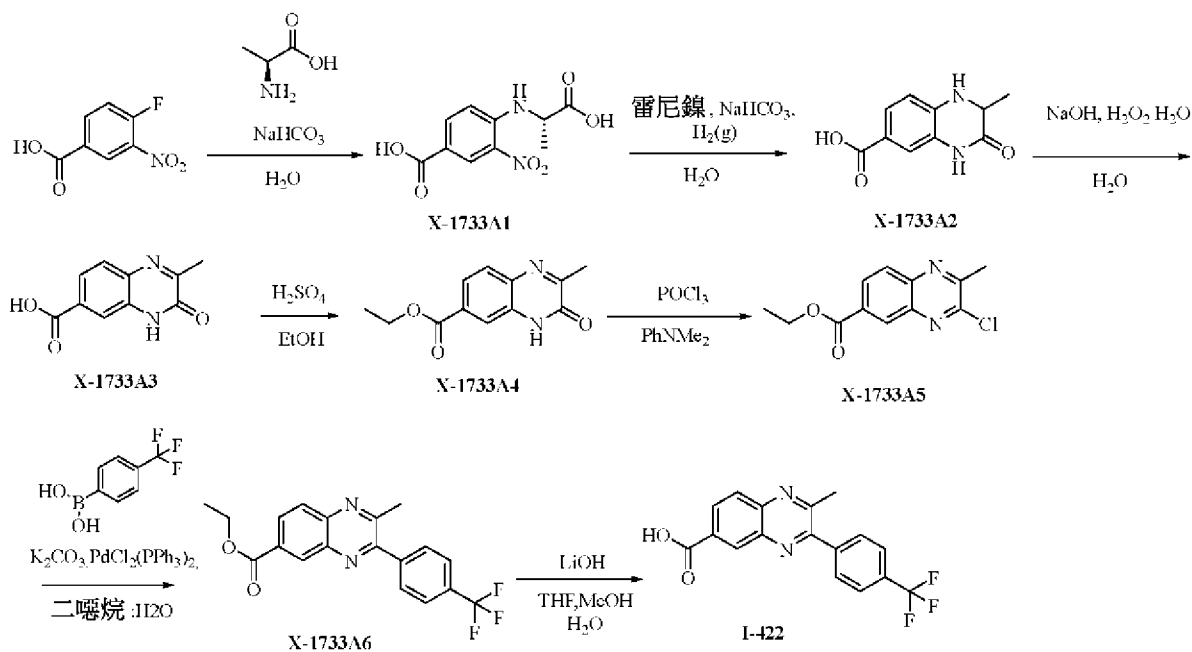
無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之5-氯吡咯并[1,2-a]喹啉-2-甲酸甲酯(**X-1727A5**) (0.180 g, 55.8%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 261.20

【1171】 5-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹啉-2-甲酸甲酯(**X-1727A6**)。在室溫下向5-氯吡咯并[1,2-a]喹啉-2-甲酸甲酯(**X-1727A5**) (0.080 g, 0.30 mmol)於1,4-二噁烷-水(1:0.5, 1.5 mL)中之攪拌溶液中依序添加(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(0.087 g, 0.461 mmol)及K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.19 g, 0.922 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.017 g, 0.015 mmol)，且在120°C下加熱所得反應混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→3:7作為溶析液進行純化，得到呈灰白色固體狀之5-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹啉-2-甲酸甲酯(**X-1727A6**) (0.080 g, 70.2%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 371.39。

【1172】 5-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹啉-2-甲酸(**I-421**)。在室溫下向5-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹啉-2-甲酸甲酯(**X-1727A6**) (0.080 g, 0.21 mmol)於THF-水混合物(1:1; 7 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.182 g, 1.29 mmol)，且在45°C下加熱所得混合物4小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物。用水(10 mL)稀釋所獲得之粗物質且用1N HCl水溶液酸化(pH約2-3)，且藉由過濾收集所得沈澱物，且用水洗滌至pH變為中性(pH約6-7)且在高真空下乾燥，得到呈白色固體狀之5-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]喹啉-2-甲酸(**I-421**) (0.045 g, 58.4%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.61 (br, 1H), 8.80-

8.79 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 8.57-8.55 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.97-7.94 (m, 5H), 7.83-7.81 (dd,  $J=8.0$  Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.56-7.52 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 6.98-6.98 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H)。MS:  $[MH]^+$  357.35。

### 實例1.328. 合成2-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)喹噁啉-6-甲酸(I-422)



**【1173】 (S)-4-((1-羧乙基)胺基)-3-硝基苯甲酸(X-1733A1)。**在室溫下於氮氣下向4-氟-3-硝基苯甲酸(15 g, 81.1 mmol)於水(150 mL)中之攪拌溶液中依序添加碳酸氫鈉(20.4 g, 243.0 mmol)及L-丙胺酸(14.4 g, 162.10 mmol)，且在100°C下加熱反應混合物20小時。將反應混合物冷卻至室溫且用水(500 mL)稀釋，用3N HCl水溶液酸化(pH約2-3)，且藉由過濾收集所得沈澱物。用水洗滌殘餘物直至pH變為中性(pH約6-7)且在高真空下乾燥所獲得之固體，得到呈黃色固體狀之(S)-4-((1-羧乙基)胺基)-3-硝基苯甲酸(X-1733A1) (16.00 g, 77.6%；粗物質)。MS:  $[MH]^+$  252.88。

**【1174】 2-甲基-3-側氧基-1,2,3,4-四氫喹噁啉-6-甲酸(X-1733A2)。**在室溫下於氮氣下向(S)-4-((1-羧乙基)胺基)-3-硝基苯甲酸(X-

**1733A1)** (8.0 g, 31.40 mmol)於水(80 mL)中之攪拌溶液中依序添加碳酸氫鈉(7.9 g, 94.40 mmol)及雷尼鎳(6.0 g (濕))，且在帕爾高壓釜中在室溫下於60 psi下氫化所得混合物48小時。經矽藻土床過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之2-甲基-3-側氧基-1,2,3,4-四氫喹噁啉-6-甲酸(**X-1733A2**) (6.4 g, 定量；粗物質)。MS: [MH]<sup>+</sup> 207.30。

**【1175】 2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫喹噁啉-6-甲酸(X-1733A3)**。將氫氧化鈉(6.20 g, 155.30 mmol)及過氧化氫(6.40 mL)添加至2-甲基-3-側氧基-1,2,3,4-四氫喹噁啉-6-甲酸(**X-1733A2**) (6.40 g, 31.00 mmol)於水(60 mL)中之攪拌溶液中，且在100°C下攪拌所得混合物70小時。將反應混合物冷卻至室溫，用3N HCl水溶液酸化(pH約2-3)，且藉由過濾收集所得沈澱物。用水洗滌所獲得之殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)，且最後使用乙醚(50 x 2 mL)濕磨且在高真空下乾燥，得到呈棕色固體狀之(2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫喹噁啉-6-甲酸(**X-1733A3**)) (3.2 g, 50.4%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 205.26。

**【1176】 2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫喹噁啉-6-甲酸乙酯(X-1733A4)**。在室溫下將濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.26 mL)添加至(2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫喹噁啉-6-甲酸(**X-1733A3**)) (0.500 g, 2.45 mmol)於乙醇(3 mL)中之攪拌溶液中，且在100°C下加熱所得混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫，且緩慢傾倒至飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫喹噁啉-6-甲酸乙酯(**X-1733A4**) (0.300 g, 52.76%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 233.3。

**【1177】 3-氯-2-甲基喹噁啉-6-甲酸乙酯(X-1733A5)**。在0°C下於氫

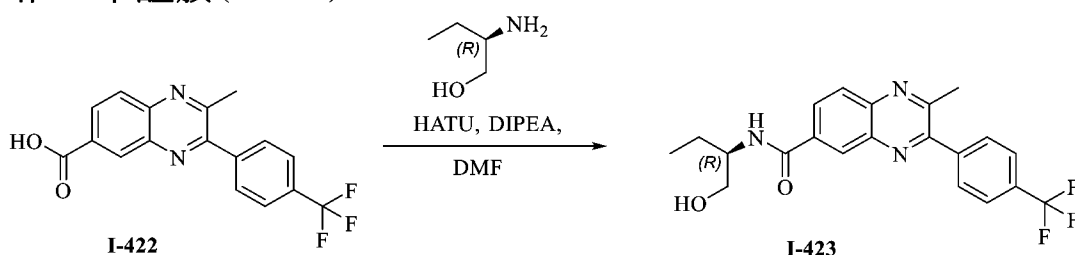
氣下將氧氯化磷(10 mL)添加至2-甲基-3-側氧基-3,4-二氫喹噁啉-6-甲酸乙酯(**X-1733A4**) (0.800 g, 3.44 mmol)中，且在100°C下加熱所得反應混合物2小時。冷卻至室溫後，將反應物質緩慢傾倒至飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥所收集之有機部分且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之3-氯-2-甲基喹噁啉-6-甲酸乙酯(**X-1733A5**) (0.400 g, 46.4%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 251.17。

**【1178】 2-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)喹噁啉-6-甲酸乙酯(X-1733A6)**。在室溫下於氮氣下向3-氯-2-甲基喹噁啉-6-甲酸乙酯(**X-1733A6**) (0.500 g, 2.00 mmol)於1,4-二噁烷-水(9:1, 10 mL)中之攪拌溶液中依序添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.790 g, 6.00 mmol)及(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(0.710 g, 2.40 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.140 g, 0.20 mmol)，且在120°C下加熱所得混合物3小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(200 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由矽膠管柱層析，使用甲醇:DCM = 1:49→1:9作為溶析液進行純化，得到呈棕色固體狀之2-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)喹噁啉-6-甲酸乙酯(**X-1733A6**) (0.110 g, 15.2%) MS: [MH]<sup>+</sup> 251.17。

**【1179】 2-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)喹噁啉-6-甲酸(I-422)**。在室溫下向2-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)喹噁啉-6-甲酸乙酯(**X-1733A6**) (0.100 g, 0.277 mmol)於THF-水混合物(1:1; 4.0 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.023 g, 0.55 mmol)，且在100°C下加熱所得混合物1小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物，用1N HCl水溶液酸化(pH約2-3)以獲得粗物質，用水(40 mL)稀釋且用乙酸乙酯(40 mL x 2)萃

取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之2-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)喹噁啉-6-甲酸(**I-422**) (0.030 g, 32.5%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.55 (s, 1H), 8.37-8.35 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.00-7.91 (m, 5H), 2.70 (s, 3H)。MS:  $[\text{MH}]^+$  333.3。

**實例1.329. 合成(R)-N-(1-羥基丁-2-基)-2-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)喹噁啉-6-甲醯胺(I-423)。**

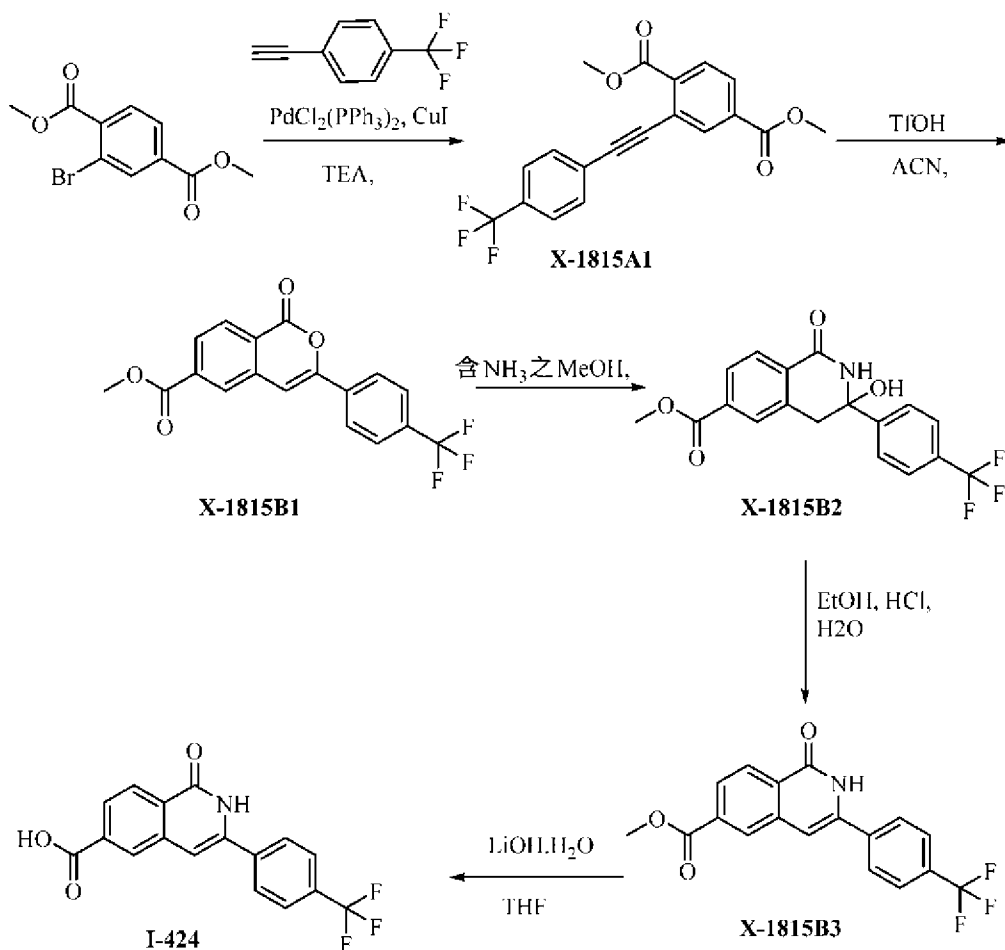


**【1180】** 在 $0^\circ\text{C}$ 下於氮氣下向2-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)喹噁啉-6-甲酸(**I-422**) (0.090 g, 0.27 mmol)於DMF (3 mL)中之攪拌溶液中依序添加DIPEA (0.30 mL, 0.54 mmol)及HATU (0.380 g, 0.40 mmol)。在相同溫度下攪拌10分鐘後，將(R)-2-氨基丁-1-醇(0.048 g, 0.54 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液添加至反應物質中，且在室溫下再攪拌1小時。用水 (30 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL x 2)萃取。合併有機萃取物，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 $\rightarrow$ 3:7作為梯度進行純化，得到呈灰白色固體狀之(R)-N-(1-羥基丁-2-基)-2-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)喹噁啉-6-甲醯胺(**I-423**) (0.020 g, 16%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.66-8.66 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.43-8.41 (d,  $J= 8$ Hz, 1H), 8.29-8.26 (dd,  $J=8.8$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.15-8.13 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.03-8.01 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.96-7.94(d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 4.74-4.71 (t,  $J= 5.6$  Hz, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.48-3.44(m, 1H), 1.73-1.68(m,1H), 2.75 (s, 3H),



1.73-1.66 (m, 1H) 1.54-1.46 (m, 1H) 0.93-0.89 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H) 。 MS:  $[MH]^+$  404.4 。

**實例1.330. 合成1-側氧基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氫異喹啉-6-甲酸 (I-424) 。**



**【1181】 2-((4-(三氟甲基)苯基)乙炔基)對苯二甲酸二甲酯 (X-1815A1) 。** 向2-溴對苯二甲酸二甲酯(10.0 g, 36.63 mmol)於TEA (100 mL)中之攪拌溶液中添加1-乙炔基-4-(三氟甲基)苯(9.34 g, 54.90 mmol)，且將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而在室溫下於氮氣下依序添加碘化銅(0.130 g, 0.73 mmol)及 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.510 g, 0.73 mmol)，且在 $80^\circ\text{C}$ 下加熱所得混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(250 mL)稀釋且用DCM (250 mL $\times$ 2)萃取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之

有機萃取物且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→7:3作為梯度進行純化，得到呈棕色固體狀之2-((4-(三氟甲基)苯基)乙炔基)對苯二甲酸二甲酯(**X-1815A1**) (8.5 g, 64%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 363.08。

【1182】 **1-側氧基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-異色烯-6-甲酸甲酯(X-1815B1)**。在0°C下向2-((4-(三氟甲基)苯基)乙炔基)對苯二甲酸二甲酯(**X-1815A1**) (4.30 g, 11.87 mmol)於乙腈(50 mL)中之攪拌溶液中添加三氟甲磺酸(3.91 g, 26.13 mmol)，且在90°C下攪拌反應混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫，用冰水(250 mL)稀釋且用DCM (50 mL×3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:4作為溶析液進行純化，得到呈黃色固體狀之**1-側氧基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-異色烯-6-甲酸甲酯(X-1815B1)** (3.10 g, 75%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 349.0。

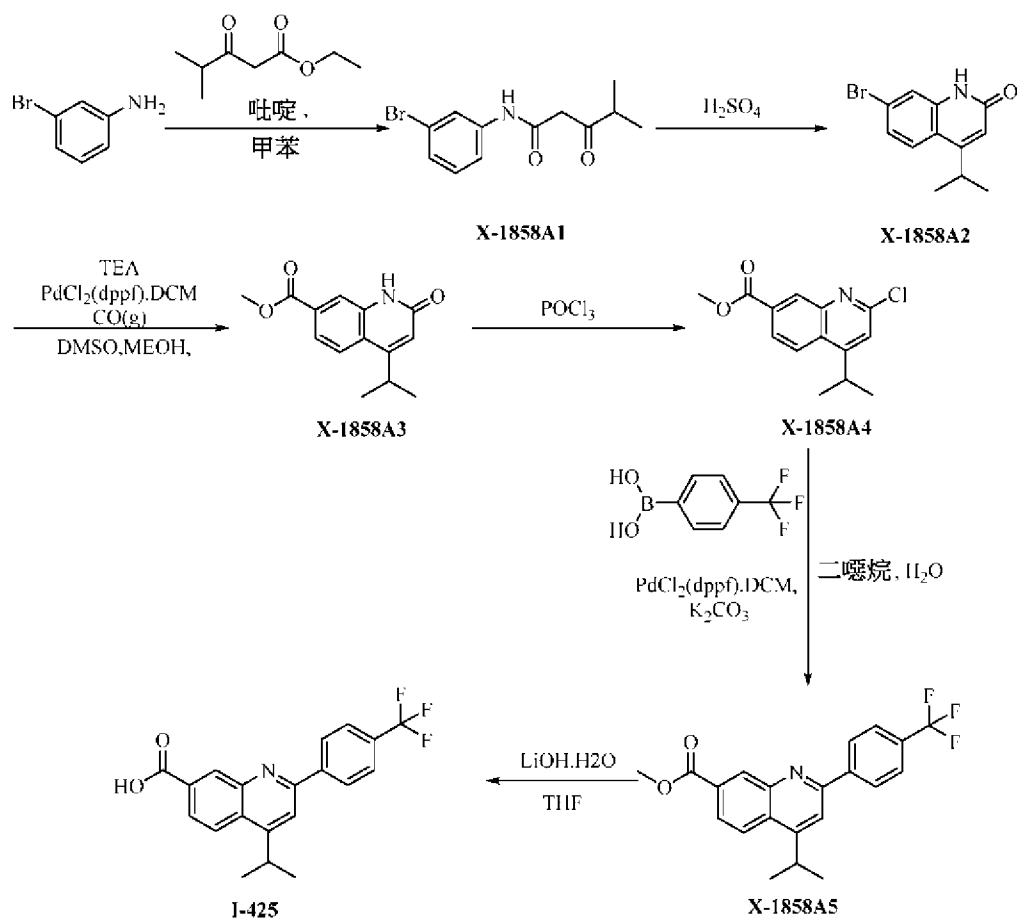
【1183】 **3-羥基-1-側氧基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-甲酸甲酯(X-1815B2)**。在密封管中向氨於甲醇中之攪拌溶液(7N, 45 mL)中添加**1-側氧基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-異色烯-6-甲酸甲酯(X-1815B1)** (3.0 g, 8.59 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物2小時。在減壓下濃縮所獲得之粗物質，將其藉由矽膠管柱層析，使用甲醇-二氯甲烷 = 0:1→1:4作為溶析液進行純化，得到呈黃色固體狀之**3-羥基-1-側氧基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-甲酸甲酯(X-1815B2)** (2.0 g, 64%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 366.01。

【1184】 **1-側氧基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氫異喹啉-6-甲酸甲酯(X-1815B3)**。在0°C下向**3-羥基-1-側氧基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-**

1,2,3,4-四氫異喹啉-6-甲酸甲酯(**X-1815B2**) (2.0 g, 5.40 mmol)於乙醇-水混合物(25:6; 31 mL)中之攪拌溶液中緩慢添加濃HCl (6 mL), 且在室溫下攪拌2小時。將反應混合物冷卻至室溫, 用冰水(250 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL×3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮, 得到呈灰白色固體狀之1-側氧基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氫異喹啉-6-甲酸甲酯(**X-1815B3**) (1.8 g, 94%; 粗物質)。MS: [MH]<sup>+</sup> 348.2。

**【1185】 1-側氧基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氫異喹啉-6-甲酸(I-424)**。在室溫下向1-側氧基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氫異喹啉-6-甲酸甲酯(**X-1815B3**) (0.700 g, 2.01 mmol)於THF-水混合物(15:1; 64 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.250 g, 6.05 mmol), 且在70°C下攪拌所得混合物5小時。冷卻至室溫後, 在減壓下濃縮反應混合物, 用水(40 mL)稀釋所獲得之粗物質且用乙酸乙酯(40 mL x 2)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水性部分(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在高真空下乾燥所獲得之固體, 得到粗物質, 將其藉由製備型HPLC進行純化, 得到呈白色固體狀之1-側氧基-3-(4(三氟甲基)苯基)-1,2-二氫異喹啉-6-甲酸(**I-424**) (0.080 g, 13%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.59 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14-8.12 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.00-7.98 (dd, *J* =8.4 Hz, 1.2 Hz, 2H), 7.86-7.84 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 334.3。MS: [MH]<sup>+</sup> 334.06。

**實例1.331. 合成4-異丙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-425)。**



**【1186】 N-(3-溴苯基)-4-甲基-3-側氧基戊醯胺(X-1858A1)**。在室溫下於氮氣下向3-溴苯胺(5.0 g, 18.45 mmol)於甲苯(20 mL)中之攪拌溶液中依序添加吡啶(5 mL)及4-甲基-3-側氧基戊酸乙酯(4.37 g, 27.67 mmol), 且在80°C下加熱所得反應混合物16小時。將反應混合物冷卻至室溫, 用水(500 mL)稀釋且用乙酸乙酯(500 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮, 得到粗物質, 將其藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 → 1:4作為溶析液進行純化, 得到呈棕色液體狀之N-(3-溴苯基)-4-甲基-3-側氧基戊醯胺(X-1858A1) (2.5 g, 48%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 285.02。

**【1187】 7-溴-4-異丙基喹啉-2(1H)-酮(X-1858A2)**。將N-(3-溴苯基)-4-甲基-3-側氧基戊醯胺(X-1858A1) (2.5 g, 8.83 mmol)於H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (30 mL)中之溶液在100°C下加熱1.5小時。將反應混合物冷卻至室溫且緩慢傾

倒至冰水(500 mL)中，沈澱出固體產物，藉由過濾收集，用冷水洗滌且在高真空下乾燥，得到呈黃色固體狀之7-溴-4-異丙基喹啉-2(1H)-酮(**X-1858A2**) (1.1 g, 48%)。MS:  $[MH]^+$  267.1

**【1188】 4-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-7-甲酸甲酯(X-1858A3)**。在室溫下於氮氣下向7-溴-4-異丙基喹啉-2(1H)-酮(**X-1858A2**) (1.10 g, 4.13 mmol)於DMSO (40 mL)中之攪拌溶液中依序添加甲醇(30 mL)及三乙胺(2.9 mL, 20.67 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 45分鐘，繼而在室溫下於氮氣下添加PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM (0.330 g, 0.41 mmol)。將所得反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，且在100°C下加熱之帕爾高壓釜中於200 psi CO下保持羧化16小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 → 2:3作為溶析液進行純化，得到呈棕色固體狀之4-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1858A3**) (0.55 g, 54%)。MS:  $[MH]^+$  246.2。

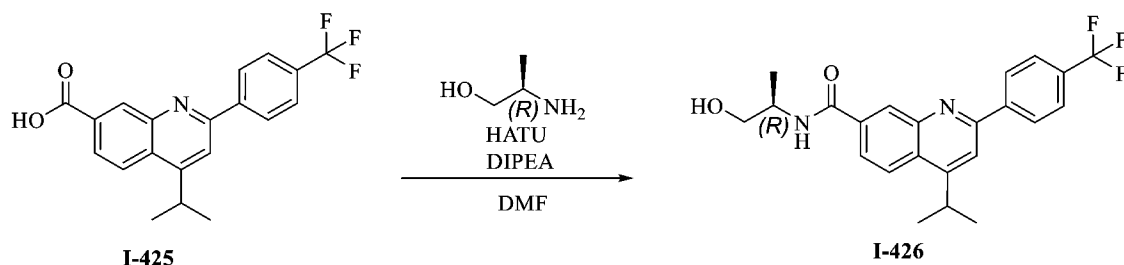
**【1189】 2-氯-4-異丙基喹啉-7-甲酸甲酯(X-1858A4)**。將4-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1858A3**) (0.550 g, 2.24 mmol)於POCl<sub>3</sub> (4 mL)中之溶液在90°C下加熱2小時。將反應混合物冷卻至室溫且緩慢傾倒於冰水(100 mL)中，且藉由緩慢添加飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液鹼化(pH約7-8)，且用乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之2-氯-4-異丙基喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1858A4**) (0.420 g, 71%；粗物質)。MS:  $[MH]^+$  264.07。

**【1190】 4-異丙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-**

**1858A5**)。在室溫下於氮氣下向2-氯-4-異丙基喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1858A4**) (0.420 g, 1.59 mmol)於1,4-二噁烷-水混合物(2:1; 6 mL)中之攪拌溶液中依序添加(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(0.300 g, 1.59 mmol)及 $K_2CO_3$  (0.660 g, 4.79 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 25分鐘，繼而添加 $PdCl_2(dppf).DCM$  (0.050 g, 0.079 mmol)，且在 $100^\circ C$ 下加熱所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL  $\times$  2)萃取。經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 $\rightarrow$ 1:9作為溶析液進行純化，得到呈棕色固體狀之4-異丙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1858A5**) (0.450 g, 76%)。MS:  $[MH]^+$  374.2。

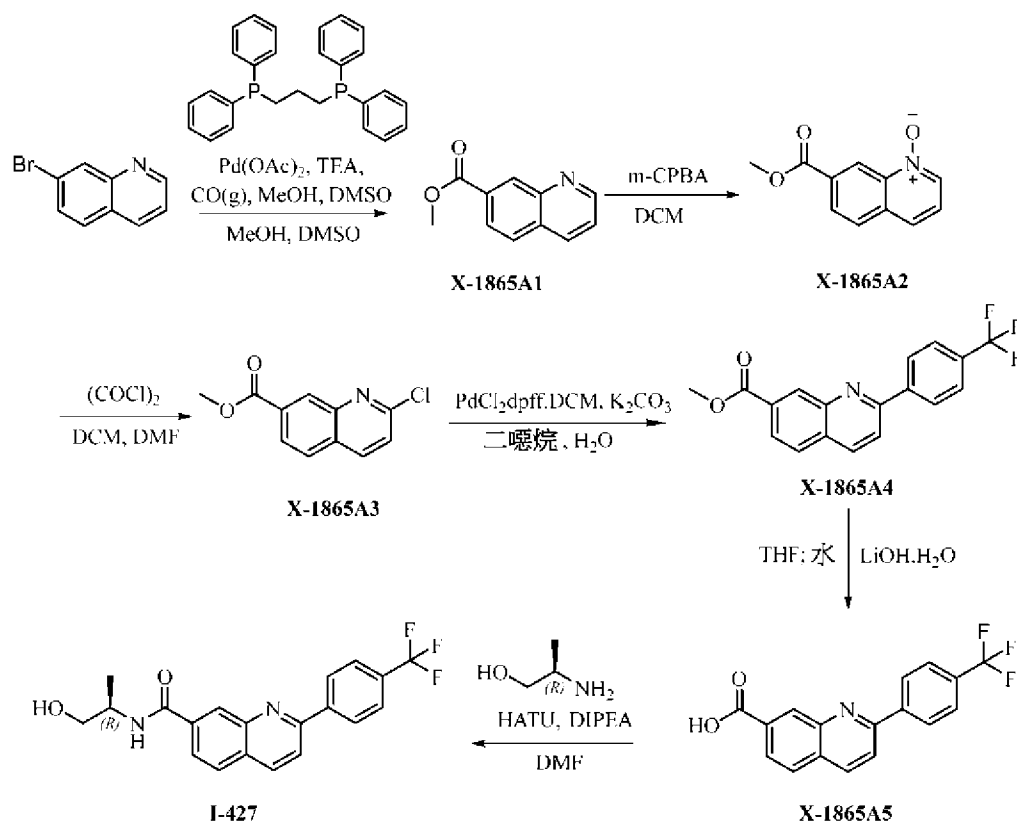
**【1191】 4-異丙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-425)**。在室溫下向4-異丙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1858A5**) (0.450 g, 1.20 mmol)於THF-水混合物(5:4; 9 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.28 g, 3.61 mmol)，且在 $70^\circ C$ 下攪拌所得混合物3小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物，用水(40 mL)稀釋所獲得之粗物質。用1N HCl水溶液酸化反應混合物(pH約2-3)且用乙酸乙酯(40 mL  $\times$  2)萃取。經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由使用乙醚濕磨進行純化，得到呈白色固體狀之4-異丙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-425**) (0.350 g, 81%)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  13.37 (s, 1H), 8.66-8.66 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 8.55-8.53 (d,  $J= 8.4$  Hz, 2H), 8.38-8.36 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12-8.09 (dd,  $J=8.8$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.95-7.92 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 3.91-3.84 (m, 1H), 1.46-1.44 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。MS:  $[MH]^+$  360.4。

實例1.332. 合成(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-異丙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-426)。



【1192】 在室溫下向4-異丙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-425) (0.250 g, 0.69 mmol)於DMF (4 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (0.24 mL, 2.08 mmol)及HATU (0.530 g, 1.39 mmol), 繼而添加(R)-2-氨基丙-1-醇(0.070 g, 1.04 mmol), 且在相同溫度下攪拌1小時。用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL x 2)萃取。合併有機萃取物, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由使用乙醚濕磨純化所獲得之粗物質, 得到呈灰白色固體狀之(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-異丙基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-426) (0.200 g, 69%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.68-8.67 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.55-8.53 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.51-8.49 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.34-8.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09-8.06 (dd, *J*=8.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.79-4.76 (t, *J*= 5.6 Hz, 1H), 4.12-4.08 (m, 1H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 1H), 1.45-1.44 (d, *J*=6.8 Hz, 6H), 1.19-1.18 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 417。

實例1.333. 合成(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-427)。



【1193】喹啉-7-甲酸甲酯(X-1865A1)。在室溫下於氮氣下向7-溴喹啉(5.0 g, 24.03 mmol)於DMSO (25 mL)中之攪拌溶液中依序添加甲醇(25 mL)及三甲胺(33 mL, 0.24 mmol)，且將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 10分鐘，繼而在室溫下於氮氣下依序添加1,3-雙(二苯基膦基)丙烷(1.98 g, 4.80 mmol)及Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.27 g, 1.20 mmol)。將所得反應混合物在帕爾高壓釜中在70°C下於220 psi CO氣體壓力下保持羧化16小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(500 mL)稀釋且用乙酸乙酯(250 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到粗物質，將其藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:9作為溶析液進行純化，得到呈棕色固體狀之喹啉-7-甲酸甲酯(X-1865A1) (5.0 g, 78%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 188.2。

【1194】7-(甲氧基羰基)喹啉1-氧化物(X-1865A2)。在0°C下於氮氣下向喹啉7-甲酸甲酯(X-1865A1) (5.0 g, 26.73 mmol)於DCM (100 mL)



中之攪拌溶液中逐份添加m-CPBA (9.7 g, 56.39 mmol), 且在室溫下攪拌反應混合物3小時。用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液鹼化反應混合物(pH約8-9)且用乙酸乙酯(200 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮, 得到粗物質。藉由使用乙酸乙酯與己烷之混合物(1:1; 20 mL × 3)濕磨純化所獲得之粗物質, 得到呈灰白色固體狀之7-(甲氧基羰基)喹啉1-氧化物(X-1865A2) (4.5 g, 82%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 204.2。

【1195】 2-氯喹啉-7-甲酸甲酯(X-1865A3)。在0°C下向7-(甲氧基羰基)喹啉1-氧化物(X-1865A2) (4.50 g, 22.16 mmol)於DMF-DCM混合物(1:1; 90 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加草醯氯(8.44 g, 66.48 mmol), 且在50°C下加熱反應混合物2小時。用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100 mL)淬滅反應混合物且用二氯甲烷(200 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮, 得到粗物質, 將其藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:9作為溶析液進行純化, 得到呈灰白色固體狀之2-氯喹啉-7-甲酸甲酯(X-1865A3) (1.8 g, 36%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 222.2。

【1196】 2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1865A4)。在室溫下於氮氣下向2-氯喹啉-7-甲酸甲酯(X-1865A3) (1.80 g, 8.14 mmol)於1,4-二噁烷-水混合物(9:1, 50 mL)中之攪拌溶液中依序添加(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(3.59 g, 18.94 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.59 g, 26.06 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘, 繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1.32 g, 1.62 mmol), 且在80°C下加熱所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫, 用水(200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(200 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮, 得到粗物質, 將其藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:4作為溶析液進行純化, 得到呈淺棕色固體狀

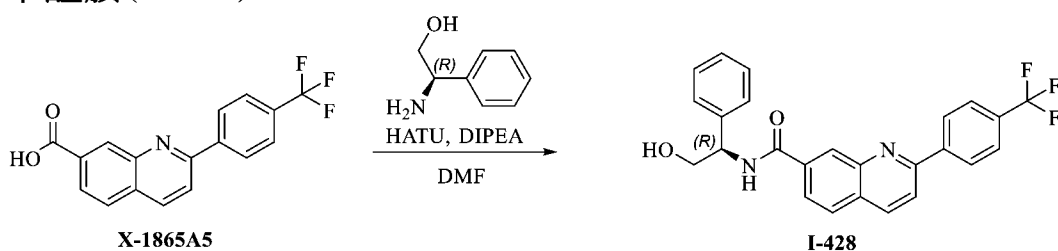
之2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1865A4**) (2.3 g, 85%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 332.3。

【1197】 2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**X-1865A5**)。在室溫下向2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1865A4**) (1.30 g, 3.92 mmol)於THF-水混合物(9:1; 20 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.680 g, 16.19 mmol)，且在60°C下攪拌所得混合物1小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物，用水(40 mL)稀釋所獲得之粗物質且用乙酸乙酯(40 mL x 2)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N HCl水溶液酸化水性部分(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在高真空下乾燥所獲得之固體，得到呈白色固體狀之2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**X-1865A5**) (1.0 g, 80%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 318.3。

【1198】 (R)-N-(1-羥基丙-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-427**)。在室溫下向2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**X-1865A5**) (0.220 g, 0.69 mmol)於DMF (4 mL)中之攪拌溶液中添加(R)-2-氨基丙-1-醇(0.200 g, 2.66 mmol)、DIPEA (0.42 mL, 2.35 mmol)及HATU (0.400 g, 1.11 mmol)，且在相同溫度下攪拌2小時。將反應混合物傾倒至冰水(100 mL)中，沈澱出固體產物，藉由過濾收集，在減壓下乾燥。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→2:3作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈白色固體狀之(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-427**) (0.070 g, 29%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.08-9.07 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 8.68-8.67 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.53-8.51 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.05-8.02 (dd, *J*=8.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.99-7.97 (d, *J*=8.0

Hz, 2H), 7.89-7.86 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.83-7.81 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.61-7.60 (d,  $J=4.4$  Hz, 1H), 4.79-4.76 (t,  $J=5.6$  Hz, 1H), 4.10-4.07 (m, 1H), 3.53-3.49 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H), 1.19-1.17 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H)。MS:  $[MH]^+$  375.4。

**實例1.334. 合成(R)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-428)。**

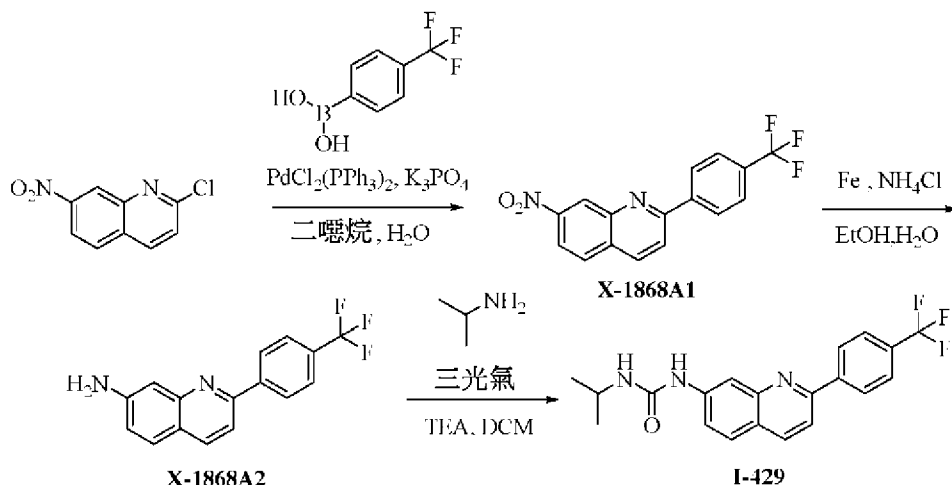


**【1199】** 上文實例1.333中揭示2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(X-1865A5)之合成。

**【1200】 (R)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-428)。** 在0°C下於氮氣下向2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(X-1865A5) (0.200 g, 0.63 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中依序添加DIPEA (0.244 g, 1.89 mmol)及HATU (0.359 g, 0.94 mmol)。在相同溫度下攪拌10分鐘後，添加(R)-2-氨基-2-苯基乙-1-醇(0.207 g, 0.94 mmol)且在室溫下繼續攪拌16小時。將反應混合物傾倒至冰水(100 mL)中，沈澱出固體產物，藉由過濾收集，在減壓下乾燥。用正戊烷(10 mL x 3)濕磨所得粗物質，在高真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之(R)-N-(2-羥基-1-苯基乙基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-428) (0.200 g, 72%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.15-9.13 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 9.10-9.09 (d,  $J=4.0$  Hz, 1H), 8.786-8.782 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 8.06-8.03 (dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz, 1H), 7.99-7.97 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.90-7.88 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.84-

7.82 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.63-7.62 (d,  $J=4.4$  Hz, 1H), 7.45-7.43 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 7.36-7.32 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.27-7.23 (m, 1H), 5.17-5.11 (m, 1H), 5.02-5.00 (t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H)。  
MS:  $[MH]^+$  437.4。

**實例1.335. 合成1-異丙基-3-(2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-基)脲(I-429)。**



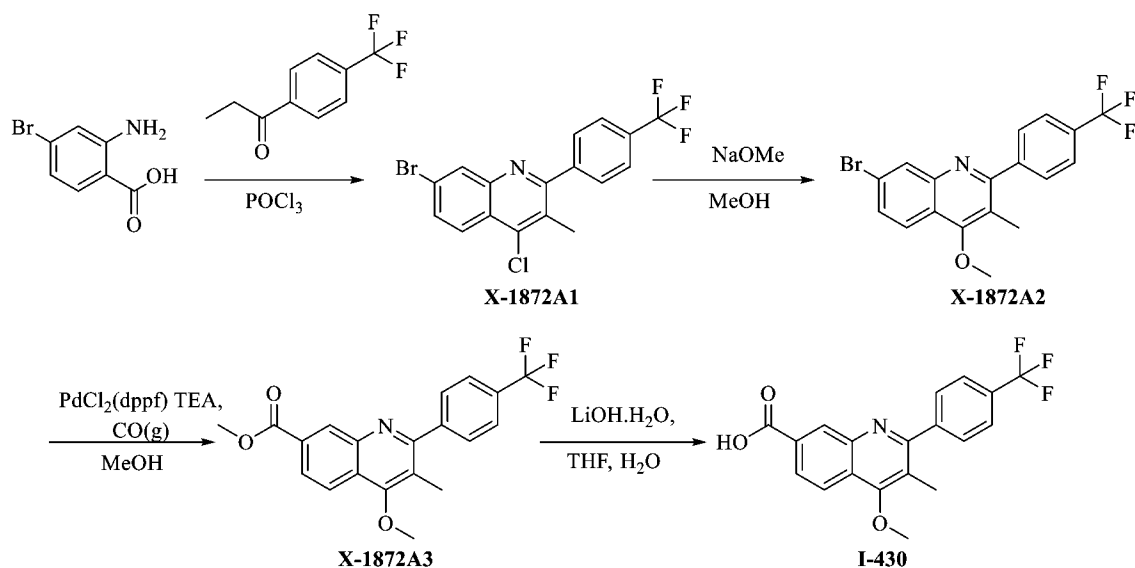
**【1201】 7-硝基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉(X-1868A1)。**在室溫下向2-氯-7-硝基喹啉(0.500 g, 2.40 mmol)於二噁烷-水混合物(3:1, 7.0 mL)中之攪拌溶液中依序添加(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(0.548 g, 2.88 mmol)及 $\text{K}_3\text{PO}_4$  (1.50 g, 7.21 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 30分鐘，繼而添加 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.843 g, 0.120 mmol)，且在 $100^\circ\text{C}$ 下加熱反應混合物1小時。冷卻至室溫後，用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL  $\times$  3)萃取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1  $\rightarrow$  1:9作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之7-硝基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉(X-1868A1) (0.800 g, 定量)。MS:  $[MH]^+$  319.3。

**【1202】 2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-胺(X-1868A2)。**在室溫下於氮氣下將Fe粉(0.704 g, 12.57 mmol)及 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0.662 g, 10.4 mmol)依序

添加至7-硝基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉(**X-1868A1**) (0.500 g, 1.57 mmol)於EtOH:水(10 mL)中之攪拌溶液中，且在90°C溫度下加熱所得懸浮液1小時。冷卻至室溫後，經矽藻土過濾反應混合物，用水(50 mL)稀釋濾液且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-胺(**X-1868A2**) (0.390 g, 86%)，其足夠純而未經進一步純化即進行下一步驟。MS: [MH]<sup>+</sup> 289.2。

**【1203】 1-異丙基-3-(2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-基)脲(I-429)。**  
在0°C下於氮氣下向2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-胺(**X-1868A2**) (0.350 g, 1.21 mmol)於DCM (10.0 mL)中之攪拌溶液中依序添加三乙胺(0.613 g, 6.07 mmol)及三光氣(0.216 g, 0.729 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物4小時。用水(30 mL)稀釋反應混合物且用DCM (50 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由C<sup>18</sup>矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1→6:4作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之1-異丙基-3-(2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-基)脲(**I-429**) (0.240 g, 53%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.23 (s, 1H), 8.48-8.46 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.36-8.34 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.284-8.281 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.02-8.00 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.90-7.85 (m, 3H), 7.57-7.54 (dd, *J*=8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.54-6.52 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.86-3.77 (m, 1H), 1.14-1.12 (d, *J*=6.8 Hz, 6H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 374.4。

**實例1.336. 合成4-甲氧基-3-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-430)。**



【1204】 7-溴-4-氯-3-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉 (X-1872A1)。在0°C下於氮氣下經由加料漏斗將POCl<sub>3</sub> (50 ml)逐滴添加至1-(4-(三氟甲基)苯基)丙-1-酮(5.0 g, 24.75 mmol)及甲基2-胺基-4-溴苯甲酸(8.0 g, 37.12 mmol)之混合物中。POCl<sub>3</sub>添加完成後，使反應混合物緩慢回流且在80°C下繼續加熱16小時。冷卻至室溫後，用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液緩慢淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:9作為梯度純化粗產物，得到呈棕色固體狀之7-溴-4-氯-3-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉 (X-1872A1) (3.5 g, 35%)。MS: [MH]<sup>+</sup>400.3/[MH+2]<sup>+</sup>402.2。

【1205】 7-溴-4-甲氧基-3-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉 (X-1872A2)。向7-溴-4-氯-3-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉 (X-1872A1) (3.0 g, 75.20 mmol)於MeOH (50 mL)中之攪拌溶液中添加甲醇鈉(1.62 g, 30.08 mmol)，且在85°C下加熱所得混合物16小時。冷卻至室溫後，直接濃縮反應混合物，此後用水(50 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得

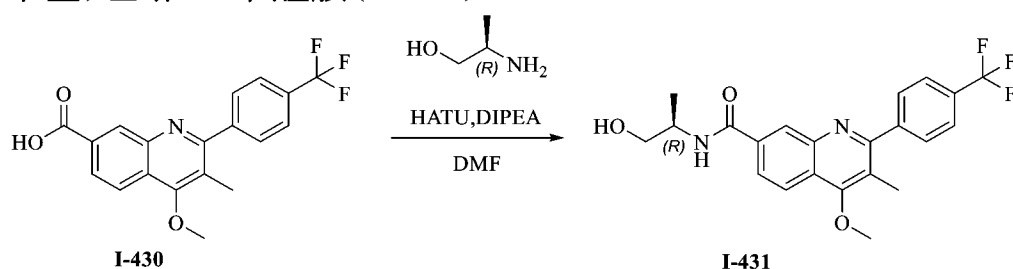
到呈灰白色固體狀之甲基7-溴-4-甲氧基-3-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉(**X-1872A2**) (1.5 g, 50%)。MS: [MH]<sup>+</sup>396.3/[MH+2]<sup>+</sup>398.3。

【1206】 4-甲氧基-3-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1872A3**)。在室溫下於氮氣下向甲基7-溴-4-甲氧基-3-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉(**X-1872A2**) (0.400 g, 1.01 mmol)於MeOH (6 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (1.02 g, 10.12 mmol)。將反應混合物脫氣[用CO<sub>(g)</sub>吹掃] 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)DCM (0.165 g, 0.202 mmol)，在80°C下於CO<sub>(g)</sub>下加熱反應混合物2小時。冷卻至室溫後，用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(150 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。將分離之粗物質與相同方式製備之另外兩個批次(0.400 g)合併，且藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→2:8作為梯度純化合併之粗產物，得到呈白色固體狀之4-甲氧基-3-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1872A3**) (1.0 g, 87%)。MS: [MH]<sup>+</sup>376.3。

【1207】 4-甲氧基-3-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-430**)。在室溫下向4-甲氧基-3-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1872A1**) (0.500 g, 1.33 mmol)於THF-水混合物(3:1; 5.5 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.167 g, 3.99 mmol)，且在70°C下攪拌所得混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物，用水稀釋粗物質且用1N HCl水溶液酸化水性部分(pH約2-3)，且藉由過濾收集所得沈澱物。使用正戊烷濕磨粗產物，得到呈灰白色之4-甲氧基-3-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-430**) (0.450g, 93%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.41-13.36 (br, 1H), 8.557-8.555 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 8.22-8.19 (d, *J*=8.8

Hz, 1H), 8.12-8.09 (dd,  $J=8.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.90 (s, 4H), 4.04 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。MS:  $[MH]^+$  362.3。

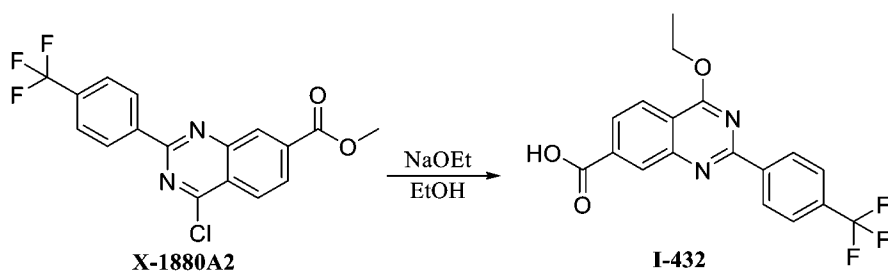
**實例1.337. 合成(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-3-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-431)。**



**【1208】** 在 $0^{\circ}\text{C}$ 下於氮氣下向4-甲氧基-3-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-430) (0.250g, 0.692 mmol)於DMF (3.5 mL)中之攪拌溶液中依序添加DIPEA (0.357g, 2.76 mmol)及HATU (0.394 g, 10.38 mmol)。在相同溫度下攪拌30分鐘後，在 $0^{\circ}\text{C}$ 下添加(R)-2-胺基丙-1-醇 (0.155 g, 2.07 mmol)，且在室溫下攪拌所得反應混合物48小時。反應完成後，將反應混合物緩慢傾倒於冰水(100 mL)中，過濾所獲得之沈澱物且用水(100 mL)洗滌殘餘物。在高真空下乾燥固體沈澱物，得到呈灰白色固體狀之(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-3-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-431) (0.230 g, 79%)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.60-8.59 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 8.45-8.43 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.17-8.15 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.08-8.05 (dd,  $J=8.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.92-7.88 (m, 4H), 4.78-4.75 (t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 4.04 (s, 3H) 3.53-3.48 (m, 1H), 3.41-3.34, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.17-1.16 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H)；MS:  $[MH]^+$  419.4。掌性HPLC：100%。

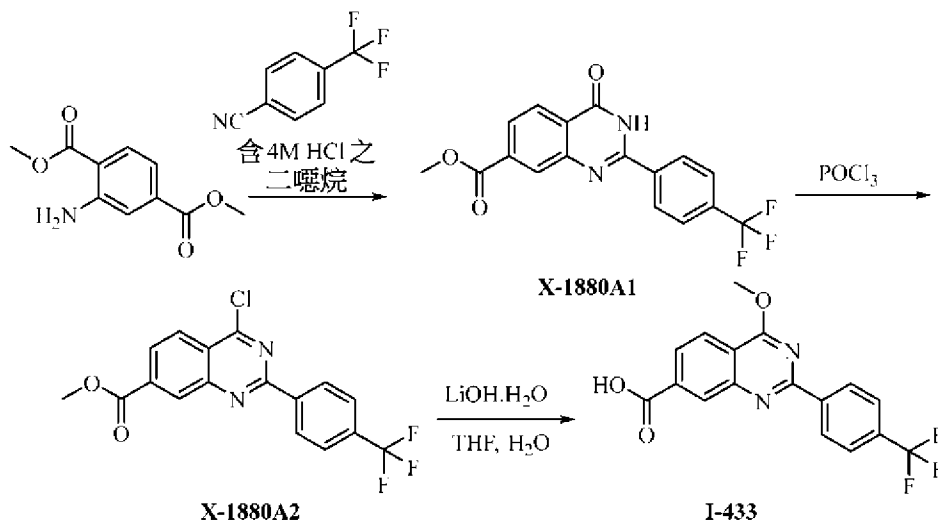
**實例1.338. 合成4-乙氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-432)。**





【1209】 在0℃下於氮氣下向4-氯-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(**X-1880A2**) (0.200 g, 0.56 mmol)於乙醇(7 mL)中之攪拌溶液中添加NaOEt (0.074 g, 1.09 mmol), 且在80℃下攪拌2小時。在減壓下濃縮反應混合物, 用1N HCl水溶液酸化所獲得之粗物質(pH約2-3), 且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析, 使用乙腈-水 = 0:1→4:6作為梯度純化所獲得之粗物質, 得到呈黃色固體狀之4-乙氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-432**) (0.100 g, 57%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.69 (br. s, 1H), 8.70-8.68 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.47-8.46 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.13-8.11 (dd, *J*=1.6 Hz, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.93-7.91 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.80-4.75 (m, 2H), 1.55-1.51 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 363.4

實例1.339. 合成4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-433**)。



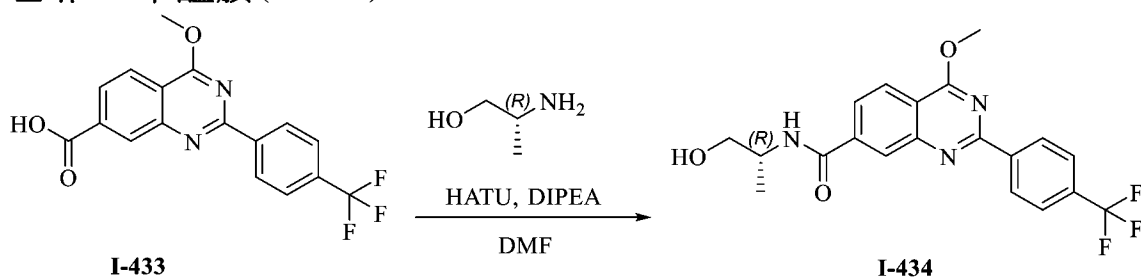
【1210】 4-側氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氫喹啉-7-甲酸甲酯(X-1880A1)。在壓力小瓶中於室溫下將4-(三氟甲基)苯甲腈(0.440 g, 2.63 mmol)添加至2-胺基對苯二甲酸二甲酯(0.500 g, 2.39 mmol)於含4M HCl之1,4-二噁烷(8 mL)中之攪拌懸浮液中，且在110°C下加熱所得混合物16小時。冷卻至室溫後，將反應混合物緩慢傾倒至冰水(100 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之4-側氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氫喹啉-7-甲酸甲酯(X-1880A1) (0.480 g, 69%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 349.30。

【1211】 4-氯-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1880A2)。將4-側氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氫喹啉-7-甲酸甲酯(X-1880A1) (0.500g, 1.43 mmol)於POCl<sub>3</sub> (10 mL)中之溶液在120°C下加熱16小時。冷卻至室溫後，將反應混合物緩慢傾倒於冰水(200 mL)中，藉由緩慢添加飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液鹼化(pH約7-8)且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:9作為梯度純化粗產物，得到呈白色固體狀之4-氯-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1880A2) (0.320 g, 60%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 367.28。

【1212】 4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-433)。在室溫下向4-氯-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1880A2) (0.200 g, 0.54 mmol)於THF-甲醇-水混合物(2:2:1; 5.0 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.127 g, 3.03 mmol)。在70°C下攪拌反應混合物2小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物且用1N HCl水溶液酸化(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液

之pH變為中性(pH約6-7)。在減壓下乾燥所獲得之固體且藉由(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈:水 = 0:1→3:7作為梯度純化所得粗物質，得到呈灰白色固體狀之4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-433**) (0.050 g, 26%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.74-8.72 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.15-8.13 (dd, *J*=1.2及8.4 Hz, 1H), 7.95-7.92 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.30 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 349.33。

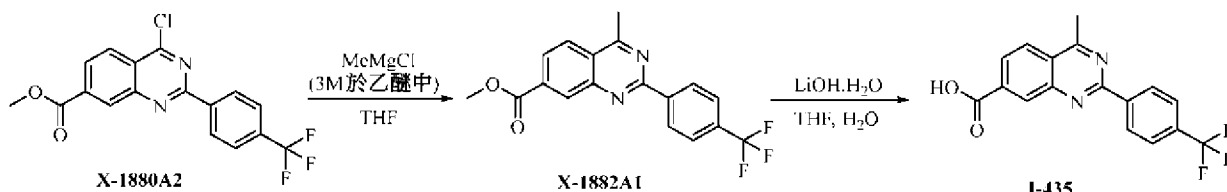
**實例1.340. 合成(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-434)。**



**【1213】** 在0°C下於氮氣下向4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-433**) (0.400 g, 1.19 mmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中依序添加DIPEA (0.444 g, 3.44 mmol)及HATU (0.873 g, 2.29 mmol)。在相同溫度下攪拌10分鐘後，將(R)-2-氨基丙-1-醇(0.172 g, 2.29 mmol)添加至反應溶液中，且在室溫下繼續攪拌16小時。將反應混合物緩慢傾倒至冰水(200 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在真空中濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析，使用乙腈:水 = 0:1→4:6作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈灰白色固體狀之(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-434**) (0.250 g, 53%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.75-8.73 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.58-8.56 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.26-8.24 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.10-8.08 (dd, *J*=1.6, 8.4 Hz, 1H),

7.97-7.95 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 4.80-4.77 (t,  $J=6.0, 5.6$  Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.41-3.33 (m, 1H), 1.19-1.17 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H) MS:  $[MH]^+$  406.4。

**實例1.341. 合成4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-435)。**

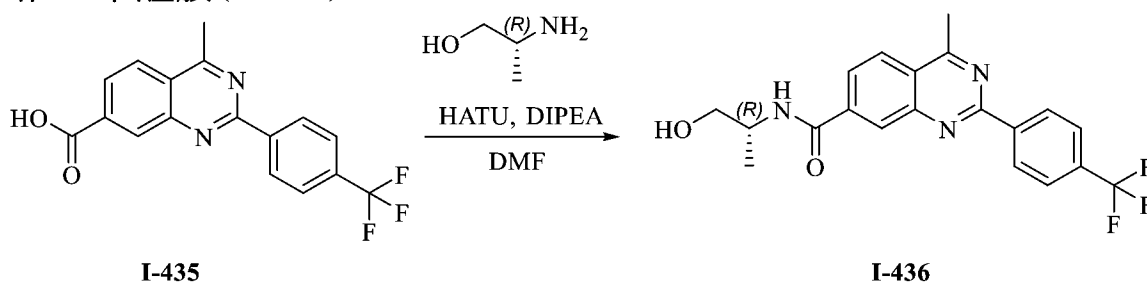


**【1214】 4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1882A1)。**在室溫下向4-氯-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1880A2) (0.650 g, 1.77 mmol)於無水THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加乙醯丙酮鐵(III) (0.087 g, 0.24 mmol)。在 $-10^{\circ}\text{C}$ 下冷卻反應混合物，且在相同溫度下添加溴化甲基鎂(3.0M，於乙醚中) (0.024 g, 12.43 mmol)，且在 $-10^{\circ}\text{C}$ 下攪拌反應混合物15分鐘。用飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液(100 mL)淬滅反應混合物且用乙酸乙酯(100 mL x 2)萃取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 $\rightarrow$ 3:7作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1882A1) (0.350 g, 74%)。MS:  $[MH]^+$  347.32。

**【1215】 4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(I-435)。**在室溫下向4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸甲酯(X-1882A1) (0.350 g, 1.01 mmol)於THF-水混合物(3:1；5.0 mL)中之攪拌溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.127 g, 3.03 mmol)。在 $70^{\circ}\text{C}$ 下攪拌反應混合物2小時。冷卻至室溫後，在減壓下濃縮反應混合物，用水(40 mL)稀釋所獲得之粗物質且用乙酸乙酯(40 mL x 2)萃取以移除不需要之有機雜質。用1N

HCl水溶液酸化水性部分(pH約2-3)且藉由過濾收集所得沈澱物。用冷水洗滌粗殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)。在減壓下乾燥所獲得之固體，得到呈灰白色固體狀之4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲酸(**I-435**) (0.280 g, 75%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13.85 (bs, 1H), 8.76-8.74 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.55 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 8.42-8.39 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.19-8.16 (dd, *J*=1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 333.3。

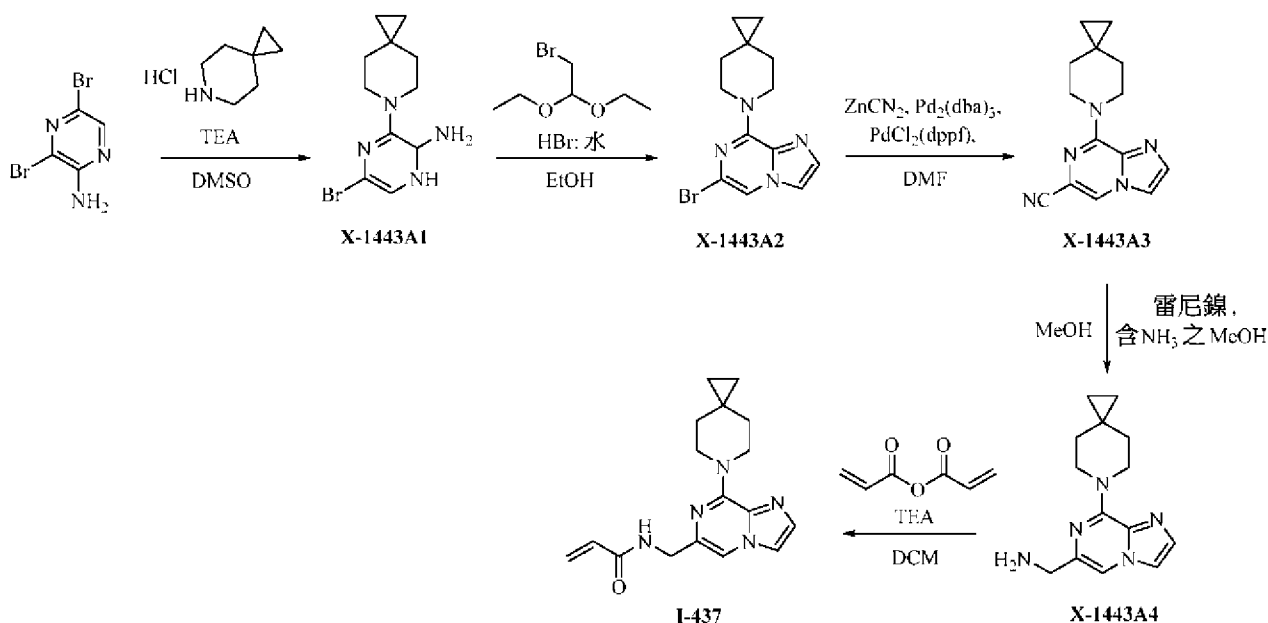
**實例1.342. 合成(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(I-436)。**



**【1216】** 以與上文對於(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲氧基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-434**)所述之程序類似之方式合成以下化合物：

(R)-N-(1-羥基丙-2-基)-4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲醯胺(**I-436**) (0.150 g, 65%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.77-8.75 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.62-8.59 (m, 2H), 8.41-8.39 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.15-8.12 (dd, *J*=1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.97-7.95 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.81-7.78 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.44-3.33 (m, 1H), 3.061 (s, 3H), 1.22-1.28 (t, *J*=11.6 Hz, 3H)；MS: [MH]<sup>+</sup> 390.4。

**實例1.343. 合成N-((8-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-437)。**



【1217】 5-溴-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-1,2-二氫吡嗪-2-胺 (X-1443A1)。在室溫下於氮氣下向3,5-二溴吡嗪-2-胺(5.6 g, 22.40 mmol)於DMSO (25 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (9.8 mL, 167.20 mmol)及6-氮雜螺[2.5]辛烷(3.3 g, 22.40 mmol)，且在120°C下攪拌所得混合物16小時。將反應混合物緩慢傾倒至冰水(150 mL)中，沈澱出固體產物，藉由過濾收集，在減壓下乾燥，得到呈黃色固體狀之5-溴-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-1,2-二氫吡嗪-2-胺(X-1443A1) (4.5 g, 71%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 283.0/[MH+2]<sup>+</sup> 284.9。

【1218】 6-溴-8-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪 (X-1443A2)。在室溫下於氮氣下向5-溴-3-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-1,2-二氫吡嗪-2-胺(X-1443A1) (1.1 g, 3.87 mmol)於乙醇(10 mL)中之攪拌溶液中添加2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(1.51 g, 7.74 mmol)，在0°C下添加含HBr之H<sub>2</sub>O (48%) (2.19 g, 27.09 mmol)，且在80°C下加熱所得混合物3小時。將反應混合物冷卻至室溫，緩慢傾倒至水(100 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾

燥且在減壓下濃縮。進行另外3個相同批次(1.1 g)且一起完成處理。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:9作為梯度純化粗產物，得到呈棕色固體狀之6-溴-8-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(**X-1443A2**) (0.800 g, 17%)。MS:  $[MH]^+$  306.9  $[M+H]^+$  /  $[M+2H]^+$  308.8

【1219】 8-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(**X-1443A3**)。在室溫下於氮氣下向6-溴-8-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(**X-1443A2**) (0.600 g, 1.96 mmol)於DMF (6 mL)中之攪拌溶液中添加氰化鋅(0.690 g, 5.88 mmol)。將反應混合物脫氣(藉由吹掃氮氣) 30分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.071 g, 0.098 mmol)及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.089g, 0.098 mmol)，且在120°C下於微波照射下加熱所得混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，緩慢傾倒至水(120 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→3:7作為梯度純化粗產物，得到呈棕色固體狀之8-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(**X-1443A3**) (0.200 g, 40%)。MS:  $[MH]^+$  253.80。

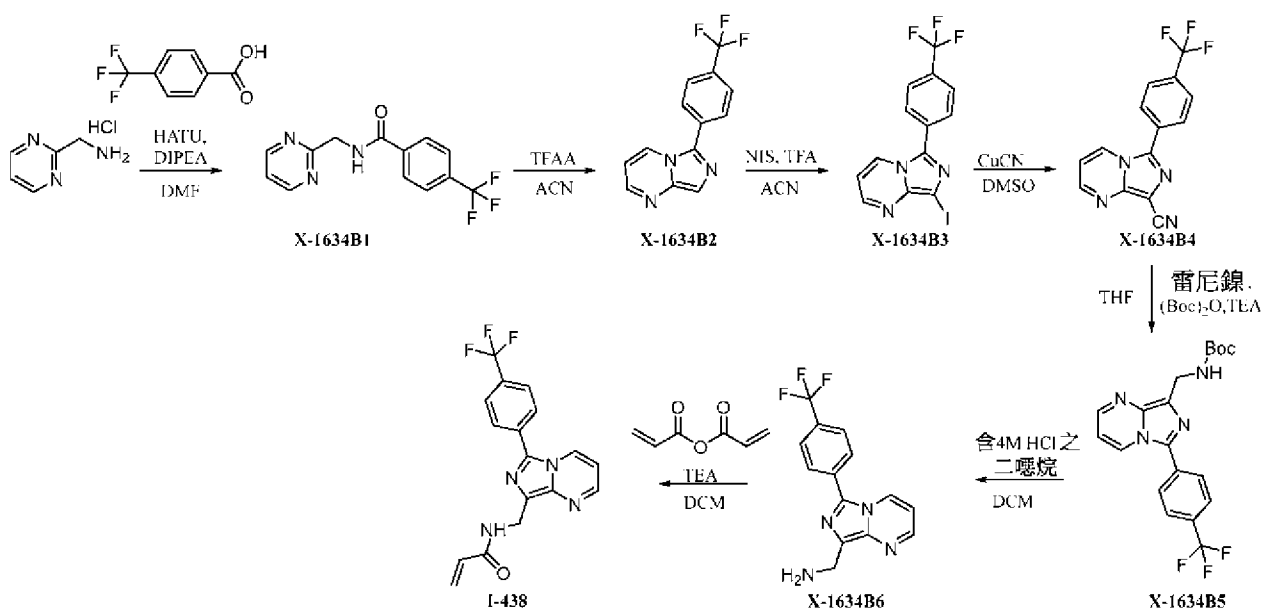
【1220】 (8-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1443A4**)。在室溫下向8-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-甲腈(**X-1443A3**) (0.200 g, 0.79 mmol)於THF (8 mL)中之攪拌溶液中添加雷尼鎳(約0.150 g)及含氨之MeOH (4 mL)，且在帕爾高壓釜中在70°C下於200 psi下氫化所得混合物3小時。將反應混合物冷卻至室溫，經矽藻土床過濾，用MeOH (50mL x 2)洗滌該床，且在減壓下濃縮所收集之濾液，得到呈黃色黏性固體狀之(8-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-

基)甲胺(**X-1443A4**) [0.200 g, (粗製)]。MS: [MH]<sup>+</sup> 258.10。

**【1221】 N-((8-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-437)**。在0°C下於氮氣下向(8-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲胺(**X-1443A4**) (0.200 g, 0.77 mmol)於DCM (8 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (0.157 g, 1.55 mmol), 繼而添加丙烯酸酐 (0.117 g, 0.92 mmol), 且在相同溫度下攪拌反應混合物30分鐘。將反應混合物緩慢傾倒至水(50 mL)中且用DCM (50 mL × 3)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機萃取物, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由逆相(C-18)矽膠管柱層析, 使用乙腈-水 = 0:1→3:7作為梯度純化所得粗物質, 得到呈灰白色固體狀之N-((8-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(**I-437**) (0.070 g, 29%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.54 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.35-6.28 (m, 1H), 6.14-6.09 (dd, *J*=16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.64-5.61 (dd, *J*=10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.26 (brs, 4H), 4.21-4.19 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 1.43-1.40 (t, *J*=5.2 Hz, 4H), 0.36 (s, 4H); MS: [MH]<sup>+</sup> 312.21。

**實例1.344. 合成N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-基)甲基)丙烯醯胺(I-438)。**





**【1222】 N-(咪啉-2-基甲基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(X-1634B1)。**

在室溫下向4-(三氟甲基)苯甲酸(4.0 g, 21 mmol)於DMF (15 mL)中之攪拌溶液中添加 DIPEA (8.14 g, 63 mmol)及HATU (11.9 g, 31.5 mmol)。攪拌30分鐘後，在相同溫度下添加咪啉-2-基甲胺(3.07 g, 21.0 mmol)。用水(500 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(500 mL x 2)萃取。合併有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:0作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈黃色固體狀之N-(咪啉-2-基甲基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(X-1634B1) (3.5 g, 60%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 281.9。

**【1223】 6-(4-(三氟甲基)苯基)咪啉并[1,5-a]咪啉(X-1634B2)。**

在0°C下向N-(咪啉-2-基甲基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺(X-1634B1) (4.5 g, 14.2 mmol)於ACN (10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TFAA (4 mL, 21.3 mmol)，且在室溫下攪拌30分鐘。在減壓下濃縮反應混合物且藉由使用正戊烷純化所獲得之粗產物，得到呈無色油狀之6-(4-(三氟甲基)苯基)咪啉并[1,5-a]咪啉(X-1634B2) (4.0 g, 95%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 263.93。

【1224】 8-碘-6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶(X-1634B3)。在0°C下於氮氣下向6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶(X-1634B2) (3.5 g, 12.5 mmol)於ACN (10 mL)中之攪拌溶液中逐份添加NIS (3.29 g, 14.6 mmol)且添加TFA (0.30 g, 2.6 mmol)，在室溫下攪拌所得混合物15分鐘，用NaHSO<sub>4</sub>溶液(500 mL)稀釋且用乙酸乙酯(500 mL x 2)萃取。合併有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:0作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈黃色固體狀之8-碘-6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶(X-1634B3) (3.5 g, 68%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 389.9。

【1225】 6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈(X-1634B4)。在室溫下於氮氣下向8-碘-6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶(X-1634B4) (3.5 g, 8.99 mmol)於DMSO (10 mL)中之攪拌溶液中添加CuCN (1.21 g, 13.4 mmol)，且在150°C下攪拌所得混合物1小時。冷卻至室溫後，將反應混合物傾倒至水(200 mL)中且用乙酸乙酯(500 mL x 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→7:3作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈黃色固體狀之6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈(X-1634B4) (2.5 g, 96%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 288.9。

【1226】 ((6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(X-1634B5)。在室溫下於氮氣下向6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-甲腈(X-1634B4) (1.0 g, 3.47 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加活性雷尼鎳(1.0 g)、Boc酸酐(1.51 g, 6.94 mmol)及TEA (1.75g, 17.35 mmol)，且在帕爾高壓釜中在相同溫度下於200 psi下

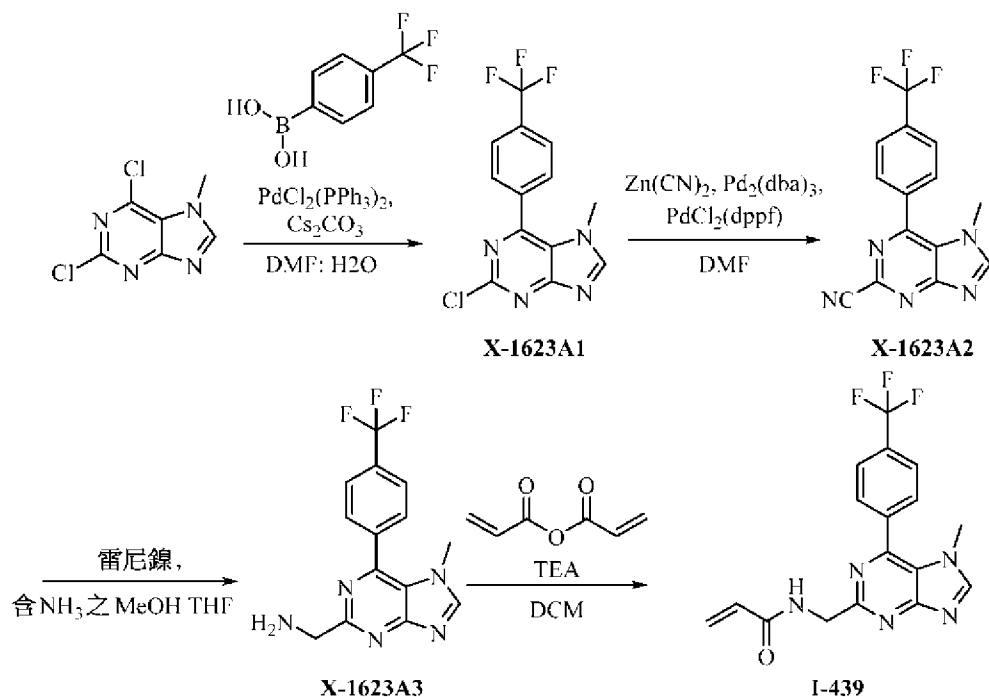
氫化所得混合物16小時。經矽藻土床過濾反應混合物，用MeOH (100 mL)洗滌該床，且在減壓下濃縮所收集之濾液。藉由矽膠急驟管柱層析，使用甲醇-二氯甲烷 = 0:1→2:8 純化粗產物，得到呈無色油狀之((6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1634B5**) [0.500 g, 42%]。MS: [MH]<sup>+</sup> 393.01。

【1227】 (6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-基)甲胺(**X-1634B6**)。在0°C下向((6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1634B5**) (0.400 g, 1.15 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加含4M HCl之二噁烷(5 mL)，且在室溫下攪拌2小時。在減壓下濃縮反應混合物且藉由使用正戊烷純化所獲得之粗產物，得到呈白色固體狀之(6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-基)甲胺(**X-1634B6**) [0.4 g, 定量]。MS: [MH]<sup>+</sup> 294.9

【1228】 N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-基)甲基)丙烯醯胺(**I-438**)。在0°C溫度下於氮氣下將丙烯酸酐(0.179 g, 1.36 mmol)添加至(6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-基)甲胺(**X-1634B6**) (0.400 g, 1.36 mmol)及三乙胺(0.412 g, 4.08 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中。在相同溫度下攪拌反應混合物30分鐘。將反應混合物傾倒於水(50 mL)中且用DCM (50 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:0 純化粗產物，得到呈白色固體狀之N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-基)甲基)丙烯醯胺(**I-438**) (0.12 g, 25%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.96-8.94 (dd, *J*=7.2, 1.6 Hz, 1H), 8.51-8.50 (m, 1H), 8.31-8.29 (dd, *J*=3.6, 1.6 Hz, 1H), 8.13-8.10 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.92-

7.90 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 6.91-6.88 (m, 1H), 6.33-6.26 (m, 1H), 6.14-6.09 (dd,  $J=17.2, 2.4$  Hz, 1H), 5.59-5.56 (dd,  $J=10.0, 2.0$  Hz, 1H), 4.72-4.71 (d,  $J=5.2$  Hz, 2H)。MS:  $[MH]^+$  346.9。

**實例1.345. 合成N-((7-甲基-6-(4-(三氟甲基)苯基)-7H-嘌呤-2-基)甲基)丙烯醯胺(I-439)。**

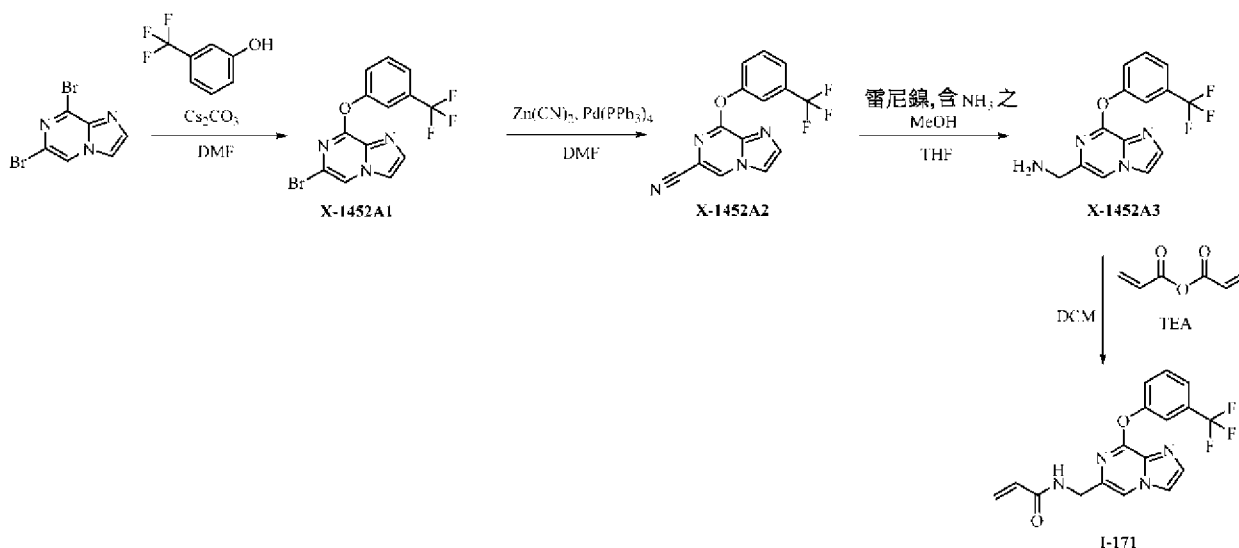


**【1229】** 以與下文對於N-((4-(4-(三氟甲基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基)甲基)丙烯醯胺(**I-450**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

N-((7-甲基-6-(4-(三氟甲基)苯基)-7H-嘌呤-2-基)甲基)丙烯醯胺(**I-439**) (0.100 g, 56%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.76-8.71 (m, 2H), 7.98 (brs, 4H), 6.46-6.40 (m, 1H), 6.16-6.11 (d,  $J=16.8$  Hz, 1H), 5.66-5.63 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 4.70-4.69 (d,  $J=5.2$  Hz, 2H), 3.61 (s, 3H)。MS:  $[MH]^+$  362.0

**實例1.346. 合成N-((8-(3-(三氟甲基)苯氧基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲**

## 基)丙烯醯胺(I-171)。



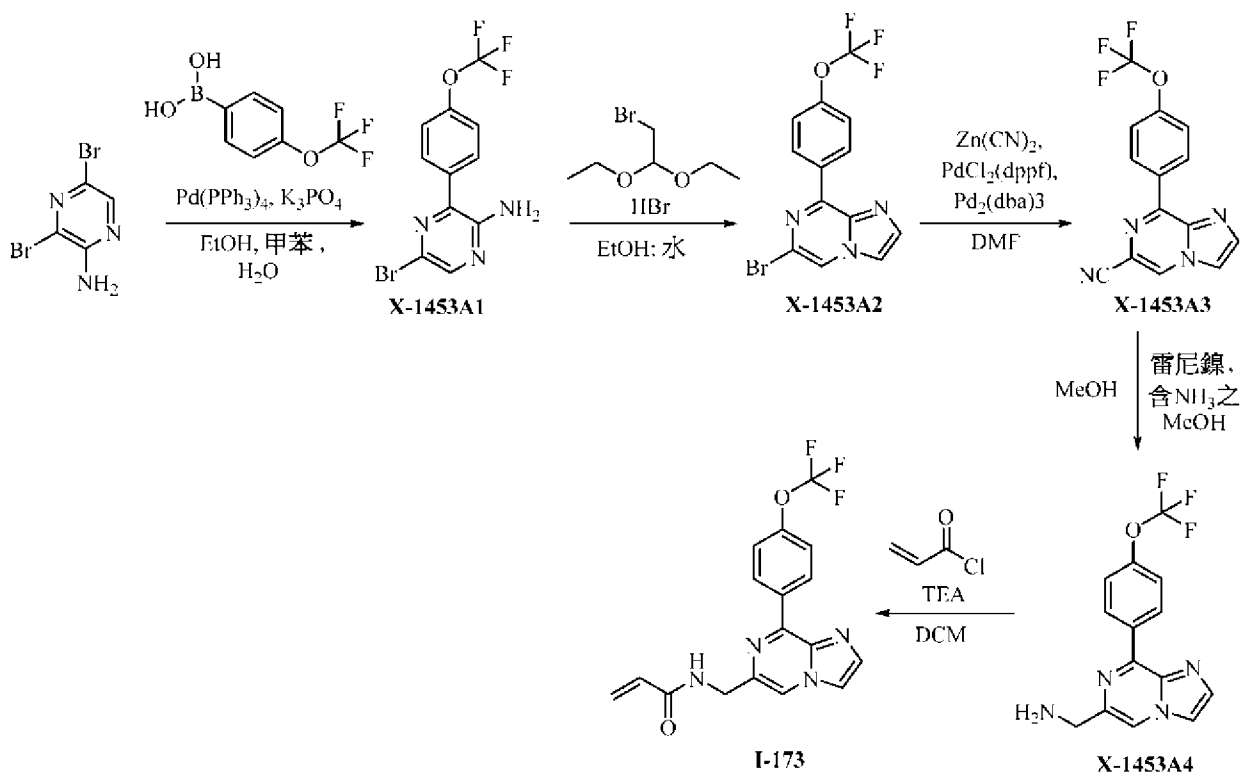
【1230】 6-溴-8-(3-(三氟甲基)苯氧基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1452A1)。在室溫下於氮氣下向6,8-二溴咪唑并[1,2-a]吡嗪(1.5 g, 5.41 mmol)於DMF(15 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸銨(4.5 g, 13.53 mmol)及3-(三氟甲基)苯酚(1.0 g, 6.10 mmol)，且在90°C下攪拌所得混合物16小時。將反應混合物緩慢傾倒至冰水(150 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 → 1:0作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之6-溴-8-(3-(三氟甲基)苯氧基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1452A1)(1.0 g, 51%)。MS: [MH]<sup>+</sup>357.7, MS: [MH]<sup>+</sup>2359.9

【1231】 N-((8-(3-(三氟甲基)苯氧基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-171)。以與上文對於N-((8-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-437)所述之程序類似之方式，以6-溴-8-(3-(三氟甲基)苯氧基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1452A1)起始來準備剩餘步

驟：

N-((8-(3-(三氟甲基)苯氧基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺 (**I-171**) (0.050 g, 14%), 呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.59 (m, 1H), 8.24-8.21 (d, *J*=10.8 Hz, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.72-7.66 (m, 3H), 6.28-6.22 (m, 1H), 6.12- 6.07 (dd, *J*=17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.63-5.60 (dd, *J*=10.0, 1.6 Hz, 1H), 4.18-4.16 (d, *J*= 5.6 Hz, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 363.2

**實例1.347. 合成N-((8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-173)。**



**【1232】 5-溴-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡嗪-2-胺(X-1453A1)。**在室溫下於氮氣下向3,5-二溴吡嗪-2-胺(3.0 g, 11.85 mmol)於甲苯-乙醇-水混合物(7:2:1 ; 30 mL)中之攪拌溶液中添加磷酸鉀(7.50 g, 35.57 mmol)及(4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸(2.93 g, 14.20 mmol)。將所得混合物脫氣(用氮氣吹掃) 40分鐘，繼而添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.412 g, 0.35 mmol)且在100°C下加熱所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(200L)稀釋且

用乙酸乙酯(300 mL × 3)萃取。用鹽水(200 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷：0:1→2:8作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之5-溴-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡嗪-2-胺 (**X-1453A1**) (2.8 g, 99%)。MS: [MH]<sup>+</sup>333.9, MS: [MH]<sup>+2</sup> 335.8

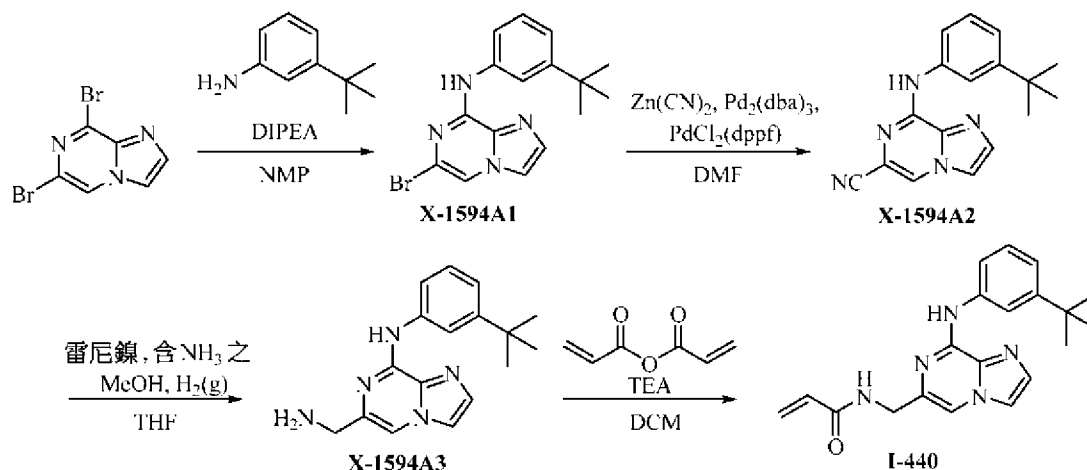
**【1233】 6-溴-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪 (X-1453A2)**。在室溫下於氮氣下向5-溴-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡嗪-2-胺 (**X-1453A1**) (3.0 g, 9.03 mmol)於乙醇(5 mL)中之攪拌溶液中添加2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(3.05 g, 18.07 mmol)，在0°C下添加HBr (47%，於H<sub>2</sub>O中) (5.12 g, 63.21 mmol)，且在80°C下加熱所得混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，緩慢傾倒至水(100 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:0作為梯度純化粗產物，得到呈棕色固體狀之6-溴-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(**X-1453A2**) (1.9 g, 59%)。MS: [MH]<sup>+</sup>357.9, MS: [MH]<sup>+2</sup> 359.9

**【1234】 N-((8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺 (I-173)**。以與上文對於N-((8-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(**I-437**)所述之程序類似之方式，以6-溴-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(**X-1453A2**)起始來準備剩餘步驟。

**【1235】 N-((8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺 (I-173)** (0.050 g, 10%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.93-8.91 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 8.79 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.27

(s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.58-7.56 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 6.33-6.30 (m, 1H), 6.17-6.13 (d,  $J=17.2$  Hz, 1H), 5.67-5.64 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 4.53-4.51 (d,  $J=5.6$  Hz, 2H)。MS:  $[MH]^+$  363.0

**實例1.348. 合成N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)甲基)丙烯醯胺(I-440)。**

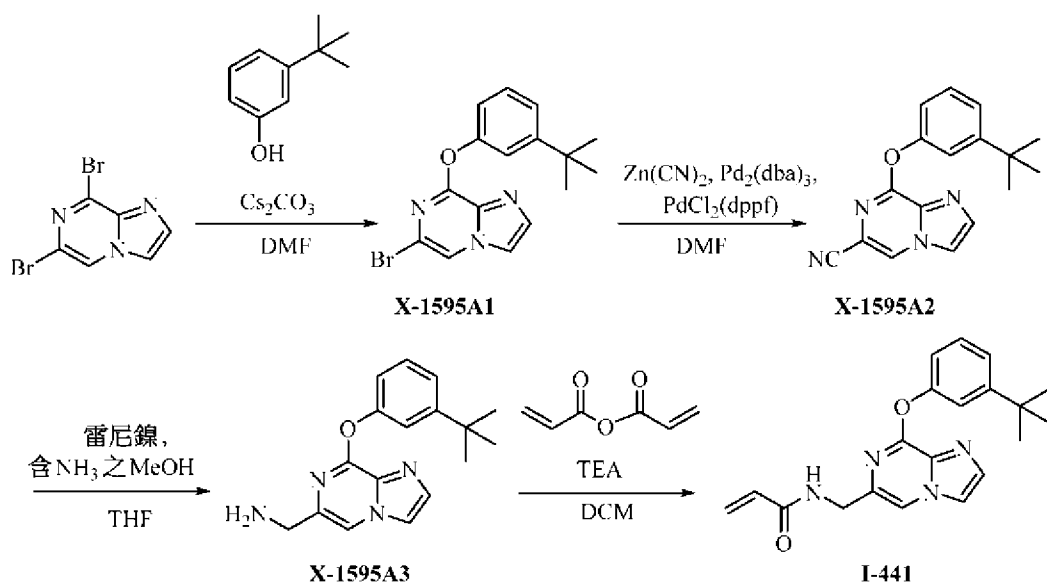


**【1236】** 以與上文對於N-((8-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-437)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)甲基)丙烯醯胺(I-440) (0.070 g, 17%)，呈灰白色固體狀。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.48 (s, 1H), 8.60-8.57 (t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92-7.89 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.22-7.18 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.03-7.01 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.36-6.29 (m, 1H), 6.17-6.12 (dd,  $J=17.2, 2.4$  Hz, 1H), 5.65-5.62 (dd,  $J=10.2, 2.4$  Hz, 1H), 4.31-4.30 (d,  $J=5.6$  Hz, 2H), 1.28 (s, 9H)。MS:  $[MH]^+$  349.9。

**實例1.349. 合成N-((8-(3-(三級丁基)苯氧基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-441)。**

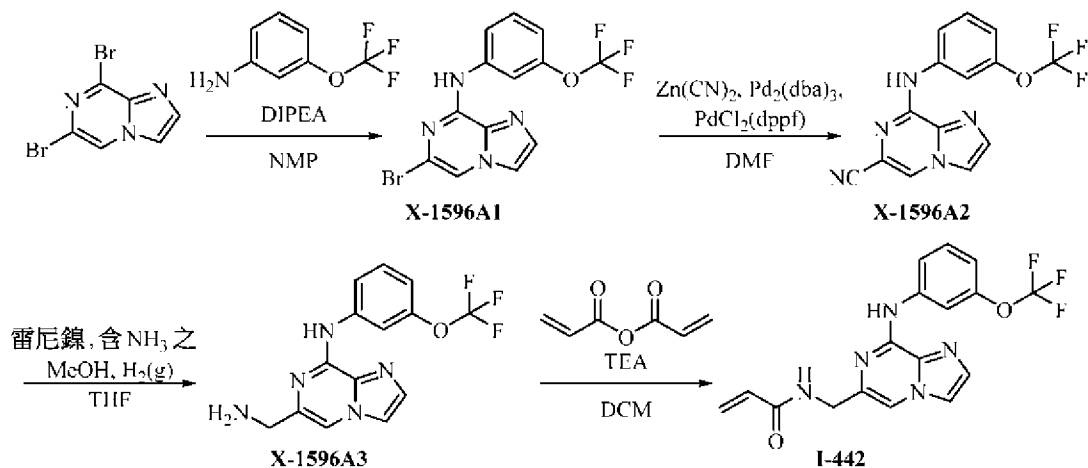




【1237】 以與上文對於6-溴-8-(3-(三氟甲基)苯氧基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(**X-1452A1**) (對於步驟-1)及N-((8-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(**I-437**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

N-((8-(3-(三級丁基)苯氧基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(**I-441**) (0.030 g, 7%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.58-8.56 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.19-8.18 (dd, *J*=4.8 Hz, 5.2 Hz, 2H), 7.734-7.732 (d, *J*=0.8 Hz, 1H) 7.38-7.34 (t *J*=8.0 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.13- 7.11 (dd, *J*=1.2 Hz, 7.6 Hz, 1H), 6.28-6.22 (m, 1H), 6.12-6.07 (dd, *J*=2.0 Hz, 17.2 Hz, 1H), 5.63-5.60 (dd, *J*=10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.17-4.16 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 1.29 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 351.1。

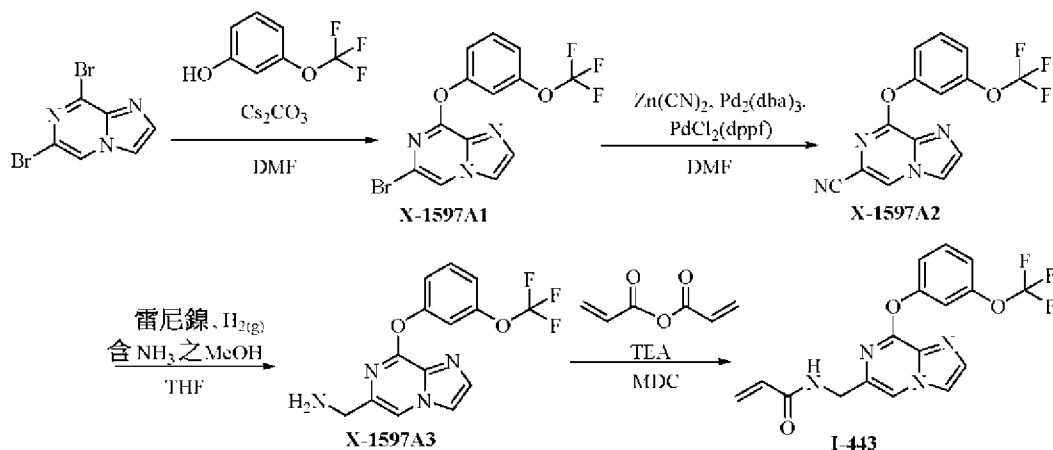
**實例1.350.** 合成N-((8-((3-(三氟甲氧基)苯基)胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(**I-442**)。



【1238】 以與上文對於N-((8-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(**I-437**)所述之程序類似之方式製備以下化合物。

【1239】 N-((8-((3-(三氟甲氧基)苯基)胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(**I-442**) (0.022 g, 15%)，呈灰白色固體狀。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.99 (s, 1H), 8.62-8.60 (t,  $J=5.6$  Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.10-8.08 (dd,  $J=8.4, 1.2$  Hz, 1H), 8.045-8.043 (d,  $J=0.8$  Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.643-7.641 (d,  $J=0.8$  Hz, 1H), 7.41-7.37 (t,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.95-6.93 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.36-6.29 (m, 1H), 6.18-6.13 (dd,  $J=17.2, 2.4$  Hz, 1H), 5.65-5.62 (dd,  $J=10.2, 2.0$  Hz, 1H), 4.33-4.32 (d,  $J=5.6$  Hz, 2H), 1.28 (s, 9H)。MS:  $[\text{MH}]^+ 378.1$ 。

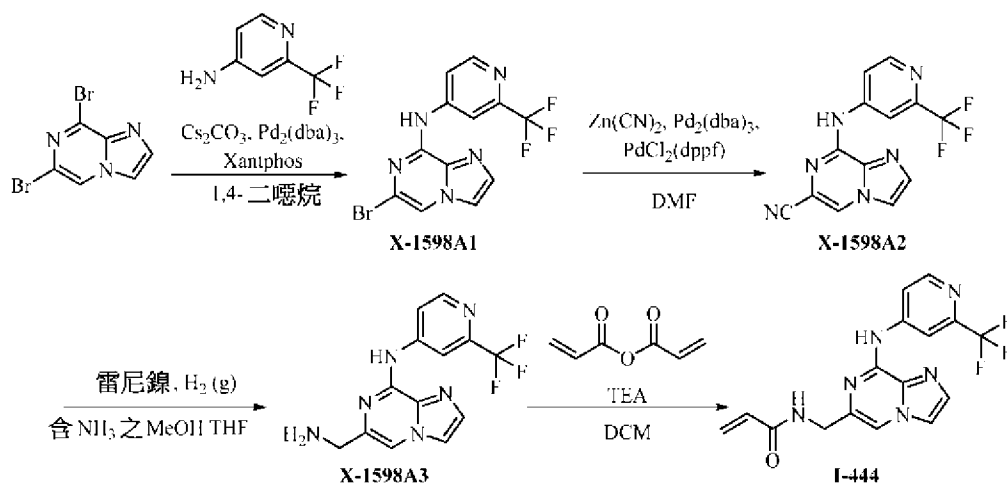
實例1.351. 合成N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)甲基)丙烯醯胺(**I-443**)。



【1240】 以與上文對於6-溴-8-(3-(三氟甲基)苯氧基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(**X-1452A1**) (對於步驟-1)及N-((8-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(**I-437**)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)甲基)丙烯醯胺(**I-443**) (0.040 g, 11%)，呈灰白色固體狀。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.61-8.58 (t,  $J=5.6$  Hz, 1H), 8.23-8.20 (d,  $J=10.0$  Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.61-7.57 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40-7.38 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.30-7.28 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.29-6.22 (m, 1H), 6.13-6.08 (dd,  $J=17.2, 2.0$  Hz, 1H), 5.64-5.61 (dd,  $J=10.2, 2.0$  Hz, 1H), 4.19-4.17 (d,  $J=5.6$  Hz, 2H)。MS:  $[\text{MH}]^+$  379.1。

實例1.352. 合成N-((8-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(**I-444**)。



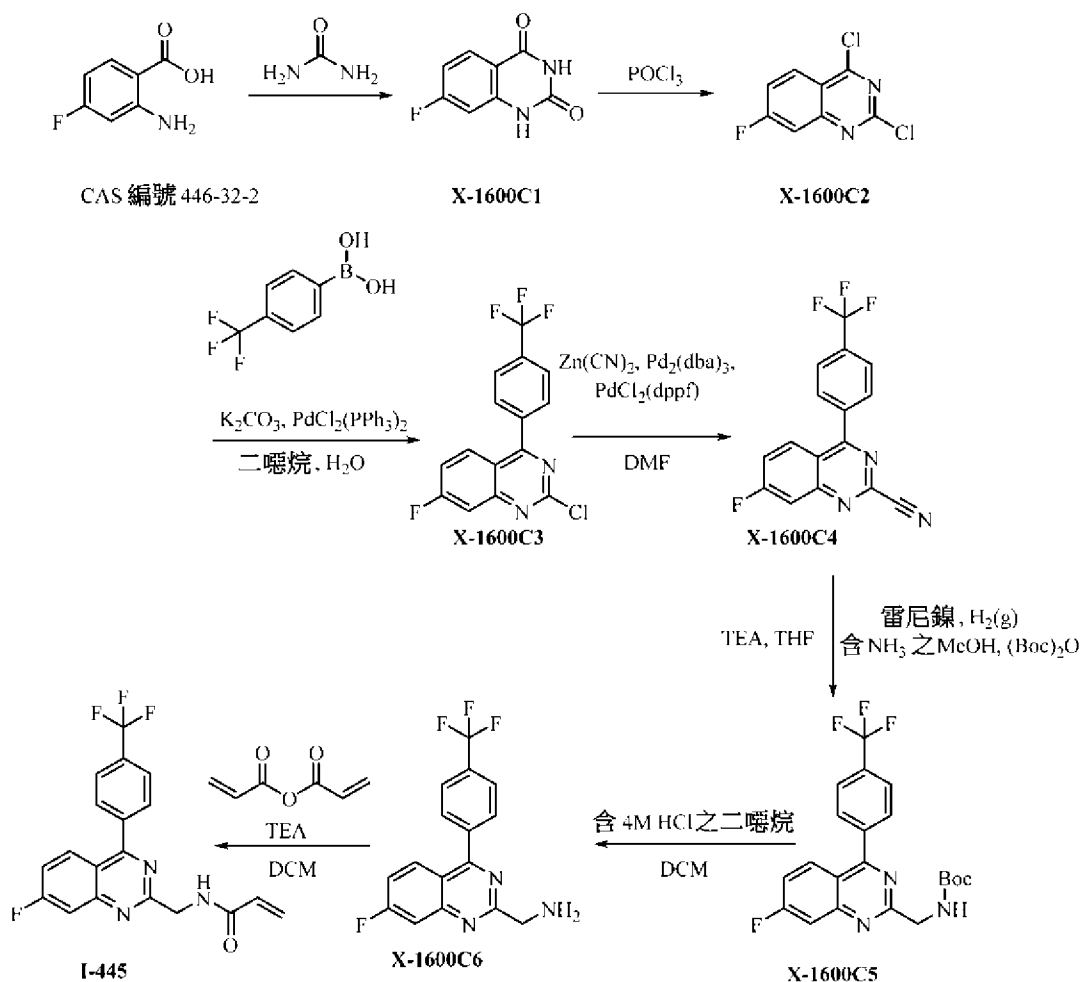
**【1241】 6-溴-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺 (X-1598A1)**。在室溫下於氮氣下向6,8-二溴咪唑并[1,2-a]吡嗪(1.0 g, 3.61 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之攪拌溶液中依序添加 2-(三氟甲基)吡啶-4-胺(0.584 g, 3.61 mmol)、碳酸銨(2.94 g, 9.02 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.330 g, 0.361 mmol) 及Xantphos (0.209 g, 0.361 mmol)，且在 $120^\circ\text{C}$ 下於微波照射下加熱所得混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，緩慢傾倒至水(120 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL  $\times$  3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且在減壓下濃縮。將分離之粗物質與相同方式製備之另外兩個批次(1.0g)合併，且藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 $\rightarrow$ 4:6作為梯度純化合併之粗產物，得到呈固體狀之6-溴-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(**X-1598A1**) (3.0 g, 77%)。MS:  $[\text{MH}]^+$  357.9。

**【1242】 N-((8-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯酸醯胺(I-444)**。以與上文對於N-((8-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯酸醯胺(**I-437**)所述之程序類似之方式，以6-溴-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(**X-1598A1**)起

始來準備剩餘步驟：

N-((8-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯酸醯胺(I-444) (0.060 g, 13%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.58-8.56 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.19-8.18 (m, 2H), 7.734-7.732 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.38-7.34 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.13-7.11 (dd, *J*=1.2, 7.6 Hz, 1H), 6.28-6.22 (m, 1H), 6.12-6.07 (dd, *J*=2.0, 17.2 Hz, 1H), 5.63-5.60 (dd, *J*=2.4 Hz, 10.4 Hz, 1H), 4.17-4.16 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 1.29 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 351.0。

實例1.353. 合成N-((7-氟-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉啉-2-基)甲基)丙烯酸醯胺(I-445)。



【1243】 7-氟喹啉啉-2,4(1H,3H)-二酮(X-1600C1)。將2-胺基-4-氟

苯甲酸(15.0 g, 96.77 mmol)及脲(16.80 g, 280.64 mmol)之混合物在220°C下於攪拌下加熱2小時。冷卻至室溫後，將反應混合物傾倒於水(300 mL)中，且藉由過濾收集所得沈澱物。用水洗滌所獲得之殘餘物且在高真空下乾燥，得到呈黃色固體狀之7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮(**X-1600C1**) (11.80 g, 68% ; 粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS: [MH]- 179.03。

【1244】 **2,4-二氯-7-氟喹啉(X-1600C2)**。在0°C下於氮氣下經由加料漏斗將POCl<sub>3</sub> (50 mL)逐滴添加至7-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮(**X-1600C1**) (5.0g, 27.77 mmol)中，且在110°C下加熱所得混合物5天。冷卻至室溫後，將反應混合物緩慢傾倒至冰中，過濾所得沈澱物，用冷水洗滌殘餘物直至濾液之pH變為中性(pH約6-7)且在高真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之2,4-二氯-7-氟喹啉(**X-1600C2**) (4.5 g, 75% ; 粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。<sup>1</sup>H NMR [粗物質且不太潔淨] (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.45-8.41 (m, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.87-7.82 (m, 1H)。

【1245】 **2-氯-7-氟-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉(X-1600C3)**。在室溫下向2,4-二氯-7-氟喹啉(**X-1600C2**) (1.00 g, 4.63 mmol)於1,4-二噁烷-H<sub>2</sub>O混合物(9:1, 15 mL)中之攪拌溶液中依序添加(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(0.879 g, 4.63 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.27 g, 9.26 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.162 g, 0.230 mmol)，且在90°C下加熱反應混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(150 mL)稀釋且用乙酸乙酯(150 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。將分離之粗物質與相同方式製備之另外

一個批次(0.250g)合併，且藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→2:8作為梯度純化合併之粗產物，得到呈黃色固體狀之2-氯-7-氟-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉(X-1600C3) (1.2 g, 64%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 326.8。

【1246】 7-氟-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-甲腈(X-1600C4)。在室溫下於氮氣下向2-氯-7-氟-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉(X-1600C3) (1.20 g, 3.68 mmol)於DMF (15 mL)中之攪拌溶液中依序添加氰化鋅 (1.29 g, 11.04 mmol)。將反應混合物脫氣(藉由吹掃氮氣) 20分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.134 g, 0.184 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.168 g, 0.184 mmol)，且在150°C下加熱所得混合物30分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，緩慢傾倒至水(120 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→3:7作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之7-氟-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-甲腈(X-1600C4) (0.800 g, 68%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 317.9。

【1247】 ((7-氟-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(X-1600C5)。在室溫下向7-氟-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-甲腈(X-1600C4) (0.400 g, 1.26 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中依序添加雷尼鎳(0.400 g)及TEA (0.637 g, 6.30 mmol)及二碳酸二-三級丁酯(0.550 g, 2.52 mmol)，且在帕爾高壓釜中在70°C下於200 psi下氫化所得反應混合物3小時。經矽藻土床過濾反應混合物，用MeOH (100 mL)洗滌該床且在減壓下濃縮所收集之濾液，得到粗物質。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→2:8作為梯度純化粗產物，得到呈黃色固體狀之

((7-氟-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1600C5**) (0.400 g, 75%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 422.0。

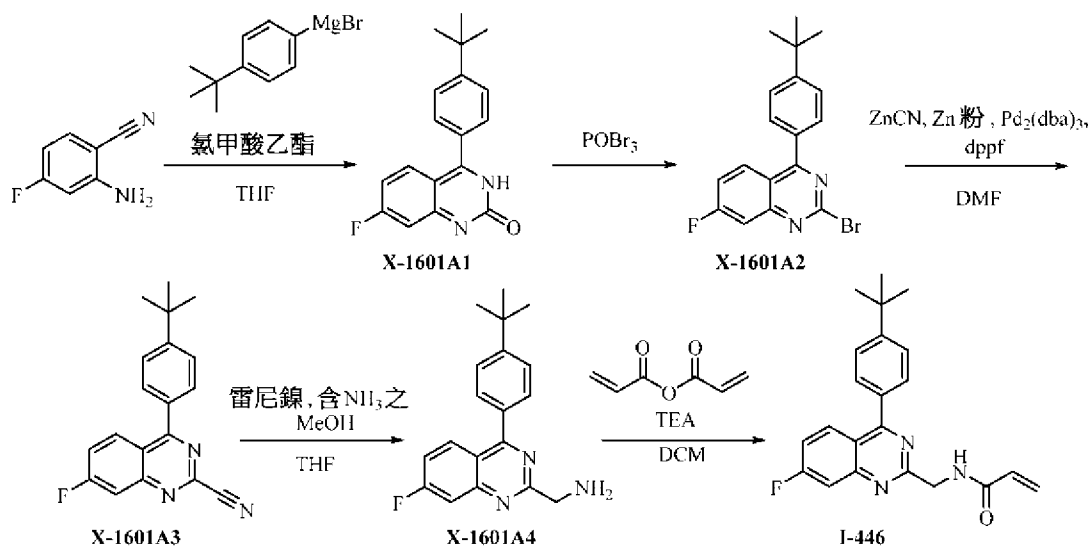
【1248】 (7-氟-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-基)甲胺(**X-1600C6**)。在0°C下於氮氣下向((7-氟-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-基)甲基)胺基甲酸三級丁酯(**X-1600C5**) (0.400 g, 0.950 mmol)於DCM (4 mL)中之攪拌溶液中添加含4 M HCl之二噁烷(4 mL)，且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗物質，藉由使用乙酸乙酯濕磨來純化所獲得之粗產物以移除雜質，且得到呈灰白色固體狀之(7-氟-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-基)甲胺(**X-1600C6**) (0.340 g, 定量；粗物質)。MS: [MH]<sup>+</sup> 422.1。

【1249】 N-((7-氟-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-基)甲基)丙烯醯胺(**I-445**)。在0°C下於氮氣下向(7-氟-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-基)甲胺(**X-1600C6**) (0.340 g, 1.05 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.534 g, 5.29 mmol)，繼而添加丙烯酸酐(0.133 g, 1.05 mmol)，且在相同溫度下攪拌反應混合物10分鐘。將反應混合物緩慢傾倒至水(50 mL)中且用DCM (50 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 → 7:3作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之N-((7-氟-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-基)甲基)丙烯醯胺(**I-445**) (0.19 g, 48%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.84 (m, 1H), 8.15-8.11 (m, 1H), 8.01 (s, 4H), 8.01 (s, 4H), 7.88-7.85 (dd, *J*=9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 6.45-6.38 (m, 1H), 6.16-6.11 (dd, *J*=17.2, 2.0 Hz, 1H), 5.67-5.64 (dd, *J*=10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.77-4.76 (d, *J*=6.0 Hz, 2H)。MS: [MH]<sup>+</sup>



376.0。

**實例1.354. 合成N-((4-(4-(三級丁基)苯基)-7-氟喹啉-2-基)甲基)丙烯醯胺(I-446)。**



**【1250】 4-(4-(三級丁基)苯基)-7-氟喹啉-2(3H)-酮(X-1601A1)。**

在0°C下於氮氣下向2-氨基-4-氟苯甲腈(3.0 g, 22.05 mmol)於THF (40 mL)中之攪拌溶液中添加溴化(4-(三級丁基)苯基)鎂(66.00 mL, 132.0 mmol), 且在80°C下加熱反應混合物1小時。冷卻反應混合物, 且添加氯甲酸乙酯(2.70 mL, 28.60 mmol), 且在室溫下再次攪拌2小時。反應完成後, 將所得混合物緩慢傾倒至飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液中且用乙酸乙酯(250 mL x 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。使用乙醚(100 x 2)濕磨粗產物且在高真空下乾燥, 得到呈白色固體狀之4-(4-(三級丁基)苯基)-7-氟喹啉-2(3H)-酮(X-1601A1) (3.00 g, 46%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 297.4。

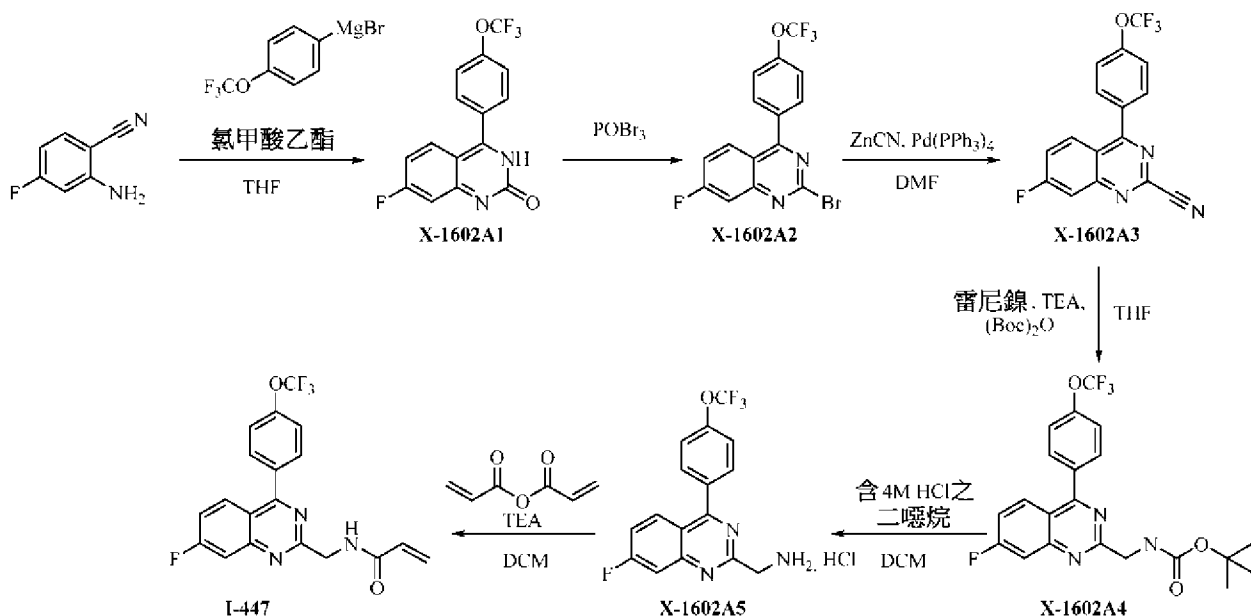
**【1251】 2-溴-4-(4-(三級丁基)苯基)-7-氟喹啉(X-1601A2)。**將4-(4-(三級丁基)苯基)-7-氟喹啉-2(3H)-酮(X-1601A1) (3.00 g, 10.10 mmol)及POBr<sub>3</sub> (8.700 g, 30.40 mmol)之混合物在130°C下加熱3小時。反

應完成後，將反應混合物緩慢傾倒至冰水(100 mL)中且用乙酸乙酯(150 mL × 3)萃取。用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗滌合併之有機層，且經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗物質。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→2:8作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之2-溴-4-(4-(三級丁基)苯基)-7-氟喹啉(X-1601A2) (2.20 g, 61%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 359.3。

**【1252】 N-((4-(4-(三級丁基)苯基)-7-氟喹啉-2-基)甲基)丙烯醯胺(I-446)**。以與上文對於N-((8-(6-氮雜螺[2.5]辛-6-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-437)所述之程序類似之方式，以2-溴-4-(4-(三級丁基)苯基)-7-氟喹啉(X-1601A2)起始來準備剩餘步驟：

N-((4-(4-(三級丁基)苯基)-7-氟喹啉-2-基)甲基)丙烯醯胺(I-446) (0.100 g, 28%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.82-8.80 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.21-8.17 (m, 1H), 7.81-7.78 (dd, *J*=9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.74-7.72 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.66-7.58 (m, 3H), 6.45-6.38 (m, 1H), 6.15-6.10 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 5.65-5.63 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.73-4.72 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 364.4。

**實例1.355. 合成N-((4-(4-(三級丁基)苯基)-7-氟喹啉-2-基)甲基)丙烯醯胺(I-447)。**



**【1253】 7-氟-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-2(3H)-酮 (X-1602A1)**。在0°C下於氮氣下向2-胺基-4-氟苯甲腈(0.900 g, 6.61 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加溴化(4-(三氟甲氧基)苯基)鎂(0.5 M, 於THF中, 79.0 mL, 39.70 mmol), 且在80°C下加熱反應混合物2小時。冷卻反應混合物, 且添加氯甲酸乙酯(1.44 g, 13.20 mmol), 且在室溫下再次攪拌2小時。反應完成後, 將所得混合物緩慢傾倒至飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液中且用乙酸乙酯(250 mL × 2)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析, 使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→9:1作為梯度純化粗產物, 得到呈白色固體狀之7-氟-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-2(3H)-酮(X-1602A1) (0.75 g, 35%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 325.2。

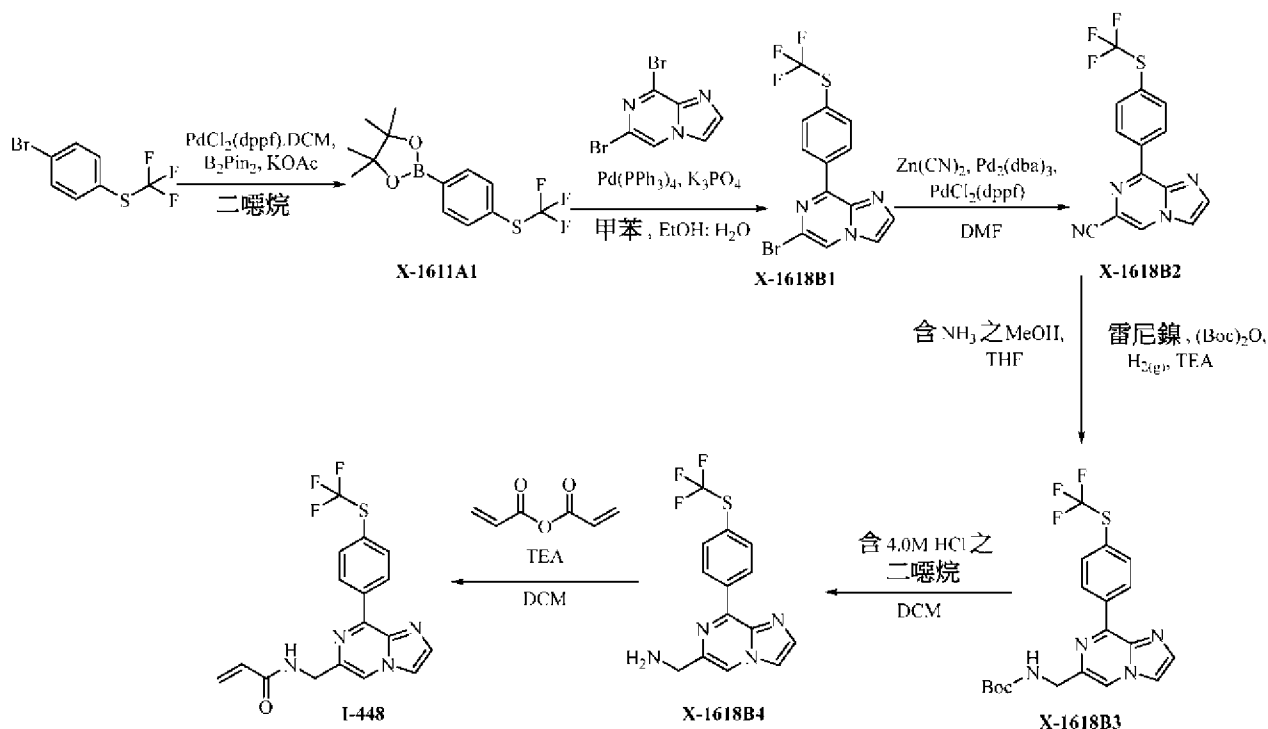
**【1254】 2-溴-7-氟-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉(X-1602A2)**。將7-氟-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-2(3H)-酮(X-1602A1) (0.100 g, 0.30 mmol)及POBr<sub>3</sub> (0.265 g, 0.92 mmol)之混合物在130°C下加熱2小時。反應完成後, 將所得混合物緩慢傾倒至冰水(100 mL)中且用乙酸乙酯(150 mL × 3)萃取。用飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗滌合併之有機層, 且經無水

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗物質。將分離之粗物質與相同方式製備之另外三個批次(0.1 g)合併，且藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→2:8作為梯度純化合併之粗產物，得到呈灰白色固體狀之2-溴-7-氟-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉(X-1602A2) (0.370 g, 78%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 386.9。

【1255】 N-((7-氟-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-2-基)甲基)丙烯醯胺(I-447)。以與上文對於N-((7-氟-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-2-基)甲基)丙烯醯胺(I-445)所述之程序類似之方式，以2-溴-7-氟-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉(X-1602A2)起始來準備剩餘步驟。

【1256】 N-((4-(4-(三級丁基)苯基)-7-氟喹啉-2-基)甲基)丙烯醯胺(I-447) (0.035 g, 37%)，呈白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.84 (brs, 1H), 8.18-8.14 (m, 1H), 7.95-7.92 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.86-7.84 (dd, *J*=10.0, 2.4 Hz, 1H), 7.65-7.63 (m, 3H), 6.45-6.38 (m, 1H), 6.16-6.12 (d, *J*=17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.67-5.64 (d, *J*=10.0, 2.4 Hz, 1H), 4.76-4.75 (d, *J*=5.6 Hz, 2H)；MS: [MH]<sup>+</sup> 392.0。

實例1.356. 合成N-((8-(4-((三氟甲基)硫基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(I-448)。



【1257】 4,4,5,5-四甲基-2-(4-((三氟甲基)硫基)苯基)-1,3,2-二氧雜硼烷(X-1611A1)。在室溫下向(4-溴苯基)(三氟甲基)硫烷(2.0 g, 3.89 mmol)於二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加雙(頻哪醇基)二硼(1.19 g, 4.67 mmol)及KOAc (2.29 g, 2.33 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 30分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM (0.635 g, 0.770 mmol)，且在90°C下加熱反應混合物5小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→1:9作為梯度純化粗產物，得到呈棕色液體狀之4,4,5,5-四甲基-2-(4-((三氟甲基)硫基)苯基)-1,3,2-二氧雜硼烷(X-1611A1) (1.5 g, 62%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 305.0。

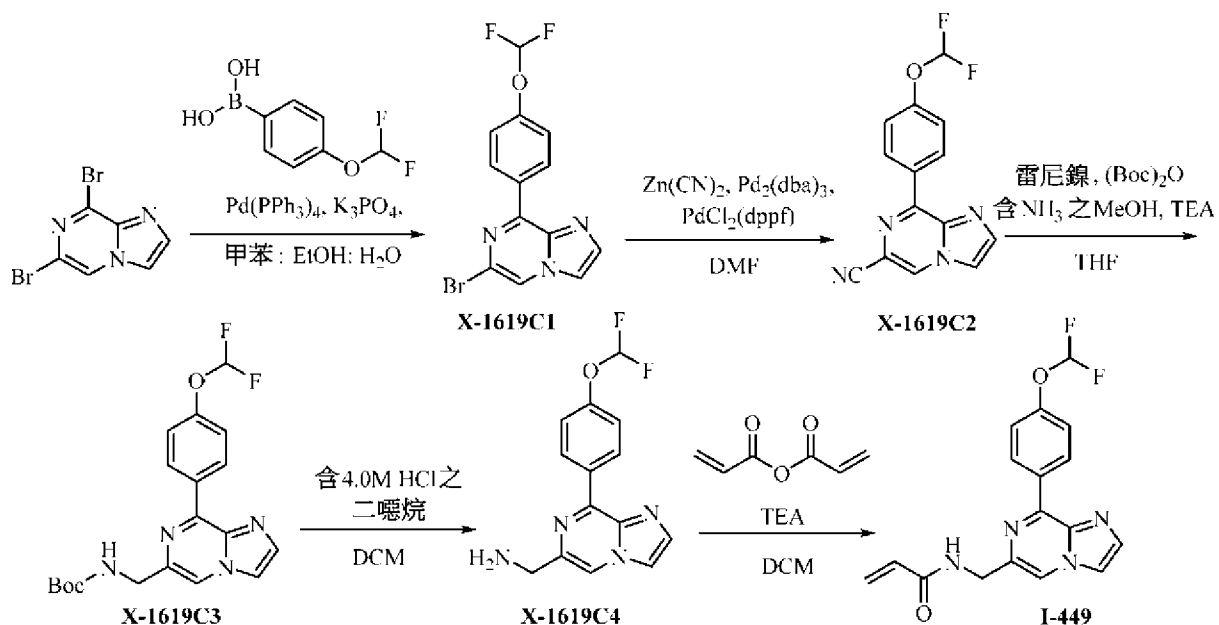
【1258】 6-溴-8-(4-((三氟甲基)硫基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(X-1618B1)。在室溫下向(4-溴苯基)(三氟甲基)硫烷(X-1611A1) (0.82 g, 3.89 mmol)於EtOH:甲苯:水(6 mL)中之攪拌溶液中添加6,8-二溴咪唑并

[1,2-a]吡嗪(0.500 g, 1.80 mmol)及 $K_3PO_4$  (1.14 g, 5.41 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 30分鐘，繼而添加 $Pd(PPh_3)_4$  (0.104 g, 0.900 mmol)，且在 $90^\circ C$ 下加熱反應混合物19小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(50 mL  $\times$  3)萃取。經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。將所獲得之粗物質與相同方式製備之另外一個批次(1.0g) 合併，且藉由 矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 $\rightarrow$ 2:8 作為梯度進行純化，得到呈白色固體狀之6-溴-8-(4-((三氟甲基)硫基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(**X-1618B1**) (0.800 g, 39%)。MS:  $[MH]^+$  373.9/ $[MH+2]^+$  374.9。

**【1259】** N-((8-(4-((三氟甲基)硫基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(**I-448**)。以與上文對於N-((7-氟-4-(4-(三氟甲基)苯基)喹啉-2-基)甲基)丙烯醯胺(**I-445**)所述之程序類似之方式，以6-溴-8-(4-((三氟甲基)硫基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(**X-1618B1**) 起始來準備剩餘步驟。

**【1260】** N-((8-(4-((三氟甲基)硫基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)甲基)丙烯醯胺(**I-448**) (0.060 g, 29%)，呈白色固體狀。MS:  $[MH]^+$  378.9。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.93-8.91 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 8.79-8.78 (t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 3H), 6.38-6.31 (m, 1H), 6.18-6.14 (d,  $J=16.8$  Hz, 1H), 5.68-5.65 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 4.55-4.53 (d,  $J=5.6$  Hz, 2H)。

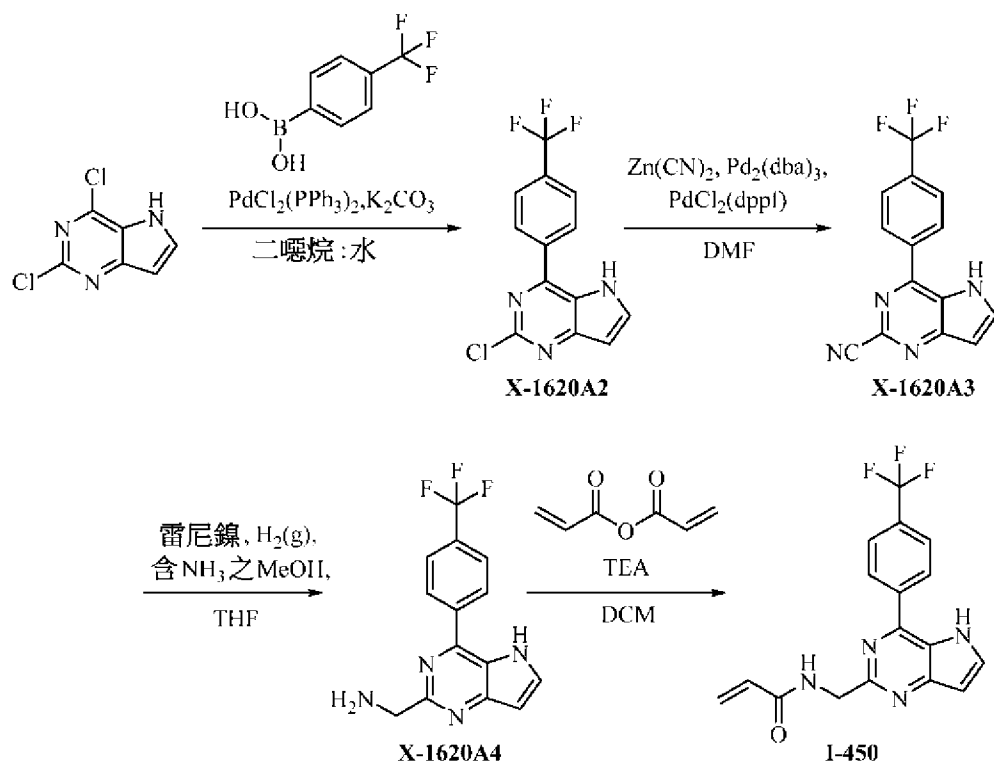
**實例1.357.** 合成4-(4-(三級丁基)苯基)-2-(二氟甲氧基)吡咯并[1,2-a]喹啉-7-甲酸(**I-449**)。



【1261】 以與上文對於N-((7-氟-4-(4-(三氟甲基)苯基)異喹啉-2-基)甲基)丙烯醯胺(I-445)所述之程序類似之方式製備以下化合物：

4-(4-(三級丁基)苯基)-2-(二氟甲氧基)吡咯并[1,2-a]喹噁啉-7-甲酸(I-449) (0.140 g, 39%)，呈灰白色固體狀。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.89-8.87 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 8.79-8.76 (t,  $J=5.6$  Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.57-7.20 (m, 3H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.37-6.30 (m, 1H), 6.17-6.13 (d,  $J=17.2$  Hz, 1H), 5.67-5.64 (dd,  $J=10.0, 1.6$  Hz, 1H), 4.52-4.50 (d,  $J=6.0$  Hz, 2H)。MS:  $[\text{MH}]^+$  345.3

實例1.358. 合成N-((4-(4-(三氟甲基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲基)丙烯醯胺(I-450)。



**【1262】 2-氯-4-(4-(三氟甲基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶 (X-1620A2)**。在室溫下於氮氣下向2,4-二氯-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶(4.00 g, 21.27 mmol)於二噁烷:水(2:1, 26 mL)中之攪拌溶液中添加(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(6.06 g, 31.91 mmol)及碳酸鉀(7.34 g, 53.19 mmol)。將反應混合物脫氣(用氮氣吹掃) 20分鐘，繼而添加 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.746 g, 1.06 mmol)，且在 $80^\circ\text{C}$ 下加熱反應混合物2小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，緩慢傾倒至水(120 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL  $\times$  3)萃取，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1 $\rightarrow$ 2:8作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈灰白色固體狀之2-氯-4-(4-(三氟甲基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶 (X-1620A2) (4.7 g, 74%)。MS:  $[\text{MH}]^+$  298.3/ $[\text{MH}+2]^+$  300.3。

**【1263】 4-(4-(三氟甲基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-甲腈 (X-1620A3)**。在室溫下於氮氣下向2-氯-4-(4-(三氟甲基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶(X-1620A2) (2.00 g, 6.73 mmol)於DMF (3 mL)中之攪拌溶液



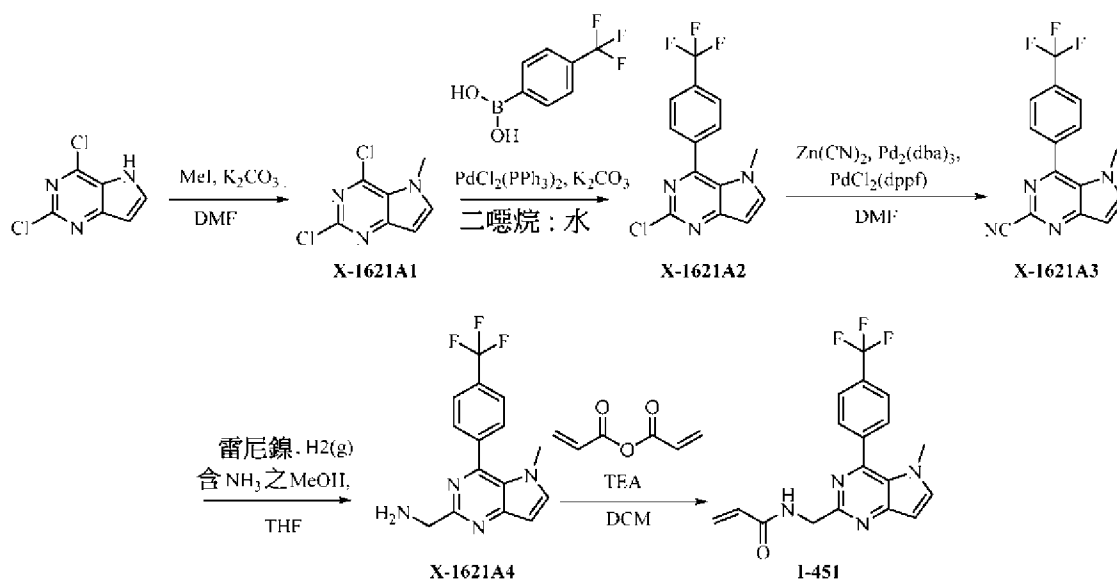
中添加氰化鋅(4.72 g, 40.40 mmol)。將反應混合物脫氣(藉由吹掃氮氣) 15分鐘，繼而添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.246 g, 0.336 mmol)及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.308 g, 0.336 mmol)，且在150°C下於微波照射下加熱所得混合物1小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，緩慢傾倒至水(120 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析，使用乙酸乙酯-己烷 = 0:1→4:6作為梯度純化所獲得之粗物質，得到呈棕色固體狀之4-(4-(三氟甲基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-甲腈(**X-1623A2**) (0.50 g, 26%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 289.0。

**【1264】** 4-(4-(三氟甲基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲胺(**X-1620A4**)。在室溫下向4-(4-(三氟甲基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-甲腈(**X-1620A2**) (0.500 g, 1.73 mmol)於THF (9 mL)中之攪拌溶液中添加雷尼鎳(0.124 g)及甲醇氨(0.1 mL)，且在帕爾高壓釜中在室溫下於200 psi下氫化所得混合物24小時。反應完成後，經矽藻土床過濾反應混合物，用EtOAc (100 mL)洗滌該床且在減壓下濃縮所收集之濾液，得到呈黃色固體狀之4-(4-(三氟甲基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲胺(**X-1620A4**) (0.450 g, 88%)。MS: [MH]<sup>+</sup> 293.4。

**【1265】** N-((4-(4-(三氟甲基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲基)丙烯酸醯胺(**I-450**)。在-78°C下於氮氣下向4-(4-(三氟甲基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲胺(**X-1620A3**) (0.200 g, 0.684 mmol)於DCM (5.0 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(0.345 g, 3.42 mmol)，繼而添加丙烯酸酐(0.086 g, 0.684 mmol)，且在相同溫度下攪拌反應混合物10分鐘。反應完成後，用水(30 mL)稀釋反應混合物且用DCM (50 mL × 2)萃

取。經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥合併之有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由 $\text{C}^{18}$ 矽膠管柱層析，使用乙腈-水 = 0:1 $\rightarrow$ 4:6作為梯度純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之N-((4-(4-(三氟甲基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基)甲基)丙烯醯胺(**I-450**) (0.06 g, 25%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.08 (s, 1H), 8.70-8.68 (t,  $J=5.6$  Hz, 1H), 8.29-8.27 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.98-7.96 (m, 3H), 6.70-6.70 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 6.45-6.39 (m, 1H), 6.14-6.10 (dd,  $J=16.8, 2.0$  Hz, 1H), 5.63-5.60 (dd,  $J=10.0, 2.0$  Hz, 1H), 4.67-4.66 (d,  $J=5.5$  Hz, 2H)。MS:  $[\text{MH}]^+$  347.3。

**實例1.359. 合成N-((5-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘓啶-2-基)甲基)丙烯醯胺(**I-451**)。**



**【1266】 2,4-二氯-5-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘓啶(X-1621A1)**。在 $0^\circ\text{C}$ 下於氮氣下向2,4-二氯-5H-吡咯并[3,2-d]嘓啶(3.0 g, 16.04 mmol)於DMF (13 mL)中之攪拌溶液中添加 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6.64 g, 48.12 mmol)及甲基碘(2.70 g, 19.25 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。將反應混合物傾倒至水中，過濾所得沈澱物且在減壓下乾燥，得到呈灰白色固體狀之2,4-二氯-5-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘓啶(**X-1621A1**) (3.0 g, 93%)。MS:

[MH]<sup>+</sup> 202.9/ [MH+2]<sup>+</sup> 204.9。

【1267】 N-((5-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲基)丙烯醯胺(I-451)。以與上文對於N-((4-(4-(三氟甲基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲基)丙烯醯胺(I-450)所述之程序類似之方式，以2,4-二氯-5-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶(X-1621A1)起始來準備剩餘步驟：

N-((5-甲基-4-(4-(三氟甲基)苯基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)甲基)丙烯醯胺(I-451) (0.100 g, 43%)，呈灰白色固體狀。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.68-8.65 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.93-7.87 (m, 5H), 6.688-6.681 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.43-6.36 (m, 1H), 6.13-6.08 (dd, *J*=17.2, 2.0 Hz, 1H), 5.62-5.59 (dd, *J*=10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.63-4.62 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H)。MS: [MH]<sup>+</sup> 361.1。

## 實例2. TEAD化合物置換及增殖檢定。

【1268】 化合物置換檢定。

【1269】 根據以下方案進行TEAD1脂質袋置換檢定。將純化之His標記之TEAD1蛋白(YAP結合結構域)與Cy5-探針(偶聯至結合TEAD1脂質袋之小分子之Cy5)及鈾標記之抗His抗體(Cisbio目錄61HI2TLB)預混合。Cy5-探針與抗His-Tb/His-標籤TEAD1複合物之結合產生TR-FRET信號。添加作為TEAD1脂質袋結合劑之化合物引起Cy5-探針自TEAD1中置換出及TR-FRET信號降低。在室溫下化合物與His-TEAD1/抗His-Tb/Cy5-探針複合物一起培育60分鐘後，在讀板器(BMG ClarioStar目錄430-1300)上使用665nm/620nm波長之TR-FRET模式讀取板。化合物作為TEAD1脂質袋結合劑之效力由使用非線性4參數曲線擬合產生之IC<sub>50</sub>值確定。

【1270】 **72H TEAD**增殖檢定。

【1271】 使用Cell Titer Glo (CTG) 2.0檢定TEAD抑制對細胞增殖之影響，以量測間皮瘤細胞株NCI-H226 (ATCC，編號CRL-5826)及NCI-H28 (ATCC，編號CRL-5820)中之反應。

#### 描述

【1272】 72H TEAD增殖檢定利用Cell Titer-Glo 2.0 (Promega，編號G9243)以在存在或不存在化合物之情況下量測細胞增殖。Cell Titer-Glo 2.0藉由定量ATP (代謝活性細胞之指標)來確定活細胞量。其利用螢光素向氧化螢光素之轉化及使用ATP之發光信號來報告培養物中活細胞之數量。在不斷生長之細胞內，正在合成ATP以滿足其代謝需求；而對於正在死亡或增殖減緩之細胞，情況恰恰相反，而是不再使用ATP或使用較少ATP。NF2缺陷型NCI-H226已在遺傳上驗證為對TEAD抑制敏感之細胞株。NF2-野生型NCI-H28已在遺傳上驗證為對TEAD抑制不敏感且獨立於TEAD活性而生長之細胞株。

#### 應用

【1273】 監測化合物處理對增殖之任何影響。

【1274】 針對反應性NCI-H226細胞株篩選化合物以評估化合物抑制TEAD及細胞生長之能力。亦針對非反應性NCI-H28細胞株篩選化合物，以確定細胞生長之抑制是否歸因於靶TEAD之抑制或抑制是否歸因於脫靶細胞毒性。

#### 一般培養條件

解凍培養基1/生長培養基1：RPMI 1640與GlutaMAX補充培養基(Gibco，編號61870036)，含10% FBS (Gibco，編號A3160402)

檢定培養基1：RPMI 1640培養基，含L-麩醯胺，不含酚紅(Gibco，編號11835030)，含10% FBS (Gibco，編號A3160402)

【1275】 NCI-H226及NCI-H28細胞均在37°C下於5% CO<sub>2</sub>下使用生長培養基1生長。

【1276】 為回收細胞，冷凍之儲備液自液氮中移出後在37°C水浴中快速解凍，轉移至含有1ml預熱解凍培養基1之管中，旋轉離心，用1ml預熱生長培養基1再懸浮，且添加至含9ml生長培養基1之T75中。使細胞培養物在37°C培養箱中於5% CO<sub>2</sub>下生長。在第一次傳代時，將細胞轉移至含15mL生長培養基1之T150中以使細胞繼續生長。細胞在達到完全匯合之前分裂且在第20代之後不再使用。

【1277】 首先用磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)沖洗細胞，接著用TrypLE Express (1X) (Gibco，編號12604013)使其自燒瓶脫落而使細胞傳代。添加生長培養基1且將細胞懸浮液轉移至管中。對細胞進行計數且減小體積以得到1M細胞，將其添加至另一個管中。使細胞旋轉離心且再懸浮於2mL新鮮生長培養基1中。將1ml細胞懸浮液添加至含14mL生長培養基1之新T150中。轉種率：每週在T150中500,000個細胞。

【1278】 用磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)沖洗細胞，且用TrypLE Express (1X) (Gibco，編號12604013)使其自燒瓶脫落而使細胞冷凍。添加生長培養基1且將細胞懸浮液轉移至管中。使細胞旋轉離心且再懸浮於冷凍培養基(95% FBS + 5% DMSO)中。接著將細胞添加至冷凍小瓶中且在-80°C下儲存隔夜，接著在第二天轉移至液氮中。

功能驗證及檢定效能

【1279】 以下檢定為384孔格局所設計。以不同組織培養格局進行

檢定將需要適當擴大細胞數目及試劑體積。

材料

解凍培養基1/ 生長培養基1 (Gibco，編號61870036) + 10% FBS (Gibco，編號A3160402)

- 檢定培養基1 (Gibco，編號11835030)，含10% FBS (Gibco，編號A3160402)
- 磷酸鹽緩衝鹽水(Gibco，編號10010023)
- TrypLE Express (Gibco，編號12604013)
- 錐蟲藍0.4% (Invitrogen，編號T10282)
- Countess II FL自動細胞計數器(ThermoFisher Scientific，編號AMQAF1000)
- Multidrop Combi 試劑分配器(ThermoFisher Scientific，編號5840300)
- 384孔低法蘭黑色平底聚苯乙烯TC處理微孔板(Corning 3571)
- Echo (Beckman)
- CTG 2.0 (Promega，編號G9243)
- Bravo液體處理器(Agilent)
- EnVision多標記讀板器(PerkinElmer)

NCI-H226及NCI-H28細胞株之黴漿菌測試

【1280】藉由IDEXX BioAnalytics，使用基於PCR之黴漿菌偵測來測試黴漿菌之2種細胞株且確認為陰性。

藉由CTG量測抑制TEAD活性之化合物的抗增殖作用

1) 由Echo聲學液體處理器製備即用型檢定板(ARP)。對於每種化合物，

將10 點半對數稀釋系列一式兩份分配於384孔微孔板(Corning 3571)中。

- 2) 每孔具有50nl化合物且在細胞鋪板後具有0.1%之最終DMSO。
- 3) 使用前，使ARP升溫至室溫持續30分鐘。
- 4) 使ARP以1500RPM旋轉離心5分鐘，隨後移除板密封件。
- 5) 自檢定培養基1中之培養物收集NCI-H226或NCI-H28細胞，且使用multidrop Combi試劑分配器在ARP之每孔中以每50ul 500個細胞接種細胞且在不含化合物之一個Corning 3571板中接種細胞用於時間0 (T0)讀出。
- 6) 在37°C下於5% CO<sub>2</sub>下培育T0板2小時以使細胞沈降，接著進行CTG檢定。
- 7) 在37°C下於5% CO<sub>2</sub>下培育所有ARP達72小時，接著進行CTG檢定用於時間72H (T72)讀出。
- 8) CTG檢定：使用Bravo液體處理器(Agilent)將25ul之CTG 2.0添加至板之所有行中，但用於減去背景之第24行除外。添加CTG之後，在室溫下將板置於800RPM之振盪器上持續15分鐘且避光保存。使用具有超靈敏偵測模組之EnVision多標記讀板器量測發光。
- 9) 數據分析：首先自所有孔之發光讀數減去背景發光(無CTG孔)，接著自T72發光減去T0發光。為比較化合物之抗增殖作用，藉由用非線性回歸曲線擬合以擬合劑量反應曲線來獲得GI<sub>50</sub>。

【1281】 結果呈現於表1中。IC<sub>50</sub>小於或等於250 nM之化合物表示為「A」；IC<sub>50</sub>大於250 nM但小於或等於500 nM之化合物表示為「B」；IC<sub>50</sub>大於500 nM但小於或等於1 μM之化合物表示為「C」；且IC<sub>50</sub>大於1 μM之化合物表示為「D」。GI<sub>50</sub>小於或等於1 μM之化合物表示為「A」；

GI<sub>50</sub>大於1 μM但小於或等於5 μM之化合物表示為「B」；GI<sub>50</sub>大於5 μM但小於或等於10 μM之化合物表示為「C」；且GI<sub>50</sub>大於10 μM之化合物表示為「D」。

表1.

化合物	CDA IC <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub>	化合物	CDA IC <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub>
<b>I-1</b>	B	D	<b>I-29</b>	D	D
<b>I-2</b>	D	D	<b>I-30</b>	B	B
<b>I-3</b>	B	B	<b>I-31</b>	B	D
<b>I-4</b>	B	A	<b>I-32</b>	A	B
<b>I-5</b>	D	D	<b>I-33</b>	B	C
<b>I-6</b>	A	A	<b>I-34</b>	C	D
<b>I-7</b>	B	D	<b>I-35</b>	D	B
<b>I-8</b>	A	A	<b>I-36</b>	A	A
<b>I-9</b>	B	B	<b>I-37</b>	A	D
<b>I-10</b>	D	B	<b>I-38</b>	A	D
<b>I-11</b>	D	D	<b>I-39</b>	A	D
<b>I-12</b>	A	B	<b>I-40</b>	D	B
<b>I-13</b>	D	D	<b>I-41</b>	A	A
<b>I-14</b>	B	D	<b>I-42</b>	A	A
<b>I-15</b>	D	D	<b>I-43</b>	A	D
<b>I-16</b>	B	B	<b>I-44</b>	B	D
<b>I-17</b>	B	B	<b>I-45</b>	B	D
<b>I-18</b>	C	B	<b>I-46</b>	B	D



化合物	CDA IC <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub>	化合物	CDA IC <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub>
<b>I-19</b>	D	B	<b>I-47</b>	C	D
<b>I-20</b>	D	D	<b>I-48</b>	B	D
<b>I-21</b>	B	D	<b>I-49</b>	B	D
<b>I-22</b>	C	B	<b>I-50</b>	A	A
<b>I-23</b>	A	A	<b>I-51</b>	B	B
<b>I-24</b>	A	B	<b>I-52</b>	A	B
<b>I-25</b>	A	C	<b>I-53</b>	A	B
<b>I-26</b>	D	C	<b>I-54</b>	B	C
<b>I-27</b>	C	B	<b>I-55</b>	D	C
<b>I-28</b>	A	B	<b>I-56</b>	B	D
<b>I-57</b>		D	<b>I-86</b>	A	A
<b>I-58</b>	C	C	<b>I-87</b>	A	A
<b>I-59</b>	D	B	<b>I-88</b>		B
<b>I-60</b>	A	B	<b>I-89</b>		A
<b>I-61</b>	A	B	<b>I-90</b>	A	A
<b>I-62</b>	D	D	<b>I-91</b>	A	A
<b>I-63</b>		D	<b>I-92</b>	A	B
<b>I-64</b>	D	D	<b>I-93</b>	D	D
<b>I-65</b>	D	D	<b>I-94</b>	D	D
<b>I-66</b>	D	C	<b>I-95</b>	D	D
<b>I-67</b>	B	D	<b>I-96</b>	A	A
<b>I-68</b>	D	D	<b>I-97</b>	D	D

化合物	CDA IC <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub>	化合物	CDA IC <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub>
<b>I-69</b>	D	D	<b>I-98</b>	C	A
<b>I-70</b>	D	D	<b>I-99</b>	D	D
<b>I-71</b>	D	D	<b>I-100</b>	C	C
<b>I-72</b>	A	C	<b>I-101</b>	C	D
<b>I-73</b>	D	B	<b>I-102</b>	B	A
<b>I-74</b>	D	C	<b>I-103</b>	D	D
<b>I-75</b>	D	D	<b>I-104</b>	B	D
<b>I-76</b>	D	D	<b>I-105</b>	D	B
<b>I-77</b>		D	<b>I-106</b>	B	B
<b>I-78</b>	B	A	<b>I-107</b>	D	D
<b>I-79</b>	B	B	<b>I-108</b>	C	B
<b>I-80</b>	A	A	<b>I-109</b>	A	A
<b>I-81</b>	B	B	<b>I-110</b>	D	B
<b>I-82</b>	B	B	<b>I-111</b>	A	A
<b>I-83</b>	B	B	<b>I-112</b>		B
<b>I-84</b>	A	A	<b>I-113</b>	D	D
<b>I-85</b>	A	A	<b>I-114</b>	A	A
<b>I-115</b>		A	<b>I-144</b>	C	D
<b>I-116</b>	D	D	<b>I-145</b>	D	D
<b>I-117</b>	B	B	<b>I-146</b>	A	B
<b>I-118</b>	B	D	<b>I-147</b>	D	D
<b>I-119</b>	A	A	<b>I-148</b>	D	D

化合物	CDA IC <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub>	化合物	CDA IC <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub>
<b>I-120</b>	A	A	<b>I-149</b>	A	D
<b>I-121</b>	D	B	<b>I-150</b>	D	D
<b>I-122</b>	B	B	<b>I-151</b>	B	D
<b>I-123</b>	D	D	<b>I-152</b>	B	B
<b>I-124</b>	B	D	<b>I-153</b>	D	D
<b>I-125</b>	C	D	<b>I-154</b>	D	B
<b>I-126</b>	D	D	<b>I-155</b>	B	D
<b>I-127</b>	C	B	<b>I-156</b>	D	D
<b>I-128</b>	A	B	<b>I-157</b>	D	D
<b>I-129</b>	D	B	<b>I-158</b>	D	D
<b>I-130</b>	A	D	<b>I-159</b>	D	D
<b>I-131</b>	B	D	<b>I-160</b>	D	D
<b>I-132</b>	A	A	<b>I-161</b>		D
<b>I-133</b>		A	<b>I-162</b>		
<b>I-134</b>	C	B	<b>I-163</b>		
<b>I-135</b>	A	B	<b>I-164</b>	C	D
<b>I-136</b>	B	A	<b>I-165</b>		
<b>I-137</b>	C	B	<b>I-166</b>	A	A
<b>I-138</b>	A	B	<b>I-167</b>	A	A
<b>I-139</b>	A	A	<b>I-168</b>	A	A
<b>I-140</b>	A	A	<b>I-169</b>	A	A
<b>I-141</b>	B	B	<b>I-170</b>	D	A

化合物	CDA IC <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub>	化合物	CDA IC <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub>
<b>I-142</b>	D	A	<b>I-171</b>	B	A
<b>I-143</b>	D	D	<b>I-172</b>	A	A
<b>I-173</b>	A	A	<b>I-177</b>	A	A
<b>I-174</b>	A	A	<b>I-178</b>	A	A
<b>I-175</b>	B	A	<b>I-179</b>	A	A
<b>I-176</b>	A	A	<b>I-180</b>	A	A
			<b>I-181</b>	A	A
<b>I-182</b>	B		<b>I-205</b>	B	B
<b>I-183</b>	D		<b>I-206</b>	D	B
<b>I-184</b>	A	C	<b>I-207</b>	A	C
<b>I-185</b>	C	B	<b>I-208</b>	A	B
<b>I-186</b>	C	B	<b>I-209</b>	B	C
<b>I-187</b>	D		<b>I-210</b>	A	
<b>I-188</b>	B	B	<b>I-211</b>	A	
<b>I-189</b>	D	C	<b>I-212</b>	D	
<b>I-190</b>	B	B	<b>I-213</b>	A	
<b>I-191</b>	A	A	<b>I-214</b>	A	A
<b>I-192</b>	A	A	<b>I-215</b>	A	A
<b>I-193</b>	A	B	<b>I-216</b>	D	
<b>I-194</b>	A	A	<b>I-217</b>	D	
<b>I-195</b>	B	B	<b>I-218</b>	D	

化合物	CDA IC <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub>	化合物	CDA IC <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub>
<b>I-196</b>	B	B	<b>I-219</b>	D	B
<b>I-197</b>	B		<b>I-220</b>	A	
<b>I-198</b>	A	B	<b>I-221</b>	C	
<b>I-199</b>	C	B	<b>I-222</b>	A	
<b>I-200</b>	A		<b>I-223</b>	D	
<b>I-201</b>	D	C	<b>I-224</b>	D	
<b>I-202</b>	A	A	<b>I-225</b>	A	
<b>I-203</b>	A	B	<b>I-226</b>	A	
<b>I-204</b>	C	B	<b>I-227</b>	D	A
<b>I-228</b>	D		<b>I-257</b>	A	C
<b>I-229</b>	D		<b>I-258</b>	A	B
<b>I-230</b>	A		<b>I-259</b>	A	A
<b>I-231</b>	D		<b>I-260</b>	B	A
<b>I-232</b>	A		<b>I-261</b>	A	A
<b>I-233</b>	B		<b>I-262</b>	A	A
<b>I-234</b>	D	C	<b>I-263</b>	A	A
<b>I-235</b>	A	A	<b>I-264</b>	A	B
<b>I-236</b>	A	A	<b>I-265</b>	A	A
<b>I-237</b>	D		<b>I-266</b>	B	
<b>I-238</b>	B	B	<b>I-267</b>	A	A
<b>I-239</b>	B	B	<b>I-268</b>	A	A
<b>I-240</b>	D		<b>I-269</b>	B	A

化合物	CDA IC <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub>	化合物	CDA IC <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub>
<b>I-241</b>	A	A	<b>I-270</b>	A	A
<b>I-242</b>	D		<b>I-271</b>	A	B
<b>I-243</b>	A		<b>I-272</b>	A	B
<b>I-244</b>	B		<b>I-273</b>	D	
<b>I-245</b>	A	A	<b>I-274</b>	A	A
<b>I-246</b>	A	A	<b>I-275</b>	A	A
<b>I-247</b>	A	A	<b>I-276</b>	C	
<b>I-248</b>	B	A	<b>I-277</b>	A	B
<b>I-249</b>	A	A	<b>I-278</b>	C	B
<b>I-250</b>	A	A	<b>I-279</b>	A	B
<b>I-251</b>	A	A	<b>I-280</b>	A	A
<b>I-252</b>	A	A	<b>I-281</b>	B	B
<b>I-253</b>	A	B	<b>I-282</b>	C	B
<b>I-254</b>	A	C	<b>I-283</b>	A	
<b>I-255</b>	A	B	<b>I-284</b>	D	
<b>I-256</b>	A	B	<b>I-285</b>	A	B
<b>I-286</b>	D		<b>I-315</b>	D	A
<b>I-287</b>	A	B	<b>I-316</b>	A	A
<b>I-288</b>	D		<b>I-317</b>	A	B
<b>I-289</b>	A	A	<b>I-318</b>	A	A
<b>I-290</b>	A	A	<b>I-319</b>	A	A
<b>I-291</b>	C	A	<b>I-320</b>	A	B

化合物	CDA IC <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub>	化合物	CDA IC <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub>
<b>I-292</b>	A	A	<b>I-321</b>	A	B
<b>I-293</b>	A		<b>I-322</b>	C	A
<b>I-294</b>	D	B	<b>I-323</b>	A	B
<b>I-295</b>	A	A	<b>I-324</b>	A	A
<b>I-296</b>	A		<b>I-325</b>	A	A
<b>I-297</b>	A		<b>I-326</b>	A	A
<b>I-298</b>	D		<b>I-327</b>	A	A
<b>I-299</b>	A	A	<b>I-328</b>	A	B
<b>I-300</b>	A	A	<b>I-329</b>	A	
<b>I-301</b>	A	A	<b>I-330</b>	A	A
<b>I-302</b>	A	A	<b>I-331</b>	A	A
<b>I-303</b>	A	A	<b>I-332</b>	D	
<b>I-304</b>	B	A	<b>I-333</b>	D	
<b>I-305</b>	A	A	<b>I-334</b>	D	
<b>I-306</b>	B	A	<b>I-335</b>	C	
<b>I-307</b>	A	A	<b>I-336</b>	B	A
<b>I-308</b>	C	A	<b>I-337</b>	A	A
<b>I-309</b>	D	A	<b>I-338</b>	C	B
<b>I-310</b>	B	B	<b>I-339</b>	D	
<b>I-311</b>	B	B	<b>I-340</b>	B	
<b>I-312</b>	C	A	<b>I-341</b>	A	A
<b>I-313</b>	D	B	<b>I-342</b>	D	B

化合物	CDA IC <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub>	化合物	CDA IC <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub>
<b>I-314</b>	A	A	<b>I-343</b>	A	A
<b>I-344</b>	A	A	<b>I-373</b>	A	A
<b>I-345</b>	A	A	<b>I-374</b>	A	B
<b>I-346</b>	B		<b>I-375</b>	A	A
<b>I-347</b>	A	C	<b>I-376</b>	C	B
<b>I-348</b>	A	A	<b>I-377</b>	A	
<b>I-349</b>	A	A	<b>I-378</b>	D	
<b>I-350</b>	A	A	<b>I-379</b>	D	
<b>I-351</b>	A	A	<b>I-380</b>	A	
<b>I-352</b>	A	B	<b>I-381</b>	A	
<b>I-353</b>	B	B	<b>I-382</b>	B	B
<b>I-354</b>	D		<b>I-383</b>	A	B
<b>I-355</b>	B		<b>I-384</b>	A	A
<b>I-356</b>	D		<b>I-385</b>	B	C
<b>I-357</b>	A		<b>I-386</b>	A	A
<b>I-358</b>	A	A	<b>I-387</b>	A	A
<b>I-359</b>	D		<b>I-388</b>	A	B
<b>I-360</b>	D		<b>I-389</b>	A	A
<b>I-361</b>	A	B	<b>I-390</b>	C	C
<b>I-362</b>	B	B	<b>I-391</b>	A	B
<b>I-363</b>	A	A	<b>I-392</b>	A	B
<b>I-364</b>	A		<b>I-393</b>	A	A



化合物	CDA IC <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub>	化合物	CDA IC <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub>
<b>I-365</b>	A	A	<b>I-394</b>	A	A
<b>I-366</b>	A	A	<b>I-395</b>	A	A
<b>I-367</b>	A		<b>I-396</b>	A	B
<b>I-368</b>	C	B	<b>I-397</b>	A	
<b>I-369</b>	A	A	<b>I-398</b>	D	B
<b>I-370</b>	A	B	<b>I-399</b>	A	A
<b>I-371</b>	D	C	<b>I-400</b>	A	A
<b>I-372</b>	C	B	<b>I-401</b>	C	C
<b>I-402</b>	A	A	<b>I-427</b>	A	B
<b>I-403</b>	A	B	<b>I-428</b>	A	A
<b>I-404</b>	A	A	<b>I-429</b>	A	
<b>I-405</b>	A	A	<b>I-430</b>	A	
<b>I-406</b>	A	A	<b>I-431</b>	C	C
<b>I-407</b>	A		<b>I-432</b>	A	A
<b>I-408</b>	C	A	<b>I-433</b>	A	A
<b>I-409</b>	A	A	<b>I-434</b>	A	A
<b>I-410</b>	D	A	<b>I-435</b>	A	B
<b>I-411</b>	A	B	<b>I-436</b>	A	A
<b>I-412</b>	A	C	<b>I-437</b>	C	B
<b>I-413</b>	D	C	<b>I-438</b>	C	B
<b>I-414</b>	A		<b>I-439</b>	A	
<b>I-415</b>	A	A	<b>I-440</b>	A	A

化合物	CDA IC <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub>	化合物	CDA IC <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub>
<b>I-416</b>	B	B	<b>I-441</b>	C	A
<b>I-417</b>	A	A	<b>I-442</b>	A	B
<b>I-418</b>	A	C	<b>I-443</b>	B	
<b>I-419</b>	B	B	<b>I-444</b>	D	B
<b>I-420</b>	A		<b>I-445</b>	A	A
<b>I-421</b>	A	B	<b>I-446</b>	A	A
<b>I-422</b>	C	C	<b>I-447</b>	A	A
<b>I-423</b>	A	C	<b>I-448</b>	A	A
<b>I-424</b>	D		<b>I-449</b>	A	A
<b>I-425</b>	A	B	<b>I-450</b>	D	C
<b>I-426</b>	A	B	<b>I-451</b>	D	A

### 實例3. TEAD化合物與EGFR抑制劑之組合。

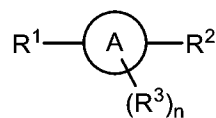
【1282】 將EGFR突變體NSCLC PC-9細胞鋪於96孔組織培養板(Corning編號3596)中。第二天，用奧希替尼(100 nM)預處理PC-9細胞24小時，接著用奧希替尼(100 nM)及化合物I-41以各種濃度共同處理48小時。由CellEvent Caspase 3/7 Green ReadyProbes試劑(ThermoFisher)，一種活化半胱天冬酶-3/7之螢光指示劑偵測凋亡。由IncuCyte活細胞成像系統(Essen Bioscience)捕獲隨時間推移之細胞死亡(凋亡)及細胞生長(相匯合)，且由IncuCyte S3軟體(Essen Bioscience)進行定量。藉由將凋亡信號除以相匯合來計算凋亡指數。藉由將處理之凋亡指數除以DMSO樣品之細胞凋亡指數來計算倍數變化，如表2中所示。

表2.

樣品	在48小時超過DMSO之倍數變化
奧希替尼(100 nM)	2.6
I-41 (10 μM)	1.1
奧希替尼(100 nM) + I-41 (0.37 μM)	4.3
奧希替尼(100 nM) + I-41 (1.1 μM)	4.9
奧希替尼(100 nM) + I-41 (10 μM)	5.5

### 示例性列舉之實施例

【1283】 1. 一種式I化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的9至13員雙環或三環雜芳基環；

R<sup>1</sup>為鹵素、OR、N(R)<sub>2</sub>、CN、C(O)R、C(O)OR、C(O)N(R)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、C(O)N(R)SO<sub>2</sub>R、OC(O)R、N(R)C(O)R、N(R)SO<sub>2</sub>R或視情況經取代之基團，該基團係選自C<sub>1-6</sub>脂族基，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；

R<sup>2</sup>為OR、N(R)<sub>2</sub>或視情況經取代之基團，該基團係選自C<sub>1-6</sub>脂族基，3至6員飽和或部分不飽和碳環，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和3至7員單環雜環，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和6至10員雙環雜環，具

有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至11員螺環雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；

$R^3$ 為鹵素、OR、 $N(R)_2$ 、CN、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)N(R)_2$ 、 $SO_2N(R)_2$ 、 $OC(O)R$ 、 $N(R)C(O)R$ 、 $N(R)SO_2R$ 或視情況經取代之基團，該基團係選自 $C_{1-6}$ 脂族基，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；

各R獨立地為氫或視情況經取代之基團，該基團係選自 $C_{1-6}$ 脂族基，3至6員飽和或部分不飽和碳環，4至6員飽和或部分不飽和橋聯雙環或螺環碳環，具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和3至6員雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；且

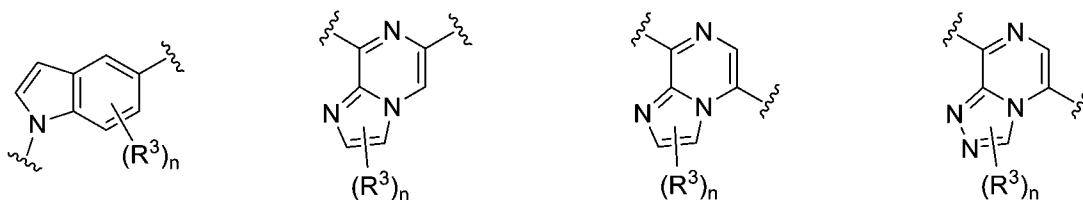
n為0、1或2。

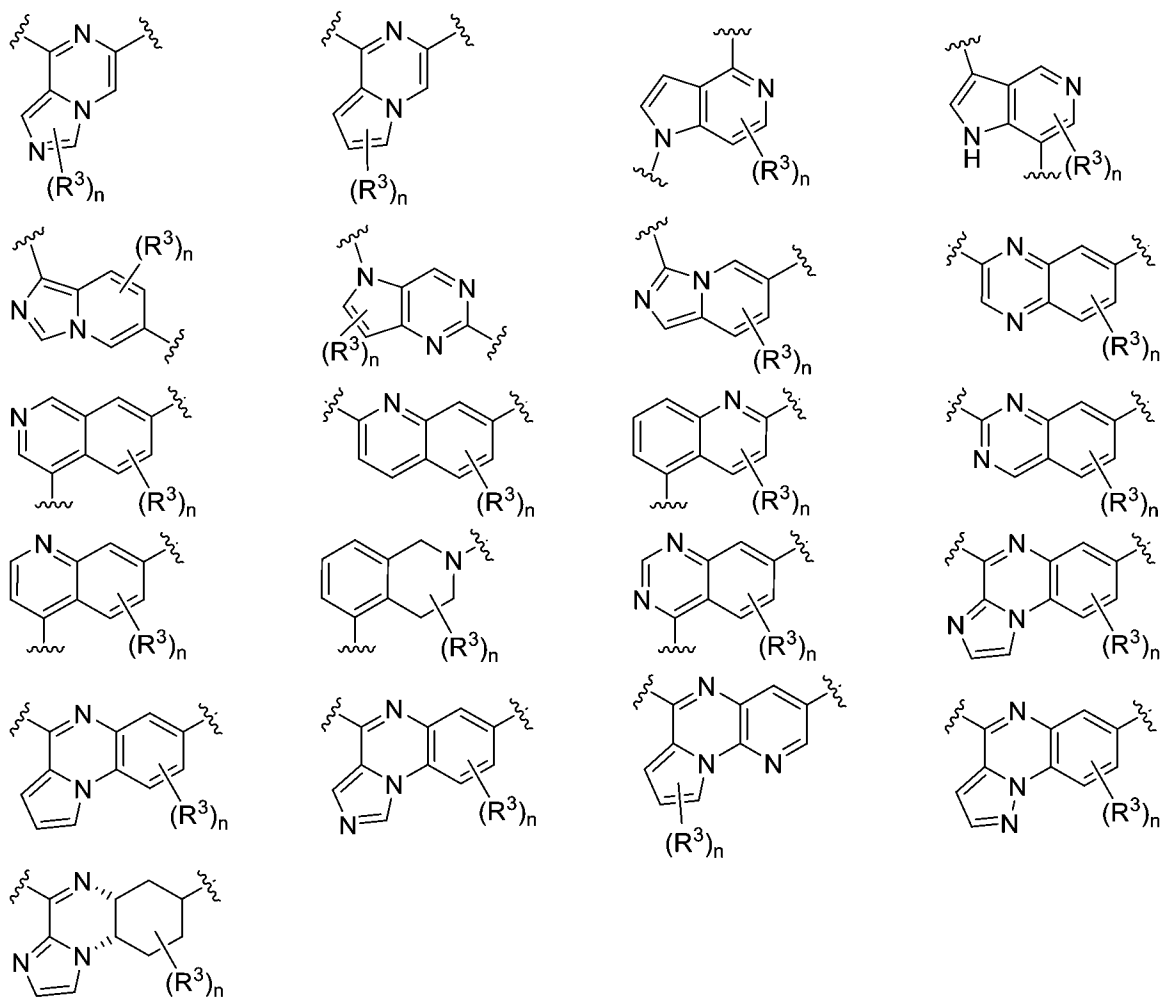
【1284】 2. 根據實施例1之化合物，其中環A為具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的9員雙環雜芳基環。

【1285】 3. 根據實施例1之化合物，其中環A為具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的10員雙環雜芳基環。

【1286】 4. 根據實施例1之化合物，其中環A為具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的13員三環雜芳基環。

【1287】 5. 根據實施例1之化合物，其中環A係選自



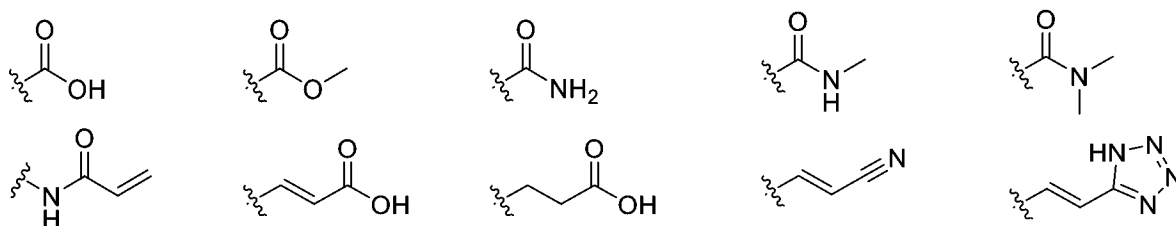


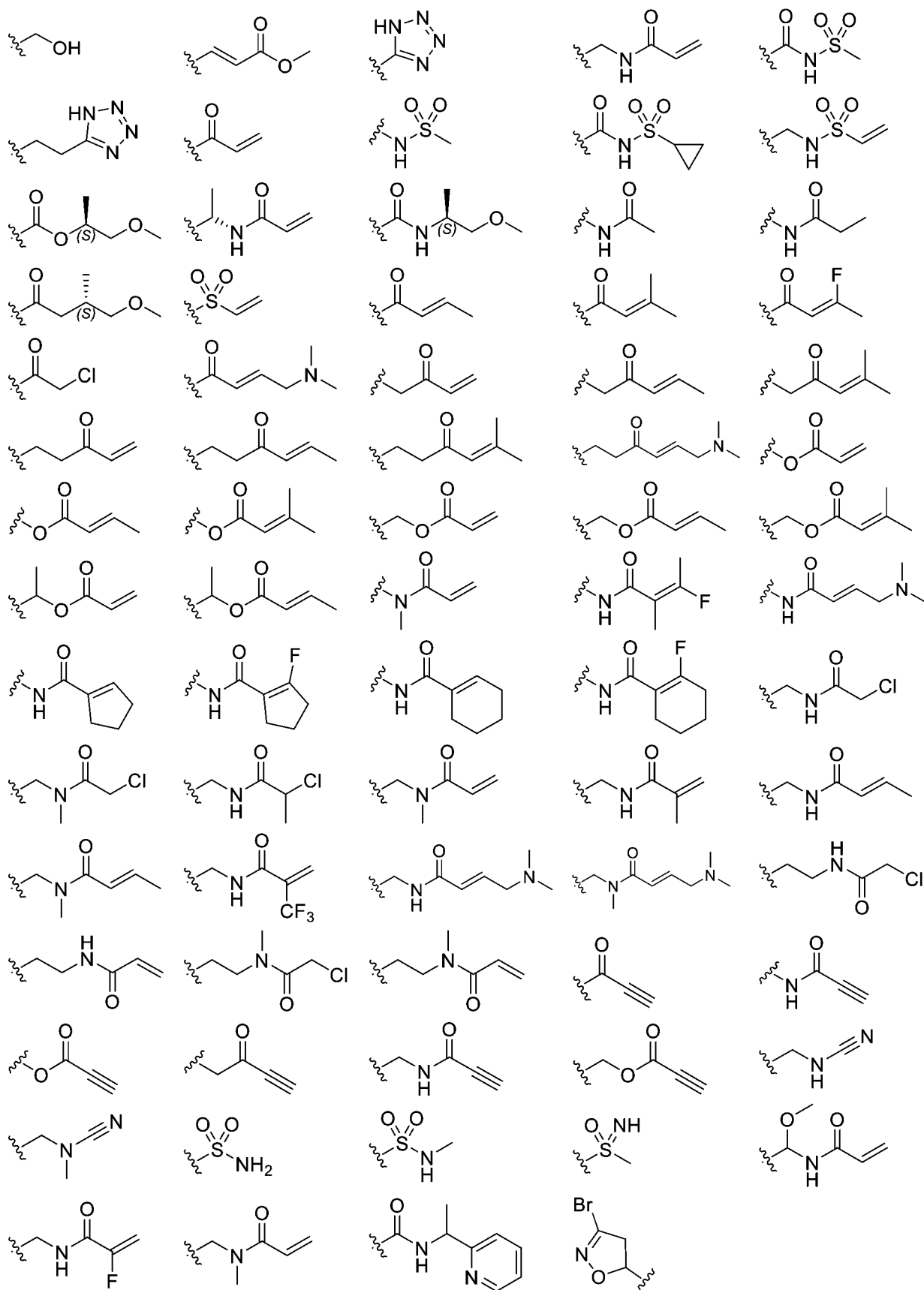
**[1288]** 6. 根據實施例 1-5 中任一項之化合物，其中  $R^1$  係選自 OR、CN、C(O)R、C(O)OR、C(O)N(R)<sub>2</sub>、N(R)C(O)R、C(O)N(R)SO<sub>2</sub>R、N(R)SO<sub>2</sub>R 或視情況經取代之基團，該基團係選自 C<sub>1-6</sub> 脂族基及具有 1-4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的 5 至 6 員雜芳基環。

**[1289]** 7. 根據實施例 6 之化合物，其中  $R^1$  為 C(O)OR。

**[1290]** 8. 根據實施例 6 之化合物，其中  $R^1$  為 N(R)C(O)R。

**[1291]** 9. 根據實施例 6 之化合物，其中  $R^1$  係選自 -CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、





【1292】 10. 根據實施例1-8中任一項之化合物，其中 $R^2$ 為視情況經取代之苯基。

【1293】 11. 根據實施例1-8中任一項之化合物，其中 $R^2$ 為視情況經取代之具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至10員螺環雜環。

【1294】 12. 根據實施例1-8中任一項之化合物，其中 $R^2$ 為視情況經取代之具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和6至10員雙環雜環。

【1295】 13. 根據實施例1-8中任一項之化合物，其中 $R^2$ 為OR。

【1296】 14. 根據實施例1-8中任一項之化合物，其中 $R^2$ 為 $N(R)_2$ 。

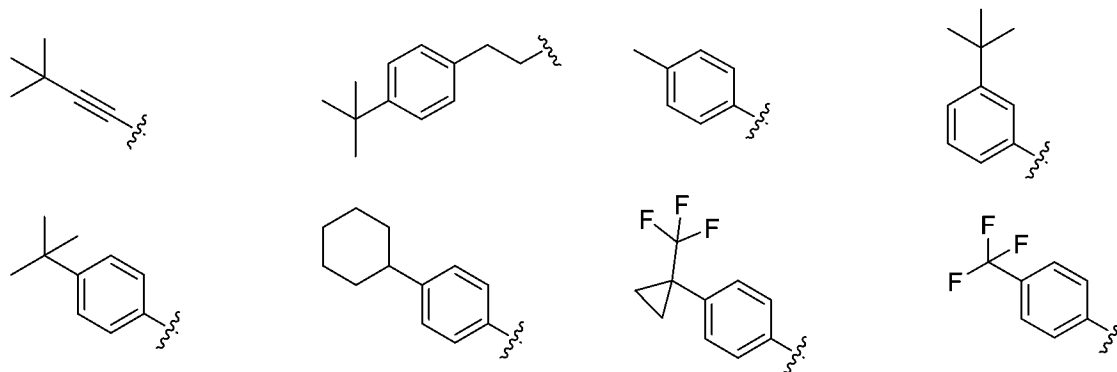
【1297】 15. 根據實施例1-8中任一項之化合物，其中 $R^2$ 為視情況經取代之3至6員飽和或部分不飽和碳環。

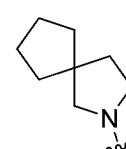
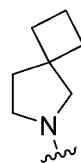
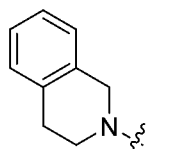
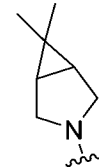
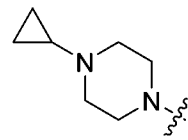
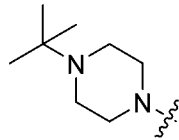
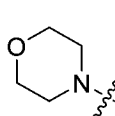
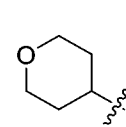
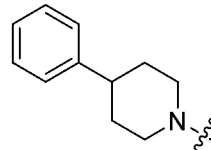
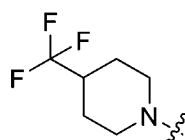
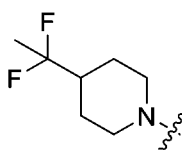
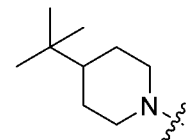
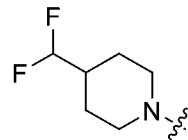
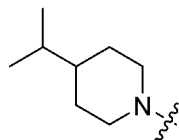
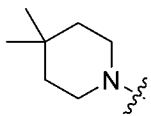
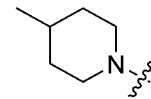
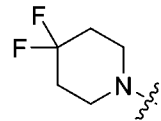
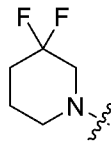
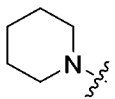
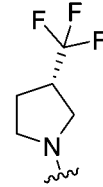
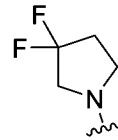
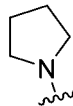
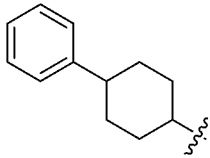
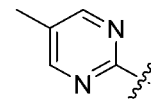
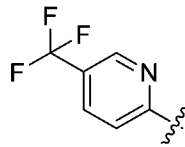
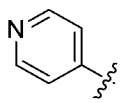
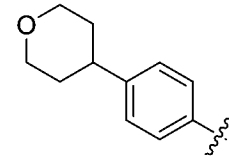
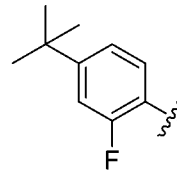
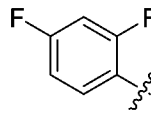
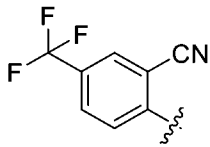
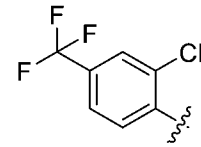
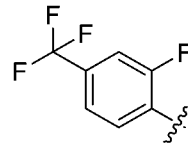
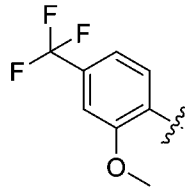
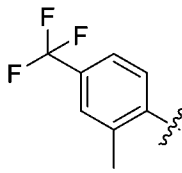
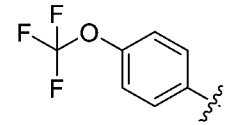
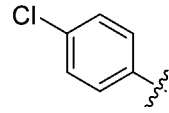
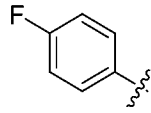
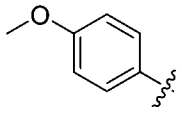
【1298】 16. 根據實施例1-8中任一項之化合物，其中 $R^2$ 為視情況經取代之具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環。

【1299】 17. 根據實施例1-8中任一項之化合物，其中 $R^2$ 為視情況經取代之具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和3至6員雜環。

【1300】 18. 根據實施例1-8中任一項之化合物，其中 $R^2$ 為視情況經取代之 $C_{1-6}$ 脂族基。

【1301】 19. 根據實施例1-8中任一項之化合物，其中 $R^2$ 係選自 環丙基、環丁基、環己基、三氟甲基、苯基、

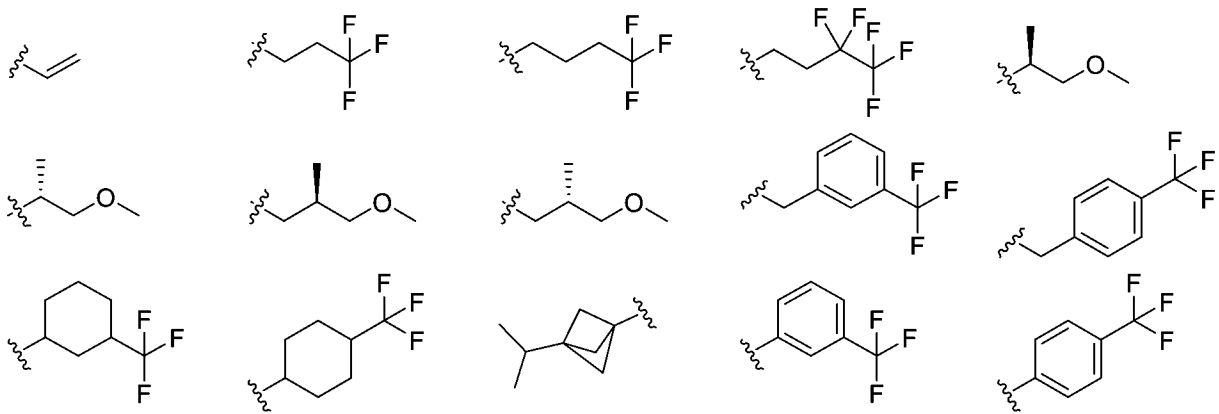




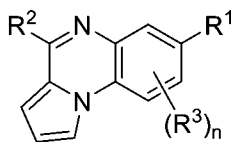
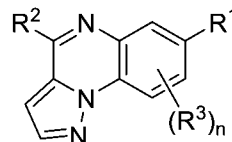
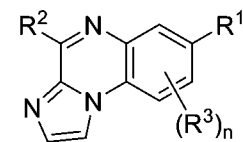
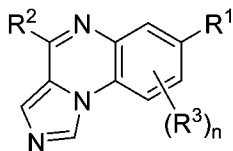
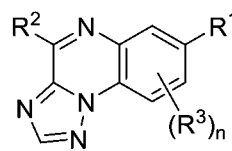
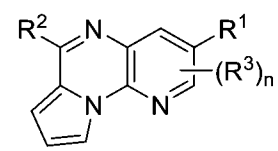
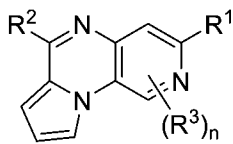
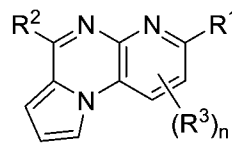
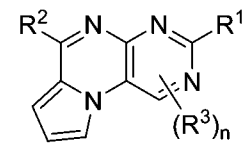
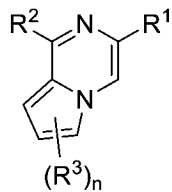
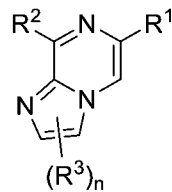
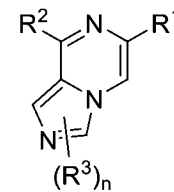
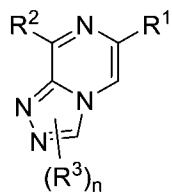
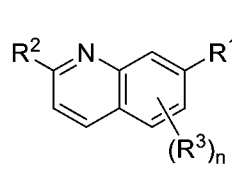
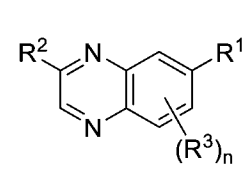


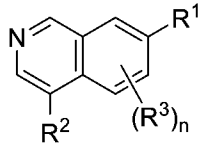
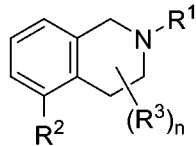
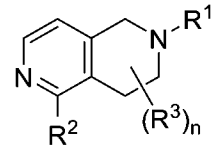
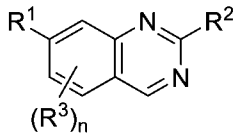
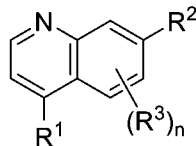
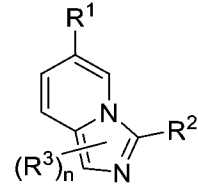
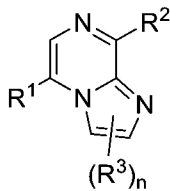
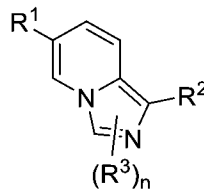
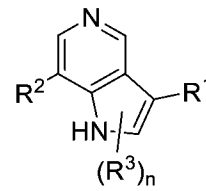
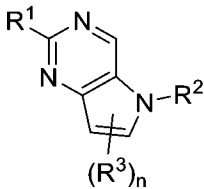
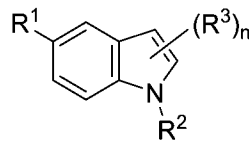


群：H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、環丙基、



【1306】 24. 根據實施例1之化合物，其中該化合物係選自式**I-a**、**I-b**、**I-c**、**I-d**、**I-e**、**I-f**、**I-g**、**I-h**、**I-i**、**I-j**、**I-k**、**I-l**、**I-m**、**I-n**、**I-o**、**I-p**、**I-q**、**I-r**、**I-s**、**I-t**、**I-u**、**I-v**、**I-w**、**I-x**、**I-y**及**I-z**：

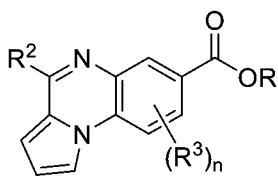
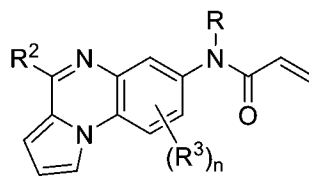
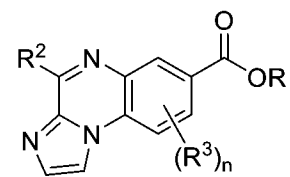
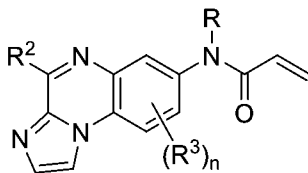
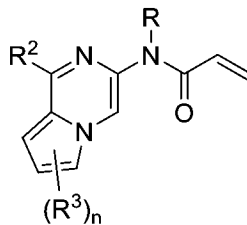
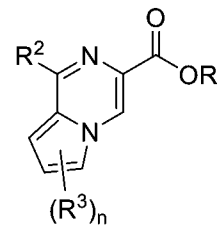
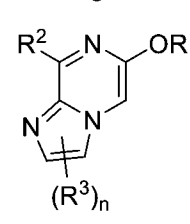
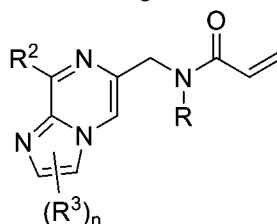
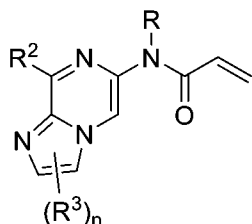
**I-a****I-b****I-c****I-d****I-e****I-f****I-g****I-h****I-i****I-j****I-k****I-l****I-m****I-n****I-o**

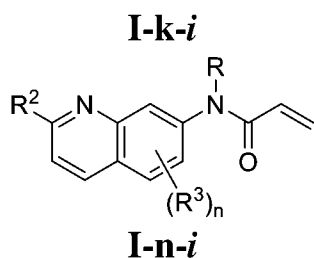
**I-p****I-q****I-r****I-s****I-t****I-u****I-v****I-w****I-x****I-y****I-z**

或其醫藥學上可接受之鹽。

【1307】 25. 根據實施例1之化合物，其中該化合物係選自式**I-a-i**、

**I-a-ii**、**I-c-i**、**I-c-ii**、**I-j-i**、**I-j-ii**、**I-k-i**、**I-k-ii**、**I-k-iii**及**I-n-i**：

**I-a-i****I-a-ii****I-c-i****I-c-ii****I-j-i****I-j-ii**

**I-k-ii****I-k-iii**

或其醫藥學上可接受之鹽。

**【1308】** 26. 一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含根據實施例1-25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載劑、佐劑或媒劑。

**【1309】** 27. 一種抑制生物樣品或患者中之TEAD轉錄因子或其突變體之活性的方法，該方法包括使該生物樣品接觸或向患者投與根據實施例1-25中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的步驟。

**【1310】** 28. 一種治療與TEAD相關之疾病或病症之方法，該方法包括向有需要之患者投與根據實施例1-25中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的步驟。

**【1311】** 29. 根據實施例28之方法，其中該與TEAD相關之疾病或病症為增殖性疾病。

**【1312】** 30. 根據實施例29之方法，其中該增殖性疾病為癌症。

**【1313】** 31. 根據實施例30之方法，其中該癌症係選自血液癌症、淋巴瘤、骨髓瘤、白血病、神經癌、皮膚癌、乳癌、前列腺癌、結腸直腸癌、肺癌、頭頸癌、胃腸癌、肝癌、胰臟癌、生殖泌尿道癌、骨癌、腎癌及血管癌。

**【1314】** 32. 根據實施例28-31中任一項之方法，該方法進一步包括共同投與至少一種RAS/MAPK路徑抑制劑。

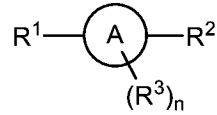
**【1315】** 33. 根據實施例32之方法，其中該RAS/MPAK路徑抑制劑

為KRAS抑制劑、RAF抑制劑、MEK抑制劑、ERK抑制劑、EGFR抑制劑  
或MAPK抑制劑。

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

一種式I'化合物，



I'

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的9至13員雙環或三環雜芳基環；

R<sup>1</sup>為鹵素、OR、N(R)<sub>2</sub>、CN、C(O)R、C(O)OR、C(O)N(R)<sub>2</sub>、C(O)N(R)L、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、SON(R)R、C(O)N(R)SO<sub>2</sub>R、OC(O)R、N(R)C(O)R、N(R)SO<sub>2</sub>R、N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>或視情況經取代之基團，該基團係選自C<sub>1-6</sub>脂族基，3至6員飽和或部分不飽和碳環，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；

L為視情況經取代之二價直鏈C<sub>2-12</sub>烴鏈，其中L之1-4個碳原子視情況且獨立地經選自-O-或-N(R)-之基團置換；

R<sup>2</sup>為OR、N(R)<sub>2</sub>或視情況經取代之基團，該基團係選自C<sub>1-6</sub>脂族基，3至6員飽和或部分不飽和碳環，4至12員飽和或部分不飽和橋聯雙環碳環，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和3至7員單環雜環，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和6至10員雙環雜環，具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至11員螺環雜環，苯基，具有1-4個獨立地選自

氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環，及具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員橋聯雙環雜環；

$R^3$ 為側氧基、鹵素、OR、 $N(R)_2$ 、SR、CN、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)N(R)_2$ 、 $SO_2N(R)_2$ 、 $OC(O)R$ 、 $N(R)C(O)R$ 、 $N(R)SO_2R$ 或視情況經取代之基團，該基團係選自 $C_{1-6}$ 脂族基，3至6員飽和或部分不飽和碳環，具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；

各R獨立地為氫或視情況經取代之基團，該基團係選自 $C_{1-6}$ 脂族基，3至6員飽和或部分不飽和碳環，4至6員飽和或部分不飽和橋聯雙環或螺環碳環，具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和3至6員雜環，苯基，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；或：

同一氮原子上之兩個R基團可與其所連接之原子一起形成視情況經取代之具有0-1個選自氮、氧及硫之額外雜原子的飽和或部分不飽和3至6員雜環；及

n為0、1或2。

### 【請求項2】

如請求項1之化合物，其中環A為具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的9員雙環雜芳基環。

### 【請求項3】

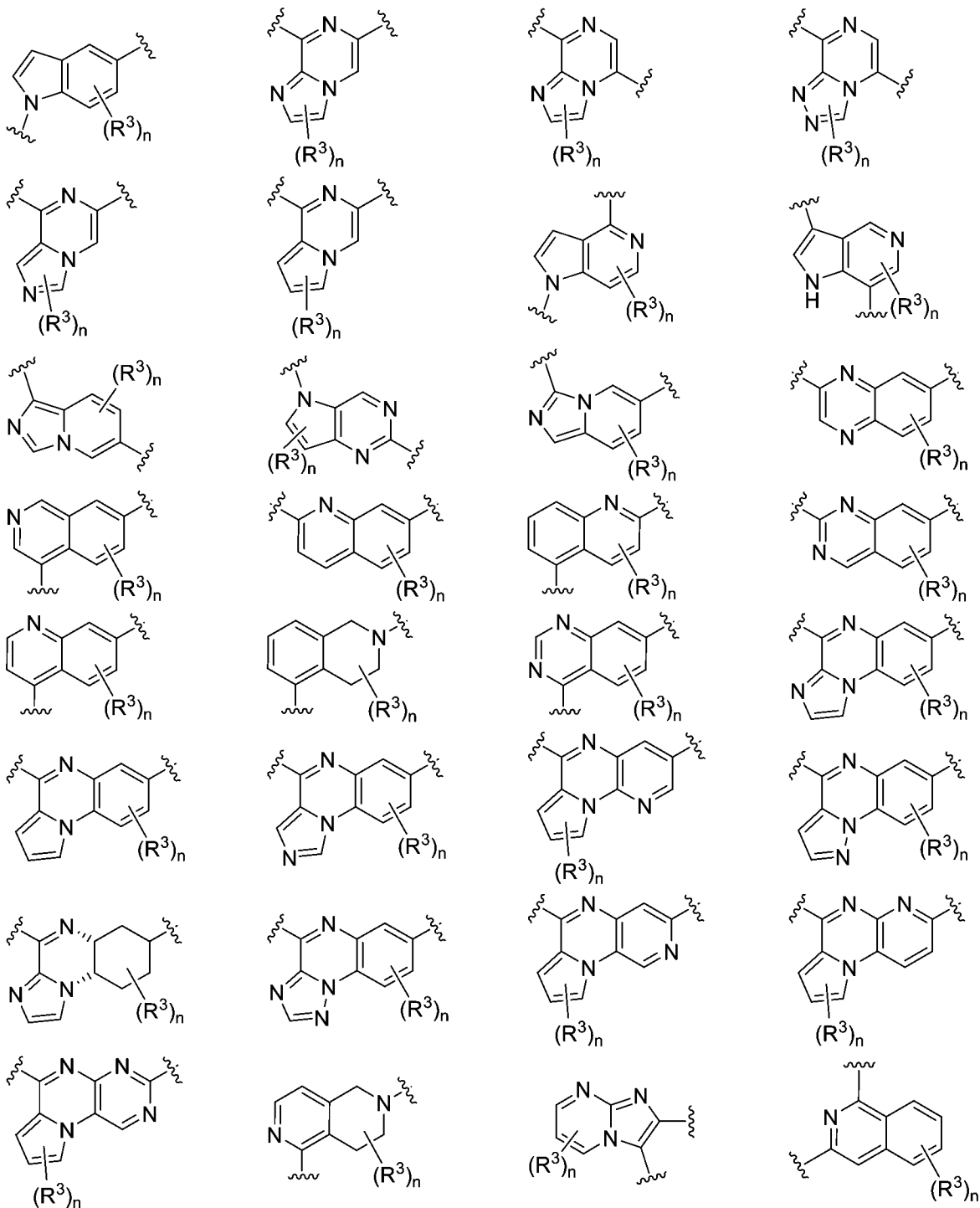
如請求項1之化合物，其中環A為具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的10員雙環雜芳基環。

## 【請求項4】

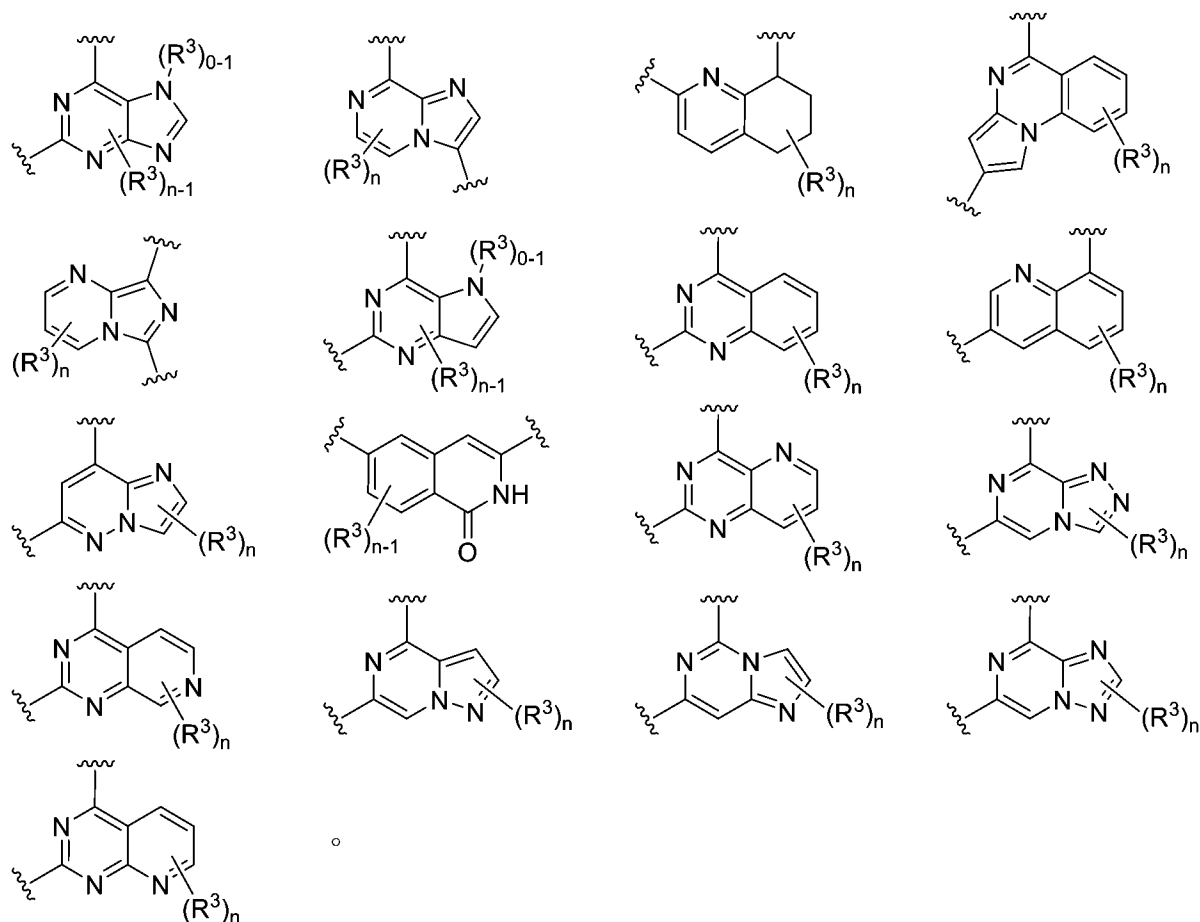
如請求項1之化合物，其中環A為具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的13員三環雜芳基環。

## 【請求項5】

如請求項1之化合物，其中環A係選自：







**【請求項6】**

如請求項1至5中任一項之化合物，其中 $R^1$ 係選自OR、CN、C(O)R、C(O)OR、C(O)N(R)<sub>2</sub>、C(O)N(R)L、SO<sub>2</sub>R、N(R)C(O)R、C(O)N(R)SO<sub>2</sub>R、N(R)SO<sub>2</sub>R、N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>或視情況經取代之基團，該基團係選自C<sub>1-6</sub>脂族基，3至6員飽和或部分不飽和碳環，及具有1-4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環。

**【請求項7】**

如請求項6之化合物，其中 $R^1$ 為C(O)OR。

**【請求項8】**

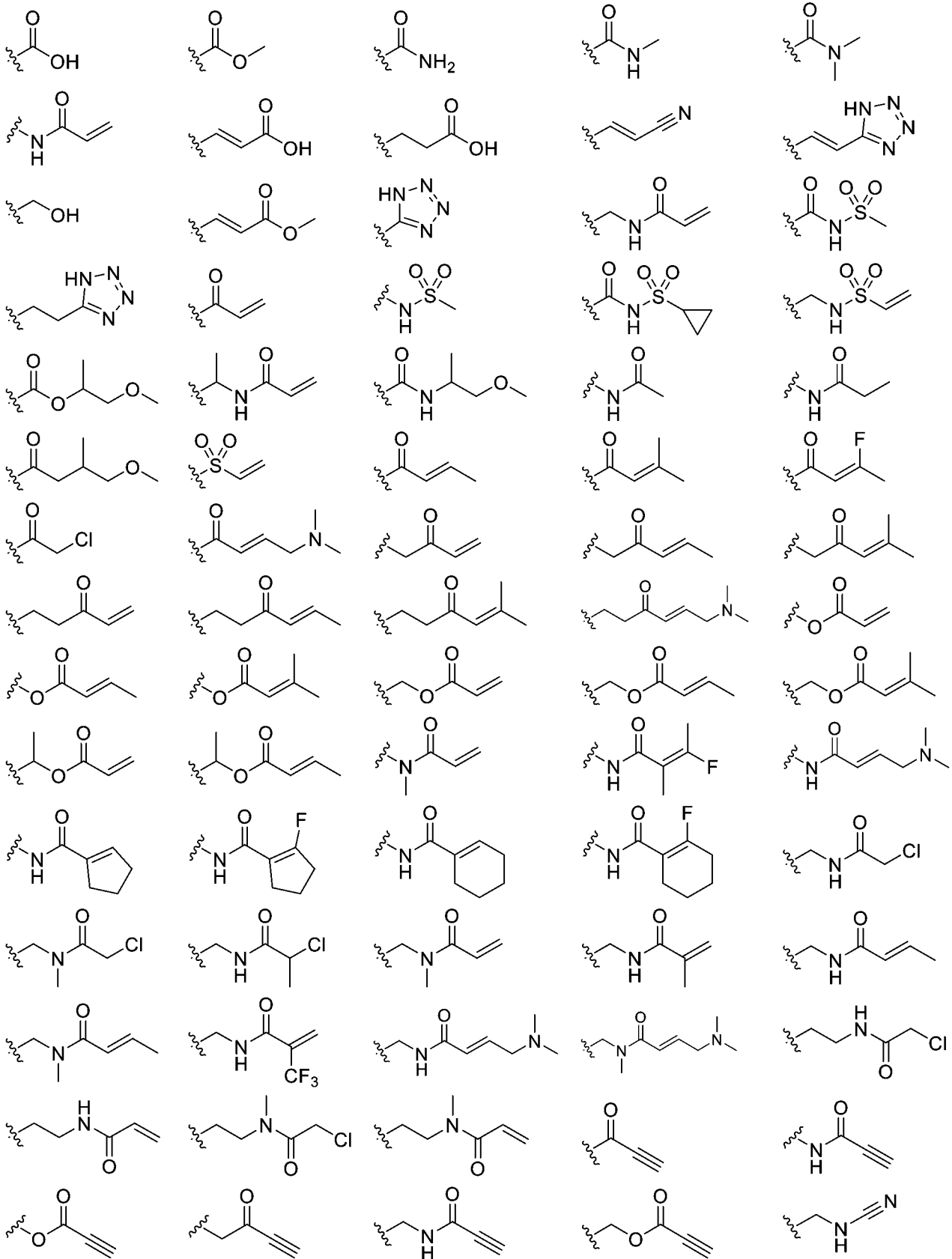
如請求項6之化合物，其中 $R^1$ 為N(R)C(O)R。

**【請求項9】**

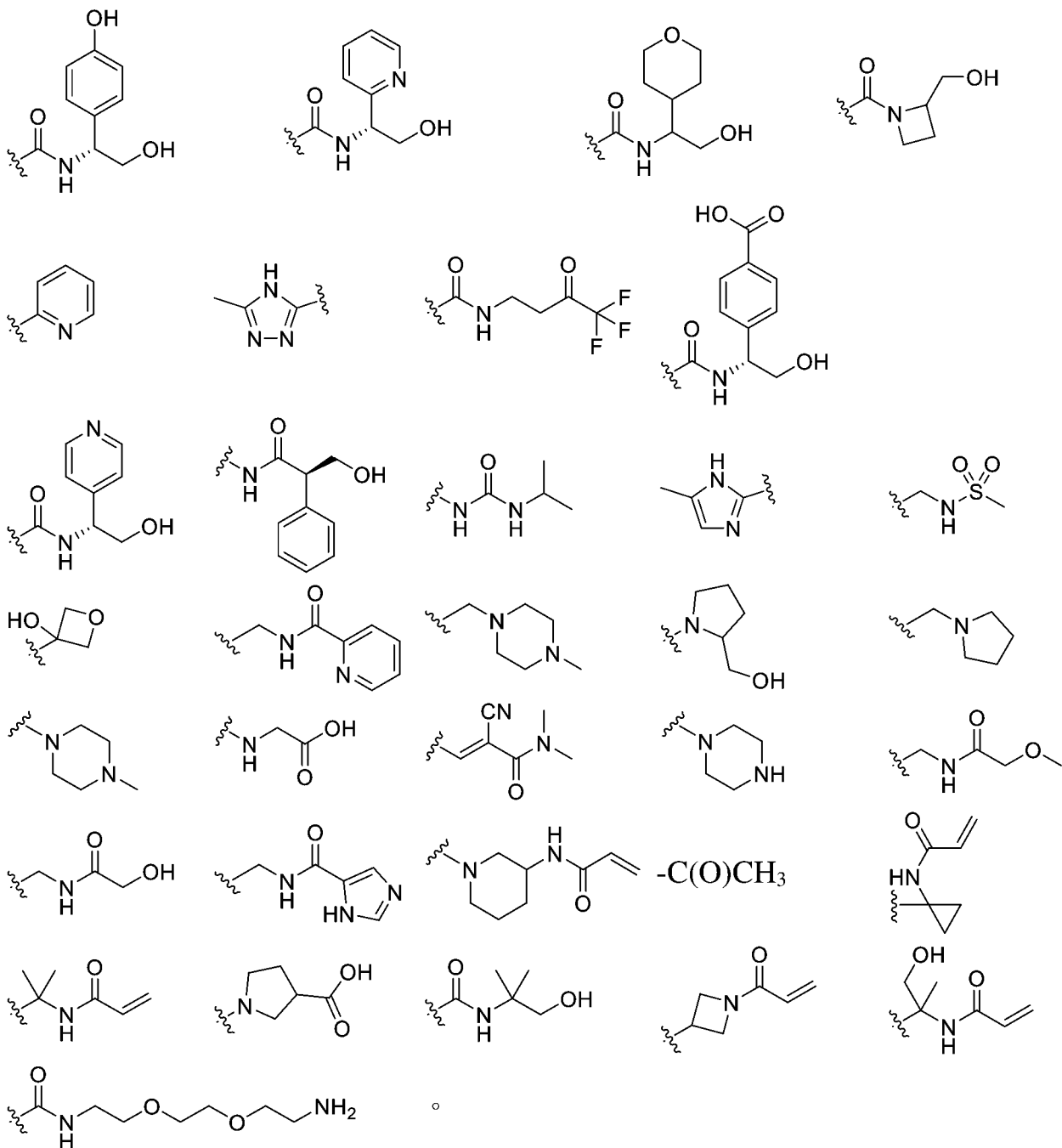
如請求項6之化合物，其中 $R^1$ 為視情況經取代之C<sub>1-6</sub>脂族基。

## 【請求項10】

如請求項6之化合物，其中R<sup>1</sup>係選自-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、







**【請求項11】**

如請求項1至10中任一項之化合物，其中 $R^2$ 為視情況經取代之苯基。

**【請求項12】**

如請求項1至10中任一項之化合物，其中 $R^2$ 為視情況經取代之具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至10員螺環雜環。

**【請求項13】**

如請求項1至10中任一項之化合物，其中 $R^2$ 為視情況經取代之具有1-2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和6至10員雙環雜環。

**【請求項14】**

如請求項1至10中任一項之化合物，其中 $R^2$ 為OR。

**【請求項15】**

如請求項1至10中任一項之化合物，其中 $R^2$ 為 $N(R)_2$ 。

**【請求項16】**

如請求項1至10中任一項之化合物，其中 $R^2$ 為視情況經取代之3至6員飽和或部分不飽和碳環。

**【請求項17】**

如請求項1至10中任一項之化合物，其中 $R^2$ 為視情況經取代之具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環。

**【請求項18】**

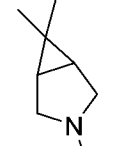
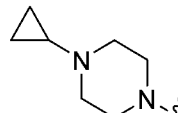
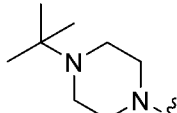
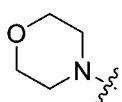
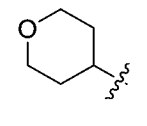
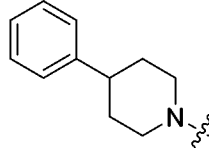
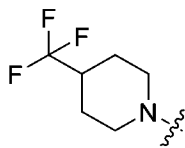
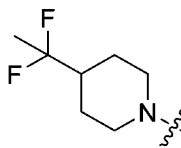
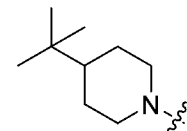
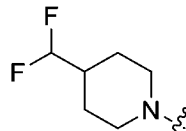
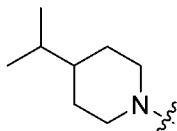
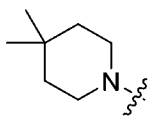
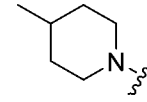
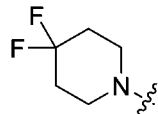
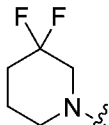
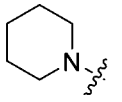
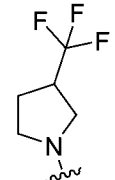
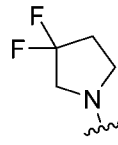
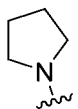
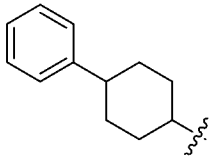
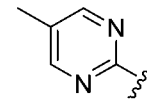
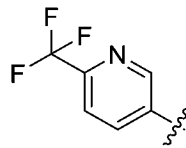
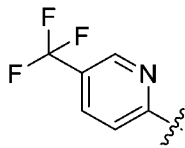
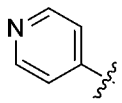
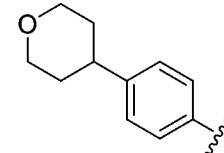
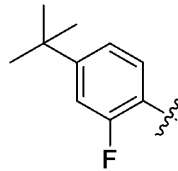
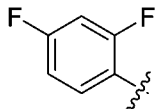
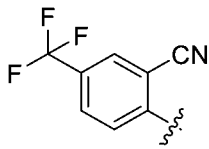
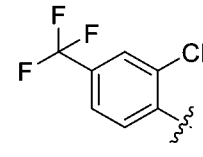
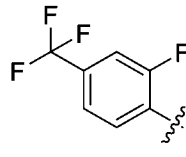
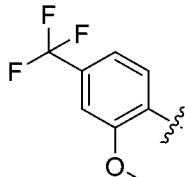
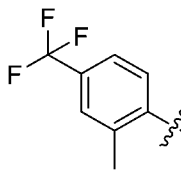
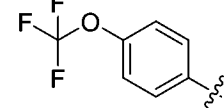
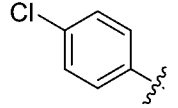
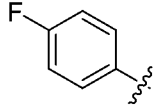
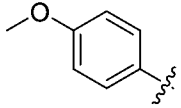
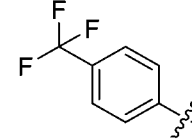
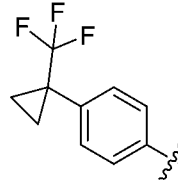
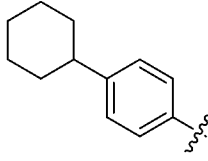
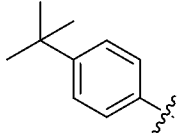
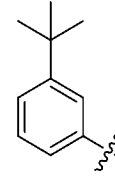
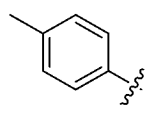
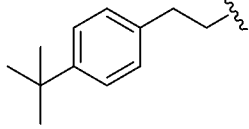
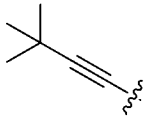
如請求項1至10中任一項之化合物，其中 $R^2$ 為視情況經取代之具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的飽和或部分不飽和3至6員雜環。

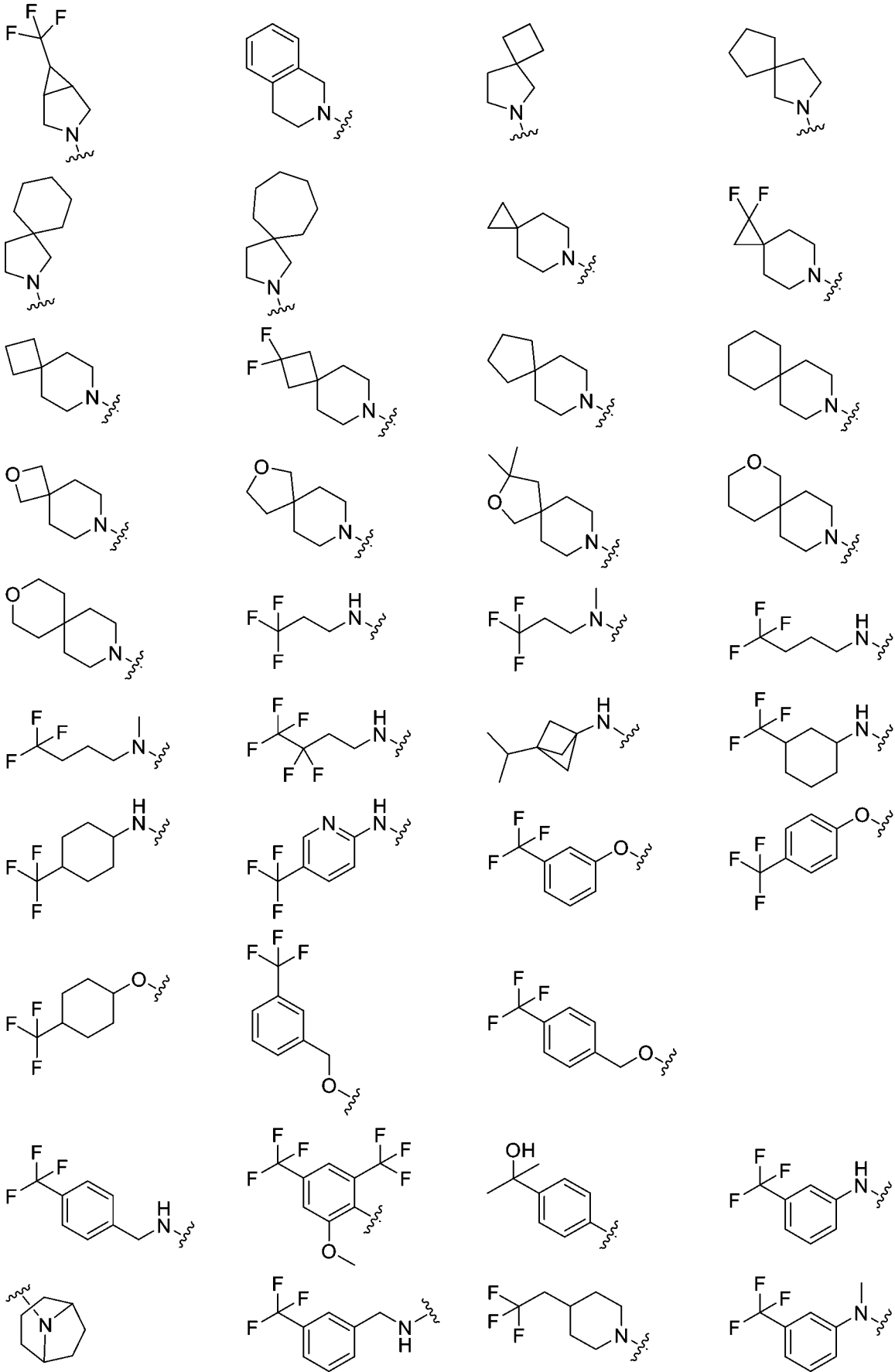
**【請求項19】**

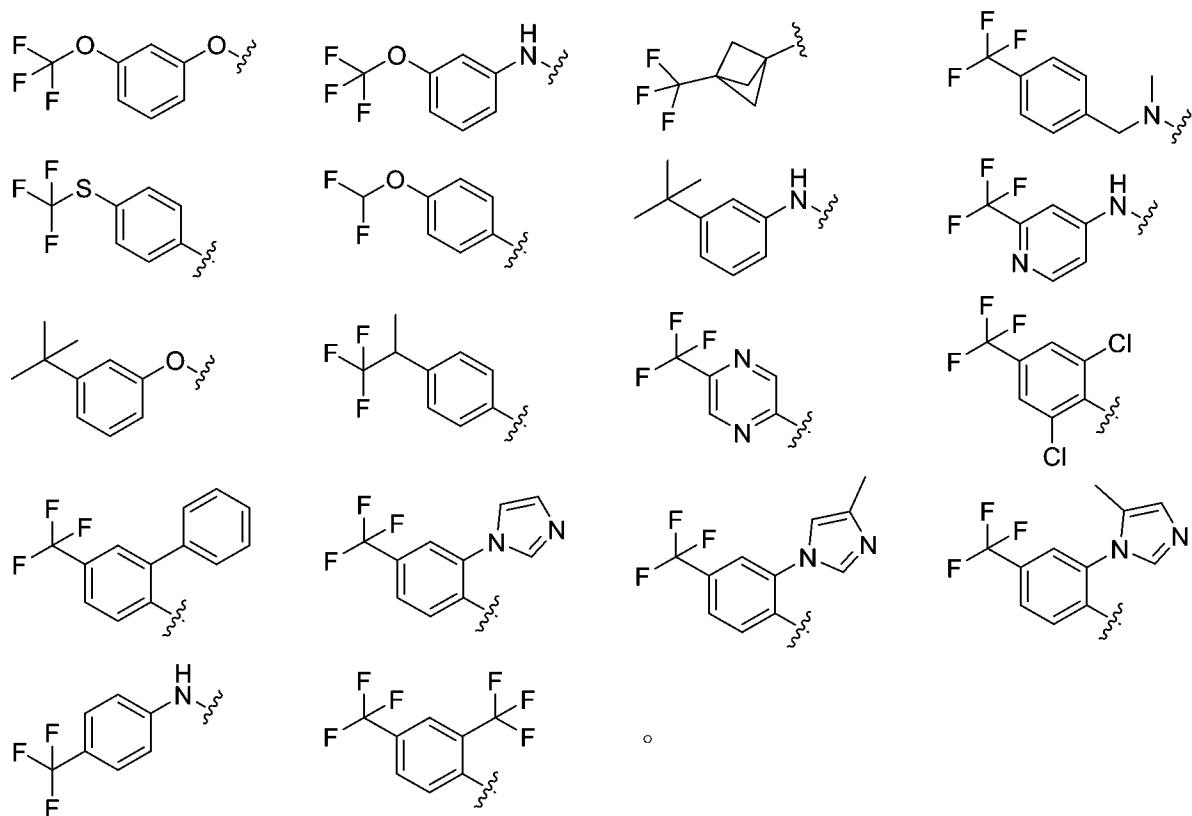
如請求項1至10中任一項之化合物，其中 $R^2$ 為視情況經取代之 $C_{1-6}$ 脂族基。

**【請求項20】**

如請求項1至10中任一項之化合物，其中 $R^2$ 係選自環丙基、環丁基、環己基、三氟甲基、苯基、







### 【請求項21】

如請求項1至20中任一項之化合物，其中 $R^3$ 係選自鹵素、OR、 $N(R)C(O)R$ 及視情況經取代之 $C_{1-6}$ 脂族基。

### 【請求項22】

如請求項1至21中任一項之化合物，其中R為氫或視情況經取代之基團，該基團係選自 $C_{1-6}$ 脂族基、3至6員飽和或部分不飽和碳環、4至6員飽和或部分不飽和橋聯雙環或螺環碳環，及苯基。

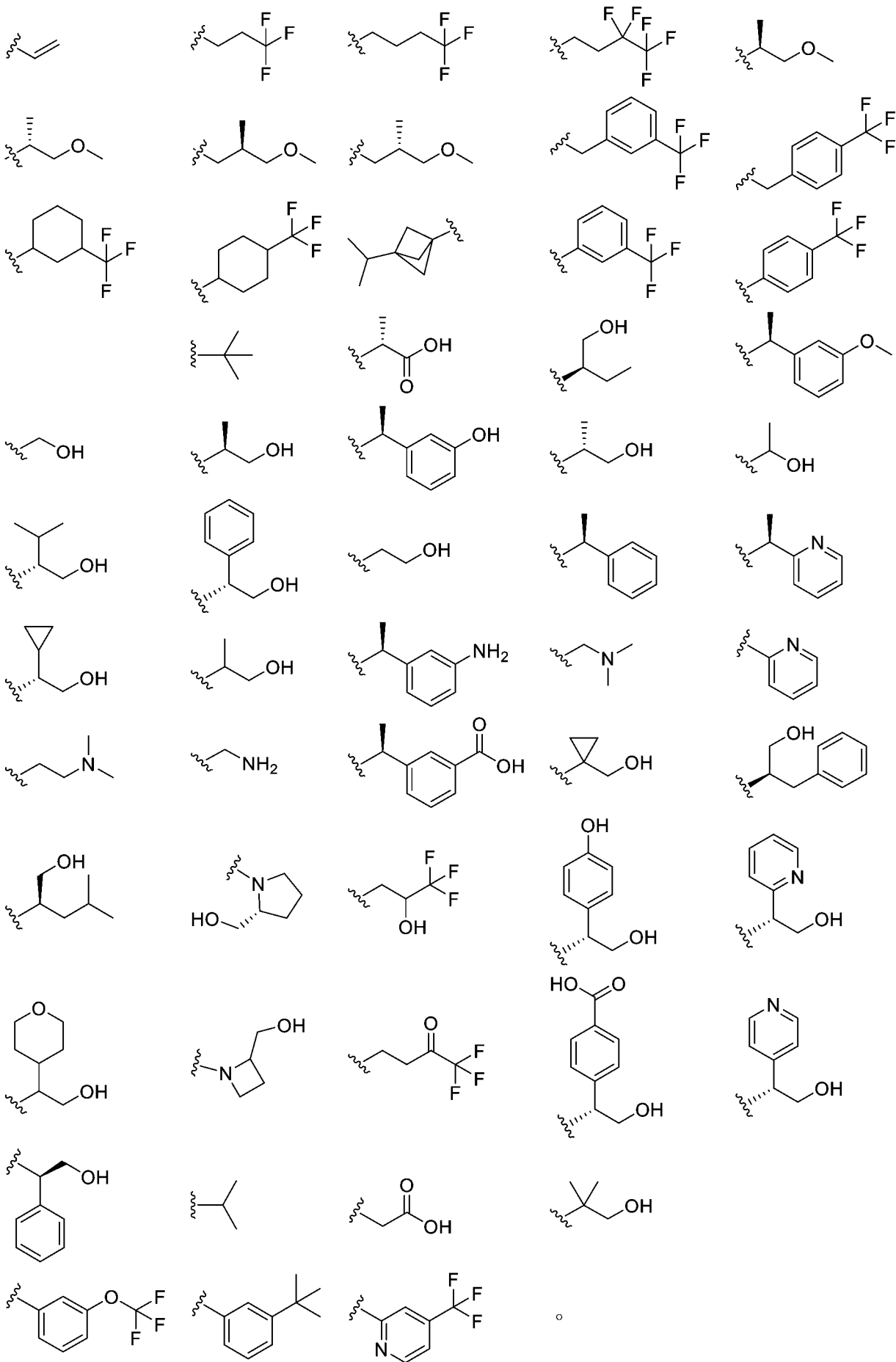
### 【請求項23】

如請求項1至21中任一項之化合物，其中R係選自氫及視情況經取代之 $C_{1-4}$ 脂族基。

### 【請求項24】

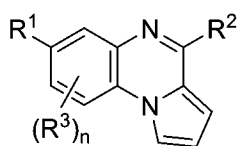
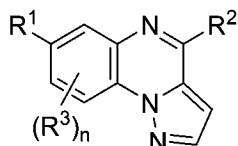
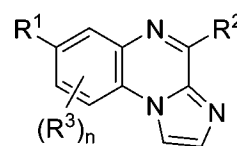
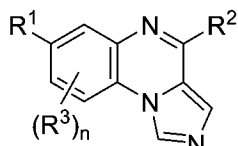
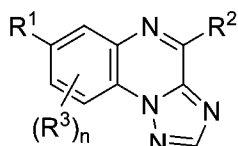
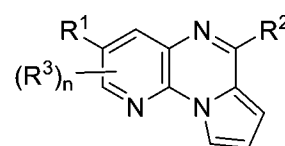
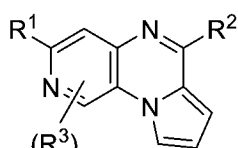
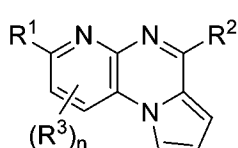
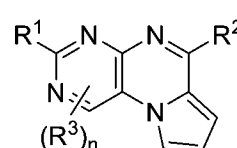
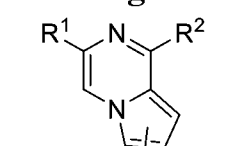
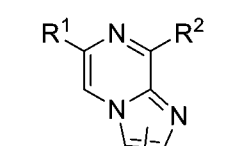
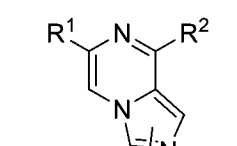
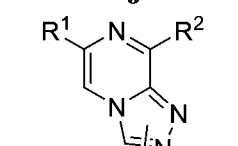
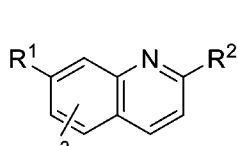
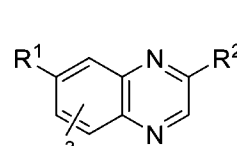
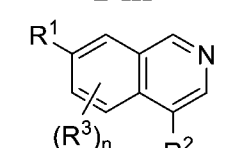
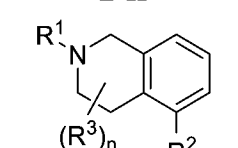
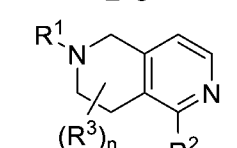
如請求項1至21中任一項之化合物，其中R係選自由以下組成之群：  
H、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、環丙基、

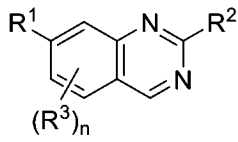




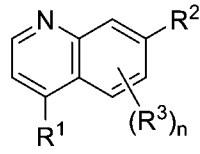
## 【請求項25】

如請求項1之化合物，其中該化合物係選自式**I-a**、**I-b**、**I-c**、**I-d**、**I-e**、**I-f**、**I-g**、**I-h**、**I-i**、**I-j**、**I-k**、**I-l**、**I-m**、**I-n**、**I-o**、**I-p**、**I-q**、**I-r**、**I-s**、**I-t**、**I-u**、**I-v**、**I-w**、**I-x**、**I-y**、**I-z**、**I-aa**、**I-bb**、**I-cc**、**I-dd**、**I-ee**、**I-ff**、**I-gg**、**I-hh**、**I-ii**、**I-jj**、**I-kk**、**I-ll**、**I-mm**、**I-nn**、**I-oo**、**I-pp**、**I-qq**、**I-rr**、**I-ss**及**I-tt**：

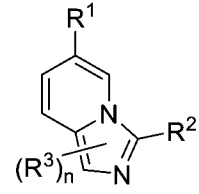
**I-a****I-b****I-c****I-d****I-e****I-f****I-g****I-h****I-i****I-j****I-k****I-l****I-m****I-n****I-o****I-p****I-q****I-r**



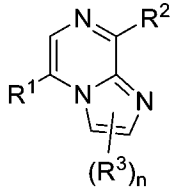
**I-s**



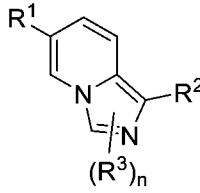
**I-t**



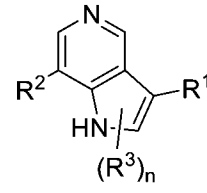
**I-u**



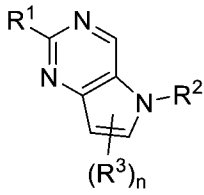
**I-v**



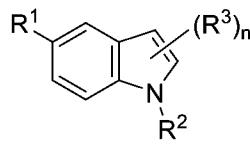
**I-w**



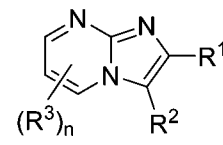
**I-x**



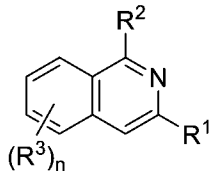
**I-y**



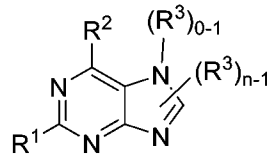
**I-z**



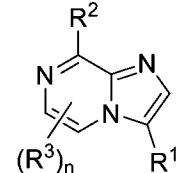
**I-aa**



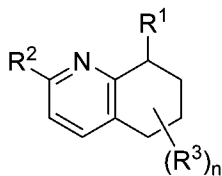
**I-bb**



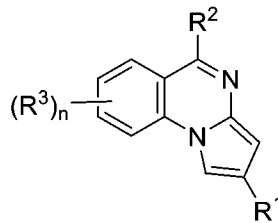
**I-cc**



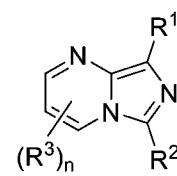
**I-dd**



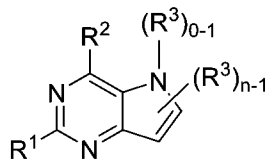
**I-ee**



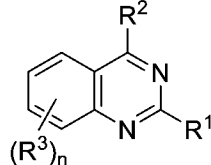
**I-ff**



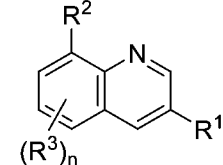
**I-gg**



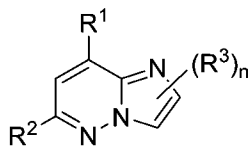
**I-hh**



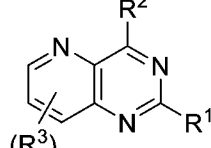
**I-ii**



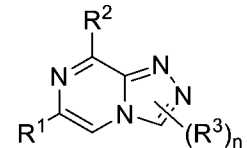
**I-jj**



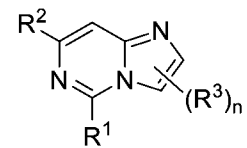
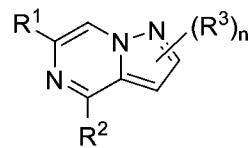
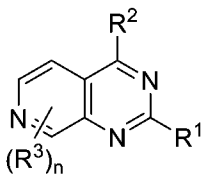
**I-kk**

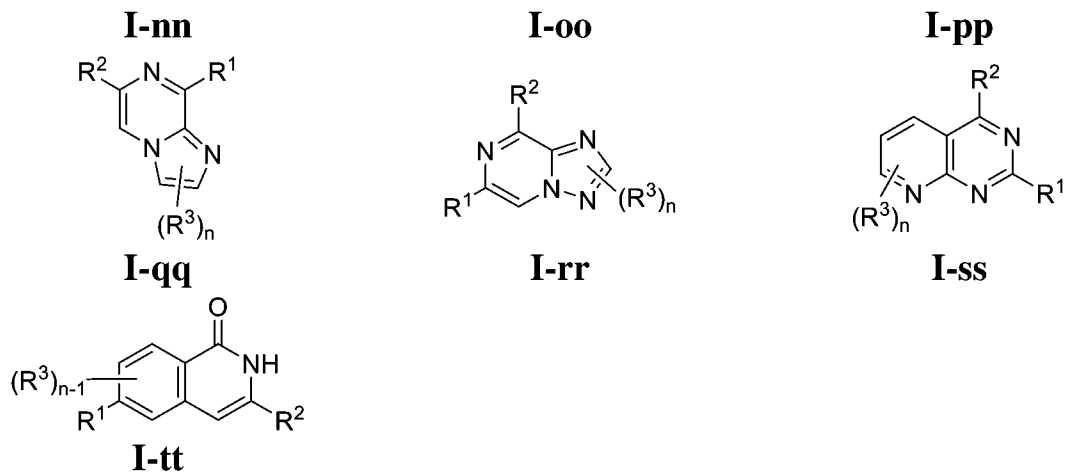


**I-ll**



**I-mm**

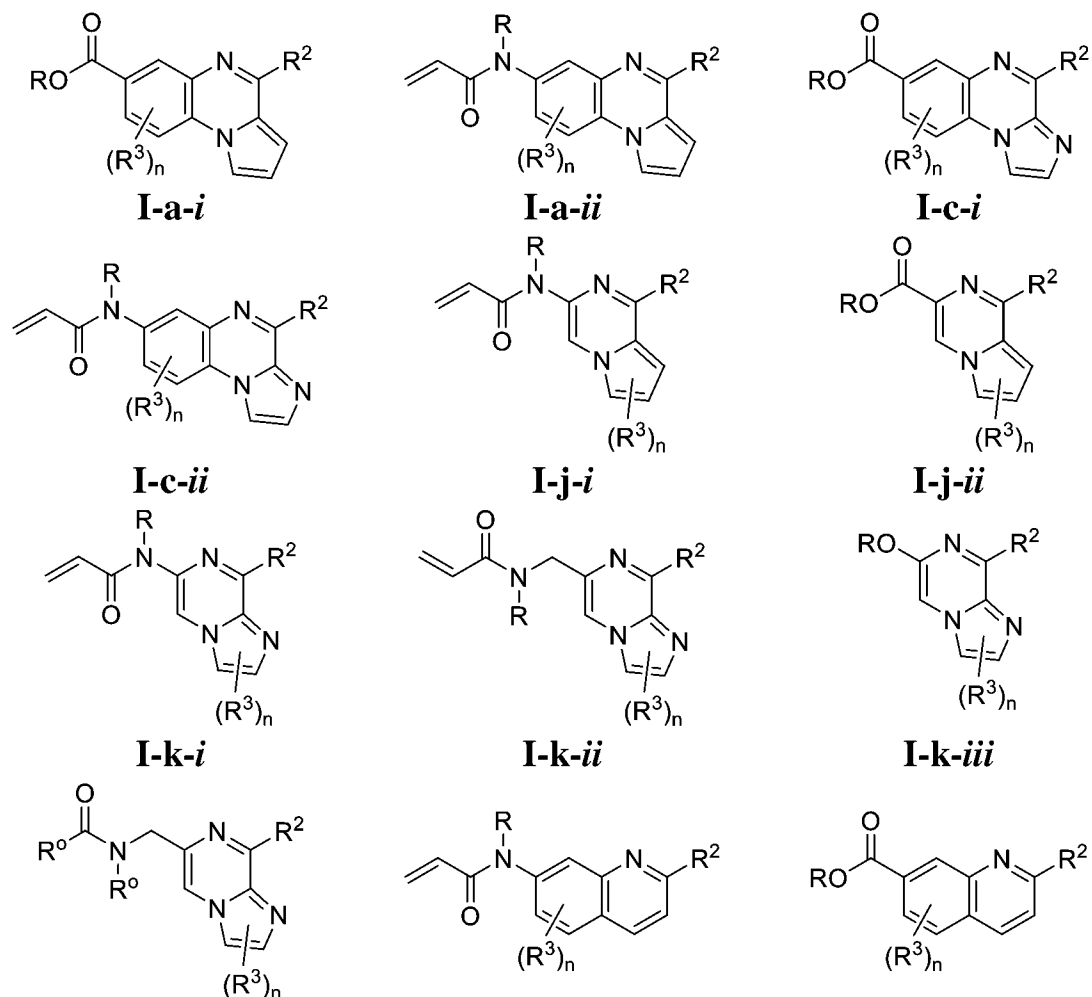


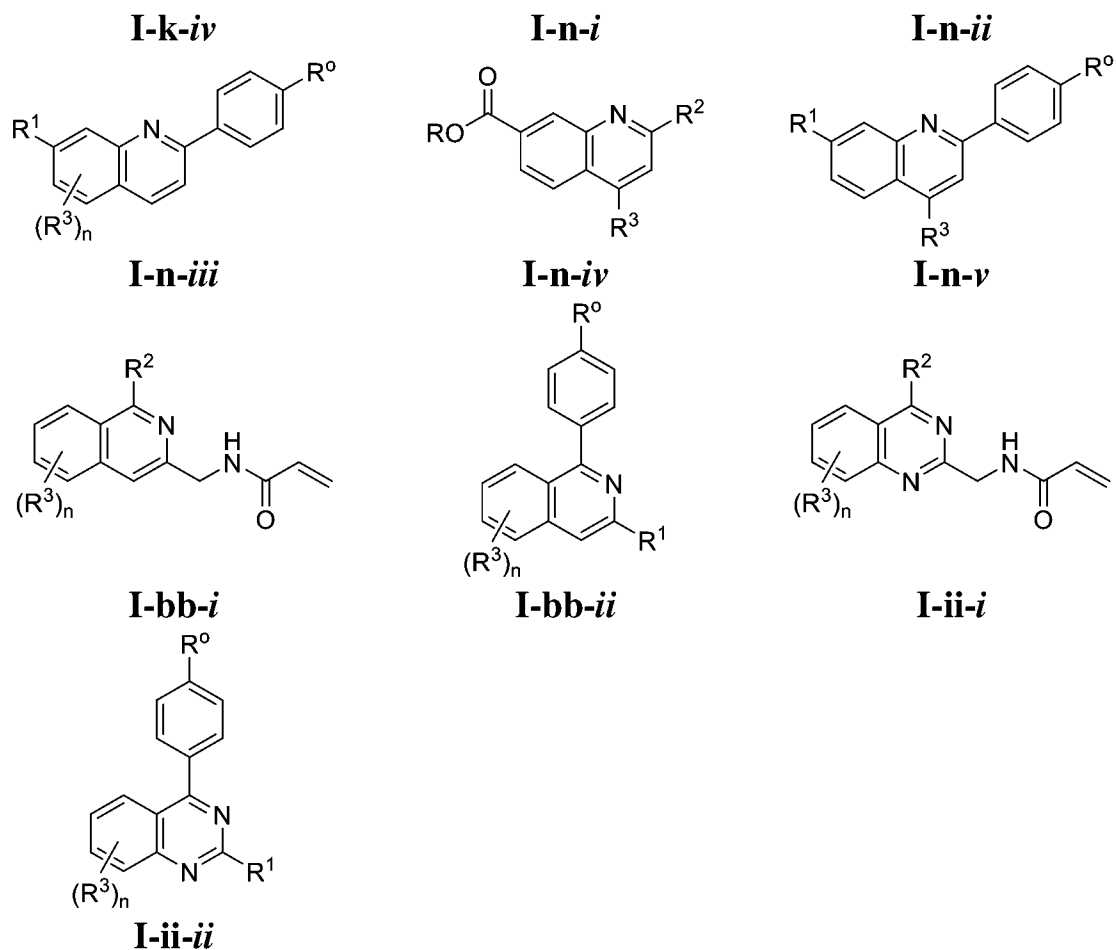


或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項26】

如請求項1之化合物，其中該化合物係選自式**I-a-i**、**I-a-ii**、**I-c-i**、**I-c-ii**、**I-j-i**、**I-j-ii**、**I-k-i**、**I-k-ii**、**I-k-iii**、**I-k-iv**、**I-n-i**、**I-n-ii**、**I-n-iii**、**I-n-iv**、**I-n-v**、**I-bb-i**、**I-bb-ii**、**I-ii-i**及**I-ii-ii**：





或其醫藥學上可接受之鹽。

**【請求項27】**

如請求項1之化合物，其中該化合物係選自化合物I-1至I-451或其醫藥學上可接受之鹽。

**【請求項28】**

一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含如請求項1至27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載劑、佐劑或媒劑。

**【請求項29】**

一種抑制生物樣品或患者中之TEAD轉錄因子或其突變體之活性的方法，該方法包括使該生物樣品接觸或向患者投與如請求項1至27中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的步驟。

**【請求項30】**

一種治療與TEAD相關之疾病或病症之方法，該方法包括向有需要之患者投與如請求項1至27中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的步驟。

**【請求項31】**

如請求項30之方法，其中該與TEAD相關之疾病或病症為增殖性疾病。

**【請求項32】**

如請求項31之方法，其中該增殖性疾病為癌症。

**【請求項33】**

如請求項32之方法，其中該癌症係選自血液癌症、淋巴瘤、骨髓瘤、白血病、神經癌、皮膚癌、乳癌、前列腺癌、結腸直腸癌、肺癌、頭頸癌、胃腸癌、肝癌、胰臟癌、生殖泌尿道癌、骨癌、腎癌及血管癌。

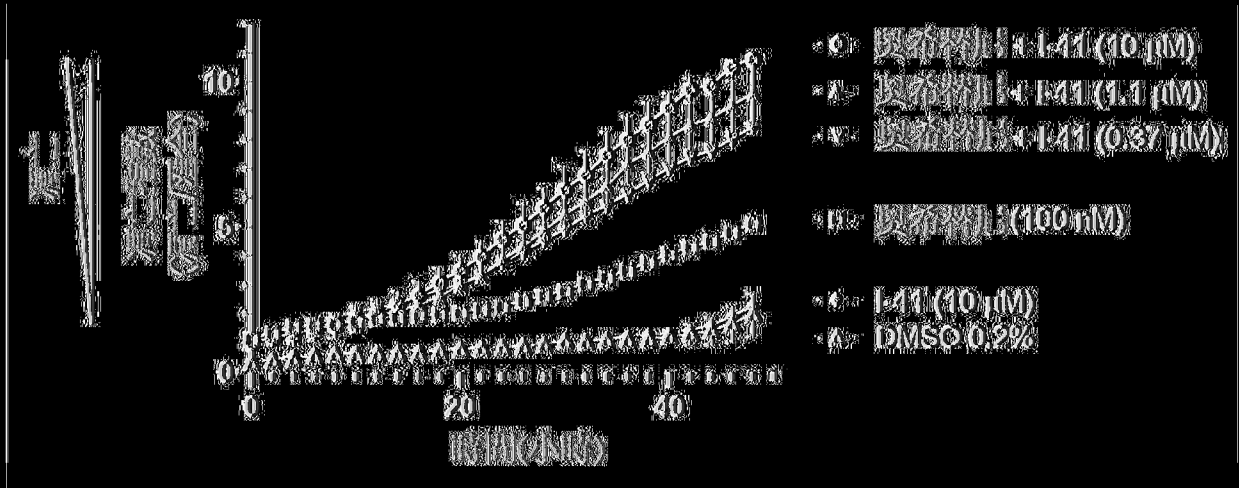
**【請求項34】**

如請求項30至33中任一項之方法，該方法進一步包括共同投與至少一種RAS/MAPK路徑抑制劑。

**【請求項35】**

如請求項34之方法，其中該RAS/MPAK路徑抑制劑為KRAS抑制劑、RAF抑制劑、MEK抑制劑、ERK抑制劑、EGFR抑制劑或MAPK抑制劑。

(發明圖式)



(圖 1)